

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения Российской академии наук

*На правах рукописи*

**Груздев Дмитрий Андреевич**

**ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ  
КИНЕТИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ РАЦЕМАТОВ,  
ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВ И НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора химических наук

*Научный консультант*  
доктор химических наук,  
профессор Краснов В.П.

**Екатеринбург – 2020**

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1</b> Аминокислоты и их аналоги в кинетическом разделении рацемических аминов (краткие литературные сведения) .....	10
<i>1.1 Кинетическое разделение. Общие сведения</i> .....	11
<i>1.2 Кинетическое разделение рацемических аминов в ходе     энантиоселективного ацилирования</i> .....	14
<i>1.3 Кинетическое разделение рацемических аминов в ходе     диастереоселективного ацилирования</i> .....	25
<b>ГЛАВА 2</b> Производные аминокислот и их структурные аналоги – диастереоселективные ацилирующие агенты в кинетическом разделении рацемических аминов .....	45
<i>2.1 Диастереоселективное ацилирование хлорангидами N-защищенных     (S)-аминокислот</i> .....	45
<i>2.2 Диастереоселективное ацилирование хлорангидами 2-арил-     пропионовых и 2-арилоксипропионовых кислот</i> .....	64
<i>2.3 Получение энантиомерно чистых аминов с помощью кинетического     разделения</i> .....	85
<b>ГЛАВА 3</b> Аминокислоты и их производные в синтезе конъюгатов пурина. . . . .	94
<i>3.1 Синтез конъюгатов пурина с аминокислотами</i> .....	94
<i>3.2 Синтез конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами</i> .....	101
<i>3.3 Синтез нуклеозидов на основе конъюгатов пурина с аминокислотами и     хиральными аминами</i> .....	110
<i>3.4 Биологическая активность синтезированных производных пурина</i> . . . . .	115
3.4.1 Антимикобактериальная активность конъюгатов пурина с аминокислотами .....	120
3.4.2 Противовирусная активность конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами .....	125
<b>ГЛАВА 4</b> Синтез и свойства карборансодержащих аминокислот. . . . .	129
<i>4.1 Получение и использование карбораниламинокислот (краткий обзор     литературных данных)</i> .....	129
4.1.1 Общие сведения .....	129
4.1.2 Карборансодержащие производные аминокислот с алкильной боковой цепью .....	130

4.1.3 Карборансодержащие производные полифункциональных природных аминокислот. . . . .	131
<b>4.2 Синтез карборансодержащих производных и аналогов природных аминокислот. . . . .</b>	<b>138</b>
<b>4.3 Исследование пьезоэлектрических свойств монокристаллов хиральных производных аминокислот. . . . .</b>	<b>149</b>
<b>ГЛАВА 5 Экспериментальная часть. . . . .</b>	<b>159</b>
<b>5.1 Материалы и методы. . . . .</b>	<b>159</b>
<b>5.2 Диастереоселективное ацилирование гетероциклических аминов . . . . .</b>	<b>162</b>
5.2.1 Диастереоселективное ацилирование хлорангидами N-защищенных аминокислот и родственных соединений . . . . .	162
5.2.2 Получение энантимерно чистых аминов . . . . .	233
<b>5.3 Синтез конъюгатов пурина . . . . .</b>	<b>252</b>
5.3.1 Синтез конъюгатов пурина с аминокислотами . . . . .	252
5.3.2 Синтез конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами. . . . .	296
5.3.3 Биологическое тестирование производных пурина. . . . .	316
<b>5.4 Синтез и изучение пьезоэлектрических свойств карборансодержащих аминокислот . . . . .</b>	<b>321</b>
5.4.1 Синтез карборансодержащих производных аминокислот. . . . .	321
5.4.2 Изучение пьезоэлектрических свойств карборансодержащих аминокислот. . . . .	350
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .</b>	<b>352</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .</b>	<b>354</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .</b>	<b>357</b>
<b>БЛАГОДАРНОСТЬ . . . . .</b>	<b>393</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Аминокислоты являются основой белков и незаменимы в метаболизме живых организмов. Широкие возможности применения аминокислот, их производных и аналогов в современном органическом синтезе, медицинской химии и науке о материалах обусловлены структурным разнообразием, высокой энантиомерной чистотой и широкими возможностями химической функционализации соединений данной группы.

Наличие разнообразных функциональных групп в молекуле и доступность в энантиомерно чистой форме, делают аминокислоты незаменимым сырьем для получения хиральных соединений сложной структуры, реагентов для разделения и дериватизации стереоизомеров, а также стереоселективных катализаторов. Несмотря на значительный прогресс в области получения энантиомерно чистых веществ, методы их синтеза, основанные на разделении рацемических смесей, требуют дальнейшего изучения. Дизайн и получение недорогих и легкодоступных энантиомерно чистых реагентов, пригодных для эффективного разделения рацематов, представляет актуальную задачу, которая может быть решена с использованием природных аминокислот и родственных соединений.

В число актуальных проблем создания эффективных лекарственных препаратов входят необходимость снижения токсичности ксенобиотиков и увеличения избирательности их доставки к биологическим мишеням. Биологически активные соединения, в структуре которых имеются остатки природных аминокислот, в особенности соединения со свободными карбоксильной и аминогруппами в альфа-положении, часто отличаются высокой биодоступностью, избирательностью действия и низкой токсичностью. Создание новых синтетических подходов к биологически активным агентам на основе аминокислот является одним из активно развивающихся приоритетных направлений современной медицинской химии.

Безвредность аминокислот для окружающей среды и доступность в энантиомерно чистом виде делают их привлекательной платформой для использования в составе материалов с диэлектрическими, оптическими и другими полезными свойствами. Однако, исследования в данном направлении находятся преимущественно на начальных этапах, что делает актуальным интерес к их активному развитию.

**Цель работы.** Целью диссертационного исследования является разработка



оригинальных подходов к созданию на основе аминокислот и родственных соединений новых хиральных реагентов, пригодных для получения энантиомерно чистых веществ – потенциальных лекарственных средств и функциональных материалов.

Достижение поставленной цели предусматривало решение ряда **задач**:

1) Сравнительное изучение диастереоселективного ацилирования хиральных гетероциклических аминов хлорангидами *N*-защищенных аминокислот и родственных соединений и разработка эффективных методов получения энантиомерно чистых аминов из рацематов.

2) Разработка подходов к функционализации природных гетероциклических соединений с использованием аминокислот и хиральных аминов, в том числе энантиомерно чистых, на примере синтеза конъюгатов пурина и 2-аминопурина.

3) Поиск среди впервые синтезированных соединений потенциальных противотуберкулезных и противовирусных агентов; выявление взаимосвязей между структурой и биологической активностью.

4) Разработка методов получения новых борсодержащих производных и аналогов аминокислот, основы потенциальных агентов для бор-нейтронозахватной терапии рака и перспективных материалов с уникальными свойствами.

5) Тестирование пьезоэлектрических свойств карборансодержащих производных аминокислот; выявление структурных факторов, лежащих в их основе.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.** Работа посвящена решению важной научно-прикладной проблемы: использованию природных аминокислот и их аналогов в качестве платформы для создания стереоселективных реагентов, пригодных для получения энантиомерно чистых соединений, дизайна биологически активных соединений и получения материалов с ценными физическими свойствами.

Впервые систематически изучены хлорангидриды ряда *N*-защищенных аминокислот и некоторых родственных соединений в качестве хиральных ацилирующих агентов для кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов. Использование широкого круга новых разделяющих агентов для кинетического разделения аминов позволило определить зависимость стереохимических результатов процесса от структуры реагентов и условий реакции.

Впервые осуществлено параллельное кинетическое разделение рацемического

амина с использованием пары разделяющих агентов, полученных на основе одного хирального предшественника, природной аминокислоты (*S*)-фенилаланина.

С использованием квантово-химических расчетов впервые удалось объяснить высокую стереоселективность ацилирования хиральных аминов хлорангидридами; получены свидетельства протекания реакции по синхронному  $S_N2$ -подобному механизму.

Разработаны методы синтеза новых конъюгатов пурина и 2-аминопурина с природными аминокислотами, дипептидами, а также хиральными гетероциклическими аминами. Разработаны способы получения энантимерно чистых конъюгатов пурина и методы определения их энантимерного состава. Полученные конъюгаты 2-аминопурина с аминокислотами и хиральными гетероциклическими аминами впервые использованы в качестве субстратов для хемо-энзиматического рибозилирования, дезоксирибозилирования и арабинозилирования.

Синтезирован ряд новых производных природных аминокислот, содержащих фрагмент 1,2-дикарба-клозо-додекаборана (карборана), в том числе планарно-хиральные аминокислоты и дипептиды. Некоторые планарно-хиральные производные клозо-карборана синтезированы нами в энантимерно чистом виде впервые. В работе изучены кристаллографические и пьезоэлектрические свойства хиральных карборансодержащих аминокислот. Впервые показано, что кристаллы некоторых полученных соединений обладают пьезоэлектрической активностью, превышающей таковую большинства органических соединений. Установлены структурные особенности кристаллической упаковки карборанил-производных аминокислот, обуславливающие пьезоэлектрическую активность.

**Практическая значимость работы.** В результате систематического изучения кинетического разделения с помощью производных аминокислот и соединений близкой структуры разработаны новые эффективные методы получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов (*R*)- и (*S*)-рядов, в том числе полупродуктов в синтезе препаратов, используемых в клинической практике, и соединений с потенциальной биологической активностью. Кинетическое разделение в ходе ацилирования положено в основу метода получения ключевого полупродукта в синтезе препарата Левофлоксацин и использовано для создания оригинальной отечественной технологии получения субстанции этого антибиотика.

Разработаны методы получения энантиомерно чистых конъюгатов пурина с хиральными аминокислотами и аминами. Использование эффективных и удобных с практической точки зрения подходов к получению производных и аналогов естественных метаболитов имеет большое значение для синтеза библиотек биологически активных соединений, востребованных современной медицинской химией. На примере полученных в работе пуринил-производных аминокислот и аминов показаны перспективы получения эффективных агентов для лечения социально значимых заболеваний, в том числе туберкулеза. Обнаружено, что некоторые из пуриносодержащих производных аминокислот обладают высокой ингибирующей активностью в отношении как лабораторного штамма *Mycobacterium tuberculosis*, так и клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью.

Среди новых конъюгатов пурина, содержащих фрагменты хиральных гетероциклических аминов, обнаружены соединения, проявляющие высокую активность в отношении вируса герпеса простого типа 1 (HSV-1), в том числе ацикловир-резистентного штамма. Сделаны выводы о взаимосвязи строения конъюгатов пурина с хиральными аминами и их активности в отношении HSV-1. Установлено, что противовирусная активность полученных соединений существенно зависит от пространственной конфигурации. Указанные результаты могут быть использованы для создания новых эффективных средств лечения вирусных заболеваний.

Синтез новых производных природных аминокислот, содержащих фрагмент *клозо*-карборана, в том числе энантиоцистых планарно-хиральных соединений является важным шагом на пути создания оригинального отечественного препарата для борнейтронозахватной терапии, современного комбинированного подхода к лечению онкологических заболеваний. Обнаруженная высокая пьезоэлектрическая активность хиральных *клозо*-карборанил-производных аминокислот указывает на высокий потенциал их использования в качестве основы для биосовместимых и безвредных для окружающей среды сенсоров, актюаторов и других микроэлектромеханических систем.

**Методы и методология исследования.** Синтез соединений осуществлен в лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза И.Я. Постовского УрО РАН (ИОС УрО РАН) (г. Екатеринбург) с использованием стандартного лабораторного оборудования и коммерчески доступных реагентов. Изучение биологической активности соединений проведено в Уральском научно-

исследовательском институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург) и научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ) (г. Москва) в соответствии с общепринятыми методами.

**Степень достоверности результатов исследования.** Физико-химический анализ соединений, синтезированных в работе, проведен с использованием оборудования центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» на базе ИОС УрО РАН. Исследование пьезоэлектрических свойств проведено в центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета (г. Екатеринбург).

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в планировании и организации исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении и обобщении результатов работы. Выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор участвовал в научном руководстве при подготовке диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук (С.А. Вакаров, 2016 г.), пяти дипломных работ по теме настоящего исследования.

**Основные положения и результаты, выносимые на защиту:**

– Метод синтеза энантиомерно чистых ацилирующих агентов – хлорангидридов *N*-защищенных аминокислот и близких по структуре хиральных кислот.

– Метод получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов, основанный на диастереоселективном ацилировании рацематов хлорангидридами *N*-защищенных аминокислот, 2-арилокси- и 2-арилпропионовых кислот.

– Методы получения производных пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 остатки аминокислот, дипептидов и хиральных гетероциклических аминов, в том числе энантиомерно чистых.

– Антимикобактериальная и антигерпетическая активность производных пурина, содержащих остатки аминокислот и хиральных гетероциклических аминов.

– Методы получения производных и аналогов природных аминокислот, содержащих фрагменты 1,2-дикарба-клозо-додекаборана (карборана). Методы синтеза энантиомерно чистых планарно-хиральных производных клозо-карборана и методы анализа их изомерного состава.

– Пьезоэлектрическая активность карборансодержащих производных аминокислот.

**Публикации и апробация работы.** По материалам диссертации опубликованы одна монография, 42 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Scopus и Web Of Science, включая три обзора. Получено три патента РФ на изобретения. Результаты работы представлены в виде устных и приглашенных докладов на 15 международных и 15 российских конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 393 страницах и включает 87 схем, 31 таблицу и 43 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (главы 2-4), экспериментальной части (глава 5), выводов и списка литературы (430 наименований).

**Глава 1 АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ АНАЛОГИ В КИНЕТИЧЕСКОМ  
РАЗДЕЛЕНИИ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ  
(Краткие литературные сведения)**

Разработка методов получения энантиомерно чистых соединений является одним из приоритетных направлений современной органической химии. Важность этой проблемы обусловлена, в первую очередь, исключительной ролью, которую играют оптически чистые соединения в процессе создания и использования новых лекарственных препаратов, современных средств защиты растений, а также материалов с ценными свойствами.

Бурное развитие синтетической органической химии, стереохимии, медицинской химии и науки о материалах обуславливает высокую потребность в энантиомерно чистых веществах. Известно, что энантиомеры хиральных биологически активных соединений проявляют разную, иногда противоположную, активность. Важным является также то, что разработка оригинальных методов синтеза стереоизомеров хиральных соединений способствует развитию новейших методов тонкого органического синтеза и глубокому пониманию особенностей механизмов химических и биохимических реакций.

Важнейшим природным источником энантиомерно чистых соединений являются аминокислоты. Со времени их открытия до 1970-х гг. они рассматривались преимущественно в качестве структурных фрагментов белков и других соединений пептидной природы, а также как нутриенты и компоненты питательных сред [1, 2]. Однако с развитием методов получения и анализа хиральных соединений возросло внимание к аминокислотам как к фундаменту для получения ценных хиральных строительных блоков, хиральных катализаторов и лигандов, материалов и т.д. [3-8].

Аминокислоты, их производные и аналоги являются незаменимым сырьем для получения хиральных биологически активных соединений. Они используются для получения простых по структуре хиральных строительных блоков. Кроме того, введение фрагментов природных аминокислот в структуру ксенобиотиков помогает снизить их токсичность и увеличить избирательность действия [9, 10].

Важной областью применения аминокислот и полученных на их основе хиральных соединений является асимметрический синтез. Аминокислоты и их производные используются в качестве основы для хиральных органокатализаторов,

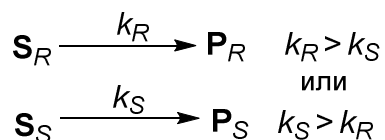
хиральных лигандов. Несмотря на активное развитие асимметрического синтеза в последние годы, методы, основанные на разделении рацематов, сохраняют очень важную роль в промышленном получении энантиомерно чистых соединений [11-13]. Производные аминокислот представляют значительный интерес в качестве хиральных разделяющих и дериватирующих агентов.

Энантиоселективное и диастереоселективное ацилирование аминов является простым и эффективным методом, открывающим возможности получения энантиомерно чистых соединений. В последние два десятилетия накоплен большой опыт исследования данных реакций, выявлены некоторые закономерности их протекания, найдены оригинальные приемы и методы реализации в промышленном масштабе. Сведения о стереоселективном ацилировании аминов и их производных были обобщены нами в монографии [14] и обзорах [15, 16].

### 1.1 Кинетическое разделение. Общие сведения

Оптическое кинетическое разделение (КР) рацематов – это химический процесс, в котором под действием хирального нерацемического агента (реагента, катализатора, растворителя и др.) один из энантиомеров образует продукт быстрее, чем другой [17, 18]. В данном разделе приведены краткие сведения о методе КР, необходимые для лучшего понимания представленной информации.

Эффективность КР определяется отношением констант скорости двух независимых реакций быстро и медленно реагирующих энантиомеров (схема 1), называемым фактором селективности,  $s = k_{\text{fast}} / k_{\text{slow}}$  [17, 19]. Для оценки эффективности процесса КР используют величины энантиомерного избытка ( $ee$ ) и/или диастереомерного избытка ( $de$ ) продуктов реакции и исходных веществ.



$\mathbf{S}_R$  и  $\mathbf{S}_S$  – ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеры субстрата;  $\mathbf{P}_R$  и  $\mathbf{P}_S$  – продукты, образующиеся из ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата, соответственно;

$k_R$  и  $k_S$  – константы скорости реакции ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата, соответственно

#### Схема 1

Величина фактора селективности  $s$  реакций первого или псевдопервого порядка может быть рассчитана по формуле [17, 20]:  $s = \frac{\ln[(1-C)(1-ee_s)]}{\ln[(1-C)(1+ee_s)]}$ , где  $C$  – степень превращения исходного рацемата (конверсия);  $ee_s$  – энантиомерный избыток

непрореагировавшего субстрата. Конверсия ( $C$ ) в произвольный момент времени может быть рассчитана по формуле:  $C = \frac{ee_S}{ee_S + ee_P}$ .

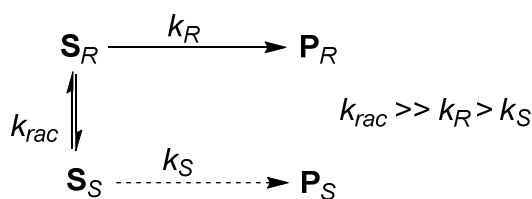
Идеальная ситуация складывается, когда в реакцию вступает только один из стереоизомеров, например,  $S_R$  ( $k_R \gg k_S$ ) (схема 1). Тогда при  $C = 50\%$  будет получена смесь, содержащая 50%  $P_R$  и 50%  $S_S$ . Такую смесь можно разделить и получить ( $S$ )-энантиомер субстрата и, в ряде случаев, ( $R$ )-энантиомер после дополнительных превращений продукта  $P_R$ .

Принято считать, что процесс КР может быть полезным с препаративной точки зрения в случаях, когда  $s > 10$ . Если величина  $s$  превышает 50, при конверсии, близкой к 50%, возможно выделить в оптически чистом виде и продукт реакции, и непрореагировавший субстрат [21, 22].

Достичь конверсии около 50% и избежать полного превращения рацемата удастся в результате подбора мольного соотношения субстрат–реагент или сокращения времени реакции до оптимального [17, 20].

Для того чтобы повысить селективность процесса и увеличить выход целевых продуктов, предложены и активно исследуются некоторые модификации метода КР, например, динамическое КР и параллельное КР.

Динамическое кинетическое разделение (ДКР) – разновидность метода КР, предусматривающая рацемизацию *in situ* медленно реагирующего изомера субстрата (схема 2).



$S_R$  и  $S_S$  – ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеры субстрата;  $P_R$  и  $P_S$  – продукты, образующиеся из ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата, соответственно;

$k_R$  и  $k_S$  – константы скорости реакции ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата, соответственно;

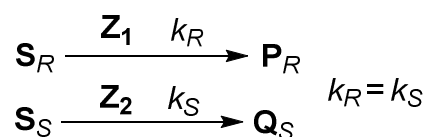
$k_{rac}$  – константа скорости рацемизации

### Схема 2

Если скорость рацемизации субстрата  $S$  значительно выше скорости образования продуктов  $P_R$  и  $P_S$ , а стереоселективность высока (например,  $k_{rac} \gg k_R \gg k_S$ ), то данный процесс, в принципе, может приводить к энантиомерно чистому продукту  $P_R$  с выходом до 100%. Исползованию метода ДКР для дерацемизации хиральных соединений, в том числе аминов и их производных, посвящен ряд обзоров [23-25].



Параллельное кинетическое разделение (ПКР) представляет собой реакцию рацемата со смесью разделяющих агентов  $Z_1$  и  $Z_2$  (реагентов или, реже, катализаторов), имеющих похожее химическое строение, но обладающих одинаковой стереоселективностью по отношению к противоположным энантиомерам субстрата  $S_R$  и  $S_S$  (схема 3) [26, 27]. В этом случае соотношение энантиомеров субстрата на протяжении всего процесса не изменяется и составляет около 1 : 1, в то время как продукты реакции  $P_R$  и  $Q_S$ , различающиеся по структуре, имеют высокую оптическую чистоту, не зависящую от конверсии рацемического субстрата  $S$ .

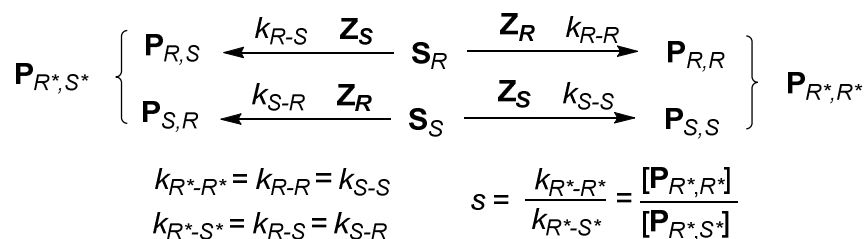


$S_R$  и  $S_S$  – (*R*)- и (*S*)-энантиомеры субстрата;  $P_R$  и  $Q_S$  – продукты, образующиеся из (*R*)- и (*S*)-энантиомеров субстрата, соответственно;  $Z_1$  и  $Z_2$  – квазиэнантиомерные разделяющие агенты;  $k_R$  и  $k_S$  – константы скорости реакции (*R*)- и (*S*)-энантиомеров субстрата

### Схема 3

Во многих случаях различия в структуре продуктов ПКР  $P$  и  $Q$  позволяют легко выделять их с высокими выходами и *ee*. Однако недостатком данного подхода является сложность подбора и получения в оптически чистой форме квазиэнантиомерных разделяющих агентов  $Z_1$  и  $Z_2$ .

Для скрининга эффективных разделяющих агентов и изучения факторов, влияющих на стереохимический результат КР используется еще одна разновидность метода – взаимное КР. Данный подход основан на реакции между рацемическим субстратом  $S$  и рацемическим разделяющим агентом  $Z$ , приводящей к смеси четырех стереоизомеров:  $P_{R,R}$ ,  $P_{R,S}$ ,  $P_{S,R}$  и  $P_{S,S}$  (схема 4).



$S_R$  и  $S_S$  – (*R*)- и (*S*)-энантиомеры субстрата;  $Z_R$  и  $Z_S$  – (*R*)- и (*S*)-энантиомеры разделяющего агента  $Z$ ;  $P_{R,R}$  и  $P_{R,S}$  – продукты, образующиеся из (*R*)-энантиомера субстрата;  $P_{S,R}$  и  $P_{S,S}$  – продукты, образующиеся из (*S*)-энантиомера субстрата;  $k_{R-R}$ ,  $k_{R-S}$ ,  $k_{S-R}$  и  $k_{S-S}$  – константы скорости реакции между (*R*)- и (*S*)-энантиомерами субстрата  $S$  и разделяющего агента  $Z$

### Схема 4

Соотношение продуктов реакции  $P_{R^*,R^*}$  и  $P_{R^*,S^*}$  не зависит от соотношения реагентов  $S$  и  $Z$  и в любой момент времени остается постоянным, а не вступивший в реакцию субстрат остается рацемическим. Соотношение образующихся диастереомеров

$P_{R^*,R^*} / P_{R^*,S^*}$  в этом случае равно фактору селективности  $s$  [28, 29]. Поэтому взаимное КР является удобным и точным методом определения фактора селективности и позволяет проводить скрининг стереоселективных реагентов.

Энантиомерно чистые амины являются ключевыми промежуточными продуктами в синтезе практически важных органических соединений: лекарственных веществ, хиральных катализаторов, реагентов для дериватизации оптических изомеров, их разделения и анализа. Поэтому разработка рациональных путей получения индивидуальных стереоизомеров аминов представляет значительный интерес.

В настоящем обзоре рассмотрены некоторые примеры стереоселективного ацилирования аминов хиральными реагентами, в том числе производными аминокислот. В случае, когда хиральный центр находится в уходящей группе ацилирующего агента, реакция приводит к энантиомерно обогащенному продукту ацилирования и энантиомерно обогащенному непрореагировавшему амину (энантиоселективное ацилирование, раздел 1.2). Если хиральный центр находится в ацильном фрагменте, продуктами КР являются диастереомерно обогащенные амиды и энантиомерно обогащенный субстрат (диастереоселективное ацилирование, раздел 1.3).

## 1.2 КР рацемических аминов в ходе энантиоселективного ацилирования

В работе [30] исследована возможность использования хиральных 3-ацил-4-алкилтиазолидин-2-тионов **1a,b** (схема 5) в качестве ацилирующих агентов для КР рацемических аминов **2a,b** и аминокислот **3a,b**.

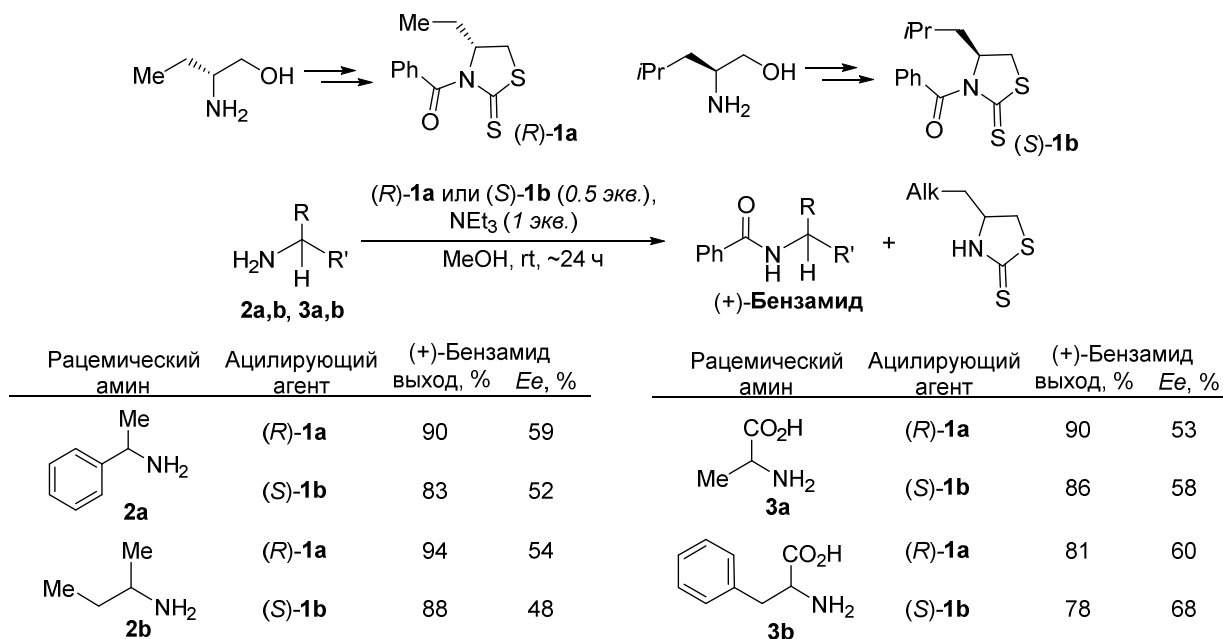
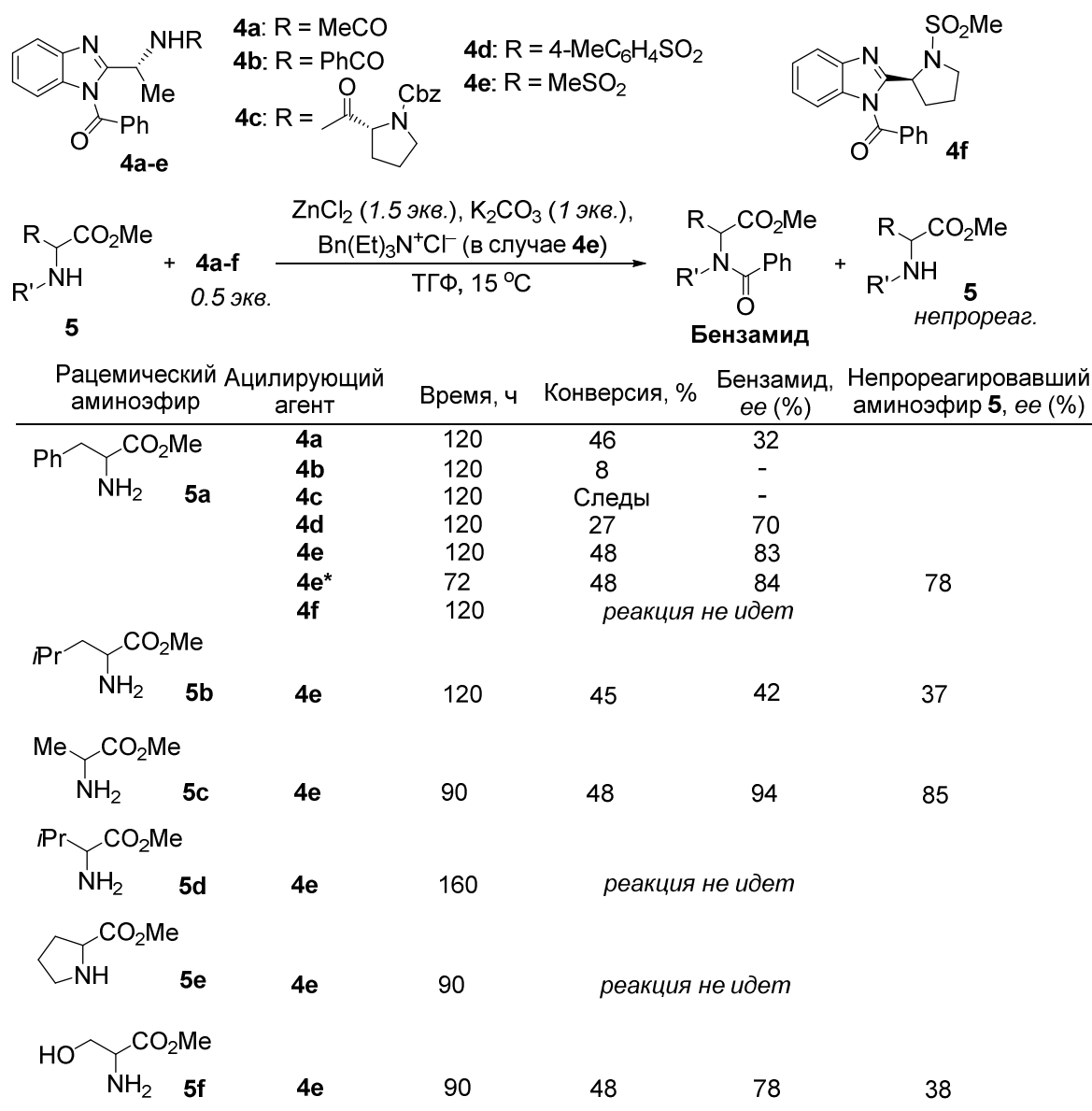


Схема 5

Синтез ацилирующих агентов (*R*)-**1a** и (*S*)-**1b** был осуществлен, исходя из оптически чистых (*R*)-2-амино-1-бутанола и (*S*)-лейцинола соответственно (схема 5).

Реакция бензоил-4-алкилтиазолидин-2-тионов как (*R*)-конфигурации (**1a**), так и (*S*)-конфигурации (**1b**) с аминами приводила к (+)-бензамидам (*ee* 48-68% по данным поляриметрии) с выходом 78-94% после перекристаллизации (схема 5) [30].

В работе [31] описан синтез ацилирующих агентов **4a-f** на основе бензимидазола, хиральными предшественниками для получения которых служили природные (*S*)-аминокислоты аланин и пролин (схема 6).



\* В присутствии Vn(Et)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>

### Схема 6

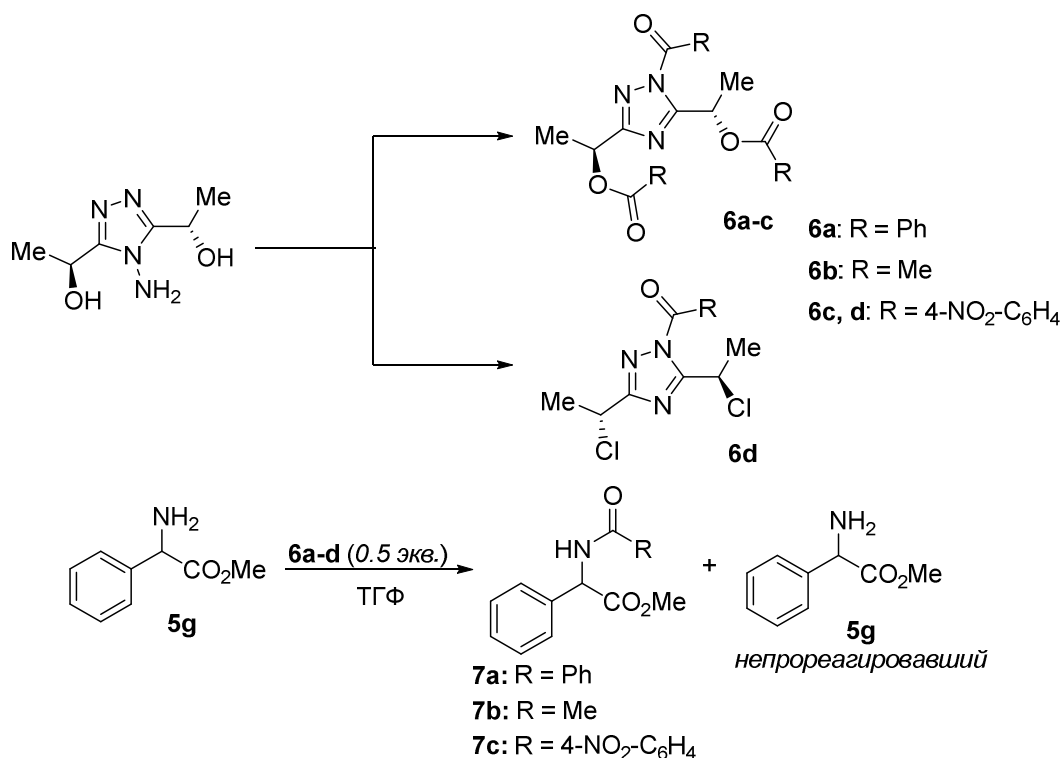
На примере КР рацемического метилового эфира фенилаланина (**5a**) было установлено, что бензоилирование (в ТГФ при 0 °С в присутствии хлорида цинка и триэтиламина) под действием реагентов **4d** и **4e** с сульфамидными заместителями при

хиральном центре протекает с хорошими выходами и энантиоселективностью (схема 6). В случае *N*-ацетил производного **4a** селективность была умеренной. Реагенты **4b,c,f** с объемными заместителями при хиральном центре отличались низкой реакционной способностью. Авторы предположили, что ключевым фактором, определяющим энантиоселективное ацилирование, является водородная связь между молекулами ацилирующего агента и аминоэфира. Так, NH-группа сульфамидного фрагмента наиболее селективных реагентов **4d** и **4e** является хорошим донором водородной связи, а в случае *N*-ацильных производных **4a-c** и пирролидин-2-ил производного **4f** возможности для образования водородной связи отсутствуют.

КР рацемических аминоэфиров **5a-c,f** при ацилировании реагентом **4e** протекало с высокой стероселективностью (схема 6). Ацилирование метиловых эфиров аланина (**5c**) и серина (**5f**) приводило к соответствующим бензамидам с высокими выходами и *ee*. В случае производных валина (**5d**) и пролина (**5e**) объемные заместители препятствовали протеканию реакции [31].

Катрицкий с соавт. предложили в качестве энантиоселективных ацилирующих агентов активированные амиды **6a-d**, полученные из (*S,S*)-4-амино-3,5-бис(1-гидроксиэтил)-1,2,4-триазола [32], который в свою очередь является продуктом взаимодействия L-молочной кислоты с гидразином. Ацилирование рацемического метилового эфира 2-фенилглицина (**5g**) реагентами **6a-d** в ТГФ приводило к энантиомерно обогащенным амидам **7a-c** (*ee* 11.4-7.6% по данным поляриметрии) (схема 7).

Ацилирование производными **6b** и **6d**, содержащими небольшие по объему заместители при хиральных центрах, приводило к преимущественному образованию амидов (*R*)-**7b,c**. Ацилирование реагентами **6a** и **6c** с двумя ацилокси-заместителями приводило к амидам **7a,c**, обогащенным (*S*)-энантиомерами. В случае бензокси- и ацетокси-замещенных реагентов **6a** и **6b** ацилирование при 25 °С приводило к амидам **7a,b** с большей энантиоселективностью, чем при –70 °С. В то же время ацилирование три-(4-нитробензокси)производным **6c** было более селективным при низкой температуре [32].



Ацилирующий агент	Т, °С	Время, ч	Амид 7		
			конфигурация	выход, %	ee, %
6a	+25	1	(S)-7a	78	67.6
6a	-70	6	(S)-7a	56	51.5
6b	+25	1	(R)-7b	72	23.6
6b	-70	6	(R)-7b	48	6.8
6c	+25	1	(S)-7c	73	11.4
6c	-70 - 15	48	(S)-7c	37	55.3
6d	-70 - 15	5	(R)-7c	87	11.4

Схема 7

В 2011 г. Боде с соавт. показали, что хиральная гидроксамовая кислота **8** (схема 8) является высокоэффективным сокатализатором для КР ряда рацемических вторичных аминов [33, 34]. Активированные эфиры **9a-c**, являющиеся *O*-ацильными производными соединения **8**, могут быть использованы в качестве самостоятельных хиральных ацилирующих агентов («стехиометрических» реагентов) (схема 8).

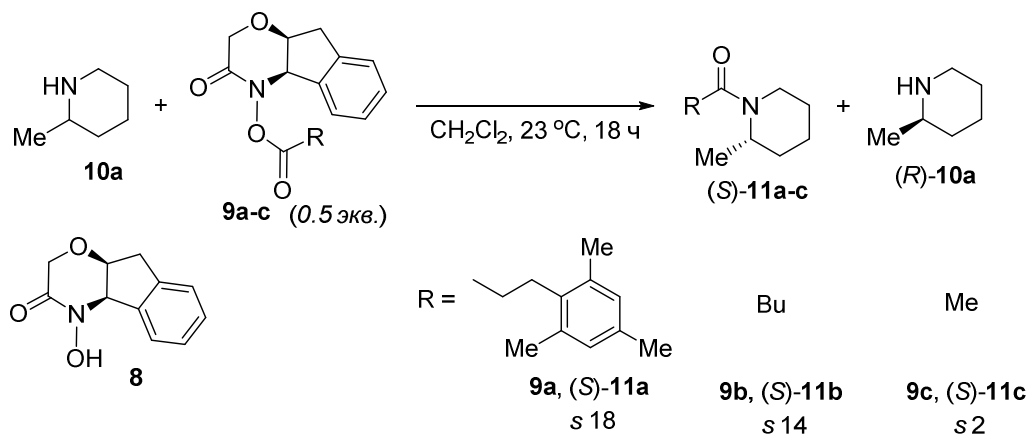


Схема 8

КР рацемического 2-метилпиперидина (**10**) под действием 0.5 экв. реагента **9a** в дихлорметане при 23 °С протекало с той же стереоселективностью, что и в случае каталитического подхода (*s* 18). При использовании реагентов **9b** (R = Bu) и **9c** (R = Me) для КР рацемического амина **10a** величина *s* составила 14 и 2 соответственно. На основании этих результатов авторы сделали вывод о том, что для достижения высокой стереоселективности ацильный фрагмент не обязательно должен содержать мезитильный фрагмент. Они также предположили, что «изменение структуры ацильной группы может улучшить селективность или синтетическую эффективность» [33].

В 2014 г. были опубликованы результаты квантово-химических расчетов модельной реакции ацилирования пиперидина реагентом **9c** (R = Me) и его гомологом **9d** (R = Et), из которых следовало, что ацилирование аминов сложными эфирами типа **9** происходит по согласованному механизму через образование семичленного переходного состояния **TS-I** (схема 9), а не через стадию образования тетраэдрического интермедиата [35]. Расчет методом DFT в программе MacroModel показал, что тетраэдрический интермедиат, образование которого до настоящего времени считалось обязательной стадией в процессе ацилирования аминов, располагается на энергетической кривой реакции выше, чем переходное состояние **TS-I**, отвечающее согласованному механизму. Ключевым фактором в стабилизации семичленного циклического переходного состояния **TS-I** в одностадийном процессе ацилирования является водородная связь между NH-группой пиперидина и карбонильным атомом кислорода в остатке гидроксамовой кислоты.

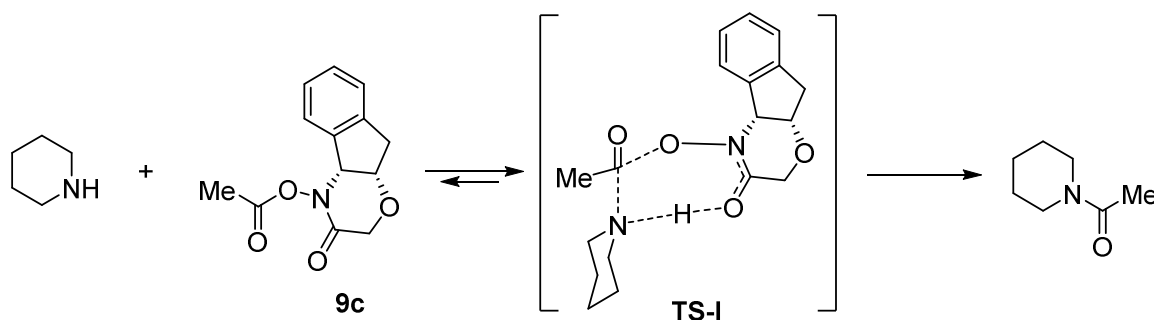
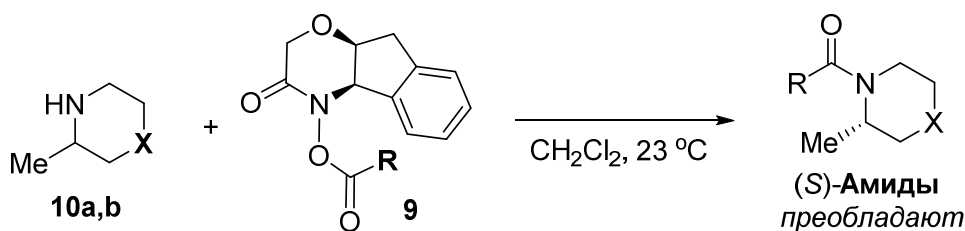


Схема 9

Важным результатом работы группы Боде явилось установление общности синхронного механизма ацилирования аминов активированными эфирами (производными НОВt, НОAt, гидроксисукцинимиды) [35], что может служить отправной точкой для исследования механизма ацилирования с использованием других реагентов и катализаторов.

В работе [35] также проведено исследование 128 возможных переходных состояний в реакции ацилирования 2-метилпиперидина (**10a**) пропионилгидроксамовой кислотой **9d** (R = Et) (схема 10).

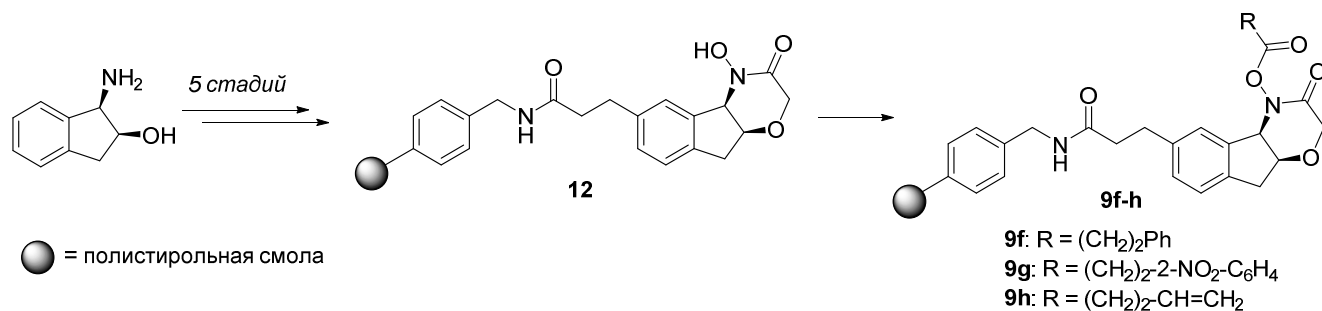


Рацемический амин	Ацилирующий агент	Фактор селективности <i>s</i> (конфигурация преобладающего амида)	
		Эксперимент	Расчет
<b>10a</b> : X = CH <sub>2</sub>	<b>9d</b> : R = Et		12.79 (S)
<b>10a</b> : X = CH <sub>2</sub>	<b>9b</b> : R = Bu	14 (S)	
<b>10a</b> : X = CH <sub>2</sub>	<b>9c</b> : R = Me	2 (S)	2.63 (S)
<b>10b</b> : X = O	<b>9d</b> : R = Et		10.6 (S)
<b>10b</b> : X = O	<b>9e</b> : R = CH <sub>2</sub> Ph	11 (S)	

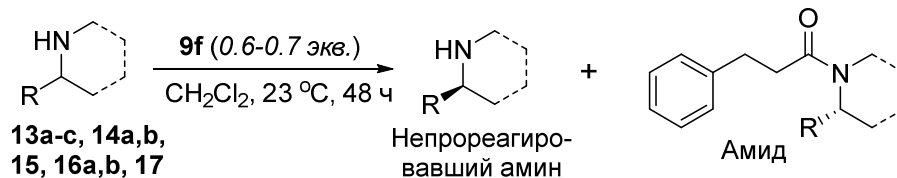
Схема 10

Больцмановское распределение переходных состояний, предсказанное программой MacroModel, свидетельствовало о наибольшем вкладе (89.8%) переходного состояния (*S*)-**10a–9d**, в соответствии с которым ацилированию подвергается амин (*S*)-конфигурации. При этом для заместителя в положении 2 пиперидина с энергетической точки зрения предпочтительна аксиальная ориентация. Данные о стереоселективности взаимодействия 2-метилпиперидина (**10a**) и 3-метилморфолина (**10b**) с реагентами **9b–e**, полученные с помощью квантово-химических расчетов, находились в хорошем соответствии с наблюдаемыми в экспериментах значениями фактора *s* (схема 10) [33, 35].

Более с соавт. предложен иммобилизированный хиральный ацилирующий агент на основе гидроксамовой кислоты для КР вторичных гетероциклических аминов [36]. Полученная в 5 стадий, исходя из (*R,S*)-1-аминоиндан-1-ола, хиральная гидроксамовая кислота **12** (схема 11), ковалентно связанная с полистирольной смолой, может служить универсальным переносчиком ацильных групп различного строения.



### Схема 11



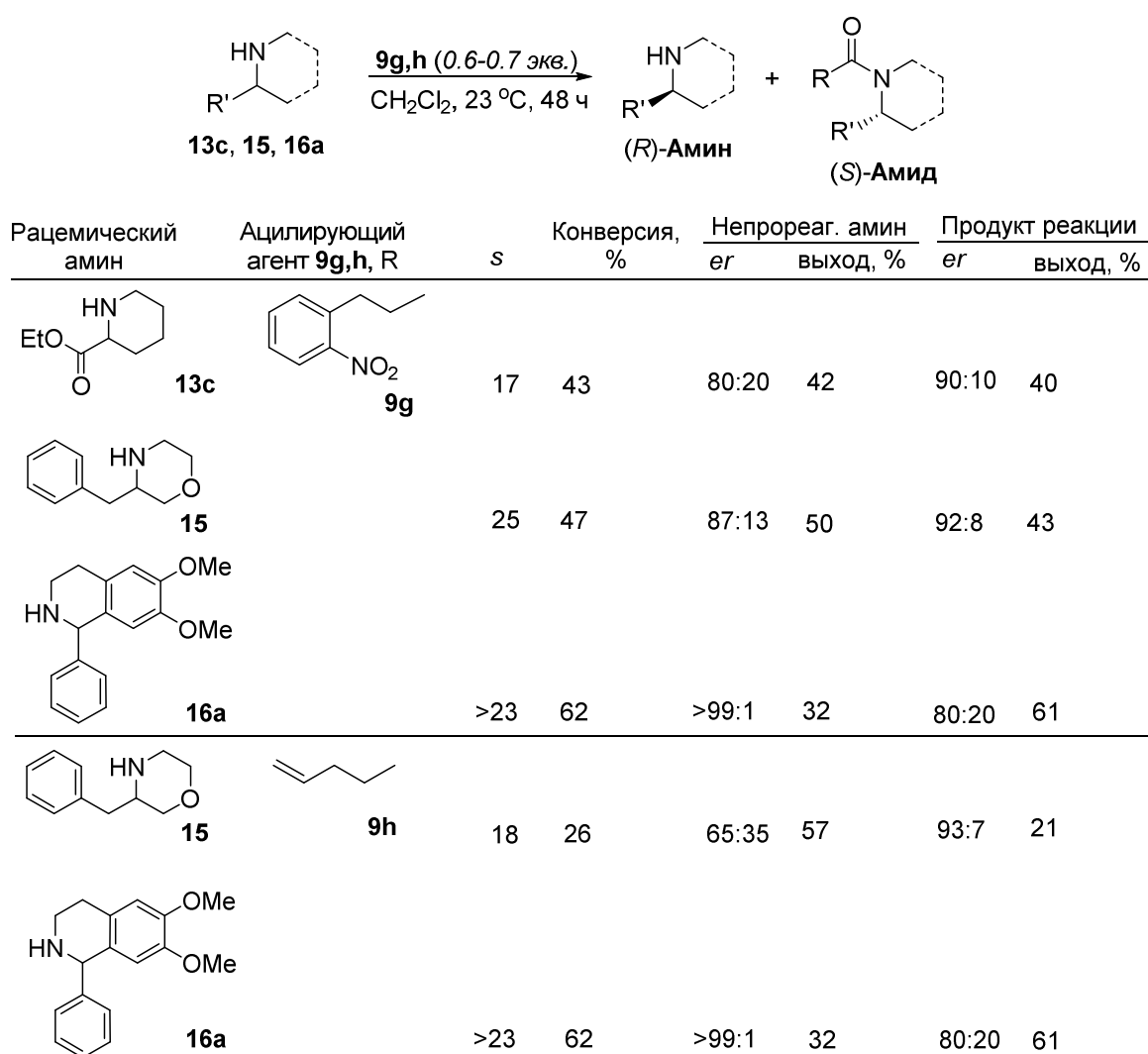
Рацемический амин	s	Конверсия, %	Непрореаг. амин <i>er</i>	Непрореаг. амин выход, %	Продукт реакции <i>er</i>	Продукт реакции выход, %
<b>13a</b>	15	62	98:2	19	80:20	56
<b>13b</b>	17	54	93:7	21	86:14	51
<b>13c</b>	17	58	96:4	32	84:16	48
<b>14a</b>	>14	66	>99:1	23	75:25	52
<b>14b</b>	13	60	96:4	34	81:19	52
<b>15</b>	20	53	93:7	21	88:12	49
<b>16a</b>	23	59	99:1	37	84:16	58
<b>16b</b>	-	-	90:10	33	-	64
<b>17</b>	19	20	62:38	76	94:6	19

### Схема 12



На примере 3-фенилпропионил производного **9f** (0.6–0.7 экв.) была продемонстрирована возможность стереоселективного ацилирования хиральных гетероциклических аминов: производных пиперидина **13a-c** (*s* 15-17), пиперазина **14a,b** (*s* ≥13), морфолина **15** (*s* 20), тетрагидроизохинолина **16a,b** (*s* 23 для **16a**) и 1,4-дiazепан-5-она **17** (*s* 19) (схема 12).

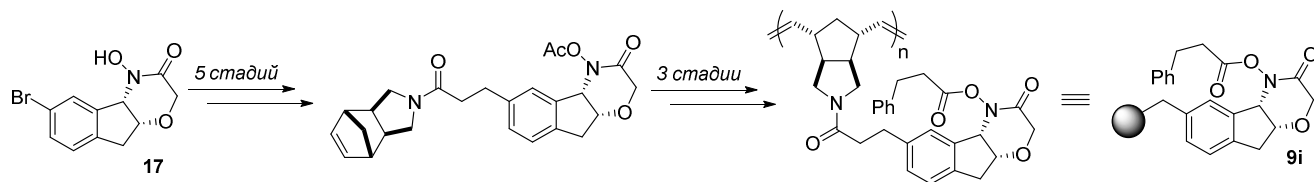
Кроме того, было показано, что на основе кислоты **12** могут быть получены ацилирующие агенты **9g** и **9h** (схема 11) [36]. Их использование в КР рацемических аминов **13c**, **15**, **16a** приводило к энантиомерно обогащенным (*S*)-амидам с высокой селективностью (*s* 17–25) (схема 13).



**Схема 13**

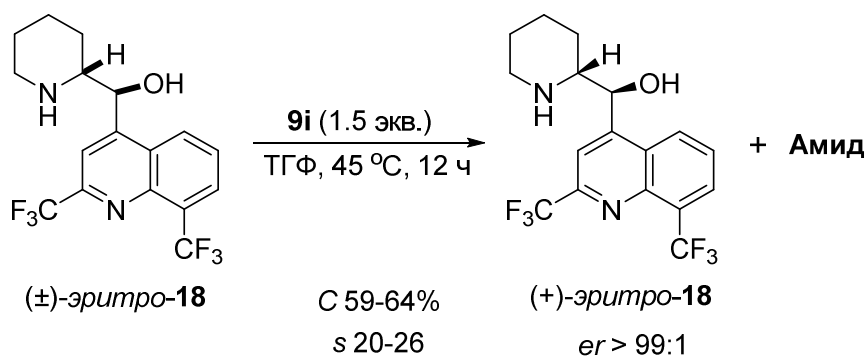
Для получения энантиомерно чистого аминспирта мефлохина, препарата, который применяется для и лечения профилактики малярии в настоящее время в виде рацемата, использован подход, основанный на энантиоселективном ацилировании под действием хирального реагента на полимерной основе [37]. Хиральный разделяющий

агент **9i** был получен исходя из бром-производного гидроксамовой кислоты **17** (схема 14). Этот реагент отличается высокой стереоселективностью и удобством использования.



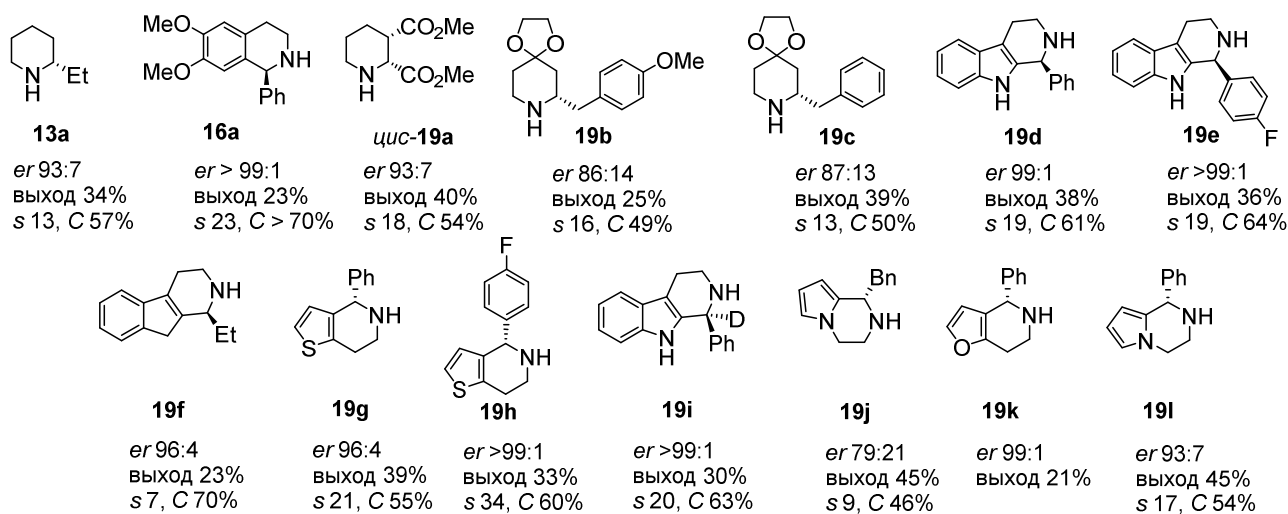
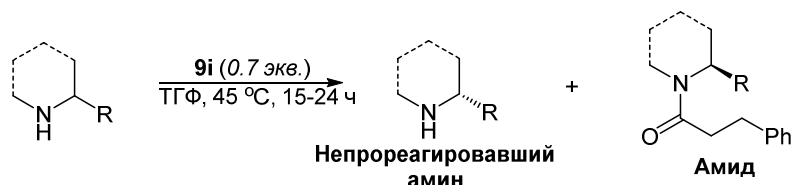
**Схема 14**

Ацилирование рацемического мефлохина (соединение  $(\pm)$ -эритро-**18**) под действием реагента **9i** (1.5 экв.) в ТГФ при 45 °С приводило к непрореагировавшему амину (+)-эритро-**18** с выходом 29-37% и *er* > 99:1 (*s* 20-26 при конверсии 59-64%) (схема 15). Реагент **9i** может быть полностью регенерирован и использован повторно до 7 циклов без потери активности и селективности. Авторы отмечали, что из 150 г рацемического эритро-мефлохина получается более 50 г энантиомерно чистого (+)-эритро-**18** при использовании одной партии полимерного агента **9i** [37].



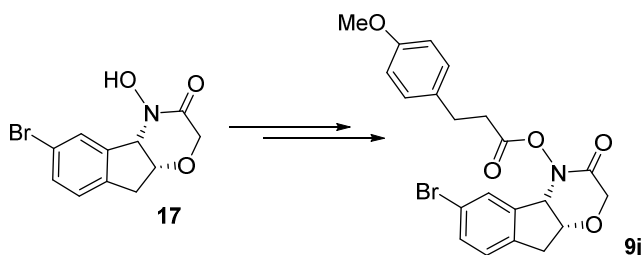
**Схема 15**

Под действием полимерного реагента **9i** проведено КР широкого круга рацемических вторичных гетероциклических аминов **13a**, **16a** и **19a-I**. Селективность ацилирования была высокой; в некоторых случаях соотношение энантиомеров в непрореагировавшем амине достигало 99 : 1 и выше (схема 16) [37].



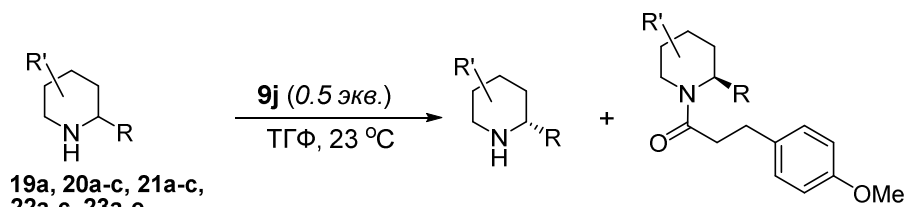
### Схема 16

В 2015 г. Боде с соавт. изучили энантиоселективное ацилирование рацемических дизамещенных пиперидинов под действием хирального ацилирующего агента **9j** (схема 17), полученного на основе гидроксамовой кислоты **17** [38].



### Схема 17

В качестве субстратов КР (ТГФ, 23 °С) были изучены рацемические 2,3-, 2,4- и 2,5-дизамещенные пиперидины **19a**, **20-22a-c**, а также 2,4,4-тризамещенные пиперидины **23a-e** (схема 18).



Субстрат	s	Конверсия, %	Непрореаг. амин		Амид		
			ег	выход, %	ег	выход, %	
	<i>цис-19a</i>	23	50	90:10	39	91:9	50
	<i>транс-19a</i>	4	26	59:41	40	75:25	21
	<i>цис-20a</i>	24	33	72:28	31	94:6	30
	<i>транс-20a</i>	1	14	51:49	32	56:44	5
	<i>цис-20b</i>	19	31	69:31	34	93:7	28
	<i>транс-20b</i>	2	46	56:44	39	57:43	7
	<i>цис-20c</i>	20	65	99:1	17	73:27	50
	<i>транс-20c</i>	20	36	24:76	25	7:93	30
	<i>цис-21a</i>	3	22	57:43	39	78:22	4
	<i>транс-21a</i>	10	65	97:3	15	75:25	43
	<i>цис-21b</i>	7	32	66:34	56	84:16	29
	<i>транс-21b</i>	29	52	94:6	46	91:9	45
	<i>цис-21c</i>	6	38	68:32	46	80:20	34
	<i>транс-21c</i>	15	62	98:2	19	80:20	40
	<i>цис-22a</i>	22	42	81:19	44	92:8	33
	<i>транс-22a</i>	20	40	78:22	47	92:8	33
	<i>цис-22b</i>	13	54	90:10	22	84:16	28
	<i>транс-22b</i>	9	29	65:35	45	87:13	19
	<i>цис-22c</i>	52	54	99:1	25	98:2	38
	<i>транс-22c</i>	4	53	74:26	29	91:9	51
	<b>23a:</b> R = Ph	27	51	92:8	45	91:9	43
	<b>23b:</b> R = винил	18	49	88:12	46	89:11	43
	<b>23c:</b> R = Me *	18	56	95:5	39	86:14	54
	<b>23d:</b> n = 1	8	48	79:21	25	81:19	44
	<b>23e:</b> n = 2 *	9	64	94:6	23	75:25	21

\* - 0.6 экв. реагента 9j

**Схема 18**

Селективность КР замещенных пиперидинов под действием реагента **9j** практически не зависела от природы функциональных групп в структуре амина. Важным фактором, определяющим стереоселективность, являлась относительная конфигурация заместителей в молекуле пиперидина. КР 2,3- и 2,5-дизамещенных пиперидинов **19a**, **20a-c** и **22a-c** реагентом **9j** было более эффективным в случае *цис*-аминов. Наибольшие различия в величине фактора селективности  $s$  наблюдались в процессе КР рацемического *цис*- и *транс*-аминоспирта **22c** ( $s$  52 и 4 соответственно). Кроме того, конверсия в реакции ацилирования *цис*-2,3- и *цис*-2,5-дизамещенных пиперидинов была существенно больше по сравнению с ацилированием соответствующих *транс*-аминов. Авторы объяснили наблюдаемую закономерность тем, что для данных пиперидинов энергетически выгодны конформации с аксиальным расположением заместителя в положении 2.

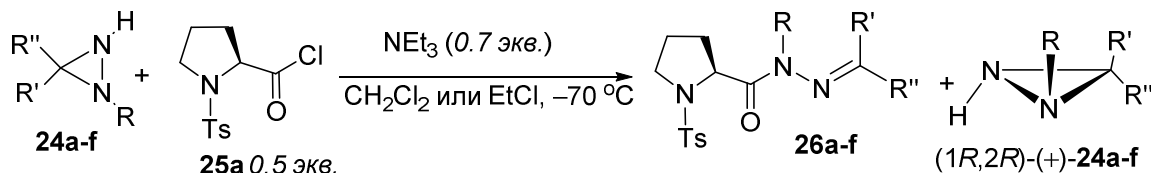
В случае 2,4-дизамещенных аминов **21a-c** ацилирование *транс*-изомеров протекало с большими конверсией и селективностью. КР пиперидинов **22a-c**, содержащих экзоциклическую метиленовую группу, реагентом **9j** протекало с высокой конверсией и стереоселективностью. Конверсия пиперидинов **23d** и **23e** с циклической кетальной группировкой в положении 4 в реакции ацилирования реагентом **9j** была достаточно высокой, а стереоселективность умеренной ( $s$  8-9).

### 1.3 КР рацемических аминов в входе диастереоселективного ацилирования

В процессе КР рацемических аминов при ацилировании диастереоселективными реагентами происходит преимущественное образование диастереомерного амида из одного энантиомера амина. Привлекательность данного подхода обусловлена, в первую очередь, широкой доступностью хиральных кислот (например, производных аминокислот, 2-арилпропионовых кислот) и простотой проведения процесса. Дополнительные преимущества КР под действием диастереоселективных агентов состоят в том, что повышение оптической чистоты амида может быть достигнуто обычными, нестереоспецифическими, методами, а контроль оптической чистоты продукта реакции может легко осуществляться методами ВЭЖХ или спектроскопии ЯМР.

Исследовательской группой Р.Г. Костяновского был разработан оригинальный подход к получению энантиомерно обогащенных несимметричных *N*-замещенных диазиридинов [39-44]. Диастереоселективное ацилирование 1,3,3-тризамещенных

диазиридинов **24a-e** хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**25a**) (0.5 экв.) приводило к *N*-ацилгидразонам **26a-e** (в результате диазиридин-гидразонной перегруппировки) и непрореагировавшим (1*R*,2*R*)-диазиридинам **24a-e** (схема 19). Установлено, что региоспецифичность ацилирования диазиридинов **24** по атому *N*<sup>1</sup> с образованием *N*-ацилгидразонов **26**, а не по атому *N*<sup>2</sup>, обусловлена орбитальным и зарядовым контролем [43].



Диазиридин	R	R'	R''	Непрореагир. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(+)- <b>24</b>	
				ee, %	выход, %
<b>24a</b>	Me	Me	Me	44	34
<b>24b</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	Me	60	52
<b>24c</b>	Bn	Me	Me	11	74
<b>24d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COMe	Me	Me	16	52
<b>24e</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		Me	75	50
<b>24f</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		CO <sub>2</sub> Me	35	86

Схема 19

Молекулярная структура соединения **26d** определена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) [44]. Наибольшая стереоизбирательность наблюдалась при ацилировании бициклических диазиридинов – 1-метил-1,2-дiazаспиро[5.2]-октана (**24b**) и 5-метил-1,6-дiazабцикло[3.1.0]гексана (**24e**). *Ee* непрореагировавших диазиридинов **24b** и **24e** составлял 60 и 75% соответственно (по данным поляриметрии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H после дериватизации (*S*)- $\alpha$ -фенилэтилизотиоцианатом) [43].

В случае КР диазиридина **24d** под действием хлорангидрида *N*-(2,4-динитрофенил)-(*S*)-пролина (**25b**), в отличие от ацилирования хлорангидридом **25a**, в непрореагировавшем диазиридине преобладал (–)-изомер **24d** (*ee* 35.4%) (схема 20) [45].

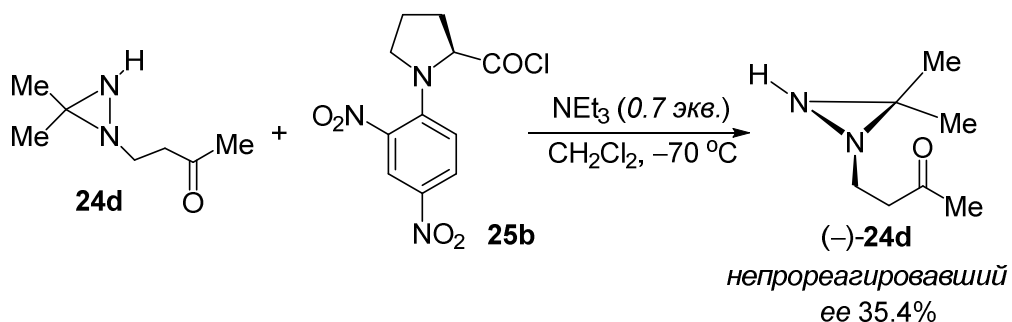


Схема 20

Таким образом, на примере КР **24d** Костяновским с соавт. была показана

возможность получения энантимерно обогащенных (+)- и (-)-диазиридинов в результате ацилирования рацемата реагентами, полученными на основе единого хирального предшественника.

Другие производные пролина: *N*-бензоил-(*S*)-пролин (**27a**) и *N*-(4-метилбензоил)-(*R*)-пролин (**27b**) (схема 21) были использованы в качестве «меченых по массе» квазиэнантимерных ацилирующих агентов для определения стереоизомерного состава хиральных аминов и спиртов методом масс-спектрометрии (ESI-MS) [46].

Амины **2a**, **5g** анализировали после реакции с 20-кратным избытком эквимольной смеси *N*-ацилпролинов **27a** и **27b** в присутствии DCC и HOBT в смеси толуол–ТГФ (схема 21).

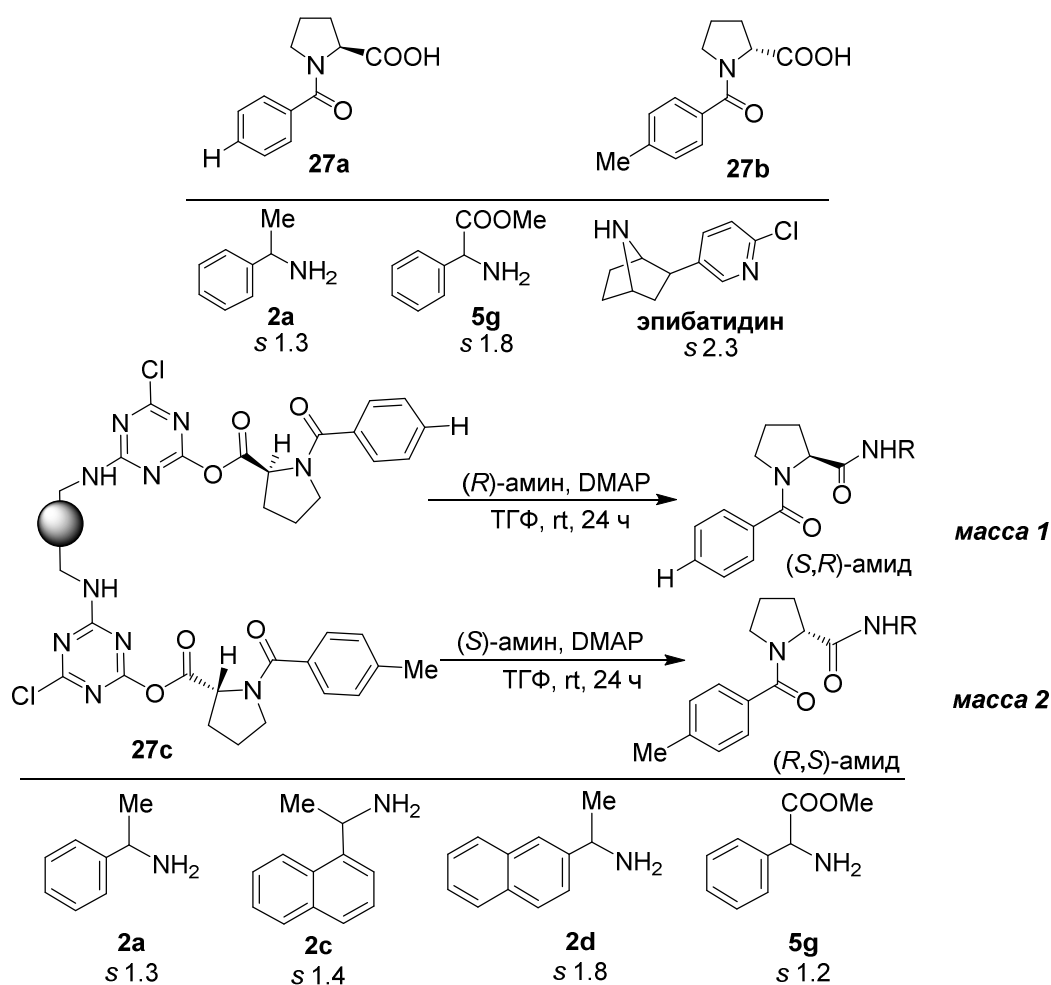


Схема 21

В результате параллельного КР образовывались смеси квазидиастереомерных амидов, обладающих различной молекулярной массой и различающихся при масс-спектрометрическом определении. Хотя ацилирование рацемических аминов с помощью квазиэнантимерных реагентов **27a** и **27b** протекало с низкой стереоселективностью (*s* от 1.2 до 2.3), ее было достаточно для определения *ee* аминов

методом ESI-MS. Для определения поправочного коэффициента и учета разницы в отклике ESI-MS амидов, различающихся наличием метильной группы, в каждом случае перед анализом проводилась калибровка с использованием рацемических образцов и образцов известного энантиомерного состава. Авторы отмечали, что предложенный ими метод является быстрым, поддающимся автоматизации, позволяет работать с микроколичествами субстрата (10 нмоль и менее) и может быть применен для скрининга катализаторов асимметрического синтеза [46].

Иммобилизация активированных эфиров квазиэнантиомерных *N*-ароил-пролинов на аминотетрагидропиримидиновой смоле позволила облегчить процедуру дериватизации аминов и анализа их энантиомерного состава (схема 21) [47]. Наибольшая селективность ацилирования иммобилизованным реагентом **27c** наблюдалась в случае первичных арилалкиламинов **2a,c,d** и **5g**. Однако реакционной способности **27c** оказалось недостаточно для ацилирования спиртов.

В 1999 г. в качестве диастереоселективного ацилирующего агента для КР гетероциклических аминов **28a-d** впервые был предложен хлорангидрид (*S*)-напроксена [(*S*)-**29a**] (схема 22) [48, 49]. Исходным соединением для получения этого реагента служит нестероидный противовоспалительный препарат (*S*)-напроксен, который коммерчески доступен в оптически чистом виде [50].

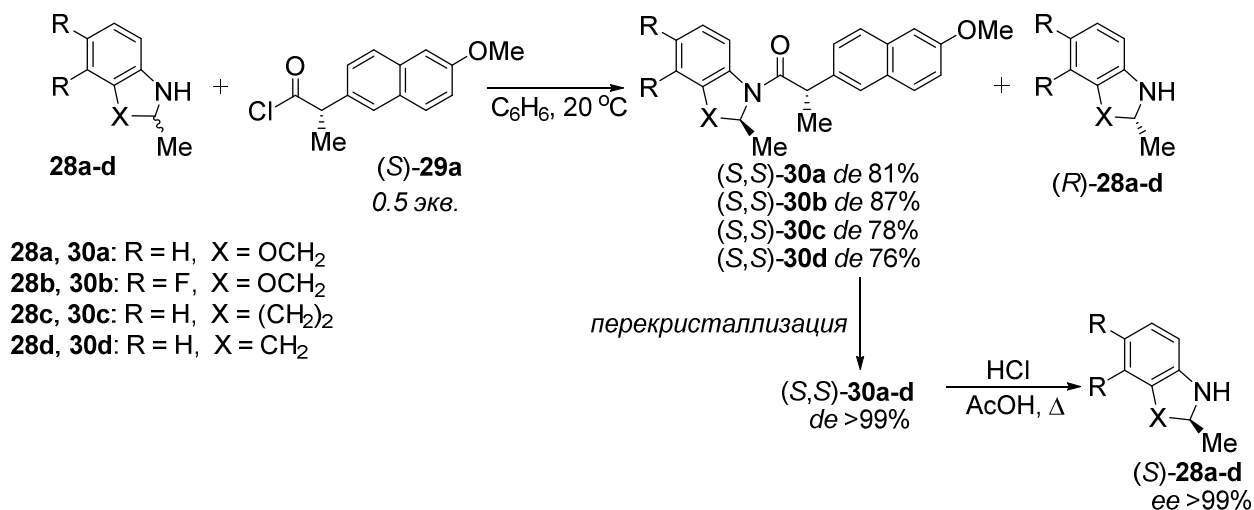


Схема 22

Ацилирование 3-метилбензоксазинов **28a,b**, хинальдина **28c** и индолина **28d** хлорангидридом (*S*)-**29a** (0.5 экв.) в бензоле при комнатной температуре протекало с высокой селективностью и приводило к преимущественному образованию (*S,S*)-амидов **30a-d** (*de* от 76 до 87%, по данным ВЭЖХ) (схема 22) [48, 51]. В непрореагировавших аминах **28a-d** преобладали (*R*)-энантиомеры. (*S,S*)-Конфигурация хиральных центров в



преобладающих амидах в большинстве случаев была установлена методом РСА исходя из известной конфигурации фрагмента (*S*)-напроксена.

Детальное исследование влияния условий реакции (температура, растворитель, добавки третичных аминов) на диастереомерный состав продуктов ацилирования показало, что при комнатной температуре наилучшим растворителем для КР аминов **28a-d** является бензол [48, 51, 52]. Наибольший *de* амида (*S,S*)-**30a** (85.8%) наблюдался при проведении реакции в бензоле в присутствии *N*-метилморфолина в качестве акцептора HCl [52]. Перекристаллизация (*S,S*)-амидов **30** из гексана (или смесей гексан–этилацетат) приводила к диастереомерно чистым амидам (*S,S*)-**30a-d** (*de* ≥ 99%) с выходами 30-35%, считая на исходные рацемические амины **28**. Последующий кислотный гидролиз давал оптически чистые (*S*)-энантиомеры аминов **28a-d** с *ee* ≥ 99%.

В 2005 г. подход, основанный на диастереоселективном ацилировании хлорангидридом (*S*)-**29a**, был успешно применен китайскими учеными для получения (*S*)-энантиомера 3-бензил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**28e**) (схема 23) и установления абсолютной конфигурации (*R*)-энантиомера, полученного в результате энантиоселективного гидрирования [53]. Для этого было проведено ацилирование рацемического амина **28e** хлорангидридом (*S*)-**29a**, взятом в недостатке (0.5 экв.); затем продукт реакции – амид (*S,S*)-**30e** (*de* > 99%) был выделен колоночной хроматографией на силикагеле, последующий кислотный гидролиз амида (*S,S*)-**30e** давал (*S*)-энантиомер амина **28e** в оптически чистом виде (*ee* > 99%). (*S,S*)-Конфигурация хиральных центров в амиде **30e** была установлена методом РСА.

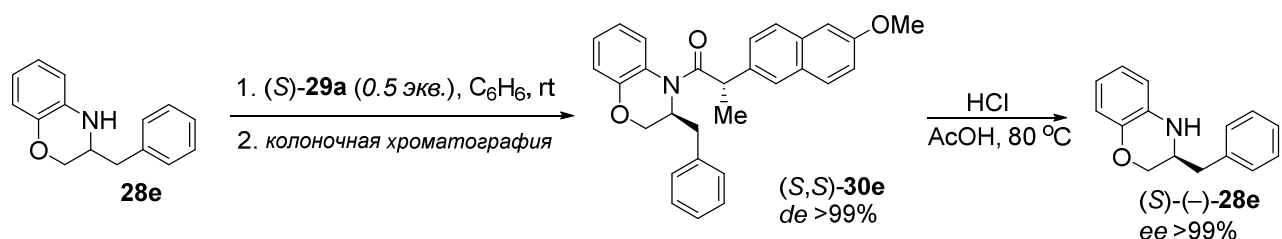
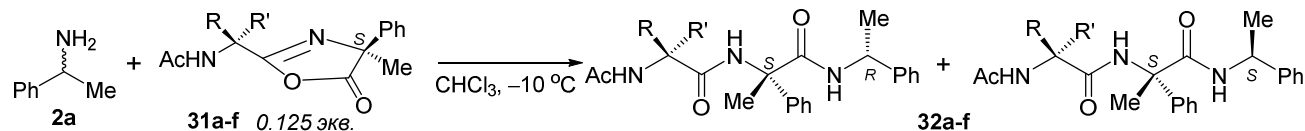


Схема 23

Тониоло с соавт. исследовали *N*<sup>α</sup>-ацетилированные дипептидные 5(4*H*)-оксазолонны **31a-f** на основе *C*<sup>α</sup>-метил-*L*-фенилглицина в качестве хиральных ацилирующих агентов для КР рацемического 1-фенилэтиламина (**2a**) (схема 24) [54]. Для получения оксазолонов **31a-f** были использованы α-аминокислоты с четвертичным атомом *C*<sup>α</sup> (например, α-аминоизомасляная кислота, *L*-(αMe)Phg или *D*-(αMe)Phg, 1-аминоциклоалкан-1-карбоновые кислоты). В отличие от 2,4-дизамещенных 5(4*H*)-

оксазолон, получаемых из природных аминокислот, оксазолон, полученные из оптически чистого 2-метил-2-фенилглицина, конфигурационно устойчивы и не склонны к рацемизации. Каждый из 5(4*H*)-оксазолонов *N*-ацетил-дипептидов **31a-f** получали *in situ* обработкой соответствующего *N*-ацетил-дипептида EDC в ацетонитриле.

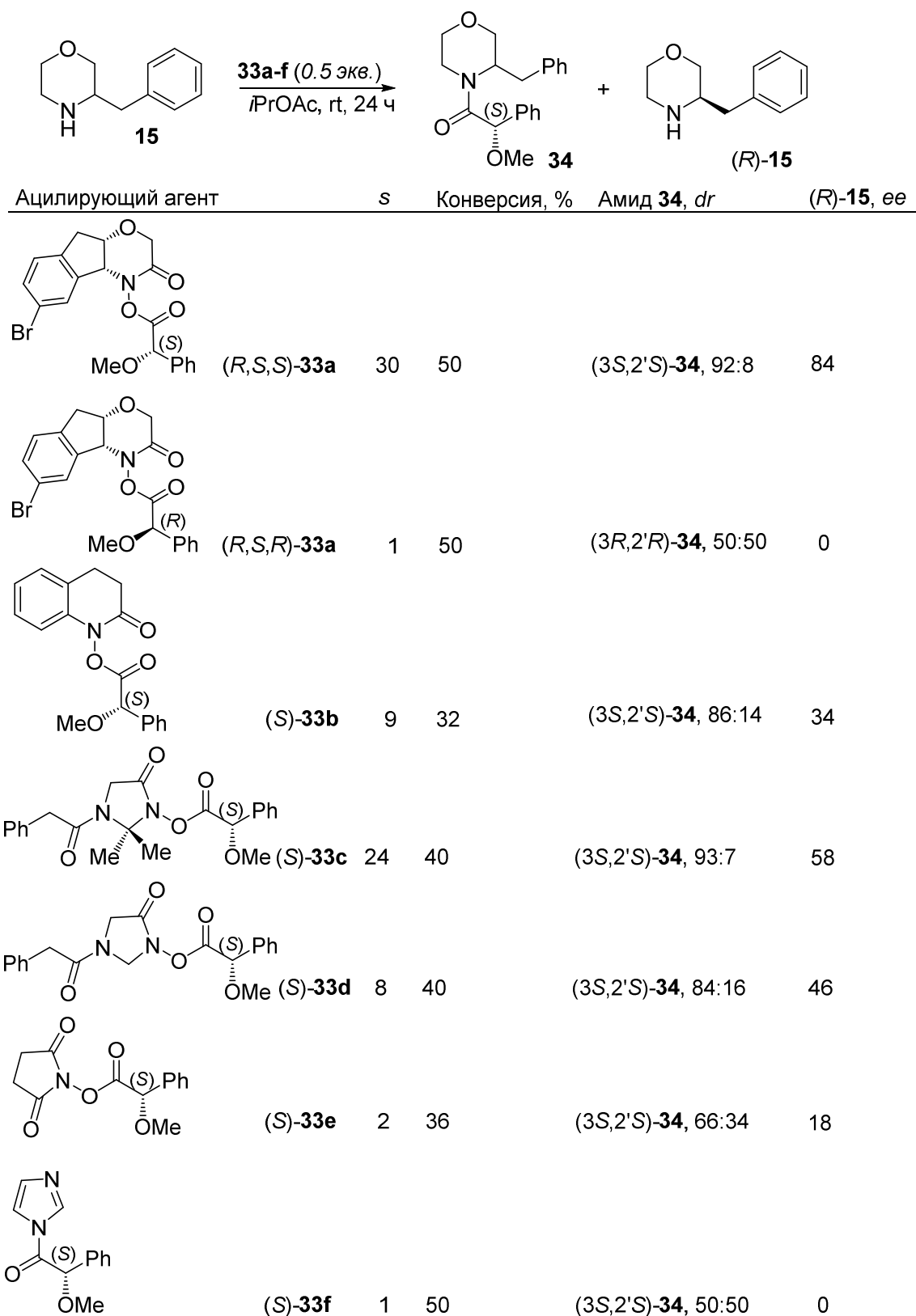


Ацилирующий агент	R	R'	Амид <b>32</b>	
			<i>de</i> , %	Конфигурация
<b>31a</b>	Me	Me	51.7	<i>S,R</i>
<b>31b</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	38.1	<i>S,R</i>
<b>31c</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	43.4	<i>S,R</i>
<b>31d</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>	41.2	<i>S,R</i>
<b>31e</b>	Ph	Me	45.3	<i>S,S,R</i>
<b>31f</b>	Me	Ph	47.4	<i>R,S,R</i>

### Схема 24

Диастереоселективное ацилирование рацемического амина **2a** дипептидными 5(4*H*)-оксазолонами **31a-f** проводили при мольном соотношении реагентов 8 : 1 в различных растворителях (схема 24). Во всех случаях использования оксазолона **31a** происходило преимущественное ацилирование (*R*)-энантиомера амина **2a**; наибольшая величина *de* (36.3%) наблюдалась в CHCl<sub>3</sub>. В полярных растворителях (TMU, этилацетат, MeCN) стереоселективность была ниже (*de* 10-19%). Снижение температуры до –10 °C приводило к увеличению *de* образующегося (*S,R*)-амида **32a** до 51.7% [54].

В 2014 г., исходя из бромпроизводного (4*aR*,9*aS*)-гидроксамовой кислоты **17** и энантиомеров *O*-метилминдальной кислоты, Боде с соавт. синтезировали диастереоселективные ацилирующие агенты (*R,S,S*)-**33a** и (*R,S,R*)-**33a**, в которых хиральные центры находятся как в уходящей группе, так и в ацильном фрагменте (схема 25) [55]. Ацилирование рацемического 3-бензилморфолина (**15**) реагентами (*R,S,S*)-**33a** и (*R,S,R*)-**33a** показало, что конфигурация ацильного фрагмента играет ключевую роль в стереоселективности процесса. Так, ацилирование реагентом (*R,S,S*)-**33a**, полученным из (*S*)-энантиомера *O*-метилминдальной кислоты, приводило к (*S,S*)-амиду **34** с *dr* 92:8 (*s* 30), в то время как реакция амина **15** с реагентом (*R,S,R*)-**33a** на основе (*R*)-энантиомера протекала нестереоселективно (*s* 1).

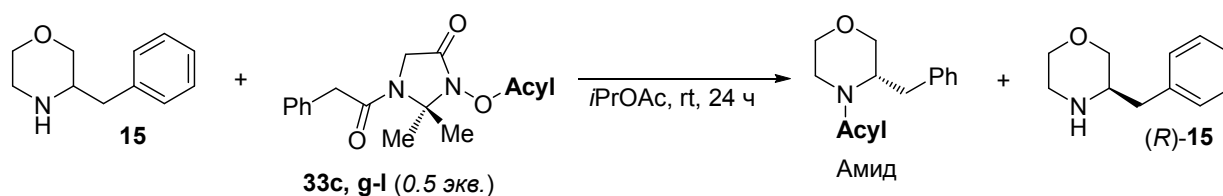


**Схема 25**

Диастереоселективные ацилирующие агенты (*S*)-**33c-d**, полученные из ахиральных гидроксамовых кислот и (*S*)-*O*-метилминдальной кислоты, показали достаточно высокую селективность (*s* от 8 до 24) при ацилировании рацемического амина **15** (схема 25), сравнимую со стереоселективностью ацилирования рацемических

гетероциклических аминов энантиоселективными реагентами **9a-c** (схема 8) и **9f-h** (схемы 12, 13). Однако следует отметить, что в ряде случаев ацилирование реагентами **33a-d** сопровождалось эпимеризацией хирального центра в остатке миндальной кислоты. Реагенты (*S*)-**33e,f** на основе *N*-гидроксисукцинимида и имидазола оказались неэффективными.

Наибольшее значение  $dr = 93:7$  в образующемся амиде (*S,S*)-**34** наблюдалось при использовании ацилирующего агента (*S*)-**33c**. Для изучения электронных эффектов заместителей были синтезированы ацилирующие агенты **33g-l** (схема 26), различающиеся строением ацильного фрагмента, на основе ахиральной гидроксамовой кислоты. Было установлено, что реагенты **33g-l** менее эффективны в КР морфолина **15**, чем эфир (*S*)-**33c** [55].



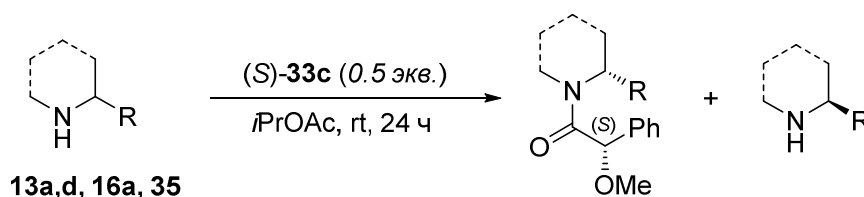
Ацилирующий агент: <b>Acyl</b>	<i>s</i>	Конверсия, %	Амид, <i>dr</i>	<i>(R)</i> - <b>15</b> , <i>er</i>
<b>33c:</b>	24	40	93:7	79:21
<b>33g:</b>	3	24	69:31	56:44
<b>33h:</b>	11	36	12:88	29:71
<b>33i:</b>	6	35	81:19	67:33
<b>33j:</b>	3	38	71:29	63:37
<b>33k:</b>	1	50	55:45	55:45
<b>33l:</b>	-2*	18	41:59	48:52

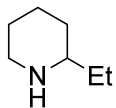
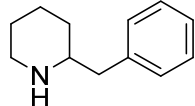
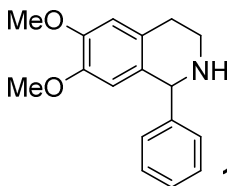
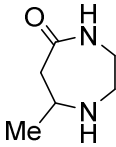
\* обращение конфигурации

### Схема 26

Реагент (*S*)-**33c** оказался также пригодным хиральным разделяющим агентом для

КР других гетероциклических аминов; при ацилировании рацемических аминов **13a,d**, **16a**, **35** наблюдалась приемлемая конверсия (36-43%) и хорошая стереоселективность (*s* 12-27) (схема 27) [55]. В этой же работе была предложена модель переходных состояний в ходе ацилирования 3-бензилморфолина (**15**) реагентом (*S*)-**33c**, которая объясняет наблюдаемую стереоселективность. Ключевая роль в предложенной модели отведена водородной связи между аминогруппой амина и карбонильной группой в остатке гидроксамовой кислоты, стерическим препятствиям, создаваемым фенильными циклами, и предпочтительной экваториальной ориентации заместителя при хиральном центре амина [55].



Рацемический амин	<i>s</i>	Конверсия, %	Амид, <i>dr</i>	Непрореар. амин, <i>er</i> ( <i>R/S</i> )
 <b>13a</b>	12	39	88:12	74:26
 <b>13d</b>	22	43	92:8	18:82
 <b>16a</b>	18	36	92:8*	26:74*
 <b>35</b>	27	38	94:6	77:23

\* Старшинство заместителей при хиральном центре отличается от остальных примеров

### Схема 27

В 2014 г. динамическое КР в ходе диастереоселективного *N*-ацилирования хлорангидридом (*R*)-*O*-триметилсилил-4-фторминдальной кислоты [(*R*)-**36**] было использовано в схеме синтеза ключевого предшественника ингибитора тромбина AZD8165 (схема 28) [56]. В качестве рацемического субстрата был использован этиловый эфир 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**37**), полученный в виде

соли с трифторуксусной кислотой *in situ* взаимодействием TMS-диазометана и этилакрилата. Ацилирование аминоэфира **37** хлорангидридом (*R*)-**36** в дихлорметане приводило к смеси диастереомерных амидов (*R,S*)-**38** и (*R,R*)-**38** в соотношении 70 : 30 – 76 : 24 вне зависимости от взятого количества ацилирующего агента и температуры реакции. Ацилирование не требовало добавления вспомогательного основания. Авторы предположили, что атом *N2* дигидропиразольного цикла соединения **37** служит акцептором протона, и рацемизация протонированного аминоэфира **37** лежит в основе ДКР. Отсутствие существенной эпимеризации остатка миндальной кислоты было подтверждено методом ВЭЖХ.

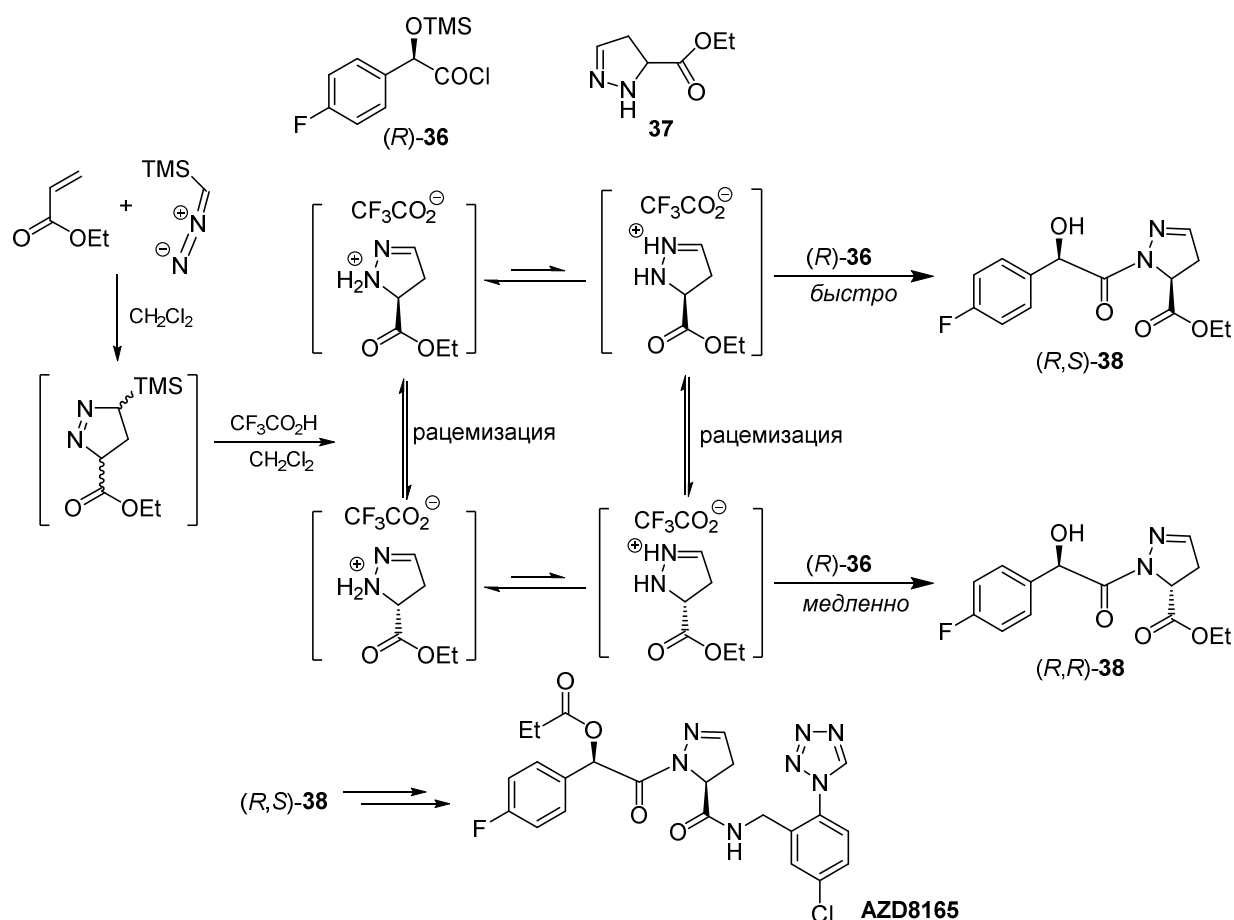
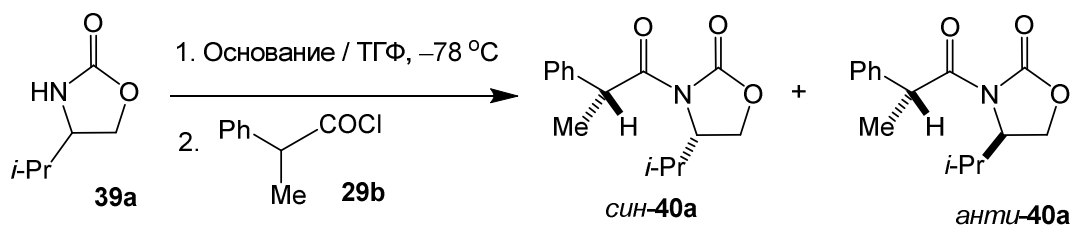


Схема 28

В 2005-2010 гг. исследовательской группой Дж. Имса проведено систематическое изучение диастереоселективного ацилирования хиральных оксазолидин-2-онов и их аналогов [57-68]. Ацилированию подвергались депротонированные оксазолидиноны, образующиеся *in situ* под действием сильного основания (например,  $\text{BuLi}$ ) в ТГФ при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . В качестве хиральных ацилирующих агентов были использованы активированные эфиры или хлорангидриды 2-арилалкановых кислот и 2-оксикислот.

Первоначально было установлено, что реакция между рацемическим

оксазолидин-2-оном **39a** и хлорангидридом 2-фенилпропионовой кислоты (**29b**) приводит к изомерно обогащенному имиду **40a** (схема 29) [57, 58]. Соотношение образующихся *син/анти*-изомеров соединения **40a** зависело от природы основания, используемого для депротонирования оксазолидин-2-она **39a**. В присутствии литий-содержащих оснований в продукте реакции преобладал *анти-40a*. Если в качестве противоионов использовали  $\text{Na}^+$  или  $\text{K}^+$ , ацилирование приводило к преимущественному образованию *син-40a*.

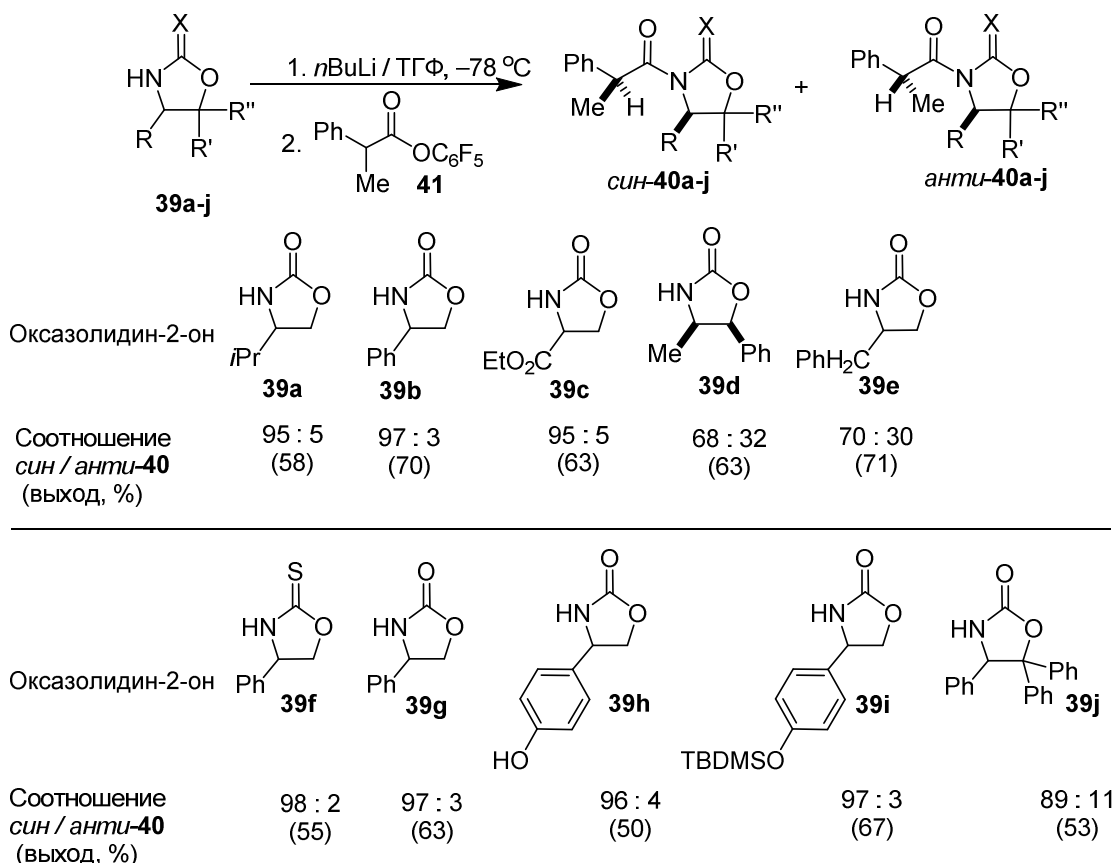


Основание	<i>n</i> BuLi	LiHMDS	NaHMDS	KHMDS
Соотношение <i>анти</i> / <i>син-40a</i>	70:30	64:36	34:66	38:62
Выход, %	60	70	70	58

**Схема 29**

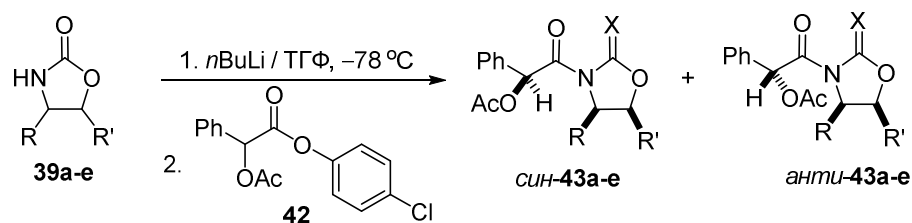
Ацилирование рацемических оксазолидин-2-онов **39a-e** рацемическим пентафторфениловым эфиром 2-фенилпропионовой кислоты (**41**) протекало с большей селективностью, чем в случае хлорангидрида **29b**, и соотношение *син/анти*-изомеров образующихся *N*-ацилоксазолидин-2-онов **40a-e** достигало 97 : 3 (схема 30) [59]. Селективность ацилирования оксазолидин-2-онов **39a-c**, полученных из валина ( $\text{R} = i\text{Pr}$ ), фенилглицина ( $\text{R} = \text{Ph}$ ) и серина ( $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$ ), была высокой (соотношение *син/анти-40a-c* составляло 95 : 5 и более). Реакция эфира **41** с производными норэфедрина (**39d**:  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = \text{Ph}$ ) и фенилаланина (**39e**:  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ) протекала менее стереоселективно.

Диастереоселективное ацилирование соединений **39f-j**, структурных аналогов 4-фенилоксазолидин-2-она **39b**, эфиром **41** во всех случаях, за исключением трифенил-производного **39j**, протекало с высокими выходами и селективностью (*син/анти* 96 : 4 и более) (схема 30) [60].



### Схема 30

Влияние структуры заместителя в положении 4 оксазолидин-2-она на стереохимический результат реакции было продемонстрировано на примере реакции рацемических оксазолидин-2-онов **39a-e** с рацемическим *para*-хлорфениловым эфиром *O*-ацетилминдальной кислоты (**42**) (схема 31) [61]. В случае соединений **39a** и **39e**, содержащих объемный заместитель с *sp*<sup>3</sup>-гибридизованным атомом углерода при хиральном центре, происходило преимущественное образование продуктов реакции **43a,e** с относительной *анти*-конфигурацией. В то же время, ацилирование соединений **39b** и **39c** с *sp*<sup>2</sup>-атомом углерода в положении 4 приводило к производным *син*-**43b,c**.



Оксазолидин-2-он	Соотношение син / анти-43	Выход, %
<b>39a</b> : R = <i>i</i> Pr, R' = H	33 : 67	23
<b>39b</b> : R = Ph, R' = H	88 : 12	40
<b>39c</b> : R = CO <sub>2</sub> Et, R' = H	84 : 16	44
<b>39d</b> : R = Me, R' = Ph	70 : 30	52
<b>39e</b> : R = CH <sub>2</sub> Ph, R' = H	43 : 57	56

### Схема 31



В качестве диастереоселективных ацилирующих агентов в реакции с рацемическим 4-фенил-замещенным оксазолидин-2-оном **39b** были изучены пентафторфениловые эфиры рацемических кислот: 2-дейтерио-2-фенилпропионовой (**[D<sub>1</sub>]-41**) [62], *O*-метилминдальной (**44a**) [63], 2-феноксипропионовой (**44b**) [63], а также кислоты Мошера (**44c**) [64] (схема 32).

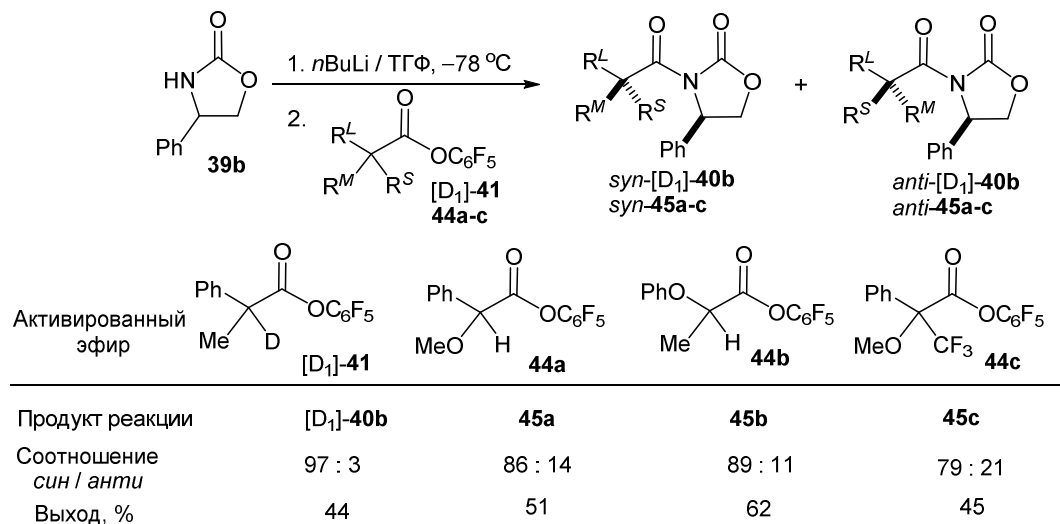


Схема 32

Введение атома кислорода в структуру активированного эфира (**44a,b**) приводило к некоторому снижению селективности ацилирования литиированного оксазолидин-2-она **39b** по сравнению с ацилированием эфиром **41**. Ацилирование литиированного оксазолидин-2-она **39b** реагентами **44a** и **44b** приводило к преимущественному образованию имидов **45a** и **45b** с одинаковой относительной *син*-конфигурацией, в то время как абсолютная конфигурация ацильных фрагментов в структуре *син*-**45a** и *син*-**45b** различается [63].

На примере реакции рацемического оксазолидин-2-она **39j** с рацемическим эфиром **44c** было показано, что ацилирование субстрата с объемными заместителями протекает с меньшей селективностью, чем ацилирование его незамещенного аналога **44b** (схема 33) [64].

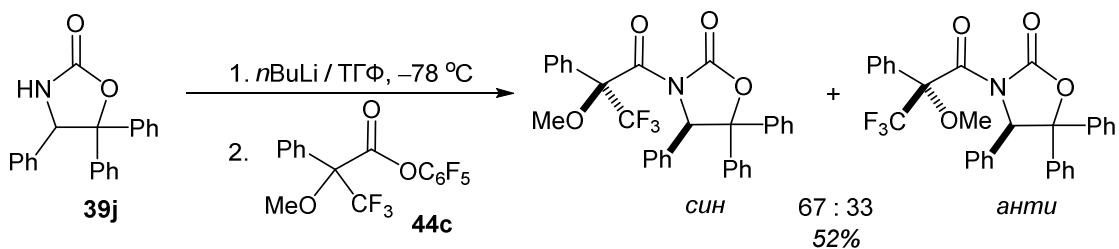


Схема 33

Сравнительное изучение диастереоселективности ацилирования оксазолидин-2-она **39j** активированными эфирами различных 2-арилалкановых кислот **44d-h** (схема 34)

показало, что ацилирование эфиром **44d** с этильным заместителем при хиральном центре протекает с наибольшей селективностью [65]. Дальнейшее увеличение объема алкильного заместителя в ацилирующем агенте (**44e**: R = *i*Pr) приводило к снижению стереоселективности. Варьирование заместителей в ароматическом фрагменте (реагенты **44f-h**) не оказывало существенного влияния на стереохимический результат реакции.

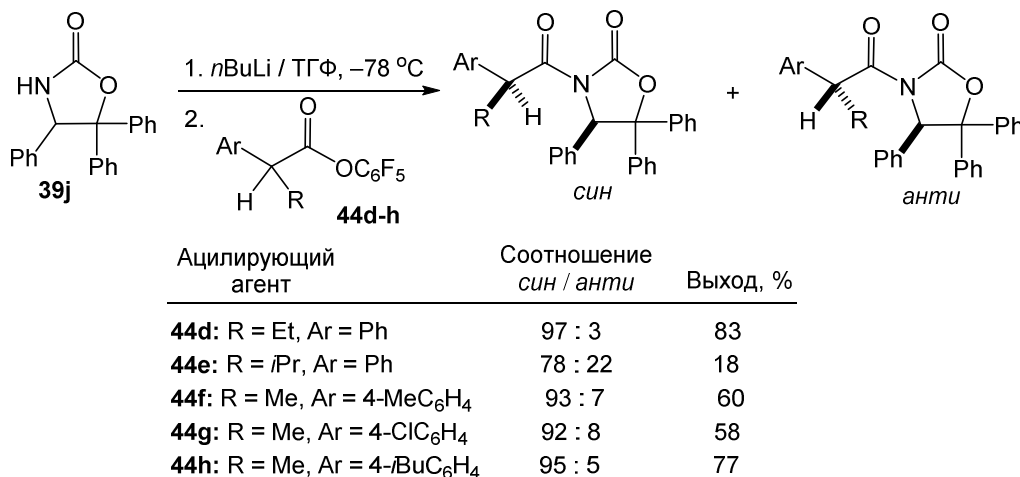


Схема 34

КР рацемических 4-замещенных оксазолидин-2-онов пентафторфениловыми эфирами оптически чистых кислот: (*R*)-2-фенилпропионовой кислоты [(*R*)-**41**], (*S*)-напроксена [(*S*)-**46a**] и (*R*)-ибупрофена [(*R*)-**46b**] во всех случаях проходило с умеренной стереоселективностью (соотношение образующихся *син*-/*анти*-имидов составляло около 80 : 20) (схема 35) [66, 67].

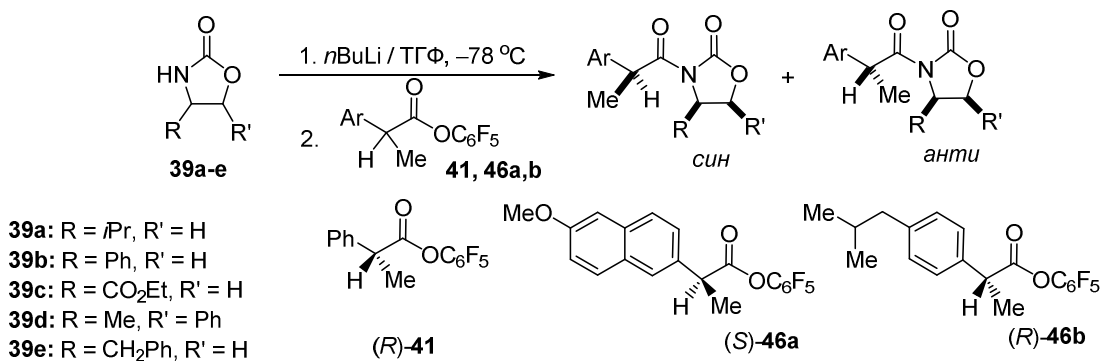
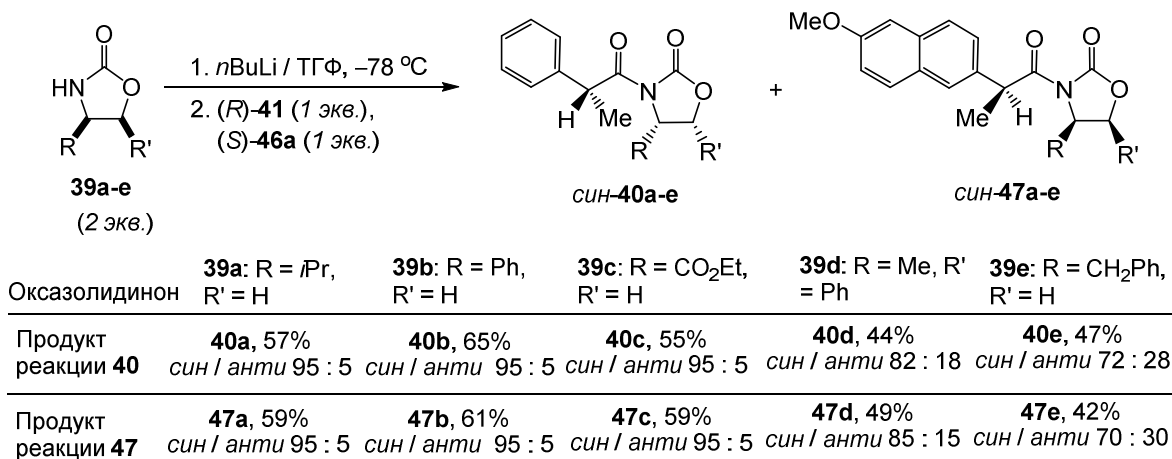
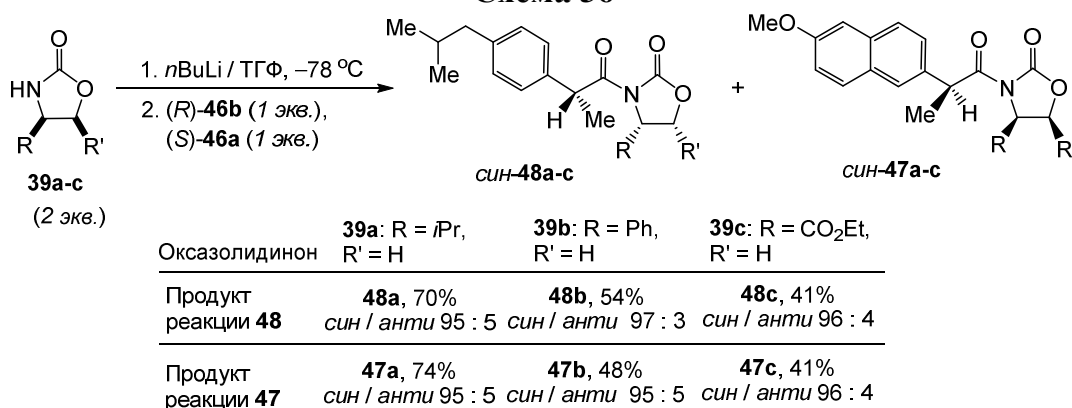


Схема 35

Близкая стереоселективность ацилирования эфирами (*R*)-**41**, (*S*)-**46a** и (*R*)-**46b** позволила использовать комбинации реагентов (*R*)-**41**–(*S*)-**46a** и (*S*)-**46a**–(*R*)-**46b**, взятых в эквимольном соотношении, для ПКР рацемических оксазолидинонов **39a-e** (схемы 36 и 37) [67].

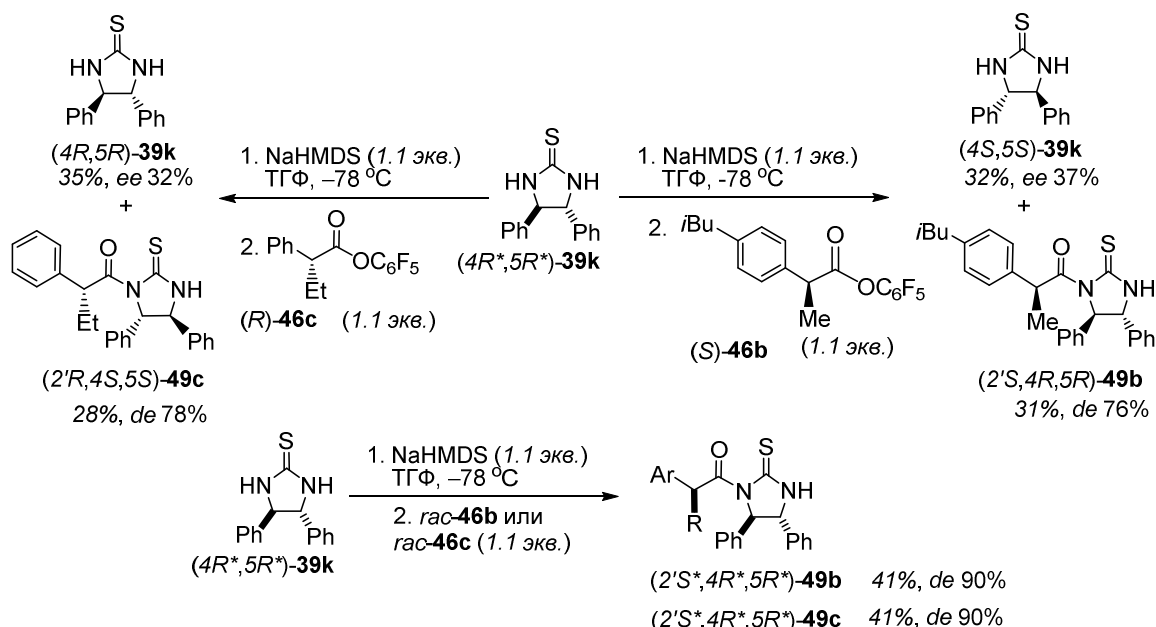


### Схема 36



### Схема 37

Аналогичным образом было проведено ПКР рацемического *транс*-4,5-дифенил-имидазолидин-2-тиона (**39k**) [68]. В предварительных экспериментах по ацилированию рацемического **39k** активированными эфирами оптически чистых и рацемических кислот: ибупрофена (**46b**) и 2-фенилмасляной кислоты (**46c**) установлено, что реакции протекают с близкой селективностью (схема 38).



### Схема 38

Это сделало возможным ПКР с использованием квазирацемической смеси (*S*)-**46b** и (*R*)-**46c**: тиоимиды (*2'S,4R,5R*)-**49b** и (*2'R,4S,5S*)-**49c** выделены с *de* 82 и 90%, соответственно (выходы 28 и 24%) (схема 39). Ацилирование рацемата **39k** эквимольной смесью активированных эфиров (*S*)-**115a**–(*R*)-**115c** приводило к продуктам реакции **49a** и **49c**, которые были легко разделены хроматографически. Выход продуктов ПКР рацемата **39k** эквимольной смесью эфиров (*R*)-**41**–(*S*)-**46a** был несколько выше (схема 39).

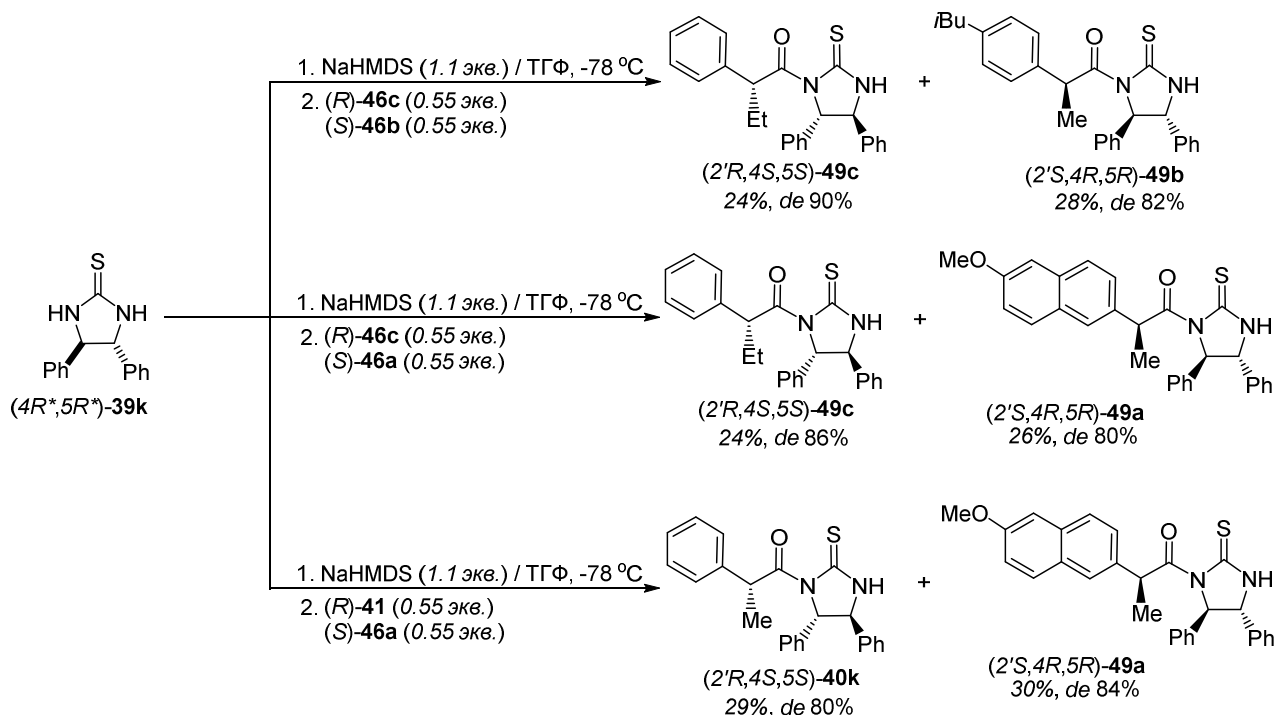


Схема 39

Пример использования производных аминокислот в качестве диастереоселективных ацилирующих агентов опубликован в работе [69]. *N*-Вос-Аланин (**50**) в виде активированного эфира с НОВт применили для КР рацемического 1-(2,2-диметоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарболина (**51**) (схема 40).

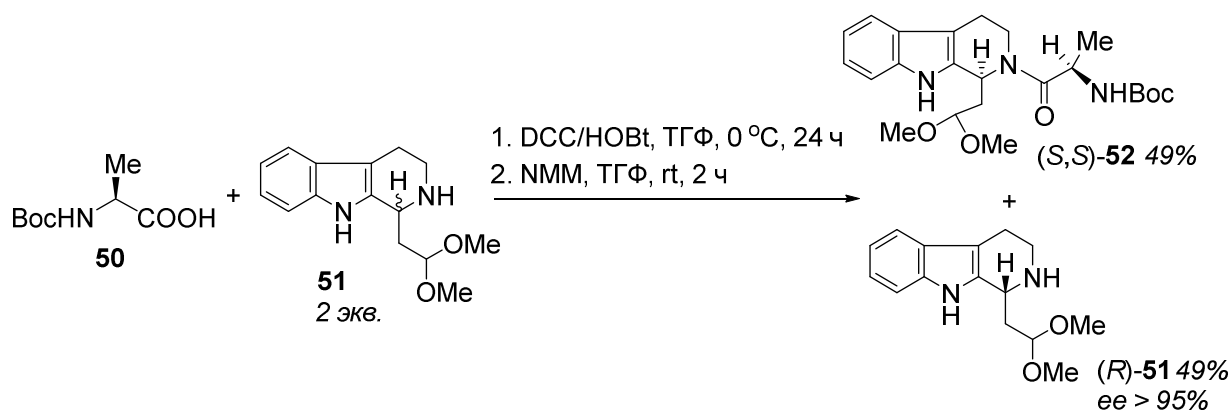


Схема 40

Реагенты использовали в стехиометрических количествах, а КР достигалось в

результате остановки реакции через 2 ч. Ацилированию подвергался только (*S*)-энантиомер амина **51**. (*S,S*)-Амид **52** и непрореагировавший (*R*)-**51** были выделены в оптически чистом виде с выходом 49%.

В 2014 г. сообщалось об изучении хлорангидридов *N*-трифторацетил-(*S*)-пролина (**53**) и (*1S*)-камфановой кислоты (**54**) в качестве хиральных дериватирующих агентов для ВЭЖХ анализа энантиомерного состава мексилетина (**55**) – 1-(2,6-диметилфенокси)-2-аминопропана, применяемого для лечения желудочковой аритмии (схема 41) [70]. Было обнаружено, что ацилирование рацемического амина **55** хлорангидридами **53** и **54**, взятыми в недостатке, в дихлорметане при комнатной температуре протекает с заметной стереоселективностью и приводит к преимущественному образованию (*R,S*)-диастереомеров амидов **56a** и **56b** (*de* 71-74%). Индивидуальные (*R,S*)-амиды **56a** и **56b** были выделены методом препаративной ВЭЖХ в обращенно-фазовом варианте. Последующий кислотный гидролиз амидов (*R,S*)-**56a** и (*R,S*)-**56b** приводил к (*R*)-энантиомеру мексилетина [(*R*)-**55**].

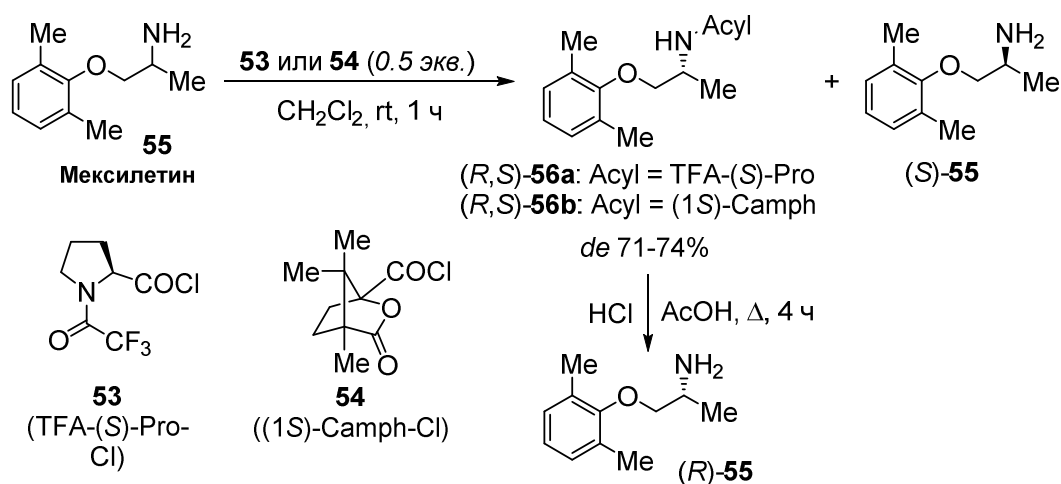


Схема 41

Показано, что КР при ацилировании *N*-защищенной аминокислотой может быть использовано для получения стереоизомеров аминов сложного строения [71]. В качестве разделяющего агента для КР рацемического нитро-замещенного аминокаликс[4]арена **57** был использован *N*-Вос-(*S*)-пролин (схема 42). Авторы подбирали условия реакции таким образом, чтобы выделить не вступивший в реакцию энантиомер амина **57** с наибольшей оптической чистотой. Реакция *rac*-**57** с 2.0 экв. *N*-Вос-(*S*)-пролина в присутствии 2.0 экв. DCC и 0.7 экв. DMAP в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 20 ч приводила к продукту ацилирования (*cS*)-**58** (*de* 46%, выход 66%) и непрореагировавшему амину (*cR*)-**57** (*ee* 95%, выход 26%); величина *s* составляла 9.9. Установлено, что природа

растворителя оказывает влияние на стереоселективность процесса. Так, при ацилировании *rac*-**57** с помощью 2.0 экв. *N*-Вос-(*S*)-пролина в Et<sub>2</sub>O или ТГФ в течение 20 ч непрореагировавший (*cR*)-**57** удавалось выделить с высокими выходами (70 и 76% соответственно), однако его оптическая чистота была низкой (*ee* 13 и 17% соответственно). В то же время, при проведении КР в толуоле соединение (*cR*)-**57** получено с наибольшей оптической чистотой (*ee* 98%), однако выход составлял лишь 22%.

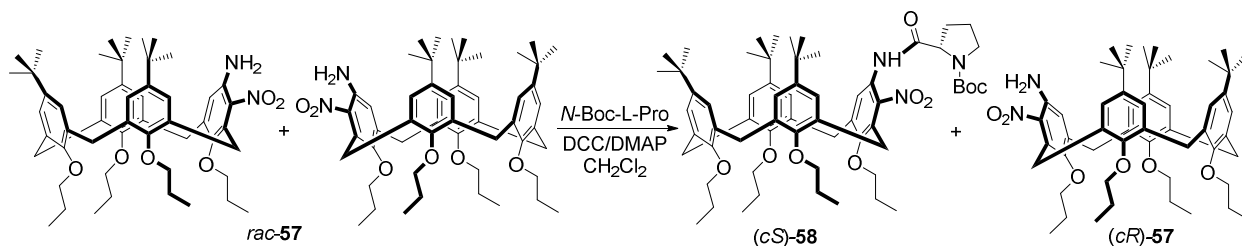
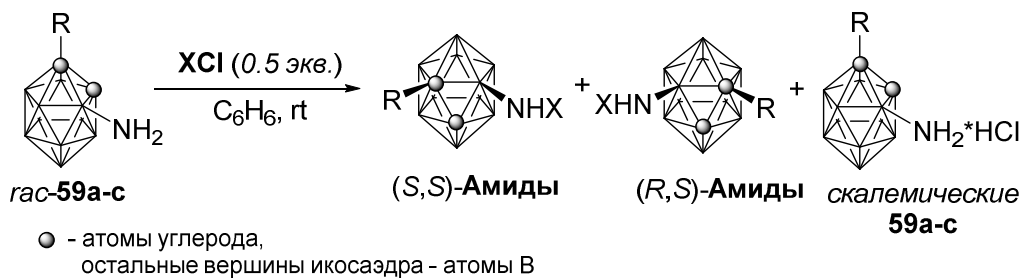


Схема 42

В ИОС УрО РАН впервые продемонстрирована возможность использования хлорангидридов *N*-защищенных (*S*)-аминокислот [*N*-тозил-(*S*)-пролина (**25a**) и *N*-фталоил-(*S*)-аланина (**60**)] для КР гетероциклических аминов **28a,c,d** [52, 72, 73]. Установлено, что ацилированию реагентом **25a** преимущественно подвергаются (*R*)-энантиомеры аминов, в то время как хлорангидрид **60** быстрее реагирует с (*S*)-аминами.

Реагенты **25a**, (*S*)-**29a** и **60** были впервые использованы для КР планарно-хиральных 1-замещенных 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборанов **59a-c** (схема 43) [74-77].



<i>rac</i> -Амин	Ацилирующий агент XCl	Амид <i>de</i> , %	Амид конфигурация
<b>59a</b> : R = Me	<b>25a</b> : X = N-Ts-( <i>S</i> )-Pro	28	( <i>S,S</i> )
<b>59a</b> : R = Me	<b>60</b> : X = N-Phth-( <i>S</i> )-Ala	30	( <i>R,S</i> )
<b>59a</b> : R = Me	( <i>S</i> )- <b>29a</b> : X = ( <i>S</i> )-напроксен	28	( <i>S,S</i> )
<b>59b</b> : R = Ph	<b>25a</b> : X = N-Ts-( <i>S</i> )-Pro	36	( <i>S,S</i> )
<b>59b</b> : R = Ph	<b>60</b> : X = N-Phth-( <i>S</i> )-Ala	39	( <i>R,S</i> )
<b>59b</b> : R = Ph	( <i>S</i> )- <b>29a</b> : X = ( <i>S</i> )-напроксен	16	( <i>S,S</i> )
<b>59c</b> : R = <i>i</i> Pr	<b>60</b> : X = N-Phth-( <i>S</i> )-Ala	36	( <i>R,S</i> )

Схема 43

Впервые энантиомеры 3-амино-1-метил-1,2-дикарба-клозо-додекаборана (**59a**)

были получены в результате хроматографического разделения диастереомерных амидов (*S*)-напроксена с последующим гидролизом [74]. В результате изучения КР рацемических 3-аминокарборанов установлено, что селективность процесса зависит как от структуры разделяющего агента и 3-аминокарборана, так и от природы растворителя и вспомогательного третичного амина [75]. Хлорангидриды *N*-тозил-(*S*)-пролина (**25a**) и *N*-фталоил-(*S*)-аланина (**60**) оказались более селективными ацилирующими агентами, чем хлорангидрид (*S*)-напроксена [(*S*)-**29a**]. Ацилирование 1-метил- и 1-фенил-3-аминокарборанов **59a** и **59b** хлорангидридом **25a** приводило к образованию диастереомерных смесей, обогащенных соответствующими (*S,S*)-амидами (непрореагировавшие аминокарбораны **59a,c** обогащены (*R*)-энантиомерами). При ацилировании аминов **59a** и **59b** хлорангидридом **60** происходило преимущественное образование (*R,S*)-амидов. В то же время, ацилирование 1-изопропил-3-аминокарборана (**59c**) всеми изученными хлорангидридами в условиях КР приводило к обогащению реакционной смеси (*R,S*)-диастереомерами.

Показано, что в отличие от кислотного гидролиза амидов, содержащих остаток 1-метил-3-аминокарборана, гидролиз *N*-ацил-1-фенил- и 1-изопропил-3-ациламинокорборанов не позволяет получить энантиомеры карборанов **59b** и **59c**. В случае амидов, содержащих фрагмент 1-фенилкарборана **59b**, одновременно с разрывом амидной связи происходила деструкция карборанового ядра и образование *нидо*-производных [76]. Кислотный гидролиз амидов, содержащих остаток 3-амино-1-изопропилкарборана **59c**, приводил к деборированию и рацемизации карборанового фрагмента [77]. Скалемические 3-амино-карбораны **59b** и **59c**, обогащенные (*S*)- или (*R*)-энантиомерами, могут быть выделены после КР диастереоселективными ацилирующими агентами. Оптическая чистота 3-аминокарборанов **59a-c** была определена методами ЯМР с хиральным шифт-реагентом [78] или ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе [77].

КР с использованием хиральных ацилирующих реагентов получило в последнее время весьма существенное развитие, что связано, по-видимому, с доступностью разнообразных реагентов такого рода, а также простотой проведения процессов. В случае использования диастереоселективных ацилирующих агентов продукты КР могут быть получены с *de* до 99% и более, что позволяет в результате дополнительных превращений получать амин очень высокой энантиомерной чистоты. Для некоторых

хиральных реагентов и катализаторов, используемых в КР рацемических аминов, предложены механизмы реакций, которые объясняют наблюдаемую стереоселективность.

КР рацемических аминов в ходе диастереоселективного *N*-ацилирования является мощным инструментом, который, с одной стороны, открывает путь к важным с практической точки зрения хиральным соединениям, а с другой – позволяет получить новые сведения о механизмах асимметрических превращений.



## Глава 2 ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ – ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ АЦИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ В КИНЕТИЧЕСКОМ РАЗДЕЛЕНИИ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ

Метод КР входит в число наиболее современных и перспективных подходов к получению оптически чистых аминов и их производных из рацематов. Особое место среди подходов к энантиомерно чистым аминам занимает КР в результате реакции ацилирования.

Нами систематически исследовано КР рацемических гетероциклических аминов в результате ацилирования хлорангидами *N*-защищенных аминокислот и родственных соединений. Подобраны оптимальные реагенты и условия для получения энантиомерно чистых аминов (*S*)- и (*R*)-конфигурации. Механизм стереоселективного ацилирования аминов хлорангидами впервые изучен с помощью квантово-химических расчетов.

Во всех случаях разработаны методы анализа энантиомерного состава хиральных аминов, диастереомерного состава амидов – продуктов КР (ВЭЖХ, ГЖХ, спектроскопия ЯМР). Проведено отнесение конфигурации всех соединений на основании результатов рентгеноструктурного анализа, ВЭЖХ или ГЖХ индивидуальных веществ и их смесей с учетом анализа образцов-свидетелей или литературных данных.

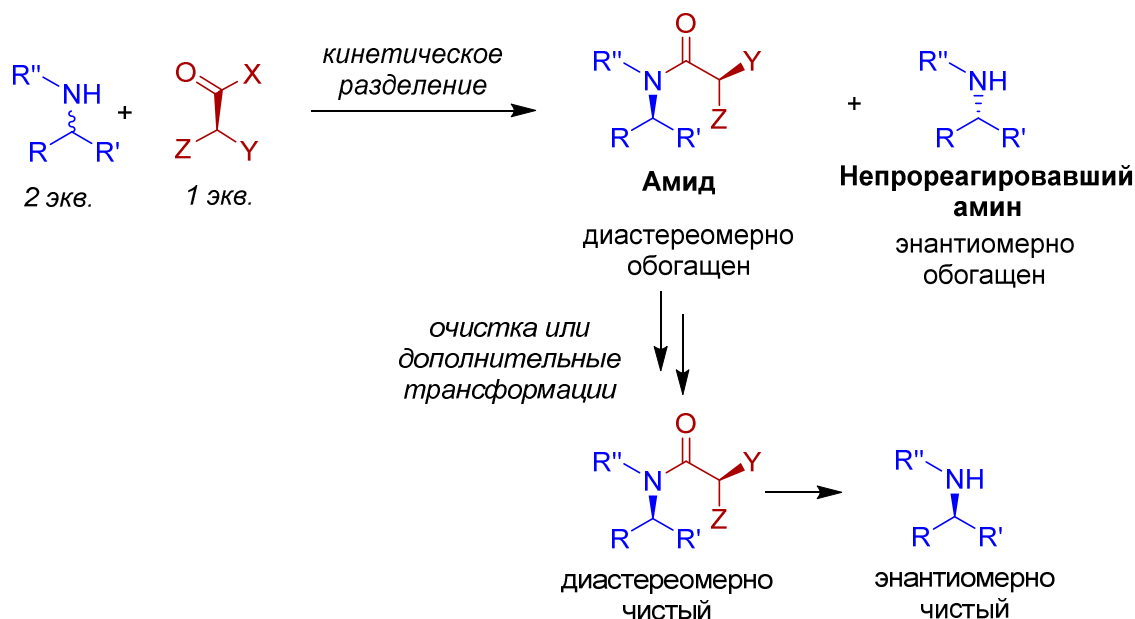
### 2.1 Диастереоселективное ацилирование хлорангидами *N*-защищенных (*S*)-аминокислот

Реакция рацемических аминов с хиральным ацилирующим агентом может в определенных условиях (например, при мольном соотношении реагентов 2 : 1) приводить к образованию амидов с преобладанием одного из диастереомеров, а непрореагировавший амин является энантиомерно обогащенным (схема 1)\*.

Варьирование реагентов и условий КР позволяет установить факторы, лежащие в основе стереоселективности, и разрабатывать препаративные методы получения энантиомерно чистых соединений. Так, в результате очистки, а также дополнительных трансформаций диастереомерно обогащенных амидов, полученных в результате КР, могут быть энантиомерно чистые (*ee* 99% и более) амины и их производные (схема 1).

---

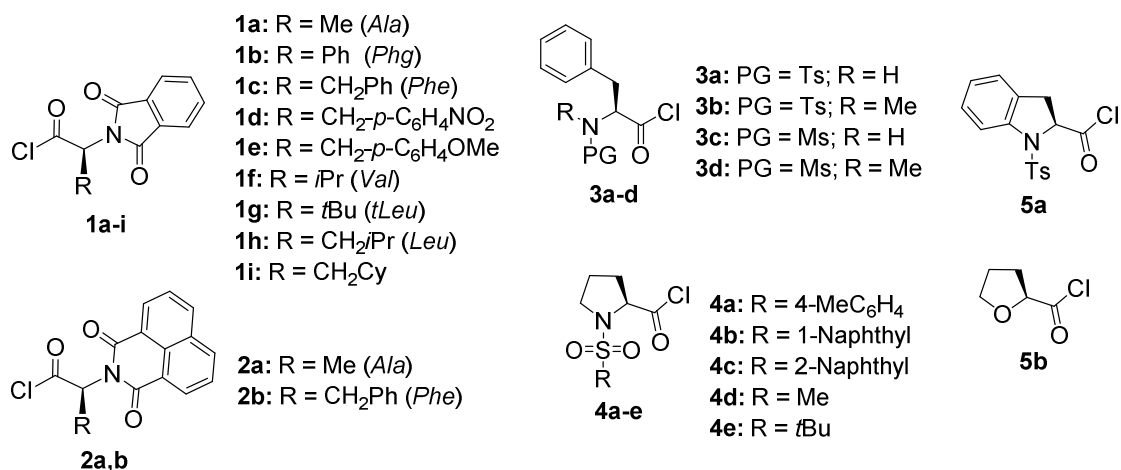
\* Схемы в главах 2-4 имеют самостоятельную нумерацию



**Схема 1**

Нами синтезирован и изучен ряд хиральных ацилирующих агентов для КР аминов (рис. 2.1).

Методы получения хлорангидридов *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот **1b-i**,<sup>†</sup> *N*-нафталоил-(*S*)-аминокислот **2a,b** и *N*-сульфонил-производных (*S*)-фенилаланина **3a-d** описаны нами ранее [79].



**Рисунок 2.1** – Структуры хиральных ацилирующих агентов **1-5**

Для получения соединений **4b-e**, **5a**, структурных аналогов хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4a**), предложенного в 2003 г. для КР некоторых гетероциклических аминов [72], по аналогии с литературными методами были получены соответствующие *N*-сульфониламинокислоты **pre-4b,c,e** и **pre-5a** [80-82] (схема 2). *N*-мезил-(*S*)-пролин (**pre-4d**) синтезирован из метилового эфира (*S*)-пролина путем его мезилирования и последующего омыления сложноэфирной группы.

<sup>†</sup> Соединения в главах 2-5 имеют самостоятельную нумерацию

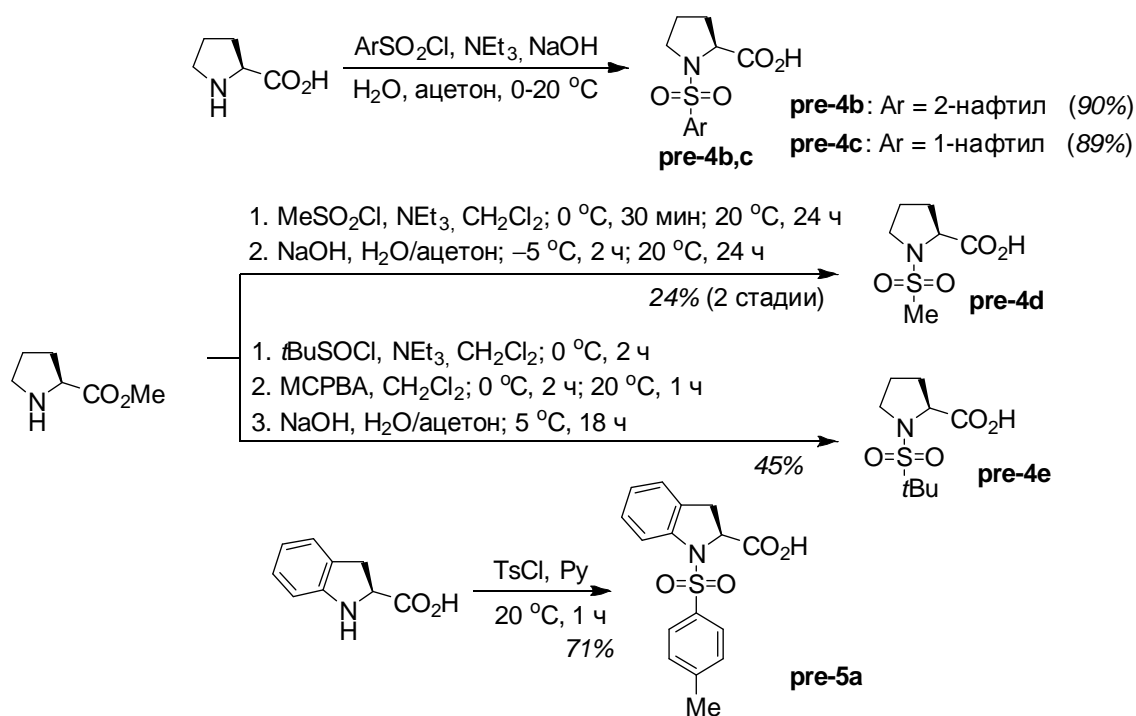


Схема 2

Хлорангидриды **3a-e** и **5a,b** получены по реакции кислот **pre-4a-e** и **pre-5a,b** с оксалилхлоридом в присутствии ДМФА в качестве катализатора (схема 3).

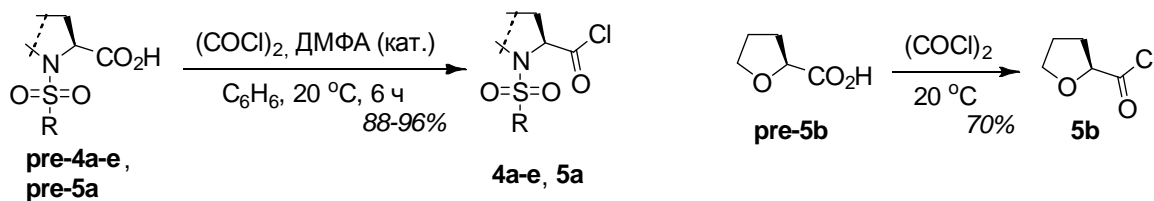


Схема 3

Соединения **4a-e, 5a,b** не нуждались в дополнительной очистке и использовались свежеприготовленными.

В качестве субстратов для КР использовались рацемические гетероциклические амины **6a-j** (рис. 2.2), из которых наибольшее внимание уделялось диастереоселективному ацилированию производных 3,4-дигидробензоксазина (**6a,c**) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6b,d**).

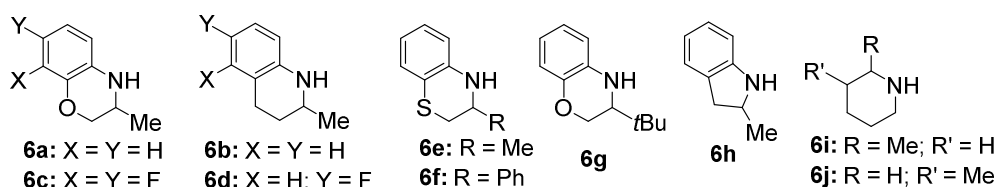
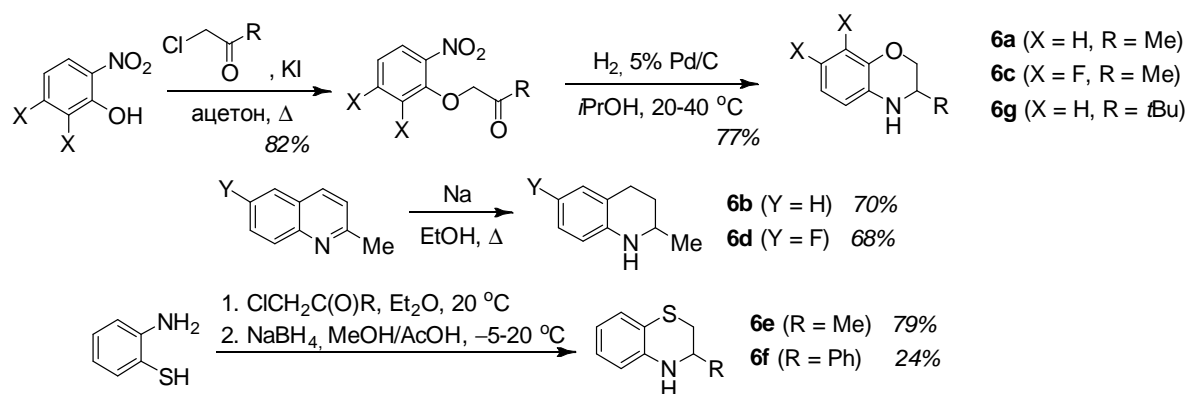


Рисунок 2.2 – Структуры рацемических аминов **6a-j**

Амины **6a-g** синтезированы по аналогии с литературными методами [83-86] (схема 4). Соединения **6h-j** коммерчески доступны. Разработаны методы анализа энантиомерного состава аминов **6a-j** с помощью ВЭЖХ на ХНФ (табл. 2.1).

Ароматические амины **6a-g** анализировали на колонке Chiralcel OD-H. Соединения **6h-j** анализировали после предварительной дериватизации бензоилхлоридом.

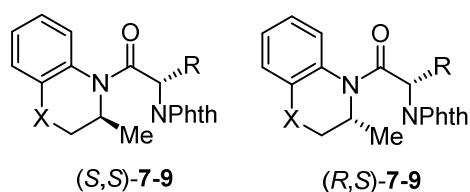


**Схема 4**

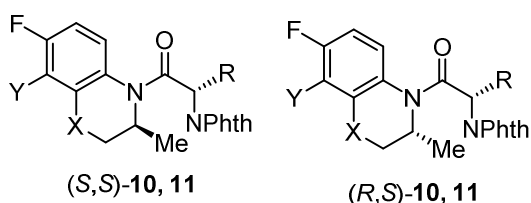
**Таблица 2.1** – Времена удерживания энантиомеров аминов **6a-g** и **Bz-6h-j** на ХНФ (скорость потока элюента 1.0 мл/мин)

Амин	Энантиомер	Колонка	Подвижная фаза	$\tau$ , мин
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 100 : 1.5 : 1.5	9.6-9.8
	(S)			10.5-10.6
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 140 : 0.7 : 0.3	9.5-9.6
	(S)			10.5-10.7
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH 40 : 1	11.3-11.4
	(S)			14.1-14.2
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 100 : 1 : 1	5.8-6.0
	(S)			7.6-7.8
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 100 : 1.5 : 1.5	12.5-12.7
	(S)			13.7-13.9
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH 5 : 1	13.9-14.1
	(S)			14.9-15.1
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 100 : 0.8 : 0.2	7.9-8.1
	(S)			15.4-15.6
	(R)	Chiralcel OD-H	гексан- <i>i</i> PrOH 40 : 1	17.4-17.6
	(S)			28.4-28.6
	(S)	Chiralpak AD	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 40 : 0.8 : 0.2	16.8-17.0
	(R)			18.2-18.4
	(R)	S,S-Whelk O1	гексан- <i>i</i> PrOH 10 : 1	41.0-41.8
	(S)			48.2-49.0

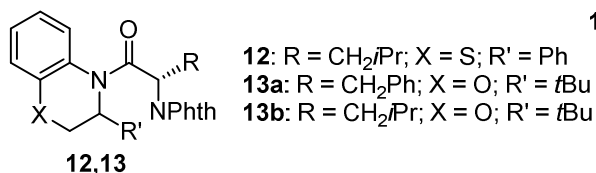
КР аминов **6a-e** в ходе ацилирования хлорангидридами приводит к образованию смесей диастереомеров амидов, а непрореагировавший амин является энантимерно обогащенным. Для идентификации и установления абсолютной конфигурации амидов **7-26** во всех случаях получены в индивидуальном виде один или оба из образующихся в результате реакции диастереомера амидов (рис. 2.3, 2.4). Продукты ацилирования гетероциклических аминов **6a-c** хлорангидридами **1a-i**, **2a,b** и **4a-d** описаны нами ранее [77].



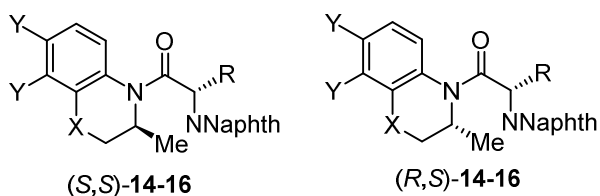
- 7a:** R = Me; X = O  
**7b:** R = Bn; X = O  
**7c:** R = Ph; X = O  
**7d:** R = *p*-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; X = O  
**7e:** R = *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; X = O  
**7f:** R = *i*Pr; X = O  
**7g:** R = *t*Bu; X = O  
**7h:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = O  
**7i:** R = CH<sub>2</sub>Cy; X = O  
**8a:** R = Me; X = CH<sub>2</sub>  
**8b:** R = Bn; X = CH<sub>2</sub>  
**8c:** R = Ph; X = CH<sub>2</sub>  
**8d:** R = *p*-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; X = CH<sub>2</sub>  
**8e:** R = *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; X = CH<sub>2</sub>  
**8f:** R = *i*Pr; X = CH<sub>2</sub>  
**8g:** R = *t*Bu; X = CH<sub>2</sub>  
**8h:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = CH<sub>2</sub>  
**8i:** R = CH<sub>2</sub>Cy; X = CH<sub>2</sub>  
**9:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = S



- 10a:** R = Me; X = O; Y = F  
**10b:** R = Bn; X = O; Y = F  
**10c:** R = Ph; X = O; Y = F  
**10d:** R = *p*-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; X = O; Y = F  
**10e:** R = *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; X = O; Y = F  
**10f:** R = *i*Pr; X = O; Y = F  
**10g:** R = *t*Bu; X = O; Y = F  
**10h:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = O; Y = F  
**10i:** R = CH<sub>2</sub>Cy; X = O; Y = F  
**11a:** R = Bn; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
**11b:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = CH<sub>2</sub>; Y = H



- 12:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = S; R' = Ph  
**13a:** R = CH<sub>2</sub>Ph; X = O; R' = *t*Bu  
**13b:** R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; X = O; R' = *t*Bu

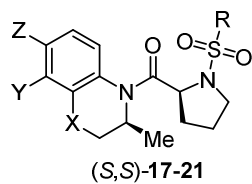


- 14a:** R = Me; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
**14b:** R = Bn; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
**15a:** R = Me; X = O; Y = H  
**15b:** R = Bn; X = O; Y = H  
**16a:** R = Me; X = O; Y = F  
**16b:** R = Bn; X = O; Y = F

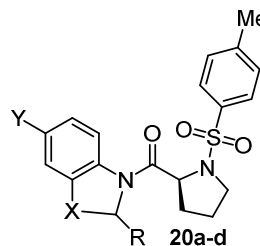
**Рисунок 2.3** – Структуры продуктов взаимодействия хлорангидридов **1,2** с аминами **6a-g**

Амиды **7-20**, **21a**, **22-26** получены в диастереомерно чистом виде в результате очистки продуктов КР или встречным синтезом, исходя из энантимерно чистых аминов. В большинстве случаев преобладающие (*S,S*)- или (*R,S*)-диастереомеры могли быть легко выделены из продуктов КР перекристаллизацией или флеш-хроматографией. Для всех новых соединений найдены условия анализа диастереомерного состава методом ВЭЖХ. Конфигурация соединений (*S,S*)-**7b,f,g,h**, (*S,S*)-**8b,c,f,h,i**, (*R,S*)-**10a,b,d,e**, (*S,S*)-**11a**, (*S,S*)-**14a**, (*S,S*)-**22a**, (*S,S*)-**24a**, (*S,S*)-**25a**, (*R,S*)-**25d** [79], (*S,S*)-**9**, (*S,S*)-**12**, (*S,S*)-

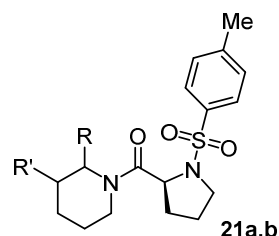
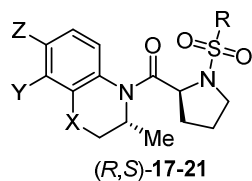
**13a, (R,S)-17d, (R,S)-18a,b, (R,S)-19a,b, (R,S)-20a-c** определена методом PCA.



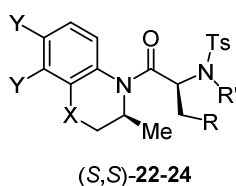
- 17a: R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = O; Y = Z = H  
 17b: R = 2-Naphthyl; X = O; Y = Z = H  
 17c: R = 1-Naphthyl; X = O; Y = Z = H  
 17d: R = Me; X = O; Y = Z = H  
 17e: R = *t*Bu; X = O; Y = Z = H  
 18a: R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CH<sub>2</sub>; Y = Z = H  
 18b: R = 2-Naphthyl; X = CH<sub>2</sub>; Y = Z = H  
 18c: R = 1-Naphthyl; X = CH<sub>2</sub>; Y = Z = H  
 18d: R = Me; X = CH<sub>2</sub>; Y = Z = H  
 19a: R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = O; Y = Z = F  
 19b: R = 2-Naphthyl; X = O; Y = Z = F  
 19c: R = 1-Naphthyl; X = O; Y = Z = F  
 19d: R = Me; X = O; Y = Z = F  
 19e: R = *t*Bu; X = O; Y = Z = F



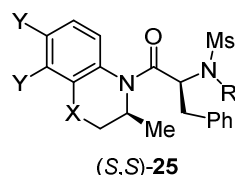
- 20a: X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = F; R = Me  
 20b: X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R = *t*Bu  
 20c: X = SCH<sub>2</sub>; Y = H; R = Me  
 20d: X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R = Me



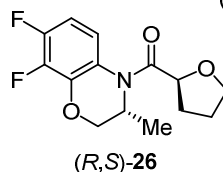
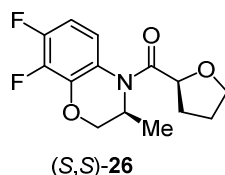
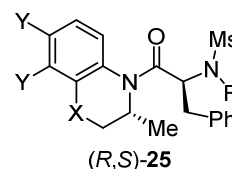
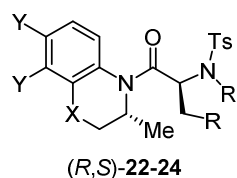
- 21a: R = Me; R' = H  
 21b: R = H; R' = Me



- 22a: R = Ph; R' = H; X = O; Y = H  
 22b: R = Ph; R' = Me; X = O; Y = H  
 22c: R-R' = *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = O; Y = H  
 23a: R = Ph; R' = H; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
 23b: R = Ph; R' = Me; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
 23c: R-R' = *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
 24a: R = Ph; R' = H; X = O; Y = F  
 24b: R = Ph; R' = Me; X = O; Y = F  
 24c: R-R' = *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = O; Y = F



- 25a: R = H; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
 25b: R = Me; X = CH<sub>2</sub>; Y = H  
 25c: R = H; X = O; Y = F  
 25d: R = Me; X = O; Y = F



**Рисунок 2.4** – Структуры продуктов взаимодействия хлорангидридов **3-5** с аминами **6a-e**

Ацилирование проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2 : 1 (начальная концентрация амина 0.1 моль/л) в различных растворителях при +20 и –20 °С. Исходя из величины *de* образующихся амидов (по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H) и *ee* непрореагировавших аминов (по данным ВЭЖХ на ХНФ), рассчитывали конверсию исходного рацемата:  $C = [ee_{\text{амин}} / (ee_{\text{амин}} + de_{\text{амид}})] \times 100\%$  и фактор селективности:  $s = \ln[(1 - C) \times (1 - ee_{\text{амин}})] / \ln[(1 - C) \times (1 + ee_{\text{амин}})]$  [17, 18].

Ранее на примере КР рацемических аминов **6a** и **6b** нами было продемонстрировано влияние ароматических взаимодействий и пространственных факторов на стереоселективность ацилирования хлорангидридами **1a-i** (схема 5) [79, 87, 88].

В продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,b** хлорангидридами **1a-i** преобладали (*S,S*)-диастереомеры. Величина фактора селективности (*s*) достигала 22 в

случае хлорангидрида **1b**. Наиболее эффективными реагентами были производные (*S*)-лейцина (**1f**) (*C* до 44%, *s* до 14) и (*S*)-фенилаланина (**1c**) (*C* до 45%, *s* до 12).

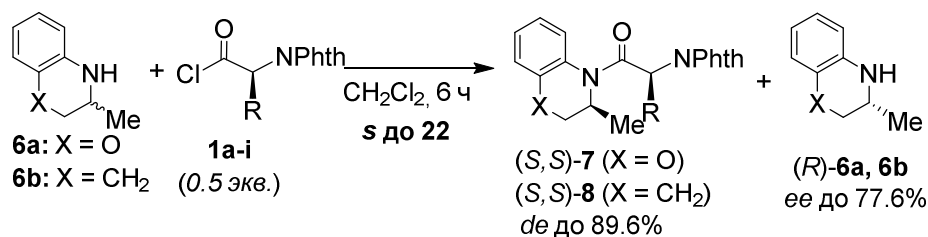


Схема 5

Ацилирование фтор-замещенного амина **6d** хлорангидридами **1c** и **1h** протекало с меньшей стереоселективностью, чем в случае его нефторированного аналога **6b** (*s* до 7.2 и до 13 в случае **1c** и **1h** соответственно) (схема 6) [79, 89]. Соединения (*S,S*)-**11a,b** (*de* > 99%) были выделены с помощью перекристаллизации или флеш-хроматографии. Конфигурация амида (*S,S*)-**11a** определена методом PCA (рис. 2.5).

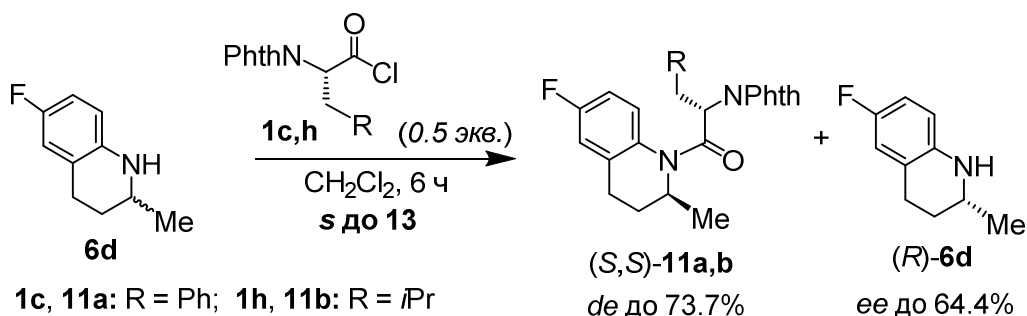


Схема 6

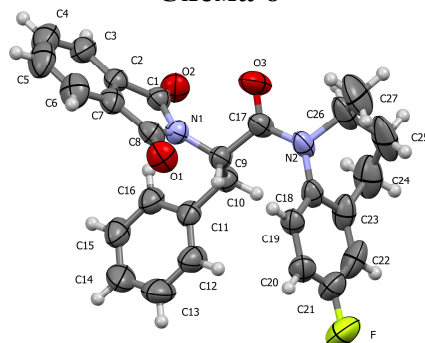
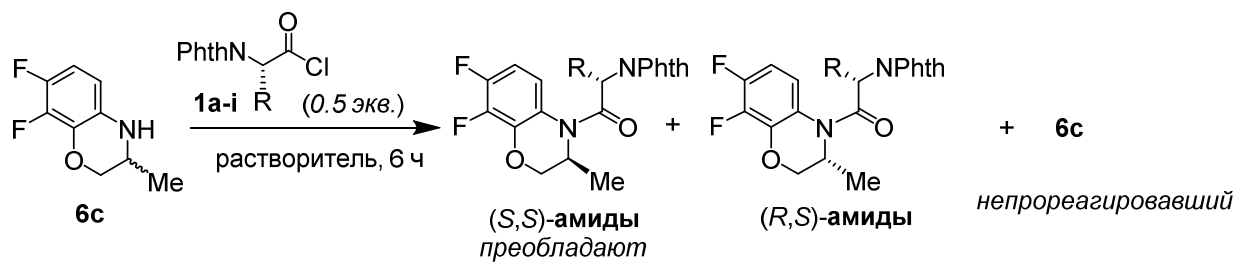


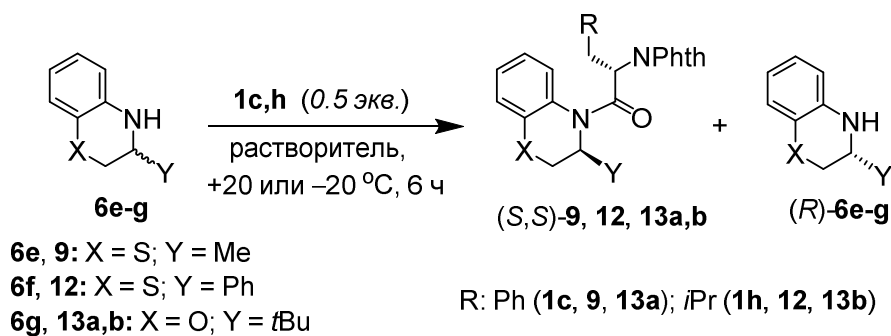
Рисунок 2.5 – Структура амида (*S,S*)-**11a** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

КР дифтор-замещенного бензоксазина **6с** при ацилировании хлорангидридами **1a-i** (0.5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeCN или толуоле при различной температуре было малоэффективным (*s* не более 5.0) [79] (схема 7).



Во всех случаях за исключением хлорангирида **1g** происходило преимущественное ацилирование (*S*)-энантиомера амина **6c**. Вероятно, различия в стереоселективности ацилирования амина **6c** и его нефторированного аналога **6a** хлорангиридами **1a-i** являются следствием электронных, а не пространственных факторов. По-видимому, наличие атомов фтора в молекуле **6c** оказывает влияние на электронную плотность в ароматическом цикле и нуклеофильность аминогруппы.

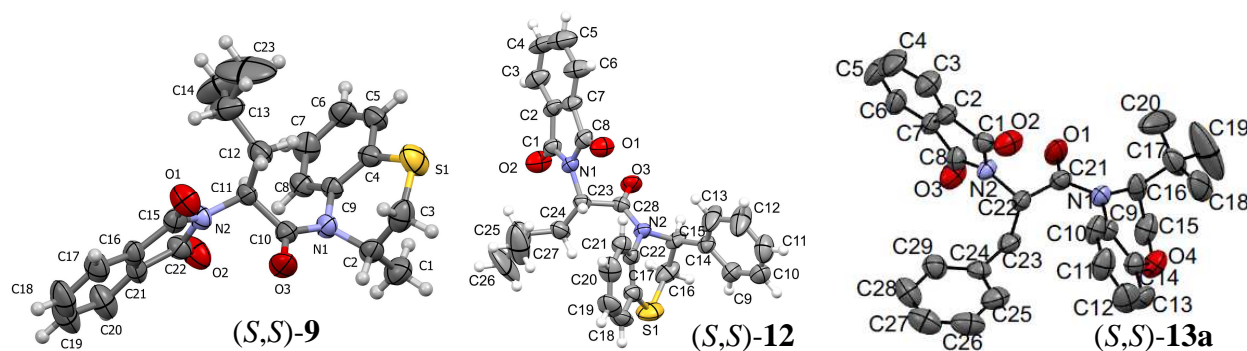
КР рацемических 3-замещенных 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазинов **6e,f** и 3-*трет*-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6g**) хлорангиридами *N*-фталойл-(*S*)-фенилаланина (**1c**) и *N*-фталойл-(*S*)-лейцина (**1h**) приводило к амидам **9, 12, 13a,b**, обогащенным (*S,S*)-диастереомерами, и непрореагировавшим (*R*)-аминам [90, 91] (схема 8, табл. 2.2). Величина *s* достигала 8.4; преобладающие (*S,S*)-амиды получены в диастереомерно чистом виде перекристаллизацией.



**Таблица 2.2** – Результаты КР рацемических аминов **6e-g** в результате ацилирования хлорангиридами **1c, h**

№	Амин	Разделяющий агент	Растворитель	T, °C	( <i>S,S</i> )-Амид ( <i>de</i> , %)	( <i>R</i> )-Амин ( <i>ee</i> , %)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1		<b>1h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	51.4	40.5	44	4.6
2			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	61.7	23.7	27	5.2
3			MeCN	+20	49.6	40.0	45	4.4
4		<b>1h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	53.1	13.8	21	3.8
5			MeCN	+20	52.2	15.4	23	3.7
6		<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	57.2	37.6	40	5.2
7		<b>1h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	64.9	44.8	39	8.4

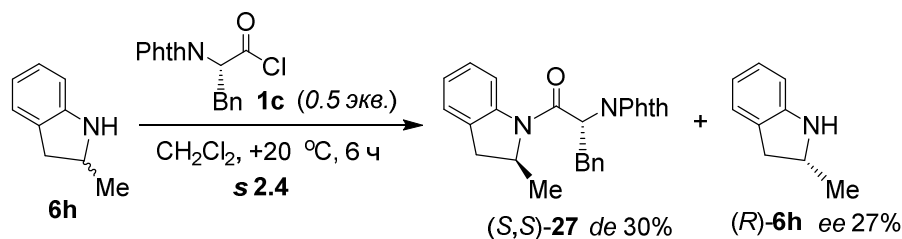




**Рисунок 2.6** – Структура амидов  $(S,S)$ -**9**,  $(S,S)$ -**12** и  $(S,S)$ -**13a** в представлении эллипсоидов тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

Структура соединений  $(S,S)$ -**9**,  $(S,S)$ -**12** и  $(S,S)$ -**13a** представлена на рис. 2.6.

КР рацемического 2-метилиндолина (**6h**) при ацилировании хлорангидридом *N*-фталоил- $(S)$ -фенилаланина (**1c**) протекало с низкой селективностью (*s* 2.4) (схема 9).

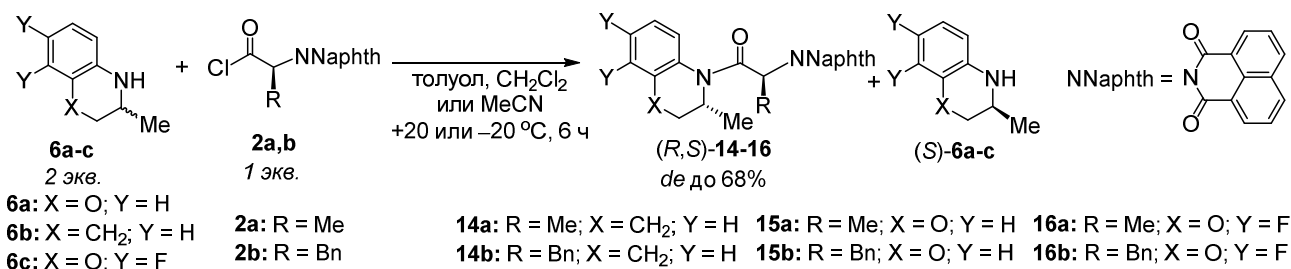


**Схема 9**

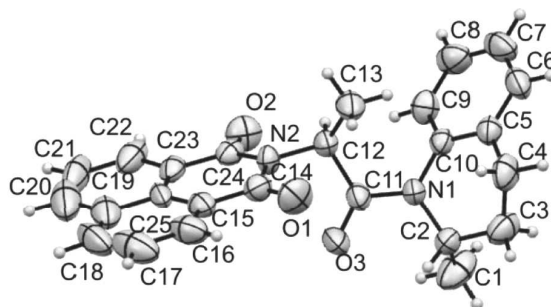
Нами изучено влияние строения *N*-защитной группы ацилирующего агента на стереохимический результат ацилирования гетероциклических аминов **6a-c**.

Близким аналогом фталоильной группы является нафталоильная защита. Хлорангидриды *N*-нафталоил- $(S)$ -аланина (**2a**) и *N*-нафталоил- $(S)$ -фенилаланина (**2b**) исследовали в сравнении с хлорангидридами *N*-фталоил- $(S)$ -аминокислот **1a** и **1c**.

Взаимодействие хлорангидридов *N*-нафталоил- $(S)$ -аминокислот **2a** и **2b** с аминами **6a-c** в любом растворителе приводило к преимущественному образованию  $(R,S)$ -диастереомеров амидов **14-16**, а непрореагировавшие амины были обогащены  $(S)$ -энантиомерами [79, 92] (схема 10). Преобладающие  $(R,S)$ -диастереомеры амидов **14-16** были выделены из продуктов КР;  $(S,S)$ -амиды **14-16** выделены из продуктов КР или получены встречным синтезом, исходя из соответствующих энантиоочищенных  $(S)$ -аминов **6**. Структура соединения  $(S,S)$ -**14a** представлена на рис. 2.7.



**Схема 10**

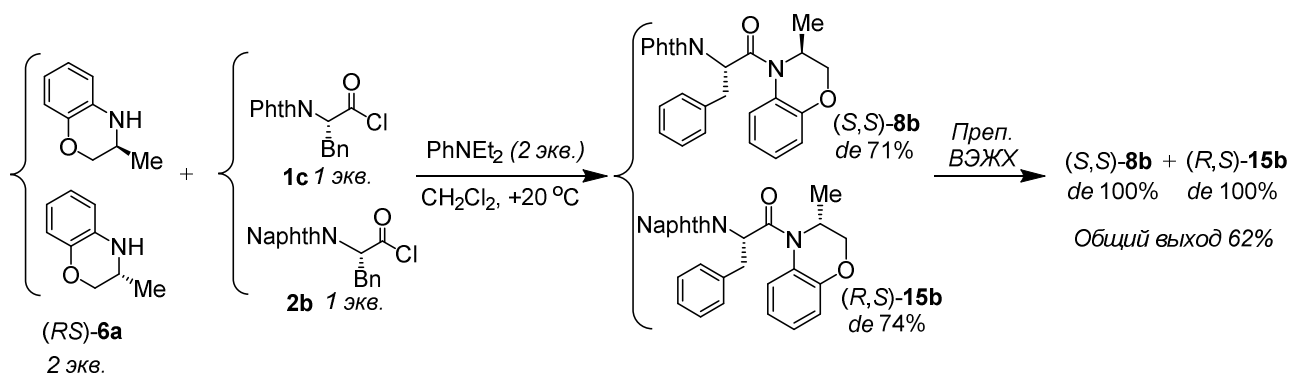


**Рисунок 2.7** – Структура амида (*S,S*)-**14a** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

Примечательно, что в случае ацилирования хлорангидами *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот **1a,c** в реакцию преимущественно вступали (*S*)-энантиомеры аминов **6a,b**, а в не вступивших в реакцию аминах преобладали (*R*)-энантиомеры. Обращение стереоселективности обусловлено только изменением строения *N*-защитной группы при неизменной конфигурации хирального центра хлорангида.

Параллельное КР (ПКР) – это процесс, при котором одновременно протекают две реакции КР, в ходе чего два энантиомера субстрата с близкими скоростями трансформируются в продукты реакции, различающиеся по пространственной конфигурации и химическому строению. Это существенно облегчает разделение стереоизомеров. Как правило, для проведения ПКР используют смеси катализаторов или реагентов, имеющих близкую структуру, но противоположную конфигурацию.

На примере ацилирования 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6a**) смесью реагентов **1c** и **2b** мы впервые продемонстрировали возможность ПКР с использованием пары реагентов, имеющих одинаковую (*S*)-конфигурацию (схема 11).

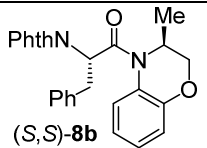
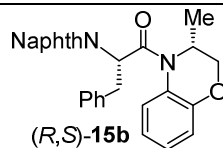


**Схема 11**

Реакция амина **6a** с эквивалентным количеством эквимольной смеси хлорангидридов **1c** и **2b** в присутствии *N,N*-диэтиланилина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  приводила к образованию смеси 2 пар диастереомеров **8b** [(*S,S*)-(*R,S*) 85.5 : 14.5] и **15b** [(*R,S*)-(*S,S*) 87.0 : 13.0]. Смесь диастереомерно чистых амидов (*S,S*)-**8b** / (*R,S*)-**15b**

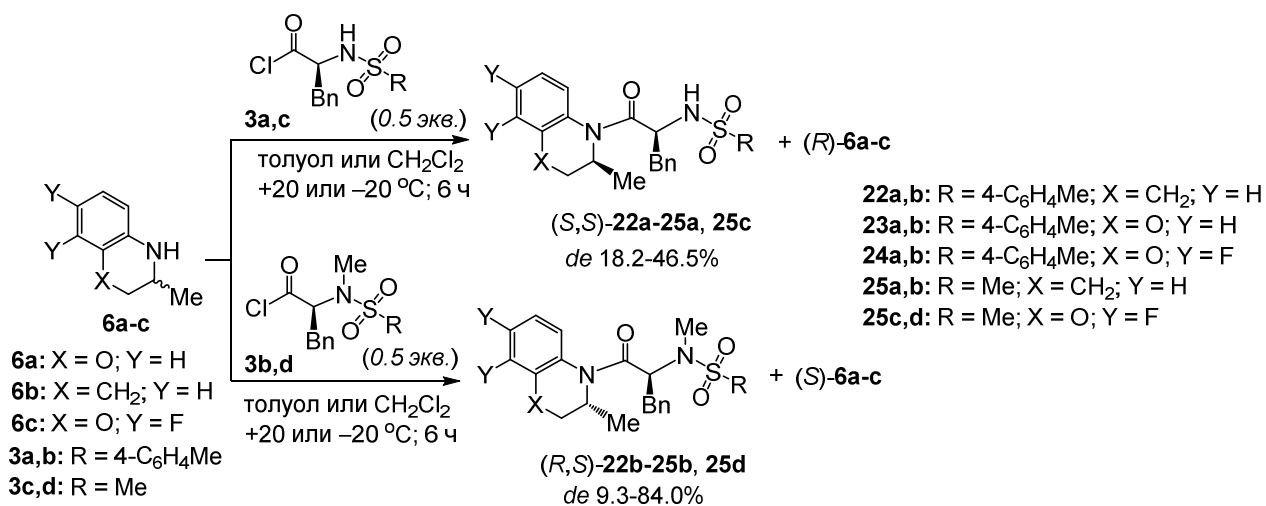
выделена с помощью препаративной ВЭЖХ с выходом 62%, считая на исходный амин **6a**. *De* амидов (*S,S*)-**8b** и (*R,S*)-**15b**, полученных в результате ПКР (75 и 68%, соответственно, по данным ВЭЖХ), был заметно выше, чем для каждого из них, выделенного после традиционного КР (*de* 69 и 63% для (*S,S*)-**8b** и (*R,S*)-**15b** соответственно) (табл. 2.3). Увеличение диастереомерного избытка амидов в результате ПКР по сравнению с традиционным КР является следствием того, что исходный субстрат (**6a**) остается рацемическим на протяжении всего процесса и в реакционной смеси не накапливается медленно реагирующий энантиомер амина.

**Таблица 2.3** – Диастереомерный избыток амидов – продуктов КР и ПКР амина **6a** хлорангидами **1c** и **2b** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, +20 °С, концентрация **6a** 0.1 моль/л)

Ацилирующий агент	Продукт реакции		
	Соединение	<i>De</i> , %	
		КР	ПКР
<b>1c</b>	 ( <i>S,S</i> )- <b>8b</b>	59	75
<b>2b</b>	 ( <i>R,S</i> )- <b>15b</b>	63	68

Таким образом, нами впервые показана принципиальная возможность использования для ПКР разделяющих агентов, полученных на основе единого хирального предшественника.

Ацилирование рацемических аминов **6a-c** хлорангидами *N*-тозил- и *N*-мезил-производных (*S*)-фенилаланина и *N*-метил-(*S*)-фенилаланина (**3a-d**) протекало с умеренной стереоселективностью [79] (схема 12). Стереохимический результат КР зависел как от строения защитной группы, так и от наличия метильной группы при атоме азота. Наиболее эффективным разделяющим агентом был хлорангидрид **3b** (*s* 9.0 и 15 для реакции с амином **6c** в толуоле при +20 и –20 °С).



### Схема 12

Изучено КР рацемических гетероциклических аминов **6a-e,g-i** в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4a**) [90, 93] (схема 13, табл. 2.4). Реакции в толуоле, бензоле или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> приводили к преимущественному образованию (*R,S*)-амидов, непрореагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами (по данным ВЭЖХ на ХНФ). Абсолютная конфигурация хиральных центров (*R,S*)-амидов **18a, 19a, 20a,c**, а также амида (*S,S*)-**20b** подтверждена данными РСА, исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (рис. 2.8 и 2.9).

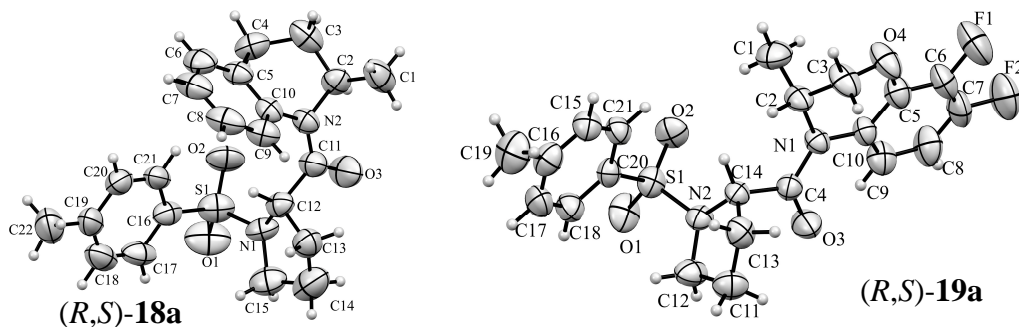
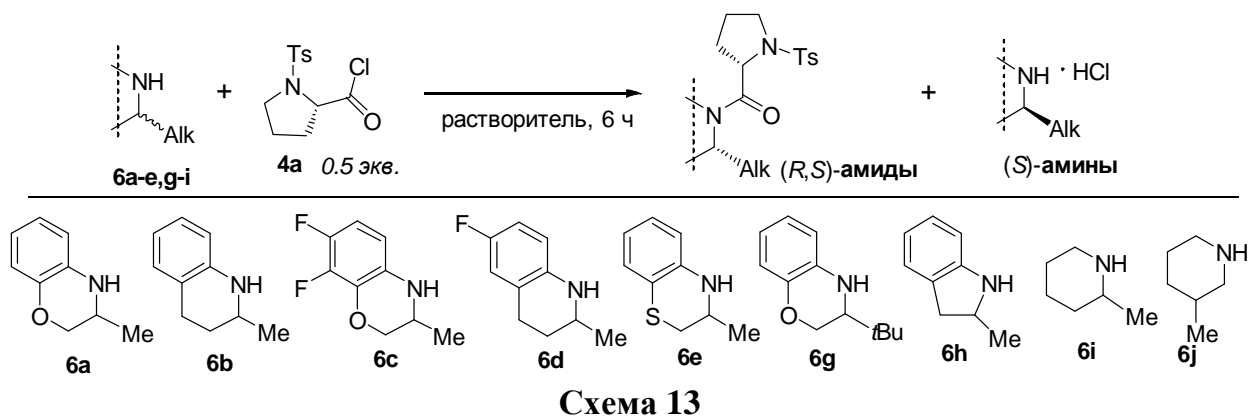
Эффективность КР рацемических аминов **6a,b,e** в толуоле была выше, чем в дихлорметане. Ацилирование дифторзамещенного бензоксазина **6c** протекало одинаково диастереоселективно в обоих растворителях. Понижение температуры реакции во всех случаях приводило к увеличению фактора селективности с небольшим уменьшением степени превращения исходного рацемического амина.

Ацилирование 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазинов **6a,c** и 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазина **6e** было более диастереоселективным, чем ацилирование производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **6b,d** и индолина **6i**. КР рацемического 3-метил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазина **6e** в толуоле при +20 °С протекало с той же селективностью, что и КР его кислородсодержащего аналога **6a**, но отличалось низкой конверсией (в толуоле *de* (*R,S*)-**20c** 89.4%, *C* 29%, *s* 25). КР рацемического амина **6e** при +50 °С позволило получить амид **20c** с большим выходом (*de* (*R,S*)-**20c** 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*)-**20c** 53.8%, *C* 47%, *s* 5.2).

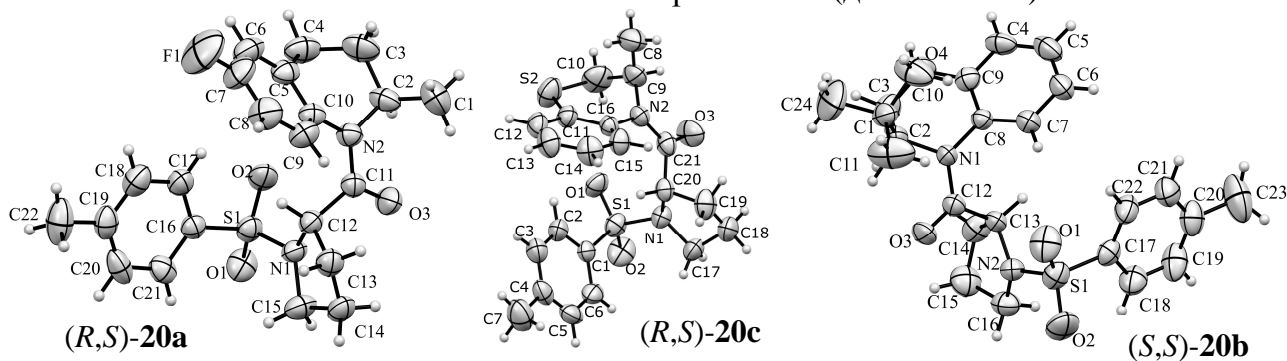
Низкая конверсия и умеренная стереоселективность в случае КР 3-*трет*-

бутилзамещенного дигидробензоксазина **6g** (толуол, +20 °C: *de* (*R,S*)-**20b** 48.2%, *S* 36%, *s* 3.7), по-видимому, связаны с пространственными препятствиями, создаваемыми объемным *трет*-бутильным заместителем.

Наличие атомов фтора в ароматическом фрагменте амина (амины **6c,d**) привело к снижению стереоселективности ацилирования по сравнению с нефторированными аналогами **6a,b**. В случае КР фторированного амина **6c** при +20 °C в толуоле значение фактора селективности *s* составляло 14 (*de* (*R,S*)-**19a** 76.7%), в то время как ацилирование его нефторированного аналога **6a** протекало с более высокой селективностью (*s* 28, *de* (*R,S*)-**17a** 84.6%). Стереохимические результаты КР производных тетрагидрохинолина **6b** и **6d** в толуоле также различались (при +20 °C *s* 10 и 5.2 соответственно).



**Рисунок 2.8** – Структура амидов (*R,S*)-**18a** и (*R,S*)-**19a** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)



**Рисунок 2.9** – Структура амидов (*R,S*)-**20a**, (*R,S*)-**20c** и (*S,S*)-**20b** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

Таблица 2.4 – Результаты КР аминов **6a-e,g-j** под действием хлорангидрида **4a**

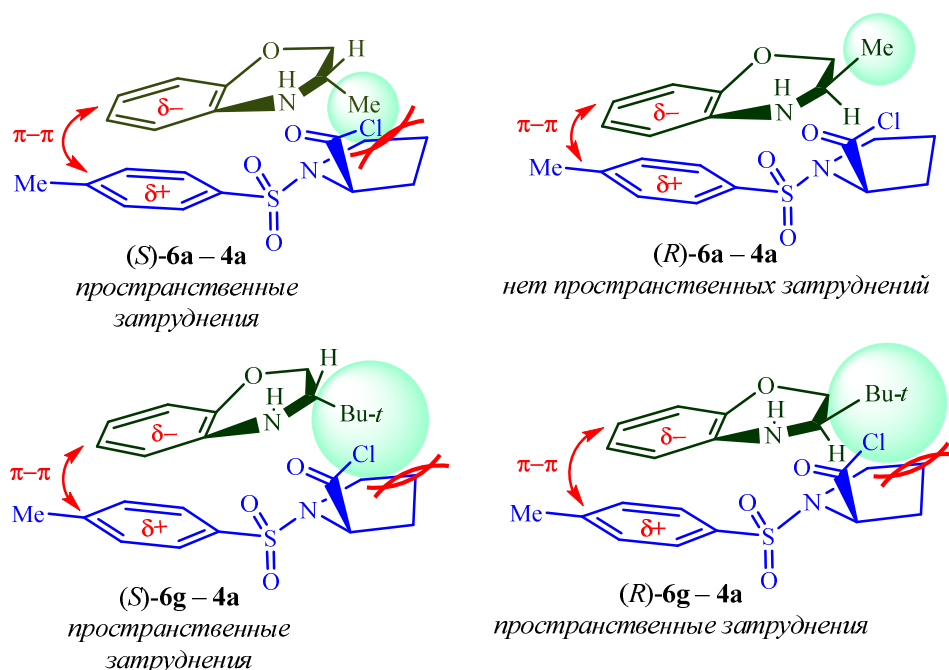
№	Амин	Растворитель	T, °C	( <i>R,S</i> )-амид, <i>de</i> (%)	( <i>S</i> )-амин, <i>ee</i> (%)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	<b>6a</b>	PhMe	+20	<b>17a</b> , 84.6	<b>6a</b> , 75.0	47	28
2	<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>17a</b> , 68.0	<b>6a</b> , 56.2	45	9.1
3	<b>6a</b>	PhMe	-20	<b>17a</b> , 90.2	<b>6a</b> , 75.9	46	44
4	<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>17a</b> , 65.5	<b>6a</b> , 56.5	47	7.9
5	<b>6b</b>	PhMe	+20	<b>18a</b> , 70.4	<b>6b</b> , 58.8	46	10
6	<b>6b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>18a</b> , 21.9	<b>6b</b> , 17.8	45	1.9
7	<b>6b</b>	PhMe	-20	<b>18a</b> , 78.1	<b>6b</b> , 50.6	39	13
8	<b>6b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>18a</b> , 13.2	<b>6b</b> , 9.3	41	1.4
9	<b>6c</b>	PhMe	+20	<b>19a</b> , 76.7	<b>6c</b> , 59.0	44	14
10	<b>6c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>19a</b> , 82.7	<b>6c</b> , 66.8	45	21
11	<b>6c</b>	PhMe	-20	<b>19a</b> , 89.1	<b>6c</b> , 43.9	33	27
12	<b>6c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>19a</b> , 81.9	<b>6c</b> , 58.1	42	18
13	<b>6d</b>	PhMe	+20	<b>20a</b> , 56.0	<b>6d</b> , 40.5	42	5.2
14	<b>6d</b>	PhMe	-20	<b>20a</b> , 61.9	<b>6d</b> , 43.7	41	6.5
15	<b>6g</b>	PhMe	+20	<b>20b</b> , 48.2	<b>6g</b> , 26.7	36	3.7
16	<b>6g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>20b</b> , 44.6	<b>6g</b> , 24.8	36	3.3
17	<b>6e</b>	PhMe	+20	<b>20c</b> , 89.4	<b>6e</b> , 35.9	29	25
18	<b>6e</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>20c</b> , 33.8	<b>6e</b> , 24.0	42	2.5
19	<b>6e</b>	PhMe	-20	<b>20c</b> , 93.5	<b>6e</b> , 10.6	10	32
20	<b>6h</b>	PhMe	+20	<b>20d</b> , 39.4	<b>6h</b> , 37.8	49	3.3
21	<b>6h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>20d</b> , 31.8	<b>6h</b> , 29.8	48	2.5
22	<b>6h</b>	PhMe	-20	<b>20d</b> , 47.0	<b>6h</b> , 44.9	48	4.4
23	<b>6i</b>	PhMe	+20	<b>21a</b> , 18.0	<b>6i</b> , 17.6	49	1.7
24	<b>6i</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>21a</b> , 37.3	<b>6i</b> , 35.1	48	3.0
25	<b>6i</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>21a</b> , 46.5	<b>6i</b> , 44.5	49	4.2
26	<b>6j</b>	PhMe	+20	<b>21b</b> , 8.6	<b>6j</b> , 5.5	39	1.2
27	<b>6j</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>21b</b> , 4.3	<b>6j</b> , 4.3	50	1.1

Известно, что ароматические взаимодействия играют существенную роль в процессах стереоселективного ацилирования [94-98]. По-видимому, стереоселективность ацилирования гетероциклических ароматических аминов **6a-e,g-i** хлорангидридом **4a** объясняется сочетанием пространственных препятствий, возникающих при образовании амидной связи, в частности создаваемых заместителем при хиральном центре амина, и  $\pi$ - $\pi$  взаимодействиями между ароматическим циклом амина и защитной группой ацилирующего агента (рис. 2.10).

Взаимное расположение молекул реагентов может предопределяться  $\pi$ -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 **4a** 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 **6a** и **4a** меньшие пространственные препятствия наблюдаются для пары (*R*)-амин–(*S*)-хлорангидрид (рис. 2.10, пара (*R*)-**6a**–**4a**); метильный заместитель (*S*)-амина затрудняет протекание реакции (рис. 10, пара (*S*)-**6a**–**4a**). Объемный *трет*-бутильный заместитель в случае амина **6g**, по-видимому, создает значительные пространственные затруднения для обеих пар (*S*)-**6g**–**4a** и (*R*)-**6g**–**4a** (рис. 2.10).



**Рисунок 2.10** – Предполагаемый механизм стереодифференциации при ацилировании аминов **6a** и **6g** хлорангидридом **4a**

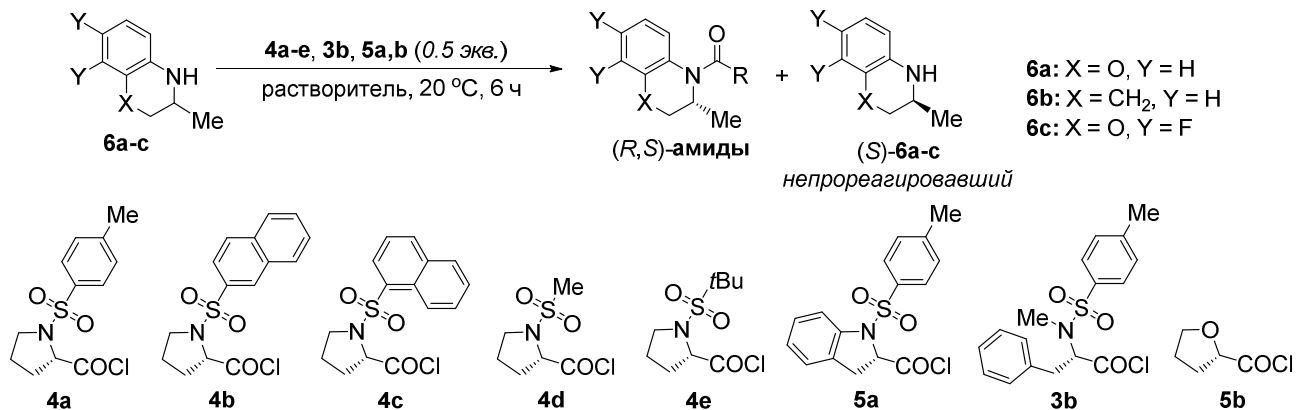
Меньшая диастереоселективность ацилирования производных тетрагидрохинолина **6b,d** по сравнению с производным бензоксазина **6a** может быть связана с меньшей электронной плотностью ( $\delta^-$ ) арильного фрагмента в соединениях **6b,d** наряду с большей конформационной подвижностью гетероциклического фрагмента. Умеренная стереоселективность ацилирования 2-метилиндолина (**6h**) может быть связана с меньшим размером и большей жесткостью 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 (**6i**) в толуоле и дихлорметане при +20 °С протекало с низкой селективностью (*s* 1.7 и 3.0 соответственно), а в случае изомерного ему амина **6j** ацилирование было неселективным (*s* 1.2 и 1.1).

КР 2-метилпиперидина (**6i**) является иллюстрацией принципиальной возможности КР рацемических гетероциклических аминов, не имеющих ароматических заместителей, под действием низкомолекулярных ацилирующих агентов. Интересно отметить, что КР рацемического амина **6i** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –20 °С было более эффективным, чем КР ароматического амина **6b** (*s* 4.2 и 1.4 соответственно).

Нами проведено сравнительное изучение КР гетероциклических аминов **6a-c** с помощью производных пролина **4a-e** и родственных соединений **3b**, **5a,b** (схема 14, табл. 2.5) [99]. Поскольку на примере ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4a**) было установлено, что наилучшим растворителем для КР амина **6c** является дихлорметан, а для КР аминов **6a,b** – толуол, изучение стереоселективности ацилирования реагентами **3b**, **4b-e**, **5a,b** проводили в оптимальном для каждого амина растворителе.



**Схема 14**

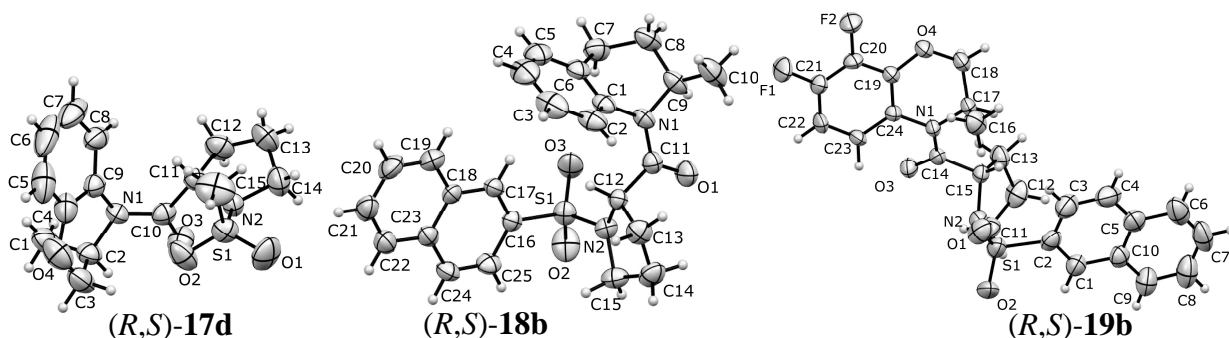
Так же, как и в случае использования в качестве разделяющего агента хлорангидрида **4a**, в продуктах ацилирования аминов **6a-c** его структурными аналогами **3b**, **4b-e**, **5a,b** преобладали (*R,S*)-амиды (соединения **17b-d**, **18b-d**, **19b-d**, **22b,c**, **23b,c**, **24b,c**, **26**), а нереагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами. Индивидуальные (*R,S*)-диастереомеры амидов **17-19**, **26** были выделены из продуктов КР перекристаллизацией или флеш-хроматографией. Абсолютная конфигурация (*R,S*)-амидов **17d**, **18b** и **19b** установлена методом РСА, исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (рис. 2.11). Выделить преобладающие (*R,S*)-диастереомеры амидов



**22b** и **23b** в индивидуальном виде из продуктов КР не удалось. В случае амидов **17d**, **18b,d**, **19b,c**, **26** хроматографически были выделены также минорные (*S,S*)-диастереомеры. Для однозначного отнесения пиков ВЭЖХ и сигналов в спектрах ЯМР из энантиомерно чистых аминов (*S*)-**6a-c** были синтезированы (*S,S*)-амиды **17b**, **22b**, **23b,c**, **24c**.

**Таблица 2.5** – Результаты КР аминов **6a-c** под действием хлорангидридов **4a-e**, **3b**, **5a,b** (реакция при +20 °С)

№	Амин	Разделяющий агент	Растворитель	( <i>R,S</i> )-Амид, <i>de</i> (%)	<i>Ee</i> ( <i>S</i> )-амина, %	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	<b>6a</b>	<b>4a</b>	Толуол	<b>17a</b> , 85	75	47	28
2		<b>4b</b>		<b>17b</b> , 80	79	50	22
3		<b>4c</b>		<b>17c</b> , 72	61	46	12
4		<b>4d</b>		<b>17d</b> , 54	45	45	5.2
5		<b>4e</b>		<b>17e</b> , 74	50	40	11
6		<b>5a</b>		<b>22c</b> , 86	76	47	28
7		<b>3b</b>		<b>22b</b> , 59	48	45	6.2
8	<b>6b</b>	<b>4a</b>	Толуол	<b>18a</b> , 70	59	46	10
9		<b>4b</b>		<b>18b</b> , 54	51	48	5.5
10		<b>4c</b>		<b>18c</b> , 45	37	46	3.7
11		<b>4d</b>		<b>18d</b> , 26	19	42	2.0
12		<b>5a</b>		<b>23c</b> , 67	57	46	8.9
13		<b>3b</b>		<b>23b</b> , 36	26	42	2.7
14	<b>6c</b>	<b>4a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>19a</b> , 83	67	45	21
15		<b>4b</b>		<b>19b</b> , 78	69	47	16
16		<b>4c</b>		<b>19c</b> , 79	52	40	14
17		<b>4d</b>		<b>19d</b> , 70	54	43	9.7
18		<b>4e</b>		<b>19e</b> , 81	39	33	14
19		<b>5a</b>		<b>24c</b> , 80	68	46	18
20		<b>3b</b>		<b>24b</b> , 41	30	42	3.1
21		<b>5b</b>		<b>26</b> , 21	16	43	1.8
22		<b>3b</b>		Толуол	<b>24b</b> , 73	34	32



**Рисунок 2.11** – Структура амидов (*R,S*)-**17d**, (*R,S*)-**18b** и (*R,S*)-**19b** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

На примере КР аминов **6a-c** хлорангидридами *N*-арилсульфонил-(*S*)-пролинов **4a-c** было показано, что увеличение объема ароматического заместителя в структуре защитной группы разделяющего агента не приводит к увеличению

стереоизбирательности. Так, стереоселективность ацилирования хлорангидами нафтилсульфонил-(*S*)-пролинов **4b,c** во всех случаях была ниже, чем в случае ацилирования тозилпроизводным **4a**. Ацилирование 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6b**) хлорангидами **4b,c** протекало с меньшей селективностью, чем ацилирование производных 3,4-дигидробензоксазина **6a,c**. При этом КР рацемического амина **6a** хлорангидридом **4b** протекало более эффективно, чем КР изомерным ему хлорангидридом **4c** (в толуоле при 20 °С *s* 22 и 12 соответственно).

КР рацемических аминов **6a-c** хлорангидридом *N*-мезил-(*S*)-пролина (**4d**), не содержащим в своей структуре ароматических групп, протекало с меньшей селективностью по сравнению с КР хлорангидами **4a-c**. Так, КР рацемата **6c** в дихлорметане при 20 °С приводило к амиду (*R,S*)-**19d** с *de* 70% (*s* 9.7); в случае КР аминов **6a,b** в толуоле фактор селективности *s* составлял 5.2 и 2.0 соответственно.

На примере КР рацемических дигидробензоксазинов **6a,c** хлорангидами **4d,e** было показано, что увеличение объема алкильного заместителя в защитной группе разделяющего агента приводит к существенному увеличению стереоизбирательности ацилирования наряду с уменьшением конверсии рацемата. Тем не менее, значение фактора селективности *s* в случае ацилирования хлорангидридом **4e** не превышало 14 и было ниже, чем в случае КР хлорангидами арилсульфонил-(*S*)-пролинов.

Ацилирование амина **6c** хлорангидридом (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**5b**) было значительно менее селективным, чем ацилирование хлорангидами *N*-сульфонилпролинов: амид (*R,S*)-**26** был выделен с *de* 21% (*s* 1.8).

Наличие аннелированного ароматического фрагмента в структуре хлорангида *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (**5a**) не приводило к увеличению стереоизбирательности ацилирования аминов **6a-c**. Так, КР хлорангидами **4a** и **5a** протекало с близкой селективностью (табл. 2.5).

КР аминов **6a-c** при ацилировании хлорангидридом **3b**, имеющим ациклическое строение, протекало со значительно меньшей селективностью, чем КР с помощью реагентов **4a**, **5a**. Однако в случае использования хлорангида **3b** диастереоселективность ацилирования рацемического 3-метил-7,8-дифторбензоксазина **6c** в толуоле была выше, чем в дихлорметане (*s* 9.0 и 3.1 соответственно). Возможно, это обусловлено особенностями сольватации реагентов.

По-видимому, стереоселективность ацилирования гетероциклических аминов

хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов в первую очередь связана с наличием жесткого пятичленного цикла в молекуле разделяющего агента, что обуславливает взаимное положение хлоркарбонильной и сульфамидной групп в процессе взаимодействия с молекулой хирального амина. Более высокая эффективность КР гетероциклических аминов хлорангидридами **4a–c** и **5a**, имеющими ароматические заместители в сульфонильной группе, по сравнению с хлорангидридами алкилсульфонилпролинов **4d,e**, свидетельствует о значительной роли ароматических взаимодействий в процессе стереодискриминации.

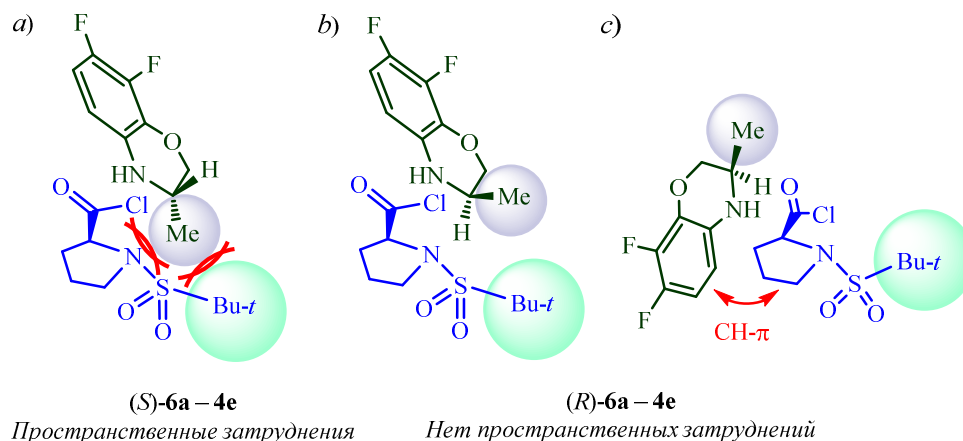
Различия в стереоселективности ацилирования нефторированных аминов **6a,b** хлорангидридами *N*-тозил- (**4a**) и *N*-нафтилсульфонил-(*S*)-пролинов **4b,c** согласуются с представленной на рис. 2.10 моделью, в соответствии с которой взаимное расположение молекул реагентов предопределяется  $\pi$ -стекингом между ароматическими циклами амина ( $\delta^-$ ) и арилсульфонильной группы разделяющего агента ( $\delta^+$ ). Поскольку электронная плотность в нафтильной системе (реагенты **4b,c**) выше, чем в фенильном цикле (реагент **4a**), параллельное расположение с электроноизбыточным ароматическим циклом амина в предреакционном состоянии в результате  $\pi$ -стекинга несколько менее выгодно.

По-видимому, ароматические взаимодействия между молекулой амина и индолиновым циклом реагента **5a** также являются менее выгодными, чем взаимодействие по типу стекинга с электронодефицитным фенильным фрагментом тозилльной группы.

Значительная стереоселективность ацилирования производных бензоксазина **6a,c** хлорангидридом **4e**, содержащим *трет*-бутильную группу, вероятно, обусловлена пространственными препятствиями, создаваемыми *N*-защитной группой (рис. 2.12*a,b*). Кроме того, взаимодействию хлорангидрида **4e** с (*R*)-аминами могут благоприятствовать неполярные  $\text{CH}\cdots\pi$  взаимодействия между молекулой амина и пирролидиновым фрагментом молекулы ацилирующего агента (рис. 2.12*c*). Метильная группа в структуре *N*-мезил-(*S*)-пролилхлорида (**4d**), по-видимому, создает незначительные пространственные препятствия, следствием чего является низкая стереоселективность.

Таким образом, в результате исследования диастереоселективного ацилирования рацемических гетероциклических аминов (производных 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина) хлорангидридами *N*-тозил-(*S*)-пролина

и его структурными аналогами нами показано, что с высокой стереоселективностью протекает ацилирование реагентами, в структуре которых присутствуют конформационно жесткий пирролидиновый фрагмент и ароматические заместители в *N*-сульфонильной группе.



**Рисунок 2.12** – Предполагаемый механизм стереодифференциации в ходе ацилирования амина **6c** хлорангидридом **4e**

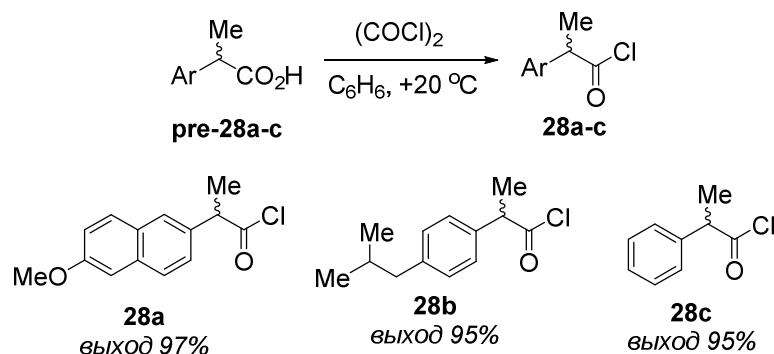
## 2.2 Диастереоселективное ацилирование хлорангидридами 2-арилпропионовых и 2-арилоксипропионовых кислот

Близкими структурными аналогами хлорангидридов *N*-защищенных природных аминокислот являются хлорангидриды на основе 2-арилпропионовых кислот и 2-арилоксипропионовых кислот. Изучение их взаимодействия с хиральными аминами позволило найти эффективные реагенты для получения ценных с практической точки зрения веществ и уточнить механизм стереоселективного ацилирования.

Для оценки влияния структуры реагентов и условий реакции на стереоселективность ацилирования может быть использована реакция между рацемическими реагентами (взаимное КР). Данный подход позволяет определить фактор селективности *s* по соотношению диастереомерных (*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>) и (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>) амидов (*dr*) в реакционной смеси. При этом отношение концентраций диастереомерных продуктов не зависит ни от соотношения исходных реагентов, ни от продолжительности реакции. Кроме того, в этом случае нет необходимости получать все хиральные соединения, представляющие интерес в качестве потенциальных агентов для КР, в энантиомерно чистом виде.

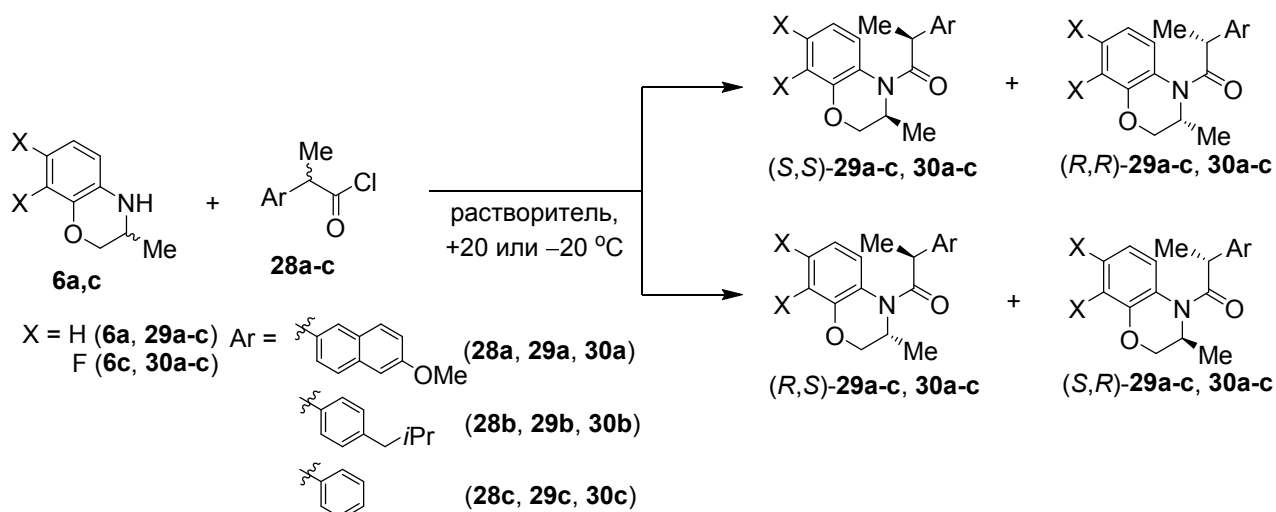
Рацемические хлорангидриды **28a-c** были синтезированы действием оксалилхлорида на рацемические 2-арилпропионовые кислоты **pre-28a-c** (схема 15). Соединения **28a-c** использовали свежеприготовленными без дополнительной очистки

(чистота >98% по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ).



### Схема 15

Ацилирование рацемических аминов **6a** и **6c** рацемическими хлорангидридами **28a-c** проводили при соотношении реагентов 2 : 1 в толуоле, дихлорметане и ацетонитриле в течение 6 ч при +20 и –20 °С (схема 16) [100]. Начальная концентрация исходного рацемического амина составляла 0.1 моль/л. Образующуюся смесь диастереомерных амидов ( $S^*,S^*$ )-**29,30** / ( $S^*,R^*$ )-**29,30** анализировали методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ .



### Схема 16

Для отнесения стереоконфигурации полученных соединений встречным синтезом исходя из (*S*)-аминов и хлорангидридов (*S*)-**28b,c** (получены аналогично рацематам **28b,c** из кислот (*S*)-**pre-28b** и (*S*)-**pre-28c**), были получены индивидуальные (*S,S*)-диастереомеры амидов **29b,c** и **30b,c**, которые идентичны рацемическим амидам ( $S^*,S^*$ )-**29b,c** и ( $S^*,S^*$ )-**30b,c** по временам удерживания (ВЭЖХ) и сигналам в спектрах ЯМР.

Известно, что ацилирование аминов **6a,c** хлорангидридом (*S*)-напроксена приводит к преимущественному образованию (*S,S*)-амидов, а непрореагировавшие амины обогащены (*R*)-энантиомерами [48, 51]. При использовании рацемических хлорангидридов **28a-c** амиды **29b,c** и **30b,c** были обогащены ( $S^*,S^*$ )-диастереомерами

(схема 15). Образующиеся в результате ацилирования смеси амидов **29b,c** и **30b,c** содержат малое количество минорных ( $R^*,S^*$ )-диастереомеров (табл. 2.6).

**Таблица 2.6** – Соотношение диастереомеров ( $dr$ ) в продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,c** рацемическими хлорангидридами **28a-c**

№	Амин	Ацилирующий агент	Растворитель	Т, °С	$dr^a$
1	<b>6b</b>	<b>28a</b>	Толуол	+20	97.0 : 3.0
2				-20	98.2 : 1.8
3			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	93.7 : 6.3
4				-20	95.5 : 4.5
5			MeCN	+20	87.2 : 12.8
6				-20	87.9 : 12.1
7		<b>28b</b>	Толуол	+20	98.2 : 1.8
8				-20	99.0 : 1.0
9			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	95.9 : 4.1
10				-20	96.8 : 3.2
11			MeCN	+20	91.6 : 8.4
12				-20	96.6 : 3.4
13		<b>28c</b>	Толуол	+20	97.0 : 3.0
14				-20	97.2 : 2.8
15			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	92.2 : 7.8
16				-20	91.0 : 9.0
17			MeCN	+20	83.2 : 16.8
18				-20	85.5 : 14.5
19	<b>6c</b>	<b>28a</b>	Толуол	+20	97.8 : 2.2
20				-20	98.5 : 1.5
21			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	96.0 : 4.0
22				-20	96.6 : 3.4
23			MeCN	+20	91.0 : 9.0
24				-20	89.7 : 10.3
25		<b>28b</b>	Толуол	+20	97.9 : 2.1
26				-20	99.0 : 1.0
27			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	95.5 : 4.5
28				-20	97.9 : 2.1
29			MeCN	+20	91.0 : 9.0
30				-20	94.1 : 5.9
31		<b>28c</b>	Толуол	+20	96.9 : 3.1
32				-20	98.6 : 1.4
33			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	94.5 : 5.5
34				-20	94.5 : 5.5
35			MeCN	+20	88.4 : 11.6
36				-20	89.2 : 10.8

<sup>a</sup>  $dr = [(S^*,S^*)\text{-амид}] / [(R^*,S^*)\text{-амид}]$  (по данным ВЭЖХ)

Для однозначного определения времени удерживания при анализе методом ВЭЖХ и положения сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , исходя из (*S*)-аминов **6a,c** и рацемических хлорангидридов **28b,c** были синтезированы смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-амидов **29b,c** и **30b,c** с содержанием (*S,R*)-диастереомеров 15-50%.

Наибольшую селективность ацилирования аминов **6a,c** хлорангидридами **28a-c** наблюдали в толуоле при  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ; в более полярных растворителях селективность реакции была ниже (табл. 2.6). Наибольшие величины *dr* амидов наблюдались при ацилировании амина **6c** хлорангидридом ибупрофена (**28b**).

В случае ацилирования хлорангидридами **28a** и **28c** в дихлорметане и ацетонитриле температура оказывала незначительное влияние на стереохимический результат реакции. Стереоселективность ацилирования хлорангидридом **28b** существенно зависела от температуры (так, *dr* амида **30b** составляло 95.0 : 5.0 и 97.9 : 2.7 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $+20$  и  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  соответственно).

Ацилирование нефторированного амина **6a** характеризовалось теми же закономерностями. Так, в случае реакции амина **6a** с хлорангидридом **28b** при понижении температуры наблюдалось некоторое увеличение стереоселективности (*dr* амида **29b** составляло 98.2 : 1.8 и 99.0 : 1.0 в толуоле при  $+20$  и  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  соответственно), в то время как при ацилировании амина **6a** хлорангидридом **28c** температура практически не влияла на стереохимический результат реакции (*dr* **29c** 97.0 : 3.0 и 97.2 : 2.8 в толуоле при  $+20$  и  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  соответственно).

Таким образом, установлено, что производное ибупрофена **28b** является наиболее селективным ацилирующим реагентом среди изученных хлорангидридов 2-арилпропионовых кислот (*s* до 55 и до 99 при  $+20$  и  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  соответственно).

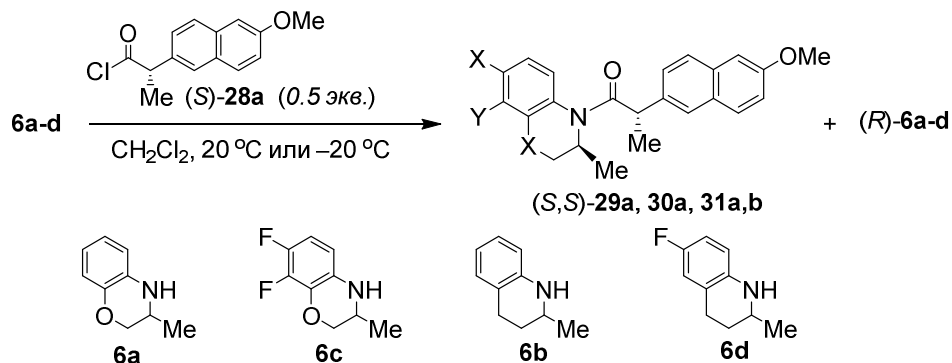


Схема 17

Сравнительное изучение КР рацемических аминов **6a,b** и их фтор-замещенных аналогов **6c,d** проведено с использованием энантиомерно чистого хлорангидрида (*S*)-**28a**

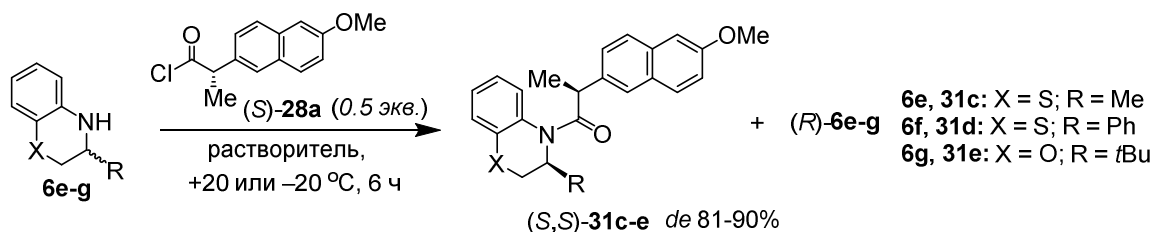
в дихлорметане [89] (схема 17). Установлено, что присутствие взаимодействия аминов, содержащих атомы фтора в ароматическом фрагменте, с реагентом (*S*)-**28a** при +20 °С протекает более селективно, чем в случае нефторированных аминов (табл. 2.7).

**Таблица 2.7** – Результаты КР аминов **6a-d** при ацилировании хлорангидридом (*S*)-**28a** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

№	Рацемический амин	Т, °С	( <i>S,S</i> )-Амид, <i>de</i> (%)	Непрореагировавший ( <i>R</i> )-амин, <i>ee</i> (%)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	<b>6a</b>	+20	<b>29a</b> , 74.2	71.1	49	14
2		-20	<b>29a</b> , 86.0	40.5	32	19
3	<b>6b</b>	+20	<b>31a</b> , 77.0	66.0	46	15
4		-20	<b>31a</b> , 72.8	61.6	46	12
5	<b>6c</b>	+20	<b>30a</b> , 80.7	72.5	47	20
6		-20	<b>30a</b> , 84.0	68.8	45	24
7	<b>6d</b>	+20	<b>31b</b> , 87.2	74.4	46	32
8		-20	<b>31b</b> , 91.0	76.0	45	53

Атомы фтора в молекулах **6c,d** удалены от реакционного центра и не создают пространственных препятствий для ацилирования. По-видимому, различия в стереоселективности ацилирования фтор-замещенных (**6c,d**) и нефторированных бензоксазинов (**6a,b**) хлорангидридом (*S*)-**28a** обусловлены различиями в электронной плотности в ароматических циклах аминов **6c,d** и **6a,b**, что сказывается на π–π и СН–π взаимодействиях между молекулами реагентов в переходном состоянии.

КР рацемических аминов **6e-g** в результате ацилирования хлорангидридом (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**] приводило к амидам (*S,S*)-**31c-e** с *de* 81-90% (схема 18, табл. 2.8) [90, 91]. Диастереомерно чистые соединения (*S,S*)-**31c,d** выделены хроматографически; амид (*S,S*)-**31e** (*de* > 99%) получен встречным синтезом, исходя из амина (*S*)-**6g**.



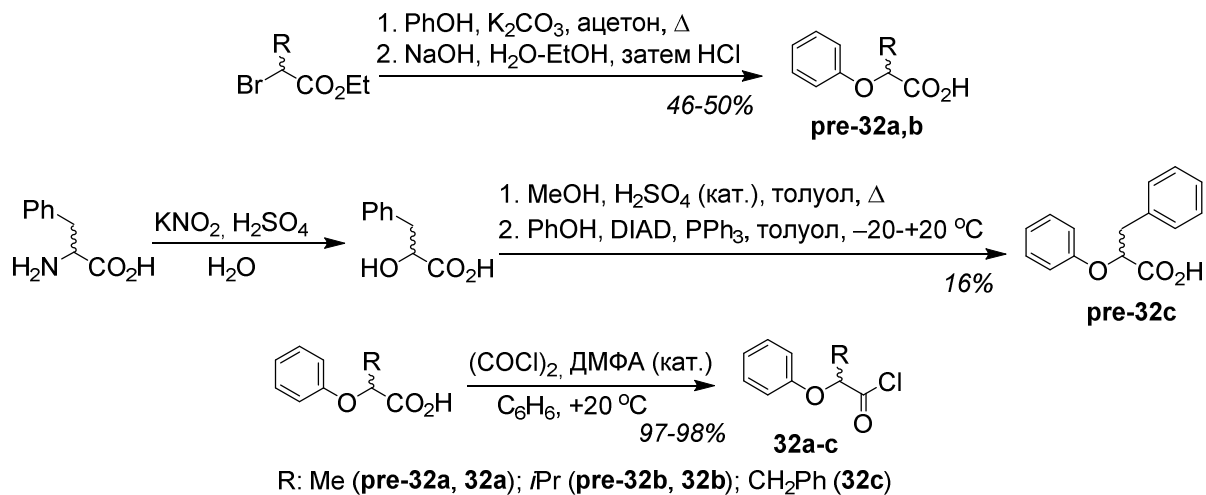
**Схема 18**

**Таблица 2.8** – Результаты КР аминов **6e-g** при ацилировании хлорангидридом (*S*)-**28a**

№	Амин	Растворитель	Т, °С	( <i>S,S</i> )-Амид, <i>de</i> (%)	Непрореагировавший ( <i>R</i> )-амин, <i>ee</i> (%)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	<b>6e</b>	Толуол	+20	<b>31c</b> , 82.3	74.2	47	23
2			-20	<b>31c</b> , 89.7	65.2	42	37
3		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>31c</b> , 51.4	40.5	44	4.6
4			-20	<b>31c</b> , 61.7	23.7	27	5.2
5	<b>6f</b>	Толуол	+20	<b>31d</b> , 82.4	66.0	44	20
6		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>31d</b> , 71.6	71.6	50	13
7	<b>6g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>31e</b> , 81.1	74.9	48	21

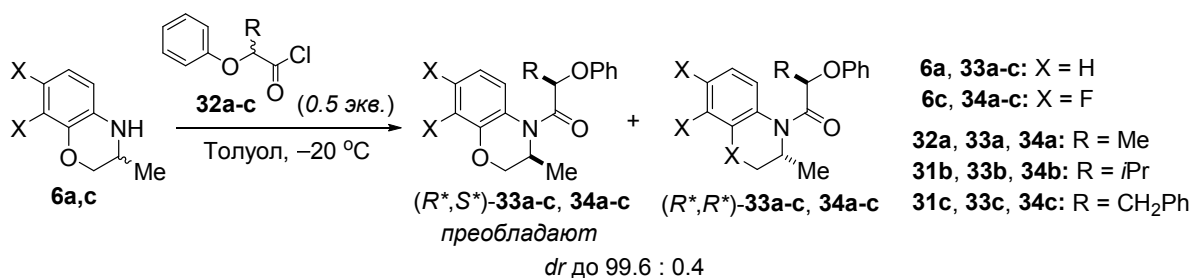


В качестве хиральных ацилирующих агентов для КР рацемических аминов нами впервые использованы хлорангидриды 2-феноксиалкановых кислот **32a-c**. Рацемические хлорангидриды **32a-c** были синтезированы, исходя из соответствующих бромэфиров и (*RS*)-фенилаланина (схема 19).



**Схема 19**

Ацилирование рацемических аминов **6a,c** хлорангидридами **32a-c** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2 : 1 в толуоле и дихлорметане при +20 и –20 °С (продолжительность реакции 6 ч, начальная концентрация амина 0.1 моль/л) (схема 20) [101]. Каждый эксперимент проводили в 2-4 параллелях. Соотношение диастереомеров амидов **33a-c**, **34a-c**, выделенных после обработки реакционных смесей, определяли методом ГЖХ (табл. 2.9).



**Схема 20**

Ацилирование во всех случаях протекало с высокой стереоселективностью и приводило к смесям рацемических амидов **33a-c**, **34a-c** со значительным преобладанием (*S\**,*R\**)-диастереомеров.

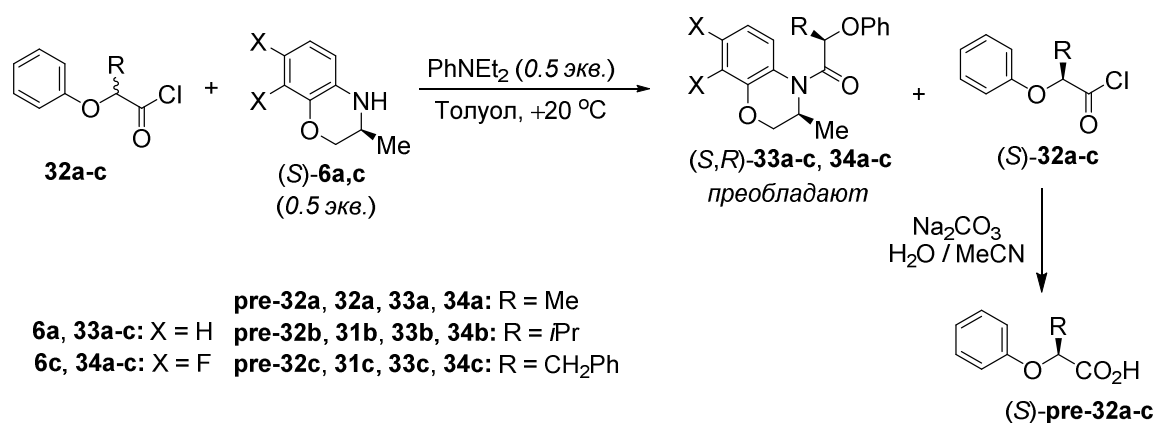
В некоторых случаях содержание минорных (*S\**,*S\**)-диастереомеров было менее 2%, что не позволяло корректно определять их содержание в смесях методом ГЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Поэтому для корректного отнесения хроматографических пиков, исходя из рацемических хлорангидридов **32a-c** и энантиомерно чистых аминов (*S*)-**6a,c**, были специально получены смеси

диастереомеров амидов **33a-c**, **34a-c** с содержанием (*S,S*)-изомеров 23-69%.

**Таблица 2.9** – Соотношение диастереомеров (*dr*) в продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,c** рацемическими хлорангидридами **32a-c**

№	Амин	Растворитель	Т, °С	Хлорангидрид		
				<b>32a</b>	<b>32b</b>	<b>32c</b>
				Амид, <i>dr</i> (фактор селективности <i>s</i> )		
1	<b>6a</b>	Толуол	+20	<b>33a</b> , 97.2 : 2.8 (35)	<b>33b</b> , 99.0 : 1.0 (99)	<b>33c</b> , 98.2 : 1.8 (55)
2	<b>6a</b>	Толуол	-20	<b>33a</b> , 97.8 : 2.2 (44)	<b>33b</b> , 99.5 : 0.5 (199)	<b>33c</b> , 98.5 : 1.5 (66)
3	<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>33a</b> , 94.3 : 5.7 (17)	<b>33b</b> , 96.6 : 3.4 (28)	<b>33c</b> , 94.9 : 5.1 (19)
4	<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>33a</b> , 96.2 : 3.8 (25)	<b>33b</b> , 98.0 : 2.0 (49)	<b>33c</b> , 96.1 : 3.9 (25)
5	<b>6c</b>	Толуол	+20	<b>34a</b> , 98.2 : 1.8 (55)	<b>34b</b> , 99.5 : 0.5 (199)	<b>34c</b> , 99.2 : 0.8 (124)
6	<b>6c</b>	Толуол	-20	<b>34a</b> , 99.0 : 1.0 (99)	<b>34b</b> , 99.8 : 0.2 (499)	<b>34c</b> , 99.6 : 0.4 (249)
7	<b>6c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	<b>34a</b> , 94.2 : 5.8 (16)	<b>34b</b> , 98.9 : 1.1 (90)	<b>34c</b> , 98.0 : 2.0 (49)
8	<b>6c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	<b>34a</b> , 98.4 : 1.6 (62)	<b>34b</b> , 99.5 : 0.5 (199)	<b>34c</b> , 98.8 : 1.2 (82)

Для отнесения относительной конфигурации амидов **33a-c**, **34a-c** проведено КР рацемических хлорангидридов **32a-c** с использованием энантиомерно чистых аминов (*S*)-**6a,c** (схема 21, табл. 2.10).



**Схема 21**

**Таблица 2.10** – Результаты КР рацемических хлорангидридов **32a-c** с помощью аминов (*S*)-**6a** и (*S*)-**6c** (толуол, +20 °С)

№	Хлорангидрид	Амин	( <i>S,R</i> )-Амид	<i>De</i> , %	( <i>S</i> )-Кислота	<i>Ee</i> , %
1	<b>32a</b>	<b>6a</b>	<b>33a</b>	79	<b>pre-32a</b>	79
2	<b>32b</b>	<b>6a</b>	<b>33b</b>	90	<b>pre-32b</b>	77
3	<b>32c</b>	<b>6a</b>	<b>33c</b>	82	<b>pre-32c</b>	70
4	<b>32a</b>	<b>6c</b>	<b>34a</b>	80	<b>pre-32a</b>	70
5	<b>32b</b>	<b>6c</b>	<b>34b</b>	92	<b>pre-32b</b>	91
6	<b>32c</b>	<b>6c</b>	<b>34c</b>	89	<b>pre-32c</b>	81

Реакция **32a-c** с аминами (*S*)-**6a** или (*S*)-**6c** в присутствии *N,N*-диэтиланилина (мольное соотношение 2 : 1 : 1) приводило к диастереомерно обогащенным амидам **33a-c**, **34a-c** и непрореагировавшим энантиомерно обогащенным хлорангидридами **32a-c**,

которые превращали в соответствующие 2-феноксикислоты **pre-32a-c**. В полученных кислотах **pre-32a-c** преобладали (*S*)-энантиомеры (по результатам сравнения знака удельного вращения кислот **pre-32a,b** [63, 102, 103] и времен удерживания кислоты **pre-32c** [104] с литературными данными). Это позволило сделать вывод о том, что (*S*)-энантиомеры аминов **ба,с** преимущественно реагируют с (*R*)-энантиомерами **32a-c**, а амины (*R*)-**ба,с** – с хлорангидридами (*S*)-**32a-c**.

Как видно из табл. 2.9, ацилирование рацемических 3-метилбензоксазинов **ба** и **бс** рацемическими хлорангидридами **32a-c** протекало с высокой стереоселективностью. Во всех случаях величина фактора селективности *s* при проведении реакции в толуоле была выше, чем в дихлорметане. Снижение температуры приводило к уменьшению содержания минорных диастереомеров в продуктах ацилирования.

Установлено, что стереоселективность ацилирования зависит как от пространственных, так и от электронных факторов. Так, величина *s* увеличивалась при увеличении объема заместителя в положении 2 хлорангидрида (**32a** < **32c** < **32b**). Ацилирование дифтор-замещенного амина **бс** протекало с большей селективностью, чем в случае амина **ба**.

Наибольшая стереоселективность наблюдалась при ацилировании амина **бс** хлорангидридом 2-феноксизовалериановой кислоты (**32b**): при проведении реакции в толуоле при –20 °С содержание преобладающего амида (*R*\*,*S*\*)-**34b** в продукте КР достигало 99.8%, что соответствует *s* около 499. Полученный результат превосходит стереоселективность большинства известных синтетических реагентов и катализаторов для КР рацемических аминов.

Хлорангидрид 2-феноксипропионовой кислоты (**32a**) проявил высокую стереоселективность в реакции с производными бензоксазина **ба,с**. Поскольку данный ацилирующий агент может сравнительно легко быть получен в энантиомерно чистом виде из коммерчески доступного (*S*)-этиллактата, мы исследовали возможности использования энантиочистого хлорангидрида (*R*)-**32a** для КР ряда гетероциклических аминов.

Популярным подходом, позволяющим получать эфиры (*R*)-2-арилоксиалкановых кислот, является реакция Мицунобу [105-110]. В результате взаимодействия (*S*)-этиллактата с фенолом в условиях реакции Мицунобу и последующего омыления сложноэфирной группы (*R*)-2-феноксипропионовая кислота [(*R*)-**pre-32a**] была выделена

нами с *ee* 95.6% (схема 22).

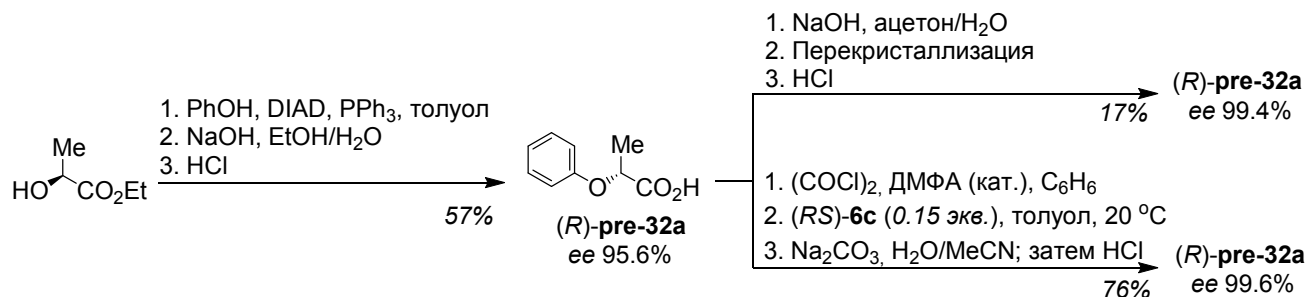


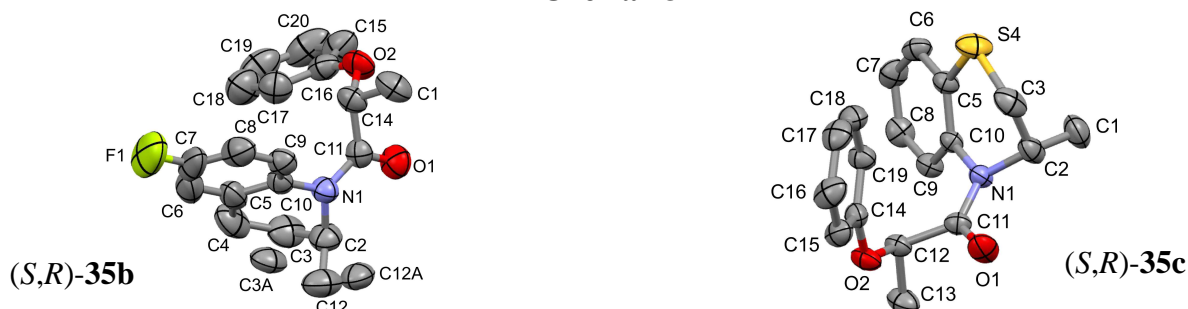
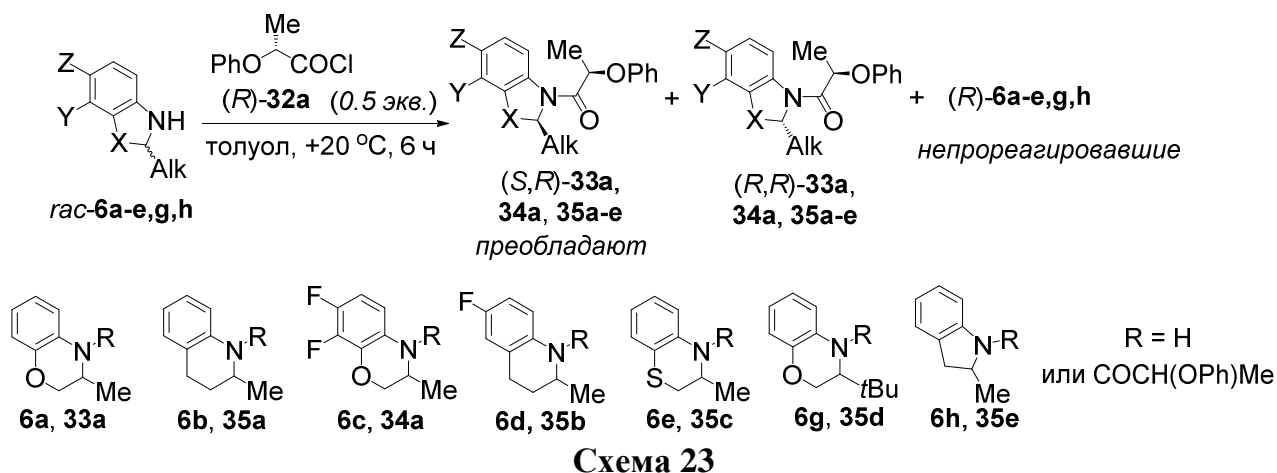
Схема 22

Мы исследовали два способа энантиомерного обогащения скалемической кислоты (*R*)-pre-32a. Один из них состоял двукратной перекристаллизации натриевой соли (*R*)-pre-32a из ацетона по аналогии с литературным методом [111]. Выход кислоты (*R*)-pre-32a (*ee* 99.4%) составил 17%.

Второй способ основан на реакции хлорангидрида (*R*)-32a, полученного из скалемической кислоты (*R*)-pre-32a (*ee* 95.6%) с небольшим количеством рацемического амина 6c в присутствии *N,N*-диэтиланилина в качестве акцептора HCl (схема 22). Известно, что *ee* энантиомерно обогащенного субстрата может быть увеличен в результате КР с использованием рацемического реагента [112]. В нашем случае в результате реакции образовывалась смесь диастереомерных амидов 34a, а *ee* непрореагировавшего хлорангидрида (*R*)-32a было выше, чем у исходного. Непрореагировавший хлорангидрид (*R*)-32a превращали в кислоту (*R*)-pre-32a (*ee* 99.6%), из которой в дальнейшем получали энантиомерно чистый ацилирующий агент (*R*)-32a.

Поскольку было показано, что ацилирование аминов 6a,c рацемическими хлорангидридами 2-феноксикислот (32a-c) в толуоле протекает более стереоизбирательно, чем в дихлорметане, КР аминов хлорангидридом (*R*)-32a проводили в толуоле при +20 °С [91, 113]. Ацилирование рацемических гетероциклических аминов 6a-e,g,h под действием энантиомерно чистого разделяющего агента (*R*)-32a (мольное соотношение амин–ацилирующий агент 2 : 1) приводило к преимущественному образованию (*S,R*)-амидов 33a, 34a, 35a-e, а непрореагировавшие амины обогащены (*R*)-энантиомерами (схема 23, табл. 2.11). *De* амидов определяли методами ГЖХ или обращено-фазовой ВЭЖХ, *ee* непрореагировавших аминов – ВЭЖХ на ХНФ. Преобладающие (*S,R*)-амиды 33a, 34a, 35a-d, а также амид (*R,R*)-35e были выделены из продуктов КР перекристаллизацией или флеш-хроматографией. Абсолютная конфигурация соединений (*S,R*)-35b и (*S,R*)-35c определена методом РСА,

исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (рис. 2.13).



**Рисунок 2.13** – Структура амидов *(S,R)*-**35b** и *(S,R)*-**35c** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

**Таблица 2.11** – Результаты КР аминов **6a-e,g,h** при ацилировании хлорангидридом *(R)*-**32a** (толуол, +20 °С)

№	Амин	<i>(S,R)</i> -Амид, <i>de</i> (%)	<i>(R)</i> -Амин, <i>ee</i> (%)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	<b>6a</b>	<b>33a</b> , 84.1	69.8	45	24
2	<b>6b</b>	<b>35a</b> , 74.0	66.7	47	13
3	<b>6c</b>	<b>34a</b> , 91.8	87.4	49	67
4	<b>6d</b>	<b>35b</b> , 60.4	53.0	48	6.1
5	<b>6e</b>	<b>35c</b> , 94.2 (95.5 <sup>a</sup> )	91.6 (87.4 <sup>a</sup> )	49 (48 <sup>a</sup> )	111 (135 <sup>a</sup> )
6	<b>6g</b>	<b>35d</b> , 97.8	94.8	43	>200
7	<b>6h</b>	<b>35e</b> , 8.8	4.6	34	1.3

<sup>a</sup> Величины в скобках для реакции при –20 °С

Ацилирование фторсодержащего 3-метилбензоксазина **6c** протекало с более высокой селективностью, чем в случае нефторированного аналога **6a** (*s* 24 и 67, соответственно), что согласуется с результатами, полученными в опытах по взаимному КР (табл. 2.9 и 2.11). Замена атома кислорода на атом серы в структуре амина приводило к значительному увеличению селективности (*s* 111 для КР амина **6e**). КР бензоксазина **6g** протекало со значительно большей эффективностью, по-видимому, вследствие пространственных препятствий, создаваемых *tert*-бутильной группой. Этим же обусловлена и меньшая конверсия исходного рацемата **6g**, чем конверсия аминов **6a,c**.

Ацилирование рацемических производных тетрагидрохинолина **6b** и **6d** протекало менее стереоизбирательно, чем КР аминов **6a,c,e,g**, и величина *s* не превышала 13. КР рацемического 2-метилиндолина (**6h**) хлорангидридом (*R*)-**32a** было неэффективным (*de*<sub>(*S,R*)-35e</sub> 8.8%, *s* 1.3).

Для выяснения механизма диастереоселективного ацилирования производных дигидробензоксазина хлорангидридами 2-арилоксипропионовых кислот проведены квантово-химические расчеты [114].<sup>‡</sup>

Механизм реакции ацилирования аминов хлорангидридами принято представлять либо как многостадийный процесс, предусматривающий образование цвиттер-ионного тетраэдрического интермедиата **Int** (схема 24, путь *a*), либо *S*<sub>N</sub>1-подобный процесс, предусматривающий диссоциацию связи С–Cl с образованием катиона **C**<sup>+</sup> (схема 24, путь *б*) [115, 116]. В то же время, результаты исследований, посвященных кинетике сольволиза и аминолиза хлорангидридов, а также других реакций ацильного переноса, указывают на возможный согласованный механизм, предусматривающий образование в некоторых растворителях незаряженного переходного состояния. В таком случае разрыв связи С–Cl происходит одновременно с образованием связи С–нуклеофил (переходное состояние **TS**) (схема 24, путь *в*) [117-121].

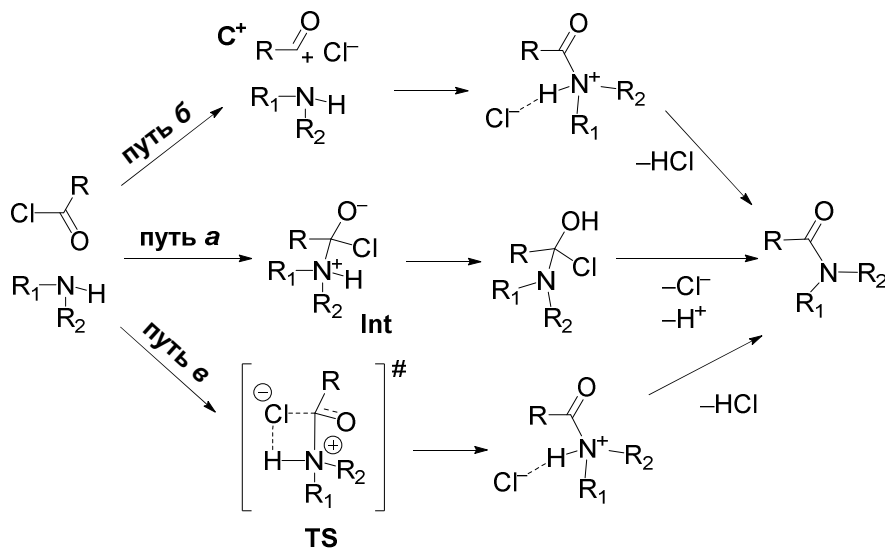


Схема 24

Заключения о *S*<sub>N</sub>2-подобном механизме реакций хлорангидридов с нуклеофилами в одних случаях были сделаны на основании экспериментальных данных о кинетике реакции [122, 123], в других – на основании расчетов *ab initio* с использованием методов теории функционала плотности [124]. Квантово-химические расчеты показывают, что в

<sup>‡</sup> Квантово-химические расчеты выполнены с использованием суперкомпьютера УРАН на базе Института математики и механики им. Н.Н. Красовского УрО РАН (г. Екатеринбург)

некоторых случаях реализация согласованного  $S_N2$ -подобного механизма обеспечивает стереоселективность аминолиза активированных эфиров под действием хиральных аминов [35, 38] и *N*-ацилирование хиральных лактамов ангидридами [98].

Существует альтернативный механизм реакции ацилирования, включающий элиминирование протона в положении 2 молекулы хлорангидрида с образованием кетена. В случае хиральных хлорангидридов результатом этого процесса является полная или частичная рацемизация. Детальное изучение рацемизации хирального хлорангидрида (на примере хлорангидрида (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**]) показало, что частичная рацемизация ацилирующего агента происходит под действием оснований (таких как триэтилендиамин, DBU и  $NEt_3$ ) [125]. Кроме того, было сделано вывод о том, что в отсутствие сильных оснований механизм, связанный с промежуточным образованием кетена, не реализуется, и рацемизации не происходит.

Ацилирование рацемических 3-метилбензоксазинов **6a** и **6c** хлорангидридами **32** проводилось нами в отсутствие сильных оснований (амины **6a,c**, взятые в избытке, являются малоосновными). Это позволило нам исключить образование кетена из возможных механизмов ацилирования.

Предварительный расчет взаимодействия между ароматическими или алифатическими аминами и простыми по структуре хлорангидридами был проведен в программе ORCA с использованием метода DFT на уровне теории B3LYP/TZVP с учетом дисперсионных взаимодействий ван-дер-Ваальса. Установлено, что во всех случаях, когда атом водорода группы NH и атом хлора сближены в пространстве, реализуется  $S_N2$ -подобный механизм, включающий образование тетраэдрического переходного состояния (схема 25). При этом длина связи N–CO в переходном состоянии существенно зависит от нуклеофильности амина, подход нуклеофила происходит под углом Бюрги-Дуница ( $107^\circ$ ) к связи C=O.

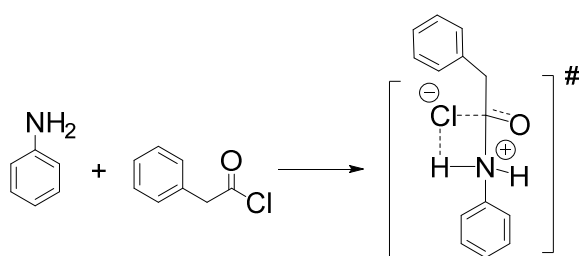


Схема 25

В случае анилина взаимодействие неподеленной электронной пары на гибридной орбитали атома азота с электронным облаком фенильного цикла обуславливает

единственно возможную конформацию в переходном состоянии, в которой атомы хлора и кислорода группы СОСl находятся в *транс*-положении относительно образующейся связи N–C.

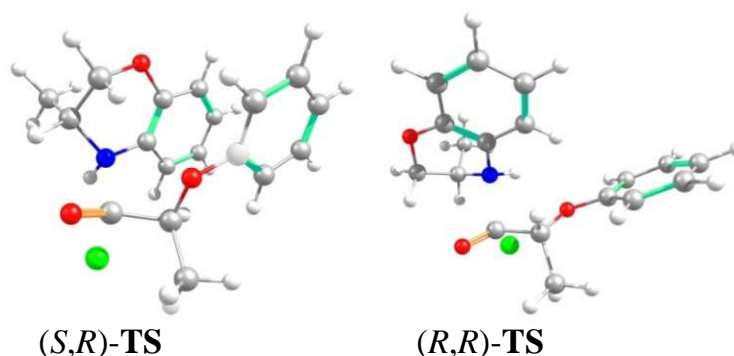
Для того, чтобы определить механизм реакции между амином **6a** и хлорангидридом **32a**, путем постепенного изменения длины образующейся связи C–N от 3.55 до 1.42 Å с использованием функционала BLYP с базисным набором TZVP была рассчитана общая энергия системы ( $E_{\text{FSP}}$ ) в толуоле при 298.15 К. Похожий подход применялся ранее для определения механизма гидролиза хлорангидридов [126]. Было обнаружено, что общая энергия системы достигает единственного максимума при длине связи N–CO 1.65 Å при том, что энергетический минимум в рассмотренном интервале не обнаруживается. Это указывает на  $S_{\text{N}}2$ -подобный синхронный механизм ацилирования. Дальнейшие расчеты строились, исходя из предположения о синхронном одностадийном механизме реакции.

Поскольку молекула хлорангидрида **32a** конформационно лабильна, а молекулы 3-метилбензоксазинов **6a,c** также существуют в различных конформациях за счет неплоского оксазинового цикла, установление структуры переходного состояния является сложной задачей. Для оптимизации геометрий исходных соединений, предреакционных комплексов и переходных состояний был введен ряд требований к модели (*R,R*)- и (*R,S*)-переходных состояний [(*R,R*)-TS и (*R,S*)-TS]: 1) уходящий атом хлора при карбонильной группе находится в заслоненной конформации по отношению к атому водорода аминогруппы; 2) метильная группа при хиральном центре молекулы амина находится в *псевдо*-аксиальном положении и направлена от реакционного центра.

Моделирование диастереомерных переходных состояний в вакууме с помощью метода DFT на уровне теории B3LYP-D3-gCP/def2-SVP указывала на то, что ароматические циклы амина и хлорангидрида располагаются практически параллельно друг другу. По данным оптимизация геометрии переходных состояний в дихлорметане на уровне теории COSMO-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-B3LYP-D3-gCP с базисными наборами Алрича def2-SVP и def2-TZVP, в переходном состоянии (*S,R*)-TS сохранялась параллельная ориентация ароматических циклов (рис. 2.14). Плоскости, в которых лежат фенильные циклы, находились на расстоянии 3.45-3.55 Å, типичном для  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий. Ароматические циклы в переходном состоянии (*R,R*)-TS имели практически ортогональную ориентацию. Метильная группа в положении 3 бензоксазина, в



соответствии с правилом Фелкина-Ана [127, 128], в  $(S,R)$ -**TS** и  $(R,R)$ -**TS** находилась в *транс*-положении по отношению к атому азота.

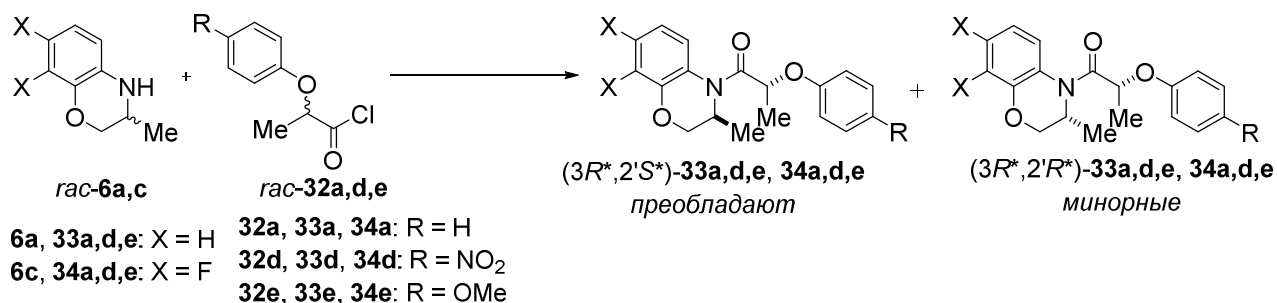


**Рисунок 2.14** – Структуры переходных состояний в реакциях амина  $(R)$ -**6a** с хлорангидридами  $(S)$ -**32a** и  $(R)$ -**32a** [ $(S,R)$ -**TS** и  $(R,R)$ -**TS**, соответственно] по данным расчета методом DFT

По-видимому, переходное состояние  $(S,R)$ -**TS**, в котором фенильные фрагменты реагентов ориентированы параллельно друг другу, стабилизировано за счет  $\pi$ -стекинга. Это выражается в меньшей энергии активации по сравнению с  $(R,R)$ -**TS**.

Структуры диастереомерных переходных состояний других пар «амин **6a,c** – хлорангидрид **32**» имели ту же структуру, что рассмотренная пара  $(S,R)$ -**TS** /  $(R,R)$ -**TS**. Оптимизация геометрии предреакционных комплексов и структуры переходных состояний ни в одном случае не указывала на образование тетраэдрического интермедиата (**Int**, схема 24). Результаты расчетов подтверждали предположение о том, что ацилирование бензоксазинов **6a,c** хлорангидридами 2-арилоксипропионовых кислот **32a,d,e** протекает через промежуточное тетраэдрическое переходное состояние, находящееся на максимуме энергетической кривой реакции, что соответствует синхронному  $S_N2$ -подобному механизму.

Продемонстрирована хорошая корреляция между рассчитанной (в исправленном функционале B3LYP-D3-gCP) и наблюдаемой в эксперименте стереоселективностью в реакциях ацилирования 3-метил-бензоксазинов **6a,c** хлорангидридом **32a** и его 4'-замещенными аналогами **31d,e** [114] (схема 26, табл. 2.12).



**Схема 26**

**Таблица 2.12** – Соотношение диастереомеров (*dr*) в продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,c** рацемическими хлорангидридами **32a,d,e**

№	Амин	Растворитель	Т, °С	<i>s</i>		
				Ацилирующий агент		
				<b>32a</b> (R = H)	<b>32d</b> (R = NO <sub>2</sub> )	<b>32e</b> (R = OMe)
1	<b>6a</b>	Толуол	+20	35	70	25
2		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	17	49	н.о.
3		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	25	85	20
4	<b>6c</b>	Толуол	+20	56	49	43
5		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	17	49	н.о.
6		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	62	80	41

Проведено сравнение стереоселективности, наблюдаемой экспериментально, с рассчитанной разницей в энергиях активации диастереомерных переходных состояний (табл. 2.13). Экспериментальные величины энергий активации реакций хлорангидридов **32a,d,e** с аминами **6a,c** были рассчитаны как разность энергий Гиббса переходного состояния и предреакционного комплекса ( $\Delta G^\ddagger$ ) в дихлорметане при -20 °С.

**Таблица 2.13** – Расчетные и экспериментальные величины свободных энергий активации Гиббса ( $\Delta G^\ddagger$ ) для ацилирования аминов (*R*)-**6a** и (*R*)-**6c** хлорангидридами **32a,d,e** (реакция в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при -20 °С)

№	Амин – хлорангидрид	$\Delta G^\ddagger$ , кДж/моль (базис)		$\Delta\Delta G^\ddagger$ , кДж/моль		
				Расчет (базис)		Эксперимент <sup>a</sup>
		def2-SVP	def2-TZVP	def2-SVP	def2-TZVP	
1	( <i>R</i> )- <b>6a</b> – ( <i>S</i> )- <b>32a</b>	41.53	28.19	5.28	6.63	6.77
2	( <i>R</i> )- <b>6a</b> – ( <i>R</i> )- <b>32a</b>	46.81	34.82			
3	( <i>R</i> )- <b>6c</b> – ( <i>S</i> )- <b>32a</b>	47.70	38.66	8.96	6.79	8.68
4	( <i>R</i> )- <b>6c</b> – ( <i>R</i> )- <b>32a</b>	56.66	45.45			
5	( <i>R</i> )- <b>6a</b> – ( <i>S</i> )- <b>32d</b>	42.61	32.73	12.32	8.81	9.34
6	( <i>R</i> )- <b>6a</b> – ( <i>R</i> )- <b>32d</b>	54.93	41.54			
7	( <i>R</i> )- <b>6c</b> – ( <i>S</i> )- <b>32d</b>	н.о. <sup>b</sup>	45.79	н.о.	9.21	9.21
8	( <i>R</i> )- <b>6c</b> – ( <i>R</i> )- <b>32d</b>		55.00			
9	( <i>R</i> )- <b>6a</b> – ( <i>S</i> )- <b>32e</b>	42.46	29.91	5.09	5.96	6.29
10	( <i>R</i> )- <b>6a</b> – ( <i>R</i> )- <b>32e</b>	47.55	35.87			
11	( <i>R</i> )- <b>6c</b> – ( <i>S</i> )- <b>32e</b>	н.о.	39.38	н.о.	7.25	7.81
12	( <i>R</i> )- <b>6c</b> – ( <i>R</i> )- <b>32e</b>		46.63			

<sup>a</sup> Экспериментальные значения  $\Delta\Delta G^\ddagger$  рассчитаны, исходя из величины *s* в соответствии с уравнением  $s = k_{R-S} / k_{R-R} = \exp[-(\Delta G^\ddagger_{R-S} - \Delta G^\ddagger_{R-R})/RT]$  (см., например, [129])

<sup>b</sup> н.о. – не определяли

Для реакции амина **6a** с хлорангидридом **32a** расчетная (с базисным набором def2-TZVP) энергия активации переходного состояния (*R,R*)-**TS** выше энергии

активации (*R,S*)-**TS** на 6.63 кДж/моль (соответствует величине  $s_{\text{расчет.}}$  21). Данные значения хорошо согласуются с экспериментальными результатами ( $s_{\text{эксп.}}$  25,  $\Delta\Delta G^\ddagger$  6.77 кДж/моль). Наибольшая расчетная величина  $\Delta\Delta G^\ddagger$  была рассчитана для реакции амина **6a** с нитро-замещенным хлорангидридом **32d**; наименьшая – для пары амин **6a** - хлорангидрид **32e**. Аналогичная зависимость стереоселективности ацилирования амина **6a** от заместителя в *para*-положении ацилирующего агента наблюдалась и в эксперименте.

В случае амина **6c** максимальное значение  $\Delta\Delta G^\ddagger$  было получено для реакции с хлорангидридом **32d**, а минимальное – для реакции с **32a** (с использованием базисного набора def2-TZVP). В эксперименте стереоселективность ацилирования дифтор-бензоксазина **6c** снижалась в ряду **32e** < **32a** < **32d**.

В целом, расчетная разница в энергиях активации для диастереомерных переходных состояний увеличивается с увеличением электроноакцепторных свойств заместителя в *para*-положении фенильного цикла ацилирующего агента. Полученная закономерность находится в хорошем соответствии с экспериментальными данными.

С целью изучения электронных и пространственных факторов, влияющих на стереоселективность ацилирования 3-метилбензоксазинов **6a,c**, было проведено взаимное КР с использованием хлорангидридов хиральных 2-алкилоксиалкановых кислот **36a-e**, имеющих в положении 2 метокси- или бензилокси-группу [130].

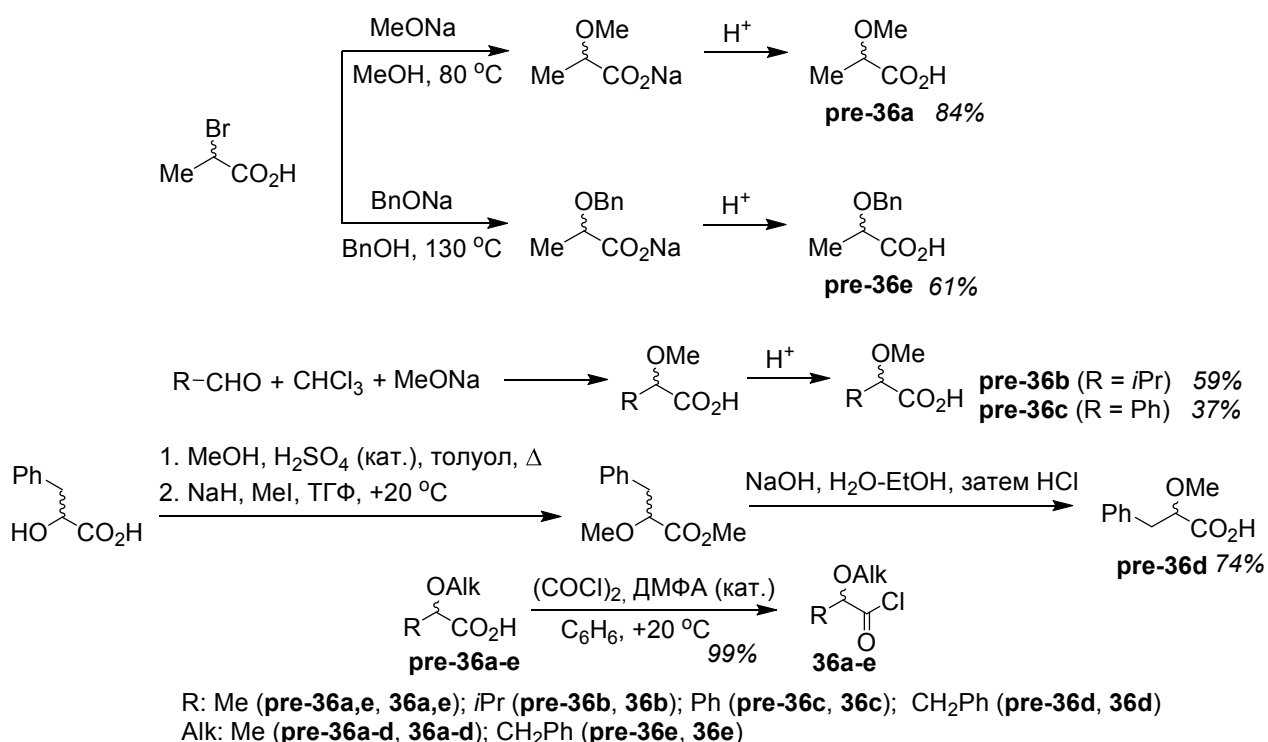


Схема 27

2-Метоксикислоты **pre-36a-d** и 2-бензилоксипропионовая кислота (**pre-36e**) синтезированы по литературным методам (схема 27). Хлорангидриды **36a-e** получены в результате обработки кислот **pre-36a-e** оксалилхлоридом.

Ацилирование бензоксазинов **6a** и **6c** хлорангидридами **36a-e** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2 : 1 в толуоле при +20 °С (схема 28). В результате реакции происходило образование смеси четырех диастереомеров амидов **37a-e**, **38a-e** [(3*R*,2'*S*)/(3*S*,2'*R*) и (3*R*,2'*R*)/(3*S*,2'*S*)] с преобладанием (3*R*<sup>\*</sup>,2'*S*<sup>\*</sup>)-изомеров (табл. 2.14).

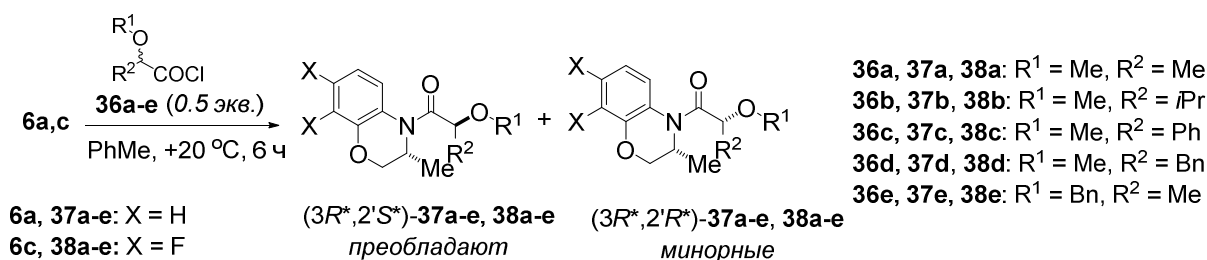


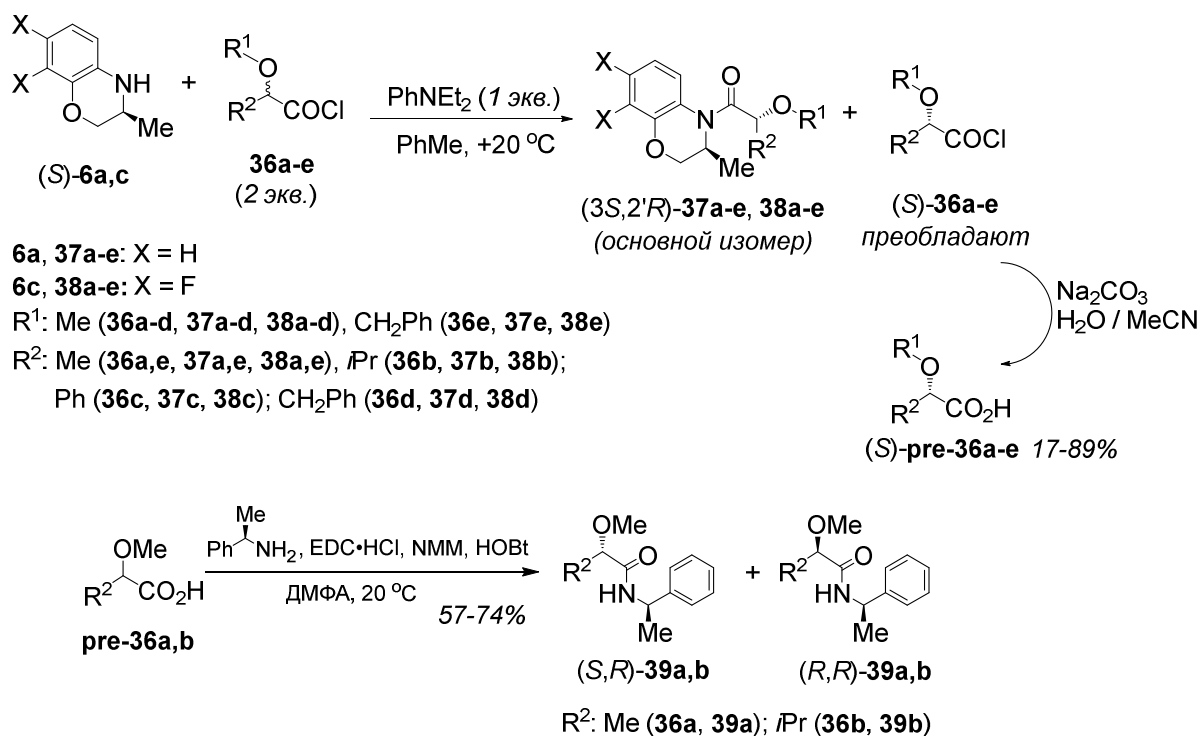
Схема 28

Таблица 2.14 – Соотношение диастереомеров (*dr*) в продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,c** рацемическими хлорангидридами **36a-e** (толуол, +20 °С)

№	Амин	Хлорангидрид	Амид, <i>dr</i> ( <i>R</i> <sup>*</sup> , <i>S</i> <sup>*</sup> ) / ( <i>R</i> <sup>*</sup> , <i>R</i> <sup>*</sup> )	<i>s</i>
1	<b>6a</b>		<b>37a</b> , 94.9 : 5.1	19
2	<b>6c</b>		<b>38a</b> , 94.6 : 1.8	18
3	<b>6a</b>		<b>37b</b> , 96.9 : 3.1	31
4	<b>6c</b>		<b>38b</b> , 97.0 : 3.0	32
5	<b>6a</b>		<b>37c</b> , 95.4 : 4.6	21
6	<b>6c</b>		<b>38c</b> , 95.3 : 4.7	20
7	<b>6a</b>		<b>37d</b> , 95.2 : 4.8	20
8	<b>6c</b>		<b>38d</b> , 95.2 : 4.8	20
9	<b>6a</b>		<b>37e</b> , 95.4 : 4.6	21
10	<b>6c</b>		<b>38e</b> , 95.2 : 4.8	20
11	<b>6a</b>		<b>33a</b> , 97.2 : 2.8	35
12	<b>6c</b>		<b>34a</b> , 98.2 : 1.8	56

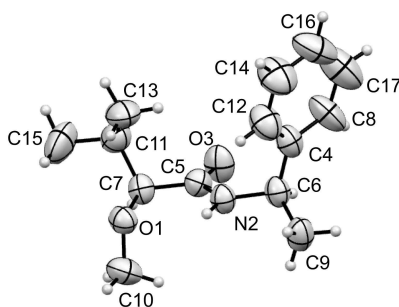
Преобладающие амиды (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**37a,e** и (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**38a,e** были выделены в диастереомерно чистом виде перекристаллизацией продуктов КР. Соединения (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**37b-d** и (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**38b-d** были выделены из реакционных смесей флеш-хроматографией на силикагеле. Для однозначного отнесения пиков (*R*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)- и (*R*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>)-изомеров соединений **37** и **38** при анализе методами ВЭЖХ и ГЖХ, исходя из энантиомерно чистых аминов (*S*)-**6a,c** и рацемических хлорангидридов **36a-e**, специально синтезированы смеси (*S*,*R*)- и (*S*,*S*)-амидов (*dr* ~ 1 : 1). Для установления

конфигурации амидов **37a-e**, **38a-e** специально проведено КР рацемических хлорангидридов **36a-e** с использованием аминов (*S*)-**6a,c** (схема 29).



### Схема 29

Реакция ацилирования при соотношении (*S*)-амин – (*RS*)-хлорангидрид 1 : 2 в присутствии *N,N*-диэтиланилина приводила к диастереомерно обогащенным (*S,R*)-амидам **37a-e**, **38a-e** и непрореагировавшим хлорангидридам, щелочной гидролиз которых приводил к скалемическим кислотам (*S*)-**pre-36a-e**. Кислоты **pre-36a,b** дериватизировали с использованием (*R*)-(1-фенилэтил)амин (амиды **39a,b**, схема 29). Отнесение конфигурации кислот (*S*)-**pre-36a-e** сделано на основании сравнения знака оптического вращения с литературными данными (соединения **pre-36c-e** и **39a**) и PCA амида (*R,S*)-**39b** (рис. 2.15).



**Рисунок 2.15** – Структура амида (*R,S*)-**39b** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

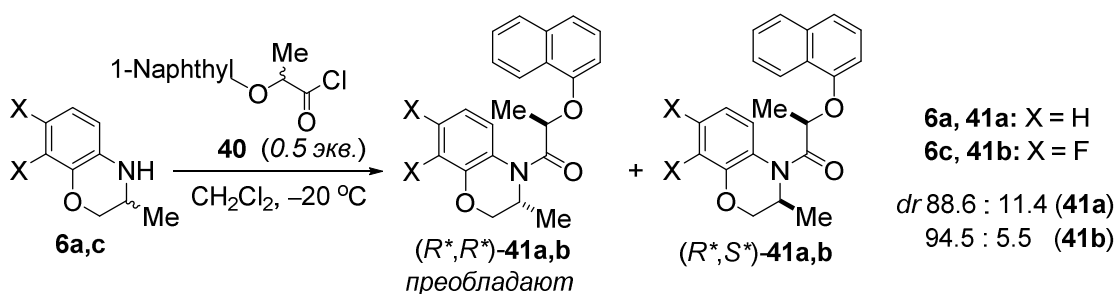
Установлено, что наибольшая стереоселективность (*s* 31-32) наблюдается в случае ацилирования хлорангидридом 2-метоксиизовалериановой кислоты (**36b**) (табл.

2.14). Однако величина *s* была ниже, чем в случае хлорангидрида **32**, содержащего арилоксигруппу. Замена изопропильной группы в структуре ацилирующего агента на метильную (хлорангидрид **36a**) приводила к снижению стереоизбирательности. Взаимодействие 3-метилбензоксазинов **6a,c** с производными молочной (**36a**), миндальной (**36c**) и 3-фенилмолочной кислот (**36d**) протекало с одинаковой селективностью (*s* около 20). 2-(Бензилокси)пропионилхлорид (**36e**) реагировал с аминами **6a,c** с той же стереоселективностью, что и хлорангидрид **36a**.

В отличие от хлорангидридов 2-феноксикислот **32a-e**, хлорангидриды 2-метоксикислот **36a-e** взаимодействовали как с 3-метилбензоксазином **6a**, так и с его 7,8-дифторзамещенным аналогом **6c** с примерно одинаковой селективностью. Это, по-видимому, связано с тем, что в случае ацилирования аминов хлорангидридами 2-арилоксикислот поведение молекул ацилирующего агента и нуклеофила в ходе реакции во многом определяется межмолекулярными ароматическими взаимодействиями и, следовательно, зависит от электронных эффектов заместителей в ароматическом фрагменте амина. Стереохимический результат ацилирования 3-метилбензоксазинов **6a,c** хлорангидридами 2-метоксикислот, вероятно, определяется исключительно пространственными затруднениями, возникающими при взаимодействии молекул амина и ацилирующего агента.

На примере ацилирования производных дигидробензоксазина **6a,c** хлорангидридами 2-фенокси и 2-(1-нафтил)оксипропионовых кислот было продемонстрировано, что небольшие изменения в структуре ацилирующего агента могут приводить к обращению стереоселективности реакции.

Ацилирование рацемических аминов **6a,c** хлорангидридом 2-(1-нафтилоксипропионовой кислоты (**40**) проводили в дихлорметане при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 6 ч при мольном соотношении **6a,c** / **40** 2 : 1 (схема 30) [131].



**Схема 30**

Реакция приводила к образованию смеси амидов ( $3R^*,2'R^*$ )-**41a,b** и

(3*R*\*,2'*S*'\*)-**41a,b**, соотношение которых определяли методом ГЖХ. Для однозначного отнесения пиков диастереомеров при ГЖХ анализе, исходя из эквимольных количеств аминов (*S*)-**6a,c** и рацемического хлорангидрида **40** в присутствии *N,N*-диэтиланилина, синтезированы смеси (3*S*,2'*R*')- и (3*S*,2'*S*')-диастереомеров амида **41a,b** (*dr* ~ 1 : 1).

Для отнесения конфигурации преобладающих амидов **41a,b** проведена реакция между энантиочистыми аминами (*S*)-**6a,c** с рацемическим хлорангидридом **40** в присутствии PhNEt<sub>2</sub> при мольном соотношении (*S*)-**6a,c** / **40** / PhNEt<sub>2</sub> 1 : 2 : 1 (схема 31). В результате КР ацилирующего агента **40** были получены диастереомерно обогащенные амиды (*S,S*)-**41a,b** и непрореагировавший хлорангидрид (*R*)-**40**, который гидролизовали до соответствующей кислоты (*R*)-**pre-40**. Конфигурацию соединения (*R*)-**pre-40** определена на основании сравнения знака удельного вращения с литературными данными [132]. Это позволило сделать вывод о том, что в продуктах ацилирования рацемических аминов **6a,c** рацемическим хлорангидридом **40** преобладают (*R*\*,*R*'\*)-диастереомеры.

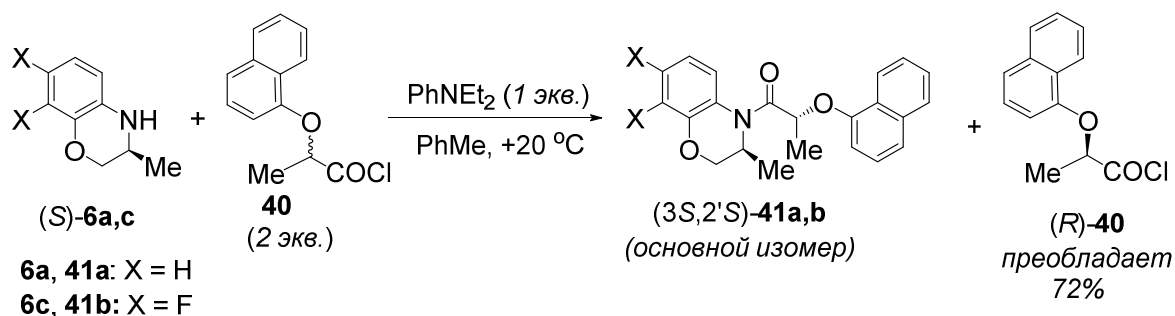


Схема 31

Ранее было установлено, что реакция аминов **6a,c** с хлорангидридом **32a** приводила к преимущественному образованию (*S*\*,*R*'\*)-диастереомеров амидов. При переходе от реагента **32a** к реагенту **40** происходило обращение стереоселективности, причем величина фактора селективности в случае ацилирования аминов **6a,c** хлорангидридом **40** (*s* 7.8 и 17 соответственно) была существенно ниже, чем в случае реагента **32a** (*s* 25 и 62 соответственно). При этом фторзамещенный амин **6c** реагировал с хлорангидридом **40** более стереоизбирательно, чем амин **6a**.

Для объяснения наблюдаемой стереоинверсии, а также различий в стереоселективности ацилирования бензоксазинов **6a** и **6c** реагентом **40** мы выполнили DFT-расчеты параметров реакции аминов (*R*)-**6a** и (*R*)-**6c** с энантиомерами хлорангидрида **40** на уровне теории COSMO-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP (или def2-SVP) //B3LYP-D3-gCP/def2-SVP. Конформационный поиск показал, что наиболее

энергетически выгодной конформацией исходного амина является та, в которой метильная группа находится в аксиальном положении.

Установлено, что свободные энергии Гиббса активации реакций, приводящих к (3*R*,2'*R*)-амидам **41a,b**, ниже энергий активации реакций, в результате которых образуются (3*R*,2'*S*)-**41a,b**, что согласуется с данными эксперимента. Например, разница в энергиях Гиббса для пар реагентов (*S*)-**40** / (*R*)-**6a** и (*R*)-**40** / (*R*)-**6a** составляет 3.17 кДж/моль при полученном в эксперименте значении 4.31 кДж/моль (табл. 2.15).

**Таблица 2.15** – Расчетные и экспериментальные величины свободных энергий активации Гиббса ( $\Delta G^\ddagger$ ) для ацилирования аминов (*R*)-**6a** и (*R*)-**6c** хлорангидридами **32a** и **40**

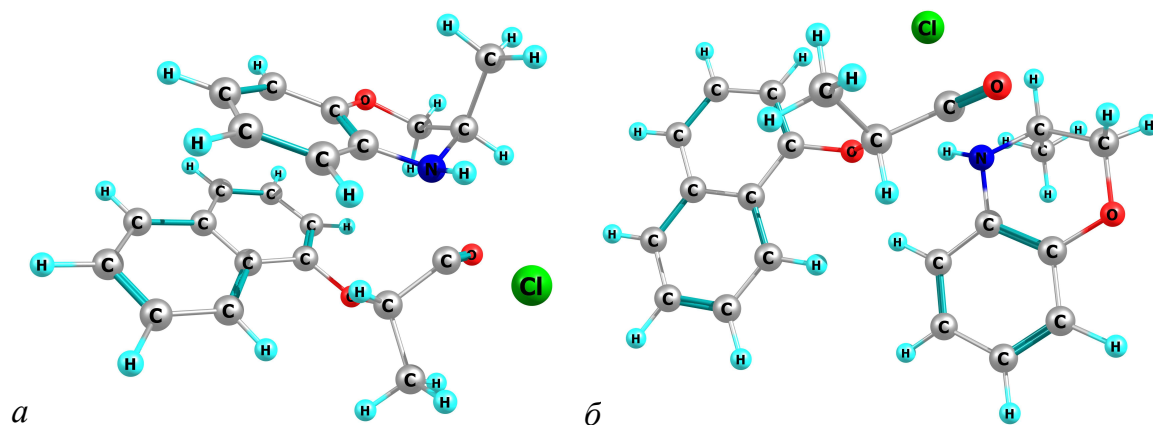
Реагенты	$\Delta G^\ddagger$ , кДж/моль	$\Delta\Delta G^\ddagger$ , кДж/моль	
		Расчет <sup>a</sup>	Эксперимент <sup>b</sup>
( <i>S</i> )- <b>32a</b> / ( <i>R</i> )- <b>6a</b>	28.19	6.63	6.77
( <i>R</i> )- <b>32a</b> / ( <i>R</i> )- <b>6a</b>	34.82		
( <i>S</i> )- <b>32a</b> / ( <i>R</i> )- <b>6c</b>	38.66	6.79	8.68
( <i>R</i> )- <b>32a</b> / ( <i>R</i> )- <b>6c</b>	45.45		
( <i>S</i> )- <b>40</b> / ( <i>R</i> )- <b>6a</b>	43.21	3.17	4.31
( <i>R</i> )- <b>40</b> / ( <i>R</i> )- <b>6a</b>	40.04		
( <i>S</i> )- <b>40</b> / ( <i>R</i> )- <b>6c</b>	45.74	4.70	5.94
( <i>R</i> )- <b>40</b> / ( <i>R</i> )- <b>6c</b>	41.04		

<sup>a</sup> Расчет для реакции в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –20 °С на уровне теории COSMO-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP

<sup>b</sup> Экспериментальные значения  $\Delta\Delta G^\ddagger$  рассчитаны, исходя из величины *s* в соответствии с уравнением  $s = k_{R-S} / k_{R-R} = \exp[-(\Delta G^\ddagger_{R-S} - \Delta G^\ddagger_{R-R})/RT]$  (см., например, [129])

Анализ геометрии переходных состояний показал, что в случае реакции аминов **6a** и **6c** с хлорангидридом **40** (так же, как и с хлорангидридом **32a**) в (3*R*,2'*S*)-переходных состояниях имеет место π-стекинг ароматических фрагментов по сэндвичевому типу, который не наблюдается в (3*R*,2'*R*)-переходных состояниях (рис. 2.16). При этом свободные энергии Гиббса образования переходных состояний (*R*)-**6a** / (*S*)-**40** и (*R*)-**6c** / (*S*)-**40** ниже, чем для переходных состояний (*R*)-**6a** / (*R*)-**40** и (*R*)-**6c** / (*R*)-**40**. Можно предположить, что π-стекинг арильных фрагментов молекул реагентов в случае ацилирования аминов хлорангидридом **32a**, стабилизирующий (3*R*,2'*S*)-переходное состояние, более выгоден, чем ароматические взаимодействия в переходных состояниях (*R*)-**6a** / (*S*)-**40** и (*R*)-**6c** / (*S*)-**40**.





**Рисунок 2.16** – Геометрия диастереомерных переходных состояний реакции (*R*)-**6a** с (*S*)-**40** (*a*) и (*R*)-**6a** с (*R*)-**40** (*б*), найденная на уровне теории COSMO-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP

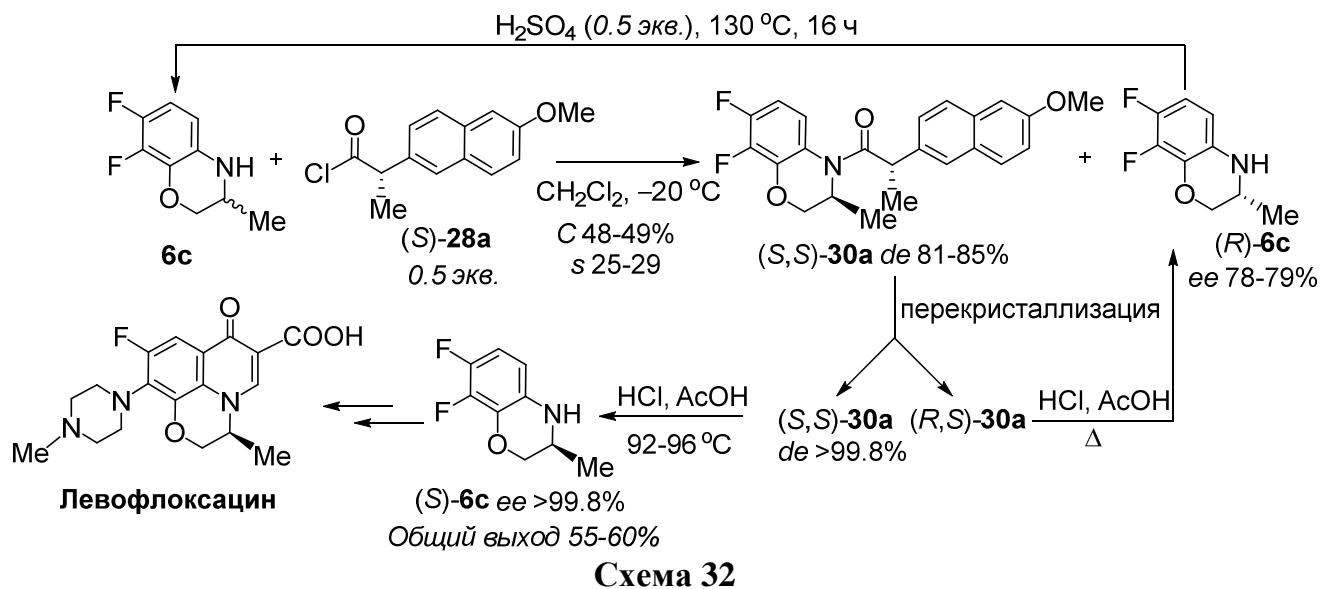
Согласно квантово-химическим расчетам, бензольное кольцо аминов **6a** и **6c** в (*3R,2'S*)-переходных состояниях **6** / **40** расположено над центральной двойной связью нафтильного фрагмента хлорангидрида **40**. По данным DFT-расчета, амин **6c** менее нуклеофилен, чем его аналог **6a**. Это приводит к тому, что атом азота аминогруппы бензоксазина **6c** взаимодействует с карбонильным атомом углерода хлорангидрида **40** на более коротком расстоянии по сравнению с реакциями **40** с амином **6a**. Уменьшение длины связи N–C в переходном состоянии, вероятно, повышает стерические требования к молекулам реагентов в процессе стереодифференциации, следствием чего является большая величина фактора селективности при КР амина **6c** по сравнению с КР амина **6a**.

Таким образом, систематическое изучение широкого круга хиральных ацилирующих агентов позволило выявить основные структурные факторы, определяющие стереохимический результат КР хиральных гетероциклических аминов, и найти высокоэффективные разделяющие агенты. Показано, что, выбирая тот или иной ацилирующий агент, можно целенаправленно получать смеси с преобладанием (*R*)- или (*S*)-энантиомеров аминов и их производных. Квантово-химическое моделирование ацилирования дигидробензоксазинов хлорангидами 2-арилоксипропионовых кислот позволило установить механизм реакции и причины стереоселективности.

### 2.3 Получение энантиомерно чистых аминов с помощью кинетического разделения

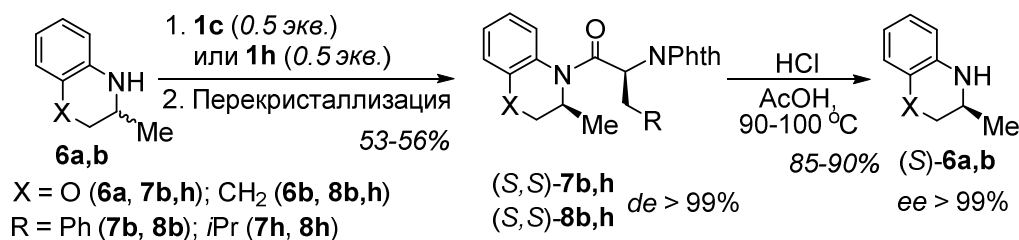
В число гетероциклических аминов, использованных нами в реакциях диастереоселективного ацилирования, входит 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (**6c**), (*S*)-энантиомер которого является важным полупродуктом в синтезе противобактериального препарата Левофлоксацин. Нами разработан оригинальный метод получения амина (*S*)-**6c** с *ee* > 99.8%, основанный на КР с

помощью хлорангирида (*S*)-**28a**, пригодный для использования в технологической схеме получения субстанции препарата Левофлоксацин (схема 32) [79, 133].



Метод получения амина (*S*)-**6c** с помощью КР отличается простотой исполнения, масштабируемостью (загрузка рацемата до 1 кг) и позволяет получать целевой продукт высокой оптической чистоты и с высоким выходом. Разработанный метод рацемизации «хирального балласта» [(*R*)-энантиомера амина **6c** и амида (*R,S*)-**30a**] и возвращения рацемата **6c** в схему синтеза позволил увеличить производительность процесса (выход энантиоочистого (*S*)-**6c** до 55-60%, считая на рацемат). Процесс КР был положен в основу оригинальной технологии получения субстанции Левофлоксацина, на основе которой создана отечественная лекарственная форма этого антибиотика. На заводе «Медсинтез» (г. Новоуральск, Свердловская область) выпущены экспериментальные партии лекарственной формы препарата.

КР хлорангиридами фталоил-(*S*)-фенилаланина **1c** и (*S*)-лейцина **1h** положено в основу получения (*S*)-энантиомеров аминов **6a** и **6b** с *ee* > 99% (схема 33) [87, 134]. Единственная перекристаллизация продуктов КР приводила к (*S,S*)-амидам **7b,h** и **8b,h**, а их гидролиз давал амины (*S*)-**6a,b** с *ee* > 99%.



Разработаны методы получения (*S*)-энантиомеров аминов **6d**, **6e** и **6g** высокой

энантиомерной чистоты, основанные на гидролизе диастереомерно чистых амидов, полученных в результате перекристаллизации или хроматографической очистки продуктов КР рацематов **6d,e,g** хлорангидридами *N*-защищенных аминокислот (**1c**, **1h**), (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**], а также (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты [(*R*)-**32a**] (схема 34) [89-91].

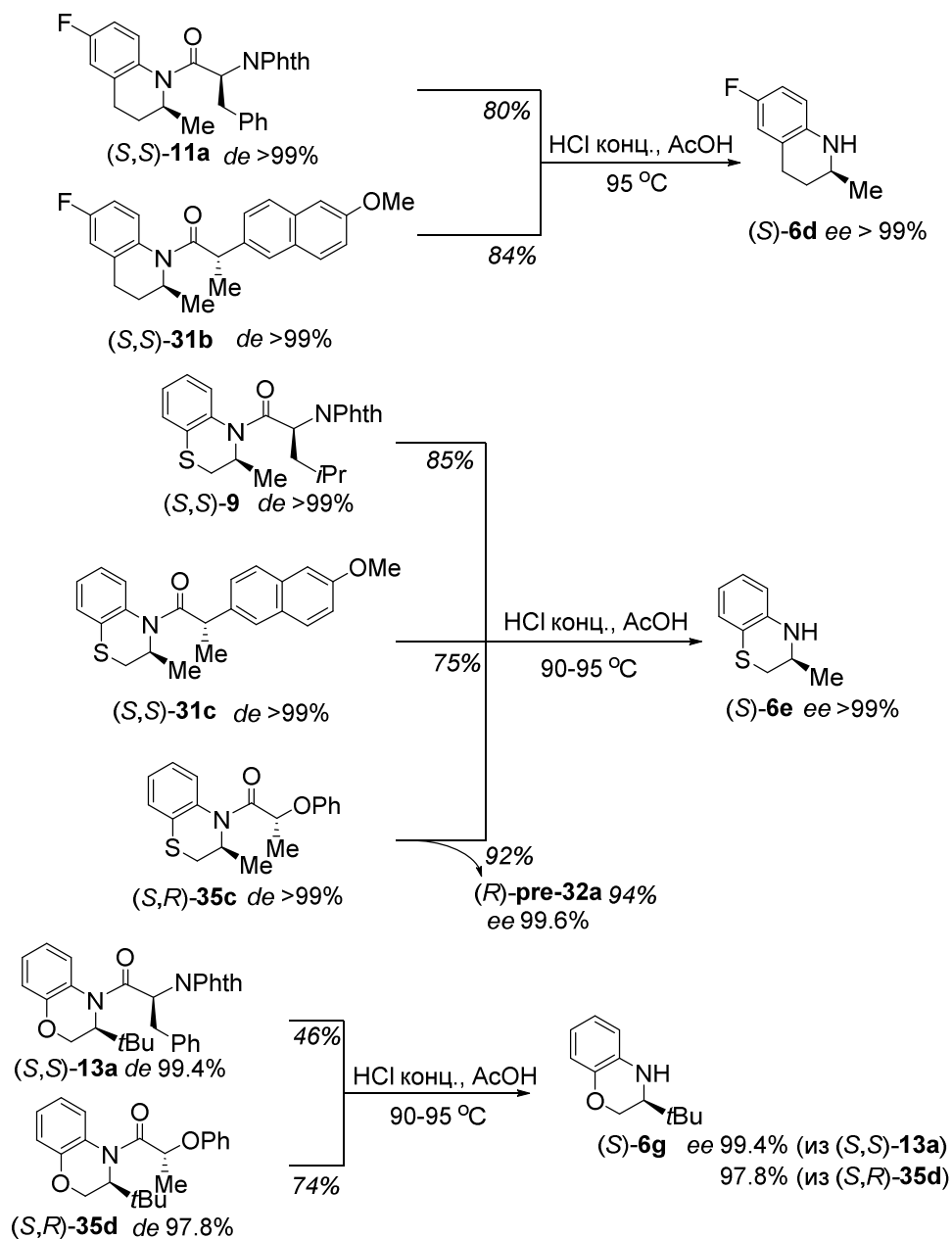


Схема 34

Общий выход (*S*)-аминов, полученных из рацематов с помощью подхода, основанного на КР, был наибольшим при использовании хлорангидрида (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты (*R*)-**32a** и достигал 34 и 26% (считая на рацемат) в случае аминов (*S*)-**6e** и (*S*)-**6g** соответственно. После гидролиза амида (*S,R*)-**35c** удалось выделить не только энантиочистый амин (*S*)-**6e** (*ee* > 99%), но и энантиочистую кислоту

(*R*)-**pre-32a** (*ee* 99.6%), пригодную для повторного использования в синтезе разделяющего агента (*R*)-**32a** (схема 34).

Попытки получить индивидуальный (*S*)-энантиомер 3,4-дигидро-3-фенил-2*H*-[1,4]бензотиазина (**6f**) аналогично амину (*S*)-**6e** не были успешными. Preparативный выход амидов (*S,S*)-**12** и (*S,S*)-**31d** (*de* > 99%) после КР рацемата **6f** составляли 21 и 41% соответственно. Их кислотный или щелочной гидролиз протекали с низкими выходами и сопровождались частичной рацемизацией (схема 35). Амин (*S*)-**6f** был выделен с *ee* не выше 92.6% с общим выходом около 7%, считая на исходный рацемат.

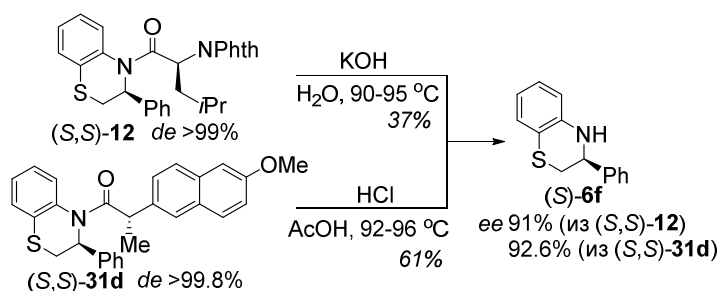


Схема 35

Из диастереомерно чистых (*R,S*)-амидов **19a**, **20a** и **20c** *N*-тозил-(*S*)-пролина (*de* ≥ 99%), продуктов КР, в результате кислотного (**20a,c**) или щелочного гидролиза (**19a**) синтезированы (*R*)-энантиомеры аминов **6c-e** (*ee* ≥ 99%) (схема 36) [90, 93]. Гидролиз амидов (*R,S*)-**20a,c** легко протекал в кислых условиях; дифтор-замещенный амид (*R,S*)-**19a** был устойчив при нагревании в смеси соляной и уксусной кислот, поэтому его гидролиз был осуществлен в щелочной среде по аналогии с известными методиками гидролиза фторсодержащих амидов *N*-тозилпролина [135, 136]. Энантиомерно чистые амины (*R*)-**6c** и (*R*)-**6e** получены нами впервые.

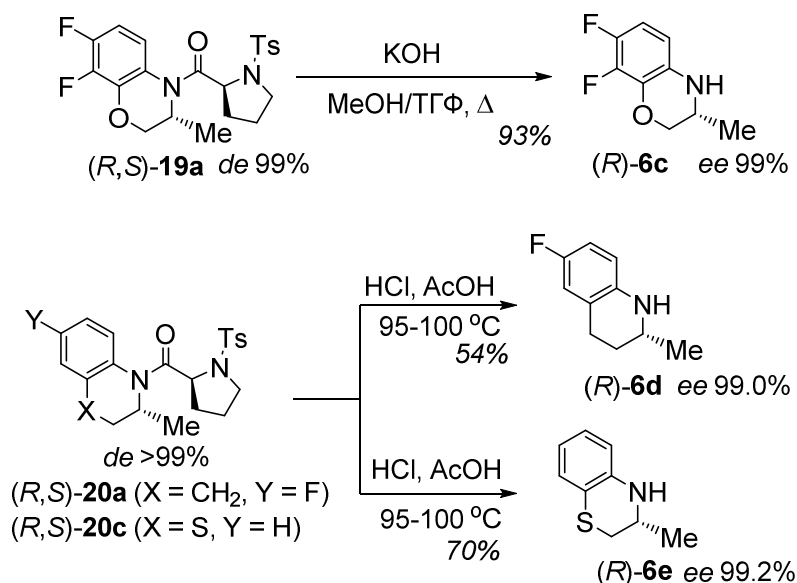


Схема 36

Энантиомерная чистота аминов (*S*)-**6a-e,g,f** и (*R*)-**6c-e**, а также кислоты (*R*)-**pre-32a** определена методом ВЭЖХ на ХНФ в сравнении с рацемическими или скалемическими образцами-свидетелями. Отнесение абсолютной конфигурации аминов **6** сделано на основании PCA соответствующих амидов и сравнения знака оптического вращения с литературными данными.

Дополнительные трансформации диастереомерно чистых амидов, полученных в результате КР, позволили получить в энантиомерно чистом виде некоторые хиральные амины, труднодоступные с использованием других методов.

Нитрование амидов (*S,S*)-**7h** и (*R,S*)-**18a** протекало хемо- и региоселективно по положению 6 фрагмента тетрагидрохинолина (схема 37) [137]. Гидролиз полученных амидов (*S,S*)-**42** и (*R,S*)-**43** приводил к (*S*)- и (*R*)-энантиомерам 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6k**) с *ee* 96 и 98% соответственно.

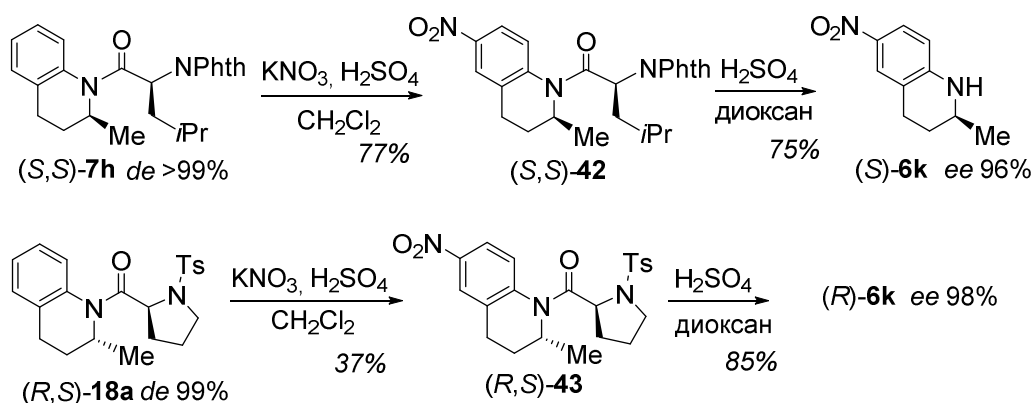


Схема 37

Энантиомерно чистые 3-метил-производные 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксида (*S*)-**6l** и (*R*)-**6l** синтезированы в результате окисления амидов (*S,S*)-**9** и (*R,S*)-**20c** и последующего расщепления соединений (*S,S*)-**44a** и (*R,S*)-**45** под действием метилата натрия (схема 38) [90].

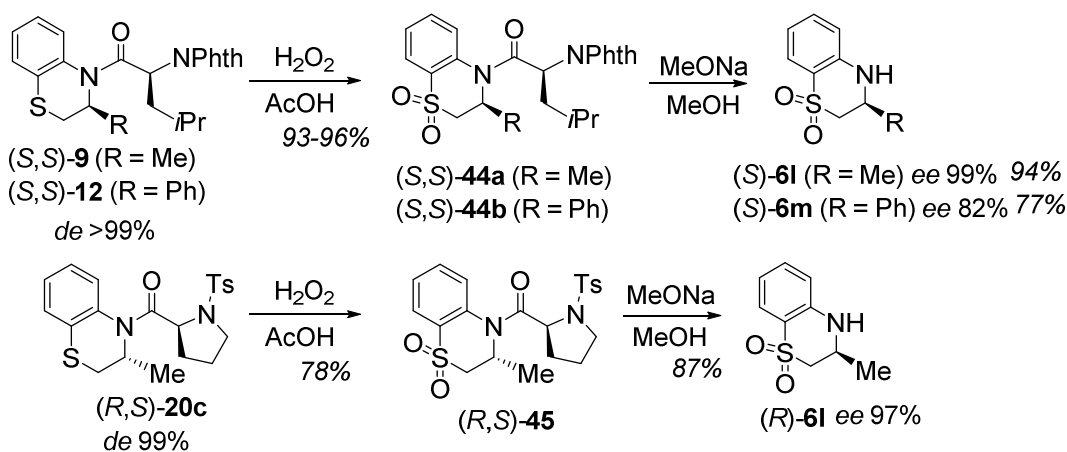
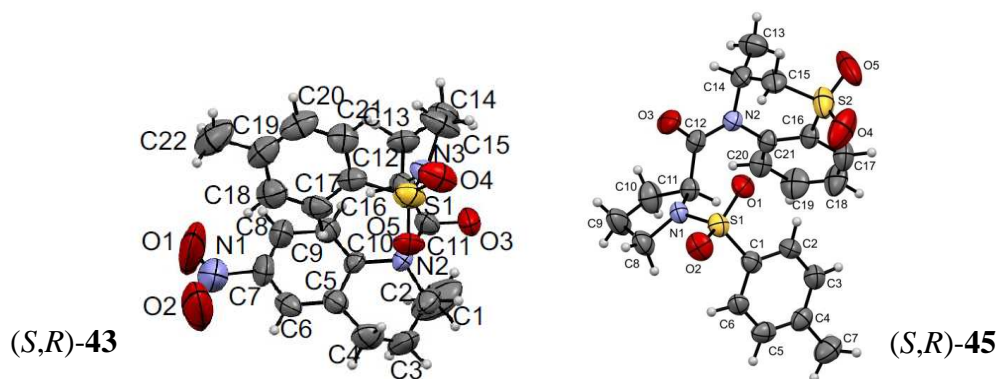


Схема 38

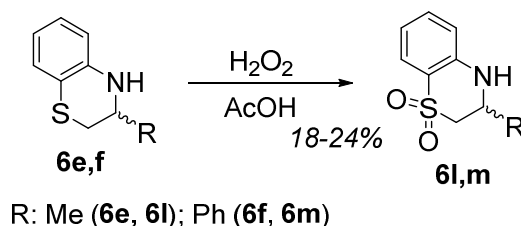
Структура амидов (*R,S*)-**43** и (*R,S*)-**45** представлена на рис. 2.17.



**Рисунок 2.17** – Структура (*R,S*)-амидов **43** и **45** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

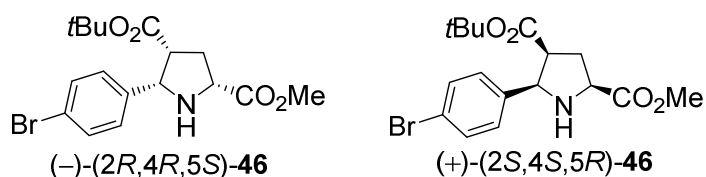
Получение 3-фенил-замещенного аналога (*S*)-**6m** из амида *N*-фталоиллейцина (*S,S*)-**44b** сопровождалось частичной потерей оптической чистоты. По-видимому, значительная рацемизация связана с присутствием фенильного заместителя в положении 3 амина, что облегчает депротонирование при хиральном центре под действием основания.

Для оценки энантиомерного состава сульфонов **6l,m**, исходя из аминов (*RS*)-**6e** и (*RS*)-**6f** специально были синтезированы рацемические образцы (*RS*)-**6l,m** (схема 39). Окисление аминов **6e,f** протекало с существенно меньшим выходом (18-24%), чем окисление соответствующих *N*-ацил-производных **44** и **45** (78-96%). Амины **6l,m**, содержащие сульфонильную группу, не вступали в реакцию с хлорангидами в стандартных условиях (толуол или дихлорметан, +20 °C).



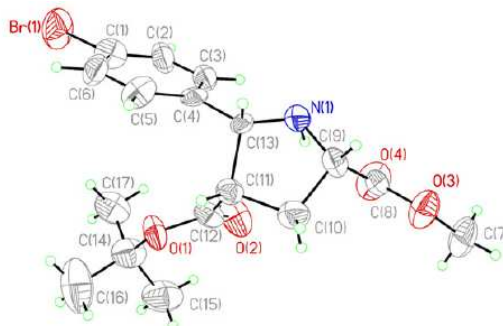
**Схема 39**

Исследованы возможности использования диастереоселективного ацилирования хлорангидами *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**1c**) и (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**] для получения индивидуальных стереоизомеров тризамещенного пирролидина **46**, предшественника в синтезе ингибиторов тромбина (рис. 2.18).



**Рисунок 2.18** – Энантиомеры предшественника ингибиторов тромбина **46**

Ацилирование во всех случаях протекало с низкой стереоселективностью, что не позволило использовать КР для получения энантиоочистого амина **46**. Энантиомеры (–)-(2*R*,4*R*,5*S*)-**46** и (+)-(2*R*,4*R*,5*S*)-**46** были выделены с помощью препаративной ВЭЖХ на ХНФ, отнесение конфигурации соединения (2*R*,4*R*,5*S*)-**46** сделано методом PCA с использованием эффекта аномального рассеяния [138] (рис. 2.19).



**Рисунок 2.19** – Структура амида (+)-(2*R*,4*R*,5*S*)-**46** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

Энантиомерно чистые гетероциклические амины **6a-c** и амиды (*S,S*)-**7h** и (*S,S*)-**8h**, полученные в результате КР, использованы для получения ряда хиральных индукторов **47** для асимметрической реакции Биджинелли (схема 40) [139]<sup>§</sup>.

Для получения индукторов **47a-d** проведено ацилирование соответствующих энантиомерно чистых аминов (*S*)-**6a-c** и (*R*)-**6b** хлорангидридом (2*S*,4*R*)-*N*-трифторацетил-4-трифторацетоксипролина с последующим щелочным гидролизом защитных TFA групп.

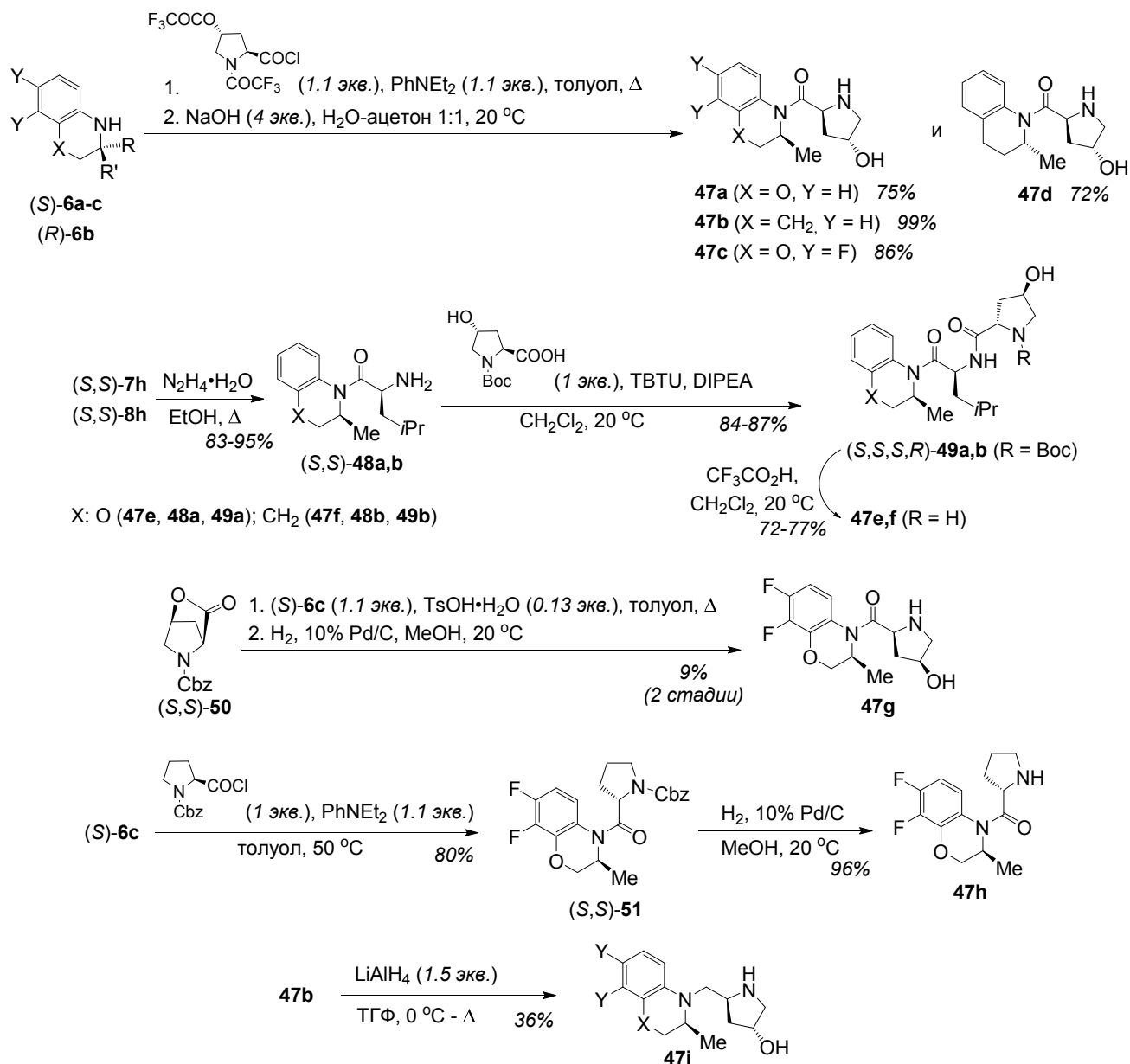
Удаление фталоильной группы амидов (*S,S*)-**7h** и (*S,S*)-**8h** действием гидразин гидрата приводило к аминам (*S,S*)-**48a,b** с выходами 83-95%. Соединения **46d** и **46e** были получены в результате конденсации аминов (*S,S*)-**48a,b** с (2*S*,4*R*)-*N*-Вос-4-гидроксипролином под действием ТВТУ и последующей обработки соединений (*S,S,S,R*)-**49a,b** трифторуксусной кислотой.

Соединение **47g**, отличающееся от индуктора **47a** конфигурацией хирального центра в остатке гидроксипролина, было получено путем аминолиза бициклического лактама (*S,S*)-**50**, полученного из (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-гидроксипролина в результате внутримолекулярной реакции Мицунобу [140], и последующего удаления защитной группы. Вследствие низкой нуклеофильности амина (*S*)-**6c** и пространственных трудностей, аминолиз лактама (*S,S*)-**50** протекал с низким выходом (11%).

Хиральный индуктор **47h** на основе (*S*)-пролина синтезирован в результате

<sup>§</sup> Исследование реакции Биджинелли проведено к.х.н. Титовой Ю.А. и к.х.н. Федоровой О.В.

ацилирования амина (*S*)-**6c** хлорангидридом *N*-Cbz-(*S*)-пролина и последующего гидрогенолиза амида (*S,S*)-**51**. Диастереомерная чистота соединения (*S,S*)-**51** доказана с помощью ВЭЖХ в сравнении со смесью диастереомеров, полученной из рацемического амина **6c**.



### Схема 40

Восстановление карбонильной группы амида **47b** по аналогии с известным методом [141] с умеренным выходом приводило к соответствующему диамину **47i**. Обработка амида **47c**  $\text{LiAlH}_4$  в аналогичных условиях приводила к разрыву связи C–N. Амин (*S*)-**6c** был выделен с выходом 52%.

Реакция Биджинелли в присутствии хиральных индукторов **47a-f,i** протекала стереоселективно и приводила к преимущественному образованию (*R*)-энантиомера дигидропиримидин-2-она **52** (схема 41). Наибольший *ee* (54%) наблюдался при



использовании соединения **47b**. Комбинированное использование индуктора **47b** и наноразмерных оксидов кремния и циркония позволило увеличить *ee* соединения (*R*)-**52** до 76% (выход 15%). В присутствии хиральных индукторов **47g** и **47h** продукт реакции Биджинелли **52** был обогащен (*S*)-энантиомером (*ee* до 47%, выход до 29%).

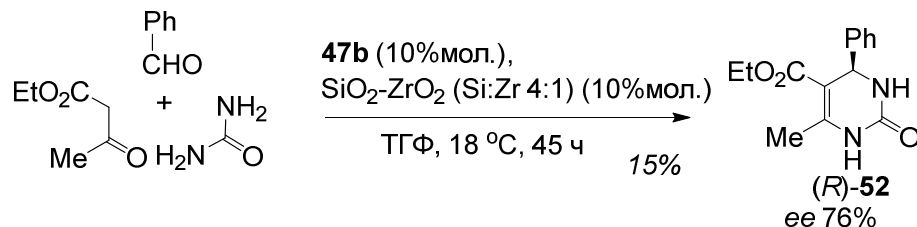


Схема 41

Таким образом, в главе 2 диссертации представлены данные о получении широкого ряда новых хиральных ацилирующих агентов (производных аминокислот, 2-арилпропионовых и 2-оксипропионовых кислот) для КР рацемических аминов. На основании полученных результатов установлены факторы, определяющие стереохимический результат КР, найдены высокоэффективные разделяющие агенты. На основании квантово-химических расчетов методом DFT установлено, что ацилирование аминов хлорангидридами протекает по синхронному S<sub>N</sub>2-подобному механизму, и стереоселективность реакции обусловлена различиями в характере ароматических взаимодействий между молекулами реагентов в диастереомерных переходных состояниях. Предложены методы получения (*S*)- и (*R*)-энантиомеров хиральных гетероциклических аминов. В результате дополнительных трансформаций амидов – продуктов КР – удалось получить в энантиомерно чистом виде производные гетероциклических аминов, недоступные другими методами.

### Глава 3 АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В СИНТЕЗЕ КОНЬЮГАТОВ ПУРИНА

Важнейшим аспектом использования аминокислот является создание на их основе новых биологически активных соединений.

Модификация молекул биологически активных соединений введением аминокислотных фрагментов в их структуру является одним из важных путей оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических характеристик потенциальных лекарств [142-149].

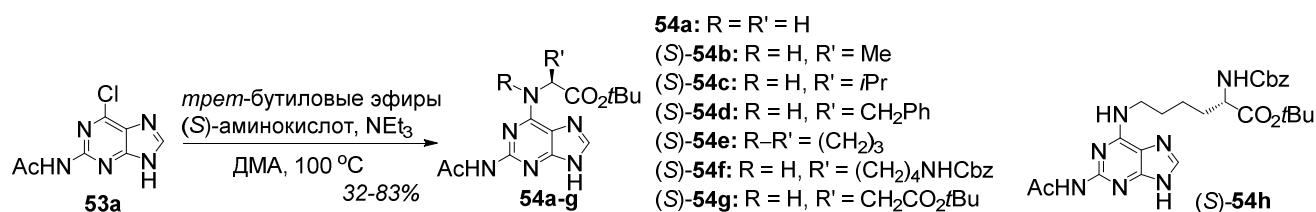
Производные аминокислот часто отличаются лучшей биодоступностью и меньшей токсичностью по сравнению с другими ксенобиотиками. Известно, что опухолевые клетки, а также клетки микроорганизмов активно поглощают некоторые природные аминокислоты, необходимые для их развития. Поэтому введение структурных фрагментов аминокислот в молекулы лекарств является популярным подходом в создании противоопухолевых и антибактериальных агентов.

Пуриновые азотистые основания аденин и гуанин являются структурными фрагментами нуклеиновых кислот и играют важнейшую роль в метаболизме живых организмов. Нарушение обмена аденина и гуанина приводит к гибели клеток и нарушению репродукции вирусов. Получение структурных аналогов природных метаболитов на основе пурина является одним из путей создания противовирусных, противоопухолевых и антимикобактериальных лекарственных препаратов. Введение аминокислотных фрагментов в структуру молекулы является одним из инструментов создания физиологически активных соединений на основе производных пурина [150-154]. Некоторые производные пурина, содержащие в своей структуре остатки аминокислот, обладают антибактериальными свойствами [155-158].

Глава 3 диссертации посвящена получению производных пурина, имеющих в своей структуре остатки природных аминокислот (раздел 3.1), а также хиральных гетероциклических аминов (раздел 3.2), и поиску среди них потенциальных фармакотерапевтических агентов (раздел 3.4).

#### 3.1 Синтез конъюгатов пурина с аминокислотами

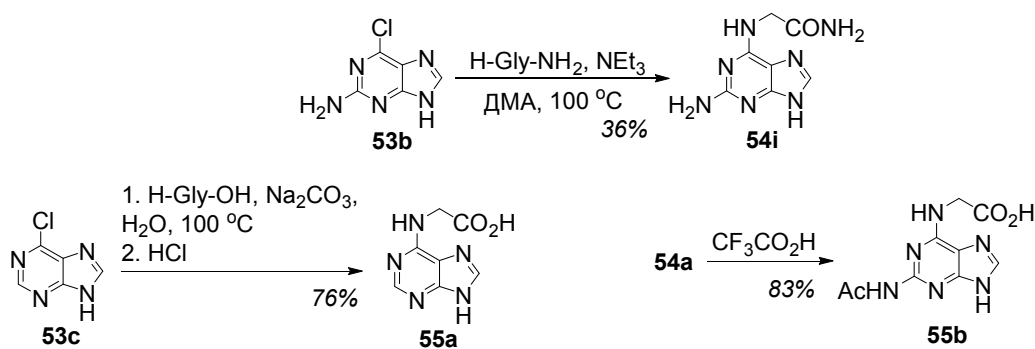
В результате нуклеофильного замещения хлора в 2-ацетамидо-6-хлорпурине (**53a**) под действием *трет*-бутиловых эфиров (*S*)-аминокислот в диметилацетамиде нами получен ряд новых защищенных конъюгатов 2-аминопурина **54a-h** (схема 42) [159].



**Схема 42**

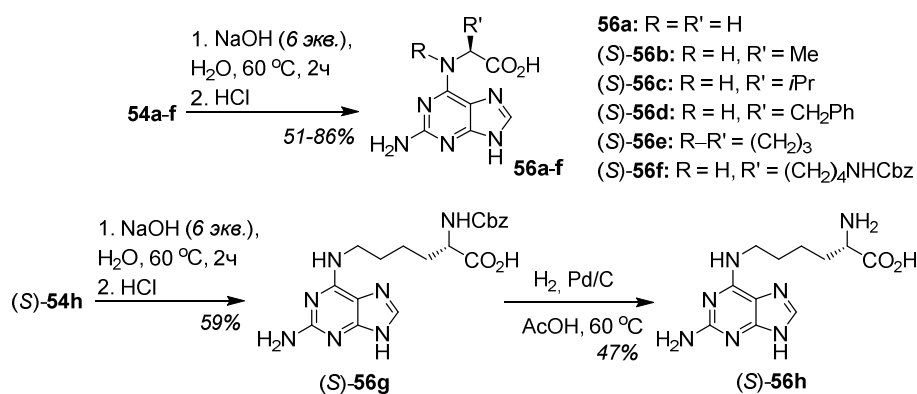
Выход соединений **54a-e** составлял 56-83%. В реакциях хлорпурина **53a** с производными аспарагиновой кислоты и лизина выходы были умеренными (32-48%).

Взаимодействием 2-амино-6-хлорпурина (**53b**) с глицинамидом получен конъюгат **54i**, содержащий в молекуле карбоксамидную группу. Из соединений **53c** и **54a** получены производные глицина **55a,b**, имеющие в своей структуре фрагменты пурина и 2-ацетамидопурина (схема 43).



**Схема 43**

Удаление защитных групп соединений (*S*)-**54a-f,h** (NaOH, 60 °C) приводило к свободным *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислотам **56a-g** (схема 44). Соединение (*S*)-**56h** получено с умеренным выходом в результате гидрогенолиза производного (*S*)-**56g**.



**Схема 44**

Найдены условия определения оптической чистоты соединений (*S*)-**54b-e,g,h** и (*S*)-**56b-e,g** с помощью ВЭЖХ на ХНФ (табл. 3.1). Для этого в случае соединений **54b-e,g,h** специально синтезированы соответствующие рацематы или (*R*)-энантиомеры. Удовлетворительного разделения энантиомеров *tert*-бутиловых эфиров **54b-e,g,h**

удалось добиться только на колонке *S,S*-Whelk-O 1 в обращено-фазовом режиме. Соединения **56-e** превращали в метиловые эфиры **57** (схема 45), которые анализировали методом ВЭЖХ на колонке Chiralcel OD-H. Аналогично метиловым эфирам **57b-e**, исходя из *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина (**56a**), получен метиловый эфир **57a** (схема 45).

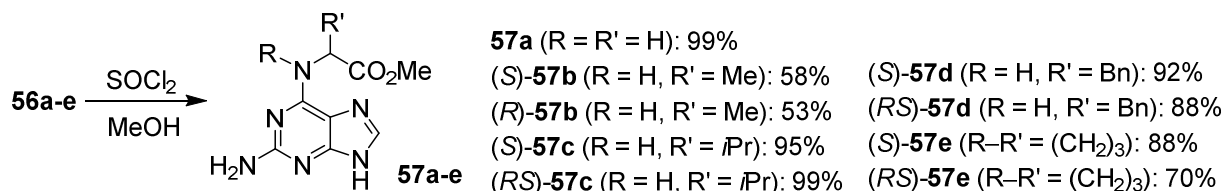


Схема 45

Таблица 3.1 – Выходы и энантиомерная чистота пурин-6-ил-производных аминокислот **54** и **56**

Соединение	R	R'	Выход, %	<i>Ee</i> , % <sup>a</sup>
<b>54a</b>	H	H	80	–
( <i>S</i> )- <b>54b</b>	H	Me	65	>99
( <i>R</i> )- <b>54b</b>	H	Me	70	>99
( <i>S</i> )- <b>54c</b>	H	<i>i</i> Pr	56	>99
( <i>R</i> )- <b>54c</b>	H	<i>i</i> Pr	60	>99
( <i>S</i> )- <b>54d</b>	H	CH <sub>2</sub> Ph	65	96
( <i>RS</i> )- <b>54d</b>	H	CH <sub>2</sub> Ph	60	0
( <i>S</i> )- <b>54e</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	83	>99
( <i>RS</i> )- <b>54e</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	60	0
( <i>S</i> )- <b>54f</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCBz	35	не определяли
( <i>RS</i> )- <b>54f</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCBz	32	не определяли
( <i>S</i> )- <b>54g</b>	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	32	50
( <i>RS</i> )- <b>54g</b>	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	39	0
( <i>S</i> )- <b>54h</b>			47	>99
( <i>RS</i> )- <b>54h</b>			48	0
<b>57a</b>	H	H	83	–
( <i>S</i> )- <b>57b</b> <sup>б</sup>	H	Me	82	>99
( <i>R</i> )- <b>57b</b> <sup>б</sup>	H	Me	69	>99
( <i>S</i> )- <b>57c</b> <sup>б</sup>	H	<i>i</i> Pr	81	86 (>99 <sup>б</sup> )
( <i>S</i> )- <b>57d</b> <sup>б</sup>	H	CH <sub>2</sub> Ph	70	80 (>99 <sup>б</sup> )
( <i>S</i> )- <b>57e</b> <sup>б</sup>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	86	>99
( <i>S</i> )- <b>57f</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCBz	51 <sup>с</sup>	не определяли
( <i>S</i> )- <b>57g</b>			59	90 (>99 <sup>с</sup> )

<sup>a</sup> По данным хиральной ВЭЖХ.

<sup>б</sup> Данные ВЭЖХ анализа соответствующих метиловых эфиров.

<sup>с</sup> Удаление защитных групп при 20 °С (см. схему 44).

Результаты анализа энантиомерного состава соединений **54** свидетельствовали о том, что нуклеофильное замещение атома хлора в соединении **53a** в большинстве случаев протекало без существенной рацемизации (*ee* эфиров (*S*)-**54b,c,e,h** > 99%, *ee* (*S*)-**54d** 96%). Синтез ди-*трет*-бутилового эфира (*S*)-**54g** сопровождался рацемизацией (*ee* 50%).

Удаление защитных групп соединений (*S*)-**54b,e** под действием 1 н. NaOH при 60 °С протекало без потери энантиомерной чистоты. Гидролиз производных валина [(*S*)-**54c**], фенилаланина [(*S*)-**54d**] и лизина [(*S*)-**54h**] при 60 °С сопровождался частичной рацемизацией, *ee* продуктов реакции составлял 80-90% (табл. 3.1). Проведение гидролиза соединений (*S*)-**54c,d,h** в более мягких условиях (1 н. NaOH, 20 °С, 5 суток) приводило к соответствующим кислотам (*S*)-**56c,d,h** с выходами 56-65% без потери энантиомерной чистоты. Получение энантиомерно чистого производного (*S*)-фенилаланина (*S*)-**56d** из эфира (*S*)-**54d** (*ee* 96%), по-видимому, связано с энантиомерным обогащением (*S*)-**56d** в процессе выделения и очистки.

Поиск потенциальных противотуберкулезных агентов среди *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот **54-57** позволил выявить соединение-лидер, проявляющее наибольшую антимикобактериальную активность, производное глицина **55b** (см. раздел 3.4.1). Поэтому наши дальнейшие исследования были направлены на разработку синтетических подходов к *N*-(пурин-6-ил)- и *N*-(2-аминопурин-6-ил)-замещенным конъюгатам глицинсодержащих дипептидов.

Исходя из пурин-6-ил производных глицина **55a** и **55b**, синтезированы защищенные пуринил-дипептиды **58a-f**, **59a-g** и производные **60a-f** и **61a-g** со свободными функциональными группами (схема 46) [160].

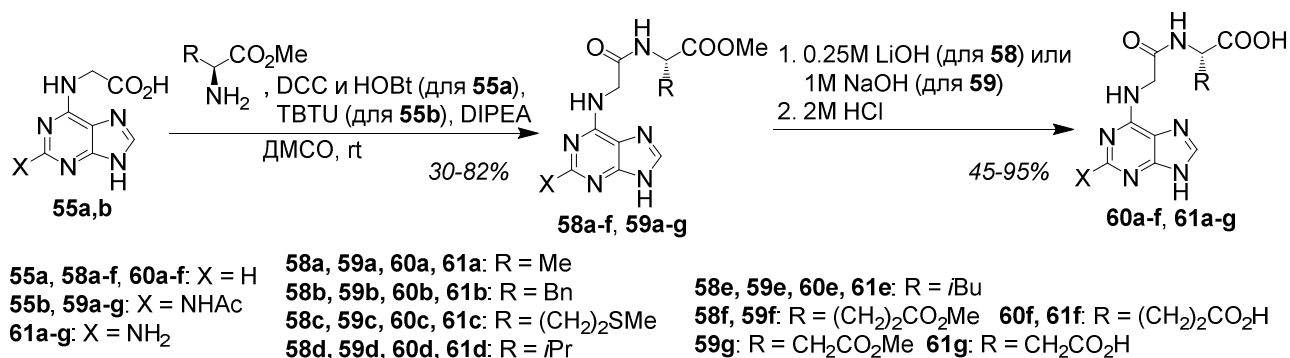


Схема 46

Основная сложность в получении пуринил-дипептидов состояла в том, что конъюгаты пурина и 2-аминопурина отличаются низкой растворимостью в большинстве

органических растворителей. Оптимальными условиями для получения производных пурина и 2-аминопурина была конденсация кислот **55a** и **55b** с эфирами (*S*)-аминокислот в присутствии карбодиимида или TBTU в ДМСО или смеси ДМСО / ДМФА 4 : 1 (препаративные выходы соединений **58a-f** и **59a-g** составляли 30-50% и 66-82% соответственно). Поскольку на примере получения *N*-(2-аминопурин-6-ил)-(*S*)-аминокислот **56** было установлено, что щелочной гидролиз защитных групп при 20 °С не сопровождается рацемизацией [159], пуринил-дипептидов **60a-f** и **61a-g** были получены обработкой конъюгатов **58a-f**, **59a-g** водными растворами LiOH или NaOH при комнатной температуре.

Среди пуринсодержащих дипептидов наибольшую активность в отношении различных штаммов микобактерий туберкулеза *in vitro* проявил конъюгат (*S*)-глутаминовой кислоты, имеющий в своей структуре остаток 2-аминопурина (соединение **61f**) (см. раздел 3.4.1). Для проведения расширенных биологических тестов конъюгата **61f** нами был масштабирован метод его получения и разработаны методы оценки чистоты и количественного определения (ВЭЖХ, элементный анализ, спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H). Разработанная лабораторная технология получения субстанции соединения **61f** позволила обеспечить проведение доклинических исследований токсичности и антимикобактериальной активности в опытах на лабораторных животных.

Важное место среди противотуберкулезных агентов занимают производные этилендиамина [161, 162]. К ним относятся, например, этамбутол и новый эффективный антимикобактериальный агент SQ109 [163-165]. Известен пример использования остатка этилендиамина в качестве линкерного фрагмента для получения пуринсодержащего производного цистеина [166].

Нами впервые предложен путь синтеза новых производных пурина и 2-аминопурина, содержащих фрагмент этилендиамина и остатки (*S*)-аспарагиновой и (*S*)-глутаминовой кислот со свободными функциональными группами в альфа-положении.

Для регионаривленной функционализации боковых цепей (*S*)-аспарагиновой и (*S*)-глутаминовой кислот был разработан оригинальный метод получения их избирательно защищенных производных **65a,b** (схема 47). Оптимальный путь получения энантиомерно чистых строительных блоков **65a,b** заключался в этерификации ω-метиловых эфиров **62a,b** с последующим введением Вос-группы в

аминодиэфиры **63a,b**. Омыление метиловых эфиров **64a,b** гладко приводило к целевым соединениям **65a,b**.

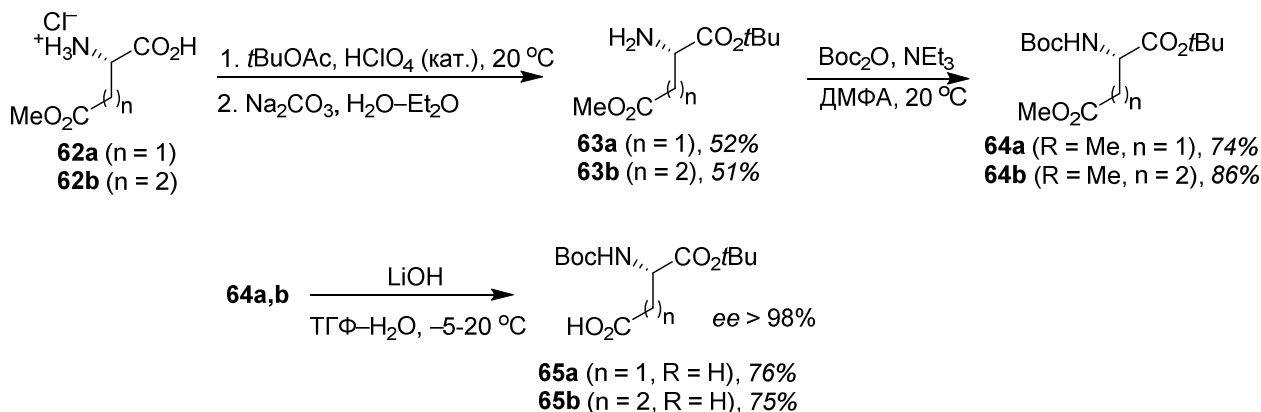


Схема 47

Исходя из 2-ацетидамо-6-хлорпурина (**53a**) и 6-хлорпурина (**53c**), синтезированы производные этилендиамина **66a,b** и **67a,b** (схема 48). Кроме того, исходя из производных **68a,b**, полученных по аналогии с известными методами [167, 168], были синтезированы производные **66c,d** и **66с,d**, имеющие в положении 9 ациклический аналог углеводного фрагмента (схема 49). Мы рассчитывали, что наличие в положении 9 пурина аналога углеводного фрагмента позволит получить конъюгаты с аминокислотами, хорошо растворимые в водной среде.

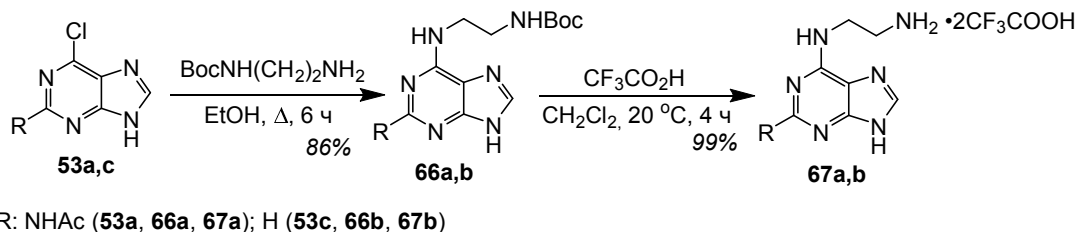


Схема 48

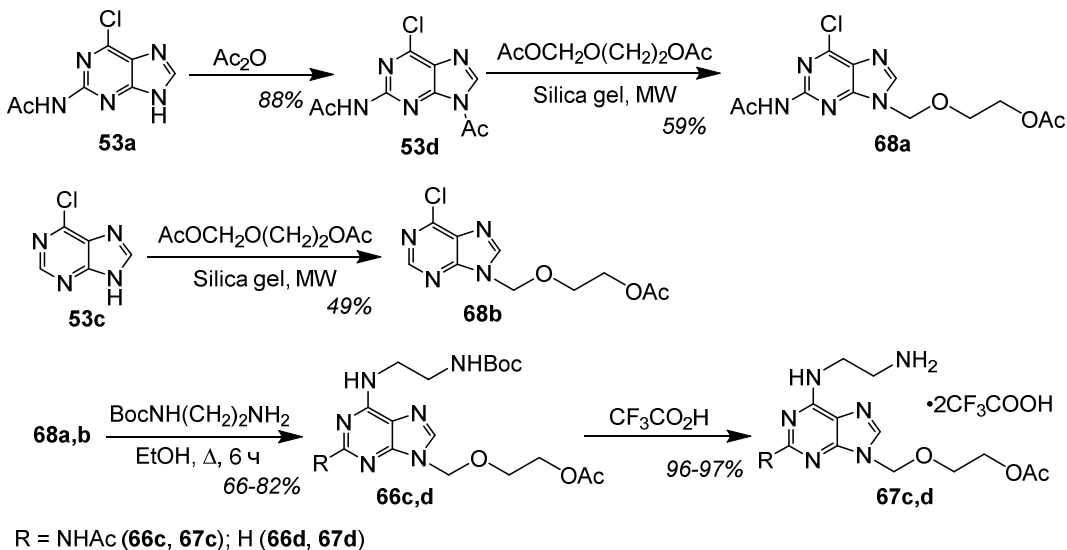


Схема 49

Конденсацией избирательно защищенных (*S*)-аспарагиновой (**65a**) и (*S*)-

глутаминовой кислот (**65b**) и (пурин-6-ил)-производных этилендиамина **67a-d**, синтезированы защищенные конъюгаты **69a-d** и **70a-d** (схема 50) [169].

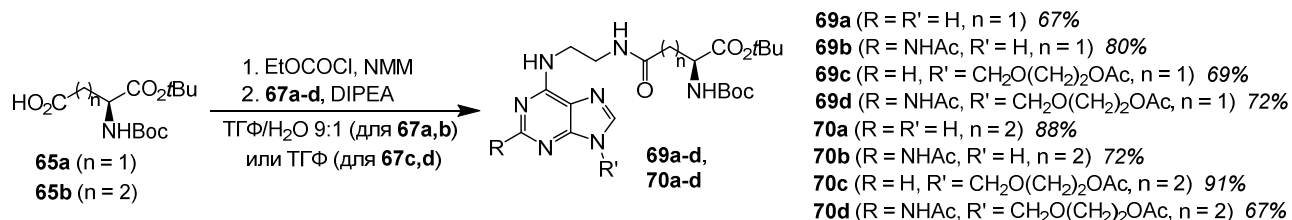


Схема 50

Удаление защитных групп соединений **69a,b**, **70a,b** под действием трифторуксусной кислоты приводило к пуриносодержащим производные (*S*)-аспарагина (**71a,b**) и (*S*)-глутамина (**72a,b**) (схема 51). Обработка соединений **71b** и **72b** водным раствором NaOH приводила к отщеплению ацетильной защиты и образованию конъюгатов **71c**, **72c**. Аналогичный подход использован для синтеза 9-(2-гидроксиэтоксиметил)-производных **73a,b** и **74a,b**, являющихся аналогами препарата Ацикловир. 2-Гидроксиэтоксиметил-производные **73a,b** и **74a,b** отличаются более высокой растворимостью в воде по сравнению с 9-незамещенными производными пурина.

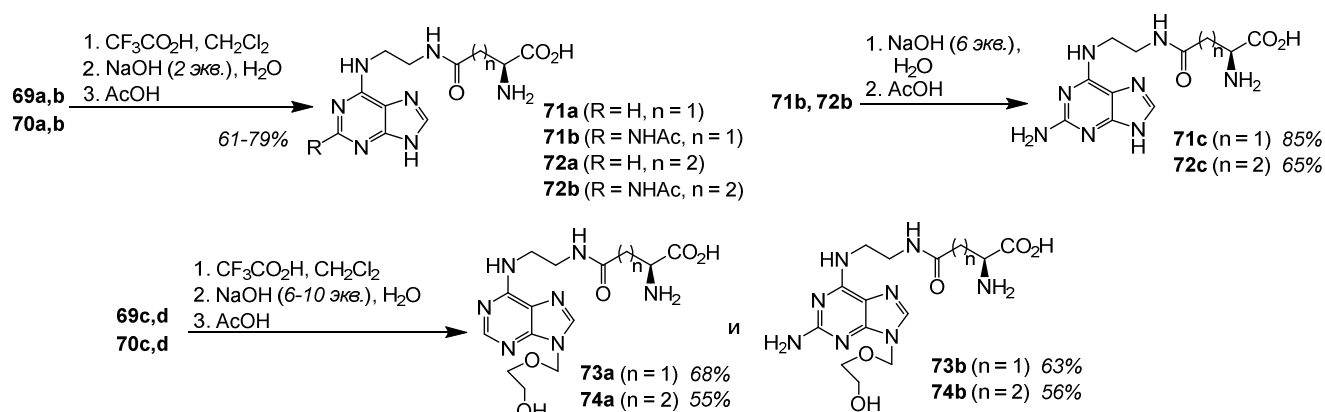


Схема 51

Для оценки энантиомерной чистоты конъюгатов **69-74** проведен кислотный гидролиз соединения **71a** с последующей дериватизацией полученной аспарагиновой кислоты (схема 52).

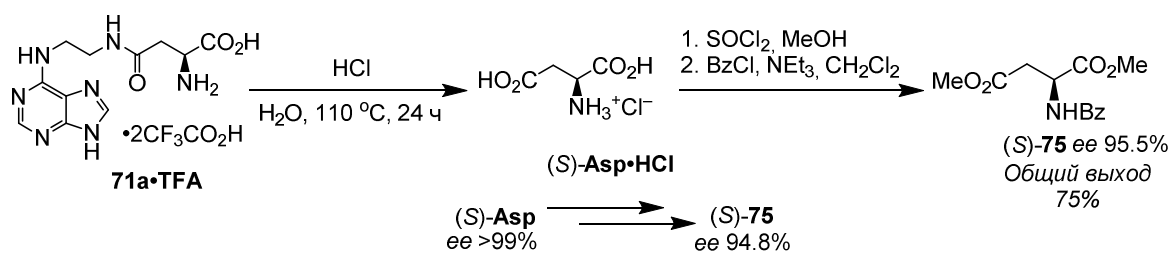


Схема 52

Величины *ee* амидоэфира (*S*)-**75**, полученного исходя из **71a**, и соединения (*S*)-**75**,



полученного в тех же условиях из энантиоочистой (*S*)-аспарагиновой кислоты, составляли 95.5 и 94.8% соответственно (по данным ВЭЖХ на ХНФ). Это позволило сделать вывод об отсутствии рацемизации в ходе синтеза.

На основе соединения **68a** двумя альтернативными методами получен водорастворимый конъюгат 2-аминопурина с лизином **77** (схема 53) [170]. Один из подходов предусматривал нуклеофильное замещение хлора под действием *N*<sup>α</sup>-Вос-(*S*)-лизина с последующим отщеплением ацетильной и Вос-групп в две стадии (схема 51, метод *A*). Общий выход соединения **77** составил 9.1%, считая на **68a**.

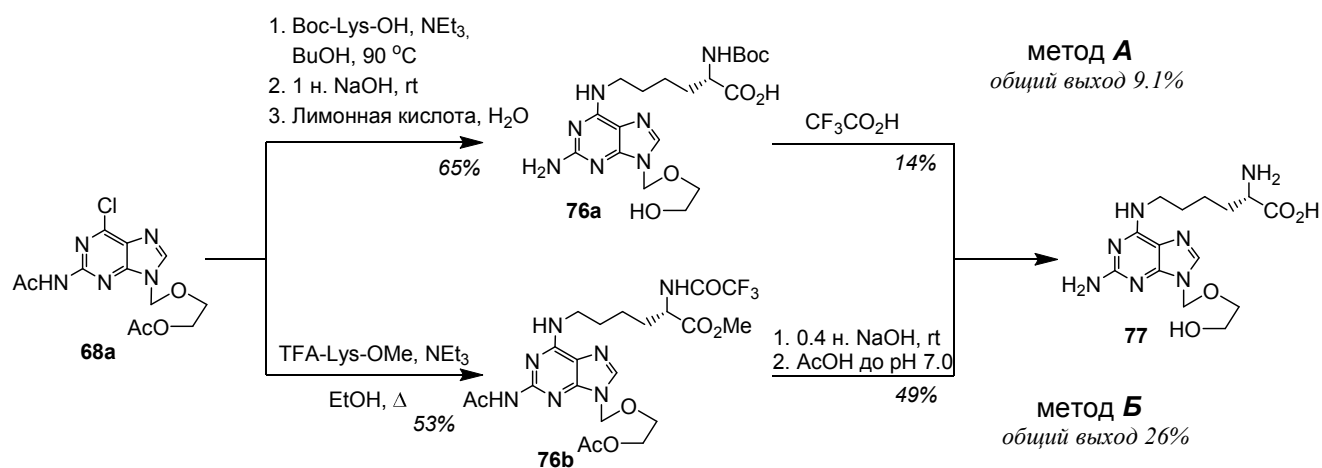


Схема 53

Другой подход заключался в использовании в качестве *N*-нуклеофила метилового эфира *N*<sup>α</sup>-трифторацетил-(*S*)-лизина (схема 51, метод *B*). Нуклеофильное замещение хлора в соединении **68a** под действием TFA-Lys-OMe при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина приводило к соединению **76b** (выход 53%). Последующая обработка 0.4 н. NaOH позволяла одновременно удалить четыре защитные группы и получить целевой конъюгат **77** с выходом 49%. Общий выход соединения **77** составлял 26%, считая на **68a**.

### 3.2 Синтез конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами\*\*

Известно множество биологически активных соединений, содержащих фрагменты гетероциклических аминов. Однако число конъюгатов 2-аминопурина с гетероциклическими аминами до наших работ ограничивалось несколькими примерами.

Нами впервые синтезирован ряд конъюгатов пурина и 2-аминопурина с энантиомерно чистыми хиральными гетероциклическими аминами **6a-e**, полученными в результате КР хлорангидридами *N*-защищенных аминокислот и их аналогами (см. главу

\*\* Совместно с аспиранткой Воздвиженской О.А.

2). Связывание фрагментов пурина и хирального гетероциклического амина осуществлено как напрямую, так и с использованием омега-аминокислот (глицина и 6-аминокапроновой кислоты) в качестве линкеров. Введение линкерных фрагментов между азотистым основанием и другой частью молекулы является одним из подходов для получения биологически активных соединений, например ингибиторов киназ [171].

Разработаны методы получения *N*-(пурин-6-ил)- и *N*-(2-аминопурин-6-ил)производных гетероциклических аминов (соединения **78** и **79**), в которых остаток гетероциклического амина напрямую связан с положением 6 азотистого основания [172].

Реакция 6-хлорпуринов с первичными и вторичными алифатическими аминами в полярных растворителях (бутанол, этанол, ДМФА) в присутствии третичного амина является распространенным методом получения производных 6-аминопурина. Однако взаимодействие хлорпуринов **53b,c** с аминами **6a-d** при нагревании в бутаноле или диметилацетамиде в присутствии DIPEA или NEt<sub>3</sub> не приводило к целевым (пурин-6-ил)аминам даже в том случае, когда гетероциклические амины были взяты в избытке (2-3 экв.). Исключением было нуклеофильное замещение хлора в соединении **53c** под действием 2-метилиндолина (**6h**) при кипячении в бутаноле в присутствии NEt<sub>3</sub> (схема 54).

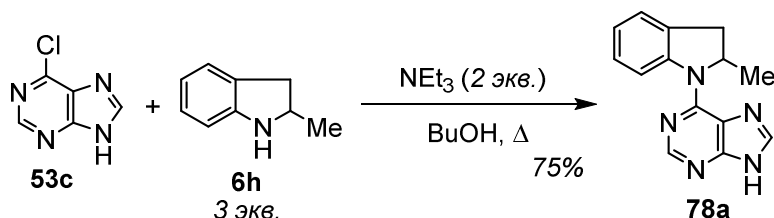


Схема 54

Известно, что анилин и его производные отличаются меньшей основностью и нуклеофильностью, чем алифатические амины. Поэтому нуклеофильное замещение галогена в галоген-пуринах под действием ариламинов протекает с большим трудом; присутствие электронодонорной аминогруппы в пуриновом цикле (в случае 2-амино-6-хлорпурина (**53b**)) дополнительно затрудняет замещение галогена [173].

Еще в 1940-1950-х гг. было показано, что нуклеофильное замещение галогена в ароматических гетероциклах предпочтительно проводить в кислой среде [174-176]. Позднее было установлено, что 6-галоген-замещенные пуриновые нуклеозиды быстрее реагируют со слабо нуклеофильными ариламинами в условиях кислотного катализа [177]. В присутствии кислоты происходит протонирование атомов азота пуриновой

системы, что делает ее электронодефицитной и облегчает замещение галогена. При этом количество кислоты должно быть таким, чтобы в реакционной массе присутствовали пурин в протонированной форме и амин в непротонированной. В то же время, избыток кислоты приводит к возрастанию доли протонированной, нереакционноспособной формы амина.

Для получения соединений **78** и **79** мы провели нуклеофильное замещение хлора в пуринах **53b** и **53c** в условиях кислотного катализа. Мы изучили два известных подхода: взаимодействие пуринов и аминов **6** в 2,2,2-трифторэтанол (TFE) в присутствии трифторуксусной кислоты [178-180] (схема 55, табл. 3.2) и реакция между пуринами и аминами в воде в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [181-185] (схема 56, табл. 3.3).

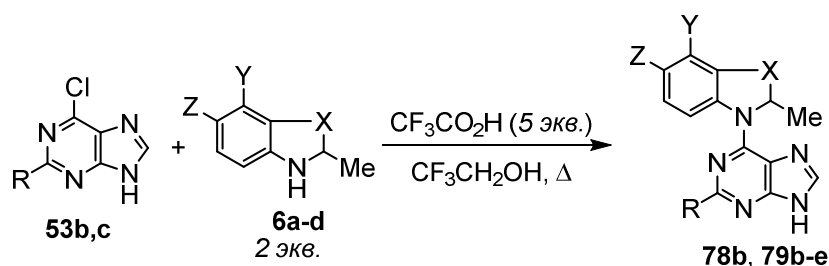


Схема 55

Таблица 3.2 – Результаты замещения хлора в пуринах **53b,c** под действием аминов **6a-c** (реакция в трифторэтанол в присутствии CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)

№	Пурин	R	Амин	X	Y	Z	Продукт реакции	Препаративный выход, %
1	<b>53c</b>	H	( <i>RS</i> )- <b>6c</b>	OCH <sub>2</sub>	F	F	( <i>RS</i> )- <b>78b</b>	–
2	<b>53c</b>	H	( <i>RS</i> )- <b>6c</b>	OCH <sub>2</sub>	F	F	( <i>RS</i> )- <b>78b</b>	15 <sup>a</sup>
3	<b>53b</b>	NH <sub>2</sub>	( <i>RS</i> )- <b>6b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	( <i>RS</i> )- <b>79c</b>	–
4	<b>53b</b>	NH <sub>2</sub>	( <i>RS</i> )- <b>6d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	F	( <i>RS</i> )- <b>79d</b>	9
5	<b>53b</b>	NH <sub>2</sub>	( <i>RS</i> )- <b>6a</b>	OCH <sub>2</sub>	H	H	( <i>RS</i> )- <b>79e</b>	–
6	<b>53b</b>	NH <sub>2</sub>	( <i>R</i> )- <b>6c</b>	OCH <sub>2</sub>	F	F	( <i>R</i> )- <b>79b</b>	26
7	<b>53b</b>	NH <sub>2</sub>	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	OCH <sub>2</sub>	F	F	( <i>S</i> )- <b>79b</b>	26

<sup>a</sup> В качестве растворителя использован бутанол

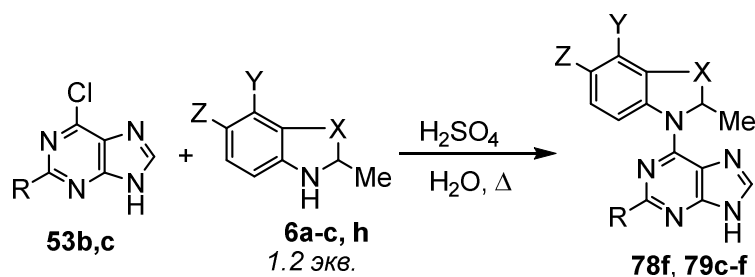


Схема 56

Таблица 3.3 – Результаты замещения хлора в пуринах **53b,c** под действием аминов **6a-c** (реакция в воде в присутствии  $H_2SO_4$ )

№	Пурин	R	Амин	X	Y	Z	$H_2SO_4$ , экв.	Продукт реакции	Препаративный выход, %
1	<b>53c</b>	H	( <i>RS</i> )- <b>6h</b>	$CH_2$	H	H	0.9	( <i>RS</i> )- <b>78a</b>	91
2	<b>53c</b>	H	( <i>RS</i> )- <b>6b</b>	$(CH_2)_2$	H	H	0.5	( <i>RS</i> )- <b>78c</b>	12
3	<b>53c</b>	H	( <i>RS</i> )- <b>6a</b>	$OCH_2$	H	H	0.5	( <i>RS</i> )- <b>78e</b>	17
4	<b>53c</b>	H	( <i>RS</i> )- <b>6c</b>	$OCH_2$	F	F	0.5	( <i>RS</i> )- <b>78b</b>	10
5	<b>53b</b>	$NH_2$	( <i>RS</i> )- <b>6h</b>	$CH_2$	H	H	0.9	( <i>RS</i> )- <b>79a</b>	88
6	<b>53b</b>	$NH_2$	( <i>RS</i> )- <b>6b</b>	$(CH_2)_2$	H	H	0.9	( <i>RS</i> )- <b>79c</b>	34
7	<b>53b</b>	$NH_2$	( <i>RS</i> )- <b>6a</b>	$OCH_2$	H	H	0.9	( <i>RS</i> )- <b>79e</b>	38
8	<b>53b</b>	$NH_2$	( <i>RS</i> )- <b>6c</b>	$OCH_2$	F	F	0.9	( <i>RS</i> )- <b>79b</b>	38
9	<b>53b</b>	$NH_2$	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	$OCH_2$	F	F	0.9	( <i>S</i> )- <b>79b</b>	30

В результате реакции (*R*)- и (*S*)-энантиомеров 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6c**) с 2-амино-6-хлорпурином (**53b**) при кипячении в TFE в присутствии  $CF_3CO_2H$ , соответствующие (*R*)- и (*S*)-энантиомеры соединения **79b** были получены с умеренным выходом 26%. Их энантиомерная чистота ( $ee > 99.5\%$ ) была доказана с помощью ВЭЖХ на ХНФ. Взаимодействие пурина **53b** с рацемическими аминами **6a,b** в этих же условиях не привело к получению целевых соединений **79c,e** с приемлемыми выходами. Только в случае 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6d**) выход конъюгата **79d** составил 9%. По-видимому, в присутствии большого избытка  $CF_3CO_2H$  (2.5 экв. по отношению к аминам **6a,b,d**) увеличивается доля протонированной формы аминов **6a,b,d**, более основных по сравнению с амином **6c**, что препятствует их взаимодействию с соединением **53b**.

Следует отметить, что проведение реакции между 6-хлорпурином (**53c**) и амином **6c** в TFE в присутствии  $CF_3CO_2H$  также не привело к получению соответствующего конъюгата **78b**. Замена растворителя на более высококипящий *n*-бутанол позволила получить производное **78b** с выходом 15%.

Использование подхода, основанного на реакции между 6-хлорпуринами **53b,c** и

аминами **6a-c,h** в водном растворе  $H_2SO_4$ , позволило в ряде случаев получить конъюгаты **78**, **79** с выходами от умеренных до высоких (схема 56, табл. 3.3). Синтез производных пурина **78** в водном растворе  $H_2SO_4$  в большинстве случаев протекал с более низкими выходами по сравнению с получением соответствующих (2-аминопурин-6-ил)-аминов **79**. По-видимому, это связано с тем, что в кислых условиях нуклеофильное замещение хлора в 6-хлорпурине **53c** сопровождается побочным процессом деградации пуриновой системы. Как известно, незамещенные по положению 2 производные пурина в кислой среде склонны к разложению с раскрытием пиримидинового или имидазольного цикла и образованием производных 4-аминоимидазола [186-189] или 4-аминопиримидина [190, 191].

Реакция пурина **53b** с 2-метилиндолином (**6h**) при кипячении в разбавленной серной кислоте привела к образованию соответствующего *N*-(2-аминопурин-6-ил)-2-метилиндолина (**79a**) с высоким выходом (88%). Выходы 2-аминопурин-6-ил производных нефторированных аминов **79c** и **79e** составляли 34 и 38% соответственно. Соединение (*S*)-**79f** было получено, исходя из (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина [(*S*)-**6c**], с выходом 30%, и, как и в случае проведения реакции в TFE в присутствии  $CF_3CO_2H$ , реакция не сопровождалась рацемизацией (*ee* (*S*)-**79f** 99.7% по данным ВЭЖХ на ХНФ).

Большой выход производных 2-метилиндолина **78a** и **79a** по сравнению с пурин-6-ил производными тетрагидрохинолина и дигидробензоксазина, вероятно, связан с тем, что амин **6h** является менее основным по сравнению с аминами **6a,b**. Из литературных данных известно, что основность 1,2,3,4-тетрагидрохинолина выше основности индолина [83]. Как следствие, равновесие между протонированной и непротонированной формами амина **6h** в условиях реакции в большей степени смещено в сторону непротонированной формы.

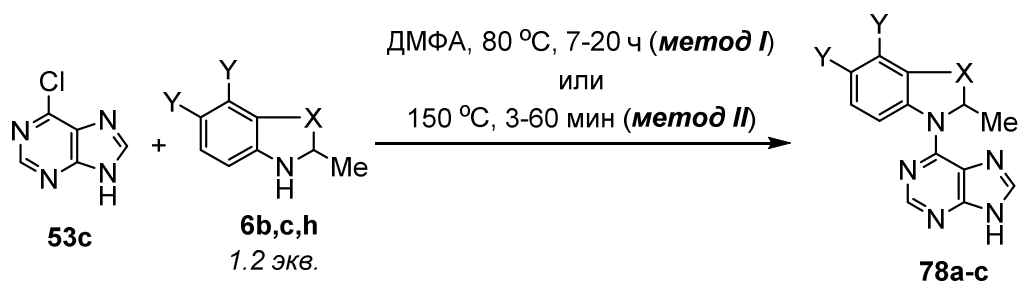


Схема 57

**Таблица 3.4** – Результаты замещения хлора в пурине **53c** под действием аминов **6b,c,h** (нагревание в ДМФА или без растворителя)

№	Амин (экв.)	X	Y	Метод, время реакции	Продукт реакции	Препаративный выход, %
1	( <i>RS</i> )- <b>6h</b> (1)	CH <sub>2</sub>	H	<i>I</i> , 7 ч	( <i>RS</i> )- <b>78a</b>	91
2	( <i>RS</i> )- <b>6b</b> (1)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	<i>I</i> , 20 ч	( <i>RS</i> )- <b>78c</b>	–
3	( <i>RS</i> )- <b>6h</b> (5)	CH <sub>2</sub>	H	<i>II</i> , 3 мин	( <i>RS</i> )- <b>78a</b>	48
4	( <i>RS</i> )- <b>6b</b> (5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	<i>II</i> , 1 ч	( <i>RS</i> )- <b>78c</b>	22
5	( <i>RS</i> )- <b>6c</b>	OCH <sub>2</sub>	F	<i>II</i> , 30 мин	( <i>RS</i> )- <b>78b</b>	20
6	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	OCH <sub>2</sub>	F	<i>II</i> , 30 мин	( <i>S</i> )- <b>78b</b>	23

В связи с тем, что нам не удалось получить конъюгаты пурина **78** с достаточно высокими выходами, для получения этих соединений был применен еще один подход, а именно синтез целевых соединений по реакции нуклеофильного замещения хлора в отсутствие катализатора (схема 57, табл. 3.4). Из литературы известно, что для этого используют два приема: нагревание амина-нуклеофила и хлорпурина в полярном растворителе (ДМФА [192], бутаноле [182, 193]) и сплавление реагентов без растворителя [194, 195].

Конъюгат пурина и 2-метилиндолина (соединение **78a**) был получен с высоким выходом (91%) при нагревании в растворе ДМФА в течение 7 ч. В случае нагревания реагентов **53c** и **6h** без растворителя реакция проходила за 2-3 мин, однако препаративный выход продукта **78a** составлял 48% вследствие сложности очистки от избытка исходного амина **6h**. Получить конъюгат 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **78c** с выходом 22% удалось только при нагревании реагентов в отсутствие растворителя (150 °С, 1 ч); нагревание 6-хлорпурина (**53c**) и амина **6b** в ДМФА при 80 °С в течение 20 ч не приводило к образованию целевого соединения.

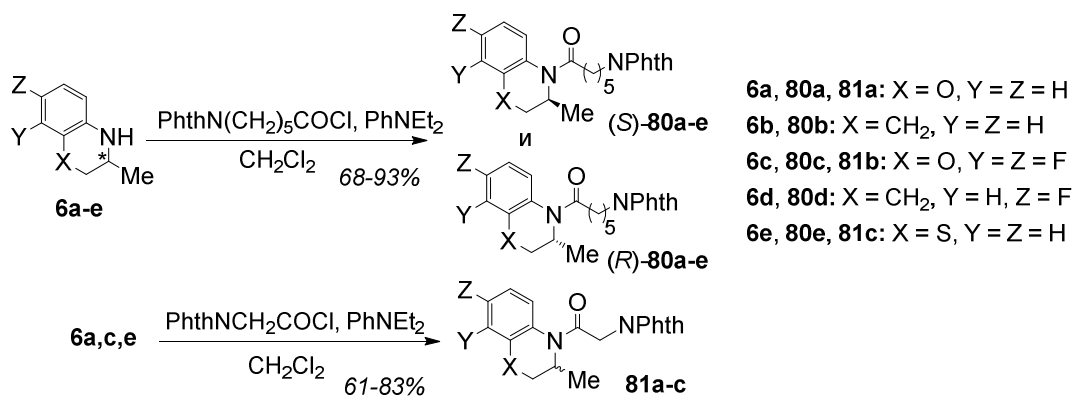
Нагревание амина **6c** и пурина **53c** при 150 °С в течение 0.5 ч позволило получить конъюгат **78b** с несколько большим выходом по сравнению с реакцией в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20% vs. 10%). Исходя из (*S*)-энантиомера амина **6c** (*ee* > 99%), с выходом 23% был получен индивидуальный (*S*)-энантиомер соединения (*S*)-**78b** (*ee* > 99% по данным ВЭЖХ на ХНФ).

Попытки использовать подход, заключающийся в нагревании реагентов в отсутствие растворителя, для синтеза конъюгатов 2-аминопурина с гетероциклическими аминами не привел к получению целевых соединений **79**.

Таким образом, показано, что результат реакции нуклеофильного замещения

хлора в 6-хлорпуринах **53b** и **53c** гетероциклическими аминами **6a-d,h** как в условиях кислотного или основного катализа, так и в отсутствии катализатора существенно зависит и от структуры нуклеофила, и от наличия аминогруппы в положении 2 пуринового фрагмента. В целом, предпочтительным методом синтеза (*N*-пурин-6-ил) производных гетероциклических аминов **78**, позволяющим получать целевые соединения с приемлемыми выходами, является проведение взаимодействия реагентов без катализатора, а для (*N*-2-аминопурин-6-ил) производных **79** – нагревание 2-амино-6-хлорпурина и гетероциклических аминов в воде в присутствии серной кислоты.

Из рацемических и энантимерно чистых производных 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**6a,c**), 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6b,d**) и 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазина (**6e**), синтезирован ряд *N*-(6-фталимидогексаноил)- и *N*-(2-фталимидоацетил)-производных (соединения **80, 81**) (схема 58). Энантиомерная чистота соединений (*R*)-**80a-e** и (*S*)-**80a-e** доказана с помощью ВЭЖХ на ХНФ (табл. 3.5).



**Схема 58**

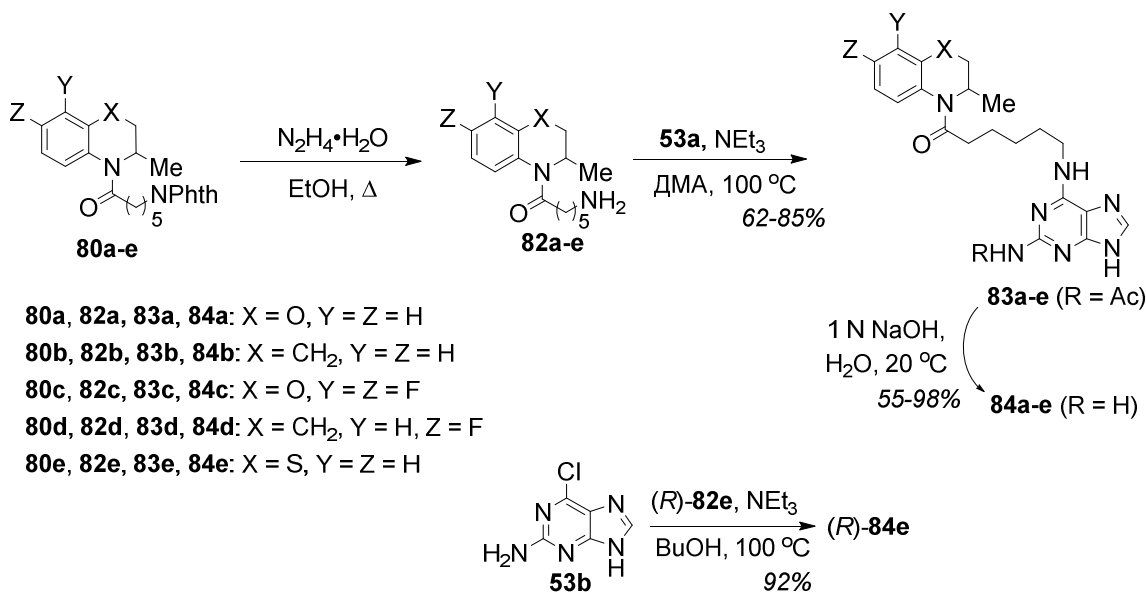
**Таблица 3.5** – Результаты анализа 6-фталимидогексаноил-производных хиральных гетероциклических аминов **80a-e** методом ВЭЖХ

Соединение	Колонка	Элюент	Время удерживания τ, мин	Ee, %
( <i>R</i> )- <b>80a</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1 <sup>a</sup>	MeOH	14.1	>99
( <i>S</i> )- <b>80a</b>			10.0	>99
( <i>R</i> )- <b>80b</b>	Chiralcel OD-H <sup>б</sup>	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 20 : 0.6 : 0.4	30.6	97
( <i>S</i> )- <b>80b</b>			28.2	>99
( <i>R</i> )- <b>80c</b>	Chiralcel OD-H <sup>б</sup>	гексан- <i>i</i> PrOH 5 : 1	22.0	>99
( <i>S</i> )- <b>80c</b>			28.5	>99
( <i>R</i> )- <b>80d</b>	Chiralcel OD-H <sup>б</sup>	гексан- <i>i</i> PrOH-MeOH 10 : 0.8 : 0.2	21.8	99
( <i>S</i> )- <b>80d</b>			19.6	>99
( <i>R</i> )- <b>80e</b>	Chiralpak AD <sup>б</sup>	гексан- <i>i</i> PrOH 5 : 1	16.8	99
( <i>S</i> )- <b>80e</b>			19.5	99

<sup>a</sup> Прибор Agilent 1100, детектирование при 254 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин

<sup>б</sup> Прибор Knauer Smartline-1100, детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1.0 мл/мин

В результате гидролиза соединений **80a-e** и последующей реакции аминов **82a-e** с 2-ацетиамидо-6-хлорпурином (**53a**) синтезированы конъюгаты 2-ацетиамидопурина **83a-e** (схема 59) [196].



**Схема 59**

**Таблица 3.6** – Результаты анализа энантиомерного состава конъюгатов 2-аминопурина **83, 84** методом ВЭЖХ (0.8 мл/мин, УФ детектирование 254 нм (215 нм для **84c**))

Соединение	Колонка	Элюент	Время удерживания $\tau$ , мин	<i>Ee</i> , %
<b>(R)-83b</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeOH–H <sub>2</sub> O 80 : 20	20.9	>99
<b>(S)-83b</b>			15.9	>99
<b>(R)-83c</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeOH–H <sub>2</sub> O 80 : 20	21.8	>99
<b>(S)-83c</b>			16.2	>99
<b>(R)-83d</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeOH–H <sub>2</sub> O 80 : 20	20.4	>99
<b>(S)-83d</b>			16.0	>99
<b>(R)-84b</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeCN–H <sub>2</sub> O 25 : 75	25.5	>99
<b>(S)-84b</b>			19.0	>99
<b>(R)-84c</b>	Kromasil Cellucoat	MeOH–H <sub>2</sub> O 75 : 25	23.8	99.2
<b>(S)-84c</b>			26.9	>99.5
<b>(R)-84d</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeOH–H <sub>2</sub> O 75 : 25	27.2	>99
<b>(S)-84d</b>			21.7	>99
<b>(R)-84e</b>	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeOH–0.25% AcOH в H <sub>2</sub> O 63 : 37	11.6	97
<b>(S)-84e</b>			9.0	>99
<b>89</b> (изомер <i>I</i> )	<i>S,S</i> -Whelk O1	MeOH–0.025 н. водн. NaOAc 3 : 2	26.9	
<b>89</b> (изомер <i>II</i> )			44.1	

После удаления ацетильной группы в щелочных условиях получены конъюгаты 2-аминопурина **84a-e**. На примере производного бензотиазина **(R)-84e** показана возможность введения фрагмента 2-аминопурина путем прямого взаимодействия *N*-



нуклеофила с 2-амино-6-хлорпурином в бутаноле. Найдены условия анализа энантиомерной чистоты соединений **83b-d**, **84b-e** с помощью ВЭЖХ на ХНФ (табл. 3.6). Показано, что соединения **83**, **84**, полученные из (*S*)- или (*R*)-энантиомеров аминов **82**, являлись энантиомерно чистыми. В положении 9 конъюгатов аминопурина **83**, **84** находится свободная NH-группа, что делает возможным получение нуклеозидов на их основе.

Исходя из производных **80b,e** и 6-хлорпурина (**53c**), синтезированы конъюгаты пурина **85a,b**, не имеющие заместителя в положении 2 пурина (схема 60). Кроме того, исходя из 6-хлорпурина, получена 6-(пурин-6-ил)аминогексановая кислота (**55c**), структурный аналог соединений **85a-c**, не содержащий остатка гетероциклического амина.

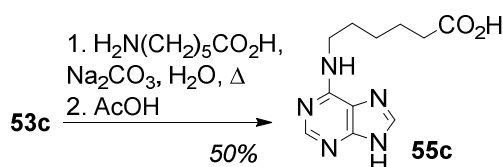
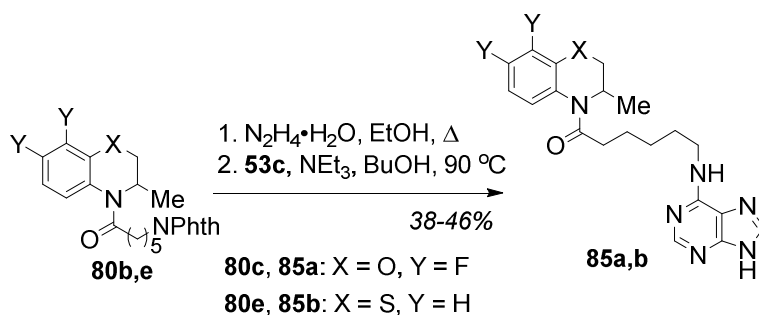


Схема 60

Конъюгат 2-аминопурина (*S*)-**86**, содержащий в положении 9 аналог углеводного фрагмента, синтезирован из защищенного производного 2-амино-6-хлорпурина **68a** и (*S*)-энантиомера амина **82e** (схема 61) [197]. Удаление защитных групп соединения (*S*)-**86** позволило получить структурный аналог препарата Ацикловир, содержащий в своей структуре остаток хирального гетероциклического амина и линкерный фрагмент (соединение (*S*)-**87**).

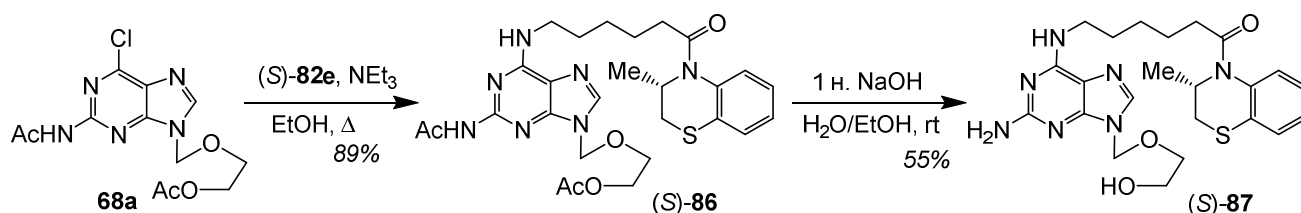


Схема 61

Синтезированы конъюгаты **88a-c** и **89** на основе 2-ацетамидопурина и 3-метил-

производных гетероциклических аминов, содержащие фрагмент глицина в качестве линкера (схема 62). Изучено удаление ацетильной группы конъюгатов **88a-c**. Установлено, что обработка производных бензоксазина **88a** и **88b** водным раствором NaOH приводит к отщеплению фрагмента амина и образованию *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина (**56a**); щелочной гидролиз производного бензотиазина **88c** приводил к конъюгату **89** с умеренным выходом. Найдены условия анализа энантиомерного состава конъюгата **89** с помощью ВЭЖХ на ХНФ [198]. Лучшие показатели разделения изомеров были достигнуты на колонке *S,S*-Whelk O1 с использованием подвижной фазы, содержащей ацетат натрия (табл. 3.6).

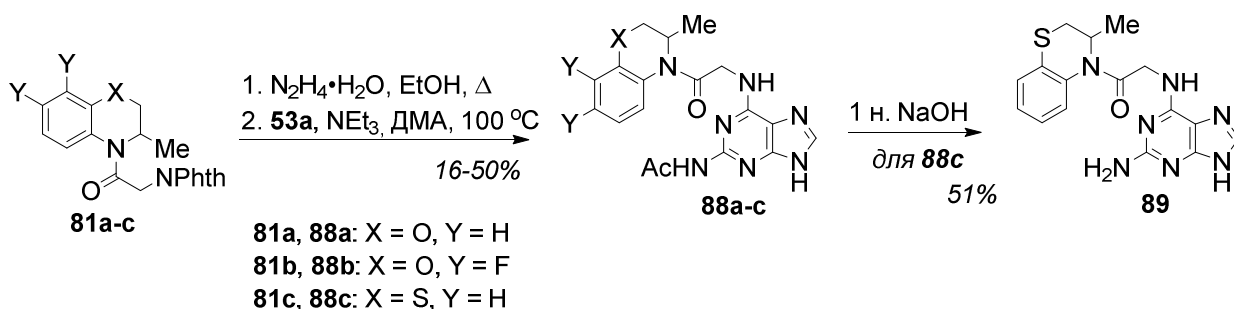


Схема 62

Строение и чистота всех синтезированных производных пурина подтверждены методами спектроскопии ЯМР, ВЭЖХ, элементного анализа и хромато-масс-спектрометрии.

### 3.3 Синтез нуклеозидов на основе конъюгатов пурина с аминокислотами и хиральными аминами<sup>††</sup>

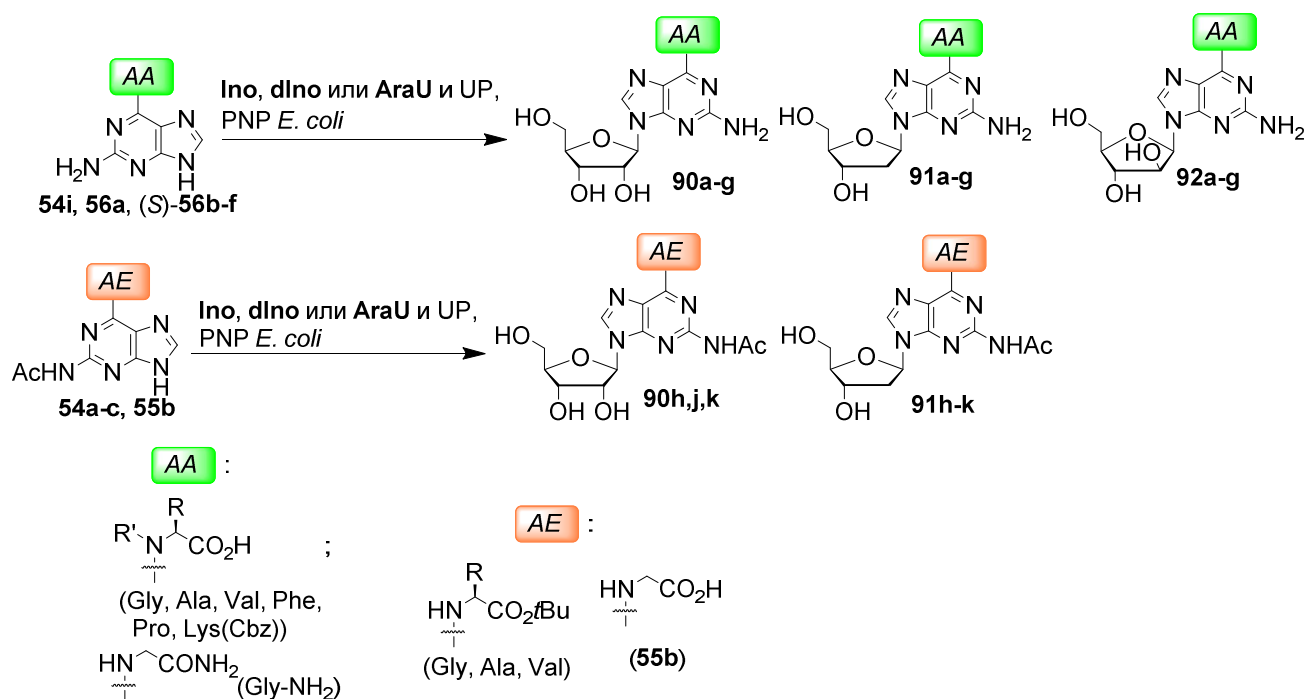
Среди пуриновых нуклеозидов имеются высокоэффективные противоопухолевые [199, 200] и противовирусные препараты [201, 202]. В частности, большое внимание уделяется изучению биологической активности нуклеозидов, замещенных по положению 6 пуринового фрагмента [203-207]. Получение нуклеозидов на основе 6-замещенных производных пурина и 2-аминопурина в ходе хемо-энзиматического гликозилирования, с одной стороны, открывает путь к новым биологически активным соединениям и, с другой стороны, является полезным с точки зрения исследования субстратной специфичности гликозилирующих ферментов.

Известно, что в клетках нуклеозиды на основе аденина и его производных способны разрушаться под действием фермента аденозиндезаминазы (АДА) [208].

<sup>††</sup> Синтез нуклеозидов осуществлен к.х.н. Константиновой И.Д. и м.н.с. Елецкой Б.З. в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Москва)

Введение объемных гидрофобных заместителей (например, фрагментов гетероциклических аминов) в положение 6 пурина является одним из способов, который может позволить увеличить стабильность нуклеозидов к действию внутриклеточных АДА. Наличие в структуре пуриновых нуклеозидов остатков природных аминокислот может обеспечивать избирательность биологического действия наряду с низкой токсичностью.

Использование разнообразных по структуре 6-замещенных производных 2-аминопурина позволило оценить возможности хемо-энзиматического гликозилирования для получения рибозидов, дезоксирибозидов и арабинозидов, содержащих остатки аминокислот и хиральных аминов (схема 63). В качестве биокатализатора использовали рекомбинантную пуриннуклеозидфосфорилазу (*rPNP*) *E. coli*. В реакциях рибо- и дезоксирибозилирования в качестве доноров сахаров использовали инозин (**Ino**) и 2'-дезоксиинозин (**dIno**) соответственно. В случае арабинозилирования донором сахара выступал  $\alpha$ -D-арабинозо-1-фосфат, генерируемый *in situ* из  $\beta$ -D-арабинозил-урацила (**AraU**) под действием уридинфосфорилазы (UP). Мониторинг содержания исходных соединений и целевых нуклеозидов в реакционной смеси осуществляли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ и масс-спектрометрическим детектированием. В некоторых случаях продукты реакции выделяли с помощью ионообменной хроматографии на смоле Toyopearl DEAE-650C.



**Схема 63**

Показано, что рекомбинантная PNP *E. coli* является подходящим катализатором

для получения нуклеозидов на основе *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот. Гликозилирование *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот **56a**, (*S*)-**56b-e,h**, сложных эфиров **54a-c**, а также карбоксамида **54i** под действием *rPNP E. coli* приводило к рибозидам **90**, дезоксирибозидам **91** и арабинозидам **92** с конверсией до 90% и выше (по данным ВЭЖХ) (схема 63, табл. 3.7) [209, 210].

**Таблица 3.7** – Результаты хемо-энзиматического гликозилирования 6-замещенных производных 2-аминопурина (*rPNP E. coli*, pH 7.0, 55 °C)

Субстрат	Продукт реакции трансгликозилирования (конверсия по ВЭЖХ, %)		
	Рибозилирование	2'-Дезоксирибозилирование	Арабинозилирование <sup>a</sup>
<b>56a</b>	<b>90a</b> (79.7)	<b>91a</b> (38.7)	<b>92a</b> (62.7)
( <i>S</i> )- <b>56b</b>	<b>90b</b> (21.5)	<b>91b</b> (74.2)	<b>92b</b> (59.7)
( <i>S</i> )- <b>56c</b>	<b>90c</b> (4.7)	<b>91c</b> (55.2)	<b>92c</b> (63.8)
( <i>S</i> )- <b>4d</b>	<b>90d</b> (25.6)	<b>91d</b> (35.3)	<b>92d</b> (9.5)
( <i>S</i> )- <b>4e</b>	<b>90e</b> (13.0)	<b>91e</b> (52.7)	<b>92e</b> (4.1)
( <i>S</i> )- <b>4f</b>	<b>90f</b> (27.6)	<b>91f</b> (67.9)	<b>92f</b> (91.4)
<b>54i</b>	<b>90g</b> (83.1)	<b>91g</b> (79.9)	<b>92g</b> (89.6)
<b>54a</b>	<b>90h</b> (8.3)	<b>91h</b> (22.8)	– <sup>b</sup>
( <i>S</i> )- <b>54b</b>	–	<b>91i</b> (29.3)	–
( <i>S</i> )- <b>54c</b>	<b>90j</b> (7.4)	<b>91j</b> (50.4)	–
<b>55b</b>	<b>90k</b> (39.7)	<b>91k</b> (56.5)	–

<sup>a</sup> В присутствии *rPNP* и UP

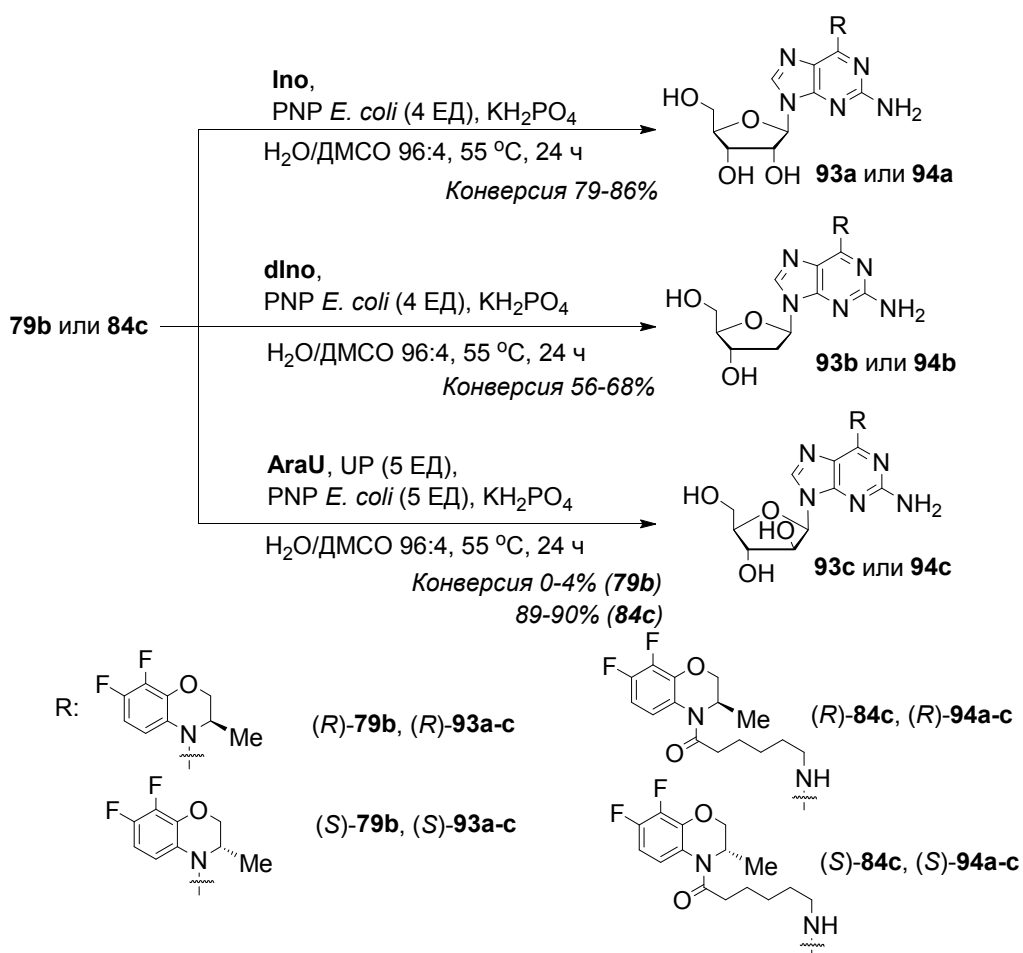
<sup>b</sup> Реакция не идет

Сравнительное изучение реакционной способности производных 2-аминопурина **54-56** в условиях хемо-энзиматического трансгликозилирования показало, что эффективность синтеза модифицированных нуклеозидов снижается в ряду 2-дезоксирибозиды > рибозиды > арабинозиды. Скорости дезоксирибозилирования соединений **54** и **56** были близкими, в то время как рибозилирование соединений **54i**, **56a-f** протекало значительно быстрее, чем в случае производных **54a-c**, имеющих в своей структуре объемные защитные группы. Производные 2-ацетамидопурина **54a-c** и **55b** не были подходящими субстратами в реакции арабинозилирования с использованием AraU в качестве донора углеводного фрагмента.

Показана возможность препаративной наработки арабинозида, содержащего фрагмент глицина (**92a**). В оптимальных условиях для наработки арабинозида **92a** (концентрация **56a** 1 ммоль/л; 3 экв. AraU; 1976 ЕД/л *rPNP E. coli*; 2344 ЕД/л UP; pH 6.8-7.0; 55 °C) за 7 суток конверсия **56a** в **92a** составила 90% (по данным ВЭЖХ). Препаративный выход соединения **92a** после очистки на ионообменной смоле составил

64%; его строение и чистота подтверждены методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ , ВЭЖХ, масс-спектрометрии. Получен 1.0 г нуклеозида **92a**. В аналогичных условиях произведена наработка арабинозидов **92b** и **92g** (в количествах 200 и 91 мг, соответственно).

Изучены возможности хемо-энзиматического гликозилирования производных 2-аминопурина **79b** и **84c**, в которых остаток 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазина связан с пуриновым фрагментом напрямую или через линкер (схема 64) [211, 212]. Мы предполагали, что конъюгаты 2-аминопурина, содержащие фрагмент гетероциклического амина, присоединенный напрямую или с помощью линкера, могут по-разному вести себя в реакциях ферментативного гликозилирования.



Результаты рибозилирования, дезоксирибозилирования и арабинозилирования б-замещенных производных 2-аминопурина приведены в таблице 3.8.

Во всех случаях реакция, катализируемая *rPNP E. coli*, с высокой специфичностью приводила к  $\beta$ -изомерам нуклеозидов **93**, **94**. Образование рибозидов и дезоксирибозидов из субстратов **79b** и **84c** в присутствии *rPNP* протекало с большей скоростью, чем образование соответствующих арабинозидов, и требовало меньшего

количества фермента.

**Таблица 3.8** – Конверсия оснований **79b** и **84c** в нуклеозиды в ходе ферментативного гликозилирования

Субстрат	Конверсия в нуклеозид, % (данные ВЭЖХ реакционной смеси с УФ и масс-спектрометрическим детектированием)											
	Рибозилирование				Дезоксирибозилирование				Арабинозилирование			
	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч
<i>(R)</i> - <b>84c</b>	88.7	88.2	87.6	86.3	80.0	77.7	74.9	68.4	63.6	80.6	89.7	91.3
<i>(S)</i> - <b>84c</b>	88.8	86.0	86.1	85.3	83.2	80.1	78.3	67.8	52.8	69.3	85.9	88.9
<i>(R)</i> - <b>79b</b>	68.7	85.2	86.6	85.8	79.8	76.6	74.2	55.8	0.0	0.0	0.3	4.2
<i>(S)</i> - <b>79b</b>	7.3	23.2	65.6	79.6	60.9	81.2	81.6	63.4	0.0	0.0	0.0	0.0

Продемонстрировано влияние структуры заместителя в положении 6 2-аминопурина на эффективность ферментативного гликозилирования. В целом, основание **79b**, в котором остаток пурина напрямую соединен с объемным фрагментом гетероциклического амина, отличались меньшей реакционной способностью в реакциях ферментативного трансгликозилирования, чем производное **84c**. По-видимому, это связано с пространственными затруднениями, создаваемыми заместителем в положении 6 пуринового фрагмента. Было показано различие в субстратной специфичности *r*PNP в отношении (*S*)- и (*R*)-энантиомеров соединения **79b** в реакциях рибозилирования и арабинозилирования (табл. 3.8). Накопление в реакционной массе рибозида (*R*)-**93a** происходило быстрее, чем накопление изомерного рибозида (*S*)-**93a**. Арабинозилирование соединения (*R*)-**79b** протекало медленно (конверсия 4.2 и 18.3% за 24 и 96 ч соответственно), в то время как в случае соединения (*S*)-**79b** целевого нуклеозида (*S*)-**93c** в реакционной массе не обнаруживалось.

Гликозилирование производных **84c**, в структуре которых объемный гетероциклический заместитель отделен от остатка 2-аминопурина линкерным фрагментом, во всех случаях протекало быстро и отличалось высокой конверсией (69-88% за 2 ч в зависимости от донора углеводного остатка). Конфигурация хирального центра в остатке гетероциклического амина не оказывала значительного влияния на субстратно-специфические свойства *r*PNP.

Нуклеозиды **93a-c** и **94a-c** были выделены, их строение и чистота подтверждены набором физико-химических методов (спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ВЭЖХ, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Таким образом, была продемонстрирована возможность получения нуклеозидов

на основе 6-замещенных производных 2-аминопурина, содержащих в своей структуре фрагменты аминокислот и хиральных гетероциклических аминов. В ряде случаев установлена зависимость субстратно-специфических свойств фермента от пространственной конфигурации хиральных конъюгатов пурина. Трансформация конъюгатов 2-аминопурина в соответствующие рибо-, дезоксирибо- и арабинозиды под действием рекомбинантной пуриинуклеозидфосфорилазы *E. coli* в ряде случаев протекало с высокой конверсией. Ряд нуклеозидов был выделен в чистом виде, получены их физико-химические характеристики.

### **3.4 Биологическая активность синтезированных производных пурина**

Проведено тестирование биологической активности синтезированных конъюгатов на основе пурина по двум направлениям: 1) поиск потенциальных противотуберкулезных агентов; 2) поиск потенциальных противогерпетических агентов.

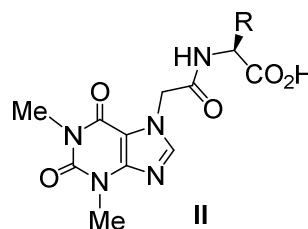
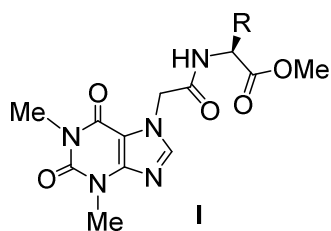
Туберкулез является инфекционным заболеванием, вызываемым *Mycobacterium tuberculosis*. Он представляет собой одну из наиболее распространенных причин смертности (в 2018 г. в мире от туберкулеза умерло около 1,4 миллиона человек) [213]. В то же время постоянно появляются новые штаммы микобактерий, устойчивые к действию известных лекарств. Так, до 30% смертей от туберкулеза связаны с лекарственной резистентностью [214]. Этим обусловлена актуальность поиска новых антимикобактериальных агентов, в особенности активных в отношении штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Информация об основных группах производных пурина, обладающих противотуберкулезной активностью, обобщены нами в обзоре [215]. Для некоторых соединений (в основном, производных аденозина) установлены механизмы антимикобактериального действия. К известным механизмам действия относятся ингибирование аденозинкиназы, ключевого фермента в метаболизме микобактерий [216, 217], ингибирование ферментов биосинтеза микобактинов, ответственных за транспорт железа в клетки микобактерий [218]. В то же время, механизм действия большинства производных пурина, проявляющих активность в отношении *M. tuberculosis*, остается невыясненным. Потенциальными мишенями действия некоторых конъюгатов пурина могут быть ферменты глутаминсинтетаза [219] и дигидрофолатредуктаза [220].

Отдельную группу антимикобактериальных агентов на основе пурина составляют

производные, содержащие в своей структуре остатки аминокислот и коротких пептидов. Биологически активные соединения на основе природных аминокислот часто отличаются лучшей биодоступностью и меньшей токсичностью по сравнению с другими ксенобиотиками [9, 221, 222].

В 2014 г. была опубликована работа, посвященная синтезу производных теofilлин-7-уксусной кислоты **I** и **II**, содержащих фрагменты восьми природных аминокислот, и изучению противотуберкулезной активности синтезированных соединений в опытах *in vitro* (рис. 3.1) [157]. Среди изученных соединений производные метиловых эфиров глицина (**Ia**), аланина (**Ib**), валина (**Ic**), триптофана (**Ie**) и метионина (**If**) проявили высокую туберкулостатическую активность (МИК от 0.26 до 0.65 мкмоль/л), в 10-25 раз превосходящую активность препарата этамбутол, и очень низкую цитотоксичность в отношении клеток почки эмбриона человека. Щелочной гидролиз сложноэфирной группы соединений **I** приводил к соответствующим кислотам **II**. Туберкулостатическая активность соединений **II** была сопоставима с активностью метиловых эфиров **I**, за исключением производных теofilлин-7-уксусной кислоты, содержащих фрагменты глицина и валина.



- Ia:** R = H (МИК 0.65 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Ib:** R = Me (МИК 0.62 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Ic:** R = *i*Pr (МИК 0.57 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Id:** R = *t*Bu (МИК 5.48 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Ie:** R = индол-3-ил-CH<sub>2</sub> (МИК 0.46 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**If:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe (МИК 0.26 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Ig:** R = имидазол-4-ил-CH<sub>2</sub> (МИК 0.128 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Ih:** R = Bn (МИК 0.125 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**Ii:** R = 4-ОН-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub> (МИК 0.120 мкмоль·л<sup>-1</sup>)

- IIa:** R = H (МИК 6.78 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**IIb:** R = Me (МИК 0.65 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**IIc:** R = *i*Pr (МИК 5.93 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**IId:** R = *t*Bu (МИК 5.69 мкмоль·л<sup>-1</sup>)  
**IIe:** R = индол-3-ил-CH<sub>2</sub> (МИК 0.47 мкмоль·л<sup>-1</sup>)

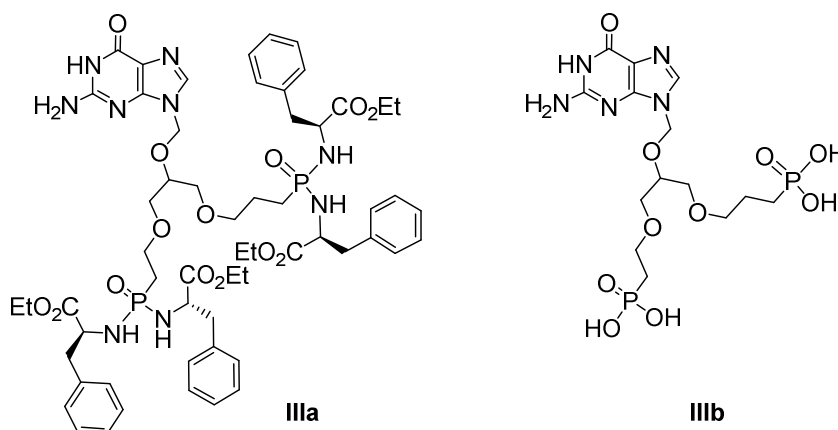
**Рисунок 3.1** – Производные теofilлин-7-уксусной кислоты, обладающие антимикобактериальной активностью [157]

Основываясь на структуре и противотуберкулезной активности производных аминокислот **I**, эта же группа исследователей предложила расчетную модель для установления взаимосвязи «структура–активность» [158]. Был проанализирован набор 14 *N*-(теofilлин-7-ацетил)аминокислот и их метиловых эфиров. Наибольшая активность была предсказана для производных метиловых эфиров гистидина (**Ig**),



фенилаланина (**IIh**) и тирозина (**IIi**). Тестирование их противотуберкулезной активности в опытах *in vitro* в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv подтвердило расчетные данные: МИК для этих соединений составляла 0.120-0.128 мкмоль/л, то есть активность соединений **Ig-i** была в 60 раз выше активности этамбутола. Авторы сделали заключение о том, что среди производных теофиллин-7-уксусной кислоты наиболее эффективными ингибиторами роста микобактерий туберкулеза являются производные, содержащие фрагменты метиловых эфиров аминокислот с ароматическими заместителями в боковой цепи (гистидина, фенилаланина, тирозина и триптофана).

Существенную активность в отношении *M. tuberculosis* проявляло соединение **IIIa**, содержащее четыре остатка фенилаланина (МИК  $\leq 75$  мкмоль/л) (рис. 3.2) [223]. Соответствующий аналог нуклеозида **IIIb**, не содержащий аминокислотных фрагментов и предложенный в качестве ингибитора прокариотических фосфорибозилтрансфераз, не ингибировал рост микобактерий в концентрациях ниже 250 мкмоль/л.

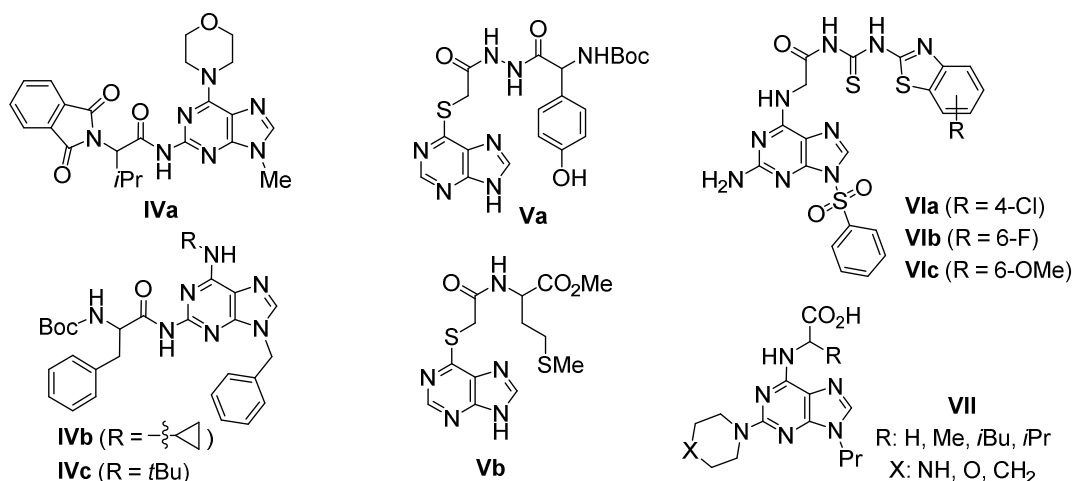


**Рисунок 3.2** – Структура производного ациклического нуклеозидфосфоната **IIIa** и его предшественника **IIIb**

Среди соединений, сочетающих в своей структуре фрагмент пурина и остатки природных аминокислот, обнаружены вещества, обладающие активностью в отношении различных микроорганизмов (рис. 3.3). Производные 2,6-диаминопурина **IVa-c** и **Va,b** проявляли заметную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [154, 224-226].

Соединения **VIa-c** (рис. 3.3) на основе *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина обладали высокой ингибирующей активностью в отношении *K. pneumoniae* и *Bacillus subtilis* [156].

В работе [227] описан синтез ряда *N*-(9-пропилпурин-6-ил)-производных аминокислот (соединения **VII**, рис. 3.3), проявивших активность в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *Salmonella typhi* в опытах *in vitro*.



**Рисунок 3.3** – Структура пуринодержащих производных аминокислот, проявляющие антибактериальную активность

Производные пурина, содержащие остатки природных аминокислот, находят применение в качестве противовирусных агентов. Некоторые примеры препаратов на основе пуриновых нуклеозидов, содержащих аминокислотные фрагменты, представлены на рис. 3.4.

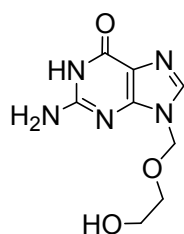
Соединения	<b>Валацикловир</b>	<b>Глу-содержащий аналог ацикловира</b>	<b>Валганцикловир</b>
Вид активности*	HSV, VZV, CMV	HSV	CMV
Ссылка	[228]	[151]	[229, 230]
Соединения	<b>Тенофовир алафенамид малеат</b>	<b>Лагоцикловир валактат</b>	<b>Ile-содержащий аналог адефовира</b>
Вид активности*	HIV, HBV	HBV	HBV
Ссылка	[231, 232]	[233]	[234]

\* HIV: активность в отношении ВИЧ; HSV: активность в отношении вируса герпеса простого; HBV: активность в отношении вируса гепатита В; CMV: активность в отношении цитомегаловируса; VZV: активность в отношении вируса оспы

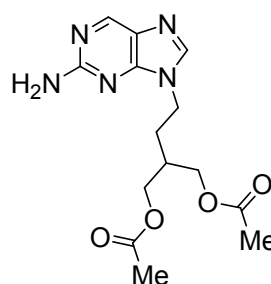
**Рисунок 3.4** – Конъюгаты пуриновых нуклеозидов с аминокислотами, обладающие противовирусной активностью

Среди вирусных заболеваний одним из наиболее распространенных являются заболевания, вызванные вирусами герпеса простого 1 и 2 типов (HSV-1 и HSV-2) [235, 236]. По оценкам ВОЗ, 67% населения Земли младше 50 лет (около 3.7 млрд человек) инфицированы HSV-1 [235], который долгое время может не обнаруживаться, оставаясь в латентной форме [237]. HSV является одной из основных причин смерти пациентов с иммунокомпетентным статусом [238]. Кроме того, обнаружена связь между наличием в крови антител к HSV и риском возникновения болезни Альцгеймера [239].

К препаратам первого ряда для лечения инфекций, вызванных HSV, относятся модифицированные нуклеозиды ацикловир (зовиракс, 2-амино-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он), валцикловир и их структурный аналог фамцикловир [235] (рис. 3.5).



**Ацикловир**



**Фамцикловир**

**Рисунок 3.5** – Структуры ацикловира и фамцикловира

Механизм противовирусного действия данных препаратов заключается в последовательном фосфорилировании с образованием моно-, ди- и трифосфатов, которые являются конкурентными ингибиторами вирусной ДНК-полимеразы. Кроме того, они ингибируют биосинтез вирусной ДНК, встраиваясь в ее структуру. Поскольку стадия фосфорилирования ацикловира и его аналогов, приводящая к соответствующим монофосфатам, катализируется вирусной тимидинкиназой, а последующее образование ди- и трифосфатов – внутриклеточными ферментами, образование трифосфатов модифицированных нуклеозидов, являющихся активными метаболитами, возможно только внутри инфицированных клеток. Одним из факторов, ограничивающих использование препаратов первого ряда для лечения герпес-вирусных инфекций является развитие у HSV лекарственной устойчивости, особенно у иммунокомпетентных больных, включая ВИЧ-инфицированных [240].

В связи с этим поиск новых противовирусных агентов, механизм анти-HSV-1 действия которых отличается от действия известных лекарств, крайне актуален. Наша идея заключалась в поиске соединений, обладающих провиогерпетической

активностью, среди конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих фрагменты гетероциклических аминов, связанных с положением 6 пурина напрямую или через линкер аминокислотной природы.

Результаты изучения биологической активности синтезированных нами производных пурина (разделы 3.4.1, 3.4.2) недавно систематизированы нами в статье [241].

### 3.4.1 Антимикобактериальная активность конъюгатов пурина с аминокислотами<sup>‡‡</sup>

Проведена оценка активности полученных 6-замещенных производных пурина и 2-аминопурина в отношении лабораторных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *M. avium* и *M. terrae*, а также клинических штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), выделенных от больных туберкулезом, находящихся на лечении в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (УНИИФ, г. Екатеринбург), в опытах *in vitro*. Оценку минимальной ингибирующей концентрации (МИК) проводили с использованием изониазида и офлоксацина в качестве препаратов сравнения. Всего было изучено около 80 новых соединений.

Среди (пурин-6-ил)аминокислот был обнаружен ряд производных с антимикобактериальной активностью [160, 169, 170]. В то же время, производные пурина и 2-аминопурина, содержащие остатки гетероциклических аминов, не проявили активности в отношении модельного штамма *M. tuberculosis* H37Rv.

В таблице 3.9 представлены данные о МИК наиболее активных из синтезированных в работе конъюгатов пурина и 2-аминопурина с аминокислотами; наиболее активные соединения выделены зеленым цветом.

Среди конъюгатов пурина с природными аминокислотами наибольшую антимикобактериальную активность проявил *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицин (**55b**) (МИК 0.7 мкг/мл в отношении всех штаммов *M. tuberculosis*). Производные пролина (*S*)-**54e** и валина (*S*)-**56c**, метиловый эфир *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина (**57a**) и *N*-(пурин-6-ил)глицин (**55a**) обладали умеренной активностью в отношении штаммов микобактерий (МИК 6.25 мкг/мл).

---

<sup>‡‡</sup> Тестирование антимикобактериальной активности полученных соединений проводили в УНИИФ (г. Екатеринбург) под руководством к.б.н. М.А. Кравченко

**Таблица 3.9** – Антимикобактериальная активность пуринасодержащих производных аминокислот и дипептидов, а также некоторых простейших производных б-хлорпурина

Соединение	Антимикобактериальная активность (МИК, мкг/мл)				Цитотоксичность (IC <sub>50</sub> , мкмоль/л) <sup>б</sup>
	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	<i>M. avium</i>	<i>M. terrae</i>	<i>M. tuberculosis</i> с МЛУ <sup>а</sup>	
<b>53a</b>	1.5	1.5	1.5	1.5	>50
<b>53b</b>	0.7	0.7	0.35	0.7	>50
<b>53e</b>	1.5	1.5	0.7	1.5	>50
<b>53f</b>	6.25	6.25	6.25	6.25	>50
<b>53g</b>	12.5	н.о. <sup>б</sup>	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>54b</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>54c</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>54d</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>54e</b>	6.25	6.25	6.25	6.25	>50
(S)- <b>54f</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>55b</b>	0.7	0.7	0.7	0.7	>50
<b>55a</b>	6.25	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>56a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>56b</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>56c</b>	6.25	6.25	6.25	6.25	>50
(S)- <b>56d</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>56e</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
(S)- <b>56h</b>	6.25	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>57a</b>	6.25	6.25	6.25	6.25	>50
<b>58a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>58b</b>	1.5	1.5	1.5	1.5	>50
<b>58c</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>58d</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>58e</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>58f</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>59a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>59b</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>59c</b>	3.1	3.1	1.5	3.1	>50
<b>59d</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>59e</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>59f</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>59g</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>60a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>60b</b>	3.1	н.о.	н.о.	н.о.	>50
<b>60c</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>60d</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.

Таблица 3.9 (продолжение)

<b>60e</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>60f</b>	0.7	0.7	0.7	0.7	>50
<b>61a</b>	6.25	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>61b</b>	6.25	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>61c</b>	3.1	3.1	3.1	3.1	>50
<b>61d</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>61e</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>61f</b>	0.7	0.35	0.35	0.7	>50
<b>61g</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>71a</b>	0.7	0.7	0.7	0.7	н.о.
<b>71c</b>	1.5	1.5	1.5	1.5	н.о.
<b>72a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>72c</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>73a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>73b</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>74a</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>74b</b>	12.5	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
<b>77</b>	0.7	0.7	0.7	1.5	н.о.
<b>Изониазид</b>	0.1	0.1	0.1	Не активен	н.о.
<b>Офлоксацин</b>	0.1	0.1	0.1	0.1	н.о.

<sup>a</sup> штамм, устойчивый к действию рифампицина и изониазида

<sup>b</sup> половина максимальной ингибирующей концентрации (по результатам МТТ-теста)

<sup>c</sup> н.о. – не определяли

Производные (S)-аспарагиновой кислоты со свободными функциональными группами в альфа-положении и остатками пурина и 2-аминопурина в боковой цепи (соединения **71a** и **71c**) проявили высокую активность в отношении стандартного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, а также штамма с МЛУ (МИК 0.7 и 1.5 мкг/мл, соответственно), в то время как производные **72-74** родственной структуры были неактивными. Высокой активностью отличалось производное лизина **77**, содержащее гидрофильный заместитель в положении 9 пурина (МИК 0.7-1.5 мкг/мл).

Среди синтезированных пуринил-дипептидов значительной активностью в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv обладали соединения **58b**, **59c**, **60b**, **60f**, **61c**, **61g** (МИК 3.1-0.7 мкг/мл); остальные дипептиды проявили низкую активность (МИК 12.5 мкг/мл).

Так же, как и в случае конъюгатов теофиллина с аминокислотами [157], среди полученных нами соединений метиловые эфиры **58b** (МИК 1.5 мкг/мл) и **59c** (МИК 3.1 мкг/мл) проявили такую же активность, как соответствующие кислоты **60b** и **61c**. В то

же время, в парах **58f–60f** и **59f–61f** дипептиды **60f**, **61f** со свободными карбоксильными группами были существенно более активными (МИК 0.7 мкг/мл), чем метиловые эфиры **58f**, **59f** (МИК 12.5 мкг/мл).

Дипептиды **58b**, **59c**, **60f**, **61c**, **61f** проявили высокую активность в отношении различных штаммов микобактерий, в том числе штамму *M. tuberculosis* с МЛУ. Наиболее активными были производные **60f** и **61f**, содержащие остаток глутаминовой кислоты. Известно, что метаболизм глутаминовой кислоты играет важнейшую роль в жизнедеятельности микобактерий [219, 242]. Возможно, присутствие остатка глутаминовой кислоты в структуре конъюгатов пурина позволяет им лучше проникать в клетки и участвовать в обменных процессах.

С помощью МТТ-теста показано, что полученные конъюгаты пурина являются нетоксичными в отношении фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ) ( $IC_{50} > 50$  мкмоль/мл). Важно отметить, что производные, проявившие высокую активность на лабораторном штамме *M. tuberculosis* H37Rv, отличались высокой активностью и в отношении штамма с МЛУ. Низкая цитотоксичность и простота получения делает производные пурина (такие как **55b** и **61f**) привлекательными с точки зрения создания новых препаратов для лечения туберкулеза, устойчивого к существующим терапевтическим агентам.

На основании квантово-химических расчетов установлено, что для наиболее активных производных пурина преобладающим в растворе ДМСО является таутомер N9H.<sup>§§</sup> Наличие в структуре активных соединений остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот позволяет предположить, что вероятной мишенью их действия является глутамин-синтетаза (MtGS), ключевой фермент в метаболизме азота микобактерий.

Молекулярный докинг новых производных пурина в активный центр MtGS показал, что некоторые из соединений отличаются высокими показателями уровня воспроизводимости укладки, кластеризуемости решений докинга и аффинности (табл. 3.10), что указывает на высокую потенциальную мишень-специфичность.

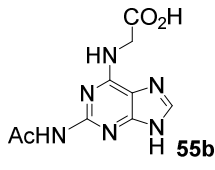
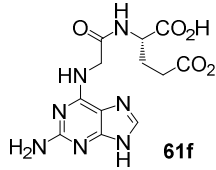
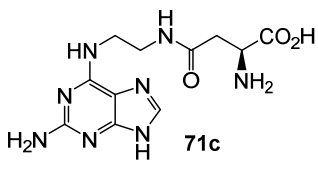
Установлено, что связывание молекул пуринил-аминокислот в активном центре MtGS обеспечивается взаимодействием с фрагментами ионизируемых аминокислот

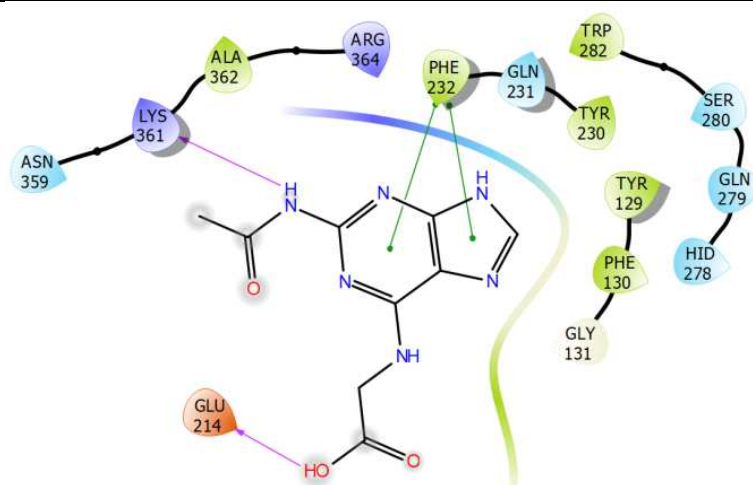
---

<sup>§§</sup> Расчеты проведены к.х.н. С.С. Борисевич на базе Уфимского института химии УФИЦ РАН (г. Уфа) с использованием программного обеспечения Gaussian 09 (rev. C.01) (метод TPSS с базисным набором 6-311+G(d,p)) и Small Molecule Drug Discovery by Schrödinger (release 2019-3).

(Lys<sup>361</sup>, Glu<sup>214</sup>, Arg<sup>364</sup>), а также ароматическими взаимодействиями с остатками Trp<sup>282</sup>, Tyr<sup>129</sup> и Phe<sup>232</sup> (рис. 3.6).

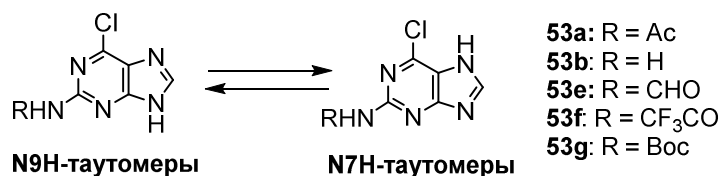
**Таблица 3.10** – Результаты молекулярного докинга соединений **55b**, **61f** и **71c** в активный центр глутамин-синтетазы *M. tuberculosis*

Соединение			
Аффинность, ккал/моль	–6.0	–6.0	–5.4
Эффективность лиганда, ккал/моль	–0.335	–0.249	–0.246
Параметр модельного значения энергии	–55.4	–82.4	–61.6



**Рисунок 3.6** – Молекулярный докинг соединения **55b** в активном центре MtGS

Антимикобактериальная активность и цитотоксичность 2-амино-6-хлорпурина (**53b**) и некоторых его простейших производных **53a,e,f** (рис. 3.7) была также изучена в опытах *in vitro* [243]. Установлено, что соединения **53a**, **53b** и **53e** обладают высокой ингибирующей активностью в отношении различных видов микобактерий, в том числе штамма с МЛУ (МИК 0.7-1.5 мкг/мл) при низкой токсичности в отношении ФЭЧ ( $IC_{50} > 50$  мкмоль/мл в МТТ-тесте).



**Рисунок 3.7** – N9H–N7H Таутомерия производных пурина на примере соединений **53a,b,e-g**

В результате, нами впервые показано, что среди производных природных аминокислот и дипептидов, содержащих остатки пурина и 2-аминопурина, имеются соединения, активные в отношении штамма *M. tuberculosis*, устойчивого к действию



препаратов первого ряда, и имеющие низкую токсичность. Это позволяет рассматривать конъюгаты пурина с аминокислотами как потенциальные противотуберкулезные препараты, отличающиеся по механизму действия от существующих лекарств.

### 3.4.2 Противовирусная активность конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами<sup>\*\*\*</sup>

Изучение противогерпетической активности *in vitro* конъюгатов пурина с *N*-гетероциклами в отношении стандартного штамма вируса герпеса HSV-1/L<sub>2</sub>, а также штамма HSV-1/L<sub>2</sub>/R, устойчивого к действию ацикловира, проводилось с помощью микрометода ингибирования вирусиндуцированного цитопатического эффекта (ЦПЭ) в культуре клеток Vero E6. Содержание жизнеспособных и нежизнеспособных клеток в культуре для оценки цитотоксичности (CC<sub>50</sub>) определялось по методу окрашивания трипановым синим.

Полученные результаты (табл. 3.11) позволили сделать ряд выводов о взаимосвязи структуры конъюгатов пурина и их противогерпетической активности [197, 212, 241].

Показано, что конъюгаты 2-аминопурина, в которых фрагмент *N*-гетероцикла связан напрямую с атомом C6 пурина, обладают противогерпетической активностью (табл. 3.11). Так, конъюгат (*S*)-**79b** проявил значительную ингибирующую активность в отношении штаммов HSV-1 (IC<sub>50</sub> 37.11 мкмоль/л) наряду с умеренной цитотоксичностью (CC<sub>50</sub> >296.88 мкмоль/л, SI 8). (*R*)-Энантиомер соединения **79b** отличался существенно меньшей активностью и большей токсичностью по сравнению с конъюгатом (*S*)-**29b** (IC<sub>50</sub> 74.22 мкмоль/л, CC<sub>50</sub> 167.61 мкмоль/л, SI 2). Модификация структуры конъюгатов **79b** путем введения остатка рибозы в положение 9 пуринового фрагмента (соединения **93a**) приводила к значительному снижению цитотоксичности (CC<sub>50</sub> >1187.5 и 855.82 мкмоль/л для (*S*)-**93a** и (*R*)-**93a** соответственно). Индекс селективности для нуклеозидов **93a**, содержащих остатки (*S*)- и (*R*)-амина, составил >32 и 23 соответственно.

---

<sup>\*\*\*</sup> Тестирование противовирусной активности проведено на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ) (г. Москва) проф. д.б.н. Галеговым Г.А. и к.б.н. Андроновой В.Л.

**Таблица 3.11** – Активность пуринсодержащих производных хиральных гетероциклических аминов и некоторых родственных соединений

Соединение	Цитотоксичность (CC <sub>50</sub> , мкмоль/л) <sup>a</sup>	HSV-1/L <sub>2</sub>		HSV-1/L <sub>2</sub> /R	
		IC <sub>50</sub> , мкмоль/л <sup>b</sup>	SI <sup>c</sup>	IC <sub>50</sub> , мкмоль/л <sup>b</sup>	SI <sup>c</sup>
<b>55c</b>	1800.00±16.67	2375	<1	2375	<1
( <i>RS</i> )- <b>6c</b>	1445.84±79.17	594	2	891	2
( <i>S</i> )- <b>79b</b>	>296.88	37.11	>8	37.11	>8
( <i>R</i> )- <b>79b</b>	167.61±9.66	74.22	2	74.22	2
( <i>RS</i> )- <b>80c</b>	1075.0±9.0	594	2	594	2
( <i>RS</i> )- <b>82c</b>	656.25±27.08	594	1	594	1
( <i>S</i> )- <b>84c</b>	660.80±5.30	660.20	1	660.20	1
( <i>R</i> )- <b>84c</b>	462.50±11.50	148.44	3	148.44	3
( <i>S</i> )- <b>84e</b>	364.52±35.10	37	10	74	5
( <i>R</i> )- <b>84e</b>	231.35±0.97	74	3	74	3
( <i>S</i> )- <b>84d</b>	767.78±8.89	74	10	74	10
( <i>R</i> )- <b>84d</b>	760.00±16.67	74	10	74	10
( <i>S</i> )- <b>85a</b>	293.48±15.55	4.6	64	4.6	64
( <i>R</i> )- <b>85a</b>	316.31±11.96	18	18	18	18
( <i>RS</i> )- <b>85a</b>	293.37±21.64	9.3	32	9.3	32
( <i>S</i> )- <b>87</b>	696.15±34.12	74	9	74	9
( <i>S</i> )- <b>93a</b>	>1187.5	37.11	>32	37.11	>32
( <i>R</i> )- <b>93a</b>	855.82±6.28	37.11	23	37.11	23
( <i>S</i> )- <b>94a</b>	1865.62±34.38	593.75	3.1	1187.5	1.6
( <i>R</i> )- <b>94a</b>	1441.38±75.86	445.32	3.2	445.32	3.2
( <i>S</i> )- <b>94b</b>	730.77±50.00	593.75	1.2	593.75	1.2
( <i>R</i> )- <b>94b</b>	690.38±36.53	296.88	2.3	296.88	2.3
( <i>S</i> )- <b>94c</b>	1982.76±65.52	593.75	3.3	593.75	3.3
( <i>R</i> )- <b>94c</b>	>875	218.75	>4	не определяли	
<b>Ацикловир</b>	>444	1.73	>256	>444	1
<b>Рибавирин</b>	>4098	1025	>4	1025	>4
<b>Фоскарнет</b>	>667	104	>6.4	104	>6.4

<sup>a</sup> концентрация соединения, необходимая для снижения выживаемости клеток Vero E6 на 50%;

<sup>b</sup> концентрация соединения, обеспечивающая 50% ингибирование развития вирусиндуцированного ЦПЭ на 50% по сравнению с полным ЦПЭ на инфицированной контрольной культуре;

<sup>c</sup> индекс селективности (рассчитывается как отношение CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>).

Заметную активность в отношении штаммов HSV-1 проявили производные 2-аминопурина, содержащие фрагменты 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина (соединения (*S*)-**84e** и (*S*)-**87**) и 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединения (*S*)-**84d** и (*S*)-**84d**). Концентрация соединения (*S*)-**84e**, необходимая для ингибирования

развития ЦПЭ, вызванного ацикловир-резистентным штаммом HSV-1/L<sub>2</sub>/R, была выше, чем для ингибирования ЦПЭ стандартного штамма HSV-1/L<sub>2</sub> (SI 5 и 10, соответственно). Производные (*S*)-**84d** и (*R*)-**84d** отличались несколько меньшей активностью (IC<sub>50</sub> 74 мкмоль/л), однако имели и меньшую токсичность, чем соединение (*S*)-**84e** (CC<sub>50</sub> ~760 и 365 мкмоль/л соответственно); вследствие этого индекс селективности соединений **84d** и (*S*)-**84e** является одинаковым (SI 10).

Наличие (2-гидроксиэтокси)метильного заместителя в положении 9 пурина приводило к снижению и ингибирующей активности, и цитотоксичности (для соединения (*S*)-**87** IC<sub>50</sub> 74 мкмоль/л, CC<sub>50</sub> 696 мкмоль/л, SI 9).

Конъюгаты пурина (*RS*)-**85a**, (*R*)-**85a** и (*S*)-**85a**, содержащие остаток 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина и линкерный фрагмент 6-аминогексановой кислоты, проявили высокую ингибирующую активность в отношении стандартного и ацикловир-резистентного штаммов HSV-1. Следует отметить, что противогерпетическая активность соединения **85a** существенно зависела от пространственной конфигурации. Так, величина IC<sub>50</sub> в случае (*S*)-энантиомера конъюгата **85a** составляла 4.6 мкмоль/л и была существенно ниже, чем IC<sub>50</sub> для (*R*)-**85a** (18 мкмоль/л). Как (*S*)-, так и (*R*)-энантиомер проявляли близкую токсичность в отношении клеток Vero E6 (CC<sub>50</sub> 293–316 мкмоль/л); величина индекса селективности для (*S*)-**85a** и (*R*)-**85a** составляла 64 и 18, соответственно. SI для рацемического соединения (*RS*)-**85a** имел промежуточное значение 32.

Для оценки вклада того или иного структурного фрагмента конъюгата пурина с хиральным фторсодержащим амином (соединение **85a**) в наблюдаемую активность в отношении HSV-1 была изучена противогерпетическая активность и цитотоксичность некоторых изолированных структурных фрагментов: 6-(пурин-6-ил)аминогексановой кислоты (**53c**), амина (*RS*)-**6c**, его (6-аминогексаноил)- [(*RS*)-**82c**] и (6-фтальимидогексаноил)- [(*RS*)-**80c**] производных. Соединения (*RS*)-**6c**, **53c**, (*RS*)-**80c** и (*RS*)-**82c** не были активными в отношении вирусиндуцированного ЦПЭ. Таким образом, высокую анти-HSV-1 активность соединения **85a** обеспечивало сочетание в одной молекуле фрагментов пурина, хирального гетероциклического амина и линкерного фрагмента.

Таким образом, в разделе 2.2 диссертации представлены синтетические подходы к новым производным пурина, имеющим в своей структуре остатки природных

аминокислот, а также гетероциклических аминов (в том числе впервые получен ряд энантиомерно чистых производных пурина). Продемонстрирована возможность получения нуклеозидов на основе полученных конъюгатов пурина. Среди полученных соединений обнаружены производные, обладающие высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* и вируса герпеса простого типа 1, в том числе в отношении штаммов с устойчивостью к существующим видам терапии.

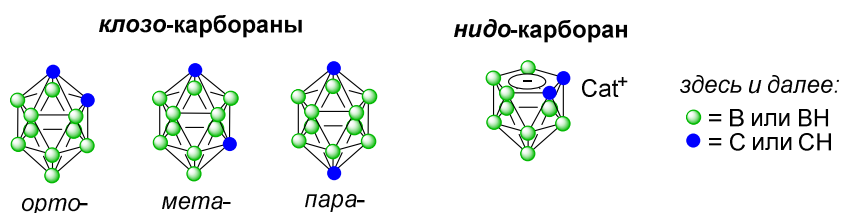
## Глава 4 СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

### 4.1 Получение и использование карбораниламино кислот (обзор литературных данных)

#### 4.1.1 Общие сведения

Соединения на основе полиэдрических боранов и их углеродсодержащих аналогов (карборанов) вызывают огромный интерес в связи с уникальностью их химических, физических и биологических свойств. В формировании их молекул участвуют как стандартные сигма-связи, так и свойственные для стабильных кластерных соединений бора двухэлектронные трехцентровые связи. Производные карборанов активно исследуются в качестве платформы для создания новых лекарств, в первую очередь агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) опухолей [244-252], катализаторов [253-258] и материалов с полезными свойствами [259-265].

Значительный прогресс в области БНЗТ и связанных с ней тераностических подходов к терапии рака неразрывно связан с использованием борсодержащих производных аминокислот. В последние годы значительное внимание уделяется получению и исследованию свойств производных аминокислот, содержащих фрагменты дикарба-*клозо*-додекаборана или дикарба-*нидо*-ундекаборана (*клозо*- и *нидо*-карборанов) (рис. 4.1). Некоторые из борсодержащих аминокислот и пептидов были успешно испытаны в качестве потенциальных агентов для БНЗТ в опытах *in vitro* и *in vivo*.



**Рисунок 4.1** – Структура дикарба-додекаборанов (карборанов)

Молекула *клозо*-карборана содержит десять атомов бора и два атома углерода и имеет икосаэдрическое строение. Его производные отличаются высокой липофильностью и химической устойчивостью. Под действием оснований и нуклеофилов *клозо*-карборан и его производные трансформируются в соответствующие *нидо*-производные (рис. 4.1). Остаток *нидо*-карборана несет отрицательный заряд, его производные имеют более высокую растворимость в воде, чем соединения *клозо*-ряда.

### 4.1.2 Карборансодержащие производные аминокислот с алкильной боковой цепью

Первым примером аминокислоты, в молекуле которой имеется фрагмент *клозо*-карборана, был 3-(*o*-карборан-1-ил)аланин (**VIII**), напоминающий по структуре природную аминокислоту фенилаланин. Методы синтеза энантимерно чистой аминокислоты (*S*)-**VIII** основаны на присоединении декаборана к энантимерно чистым производным пропаргилглицина [266], диастереоселективном алкилировании [267-269] и аминировании [270] предшественников, содержащих вспомогательные хиральные заместители, а также диастереоселективном введении цианогруппы в хиральный сульфенимин [271] (схема 65).

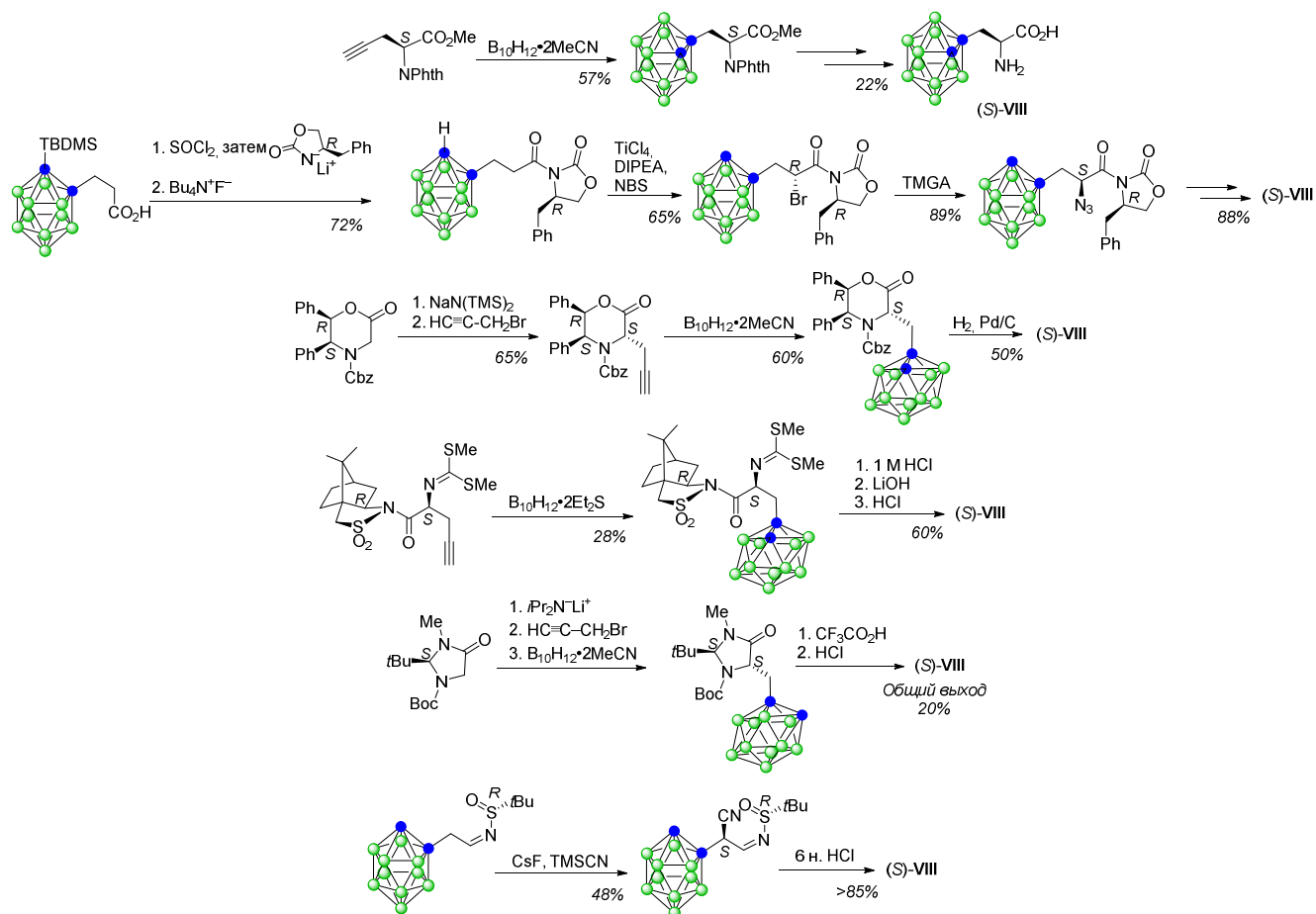


Схема 65

Опыты *in vitro* показали, что соединение (*S*)-**VIII** хорошо проникает внутрь опухолевых сфероидов линии клеток IGR1 меланомы человека и обеспечивает лучшую доставку бора по сравнению с борофенилаланином, используемым в клинической практике [272]. Однако в опытах по изучению биораспределения бора в опытах на мышях с привитыми опухолями человека (меланома и глиома) было показано, что аминокислота **VIII** не является подходящим кандидатом для создания реального препарата для БНЗТ [273]. Несмотря на хорошее проникновение в клетки меланомы и

глиомы в опытах *in vitro*, при парентеральном введении соотношение концентрации препарата в опухоли и крови составляло 1.4 через 3 ч после введения при высокой концентрации в печени и почках. Предположительно, низкая избирательность доставки карборанилаланина в опухоль в опытах *in vivo* была обусловлена его высокой липофильностью [273].

Исходя из 2-замещенных 1-(3-иодпропил)-*o*-карборанов, с использованием энантиомерно чистых оксазолидинона и камфорсультама, синтезированы энантиомерно чистые 5-карборанил-2-аминопентановые кислоты (*S*)-**IXa,b** (схема 66) [274].

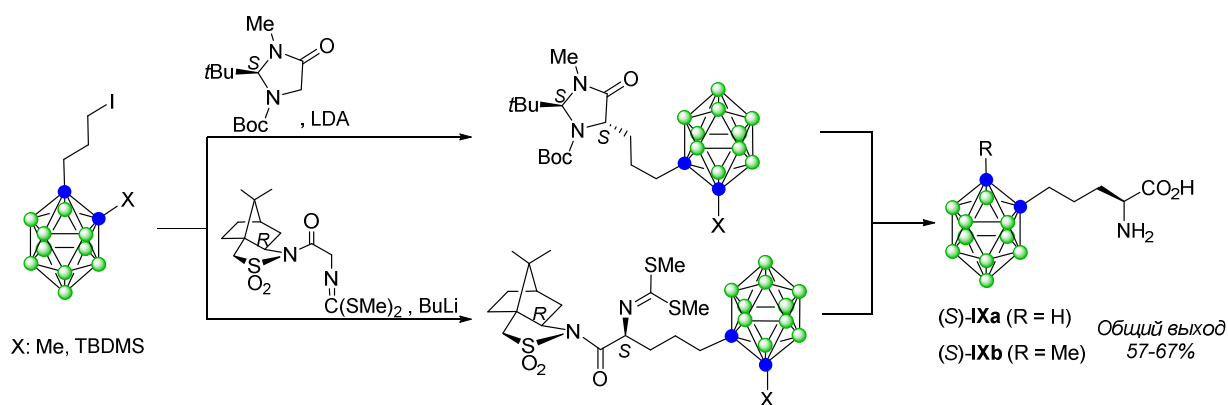


Схема 66

#### 4.1.3 Карборансодержащие производные полифункциональных природных аминокислот

Использование цианурхлорида в качестве связующего фрагмента позволило получить производные *o*-карборана, сочетающие в своей структуре остаток цистеина и углеводный фрагмент (схема 67) [275].

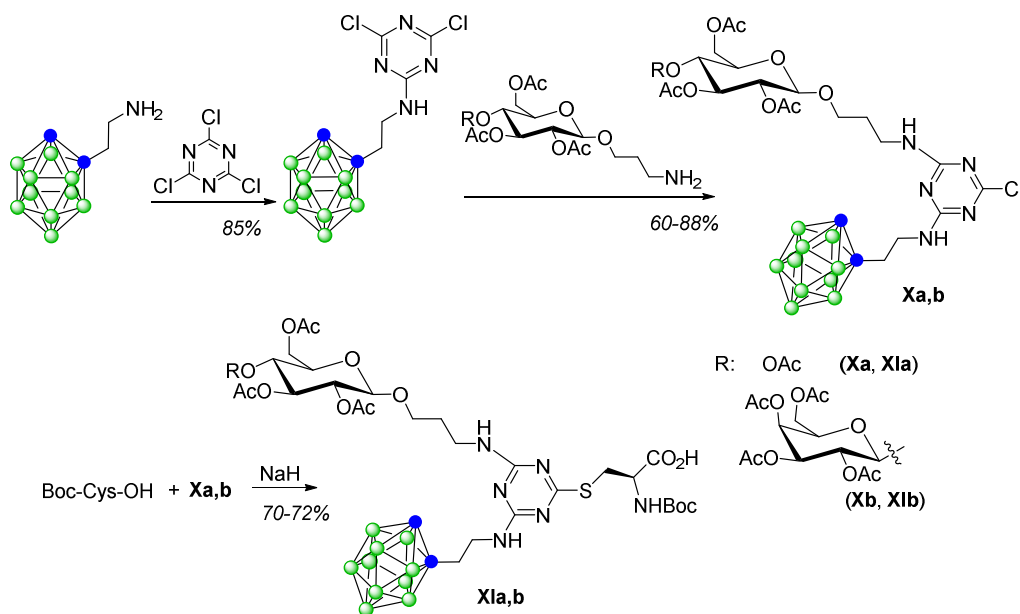


Схема 67

Последовательное аминирование цианурхлорида под действием 1-(2-аминоэтил)-





аминокислотам **XIVa-c**. Их деборирование в мягких условиях позволяло получать *орто*-карборанил-аминокислоты **XVa-c**. Аминокислоты **XVa-c** отличались хорошей растворимостью в водных средах, что делает их привлекательными кандидатами для использования в качестве агентов для БНЗТ.

Синтезировано рацемическое 4-(*орто*-карборан-1-ил)метилен-производное глутаминовой кислоты **XIX** (схема 70) [280]. Присоединение метилакрилата к (*орто*-карборан-1)-карбальдегиду (**XVI**) по реакции Бейлиса-Хиллмана давало гидроксиэфир **XVII**. Его ацетилирование под действием  $\text{Ac}_2\text{O}$  в присутствии  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  гладко приводило к производному **XVIII**. Взаимодействие **XVIII** с литиированным *трет*-бутиловым эфиром *N*-дифенилметиленглицина с последующим удалением защитных групп позволило получить аминокислоту **XIX** с хорошим выходом.

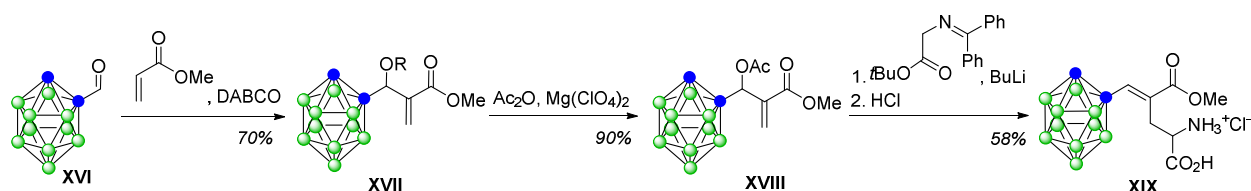


Схема 70

*орто*-Карборан-содержащее производное глутамина **XXII** (схема 69) было предложено в качестве потенциального агента для БНЗТ [281]. Синтез соединения **XXII** предусматривал ацилирование 1-(3-аминопропил)-*орто*-карборана глутаровым ангидридом и последующую конденсацию кислоты **XX** с ортогонально защищенным (*S*)-глутамином (схема 71). Для активации карбоксильной группы была использована комбинация DCC–2-меркаптотиазолин–DMAP. Расщепление *трет*-бутилового эфира и удаление тритильной защиты соединения **XXI** в одну стадию приводило к *орто*-карборанил-производному глутамина **XXII**.

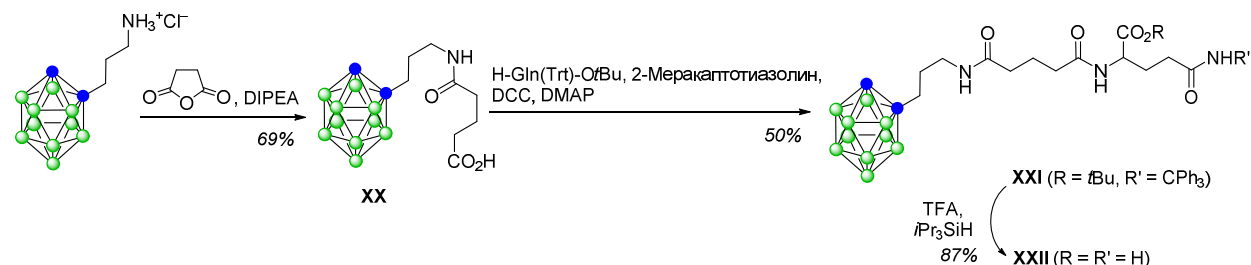


Схема 71

Исследование соединения **XXII** в качестве агента доставки бора в клетки в сравнении с применяемым в клинической практике препаратом BSH в опытах *in vitro* показало, что оба препарата обеспечивают высокое накопление бора в клетках глиомы С6 крысы. Глутамин **XXII** хуже поглощался клетками гепатомы, чем более

липофильный агент BSH. В то же время, концентрация бора в здоровых гепатоцитах после инкубирования в присутствии соединения **XXII** была более, чем в 6 раз ниже, чем в аналогичных испытаниях с BSH [281].

Ортогонально защищенная аминокислота **XXIII**, полученная исходя из (*S*)-аспарагиновой кислоты, была использована в качестве исходного соединения для синтеза бис(карборан)-содержащего билдинг-блока, пригодного для синтеза пептидов твердофазным методом (схема 72) [282]. Ацилирование аминогруппы соединения **XXIII** кислотой **XXIV** с последующим кислотным гидролизом сложноэфирной группы приводило к защищенной аминокислоте **XXV**, содержащей 20 атомов бора в молекуле. Продемонстрирована пригодность аминокислоты **XXV** для твердофазного синтеза пептидов.

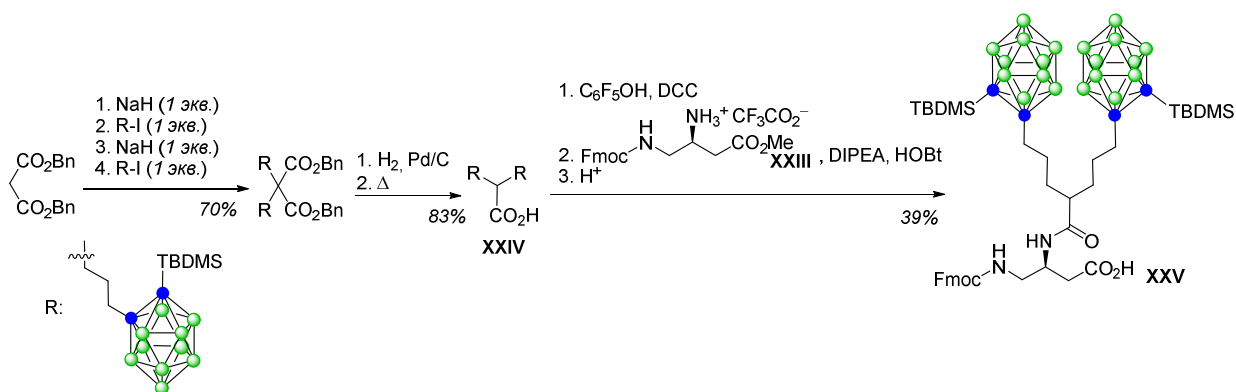


Схема 72

Описан синтез *клозо*-карборансодержащих ингибиторов глутамат-карбоксипептидазы II (GCP II) **XXVIIa** и **XXVIIb** в результате ацилирования гетеродимера **Glu-urea-Lys** *o*- и *m*-карборанкарбоновыми кислотами с использованием HATU в качестве конденсирующего агента и последующего удаления защитных групп (схема 73) [283]. Определена ингибирующая концентрация соединений **XXVIIa,b**, а комплекс соединения **XXVIIa** с GCP II исследован с помощью PCA.

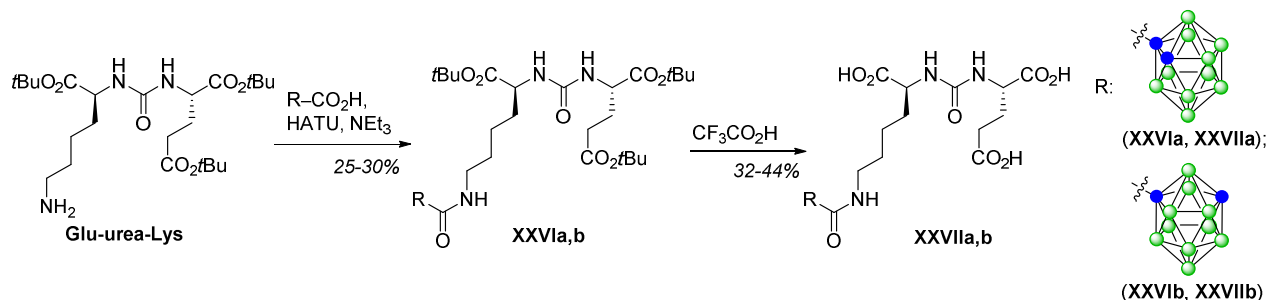
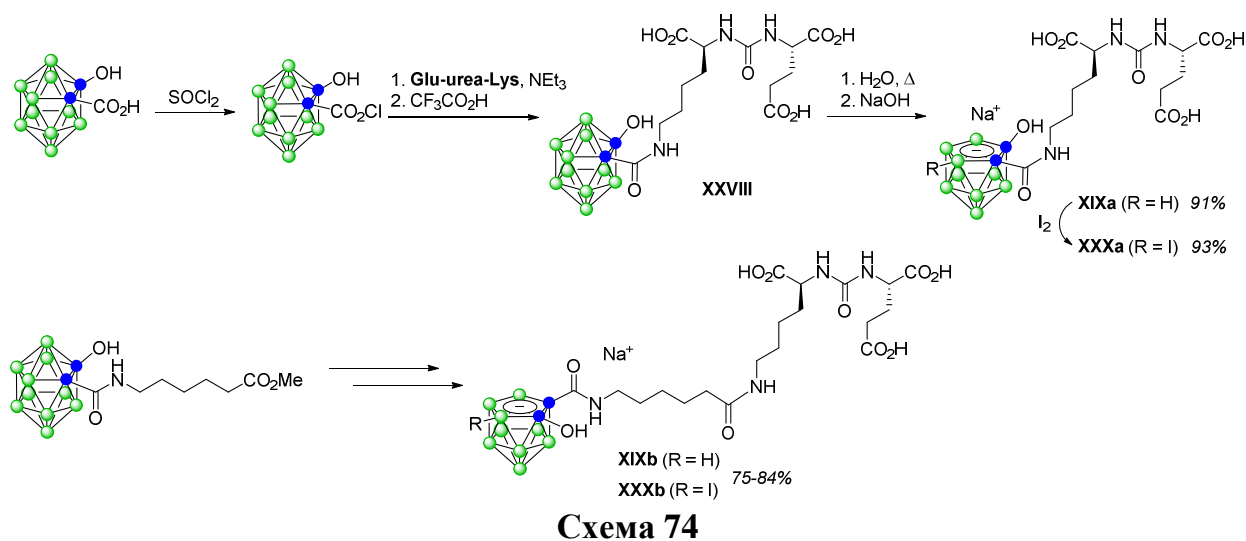


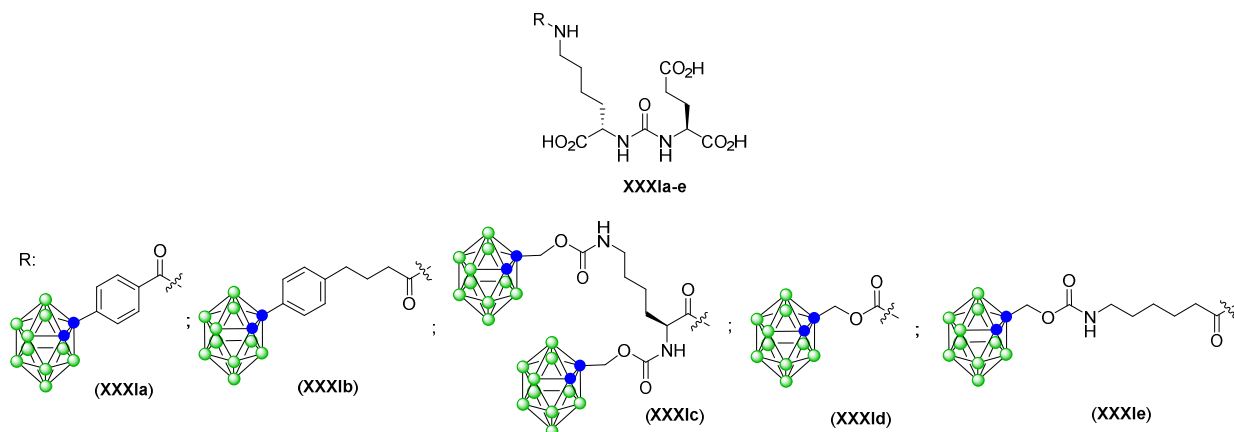
Схема 73

На основе гетеродимера **Glu-urea-Lys** и 2-гидрокси-*o*-карборан-1-карбоновой кислоты также синтезирован ряд потенциальных ингибиторов PSMA (схема 74) [284].

Ацилирование аминогруппы в боковой цепи лизина хлорангидридным методом позволяло получить конъюгат **XXVIII**, который подвергался деборированию при кипячении в воде. Иодирование *нидо*-карборанового кластера **XXIXa** позволяло получить соединение **XXXa**, пригодное для его радиометрического определения в тканях. Похожим образом были получены производные **XIXb**, **XXXb**, в структуре которых имеется спейсерный фрагмент (схема 74). Соединения **XIX**, **XXX** отличались высоким сродством к PSMA в опытах *in vitro*, однако избирательность биораспределения в опытах *in vivo* была невысокой [284].



Недавно синтезирован ряд новых *o*-карборансодержащих агентов, имеющих высокое сродство к PSMA, имеющих в своей структуре общий мотив Glu-urea-Lys и различающихся строением линкерного фрагмента (соединения **XXXIa-e**) (рис. 4.2) [285].



**Рисунок 4.2** – Структура соединений **XXXIa-e**

Синтез производных **XXXIa-d** предусматривал ацилирование аминуриэфира **Glu-urea-Lys** с использованием кислот **XXXIIa,b**, смешанного ангидрида **XXXIIc**, а также производного (*S*)-лизина **XXXIId**, содержащего два остатка карборана (схема 75).

Конъюгат **XXXIe** был получен, исходя из 6-аминогексаноил-производного **Glu-urea-Lys**.

Опыты *in vitro* показали, что конъюгаты с более короткими линкерами (**XXXIa**, **XXXId**) отличались большим сродством к PSMA, чем соединения с более длинными линкерами (**XXXIb**, **XXXIe**) и производное **XXXIc** с двумя карборановыми заместителями. Установлено, что соединения **XXXIa** и **XXXIc** хорошо проникают внутрь клеток карциномы простаты 22Rv1, отличаются низкой токсичностью и в малой степени связывались с белками плазмы крови. Обнадешивающие результаты были получены в опытах по биораспределению производных карборана **XXXIa,c in vivo**. В целом, использование карборансодержащих ингибиторов PSMA позволило обеспечить уровень доставки бора в опухоль, сопоставимый с тем, что достигается при использовании ВРА, используемого в клинической практике. Соединения **XXXIa,c** селективно связывались с PSMA и преимущественно накапливались в почках, селезенке и опухолях. Тем не менее, данные производные в использованных дозах не могли обеспечить накопление бора в концентрации, необходимой для БНЗТ [285].

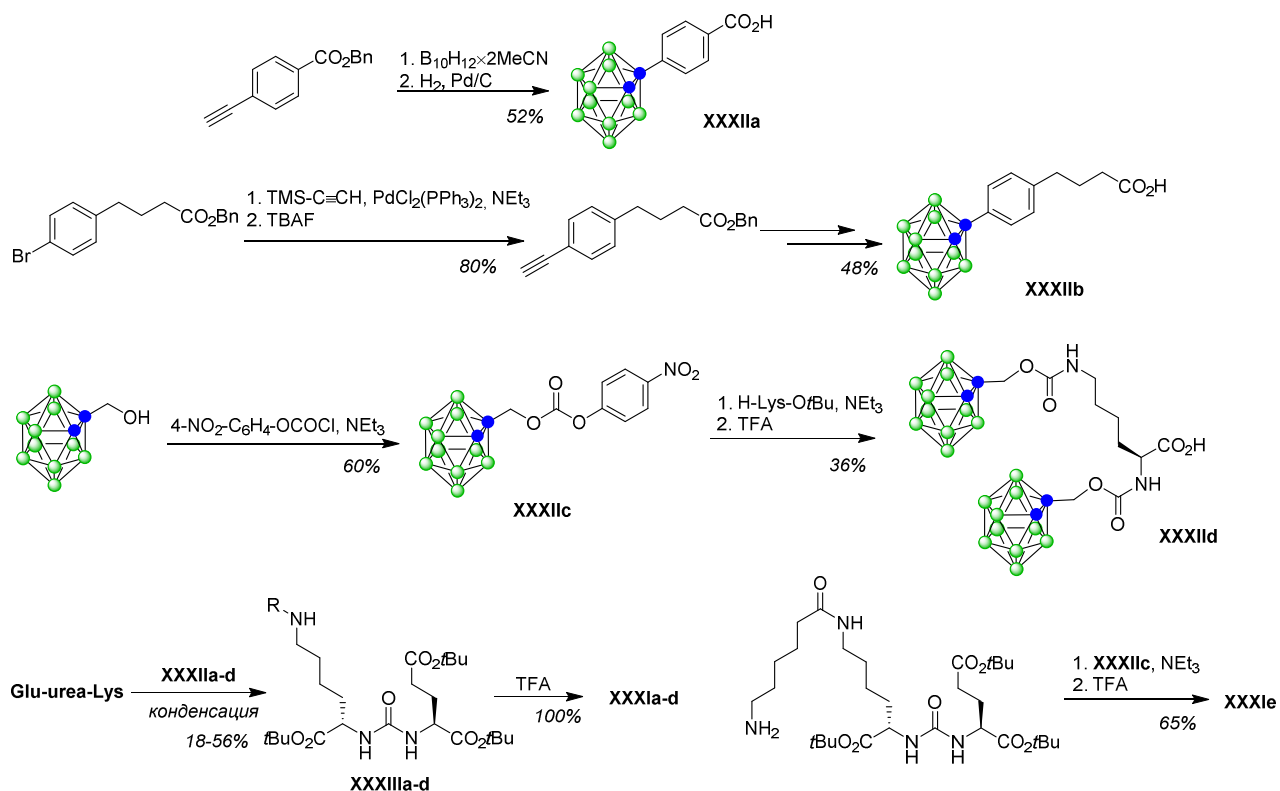


Схема 75

Недавно предложен синтетический подход к конъюгатам на основе 9-тио-*m*-карборана и некоторых аминокислот: (*S*)-лизина и глицина (соединения **XXXVa,b**) (схема 76) [286]. В основе структуры соединений **XXXVa,b** лежит фрагмент *s*-триазина.

Замещение двух атомов хлора в цианурхлориде позволяло получить строительный блок **XXXIV**, содержащий 20 атомов бора. Реакция соединения **XXXIV** с Вос-(*S*)-лизином или глицином в щелочной среде приводила к целевым конъюгатам с умеренным выходом. Производное **XXXVa** содержит борсодержащий заместитель в боковой цепи и пригодно для использования в пептидном синтезе.

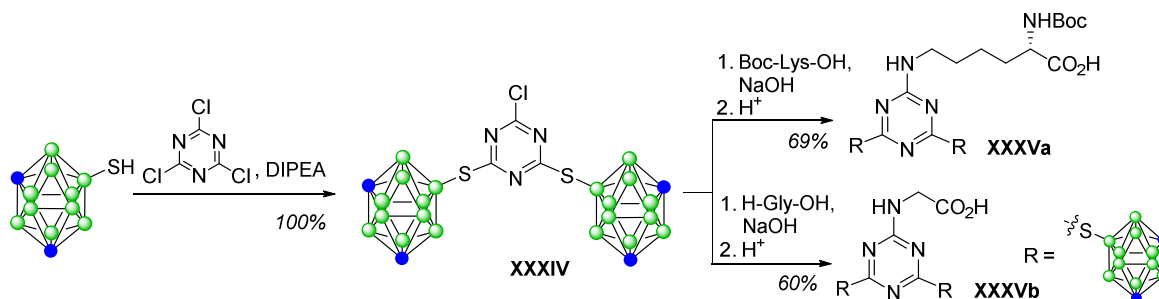


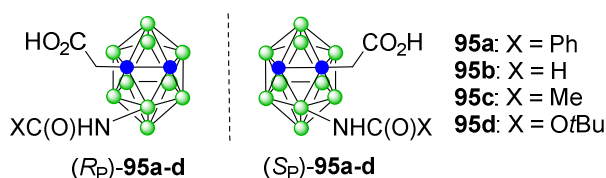
Схема 76

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что на основе аминокислот может быть получен широкий круг производных карборанов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. Важным направлением использования конъюгатов полиэдрических боранов и карборанов была и остается БНЗТ опухолей. Получение карборансодержащих производных аминокислот и пептидов остается одним из приоритетных направлений в области создания потенциальных агентов для БНЗТ. Важными областями применения карборанил-аминокислот является получение липофильных и пространственно загруженных аналогов биологически активных соединений, а также создание новых функциональных материалов.

Несмотря на существенный опыт, накопленный в области дизайна и синтетических подходов к карборансодержащим конъюгатам аминокислот и пептидов, данная область элементоорганической химии сохраняет значительный простор для развития и применения новых методологий. Так, получение новых карборанил-аминокислот и сопутствующий комплекс биологических испытаний могут способствовать долгожданному прорыву в области БНЗТ опухолей. Разработка методов получения производных карборанил-аминокислот, особенно энантимерно чистых соединений, открывает новые горизонты для получения хиральных катализаторов и инновационных материалов с уникальными свойствами.

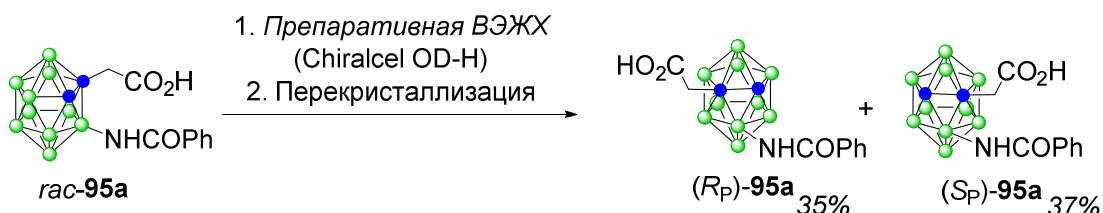
## 4.2 Синтез карборансодержащих производных и аналогов природных аминокислот

Производные икосаэдрического *клозо*-карборана отличаются высокой липофильностью, химической устойчивостью и могут обладать особым видом хиральности. При наличии двух различных заместителей при атомах бора и углерода, принадлежащих к одной грани *клозо*-карборана, такие производные являются планарно-хиральными и существуют в виде смесей энантиомеров. К таким соединениям относятся *N*-защищенные аминокислоты **95a-d** (рис. 4.3). Поскольку стереохимический аспект имеет большое значение для медицинской химии и науки о материалах, мы уделяли большое внимание анализу изомерного состава планарно-хиральных производных карборана и получению стереоизомерно чистых соединений.



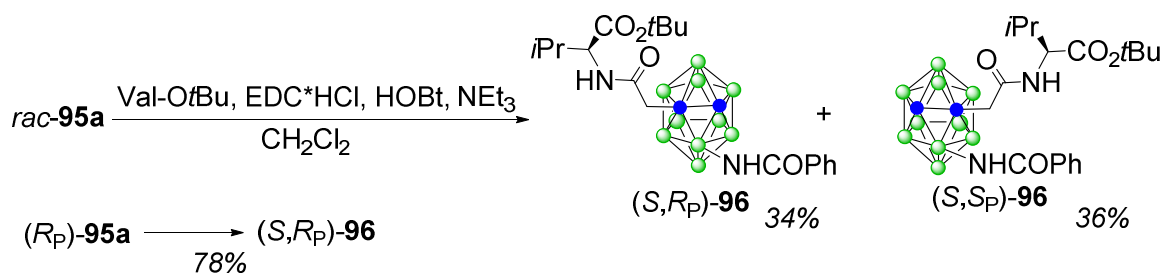
**Рисунок 4.3** – Планарно-хиральные *N*-защищенные карборанил-аминокислоты **95a-d**

Нами впервые получены в энантиомерно чистом виде *N*- и *C*-защищенные производные планарно-хиральной (3-амино-*орто*-карборан-1-ил)уксусной кислоты [287]. Preparative separation of enantiomers of benzoyl-amino acid **95a** by HPLC on XNF allowed to obtain acids (*R*<sub>P</sub>)-**95a** and (*S*<sub>P</sub>)-**95a** with *ee* > 99% (scheme 77).



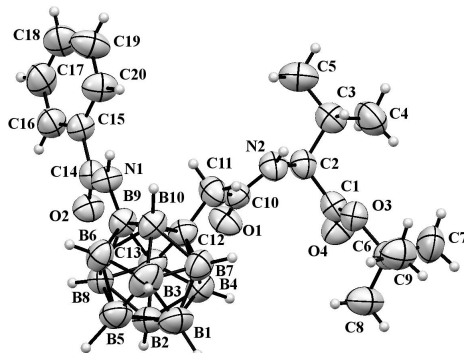
**Схема 77**

Для отнесения конфигурации энантиомеров кислоты **95a** проведена ее конденсация с *трет*-бутиловым эфиром (*S*)-валина (схема 78). Амид **96** имеет в своей структуре хиральный центр и хиральную плоскость, поэтому существует в виде смеси диастереомеров.



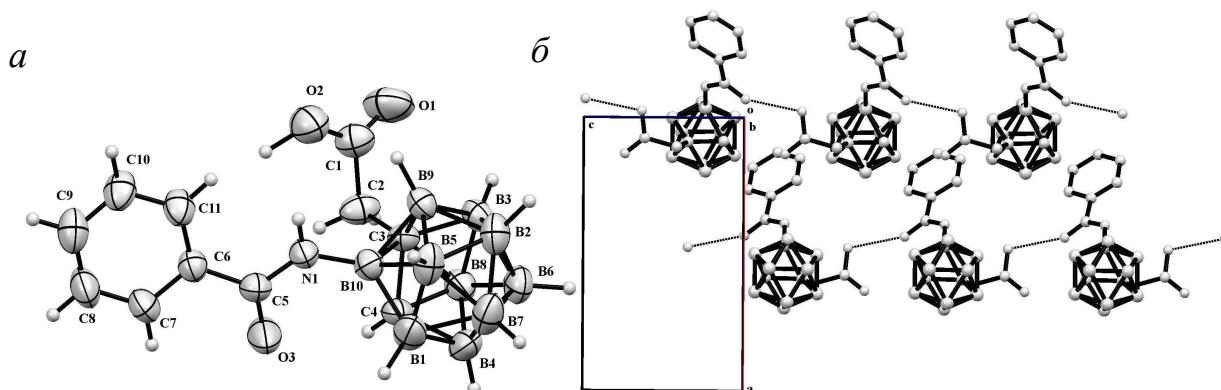
**Схема 78**

Были выделены индивидуальные ( $S,R_P$ )- и ( $S,S_P$ )-диастереомеры **96**; конфигурация соединения ( $S,S_P$ )-**96** определена методом PCA, исходя из известной конфигурации остатка валина (рис. 4.4). Анализ амида ( $S,R_P$ )-**96**, полученного из энантиомера кислоты **95a** с меньшим временем удерживания, методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР в сравнении с образцом ( $S,R_P$ )-**96** известной конфигурации позволил установить абсолютную конфигурацию планарно-хиральной кислоты ( $R_P$ )-**95a**.



**Рисунок 4.4** – Структура соединения ( $S,S_P$ )-**96** в представлении эллипсоидами 50% вероятности (данные PCA)

Энантиомеры кислоты ( $R_P$ )-**95a** и ( $S_P$ )-**95a** получены в кристаллическом виде. Кристаллы соединения ( $S_P$ )-**95a** принадлежат к пространственной группе  $P2_12_12$  орторомбической сингонии (рис. 4.5). Дифракционная картина не позволяет точно определить локализацию атома водорода при атоме O(2) карбоксильной группы. Наиболее вероятным является его нахождение в *син*- и *анти*-положениях по отношению к атому кислорода O(1). *анти*-Ориентация обеспечивает реализацию внутримолекулярного контакта O(2)–H(2) ... N(1) (рис. 4.5a). В случае *син*-ориентации атомов H(2) и O(1) реализуются межмолекулярные водородные связи O(2)–H ... O(3) (длина H-связи 2.641 Å), что приводит к укладке молекул ( $S_P$ )-**95a** в виде цепочек, ориентированных вдоль оси Oc (рис. 4.5б).

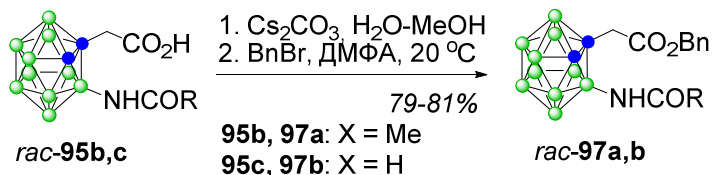


**Рисунок 4.5** – Структура соединения ( $S,S_P$ )-**95** в представлении эллипсоидами 50% вероятности (a) и фрагмент его молекулярной упаковки (водородные связи показаны пунктирными линиями) (б) (данные PCA)



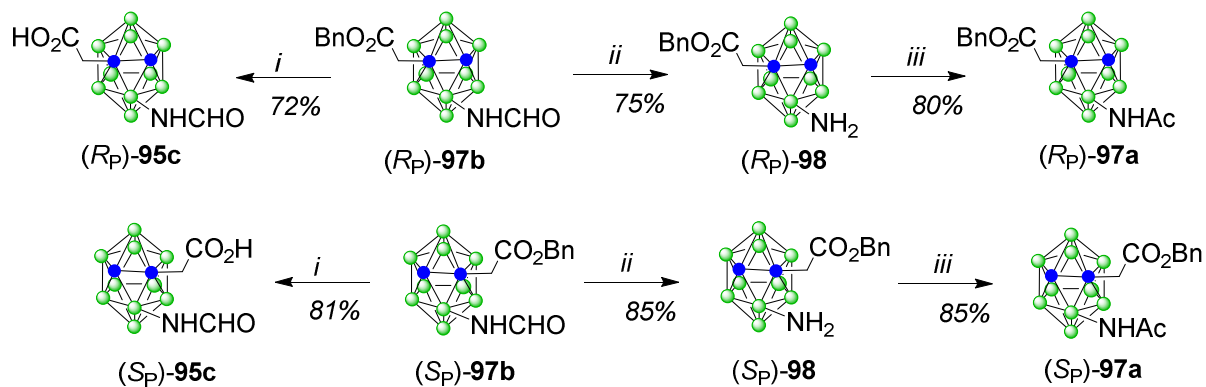
Молекулярная упаковка дополнительно стабилизирована межмолекулярными полярными контактами между карбонильными атомами кислорода групп COOH и группами СН остатков карборана (расстояние O(1) ... H(4)–C(4) 2.443 Å).

Исходя из рацемических карборанил-кислот **95b** и **95c**, синтезированы бензиловые эфиры **97a,b** (схема 79) [287]. (*R<sub>p</sub>*)- и (*S<sub>p</sub>*)-энантиомеры эфира **97b** (*ee* > 98%) получены с помощью препаративной ВЭЖХ на ХНФ.

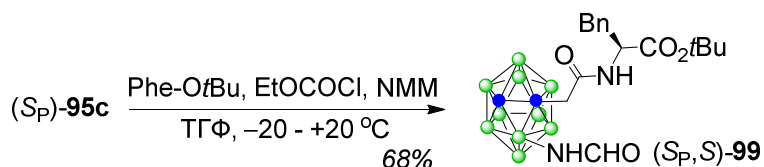


**Схема 79**

Гидрогенолиз бензиловых эфиров (*R<sub>p</sub>*)-**97b** и (*S<sub>p</sub>*)-**97b** приводил к энантиомерно чистым кислотам (*R<sub>p</sub>*)-**95c** и (*S<sub>p</sub>*)-**95c** (схема 80). Аминоэфиры (*R<sub>p</sub>*)-**98** и (*S<sub>p</sub>*)-**98** получены в результате обработки энантиомеров соединения **97b** ацетилхлоридом в среде бензилового спирта. Из энантиочистых аминоэфиров **98** синтезированы соответствующие производные 3-ацетидакарборана (*R<sub>p</sub>*)-**97a** и (*S<sub>p</sub>*)-**97a**. Отнесение конфигурации полученных соединений сделано на основании PCA амида (*S,S<sub>p</sub>*)-**99**, полученного из энантиомерно чистой кислоты (*S<sub>p</sub>*)-**95c** и *tert*-бутилового эфира (*S*)-фенилаланина (рис. 4.6).

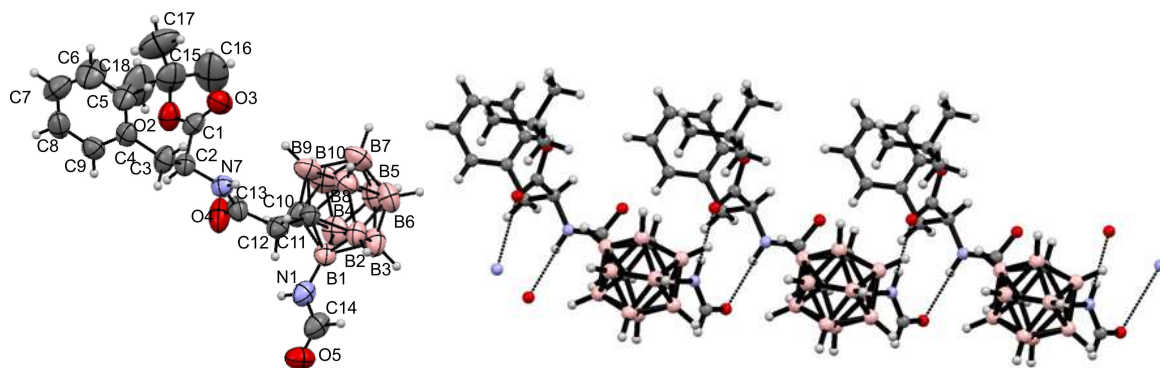


**Реагенты и условия:** i) H<sub>2</sub>, Pd/C, 25 °C; ii) AcCl, BnOH, 0 - 20 °C; iii) AcCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C



**Схема 80**





**Рисунок 4.6** – Структуры соединения (*S,S<sub>P</sub>*)-**99** в представлении эллипсоидами 50% вероятности и фрагмент его молекулярной упаковки (данные PCA)

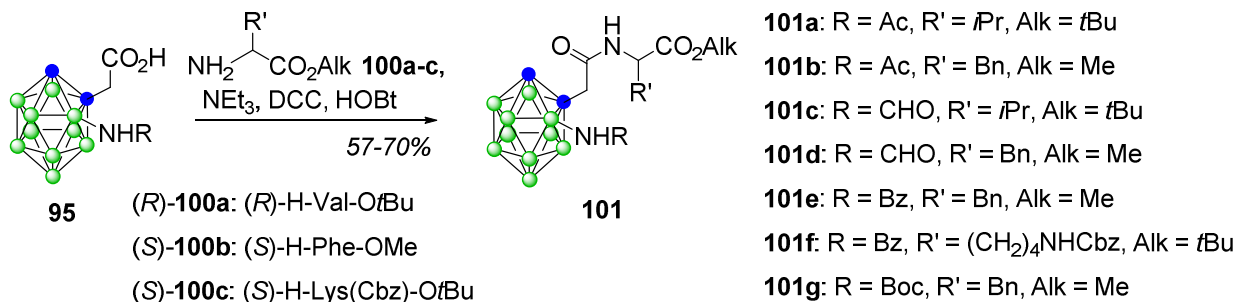
Результаты анализа полученных производных планарно-хиральных карборанил-аминокислот методами ВЭЖХ и поляриметрии представлены в табл. 4.1.

**Таблица 4.1** – Некоторые физико-химические характеристики соединений **95a** и **97a,b**

№	Соединение	Результаты ВЭЖХ анализа (Chiralcel OD-H, 1 мл/мин, 210 нм)		$[\alpha]_D^{20}$ , град×мл×дм <sup>-1</sup> ×г <sup>-1</sup> (в C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )
		Подвижная фаза	Время удерживания, мин	
1	( <i>R<sub>P</sub></i> )- <b>95a</b>	гексан- <i>i</i> PrOH–MeOH 50 : 4 : 1	25.4	+48.1
2	( <i>S<sub>P</sub></i> )- <b>95a</b>		10.7	–46.1
3	( <i>R<sub>P</sub></i> )- <b>97b</b>	гексан- <i>i</i> PrOH 10 : 1	34.8	+43.5
4	( <i>S<sub>P</sub></i> )- <b>97b</b>		27.7	–44.5
5	( <i>R<sub>P</sub></i> )- <b>97a</b>	гексан- <i>i</i> PrOH 10 : 1	13.2	+81.9
6	( <i>S<sub>P</sub></i> )- <b>97a</b>		14.5	–78.8

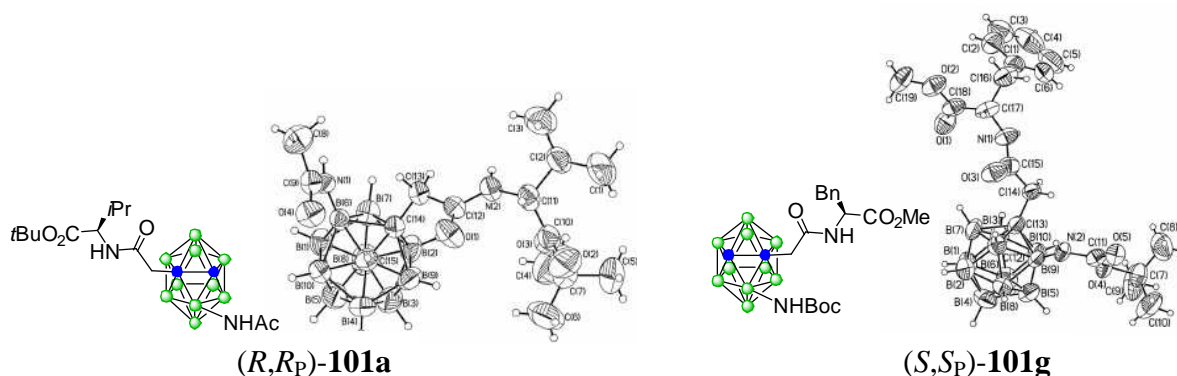
Полученные энантиомерно чистые соединения **95a-c**, **97a,b** и **98** являются ценными строительными блоками для получения производных *орто*-карборана различной структуры.

В результате конденсации рацемических *N*-защищенных аминокислот **95a-d** и алкиловых эфиров альфа-аминокислот **100a-c** карбодиимидным методом получены карборансодержащие амиды **101a-g** (схема 81) [288].



**Схема 81**

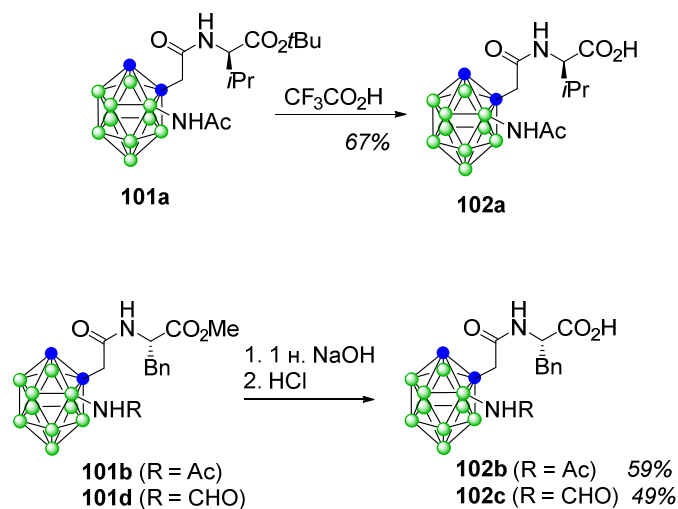
Соединения **101a-g** представляют собой смеси диастереомеров, поскольку в их молекулах имеются асимметрический атом углерода и хиральная плоскость.



**Рисунок 4.7** – Структура амидов (R,R<sub>p</sub>)-**101a** и (S,S<sub>p</sub>)-**101g** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности (данные PCA)

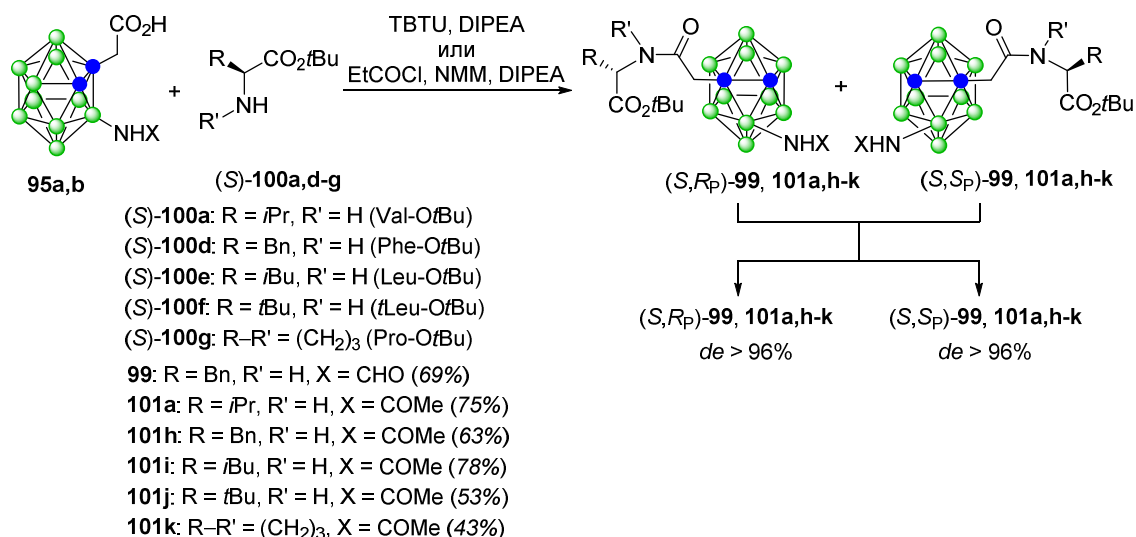
В случае соединений **101a**, **101d** и **101g** индивидуальные диастереомеры удалось выделить с помощью перекристаллизации [(R,R<sub>p</sub>)-**101a**] или флеш-хроматографии на силикагеле [(S,S<sub>p</sub>)-**101d**, (S,R<sub>p</sub>)-**101d**, (S,S<sub>p</sub>)-**101g**]. Отнесение конфигурации фрагмента карборана в амидах (R,R<sub>p</sub>)-**101a** и (S,S<sub>p</sub>)-**101g** проведено с помощью рентгеноструктурного анализа (PCA) (рис. 4.7).

На примере соединений **101a,b,d** показана возможность гидролиза сложноэфирных групп (схема 82). Карборанилацетил-аминокислоты **102a-c** получены с высокими выходами.



**Схема 82**

Исходя из рацемических N-ациламинокислот **95a,b** и *tert*-бутиловых эфиров (S)-аминокислот (S)-**100a,d-g**, синтезирован ряд новых производных аминокислот **99**, **101a,h-k**, содержащих планарно-хиральный фрагмент карборана (схема 83) [289].



**Схема 83**

Разработаны методы анализа диастереомерного состава производных карборана с помощью ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 4.2). Каждый из (S,S<sub>p</sub>)- и (S,R<sub>p</sub>)-диастереомеров соединений **99**, **101a,h-k** был получен в индивидуальном виде. Отнесение конфигурации амидов сделано на основании PCA индивидуальных диастереомеров (рис. 4.6, 4.8, 4.9).

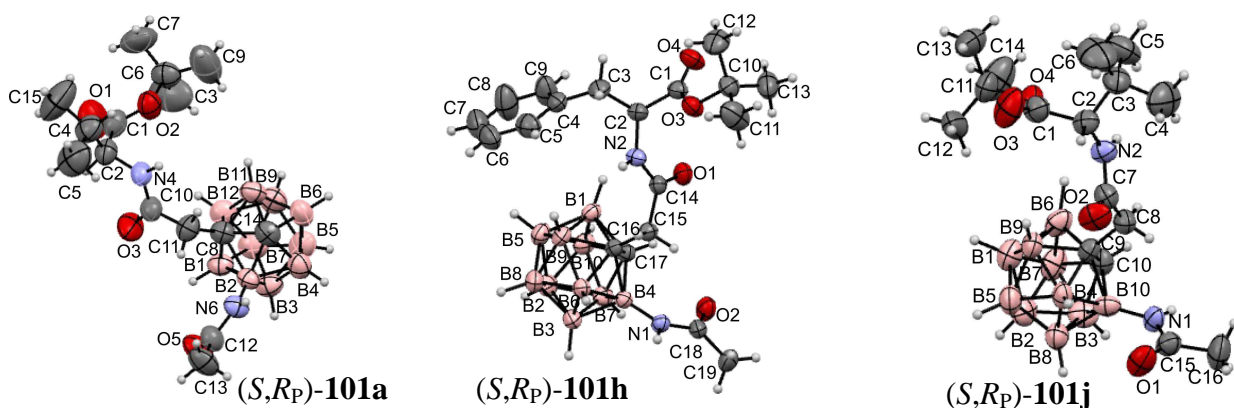
**Таблица 4.2** – Результаты анализа амидов **99**, **101a,h-k** методами ВЭЖХ, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, 298K) и PCA

Амид	ВЭЖХ <sup>a</sup> (τ, мин)	ЯМР <sup>1</sup> H: хим. сдвиги (δ, м.д.), мультиплетность сигналов и константы спин- спинового взаимодействия (J, Гц)			Данные PCA	
		C <sup>2</sup> H	CH (карборан)	NH (карборан)	Сингония <sup>б</sup>	Пространственная группа
(S,R <sub>p</sub> )- <b>101a</b>	4.8	4.03 дд (8.4, 6.0)	5.22 с	8.39 с	М	P 2 <sub>1</sub>
(S,S <sub>p</sub> )- <b>101a</b>	4.3	3.99 дд (8.3, 6.2)	5.20 с	8.39 с	М	P 2 <sub>1</sub>
(S,R <sub>p</sub> )- <b>101h</b>	22.1	4.36–4.41 м	5.12 с	8.37 с	О	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
(S,S <sub>p</sub> )- <b>101h</b>	13.8	4.31–4.38 м	5.13 с	8.35 с	М	P 2 <sub>1</sub>
(S,R <sub>p</sub> )- <b>101i</b>	9.8	4.08–4.15 м	5.19 с	8.39 с		
(S,S <sub>p</sub> )- <b>101i</b>	6.4	4.06–4.11 м	5.19 с	8.38 с	М	P 2 <sub>1</sub>
(S,R <sub>p</sub> )- <b>101j</b>	11.6 <sup>в</sup>	4.00 д (8.8)	5.22 с	8.41 с	М	P 2 <sub>1</sub>
(S,S <sub>p</sub> )- <b>101j</b>	15.5 <sup>в</sup>	3.97 д (8.7)	5.18 с	8.40 с	М	P 2 <sub>1</sub>
(S,R <sub>p</sub> )- <b>101k</b>	26-28	4.14 дд (8.7, 4.0)	5.35 с	8.43 с		
(S,S <sub>p</sub> )- <b>101k</b>	18.2	4.10 дд (8.7, 4.0)	5.33 с	8.44 с	О	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
(S,R <sub>p</sub> )- <b>99</b>	17.5	4.36–4.42 м	4.93 с и 5.12 с	8.26 с и 8.34 с		
(S,S <sub>p</sub> )- <b>99</b>	24.9	4.32–4.40 м	4.97 с и 5.13 с	8.24 д (1.8) и 8.34 с	О	P 22 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>

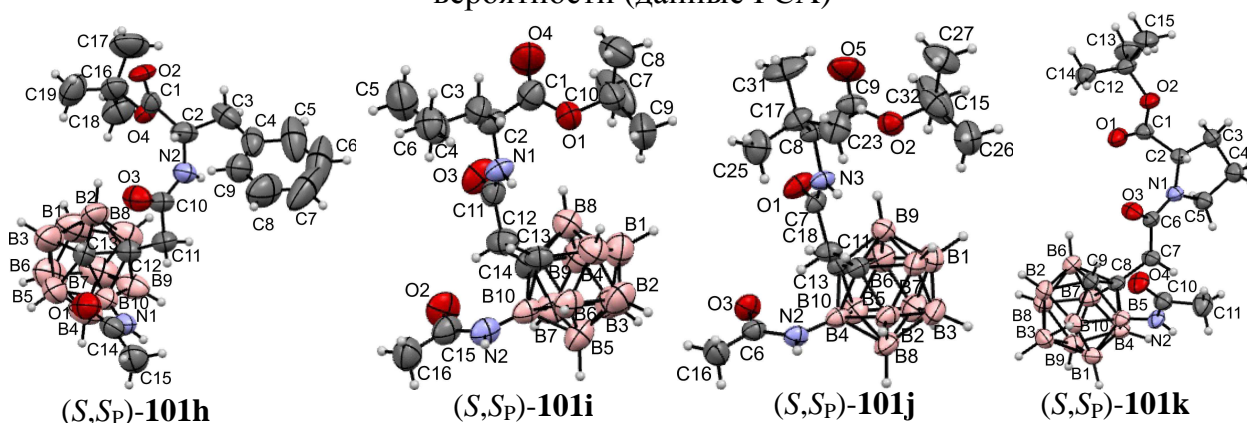
<sup>a</sup> колонка Chiralcel OD-H, длина волны детектира 210 или 220 нм, подвижная фаза гексан–*i*PrOH 10 : 1, скорость потока 1.0 мл/мин;

<sup>б</sup> «М» – моноклинная, «О» – орторомбическая;

<sup>в</sup> подвижная фаза гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2.



**Рисунок 4.8** – Структуры соединений **(*S,R<sub>p</sub>*)-101a,h,j** в представлении эллипсоидами 50% вероятности (данные PCA)



**Рисунок 4.9** – Структуры соединений **(*S,S<sub>r</sub>*)-101h-k** в представлении эллипсоидами 50% вероятности (данные PCA)

Важными требованиями к потенциальным агентам для БНЗТ являются высокая растворимость в воде и способность накапливаться опухолевыми клетками. Одним из способов получения таких соединений является получение конъюгатов карборана с полифункциональными аминокислотами. Наличие свободных amino- и карбоксильных групп в аминокислотном фрагменте делают возможным получение водорастворимых солей борсодержащих производных аминокислот. Известно, что производные полифункциональных аминокислот со свободными альфа-amino и альфа-карбоксильной группами представляют особый интерес с точки зрения создания новых лекарств [149, 221, 290, 291]. Кроме того, среди аминокислот и их производных обнаружены соединения, способные к самоорганизации в упорядоченные наноструктуры и обладающие пьезоэлектрическими свойствами [292-296].

Нами разработаны методы синтеза ряд карборансодержащих производных полифункциональных аминокислот: лизина, глутаминовой, аспарагиновой кислот и гомоцистеина, в которых карборанильный заместитель находится в боковой цепи, а карбоксильная и amino-группы в альфа-положении являются незамещенными.

Синтезированы амиды **103a-c** и **104a-c** на основе карборанил-уксусных кислот

**95a,d,e** и метилового эфира  $N^{\alpha}$ -трифторацетил-(*S*)-лизина (схема 84) [297]. Борсодержащий аналог лизина **105** со свободными функциональными группами получен, исходя из Вос-аминокислоты **95d**.

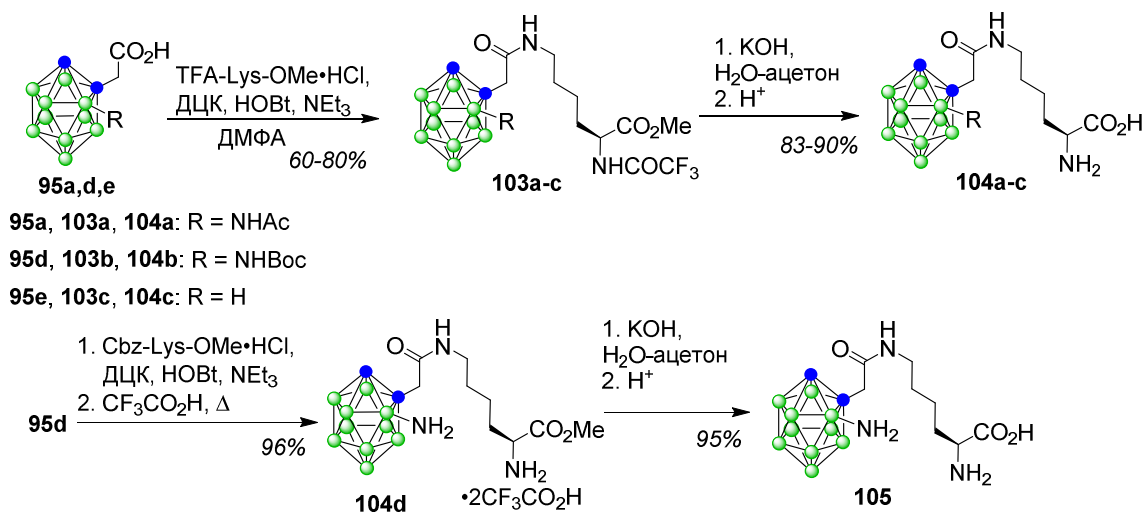


Схема 84

Синтезированы новые *орто*-карборан-замещенные производные (*S*)-аспарагина (**107a, 108a**) и (*S*)-глутамина (**107b, 108b**) [298] (схема 85). Конденсация энантиочистых альфа-*трет*-бутиловых эфиров *N*-Вос-(*S*)-аспарагиновой (**65a**) и (*S*)-глутаминовой кислот (**65b**) с 3-амино-*орто*-карбораном (**106a**) и последующее отщепление защитных групп соединений **107a,b** в одну стадию позволило получить (карборан-3-ил)-(*S*)-аспарагин (**108a**) и (карборан-3-ил)-(*S*)-глутамин (**108b**).

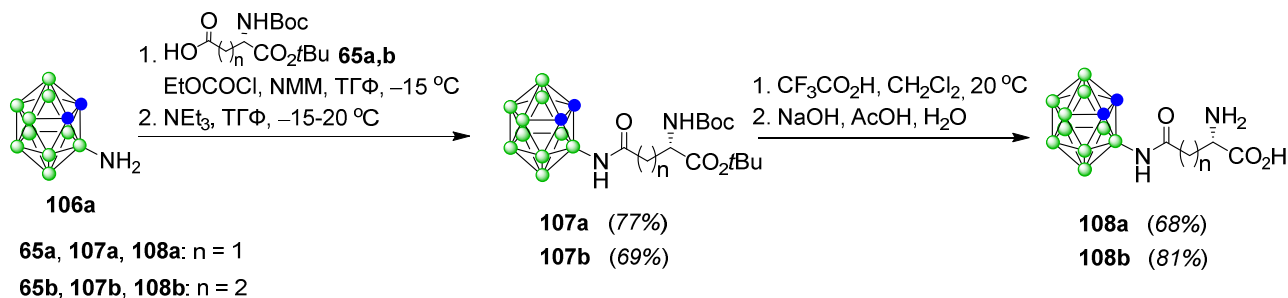


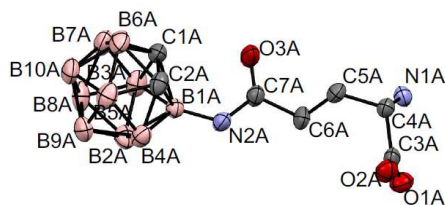
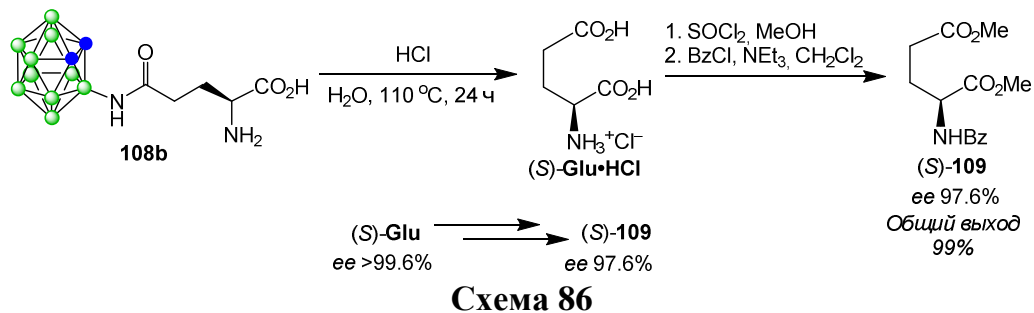
Схема 85

Строение аминокислоты **108b** подтверждено с помощью РСА [299] (рис. 4.10).

Для доказательства отсутствия рацемизации в ходе синтеза конъюгата **108b** проведены его исчерпывающий гидролиз и последующая дериватизация полученной глутаминовой кислоты (схема 86). Диметилловый эфир *N*-бензоил-(*S*)-глутаминовой кислоты [(*S*)-**109**] был выделен с *ee* 97.6%. Для разработки метода анализа энантиомерного состава соединения **109** были специально синтезированы образцы (*S*)-**109** и (*RS*)-**109**, исходя из (*S*)-энантиомера и рацемической глутаминовой кислот, и найдены условия разделения энантиомеров **109** с помощью ВЭЖХ на ХНФ. Образец



соединения (*S*)-**109**, полученный после обработки (*S*)-глутаминовой кислоты ( $ee \geq 99.6\%$ ) соляной кислотой и дериватизации (аналогично соединению **108b**), имел  $ee$  97.6%. Это позволило заключить, что синтез карборанил-производных моноаминодикарбоновых кислот по предложенному нами пути (схема 85) не сопровождается рацемизацией.



**Рисунок 4.10** – Структура соединения **108b** в представлении эллипсоидами 50% вероятности (атомы водорода не показаны) (данные РСА)

Известно, что среди *S*-замещенных производных метионина и гомоцистеина имеются мощные ингибиторы глутамин-синтетазы [300, 301]. Поэтому соединения такого рода представляют интерес в качестве потенциальных противобактериальных агентов [219, 302]. Мы синтезировали ряд новых производных (*S*)-гомоцистеина **111-113**, содержащих в своей структуре фрагмент *мета*-карборана (схема 87) [303].

Исходя из защищенной (*S*)-аспарагиновой кислоты **65a**, по аналогии с известным подходом [304] было получено мезилокси-производное **111** (схема 87).  $Ee$  соединения **111** составлял 98% (по данным ВЭЖХ на ХНФ в сравнении с соединением (*RS*)-**111**, специально синтезированным из рацемического метилового эфира аспарагиновой кислоты). Нуклеофильное замещение мезилокси-группы соединения **111** 9-тио-*мета*-карбораном (**106b**) приводило к производному *мета*-карборанил-(*S*)-гомоцистеина **112** с выходом 53%. Похожий подход к получению производных гомоцистеина представлен в работах [305, 306]. Окисление соединения **112** под действием  $H_2O_2$  в уксусной кислоте при 20 °C приводило к сульфоксиду **113**. Отщепление защитных групп под действием трифторуксусной кислоты позволяло получить *мета*-карборанил-(*S*)-гомоцистеин-сульфоксид (**114**) с умеренным выходом после очистки препаративной обращено-фазовой хроматографией.

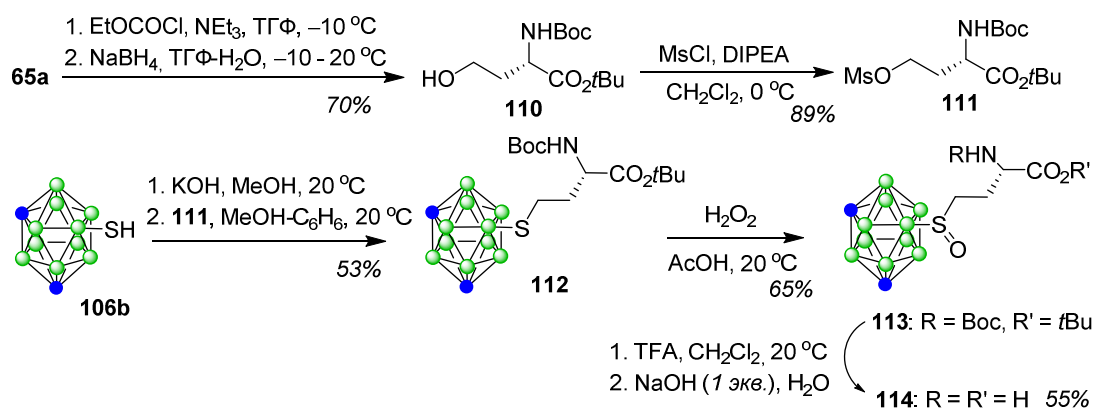


Схема 87

В спектрах ЯМР *трет*-бутиловых эфиров Вос-аминокислот **112**, **113** наблюдается двойной набор некоторых сигналов вследствие наличия стабильных конформеров. Соединения **113** и **114** содержат в структуре асимметрический атом серы и представляют собой смеси диастереомеров, различимые в спектрах ЯМР и при анализе методом ВЭЖХ.

Исходя из 9-тио-*мета*-карборана (**106b**) мы синтезировали производное глутаминовой кислоты (*2S,4R*)-**116** (схема 88). Нуклеофильное замещение брома в диметиле эфире (*2S,4S*)-4-бром-*N*-фталойл-(*S*)-глутаминовой кислоты [(*2S,4S*)-**115**] приводило к смеси диастереомеров **116** с преобладанием (*2S,4R*)-изомера. Чистый эфир (*2S,4S*)-**116** был выделен с общим выходом 11%, считая на исходный карборан **106b**. Строение производного (*2S,4R*)-**116** подтверждено с помощью РСА (рис. 4.11).

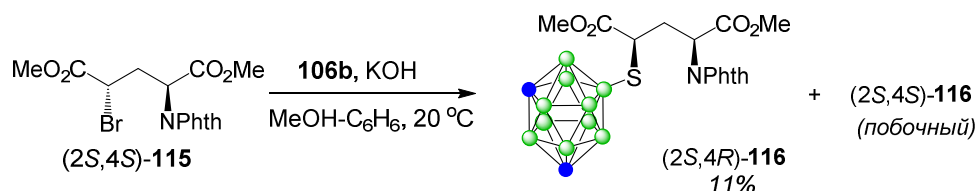


Схема 88

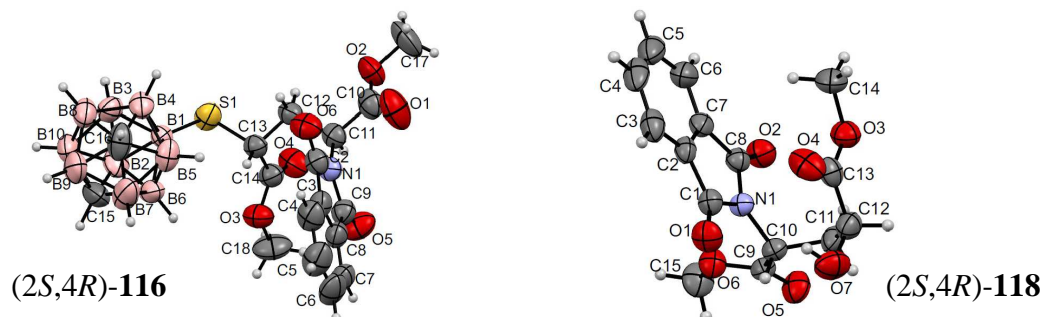
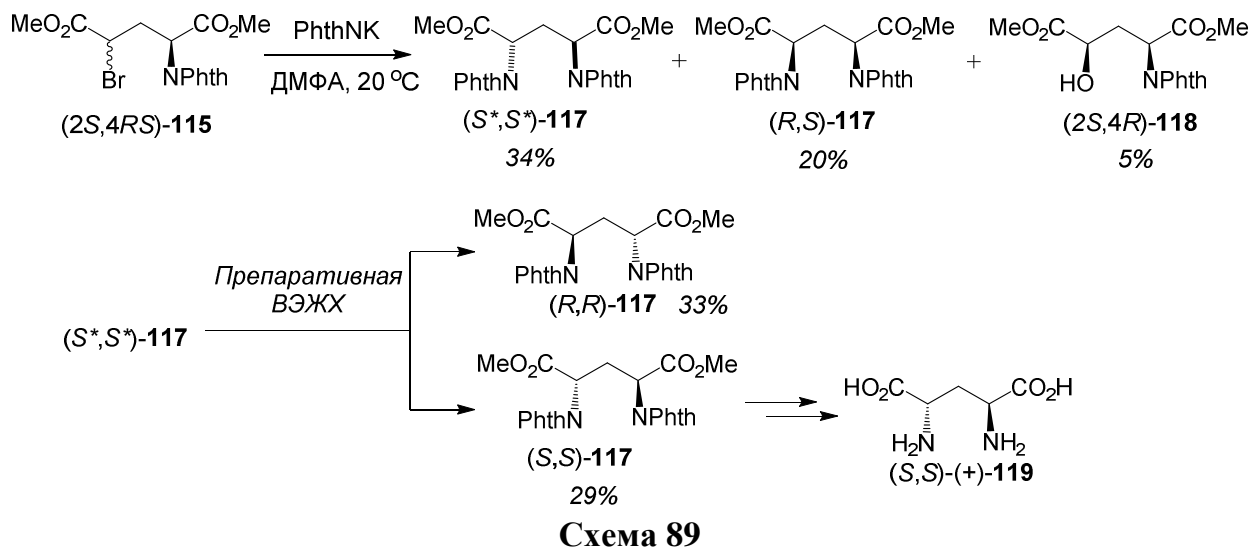


Рисунок 4.11 – Структура соединений (*2S,4R*)-**116** и (*2S,4R*)-**118** в представлении эллипсоидами 50% вероятности (данные РСА)

В дополнение к соединению **116** нами впервые был синтезирован ряд энантиомерно чистых 4-замещенных производных глутаминовой кислоты. Исходя из

бром-производного (2*S*,4*RS*)-**115**, по аналогии с известным методом [307] получены диметилвые эфиры рацемической *трео*-2,4-дифталимидоглутаровой кислоты (*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**117** и *мезо*-формы (*S*,*R*)-**117** (схема 89) [308]. В качестве побочного продукта при синтезе соединения **117** был выделен диметилвый эфир (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-*N*-фталойлглутаминовой кислоты [(2*S*,4*R*)-**118**] (схема 89). Относительная конфигурация гидроксипроизводного (2*S*,4*R*)-**118** определена методом PCA (рис. 4.11).



Из рацемата (*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**117** с помощью препаративной ВЭЖХ на ХНФ (Chiralcel OD-N) были выделены индивидуальные энантиомеры диэфира (*S*,*S*)-**117** и (*R*,*R*)-**117**. Для определения абсолютной конфигурации энантиомеров соединения **117** один из них был гидролизован до соответствующей 2,4-диаминоглутаровой кислоты (**119**). Абсолютная конфигурация соединения (+)-(*S*,*S*)-**119** была отнесена на основании сравнения знака оптического вращения с литературными данными [309].

Таким образом, мы синтезировали ряд новых карборансодержащих производных аминокислот, в том числе производные полифункциональных аминокислот с остатком карборана в составе боковой цепи, карборансодержащие аналоги аминокислот и дипептидов, обладающие свойством планарной хиральности. Производные планарно-хиральной аминокислоты на основе *клозо*-карборана получены в энантиомерно чистом виде впервые.



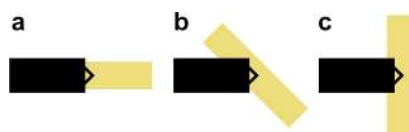
### 4.3 Исследование пьезоэлектрических свойств монокристаллов хиральных производных аминокислот<sup>†††</sup>

Нами исследованы кристаллографические и пьезоэлектрические свойства хиральных карборанил-производных аминокислот и родственных соединений.

Несмотря на то, что борорганические соединения представляют большой интерес с точки зрения медицинской химии, в последнее время исследуются возможности применения производных карборанов в химической физике и науке о материалах. Так, они могут быть использованы в качестве уникальной основы для молекулярных устройств [310-312], жидких кристаллов [313, 314] и материалов с полезными свойствами [263, 265, 315, 316]. Однако до нашей работы диэлектрические свойства хиральных производных карборанов не исследовались.

Поскольку нами было установлено, что монокристаллы энантиомерно чистых карборансодержащих производных аминокислот (*S*)-**95a**, **96**, **99**, **101a,h-k**, **108b** принадлежат к хиральным пространственным группам, имелись основания для того, чтобы оценить пьезоэлектрическую активность кристаллов данных соединений.

Морфология кристаллов и пленок изучены с помощью оптической микроскопии в отраженном свете, а также атомно-силовой микроскопии (АСМ). Локальный пьезоэлектрический отклик кристаллов синтезированных производных карборана измеряли методом силовой микроскопии пьезоэлектрического отклика (СМПО) в латеральном и вертикальном направлениях. Измерение пьезоотклика в латеральном и вертикальном направлениях проведено в трех положениях кантилевер–образец: 0, 45 и 90 градусов (рис. 4.12).



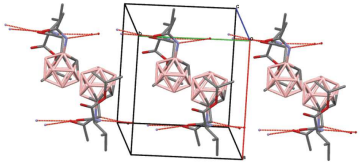
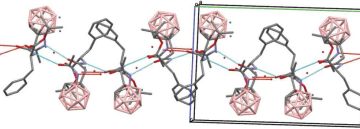
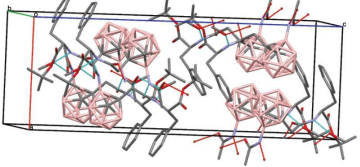
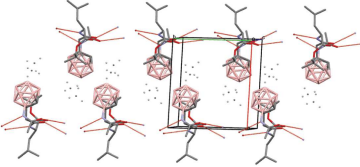
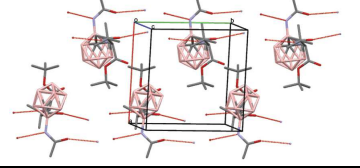
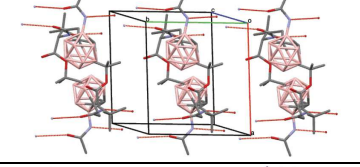
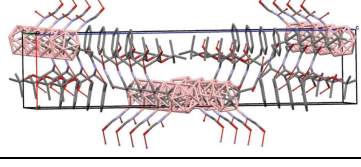
**Рисунок 4.12** – Схематическое изображение положения кристалла относительно оси кантилевера: (a) 0, (b) 45 и (c) 90 градусов.

Исходя из линейной зависимости пьезоэлектрического отклика от напряжения на кантилевере (по 5-11 измерениям в каждом направлении), рассчитывались локальные эффективные пьезоэлектрические коэффициенты. Поскольку точной корреляции между направлениями осей элементарной ячейки и морфологией реального монокристалла в

<sup>†††</sup> Изучение морфологии и измерения пьезоэлектрического отклика проведены на базе ЦКП «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета (г. Екатеринбург) под руководством д.ф.-м.н. проф. Шура В.Я.

большинстве случаев не проводилось, в данном разделе приведены величины эффективных пьезоэлектрических коэффициентов, измеренные вдоль произвольно выбранных направлений в кристалле.

**Таблица 4.3** – Вид элементарной ячейки и параметры межмолекулярных водородных связей соединений **99**, **101a,h-j**

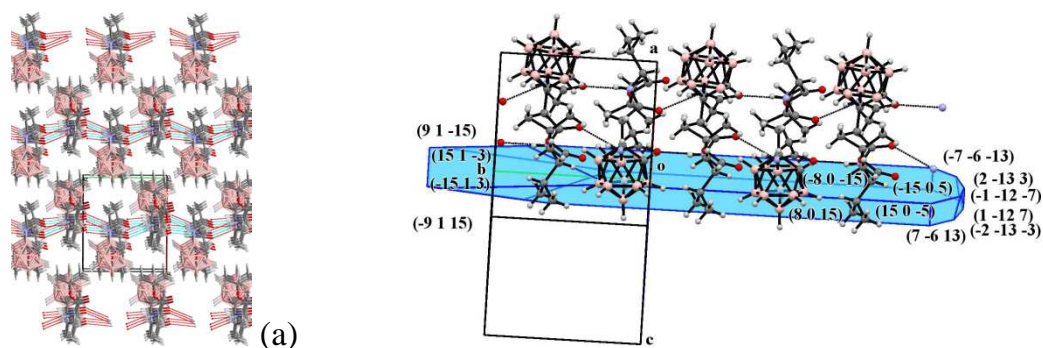
Амид	Общий вид элементарной ячейки	Параметры межмолекулярных водородных связей					Угол DHA, град.
		Донор Н-связи (D)	Акцептор Н-связи (A)	Межатомные расстояния, Å			
				D–H	H···A	D···A	
<i>(S,R<sub>p</sub>)</i> - <b>101a</b>		N2-H2A	O4 [-x, y-1/2, -z]	0.860	2.016	2.825	156.50
		N1-H1A	O5 [-x, y-1/2, -z]	0.860	2.035	2.878	166.22
<i>(S,S<sub>p</sub>)</i> - <b>101h</b>		N1-H1A	O3A [-x, y+1/2, -z-1]	0.860	2.017	2.858	165.63
		N2-H2B	O1A [-x-1, y+1/2, -z-1]	0.902	1.943	2.823	164.53
<i>(S,R<sub>p</sub>)</i> - <b>101h</b>		N2-H2	O1S [-x, y+1/2, -z-1/2]	0.843	2.037	2.873	171.10
		N1-H1A	O1 [-x, y-1/2, -z-1/2]	0.814	2.134	2.921	162.66
<i>(S,S<sub>p</sub>)</i> - <b>101i</b>		N1-H1A	O2 [-x+2, y+1/2, -z]	0.854	2.060	2.871	158.22
		N2-H2A	O3 [-x+2, y+1/2, -z]	0.970	1.901	2.867	172.84
<i>(S,S<sub>p</sub>)</i> - <b>101j</b>		N3-H1A	O3 [-x+2, y-1/2, -z+1]	0.870	2.075	2.908	159.92
		N2-H6A	O1 [-x+2, y-1/2, -z+1]	0.909	1.954	2.844	166.15
<i>(R,S<sub>p</sub>)</i> - <b>101j</b>		N2-H2A	O1 [-x+2, y-1/2, -z+2]	0.796	2.148	2.916	162.27
		N1-H1C	O2 [-x+2, y-1/2, -z+2]	0.712	2.193	2.871	159.70
<i>(S,S<sub>p</sub>)</i> - <b>99</b>		N7-H7	O5 [x-1, y, z]	0.860	2.105	2.930	160.5
		N1-H1	O3 [x+1, y, z]	0.859	2.014	2.843	161.7

Монокристаллы, полученные из растворов энантимерно чистых производных (3-ациламинокарборан-1-ил)уксусных кислот **96**, **99**, **101a,h-k** в смесях вода–метанол или гексан–дихлорметан методами спонтанной кристаллизации или диффузии паров, как правило, представляют собой прозрачные призмы с выделенной кристаллической осью

или слоистые пластинки толщиной от 50 до 600 мкм, состоящие преимущественно из сросшихся игл, вследствие чего имеют неправильную форму [289, 317].

Систематическое исследование кристаллической упаковки карборанил-псевдо-дипептидов показало, что важную роль в формировании молекулярной укладки данных соединений играют межмолекулярные водородные связи (ММВС) (табл. 4.3).

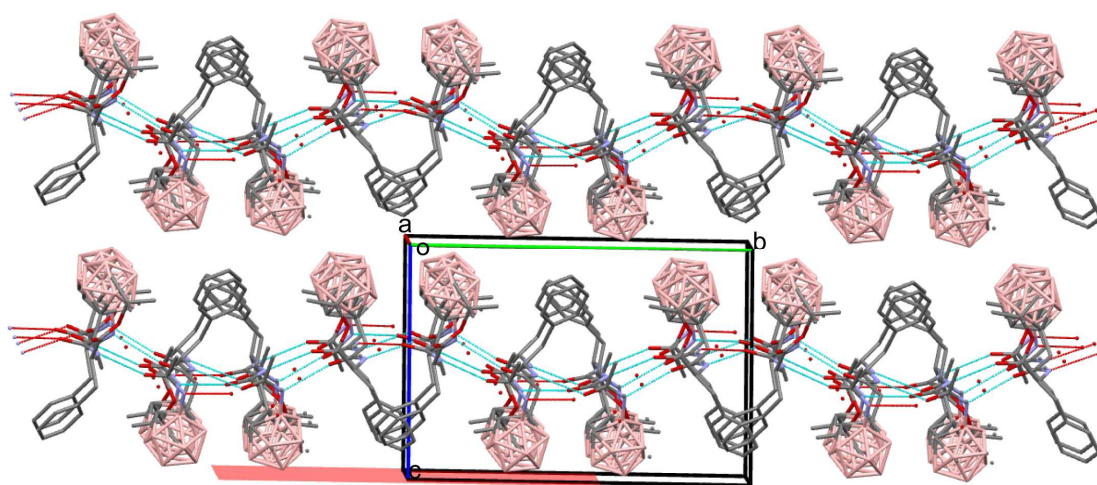
Несмотря на структурные различия в аминокислотных остатках (*iPr*, *tBu*, *iBu*) и пространственной конфигурации *клиззо*-карборанового фрагмента, соединения (*S,S<sub>P</sub>*)-**101a**, (*S,R<sub>P</sub>*)-**101a**, (*S,S<sub>P</sub>*)-**101i**, (*S,R<sub>P</sub>*)-**101j** и (*S,S<sub>P</sub>*)-**101j** являются изоструктурными. Указанные соединения кристаллизуются в хиральной пространственной группе симметрии моноклинной сингонии с близкими параметрами элементарной ячейки и схожей укладкой молекул в кристалле. Очевидно, определяющую роль в конформации данных молекул играют объемный карборановый фрагмент и *трет*-бутильный заместитель сложноэфирной группы. Данные заместители располагаются по одну сторону от плоскости пептидного фрагмента, создавая возможность для формирования межмолекулярных контактов с участием полярных группировок. NH-группы в молекулах ориентируются в одинаковом направлении, формируя ММВС с участием карбонильных групп соседней молекулы [2–*x*, *y*–0.5, 1–*z*] по типу «голова-хвост». В результате происходит формирование полимерных лент, ориентированных вдоль винтовых осей кристалла. Очевидно, такая упаковка обеспечивает преимущественный рост кристалла вдоль оси *Ob*, развитие граней с индексом *k* = 0 и ненулевой дипольный момент, ориентированный вдоль направления максимального роста. Рост кристалла соединения (*S,S<sub>P</sub>*)-**101a** вдоль оси *Ob* был подтвержден на основании корреляции между расположением элементарной ячейки и морфологией реального кристалла (рис. 4.13).



**Рисунок 4.13** – Фрагмент молекулярной упаковки соединения (*S,S<sub>P</sub>*)-**101a** (a) и ориентация элементарной ячейки (*S,S<sub>P</sub>*)-**101a** относительно граней кристалла (b) по данным PCA

Производное фенилаланина (*S,S<sub>P</sub>*)-**101h** также кристаллизуется в

пространственной группе симметрии  $P 2_1$  моноклинной системы. Молекулы  $(S,S_P)$ -**101h** объединены в димеры посредством ММВС NH...O типа. Несмотря на то, что общая геометрия связей в димерах  $(S,S_P)$ -**101h** совпадает с геометрией ММВС для других моноклинных кристаллов (соединения  $(S,S_P)$ -**101a,i,j**), наличие объемного ароматического заместителя в боковой цепи аминокислотного фрагмента делает предпочтительным формирование не полимерных лент, а двумерных «сетей», располагающихся в плоскости (0 0 1) (рис. 4.14). Водородные связи при этом направлены вдоль диагональной оси  $a+b$ . Такая организация системы ММВС обуславливает кристаллизацию вещества в виде слоистых пластин с направлением максимального роста в плоскости  $a0b$ .



**Рисунок 4.14** – Фрагмент молекулярной упаковки соединения  $(S,S_P)$ -**101h** (атомы водорода не показаны) по данным РСА. Межмолекулярные водородные связи показаны голубыми и красными пунктирными линиями

Соединение  $(S,R_P)$ -**101h**, отличающееся конфигурацией хиральной плоскости карборана, кристаллизуется в хиральной пространственной группе симметрии  $P 2_12_12_1$  ромбической системы в виде сольвата с MeOH. ММВС между карбонильной группой пептидной связи и NH-группой ацетамидного фрагмента лежат в основе формирования лент, располагающихся на винтовых осях, направленных вдоль оси  $0b$ , и являющихся основным структурным мотивом укладки молекул в кристалле. Ленты связаны друг с другом посредством неспецифических Ван-дер-Ваальсовых контактов.

Соединение  $(S,S_P)$ -**99** кристаллизуется в относительно редкой хиральной пространственной группе симметрии  $P 22_12_1$  ромбической системы. NH-группы формамидного и пептидного фрагментов молекулы ориентированы в противоположных направлениях. Кристаллическая упаковка характеризуется наличием «димерных» ММВС с участием атомов кислорода сложноэфирной и формильной групп, NH-групп

пептидной связи и формамидного фрагментов (рис. 4-6). В результате формируются полимерные цепи, вытянутые вдоль оси  $0a$  и связанные друг с другом неспецифическими Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями. Преобразования симметрии ориентируют полимерные цепи разнонаправленно, вследствие чего дипольные моменты отдельных молекул и, следовательно, анизотропные свойства кристалла в целом оказываются частично скомпенсированными.

Результаты измерения пьезоэлектрического отклика монокристаллов амидов **96**, **99**, **101a,h-k** представлены в табл. 4.4. Среди защищенных борсодержащих псевдо-дипептидов имеются соединения (например,  $(S,S_p)$ -**101a,h** и  $(S,S_p)$ -**99**), обладающие значительной пьезоэлектрической активностью, превышающей пьезоактивность большинства органических материалов. Величина пьезоэлектрического отклика существенно зависит от структуры ацильного фрагмента при NH-группе, связанной с карборановым кластером, строения боковой цепи аминокислоты, а также пространственной конфигурации фрагмента карборана.

**Таблица 4.4** – Эффективные пьезоэлектрические коэффициенты, измеренные для монокристаллов амидов на основе (3-ациламино-1,2-дикарба-κ-озо-додекаборан-1-ил)уксусной кислот<sup>a</sup>

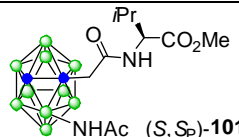
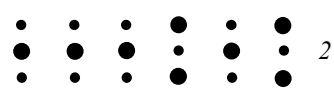
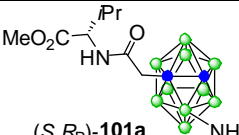
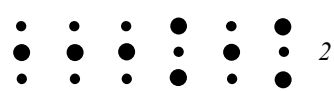
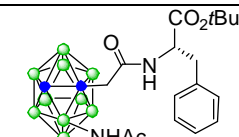
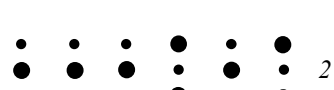
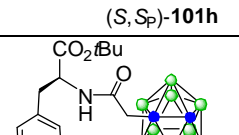
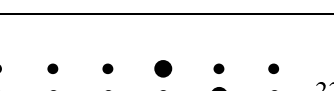
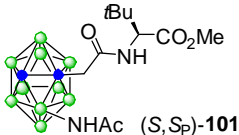
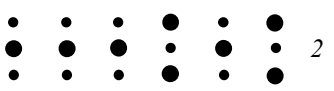
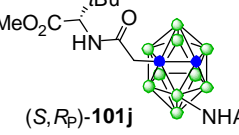
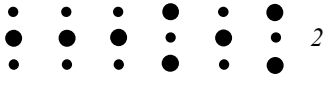
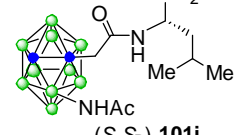
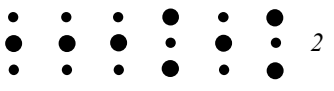
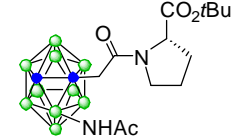
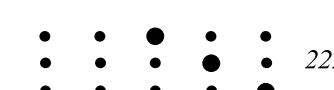
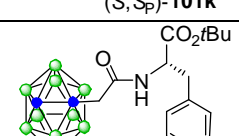

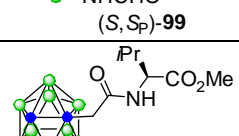
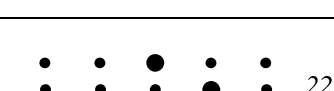
Соединение		Пьезоэлектрические коэффициенты, пКл/Н		Угол кантилевер–образец, град					
				0		45		90	
Структура	Матрица пьезокоэффициента для точечной группы симметрии	В	Л	В	Л	В	Л	В	Л
 $(S,S_p)$ - <b>101a</b>	 $2$	115.3	14.8	108.5	50.9	59.3	67.8		
 $(S,R_p)$ - <b>101a</b>	 $2$	8.3	1.6	10.9	5.4	3.5	3.9		
 $(S,S_p)$ - <b>101h</b>	 $2$	24.7	49.5	12.6	27.0	5.7	53.8		
 $(S,R_p)$ - <b>101h</b>	 $222$	0.4	1.2	– <sup>b</sup>	0.6	0.4	0.4		



Таблица 4.4 (продолжение)

 $(S,S_P)$ - <b>101j</b>	 2	2.2	4.2	2.5	11.3	0.9	16.5
 $(S,R_P)$ - <b>101j</b>	 2	9.3	2.6	11.4	30.3	4.1	48.3
 $(S,S_P)$ - <b>101i</b>	 2	1.2	4.7	3.0	10.0	2.1	12.9
 $(S,S_P)$ - <b>101k</b>	 222	–	1.8	0.3	0.6	0.1	1.2
 $(S,S_P)$ - <b>99</b>	 222	77.2	52.1	17.3	31.7	15.2	4.2
 $(S,S_P)$ - <b>96</b>	 222	–	0.8	–	–	0.6	3.9

<sup>a</sup> точками обозначены компоненты, равные нулю (•) и отличные от нуля (●) (по [318]).

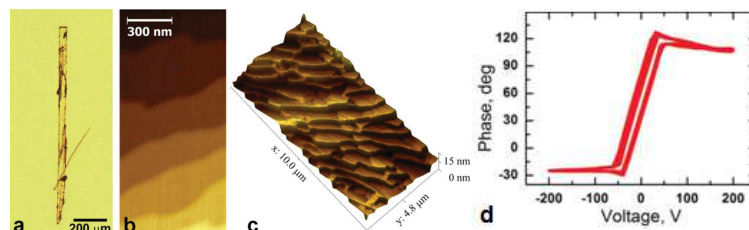
<sup>b</sup> пьезоэлектрический отклик не обнаружен

Наибольший пьезоэлектрический отклик был определен для дипептида  $(S,S_P)$ -**101a** на основе *трет*-бутилового эфира валина (до 115.3 пКл/Н). Пьезоэлектрический отклик кристаллов амида  $(R,R_P)$ -**101a**, энантиомерного соединению  $(S,S_P)$ -**101a**, был близким по величине пьезоотклику в случае  $(S,S_P)$ -**101a**, но отличался по направлению ( $d_{\text{набл.}}$  до 130 пКл/Н). Кристаллы диастереомерного амида  $(S,R_P)$ -**101a**, принадлежащие к той же пространственной группе, что и  $(S,S_P)$ -**101a**, отличались существенно меньшим пьезоэлектрическим откликом.

Среди кристаллов орторомбической сингонии наибольший пьезоотклик был обнаружен для *трет*-бутилового эфира  $(S,S_P)$ -**99** ( $d_{\text{набл.}}$  до 77.2 пКл/Н).

По-видимому, пьезоэлектрическая активность кристаллов  $(S,S_P)$ -**99** и  $(S,S_P)$ -**101a** обусловлена наличием в них некомпенсированного дипольного момента. Значительные различия в величине наблюдаемых сдвиговых пьезоэлектрических коэффициентов, вероятно, обусловлены тем, что направление дипольного момента в кристаллах не совпадает с направлениями осей элементарной ячейки.

Анализ морфологии кристаллов (*S,S<sub>p</sub>*)-**101a** и (*R,R<sub>p</sub>*)-**101a** с помощью АСМ показал, что их поверхность имеет плавные ступенчатые переходы (рис. 4.15а-с) [317]. Средняя высота ступеней составляла около 1.06 нм, а средняя шероховатость поверхности – около 4.5 нм.



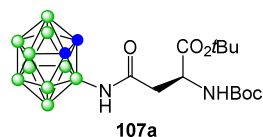
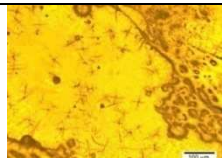
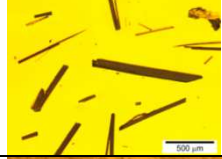
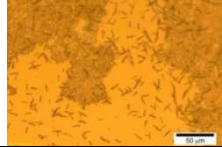
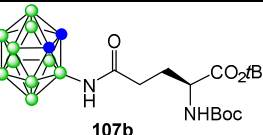
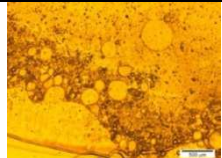
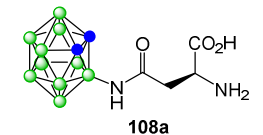
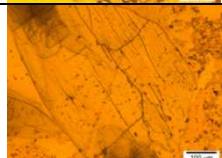
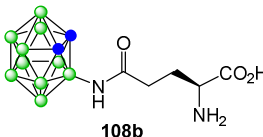

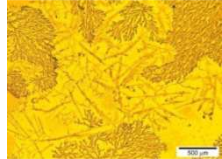

**Рисунок 4.15** – Морфология кристалла (*R,R<sub>p</sub>*)-**101a**: общий вид (данные ОМ) (а), поверхность (данные АСМ) (b, c); петля гистерезиса для кристаллов (*R,R<sub>p</sub>*)-**101a** (данные СМПО) (d).

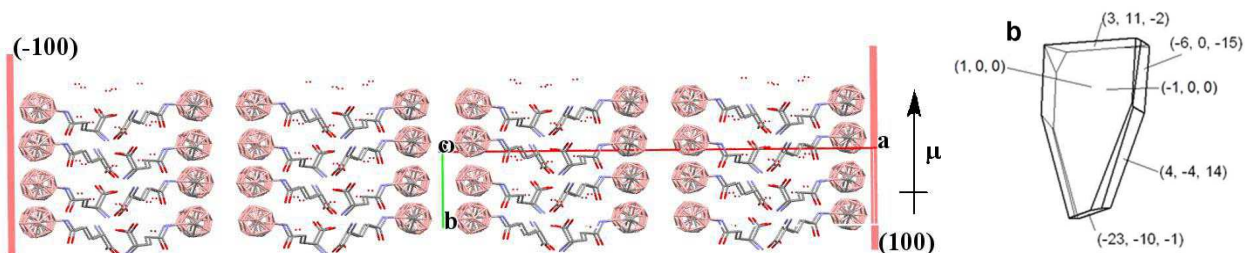
При анализе кристалла (*R,R<sub>p</sub>*)-**101** с помощью АСМ в переменном электрическом поле показано наличие петли гистерезиса на графике фазового сигнала с коэрцитивным напряжением около 30 В (рис. 4.15d). Однако доменной структуры с помощью СМПО выявить не удалось.

Проведено исследование морфологических особенностей и локальных пьезоэлектрических свойств пленок и массивных кристаллов карборанил-производных (*S*)-аспарагина и (*S*)-глутамина **107a,b** и **108a,b** методами ОМ, РСА и СМПО [297]. В пленках и массивных кристаллах соединений **108a** и **108b** обнаружена значительная пьезоэлектрическая активность, превосходящую таковую ниобата лития. Локальные эффективные пьезоэлектрические коэффициенты, измеренные для микрокристаллов карборанил-(*S*)-аспарагина (**108a**) и крупных монокристаллов карборанил-(*S*)-глутамина (**108b**) достигали 66.0 и 52.0 пКл/Н соответственно (табл. 4.5).

С помощью РСА установлено, что аминокислота **108b** кристаллизуется в виде гидрата, причем молекулярная упаковка представлена чередующимися слоями, образованными гидрофобными карборановыми кластерами и полярными аминокислотными фрагментами (рис. 4.16). Корреляция между ориентацией кристаллографических осей элементарной ячейки и гранями реального кристалла **108b** показала, что слои ориентированы вдоль плоскости (1 0 0), соответствующей наиболее развитой грани кристалла. Значительный пьезоотклик в латеральном направлении, по-видимому, объясняется наличием дипольного момента, направленного вдоль плоскости (1 0 0) и вызванного ориентацией аминокислотных фрагментов под углом к этой плоскости.

**Таблица 4.5** – Внешний вид микрокристаллов и пленок соединений **107a,b, 108a,b** и пьезоэлектрические коэффициенты, найденные из наблюдаемого пьезоотклика в вертикальном (В) и латеральном (Л) направлениях.

Соединение	Данные оптической микроскопии	Средние линейные размеры, мм	Пьезоэлектрические коэффициенты, пКл/Н		
			В	Л	
 <b>107a</b>	Микрокристаллы (HFP–H <sub>2</sub> O)		0.0145×0.001	2.7	3.7
	Микрокристаллы (гексан–CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )		1.3×0.09×0.04	–*	–
	Пленка (HFP–H <sub>2</sub> O)		0.0145×0.001	1.1	–
 <b>107b</b>	Пленка (HFP–H <sub>2</sub> O)		0.33 (островки)	3.2	–
 <b>108a</b>	Микрокристаллы (HFP–H <sub>2</sub> O)		2.2×0.7×0.15	66.0	10.6
 <b>108b</b>	Микрокристаллы (дендриты) (HFP–H <sub>2</sub> O)		ш: 0.085	6.0	0.8
	Микрокристаллы (массив) (HFP–H <sub>2</sub> O)		ш: 0.25	1.4	1.6
	Массивные кристаллы (MeOH–H <sub>2</sub> O)		1.5×0.15×0.03	22.0	52.0



**Рисунок 4.16** – Молекулярная упаковка и дипольный момент в кристалле аминокислоты **108b** и миллеровские коэффициенты для граней реального кристалла (данные PCA)

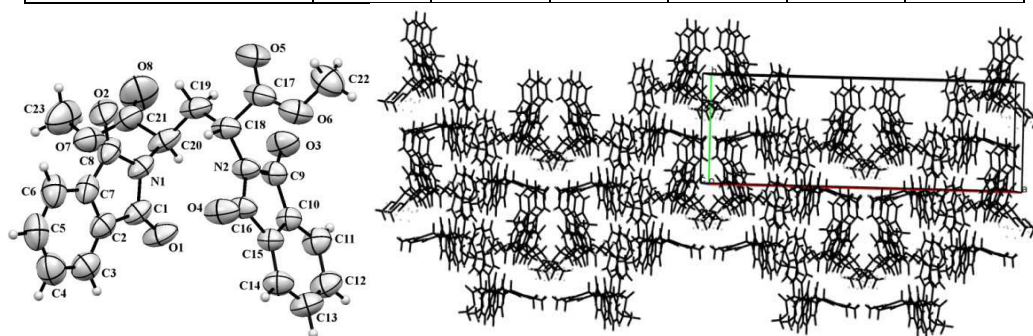


Исследование структуры и свойств планарно-хиральных производных карборана требует дальнейшего изучения и открывает перспективы создания новых материалов.

Возможность обнаружения пьезоактивных соединений среди функциональных производных природных аминокислот дополнительно проиллюстрирована нами на примере производных глутаминовой кислоты (*R,R*)-**117** и (*2S,4R*)-**118** (табл. 4.6) [308].

**Таблица 4.6** – Пьезоэлектрические коэффициенты, измеренные для кристаллов (*R,R*)-**117** и (*2S,4R*)-**118** вдоль продольной оси кристалла (0°), под углом 45° и перпендикулярно продольной оси кристалла (90°)

Соединение	Локальный пьезоэлектрический коэффициент, пКл / Н					
	Вертикальный			Латеральный		
	0°	45°	90°	0°	45°	90°
 ( <i>R,R</i> )- <b>117</b>	2.4	0.2	1.2	13.8	9.2	5.4
 ( <i>2S,4R</i> )- <b>118</b>	13.7	1.0	13.7	4.0	0.5	7.7



**Рисунок 4.17** – Молекула соединения (*R,R*)-**117** в представлении эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50% и фрагмент его молекулярной упаковки (данные PCA)

PCA кристаллов соединения (*R,R*)-**117** показал, что диэдральные углы между фталиимидными фрагментами в двух структурно независимых молекулах различаются и составляют 84.77° и 98.17° (рис. 4.17). Этим обусловлена разупорядоченная ориентация ароматических фрагментов в молекулярной упаковке, лежащая, по-видимому, в основе пьезоэлектрической активности соединения.

4-*Мета*-карборанилтио-производное глутаминовой кислоты **116** кристаллизовалось в пространственной группе  $P 4_12_12$ , для которой характерна взаимная компенсация ненулевых компонентов матрицы пьезоэлектрической активности.

Таким образом, нами впервые установлено, что среди карборансодержащих

производных аминокислот, обладающих центральной и планарной хиральностью, имеются соединения, кристаллы которых обладают выраженной пьезоэлектрической активностью, сравнимой с таковой классических неорганических пьезоэлектриков и превышающей пьезоактивность большинства органических соединений. Это позволяет рассматривать хиральные производные аминокислот, в том числе борсодержащие, в качестве перспективных объектов исследования для медицинской физики, способных служить основой для биосовместимых и безвредных для окружающей среды сенсоров, актюаторов и других микроэлектромеханических систем.

## Глава 5 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 5.1 Материалы и методы

*N*-пара-Толуолсульфонил-(*S*)-пролин [319], гидрохлорид метилового эфира (*S*)-пролина [320], (*RS*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин (**6a**) [321], (*R*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R*)-**6a**] [72], (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*)-**6a**] [48, 79], (*RS*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**6b**) [83], (*R*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R*)-**6b**] [72], (*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*S*)-**6b**] [51, 79], (*RS*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (**6c**) [321], (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*)-**6c**] [48, 79], (*RS*)-напроксен [(*RS*)-**pre-28a**] [322], хлорангидрид (*S*)-напроксена [(*S*)-**28a**] [323], этиловый эфир (*RS*)-2-феноксипропионовой кислоты [324, 325], (*RS*)-2-метоксипропановая кислота (**pre-36a**) [326], (*RS*)-3-метил-2-метоксибутановая кислота (**pre-36b**) [327], (*RS*)-2-метокси-2-фенилуксусная кислота (**pre-36c**) [328], (*RS*)-2-метокси-3-фенилпропановая кислота (**pre-36d**) [329], (*RS*)-2-бензилоксипропановая кислота (**pre-36e**) [330], хлорангидрид *N*-бензилоксикарбонил-(*S*)-пролина [331], *трет*-бутиловые эфиры (*S*)- и (*RS*)-аминокислот [332], *трет*-бутиловый эфир (*RS*)-пролина [333], *N*<sup>α</sup>-бензилоксикарбонил-(*RS*)-лизин [334], 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)ацетамид [335], 2-ацетамидо-6-хлорпурин (**53a**) [336], 2-формамидо-6-хлорпурин (**53e**) [337], 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6-хлорпурин (**53g**) [338], *N*-(пурин-6-ил)глицин (**55a**) [339], 6-(пурин-6-ил)аминогексановая кислота (**55c**) [340], β-метиловый эфир (*S*)- и (*RS*)-аспарагиновой кислоты гидрохлорид (**62a** и *rac*-**62a**) [341], γ-метиловый эфир (*S*)-глутаминовой кислоты гидрохлорид (**62b**) [342], 1,4-диацетокси-2-оксабутан [343, 344], диметиловый эфир (*S*)-аспарагиновой кислоты гидрохлорид [345]; 6-фталимидогексаноилхлорид [344], 2-фталимидоацетилхлорид [346], гидроацетат *трет*-бутилового эфира (*R*)-валина [(*R*)-**100a**·AcOH] [348], *трет*-бутиловый эфир *трет*-лейцина [(*S*)-**100f**] [349], диметиловый эфир (*S*)-глутаминовой кислоты [350], *трет*-бутиловый эфир (*S*)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-4-гидроксимасляной кислоты [(*S*)-**110**] [304], диметилвые эфиры (2*S*,4*S*)- и (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (**115**) [351] получены по известным методикам. Синтез соединений **1a-i**, **2a,b**, **3a-d**, (*S*)-**6k**, **7a-i**, **8a-i**, **10a-i**, **11a,b**, **14a,b**, **15a,b**, **16a,b**, **22a,b**, **23a,b**, **24a,b**, **25a-d**, **27**, (*S,S*)-**42** описан нами ранее [79]. Амиды (*S,S*)-**28a**, (*S,S*)-**29a** и (*S,S*)-**30a** описаны ранее [48, 51]. (*R<sub>p</sub>S<sub>p</sub>*)-(3-Ациламино-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)уксусные кислоты

**95a-c** [352], **95d**, 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан (**106a**) [353], 9-тио-1,7-дикарба-клозо-додекаборан (**106b**) [354] наработаны и предоставлены к.х.н. Ольшевой В.А. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва). Остальные реагенты коммерчески доступны. Растворители очищены по стандартным методикам [355].

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) или Bruker Avance 500 (500, 126 и 470 МГц соответственно), внутренние стандарты –  $\text{SiMe}_4$  и гексафторбензол. Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в миллионных долях, КССВ ( $J$ ) – в герцах. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 (Barloworld Scientific, Великобритания). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS/O анализаторе PerkinElmer 2400 II. Аналитическая ТСХ проводилась на пластинах Sorbfil (ООО «Имид», Россия). Флеш-хроматография проводилась на силикагеле (230-400 меш) (Alfa Aesar, Великобритания). Углы вращения плоскости поляризации измерены на поляриметре PerkinElmer M341 (PerkinElmer Instruments, США). Удельное вращение выражено в  $(\text{град}\times\text{мл})\times(\text{г}\times\text{дм})^{-1}$ , концентрация раствора в  $\text{г}\times(100\text{ мл})^{-1}$ .

ИК спектры регистрировали на приборе «FT-IR Spectrometer Spectrum One» (PerkinElmer Instruments, США) с приставкой диффузного отражения (DRA) или методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО).

ВЭЖХ анализ проведен на приборах: Knauer Smartline-1100 (длина волны детектирования 220 или 230 нм, скорость потока элюента 1.0 мл/мин), оснащенный колонками Reprosil 100 Si (250 × 4.6 мм, Dr. Maisch, Германия) (соединения **13a,b**, **17a-e**, **18a-d**, **19a-e**, **20a-d**, **21a,b**, **22c**, **23c**, **24c**, **26**, **28b,c**, **29b,c**, **30b,c**, **37a-d**, **38a-d**, **39a,b**, **43**, **51**, **116**, **117**), Chiralcel OD-H (250 × 4.6 мм, Daicel Corp., Япония) (соединения **6d-g**, **bz-6h**, **6k-m**, **pre-32b,c**, **pre-36d**, **pre-40**, (*2S,4S,5R*)-**46** и (*2R,4R,5S*)-**46**, **75**, **78b**, **80b-d**, **95a**, **96**, **97a,b**, **99**, **101a,h-k**, **109**, **113**, (*R,R*)-**117** и (*S,S*)-**117**), Chiralpak AD (250 × 4.6 мм, Daicel Corp., Япония) (соединения **bz-6i**, **pre-32a**, **pre-36c**, **80e**), *S,S*-Whelk-O 1 (250 × 4.6 мм, Regis Technologies, США) (соединение **bz-6j**, **pre-36e**, **57b-e**); Agilent 1100 (длина волны детектирования 210 или 220 нм, скорость потока элюента 0.8 мл/мин), оснащенный колонками Luna C18 (250 × 4.6 мм Phenomenex Inc., США) (соединения **12**, **53f**, **54b-h**, **56a,b,d,e,g**), *S,S*-Whelk-O 1 (250 × 4.6 мм, Regis Technologies, США) (соединения **54b-e,g,h**, **56g**, **80a**, **83a-e**, **84a,c-e**, **85a,b**, **88a-c**, **89**), Kromasil 100-5-C18

(250 × 4.6 мм, Nouryon, Separation Products, Швеция) (соединения **55b**, **61f**); Agilent 1200 (длина волны детектирования 316 нм), оснащенный колонкой Kromasil Cellucoat RP (250 × 4.6 мм, Nouryon, Separation Products, Швеция) (соединения **79b**, **84b**); Merck-Hitachi (длина волны детектирования 220 или 254 нм, скорость потока элюента 1.0 мл/мин), оснащенный колонкой RT250-4 LiChrosorb Si-60 (250 × 4.6 мм Supelco Inc., США) (соединения **101b,d-g** и **104d**). Состав подвижной фазы указан для каждого конкретного соединения.

Энантиомерный состав аминов **6a-c** анализировали на приборе Knauer Smartline-1100 (колонка Chiralcel OD-H, 1 мл/мин, 220 нм), подвижная фаза гексан-*i*PrOH-MeOH 100 : 1.5 : 1.5 (для **6a**,  $\tau_{(R)-6a}$  9.6-9.8 мин,  $\tau_{(S)-6a}$  10.5-10.6 мин), 140 : 0.7 : 0.3 (для **6b**,  $\tau_{(R)-6b}$  9.5-9.6 мин,  $\tau_{(S)-6b}$  10.5-10.7 мин) и гексан-*i*PrOH 40 : 1 (для **6c**,  $\tau_{(R)-6c}$  11.8-12.0 мин,  $\tau_{(S)-6c}$  14.7-14.9 мин).

Препаративная ВЭЖХ проведена на приборе LC-20 Prominence (Shimadzu Corp., Япония) (длина волны детектирования 220 нм, скорость потока элюента 10 мл/мин), оснащенный колонками Chiralcel OD-H (250 × 20 мм, Daicel Corp., Япония) (соединения **95a**, **99**, **101h,i,k**, (*S,R<sub>p</sub>*)-**101j**, **97a** и (*S\**,*S\**)-**117**), Reprosil-Pur C18-AQ (250 × 20 мм, Dr. Maisch, Германия) (соединение **114**).

ГЖХ амидов **33a-e**, **34a-e**, **35a-e**, **36e**, **37e**, **41a,b** проведена с использованием газового хроматографа Shimadzu GC 2010 с пламенно-ионизационным детектором, кварцевой капиллярной колонкой ZB-5 (30 м × 0.25 мм × 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, ввод образца – 1.0 мкл раствора в MeCN с концентрацией 1-3 мг/мл. ГХ-МС анализ амидов **33a-c**, **34a-c** проведен на приборе GC/MS Agilent GC7890A MS5975C Inert XL EI/CI с капиллярной колонкой HP-5MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм) (ионизация – электронный удар).

Масс-спектры высокого разрешения в режимах положительных или отрицательных ионов зарегистрированы на масс-спектрометрах Bruker maXis Impact HD (газ-носитель N<sub>2</sub>, 2.5 л/мин, 0.7 бар, напряжение на игле 4.5 кВ) (соединения (*S*)-**6g**, (*S,R*)-**33b**, (*S,R*)-**35d**, (*R,R*)-**35e**, (*S,R*)-**35e**, (*S*)-**pre-36c**, (*S*)-**pre-36d**, (*S*)-**pre-36e**, (*S\**,*R\**)-**37b**, (*S\**,*R\**)-**38b**, (*S\**,*R\**)-**38c**, **47a-i**, **pre-47g**, (*S,S*)-**48a,b**, **53f**, (*RS*)-**54e**, (*S*)-**54f**, (*S*)-**54g**,

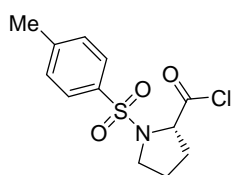
(*S*)-54h, 54i, 55b, (*RS*)-56d, (*RS*)-56e, (*S*)-56f, (*S*)-56g, (*S*)-56h, (*S*)-57b, (*S*)-57c, (*RS*)-57c, (*S*)-57d, (*S*)-57e, (*RS*)-57e, 58a-f, 59a-g, 60a,c, 61a-f, 63a,b, 68a, 69b-d, 70c,d, 71a,c, 72b,c, 73a,b, 74a,b, 76a,b, 77, 78b,c, (*R*)-79b, (*S*)-79b, 79c, 79d, (*R*)-80a, (*S*)-83a, (*S*)-83d, (*S*)-83e, (*R*)-84a, (*S*)-84a, (*R*)-84b, (*S*)-84b, (*R*)-84e, (*S*)-84e, (*R*)-85a, (*S*)-85a, (*RS*)-85b, (*S*)-85b, 88a, 89, (*R<sub>P</sub>*)-95b, (*S<sub>P</sub>*)-95b, (*S,R<sub>P</sub>*)-96, (*R<sub>P</sub>*)-97b, (*S<sub>P</sub>*)-97b, (*R<sub>P</sub>*)-98, (*S<sub>P</sub>*)-98, (*S,S<sub>P</sub>*)-99, (*S,R<sub>P</sub>*)-99, (*S,S<sub>P</sub>*)-101a, (*S,R<sub>P</sub>*)-101h, (*S,R<sub>P</sub>*)-101i, (*S,S<sub>P</sub>*)-101j, 113, (2*S*,4*R*)-116, (*R,R*)-117, (*S,S*)-117), Bruker Daltonics micrOTOF-Q II (6e, (*R,S*)-20b, (*S*)-56d, (*R*)-84c, (*S*)-84c, (*R*)-84d, (*S*)-84d), 1200 Infinity (Agilent Technologies) (газ-носитель N<sub>2</sub>, 10 л/мин, 2.8 бар, напряжение на игле 3.5 кВ) (соединения (*S*)-6e, (*R*)-6e, (*S*)-6l, (*R,S*)-19b, (*R,S*)-19d). Метод ионизации – электрораспыление или химическая при атмосферном давлении.

Хроматомасс-спектрометрия соединений (*S*)-54c, (*S*)-56d, 101a,c-g, 102b, 103a-d, 104a-d, 105 проведена на приборе Shimadzu LCMS-2010, снабженном квадрупольным анализатором. Растворитель для ввода пробы – смесь MeCN–вода. Метод ионизации – химическая при атмосферном давлении или электрораспыление.

Данные PCA, включающие координаты атомов, геометрические параметры и структурные факторы, депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 821014 [(*RS*)-6c], 821015 [(*S*)-6c], 979743 [(*S,S*)-9], 979744 [(*S,S*)-12], 1875462 [(*S,S*)-13a], 987554 [(*R,S*)-17d], 963525 [(*R,S*)-18a], 987553 [(*R,S*)-18b], 963526 [(*R,S*)-19a], 987552 [(*R,S*)-19b], 963527 [(*R,S*)-20a], 1035103 [(*R,S*)-20c], 963528 [(*S,S*)-20b], 1485429 [(*S,R*)-35b], 1484576 [(*S,R*)-35c], 1434293 [(*R,S*)-39b], 866869 [(*R,S*)-43], 979745 [(*R,S*)-45], 905540 [(2*R*,4*R*,5*S*)-46], 1544047 [(*R,S*)-117], 1544048 [(*S*\*,*S*\*)-117], 1544049 [(*R,R*)-117], 1544050 [(*S,R*)-118]).

## 5.2 Диастереоселективное ацилирование гетероциклических аминов

### 5.2.1 Диастереоселективное ацилирование хлорангидами *N*-защищенных аминокислот и родственных соединений



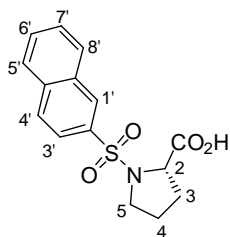
*N*-para-Толуолсульфонил-(*S*)-пролилхлорид (4a). К

суспензии *N*-тозил-(*S*)-пролина (1.21 г, 4.5 ммоль) в бензоле (35 мл) добавляли оксалилхлорид (1.07 мл, 12.3 ммоль) и ДМФА (5 мкл).

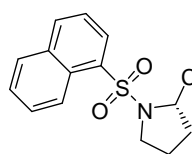
Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, затем упаривали. К остатку добавляли гексан (30 мл) и оставляли при –20 °С на ночь. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 1.26 г (97%). Бесцветный порошок. Т. пл. 57-59 °С (лит. т. пл. 54-55.5 °С [39], 56-57.5 °С [356]). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –64.1 (с 2.1,

бензол) (лит.  $[\alpha]_D^{20} -65.6$  (*c* 2.1, бензол) [39]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.82–1.86 м (1H, H-4B); 1.94–2.01 м (1H, H-4A); 2.17–2.23 м (2H, 2×H-3); 2.45 с (3H, Me); 3.36 ддд (1H, H-5B,  $J = 9.5, 7.5, 5.2$ ); 3.50 ддд (1H, H-5A,  $J = 9.6, 7.5, 4.6$ ); 4.62 дд (1H, H-2,  $J = 7.3, 5.8$ ); 7.33–7.35 м (2H, Ar); 7.74–7.76 м (2H, Ar). Найдено, %: С 50.13; Н 4.90; Cl 12.27; N 4.80; S 11.21.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$  (287.76). Вычислено, %: С 50.09; Н 4.90; Cl 12.32; N 4.87; S 11.14.

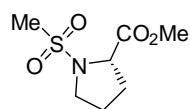
***N*-Нафтилсульфонил-(*S*)-пролины pre-4b,c (общая методика).** К раствору (*S*)-пролина (0.58 г, 5.00 ммоль) в 0.5 н. NaOH (10 мл) при 0 °С при перемешивании последовательно добавляли  $\text{NEt}_3$  (0.77 мл, 5.50 ммоль) и раствор соответствующего нафталинсульфонилхлорида (1.19 г, 5.25 ммоль) в ацетоне (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, затем подкисляли 1 н. HCl до pH 1–2 и оставляли при 10 °С на 24 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (соединение **pre-4b**) или гексан– $\text{CHCl}_3$  (соединение **pre-4c**).



***N*-(2-Нафтилсульфонил)-(*S*)-пролин (pre-4b).** Выход 1.37 г (90%). Белый порошок. Т. пл. 136–137 °С (лит. т. пл. 133–135 [359], 138 °С [360]).  $[\alpha]_D^{20} -88.3$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.72–1.81 м (1H, H-4B); 1.91–2.02 м (2H, H-3B и H-4A); 2.10–2.18 м (1H, H-3A); 3.35 дт (1H, H-5B,  $J = 9.7, 7.4$ ); 3.58 ддд (1H, H-5A,  $J = 9.9, 6.5, 3.7$ ); 4.38 дд (1H, H-2,  $J = 8.2, 3.5$ ); 4.50–6.00 уш. с (1H, CO<sub>2</sub>H); 7.62–7.69 м (2H, H-6' и H-7'); 7.87 дд (1H, H-5'',  $J = 8.7, 1.6$ ); 7.92–7.95 м (1H, H-8'); 7.99–8.01 м (2H, H-3' и H-4'); 8.46 д (1H, H-1',  $J = 1.6$ ). Найдено, %: С 58.71; Н 4.87; N 4.46; S 10.62.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  (305.35). Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 4.59; S 10.50.

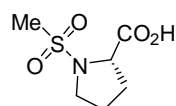


***N*-(1-Нафтилсульфонил)-(*S*)-пролин (pre-4c).** Выход 1.36 г (89%). Белый порошок. Т. пл. 125–126 °С (лит. т. пл. 126 [357], 80 °С [358]).  $[\alpha]_D^{20} -51.7$  (*c* 1.1, MeOH) (лит.  $[\alpha]_D^{20} -53.2$  (*c* 1.0, MeOH) [357]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  идентичен описанному ранее [358]. Найдено, %: С 58.83; Н 4.79; N 4.58; S 10.19.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  (305.35). Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 4.59; S 10.50.



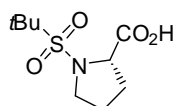
**Метилловый эфир *N*-метансульфонил-(*S*)-пролина (Ms-Pro-OMe).** К раствору гидрохлорида метилового эфира (*S*)-пролина (16.56 г, 0.1 моль) и  $\text{NEt}_3$  (56 мл, 0.4 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при 0 °С по каплям добавляли метансульфонилхлорид (7.74 мл, 0.1 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и при 20 °С в течение 24 ч, затем

последовательно промывали 1 н. HCl (2×15 мл), насыщенным раствором NaCl (4×20 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) и водой (2×20 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc. Выход 9.12 г (44%). Бесцветный порошок. Т. пл. 60-63 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –83.6 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.96-2.11 м (3H, H-3В и 2×H-4); 2.29 дтд (1H, H-3А, *J* = 12.4, 8.6, 7.3); 3.02 с (3H, Ms); 3.45 ддд (1H, H-5В, *J* = 9.1, 6.8, 5.6); 3.56 дт (1H, H-5А, *J* = 9.1, 7.2); 3.76 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.51 дд (1H, H-2, *J* = 8.6, 3.7). Найдено, %: С 40.81; Н 6.59; N 6.87; S 15.70. C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S (207.24). Вычислено, %: С 40.57; Н 6.32; N 6.76; S 15.47.



***N*-Метансульфонил-(*S*)-пролин (pre-4d).** К раствору Ms-Pro-OMe (2.07 г, 10 ммоль) в ацетоне (100 мл) при –5 °С добавляли 2 н. NaOH (12.0 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при –5 °С в течение 2 ч и

при 20 °С в течение 24 ч, затем подкисляли 1 н. HCl до pH 4-5 и упаривали. К остатку добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и воду (20 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (4 × 20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc. Выход 1.04 г (54%). Бесцветный порошок. Т. пл. 76-78 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –73.3 (*c* 1.0, MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 2.01-2.08 м (2H, 2×H-4); 2.20 дтд (1H, H-3В, *J* = 12.8, 5.8, 3.9); 2.33 дк (1H, H-3А, *J* = 12.8, 8.6); 3.01 с (3H, Ms); 3.47 дт (1H, H-5В, *J* = 9.2, 6.2); 3.54 дт (1H, H-5А, *J* = 9.2, 7.4); 4.53 дд (1H, H-2, *J* = 8.7, 3.9); 5.0-7.0 уш. с (1H, CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: С 37.54; Н 6.00; N 7.28; S 16.82. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S (193.22). Вычислено, %: С 37.30; Н 5.74; N 7.25; S 16.59.

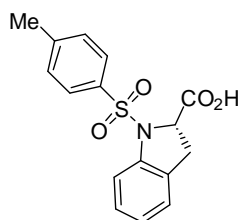


***N*-(*трет*-Бутилсульфонил)-(*S*)-пролин (pre-4e).** К раствору гидрохлорида метилового эфира (*S*)-пролина (3.15 г, 19 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(200 мл) при 0 °С добавляли NEt<sub>3</sub> (26.5 мл, 190 ммоль), затем по каплям добавляли раствор *трет*-бутилсульфинилхлорида (5.34 г, 38 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем последовательно промывали 1 н. HCl (2 × 100 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 100 мл) и 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc), получая 3.28 г (74%) метилового эфира *N*-*трет*-бутилсульфинил-(*S*)-пролина в виде бесцветного масла. К раствору метилового эфира *N*-*трет*-бутилсульфинил-(*S*)-пролина (3.27 г, 14 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) при 0 °С добавляли *мета*-хлорнадбензойную кислоту (4.83 г, 28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, при 20 °С в течение 1 ч, затем



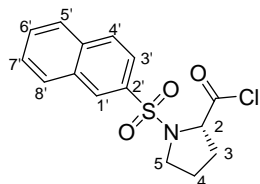
промывали 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  мл) и насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ( $2 \times 100$  мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Полученное масло (2.96 г) растворяли в ацетоне (125 мл) и при  $-5$  °С добавляли 1 н.  $\text{NaOH}$  (30 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и оставляли на ночь при 5 °С. Полученный раствор промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  мл), подкисляли 1 н.  $\text{HCl}$  до pH 1 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток промывали гексаном (40 мл), сушили. Выход 2.01 г (45%). Белый порошок. Т. пл. 133-135 °С (гексан).  $[\alpha]_D^{20} -66.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.41 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.92-2.16 м (3H, H-3В и  $2 \times$  H-4); 2.28 дк (1H, H-3А,  $J = 12.5, 8.3$ ); 3.43-3.55 м (1H, H-5В); 3.73 дт (1H, H-5А,  $J = 9.5, 7.0$ ); 4.53 дд (1H, H-2,  $J = 8.4, 3.8$ ); 5.0-8.0 уш. с (1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 46.02; Н 7.25; N 5.78; S 13.61.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$  (235.30). Вычислено, %: С 45.94; Н 7.28; N 5.95; S 13.63.



***N*-*para*-Толуолсульфонил-(*S*)-индолин-2-карбоновая кислота (pre-5a).**

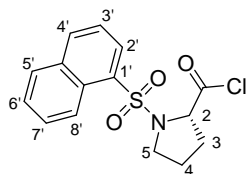
К раствору (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (0.49 г, 3.0 ммоль) в пиридине (12 мл) при 0 °С добавляли *para*-толуолсульфонилхлорид (0.69 г, 3.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем выливали в воду (120 мл). Смесь промывали  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 20$  мл), затем подкисляли 4 н.  $\text{HCl}$  до pH 2-3 и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 40$  мл). Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 40$  мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  с добавлением активированного угля и упаривали. Осадок перекристаллизовывали из смеси вода– $\text{MeOH}$  (7.0 : 5.5 мл). Выход 0.68 г (71%). Бесцветный порошок. Т. пл. 159-162 °С ( $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeOH}$ ).  $[\alpha]_D^{20} +120$  ( $c$  1.0,  $\text{MeOH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 2.38 с (3H, Ts); 3.11 дд (1H, H-3В,  $J = 16.5, 10.7$ ); 3.24 дд (1H, H-3А,  $J = 16.5, 4.2$ ); 4.77 дд (1H, H-2,  $J = 10.7, 4.2$ ); 7.03-7.08 м (2H, Ar); 7.22-7.26 м (3H, Ar); 7.62-7.64 м (3H, Ar); 3.0-9.0 уш. с (1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 60.57; Н 4.89; N 4.72; S 10.03.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  (317.36). Вычислено, %: С 60.55; Н 4.76; N 4.41; S 10.10.

**Хлорангидриды 4b-e, 5a (общая методика).** К суспензии соответствующей кислоты **pre-4** или **pre-5a** (5.0 ммоль) в бензоле (20 мл) добавляли оксалилхлорид (0.92 мл, 10.5 ммоль) и ДМФА (5 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, затем упаривали. К остатку добавляли гексан (20 мл) и оставляли при  $-20$  °С на ночь. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$ .



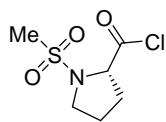
***N*-(2-Нафтилсульфонил)-(*S*)-пролилхлорид (4b).** Выход 1.55

г (96%). Бесцветный порошок. Т. пл. 109-110 °С (лит. т. пл. 107-109 °С [359]).  $[\alpha]_D^{20}$  –80.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) (лит.  $[\alpha]_D^{20}$  –81.6° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [359]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.79-1.88 м (1H, H-4B); 1.93-2.04 м (1H, H-4A); 2.17-2.26 м (2H, 2×H-3); 3.43 дт (1H, H-5B, *J* = 9.6, 7.4); 3.55 ддд (1H, H-5A, *J* = 9.6, 7.4, 4.8); 4.72 дд (1H, H-2, *J* = 7.6, 5.3); 7.62-7.70 м (2H, H-6', H-7'); 7.85 дд (1H, H-8', *J* = 8.7, 1.8); 7.92-7.94 м (1H, H-5'); 7.99-8.01 м (2H, H-3', H-4'); 8.45 д (1H, H-1', *J* = 1.8). Найдено, %: С 55.24; Н 4.26; N 4.46. С<sub>15</sub>Н<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S (323.79). Вычислено, %: С 55.64; Н 4.36; N 4.33.



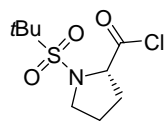
***N*-(1-Нафтилсульфонил)-(S)-пролилхлорид (4с).** Выход

1.42 г (88%). Бесцветный порошок. Т. пл. 59-62 °С (гексан–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.87-2.05 м (2H, 2×H-4); 2.20-2.33 м (2H, 2×H-3); 3.48-3.54 м (2H, 2×H-5); 4.84 дд (1H, H-2, *J* = 8.5, 4.2); 7.54-7.71 м (3H, H-3',6',7'); 7.94 д (1H, H-4', *J* = 8.2); 8.10 д (1H, H-2', *J* = 8.2); 8.27 дд (1H, H-5', *J* = 7.3, 1.0); 8.79 д (1H, H-8', *J* = 8.7). Найдено, %: С 55.94; Н 4.24; N 4.37; S 10.04. С<sub>15</sub>Н<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S (323.79). Вычислено, %: С 55.64; Н 4.36; N 4.33; S 9.90.



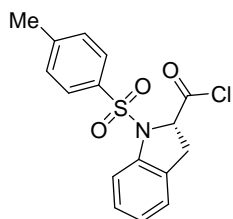
***N*-Метансульфонил-(S)-пролилхлорид (4d).** Выход 0.97 г (92%).

Бесцветный порошок. Т. пл. 59-62 °С (гексан–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D^{20}$  –67.4 (*c* 1.0, бензол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 2.00-2.12 м (2H, 2×H-4); 2.27-2.34 м (1H, H-3B); 2.44 дтд (1H, H-3A, *J* = 13.3, 9.1, 7.2); 3.02 с (3H, Me); 3.48 ддд (1H, H-5B, *J* = 9.3, 7.4, 5.1); 3.61 дт (1H, H-3A, *J* = 9.3, 7.4); 4.83 дд (1H, H-2, *J* = 9.0, 4.0). Найдено, %: С 34.20; Н 4.79; N 6.68. С<sub>6</sub>Н<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>S (211.67). Вычислено, %: С 34.05; Н 4.76; N 6.62.



***N*-трет-Бутилсульфонил-(S)-пролилхлорид (4е).** Выход 1.21 г

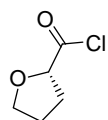
(95%). Бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.41 с (9H, *t*Bu); 1.97-2.07 м (2H, 2×H-4); 2.23 ддт (1H, H-3B, *J* = 13.2, 6.4, 3.8); 2.39 дк (1H, H-3A, *J* = 13.2, 8.4); 3.44-3.49 м (1H, H-5B); 3.79 дт (1H, H-5A, *J* = 9.7, 7.0); 4.98 дд (1H, H-2, *J* = 8.4, 3.8).



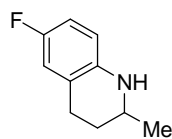
***N*-пара-Толуолсульфонил-(S)-индолин-2-карбонилхлорид**

**(5а).** Выход 1.61 г (96%). Бесцветный порошок. Т. пл. 123-125 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  +71.1 (*c* 0.94, бензол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 2.39 с (3H, Me); 3.24 дд (1H, H-3B, *J* = 16.7, 4.9); 3.34 дд (1H, H-3A, *J* = 16.7, 10.8); 5.05 дд (1H, H-2, *J* = 10.8, 4.9); 7.02-7.11 м (2H, Ar); 7.23-7.26 м (3H, Ar); 7.57-7.59 м (1H, Ar); 7.69 д (2H, Ts, *J* = 8.2). Найдено, %: С 57.15; Н 4.37; N 4.48.

$C_{16}H_{14}ClNO_3S$  (335.81). Вычислено: С 57.23; Н 4.20; N 4.17.



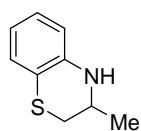
**(S)-Тетрагидрофуран-2-карбонилхлорид (5b).** Раствор (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (0.20 г, 1.72 ммоль) в оксалилхлориде (1.50 мл, 17.20 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона в течение 20 ч, упаривали, сушили в вакууме. Выход 0.16 г (70%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 1.94-2.03 м (2H, 2×H-4); 2.24 дддд (1H, H-3B,  $J = 13.1, 7.5, 6.7, 5.1$ ); 2.39 дтд (1H, H-3A,  $J = 13.1, 8.6, 7.0$ ); 4.00-4.07 м (2H, 2×H-5); 4.73 дд (1H, H-2,  $J = 8.6, 5.1$ ).



**(RS)-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (6d).** К раствору 2-метил-6-фторхинолина (2.0 г, 12.4 ммоль) в EtOH (40 мл) при перемешивании при 50 °С порциями добавляли металлический натрий (3.5 г). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч и оставляли на ночь при 20 °С, затем добавляли воду (100 мл) и HCl (конц.) (20 мл). Смесь упаривали до объема 110 мл, промывали бензолом (2 × 20 мл), затем подщелачивали NaOH до pH 9-10 и экстрагировали бензолом (3 × 20 мл). Органический слой сушили  $MgSO_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол). Выход 1.4 г (68%). Бесцветный порошок. Т. пл. 34-36 °С. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-*n*-MeOH 100: 1 : 1):  $\tau_{(R)-6d}$  5.8-6.0 мин,  $\tau_{(S)-6d}$  7.6-7.8 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 1.12 д (3H, Me,  $J = 6.3$ ); 1.39 дддд (1H, H-3B,  $J = 12.6, 11.3, 9.5, 5.2$ ); 1.82 ддт (1H, H-3A,  $J = 12.6, 5.8, 3.2$ ), 2.61 ддд (1H, H-4B,  $J = 16.7, 5.2, 3.7$ ); 2.72 ддд (1H, H-4A,  $J = 16.7, 11.3, 5.8$ ); 3.24 дкд (1H, H-2,  $J = 9.5, 6.3, 3.1$ ); 5.63 уш. с (1H, NH); 6.43 м (1H, H-8); 6.65-6.70 м (2H, H-5, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 21.88 (Me), 25.96 (C-4), 29.22 (C-3), 46.21 (C-2), 112.63 (d,  $^2J_{CF} = 22.0$ , C-7), 114.06 (d,  $^3J_{CF} = 7.4$ , C-8), 114.62 (d,  $^2J_{CF} = 21.2$ , C-5), 121.15 (d,  $^3J_{CF} = 6.8$ , C-4a), 141.60 (C-8a), 154.91 (d,  $^1J_{CF} = 230.8$ , C-6). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 32.50 (td,  $J = 9.1, 5.2$ , F-6). Найдено, %: С 72.63; Н 7.15; N 8.58; F 11.16.  $C_{10}H_{12}FN$  (165.21). Вычислено: С 72.70; Н 7.32; N 8.48; F 11.50.

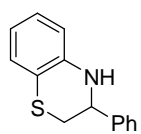
**3-Замещенные 3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотизаны 6e,f (общая методика).** Раствор 2-аминотиофенола (5.56 г, 44.4 ммоль) и хлорацетона (6e) или хлорацетофенона (6f) (44.4 ммоль) в  $Et_2O$  (90 мл) перемешивали при 20 °С в темноте в течение 24 ч, затем фильтровали. Фильтрат промывали 1 н. NaOH (2 × 40 мл) и водой (2 × 40 мл), сушили  $Na_2SO_4$  и упаривали. Остаток от упаривания и осадок, отфильтрованный из  $Et_2O$ , растворяли в смеси MeOH-*n*-AcOH 1:1 (120 мл). К раствору

порциями при перемешивании при  $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (10.49 г, 277 ммоль). Суспензию перемешивали при  $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч, затем упаривали в вакууме до половины объема, добавляли воду (300 мл). Смесь подщелачивали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до pH 8-9 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 60$  мл). Органический слой промывали водой ( $2 \times 75$  мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол (**6e**) или гексан–EtOAc 99 : 1 (**6f**)).



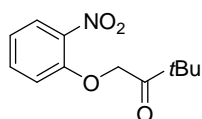
**(RS)-3-Метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин (6e).** Выход 2.22 г

(79%). Желтоватое масло. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1.5 : 1.5):  $\tau_{(R)-6e}$  12.6 мин,  $\tau_{(S)-6e}$  13.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): 1.31 д (3H, Me,  $J = 6.3$ ); 2.82 дд (1H, H-2B,  $J = 12.3, 8.1$ ); 2.88 дд (1H, H-2A,  $J = 12.3, 2.9$ ); 3.69 дкд (1H, H-3,  $J = 8.1, 6.3, 2.9$ ); 3.80 уш. с (1H, NH); 6.45 дд (1H, H-8,  $J = 7.9, 0.8$ ); 6.61 ддд (1H, H-6,  $J = 7.7, 7.6, 0.8$ ); 6.89 ддд (1H, H-7,  $J = 7.9, 7.6, 1.3$ ); 7.00 дд (1H, H-5,  $J = 7.7, 1.3$ ). Найдено,  $m/z$ : 166.0690  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 166.0685. (Bruker Daltonics серии micrOTOF-Q II)



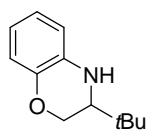
**(RS)-3-Фенил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин (6f).** Выход 2.42 г (24%).

Желтое масло, затвердевающее при хранении в желтоватый порошок. Т. пл.  $52-53\text{ }^{\circ}\text{C}$  (лит. т. пл.  $58-59\text{ }^{\circ}\text{C}$  [361]). ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 5:1):  $\tau_{(R)-6f}$  14.0 мин,  $\tau_{(S)-6f}$  15.0 мин. Спектры ЯМР идентичны опубликованным данным для амина (*S*)-**6f** [362]. Найдено, %: С 73.82; Н 5.81; N 5.91; S 14.40.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$  (227.32). Вычислено: С 73.97; Н 5.76; N 6.16; S 14.11.



**3,3-Диметил-1-(2-нитрофенокси)бутанон.** Хлорпинаколон (10.9 мл, 83

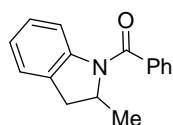
ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.94 г, 83 ммоль) и KI (1.85 г, 8.3 ммоль) добавляли к раствору 2-нитрофенола (11.6 г, 83 ммоль) в ацетоне (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $50-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч, затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме до половины объема и выливали в 250 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc. Выход 16.1 г (82%). Бесцветные кристаллы. Т. пл.  $63\text{ }^{\circ}\text{C}$  (лит. т. пл.  $54-55$  [85],  $63-64\text{ }^{\circ}\text{C}$  [86]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  аналогичен опубликованному ранее [85]. Найдено, %: С 60.55; Н 6.50; N 5.90.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (237.25). Вычислено, %: С 60.75; Н 6.37; N 5.90.



**(RS)-3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин (6g).** К

раствору 3,3-диметил-1-(2-нитрофенокси)бутанона (6.1 г, 26 ммоль) в *i*PrOH (60 мл) добавляли 5% Pd/C (0.61 г). Смесь перемешивали в атмосфере

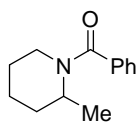
водорода (4 атм.) при 25 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc. Выход 4.67 г (94%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 83 °С (лит. т. пл. 68-69 [85], 79–80 °С [86]). ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 0.8 : 0.2):  $\tau_{(R)\text{-6g}}$  8.0 мин,  $\tau_{(S)\text{-6g}}$  15.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.95 с (9H, *t*Bu); 2.99 ддд (1H, H-3,  $J = 7.5, 2.8, 2.4$ ); 3.82 дд (1H, H-2B,  $J = 10.7, 7.5$ ); 4.14 ддд (1H, H-2A,  $J = 10.7, 2.8, 1.4$ ); 5.57 уш. с (1H, NH); 6.41 ддд (1H, H-7,  $J = 7.5, 7.5, 1.6$ ); 6.59-6.67 м (2H, H-6, H-8); 6.71 дд (1H, H-5,  $J = 7.9, 1.6$ ). Найдено, %: С 75.26; Н 8.91; N 7.43. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO (191.27). Вычислено, %: С 75.35; Н 8.96; N 7.32.



**(RS)-N-Бензоил-2-метилиндолин (Bz-6h).** К смеси 2-метилиндолина (**6h**) (213 мг, 1.6 ммоль) и КОН (134 мг, 2.4 ммоль) в воде (5 мл) добавляли бензоилхлорид (337 мг, 2.4 ммоль) при интенсивном перемешивании при 5 °С.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до 5 °С. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси EtOH–вода 8.0 : 1.5. Выход 265 мг (70%). Бесцветные иглы. Т. пл. 91-92 °С (лит. т. пл. 91.5 °С [363], 89-90 °С [364]). ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH, 40:1):  $\tau_{(S)\text{-Bz-6h}}$  17.5 мин;  $\tau_{(R)\text{-Bz-6h}}$  28.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.05 д (3H, Me,  $J = 6.9$ ); 2.61-2.65 м (1H, H-3B); 3.43 дд (1H, H-3A,  $J = 16.0, 8.9$ ); 4.55-4.65 м (1H, H-2); 7.00-7.04 м (2H, H-4, H-5); 7.05-7.13 м (1H, H-6); 7.29 д (1H, H-7,  $J = 7.4$ ); 7.47-7.55 м (5H, Ph). Найдено, %: С 80.84; Н 6.45; N 5.85. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO (237.30). Вычислено, %: С 80.98; Н 6.37; N 5.90.

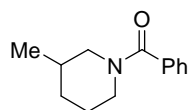
**Бензоилирование аминов б<sub>і</sub>,j (общая методика).** К раствору амина б<sub>і</sub> или б<sub>j</sub> (178 мг, 1.8 ммоль) в пиридине (3.5 мл) добавляли бензоилхлорид (380 мг, 2.7 ммоль). Через 2 ч к раствору добавляли CHCl<sub>3</sub> (5 мл) и промывали 4 н. HCl (3 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 2 н. NaOH (3 × 5 мл) и водой (3 × 5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали.



**(RS)-N-Бензоил-2-метилпиперидин (Bz-6i).** Выход 293 мг (80%) после перекристаллизации из гексана. Бесцветный порошок. Т. пл. 46-47 °С (лит. т. пл. 43-45 [365], 44-45 [366], 46-49 °С [367]). ВЭЖХ (Chiralpak AD,

гексан–*i*PrOH–MeOH 40 : 0.8 : 0.2):  $\tau_{(S)\text{-Bz-6i}}$  16.9 мин;  $\tau_{(R)\text{-Bz-6i}}$  18.3 мин (отнесение конфигурации на основании опубликованных данных ВЭЖХ [33]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.24 д (3H, Me,  $J = 6.8$ ); 1.43-1.53 м (2H, CH<sub>2</sub>); 1.65-1.72 м (4H,

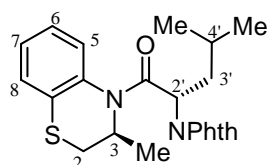
2×CH<sub>2</sub>); 2.85-3.15 м (1H, H-2); 3.40-5.20 м (2H, 2×H-6); 7.34-7.40 м (5H, Ph). Найдено, %: С 76.76; Н 8.55; N 6.95. С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>NO (203.28). Вычислено, %: С 76.81; Н 8.43; N 6.89.



**(RS)-N-Бензоил-3-метилпиперидин (Bz-6j).** Выход 183 мг (50%)

после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc). Бесцветное масло. ВЭЖХ ((S,S)-Whelk-O 1, гексан–iPrOH 10 : 1): τ<sub>(R)-Bz-6j</sub> 41.4 мин (левовращающий); τ<sub>(S)-Bz-6j</sub> 48.6 мин (правовращающий) ((S)-изомер является правовращающим, см. [368, 369]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 0.76-1.12 м (3H, Me); 1.12-1.22 м (1H); 1.38-1.82 м (3H); 1.83-1.89 м (1H); 2.40-2.67 м (1H); 2.78-2.96 м (1H); 3.55-3.72 м (1H); 4.48-4.60 м (1H); 7.36-7.41 м (5H, Ph). Найдено, %: С 76.75; Н 8.47; N 6.78. С<sub>13</sub>Н<sub>17</sub>NO (203.28). Вычислено, %: С 76.81; Н 8.43; N 6.89.

**Амиды 9, 12, 13a,b, 17a-e, 18a-d, 19a-e, 20a-d, 21a,b, 22c, 23c, 24c, 26.** Синтез из **рацемических аминов (общая методика).** К раствору амина (3.14 ммоль) в толуоле (соединения **17a-e, 18a-d, 19b-e, 20a-d, 22c, 23c, 26**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (соединения **9, 13a,b, 19a, 21a,b, 24c**) или MeCN (**12**) (16 мл) добавляли раствор соответствующего хлорангидрида (1.57 ммоль) в том же растворителе (16 мл) при +20 °С. Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали раствором HCl (1 н. в случае аминов **6a,b,h-j**; 4 н. в случае аминов **6c-g**) (3 × 50 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 70 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 70 мл) и водой (2 × 70 мл) (в случае реакции в MeCN перед промыванием к реакционной смеси добавляли EtOAc (25 мл)). Промытый органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Индивидуальные диастереомеры амидов и их смеси очищали перекристаллизацией или колоночной флеш-хроматографией на силикагеле.



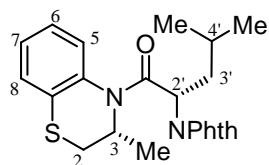
**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-фталоиллейцил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин [(S,S)-9].** Выход 295 мг (46%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc Бесцветные кристаллы.

Т. пл. 177-178 °С (гексан–EtOAc). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +382 (с 0.94, CHCl<sub>3</sub>).

*De* > 99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–H<sub>2</sub>O 9 : 1): τ 8.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.33 д (3H, Me-4', *J* = 6.6); 0.63 д (3H, Me-4', *J* = 6.6); 0.96 ддд (1H, H-3'В, *J* = 13.9, 9.8, 3.7); 1.03 д (3H, Me-3, *J* = 6.6); 1.28 м (1H, H-4'); 2.56 ддд (1H, H-3'А, *J* = 13.9, 12.0, 3.9); 2.76 дд (1H, H-2В, *J* = 12.5, 5.4); 3.39 дд (1H, H-2А, *J* = 12.5, 6.5); 5.08 кдд (1H, H-3, *J* = 6.6, 6.5, 5.4); 5.39 дд (1H, H-2', *J* = 12.0, 3.7); 7.29 тд (1H, H-7, *J* = 7.5, 1.5); 7.32 тд (1H, H-6, *J* = 7.5, 1.7); 7.42 дд (1H, H-8, *J* = 7.5, 1.7); 7.51 дд (1H,

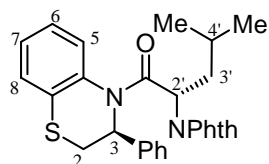
H-5,  $J = 7.5, 1.5$ ); 7.86 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 17.03, 19.51, 21.87, 24.17, 33.78, 34.85, 47.60, 51.91, 122.49 (2C), 125.51, 126.66, 127.28, 127.53, 130.88 (2C), 131.94, 134.03 (2C), 134.41, 167.66 (2C), 168.34. Найдено, %: С 67.50; Н 5.85; N 7.13; S 7.94.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (408.51). Вычислено, %: С 67.62; Н 5.92; N 6.86; S 7.85.



**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-фталойллейцил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин [(R,S)-9].** Выход 37 мг (5.7%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Аморфный порошок.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -215$  ( $c$  0.67,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De$  94.6%.

ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN– $\text{H}_2\text{O}$  9 : 1):  $\tau$  6.2 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.85 д (3H, Me-3,  $J = 6.6$ ); 0.91 д (3H, Me-4',  $J = 6.6$ ); 0.92 д (3H, Me-4',  $J = 6.6$ ); 1.44 м (1H, H-4'); 1.79 ддд (1H, H-3'В,  $J = 14.1, 9.0, 5.2$ ); 2.05 ддд (1H, H-3'А,  $J = 14.1, 8.5, 5.3$ ); 2.69 дд (1H, H-2В,  $J = 12.0, 4.0$ ); 3.30 дд (1H, H-2А,  $J = 12.0, 5.9$ ); 5.11 кдд (1H, H-3,  $J = 6.6, 5.9, 4.0$ ); 5.13 дд (1H, H-2',  $J = 9.0, 5.3$ ); 6.71 дд (1H, H-8,  $J = 7.8, 1.5$ ); 6.88 тд (1H, H-6,  $J = 7.7, 1.5$ ); 7.04 тд (1H, H-7,  $J = 7.7, 1.5$ ); 7.25 дд (1H, H-5,  $J = 7.9, 1.5$ ); 7.62 м (2H, Phth); 7.73 м (2H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 16.43, 21.38, 22.33, 23.75, 33.58, 38.10, 45.43, 48.88, 122.13 (2C), 125.41, 125.52, 125.95, 126.44, 129.10, 130.47 (2C), 133.52, 133.56 (2C), 165.35 (2C), 167.28. Найдено, %: С 67.77; Н 6.05; N 6.60; S 7.66.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (408.51). Вычислено, %: С 67.62; Н 5.92; N 6.86; S 7.85.

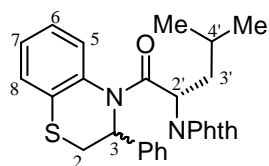


**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-фенил-4-(N'-фталойллейцил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин [(S,S)-12].** Выход 303 мг (41%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc от 9 : 1 к 7 : 3) и последующей перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc.

Бесцветный порошок. Т. пл. 184-185 °С (гексан–EtOAc).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +476$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN– $\text{H}_2\text{O}$  7 : 3):  $\tau$  26.6 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.31 д (3H, Me-4',  $J = 6.6$ ); 0.63 д (3H, Me-4',  $J = 6.7$ ); 0.99 ддд (1H, H-3'В,  $J = 13.8, 9.9, 3.5$ ); 1.22-1.32 м (1H, H-4'); 2.60 ддд (1H, H-3'А,  $J = 13.8, 12.0, 3.9$ ); 3.09 дд (1H, H-2В,  $J = 13.2, 8.0$ ); 3.70 дд (1H, H-2А,  $J = 13.2, 7.2$ ); 5.45 дд (1H, H-2',  $J = 12.0, 3.5$ ); 5.95 дд (1H, H-3,  $J = 8.0, 7.2$ ); 7.14-7.18 м (1H, Ph); 7.21-7.25 м (4H, Ph); 7.26-7.30 м (1H, H-7); 7.34-7.38 м (1H, H-6); 7.46 дд (1H, H-8,  $J = 7.7, 1.5$ ); 7.60 д (1H, H-5,  $J = 7.5$ ); 7.83-7.87 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 19.49, 21.86, 24.19, 33.84, 35.43, 51.96, 58.43, 122.51 (2C), 125.71 (2C), 126.30, 126.58, 126.66, 127.48, 127.76 (2C), 128.47, 130.85 (2C), 133.65, 134.04 (2C), 136.38, 139.18, 167.66 (2C),

169.07. Найдено, %: С 71.30; Н 5.64; N 5.81; S 6.81. C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (470.58). Вычислено, %: С 71.46; Н 5.57; N 5.95; S 6.81.



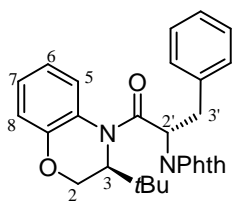
**3,4-Дигидро-3-фенил-4-(N'-фталоиллейцил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин (12) (смесь диастереомеров).** Выход 170 мг (23%)

после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc 9 : 1).

Желтоватый аморфный порошок. *R,S* / *S,S* 65 : 35. ВЭЖХ

(Phenomenex Luna C18, MeCN–H<sub>2</sub>O 7 : 3):  $\tau_{(R,S)-12}$  15.7 мин,  $\tau_{(S,S)-12}$  26.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): 0.31 д (1.05H, Me-4' (*S,S*), *J* = 6.6); 0.63 д (1.05H, Me-4' (*S,S*), *J* = 6.7); 0.92 д (1.95H, Me-4' (*R,S*), *J* = 6.6); 0.99 ддд (0.35H, H-3'В (*S,S*), *J* = 13.8, 9.9, 3.5); 1.22-1.32 м (0.35H, H-4' (*S,S*)); 1.41-1.49 м (0.65H, H-4' (*R,S*)); 1.84 ддд (0.65H, H-3'В (*R,S*), *J* = 14.1, 9.2, 5.1); 2.07 ддд (0.65H, H-3'А (*R,S*), *J* = 14.1, 8.7, 5.2); 2.60 ддд (0.35H, H-3'А (*S,S*), *J* = 13.8, 12.0, 3.9), 3.07-3.13 м (1H, H-2В); 3.58 дд (0.65H, H-2А (*R,S*), *J* = 12.9, 6.5); 3.70 дд (0.35H, H-2А (*S,S*), *J* = 13.2, 7.2); 5.25 дд (0.65H, H-2' (*R,S*), *J* = 9.2, 5.1); 5.45 дд (0.35H, H-2' (*S,S*), *J* = 12.0, 3.5), 5.95-6.00 м (1H, H-3); 6.68 дд (0.65H, H-8 (*R,S*), *J* = 7.8, 1.3); 6.83 ддд (0.65H, H-6 (*R,S*), *J* = 7.6, 7.6, 1.3); 7.02-7.09 м (1.3H, H-7 (*R,S*) и Ph (*R,S*)); 7.12-7.17 м (1.65H, Ph); 7.20-7.25 м (2.7H, Ph); 7.26-7.44 м (1.35H, H-5 (*R,S*), H-6 (*S,S*) и H-7 (*S,S*)); 7.46 дд (0.35H, H-8 (*S,S*), *J* = 7.7, 1.5); 7.59-7.63 м (1.65H, H-5 (*S,S*) и Phth (*R,S*)); 7.70-7.74 м (1.3H, Phth (*R,S*)); 7.83-7.87 м (1.4H, Phth (*S,S*)). Найдено, %: С 71.38; Н 5.69; N 5.93; S 6.80. C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (470.58). Вычислено, %: С 71.46; Н 5.57; N 5.95; S 6.81.



**(3*S*,2'*S*)-3-трет-Бутил-3,4-дигидро-4-(N'-фталоилфенилаланил)-2H-**

**[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-13a].** Выход 316 мг (43%) после

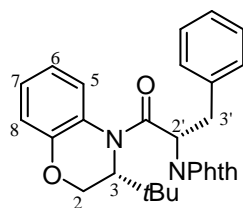
перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветные кристаллы. Т.

пл. 168-170 °C (гексан–EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} +365$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). *De* 99.4%.

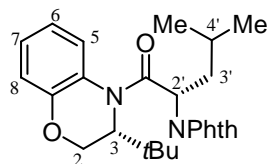
ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 100 : 1):  $\tau$  5.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): 0.80 с (9H, *t*Bu); 2.88 м (1H, H-3'В); 3.70 дд (1H, H-2В, *J* = 13.3, 12.3); 4.22 м (1H, H-3); 4.36 м (1H, H-2А); 4.60 м (1H, H-3'А); 6.00 м (1H, H-2'); 6.76 м (2H, Ph); 6.94 д (1H, H-8, *J* = 7.7); 7.06-7.16 м (4H, Ph и H-7); 7.25 дд (1H, H-6, *J* = 7.6, 7.6); 7.67 д (1H, H-5, *J* = 7.6); 7.88 м (4H, Phth). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 27.09 (3 C), 31.94, 34.45, 54.65, 56.25, 66.10, 117.11, 120.80, 123.30 (2 C), 124.29, 124.90, 126.68, 127.35, 127.99 (2 C), 128.39 (2 C), 130.75 (2 C), 134.92 (2 C), 136.53, 148.19, 168.01 (2 C), 168.25. Найдено, %: С 74.16; Н 6.05; N 6.00. C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (468.55). Вычислено, %: С 74.34;



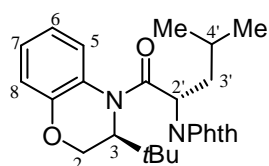
H 6.02; N 5.98.



**(3R,2'S)-3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-4-(N'-фталоилфенилаланил)-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-13a].** Выход 22 мг (3%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc 95 : 5; изомер, элюируемый первым). Желтоватое масло. *De* 98.0%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 100 : 1):  $\tau$  4.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 0.79 с (9H, *t*Bu); 3.18 дд (1H, H-3'В,  $J = 14.1, 9.6$ ); 3.56 дд (1H, H-3'А,  $J = 14.1, 5.3$ ); 4.15 дд (1H, H-2В,  $J = 11.4, 5.3$ ); 4.41 дд (1H, H-3,  $J = 5.3, 0.9$ ); 4.45 дд (1H, H-2А,  $J = 11.4, 0.9$ ); 5.68 дд (1H, H-2',  $J = 9.6, 5.3$ ); 6.27 дд (1H, H-8,  $J = 7.9, 1.5$ ); 6.62 ддд (1H, H-6,  $J = 7.7, 7.6, 1.5$ ); 6.67 ддд (1H, H-7,  $J = 7.9, 7.6, 1.6$ ); 7.09 м (5H, Ph); 7.20 дд (1H, H-5,  $J = 7.7, 1.6$ ); 7.52 м (2H, Phth); 7.66 м (2H, Phth). Найдено, %: С 74.10; Н 6.33; N 5.88.  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (468.55). Вычислено, %: С 74.34; Н 6.02; N 5.98.

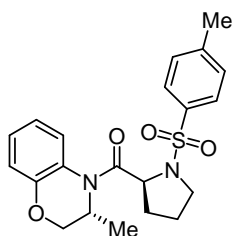


**(3R,2'S)-3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-4-(N'-фталоиллейцил)-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-13b].** Выход 41 мг (6%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc от 97 : 3 к 9 : 1; изомер, элюируемый первым). Бесцветный порошок. Т. пл. 118-120 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –282 ( $c$  0.22,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* 99.2%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 100 : 1):  $\tau$  4.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 0.76 с (9H, *t*Bu); 0.85 д (3H, Me-4',  $J = 6.6$ ); 0.98 д (3H, Me-4',  $J = 6.5$ ); 1.33-1.43 м (1H, H-4'); 1.74-1.88 м (1H, H-3'В); 1.95-2.04 м (1H, H-3'А); 4.08 дд (1H, H-2В,  $J = 11.5, 5.0$ ); 4.34 м (1H, H-3); 4.48 д (1H, H-2А,  $J = 11.5$ ); 5.48 дд (1H, H-2',  $J = 10.0, 4.3$ ); 6.25 м (1H, H-8); 6.68 м (2H, H-7 и H-6); 7.39 м (1H, H-5); 7.63-7.65 м (2H, Phth); 7.71-7.74 м (2H, Phth). Найдено, %: С 71.96; Н 7.13; N 6.22.  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  (434.54). Вычислено, %: С 71.87; Н 6.96; N 6.45.

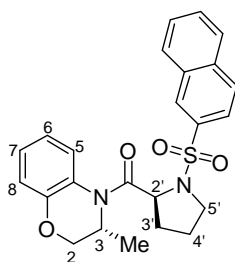


**(3S,2'S)-3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-4-(N'-фталоиллейцил)-2H-[1,4]бензоксазин [(S,S)-13b].** Выход 334 мг (49%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc от 97 : 3 к 9 : 1; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный порошок. Т. пл. 66-68 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +386 ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* 98.4%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 100 : 1):  $\tau$  5.3 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 0.40 д (3H, Me-4',  $J = 5.7$ ); 0.67 д (3H, Me-4',  $J = 6.6$ ); 0.79 с (9H, *t*Bu); 0.97-1.09 м (1H, H-3'В); 1.31-1.41 м (1H, H-4'); 2.56 ддд (1H, H-3'А,  $J = 13.6, 13.0, 2.2$ ); 4.23 дд (1H, H-2В,  $J = 11.8, 5.2$ ); 4.35 м (1H, H-3); 4.59 м (1H, H-2А); 5.79 м (1H, H-2'); 6.96 д (1H, H-8,  $J = 8.0$ ); 7.06 м (1H, H-7); 7.21 м (1H, H-6);

7.57 д (1H, H-5,  $J = 7.8$ ); 7.89-7.94 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.00, 22.70, 24.51, 27.06 (3 С), 34.36 (2 С), 51.73, 56.27, 66.26, 116.92, 120.79, 123.23 (2 С), 124.31, 125.02, 127.30, 131.12 (2 С), 134.80 (2 С), 148.33, 168.34 (2 С), 169.82. Найдено, %: С 71.86; Н 7.08; N 6.33.  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  (434.54). Вычислено, %: С 71.87; Н 6.96; N 6.45.

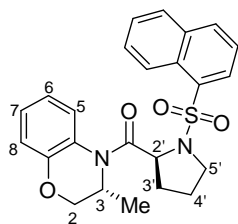


**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-17a].** Выход 258 мг (41%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. *De* 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  7.3 мин. Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  согласуются с литературными [72].



**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-17b].** Выход 219 мг (32%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 178-179 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -324$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  11.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-

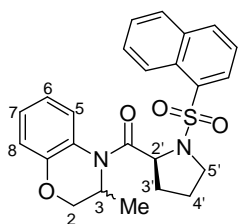
$d_6$ , 100 °С): 1.15 д (3H, Me,  $J = 6.9$ ); 1.59-1.68 м (1H, H-4'В); 1.96-2.18 м (3H, 2×H-3' и H-4'А); 3.42 ддд (1H, H-5'В,  $J = 9.7, 7.1, 6.0$ ); 3.52 дт (1H, H-5'А,  $J = 9.7, 6.6$ ); 4.19 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 1.8$ ); 4.23 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 2.8$ ); 4.71 дд (1H, H-2',  $J = 8.1, 4.3$ ); 4.79-4.87 м (1H, H-3); 6.82 ддд (1H, H-7,  $J = 8.2, 7.1, 1.3$ ); 6.98 дд (1H, H-8,  $J = 8.2, 1.3$ ); 7.16 ддд (1H, H-6,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$ ); 7.21-7.26 м (1H, H-5); 7.48-7.53 м (1H, нафтил); 7.61-7.70 м (2H, нафтил); 7.93-8.01 м (3H, нафтил); 8.06 с (1H, нафтил). Найдено, %: С 66.32; Н 5.48; N 6.39; S 7.56.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (436.53). Вычислено, %: С 66.04; Н 5.54; N 6.42; S 7.35.



**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(1-нафтилсульфонил)пролил]-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-17c].** Выход 212 мг (31%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный порошок. Т. пл. 114-117 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -278$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). *De*

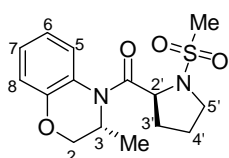
99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  7.7 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.10 д (3H, Me,  $J = 6.9$ ); 1.70-1.79 м (1H, H-4'В); 2.01-2.12 м (2H, H-3'В и H-4'А); 2.15-2.22 м (1H, H-3'А); 3.44-3.58 м (2H, 2×5'); 4.07 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 2.8$ ); 4.15 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.5$ ); 4.71-4.78 м (1H, H-3); 4.83 дд (1H, H-2',  $J = 8.3, 3.6$ ); 6.83 ддд (1H, H-6,  $J = 8.0, 7.4, 1.4$ ); 6.92 дд (1H, H-8,  $J = 8.2, 1.4$ ); 7.11 ддд (1H, H-7,  $J = 8.2, 7.4, 1.4$ ); 7.14-7.18 м (1H, H-5); 7.47 т (1H, нафтил,  $J = 7.8$ ); 7.53-7.62 м (2H,

нафтил); 7.86-7.88 м (1H, нафтил); 8.00-8.03 м (1H, нафтил); 8.15 дм (1H, нафтил,  $J = 8.2$ ); 8.57 дм (1H, нафтил,  $J = 8.5$ ). Найдено, %: С 66.36; Н 5.54; N 6.18; S 7.55.  $C_{24}H_{24}N_2O_4S$  (436.53). Вычислено, %: С 66.04; Н 5.54; N 6.42; S 7.35.



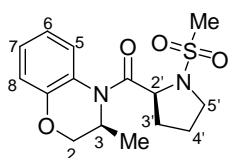
**3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(1-нафтилсульфонил)-(S)-пролил]-2H-[1,4]бензоксазин (17c)** (смесь диастереомеров). Выход 239 мг (32%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Бесцветный аморфный порошок.  $R,S/S,S$  64 : 36. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–

$iPrOH$  20 : 1):  $\tau_{(S,S)-18b}$  5.7 мин,  $\tau_{(R,S)-18b}$  7.7 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.10 д (1.92H, Me ( $R,S$ ),  $J = 6.9$ ); 1.11 д (1.08H, Me ( $S,S$ ),  $J = 6.9$ ); 1.70-1.85 м (1.36H, H-4'В ( $R,S$ ), 2×H-4' ( $S,S$ )); 1.96-2.12 м (2H, H-3'В ( $R,S$ ), 2×H-3' ( $S,S$ ), H-4'А ( $R,S$ )); 2.15-2.22 м (0.64H, H-3'А ( $R,S$ )); 3.45-3.58 м (2H, 2×H5'); 4.03-4.08 м (1H, H-2В); 4.15 дд (0.64H, H-2А ( $R,S$ ),  $J = 10.9, 1.5$ ); 4.19 дд (0.36H, H-2А ( $S,S$ ),  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.71-4.80 м (1H, H-3); 4.83 дд (0.64H, H-2' ( $R,S$ ),  $J = 8.4, 3.5$ ); 5.23 дд (0.36H, H-2' ( $S,S$ ),  $J = 7.8, 4.0$ ); 6.83 ддд (0.64H, H-6 ( $R,S$ ),  $J = 8.0, 7.5, 1.4$ ); 6.85-6.94 м (1.36H, H-6 ( $S,S$ ), H-8 ( $S,S$ ), H-8 ( $R,S$ )); 7.04-7.18 м (1.64H, H-5 ( $R,S$ ), H-7 ( $R,S$ ), H-7 ( $S,S$ )); 7.45-7.69 м (3.36H, м, H-5 ( $S,S$ ), нафтил); 7.87 д (0.64H, нафтил ( $R,S$ ),  $J = 7.5$ ); 8.00-8.06 м (1H, нафтил); 8.14-8.23 м (1.36H, нафтил); 8.57 д (0.64H, нафтил ( $R,S$ ),  $J = 8.4$ ); 8.73 д (0.36H, нафтил ( $S,S$ ),  $J = 8.5$ ). Найдено, %: С 68.32; Н 5.54; N 5.77.  $C_{24}H_{24}N_2O_4S \times \frac{1}{2}C_6H_6$  (475.58). Вычислено, %: С 68.19; Н 5.72; N 5.89.



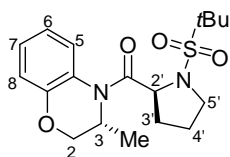
**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-метилсульфонилпролил)-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-17d]**. Выход 224 мг (44%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым).

Желтоватый порошок. Т. пл. 105-108 °С.  $[\alpha]_D^{20} -240$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан– $iPrOH$ –MeOH 100 : 8 : 2):  $\tau$  14.4 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.13 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.92-2.10 м (3H, H-3'В, 2×H-4'); 2.34-2.41 м (1H, H-3'А); 2.93 с (3H, с, Ms); 3.39-3.47 м (2H, 2×H5'); 4.14 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 2.8$ ); 4.19 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.7$ ); 4.68-4.72 м (1H, H-3); 4.75 дд (1H, H-2',  $J = 8.4, 4.0$ ); 6.85-6.90 м (2H, H-7 и H-8); 7.05 ддд (1H, H-6,  $J = 8.2, 7.3, 1.5$ ); 7.55-7.60 м (1H, H-5). Найдено, %: С 55.54; Н 6.28; N 8.45; S 9.92.  $C_{15}H_{20}N_2O_4S$  (324.40). Вычислено, %: С 55.54; Н 6.21; N 8.64; S 9.88.



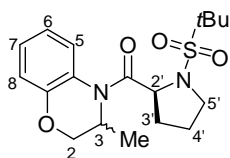
**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-метилсульфонилпролил)-2H-[1,4]бензоксазин [(S,S)-17d]**. Выход 66 мг (13%) после флеш-

хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Желтоватый порошок. Т. пл. 48-54 °С.  $[\alpha]_D^{20} +95.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 8 : 2):  $\tau$  9.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.12 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.81-1.94 м (2H, 2×H-4'); 1.98-2.06 м (1H, H-3'В); 2.11-2.18 м (1H, H-3'А); 2.95 с (3H, с, Ms); 3.43 т (2H, 2×H5', *J* = 6.8); 4.07 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 3.0); 4.20 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.7); 4.78 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 3.0, 1.7); 5.03 дд (1H, H-2', *J* = 8.4, 4.4); 6.85-6.91 м (2H, H-7 и H-8); 7.05 ддд (1H, H-6, *J* = 8.2, 7.3, 1.5); 7.63-7.67 м (1H, H-5). Найдено, %: С 55.97; Н 6.30; N 8.38; S 10.03. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (324.40). Вычислено, %: С 55.54; Н 6.21; N 8.64; S 9.88.



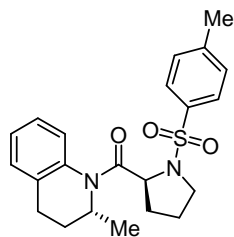
**(3*R*,2'*S*)-4-(*N'*-*tert*-Бутилсульфонилпропил)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-17e].** Выход 184 мг (32%) после перекристаллизации из EtOH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 109-110 °С.

$[\alpha]_D^{20} -190$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* 98.2%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  8.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.12 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.24 с (9H, *t*Bu); 1.85-2.14 м (3H, H-3'В, 2×H-4'); 2.32-2.41 м (1H, H-3'А); 3.50-3.63 м (2H, 2×H-5'); 4.13 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.8); 4.18 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.8); 4.67-4.75 м (1H, H-3); 4.92 дд (1H, H-2', *J* = 8.4, 3.6); 6.83-6.90 м (2H, H-7 и H-8); 7.02-7.07 м (1H, H-6); 7.48-7.57 м (1H, H-5). Найдено, %: С 58.57; Н 7.06; N 7.39; S 8.47. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (366.48). Вычислено, %: С 58.99; Н 7.15; N 7.64; S 8.75.

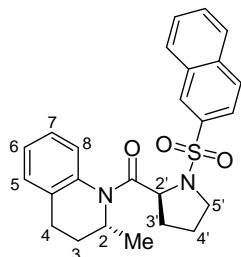


**4-(*N'*-*tert*-Бутилсульфонил-(*S*)-пропил)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин (17e)** (смесь диастереомеров). Выход 109 мг (19%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Бесцветное

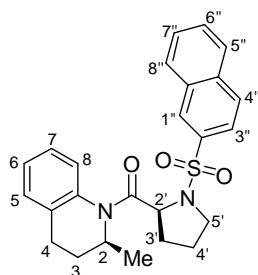
масло. *R,S* / *S,S* 70 : 30. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau_{(S,S)-18e}$  5.3 мин,  $\tau_{(R,S)-18e}$  8.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.10-1.16 м (3H, Me-3); 1.24 с (6.3H, *t*Bu (*R,S*)); 1.33 с (2.7H, *t*Bu (*S,S*)); 1.73-2.15 м (3.3H, 2×H3' (*S,S*), H-3'В (*R,S*), 2×H-4'); 2.32-2.41 м (0.7H, H-3'А (*R,S*)); 3.45-3.64 м (2H, м, 2×H-5'); 4.06 дд (0.3H, H-2В (*S,S*), *J* = 11.0, 3.2); 4.12-4.23 м (1.7H, 2×H-2 (*R,S*), H-2А (*S,S*)); 4.67-4.75 м (0.7H, H-3 (*R,S*)); 4.75-4.82 м (0.3H, H-3 (*S,S*)); 4.92 дд (0.7H, H-2' (*R,S*), *J* = 8.6, 3.6); 5.17 дд (0.3H, H-2' (*S,S*), *J* = 8.4, 3.6); 6.83-6.90 м (2H, H-7 и H-8); 7.03-7.07 м (1H, м, H-6); 7.48-7.57 м (0.7H, H-5 (*R,S*)); 7.61-7.64 м (0.3H, H-5 (*S,S*)). Найдено, %: С 59.18; Н 7.37; N 7.39; S 9.01. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (366.48). Вычислено, %: С 58.99; Н 7.15; N 7.64; S 8.75.



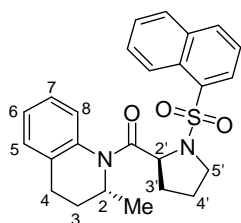
**(2R,2'S)-2-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R,S)-18a].** Выход 357 мг (57%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. *De* 99%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  6.4 мин. Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  согласуются с литературными [72].



**(2R,2'S)-2-Метил-4-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R,S)-18b].** Выход 273 мг (40%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 215-216 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –358 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  10.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.04 д (3H, Me,  $J = 6.5$ ); 1.28-1.35 м (1H, H-3B); 1.50-1.58 м (1H, H-4'В); 1.95-2.08 м (3H, H-4B, H-3'В, H-4'А); 2.38 ддт (1H, H-3А,  $J = 13.0, 7.7, 5.3$ ); 2.66-2.70 м (2H, H-4А, H-3'А); 3.33-3.39 м (1H, H-5'В); 3.46-3.53 м (1H, H-5'А); 4.38 дд (1H, H-2',  $J = 8.0, 4.4$ ); 4.73 секстет (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 6.98 д (1H, H-5,  $J = 7.8$ ); 7.17 тд (1H, H-6,  $J = 7.7, 1.6$ ); 7.28 тд (1H, H-7,  $J = 7.5, 1.2$ ); 7.32 дд (1H, нафтил,  $J = 8.5, 1.8$ ); 7.35-7.37 м (1H, H-8); 7.60-7.68 м (2H, нафтил); 7.87-7.93 м (3H, нафтил); 7.95-7.98 м (1H, нафтил). Найдено, %: С 69.26; Н 6.13; N 6.62; S 7.38.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (434.55). Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.

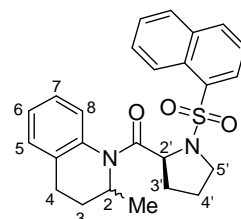


**(2S,2'S)-2-Метил-4-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S,S)-18b].** Выход 75 мг (11%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Бесцветный порошок. Т. пл. 144-146 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +192 (*c* 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* >99%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  7.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (3H, Me,  $J = 6.6$ ); 1.23-1.30 м (1H, H-3B); 1.48-1.57 м (3H, H-3'В, 2×H-4'); 1.81-1.90 м (1H, H-3'А); 2.31 ддт (1H, H-3А,  $J = 13.0, 7.7, 5.2$ ); 2.42 ддд (1H, H-4B,  $J = 15.0, 10.0, 5.2$ ); 2.62 дт (1H, H-4А,  $J = 15.0, 5.2$ ); 3.38-3.47 м (2H, 2×H-5'); 4.64 секстет (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 4.97 дд (1H, H-2',  $J = 7.7, 4.5$ ); 7.18 тд (1H, H-6,  $J = 7.5, 1.0$ ); 7.23 д (1H, H-5,  $J = 7.7$ ); 7.33 т (1H, H-7,  $J = 7.5$ ); 7.52 д (1H, H-8,  $J = 7.8$ ); 7.64-7.71 м (2H, H-6'', H-7''); 7.82 дд (1H, H-3'',  $J = 8.7, 1.8$ ); 8.01 д (1H, H-5'',  $J = 8.0$ ); 8.08 д (1H, H-4'',  $J = 8.7$ ); 8.13 д (1H, H-8'',  $J = 7.8$ ); 8.46 д (1H, H-1'',  $J = 1.8$ ). Найдено, %: С 69.25; Н 6.01; N 6.44; S 7.64.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (434.55). Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.



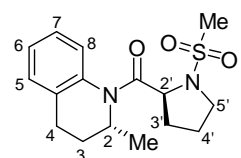
**(2*R*,2'*S*)-2-Метил-4-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R,S*)-18с].** Выход 252 мг (37%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым).

Бесцветный порошок. Т. пл. 146-150 °С.  $[\alpha]_D^{20} -271$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). *De* 98.2%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  7.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (3H, Me, *J* = 6.5); 1.25-1.32 м (1H, H-3В); 1.58-1.65 м (1H, H-4'В); 2.00-2.11 м (3H, 2×H-3' и H-4'А); 2.30 ддт (1H, H-3А, *J* = 13.0, 7.6, 5.4); 2.56 ддд (1H, H-4В, *J* = 15.0, 9.8, 5.3); 2.62 дт (1H, H-4А, *J* = 15.0, 5.4); 3.36-3.42 м (1H, H-5'В); 3.49-3.54 м (1H, H-5'А); 4.54 дд (1H, H-2', *J* = 8.0, 3.6); 4.67 секстет (1H, H-2, *J* = 6.9); 6.96 д (1H, нафтил, *J* = 7.7); 7.18 тд (1H, H-6, *J* = 7.5, 1.5); 7.23 тд (1H, H-7, *J* = 7.5, 1.3); 7.29 д (1H, H-5, *J* = 7.5); 7.42 т (1H, нафтил, *J* = 7.8); 7.51 ддд (1H, нафтил, *J* = 8.5, 7.0, 1.4); 7.58 ддд (1H, нафтил, *J* = 8.1, 7.0, 1.4); 7.71 д (1H, H-8, *J* = 7.5); 7.99 дм (1H, нафтил, *J* = 8.2); 8.12 дм (1H, нафтил, *J* = 8.2); 8.46 д (1H, нафтил, *J* = 8.6). Найдено, %: С 68.93; Н 5.94; N 6.36; S 7.54. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (434.55). Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.



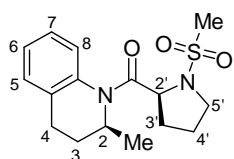
**2-Метил-4-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (18с) (смесь диастереомеров).** Выход 300 мг (44%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc).

Бесцветный аморфный порошок. *R,S* / *S,S* 52 : 48. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau_{(S,S)-17b}$  6.6 мин,  $\tau_{(R,S)-17b}$  7.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.98 д (1.44H, Me (*S,S*), *J* = 6.5); 1.02 д (1.56H, Me (*R,S*), *J* = 6.5); 1.24-1.32 м (1H, H-3В); 1.52-1.66 м (1.96H, H3'В (*S,S*), H-4'В (*R,S*), 2×H-4' (*S,S*)); 1.85-1.92 м (0.48H, H-3'А (*S,S*)); 2.00-2.11 м (1.56H, 2×H-3' (*R,S*), H-4'А пролин (*R,S*)); 2.25-2.34 м (1H, H-3А); 2.38-2.46 м (0.48H, H-4В (*S,S*)); 2.53-2.65 м (1.52H, 2×H-4 (*R,S*), H-4А (*S,S*)); 3.37-3.54 м (2H, 2×H5'); 4.54 дд (0.52H, H-2' (*R,S*), *J* = 7.8, 3.6); 4.58-4.71 м (1H, H-2); 5.13 дд (0.48H, H-2' (*S,S*), *J* = 8.2, 3.9); 6.96 д (0.52H, нафтил (*R,S*), *J* = 8.0); 7.15-7.71 м (7H, Ar); 7.98-8.24 м (2.48H, нафтил); 8.46 д (0.52H, нафтил (*R,S*), *J* = 8.6); 8.76 д (0.48H, нафтил (*S,S*), *J* = 8.4). Найдено, %: С 69.13; Н 6.02; N 6.41; S 7.36. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (434.55). Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.



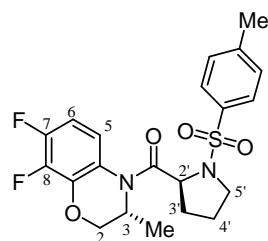
**(2*R*,2'*S*)-2-Метил-4-(*N'*-метилсульфонилпролил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R,S*)-18d].** Выход 86 мг (17%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым).

Бесцветный порошок. Т. пл. 130-132 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –334 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  11.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.26-1.34 м (1H, H-3B); 1.86-1.93 м (1H, H-4'В); 2.07-2.15 м (2H, H-3'В и H-4'А); 2.27-2.35 м (2H, H-3А и H-3'А); 2.51-2.63 м (2H, 2×H-4); 2.73 с (3H, Ms); 3.36 ддд (1H, H-5'В, *J* = 9.2, 7.3, 5.7); 3.42 дт (1H, H-5'А, *J* = 9.2, 6.7); 4.42 дд (1H, H-2', *J* = 8.3, 3.8); 4.69 секстет (1H, H-2, *J* = 6.8); 7.12-7.23 м (4H, H-5, H-6, H-7, H-8). Найдено, %: С 59.49; Н 7.00; N 8.74; S 9.98. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (322.42). Вычислено, %: С 59.60; Н 6.88; N 8.69; S 9.94.



**(2S,2'S)-2-Метил-4-(N'-метилсульфонилпропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S,S)-18d].** Выход 40 мг (8%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым).

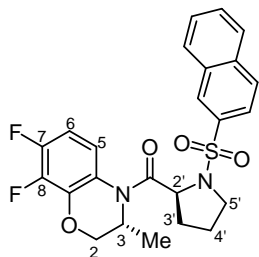
Бледно-желтое масло.  $[\alpha]_D^{20}$  +198 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). *De* 96.2%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  8.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (3H, Me-2, *J* = 6.6); 1.26-1.34 м (1H, H-3B); 1.57-1.63 м (1H, H-4'В); 1.76-1.96 м (3H, 2×H-3' и H-4'А); 2.30 ддт (1H, H-3А, *J* = 13.1, 7.5, 5.5); 2.42-2.50 м (1H, H-4B); 2.64 дт (1H, H-4А, *J* = 15.0, 5.4); 2.94 с (3H, Ms); 3.35-3.43 м (2H, 2×H-5'); 4.68 дк (1H, H-2, *J* = 7.5, 6.6); 4.93 дд (1H, H-2', *J* = 8.2, 4.2); 7.15 тд (1H, H-6, *J* = 7.4, 1.2); 7.20-7.24 м (2H, H-5 и H-7); 7.37-7.39 м (1H, H-8). Найдено, %: С 59.84; Н 7.07; N 8.42; S 9.83. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (322.42). Вычислено, %: С 59.60; Н 6.88; N 8.69; S 9.94.



**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонилпропил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-19a].** Выход 425 мг (62%) После перекристаллизации из EtOH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 195-196 °С (лит. .т. пл. 194-196 °С [370]).  $[\alpha]_D^{20}$  –271 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>) (лит.  $[\alpha]_D^{20}$  –277.2 (*c* 2.04, CHCl<sub>3</sub>) [370]).

*De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  9.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.16 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.61-1.70 м (1H, H-4'В); 1.95-2.06 м (2H, H-3'В и H-4'А); 2.09-2.18 м (1H, м, H-3'А); 2.37 с (3H, Ts); 3.29-3.35 м (1H, H-5'В); 3.40-3.46 м (1H, H-5'А); 4.22 дд (1H, H-2B, *J* = 10.9, 2.8); 4.35 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.3); 4.60 дд (1H, H-2', *J* = 8.3, 4.0); 4.79-4.86 м (1H, H-3); 6.88 ддд (1H, H-6, *J* = 9.8, 9.8, 8.3); 7.20-7.25 м (1H, H-5); 7.29-7.32 м (2H, Ts); 7.43-7.45 м (2H, Ts). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.4-2.5 м (1F, F-8); 21.3-21.6 м (1F, м, F-7). Найдено, %: С 57.71; Н 5.06; F 8.48; N 6.37; S 7.35. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (436.47). Вычислено, %: С 57.79; Н

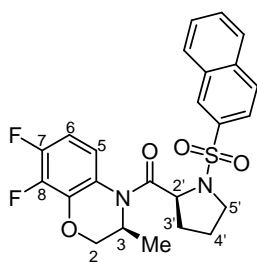
5.08; F 8.71; N 6.42; S 7.35.



**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-19b].** Выход 364 мг (49%)

после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный порошок. Т. пл. 203-204 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –242 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH

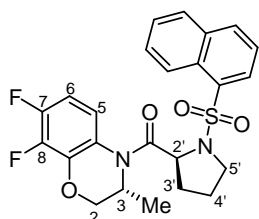
10 : 1):  $\tau$  9.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.18 д (3H, Me, *J* = 6.9); 1.64-1.73 м (1H, H-4'В); 1.98-2.05 м (2H, H-3'В и H-4'А); 2.11-2.20 м (1H, H-3'А); 3.42-3.55 м (2H, 2×H-5'); 4.25 дд (1H, H-2В, *J* = 10.8, 2.9); 4.36 дд (1H, H-2А, *J* = 10.8, 1.4); 4.68 дд (1H, H-2', *J* = 8.3, 4.0); 4.80-4.87 м (1H, H-3); 6.79 тд (1H, H-6, *J* = 9.7, 8.2); 7.15-7.22 м (1H, H-5); 7.59-7.71 м (3H, нафтил); 7.96-8.04 м (3H, нафтил); 8.15 с (1H, нафтил). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.5-2.6 м (1F, F-8); 21.3-21.8 м (1F, F-7). Найдено, *m/z*: 473.1348 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, *m/z*: 473.1341.



**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S,S)-19b].** Выход 37 мг (5%) после

флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Бесцветный порошок. Т. пл. 161-162 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  +90.0 (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). *De* 98.6%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  5.7

мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.17 д (3H, Me, *J* = 6.9); 1.64-1.73 м (1H, H-4'В); 1.79-1.86 м (1H, H-4'А); 1.93-2.04 м (2H, 2×H-3'); 3.42 ддд (1H, H-5'В, *J* = 13.1, 9.7, 6.2); 3.44 ддд (1H, H-5'А, *J* = 13.1, 9.8, 6.5); 4.18 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.9); 4.41 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.5); 4.89 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 3.0, 1.6); 5.07 дд (1H, H-2', *J* = 8.1, 4.3); 6.93 тд (1H, H-6, *J* = 9.8, 8.2); 7.56 ддд (1H, H-5, *J* = 9.5, 5.3, 2.5); 7.63-7.71 м (2H, нафтил); 7.85 дд (1H, нафтил, *J* = 8.7, 1.8); 8.01 д (1H, нафтил, *J* = 8.1); 8.09 д (1H, нафтил, *J* = 8.7); 8.12 д (1H, нафтил, *J* = 8.0); 8.45 д (1H, нафтил, *J* = 1.8). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.3-2.4 м (1F, F-8); 21.1-21.3 м (1F, F-7). Найдено, %: С 60.85; Н 4.40; F 7.80; N 5.96; S 7.01. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (472.50). Вычислено, %: С 61.01; Н 4.69; F 8.04; N 5.93; S 6.79.

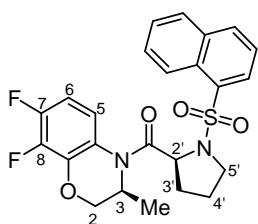


**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(1-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R,S)-19c].** Выход 319 мг (43%)

после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный порошок. Т. пл. 146-149 °С.  $[\alpha]_D^{20}$

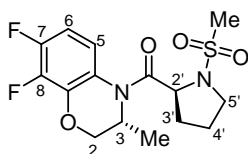


–203 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 20 : 1): τ 12.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.13 д (3H, Me, *J* = 6.9); 1.74-1.84 м (1H, H-4'В); 1.99-2.09 м (2H, H-3'В и H-4'А); 2.17-2.25 м (1H, H-3'А); 3.48-3.57 м (2H, 2×H-5'); 4.08 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.8); 4.36 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.4); 4.72-4.77 м (1H, H-3); 4.80 дд (1H, H-2', *J* = 8.4, 3.5); 6.82 ддд (1H, H-6, *J* = 9.8, 9.6, 8.2); 7.05-7.11 м (1H, H-5); 7.52 т (1H, нафтил, *J* = 7.8); 7.57-7.64 м (2H, нафтил); 7.96 д (1H, нафтил, *J* = 7.7); 8.03-8.05 м (1H, нафтил); 8.18 дм (1H, нафтил, *J* = 8.2); 8.59 д (1H, нафтил, *J* = 8.4). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.4-2.6 м (1F, F-8); 21.2-21.5 м (1F, F-7). Найдено, %: С 61.09; Н 4.79; F 7.74; N 5.81; S 6.95. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (472.50). Вычислено, %: С 61.01; Н 4.69; F 8.04; N 5.93; S 6.79.



**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-19c].** Выход 45 мг (6%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Желтоватый порошок. Т. пл. 66-69 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +39.1 (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

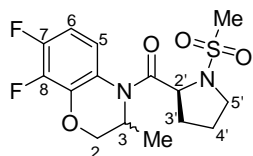
*De* 98.4%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 20 : 1): τ 7.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.14 д (3H, Me, *J* = 6.9); 1.75-1.83 м (1H, H-4'В); 1.84-1.89 м (1H, H-4'А); 1.97-2.04 м (1H, H-3'В); 2.07-2.14 м (1H, H-3'А); 3.44-3.49 м (2H, 2×H-5'); 4.11 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.9); 4.38 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.5); 4.83 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 2.9, 1.5); 5.18 дд (1H, H-2', *J* = 8.3, 4.0); 6.89 тд (1H, H-6, *J* = 9.8, 8.3); 7.50 ддд (1H, H-5, *J* = 9.5, 5.4, 2.4); 7.61-7.68 м (3H, нафтил); 8.03-8.05 м (1H, нафтил); 8.18-8.21 м (2H, нафтил); 8.71 дм (1H, нафтил, *J* = 8.6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.36-2.48 м (1F, F-8); 21.15-21.25 м (1F, F-7). Найдено, %: С 60.82; Н 4.95; N 5.59. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (472.50). Вычислено, %: С 61.01; Н 4.69; N 5.93.



**(3*R*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-метилсульфонилпролил)-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-19d].** Выход 215 мг (38%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Желтоватый порошок. Т. пл. 73-77 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –178 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

*De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 5 : 1): τ 16.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.16 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.92-2.09 м (3H, H-3'В и 2×H-4'); 2.31-2.40 м (1H, H-3'А); 2.87 с (3H, Ms); 3.39-3.47 м (2H, 2×H-5'); 4.21 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.9); 4.35 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.4); 4.71-4.76 м (2H, H-2' и H-3); 6.88 ддд (1H, H-6, *J* = 10.1, 9.6, 8.1); 7.45-7.53 м (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.2-2.3 м

(1F, F-8); 21.0-21.1 м (1F, F-7). Найдено,  $m/z$ : 361.1032  $[M+H]^+$ .  $C_{15}H_{19}F_2N_2O_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 361.1028 (1200 Infinity).



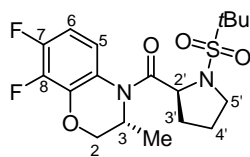
**3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-метилсульфонил-(*S*)-пролил)-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (19d)** (смесь диастереомеров). Выход

170 мг (30%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc).

Желтый аморфный порошок.  $R,S / S,S$  68 : 32. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si,

гексан–*i*PrOH 5 : 1):  $\tau_{(S,S)-21d}$  10.3 мин,  $\tau_{(R,S)-21d}$  16.8 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.14–1.18 м (3H, Me-3); 1.85-2.09 м (3H, H-3'В и 2×H-4'); 2.15-2.24 м (0.32H, H-3'А (*S,S*)); 2.31-2.40 м (0.68H, H-3'А (*R,S*)); 2.87 с (2.04H, Ms (*R,S*)); 2.94 с (0.96H, Ms (*S,S*)); 3.39-3.47 м (2H, 2×H-5'); 4.12 дд (0.32H, H-2В (*S,S*),  $J = 11.0, 2.9$ ); 4.21 дд (0.68H, H-2В (*R,S*),  $J = 11.0, 2.9$ ); 4.34-4.39 м (1H, H-2А); 4.71-4.76 м (1.36H, H-2' (*R,S*) и H-3 (*R,S*)); 4.85 кдд (0.32H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.8, 2.9, 1.4$ ); 4.99 дд (0.32H, H-2' (*S,S*),  $J = 8.3, 4.4$ ); 6.85-6.92 м (1H, H-6); 7.47-7.53 м (1H, H-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °C): 2.2-2.3 м (1F, F-8); 20.9-21.1 м (1F, F-7). Найдено, %: С 50.00; Н 5.17; F 10.37; N 7.73.  $C_{15}H_{18}F_2N_2O_4S$  (360.38). Вычислено, %: С 49.99; Н 5.03; F 10.54; N 7.77.

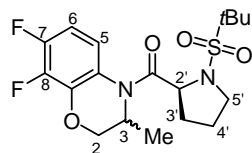
**(3*R*,2'*S*)-4-(*N'*-*т*рет-Бутилсульфонилпролил)-3,4-дигидро-3-**



**метил-7,8-дифтор-*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-19e]**. Выход 152 мг (24%) после перекристаллизации из EtOH. Бесцветные кристаллы. Т.

пл. 162-164 °C.  $[\alpha]_D^{20} -172$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ).  $De$  99.4%. ВЭЖХ (Reprosil

100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  13.6 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.15 д (3H, 3-Me,  $J = 6.8$ ); 1.26 с (9H, *t*Bu); 1.85-2.12 м (3H, H-3'В и 2×H-4'); 2.31-2.41 м (1H, H-3'А); 3.48-3.62 м (2H, 2×H-5'); 4.20 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 2.8$ ); 4.34 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.4$ ); 4.72-4.78 м (1H, H-3); 4.87 дд (1H, H-2',  $J = 8.2, 3.6$ ); 6.87 ддд (1H, H-6,  $J = 10.1, 9.6, 8.2$ ); 7.38-7.50 м (1H, H-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °C): 2.3-2.4 м (1F, F-8); 20.9-21.2 м (1F, F-7). Найдено, %: С 53.66; Н 6.10; F 9.54; N 6.69; S 7.83.  $C_{18}H_{24}F_2N_2O_4S$  (402.46). Вычислено, %: С 53.72; Н 6.01; F 9.44; N 6.96; S 7.97.

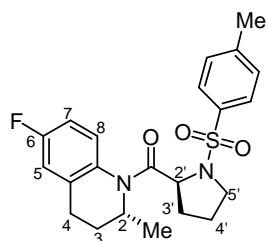


**4-(*N'*-*т*рет-Бутилсульфонил-(*S*)-пролил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (19e)** (смесь диастереомеров). Выход

120 мг (19%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc).

Бесцветное масло.  $R,S / S,S$  65 : 35. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau_{(S,S)-21e}$  7.0 мин,  $\tau_{(R,S)-21e}$  13.6 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.13–1.16 м (3H, Me-3); 1.26 с (5.85H, *t*Bu (*R,S*)); 1.32 с (3.15H, *t*Bu (*S,S*)); 1.78-2.25 м (3.35H, 2×H-3' (*S,S*),

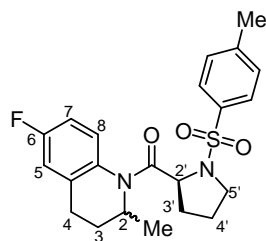
H-3'В (*R,S*), 2×H-4'); 2.32-2.40 м (0.65H, H-3'А (*R,S*)); 3.45-3.63 м (2H, 2×H-5'); 4.11 дд (0.35H, H-2В (*S,S*), *J* = 11.1, 2.9); 4.20 дд (0.65H, H-2В (*R,S*), *J* = 11.0, 2.8); 4.34 дд (0.65H, H-2А (*R,S*), *J* = 11.0, 1.4); 4.38 дд (0.35H, H-2А (*S,S*), *J* = 11.1, 1.5); 4.72-4.78 м (0.65H, H-3 (*R,S*)); 4.80-4.89 м (1H, H-3 (*S,S*) и H-2' (*R,S*)); 5.10 дд (0.35H, H-2' (*S,S*), *J* = 8.3, 3.7); 6.84-6.93 м (1H, H-6); 7.40-7.53 м (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 2.3-2.5 м (1F, F-8); 20.9-21.3 м (1F, F-7). Найдено, %: С 53.90; Н 6.19; F 9.63; N 6.73; S 8.21. С<sub>18</sub>Н<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (402.46). Вычислено, %: С 53.72; Н 6.01; F 9.44; N 6.96; S 7.97.



**(2*R*,2'*S*)-2-метил-4-(*N'*-пара-толуолсульфонилпропил)-6-**

**фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R,S*)-20а].** Выход 209 мг (32%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 188-190 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –340 (*c* 1.1, СНCl<sub>3</sub>). *De* 98.6%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1): τ 20.1 мин. Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.03 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.26-1.35 м (1H, H-3В); 1.50-1.58 м (1H, H-4'В); 1.96-2.07 м (3H, 2×H-3', H-4'А); 2.32-2.40 м (4H, H-3А и Ts); 2.63-2.68 м (2H, 2×H-4); 3.22-3.28 м (1H, H-5'В); 3.38-3.43 м (1H, H-5'А); 4.24 дд (1H, H-2', *J* = 7.4, 4.6); 4.71 ддк (1H, H-2, *J* = 7.0, 6.8, 6.5); 7.00 ддд (1H, H-7, *J* = 8.7, 8.7, 2.8); 7.04 дд (1H, H-8, *J* = 8.6, 5.2); 7.15 дд (1H, H-5, *J* = 9.0, 2.8); 7.19-7.24 м (4H, Ts). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 45.9-46.1 м (1F, F-6). Найдено, %: С 63.38; Н 6.16; F 4.43; N 6.73; S 7.82. С<sub>22</sub>Н<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (416.51). Вычислено, %: С 63.44; Н 6.05; F 4.56; N 6.73; S 7.70.

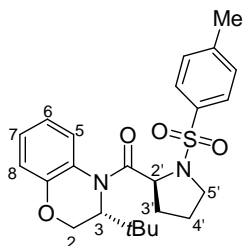


**2-метил-4-(*N'*-пара-толуолсульфонил-(*S*)-пропил)-6-фтор-**

**1,2,3,4-тетрагидрохинолин (20а) (смесь диастереомеров).** Выход 163 мг (25%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Аморфный порошок. *S,S* / *R,S* 65 : 35. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1): τ(*S,S*)-<sub>19</sub> 17.3 мин, τ(*R,S*)-<sub>19</sub> 20.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400

МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (1.95H, Me-2 (*S,S*), *J* = 6.6); 1.03 д (1.05H, Me-2 (*R,S*), *J* = 6.5); 1.26-1.35 м (1H, H-3В); 1.50-1.65 м (2.3H, H-3'В (*S,S*), H-4'В (*R,S*), 2×H-4' (*S,S*)); 1.82-1.90 м (0.65H, H-3'А (*S,S*)); 1.96-2.07 м (1.05H, 2×H-3' (*R,S*), H-4'А (*R,S*)); 2.26-2.50 м (4.65H, Ts, H-3А, H-4В (*S,S*)); 2.62-2.70 м (1.35H, 2×H-4 (*R,S*), H-4А (*S,S*)); 3.22-3.28 м (0.35H, H-5'В (*R,S*)); 3.29 ддд (0.65H, H-5'В (*S,S*), *J* = 9.8, 6.8, 3.9); 3.36 ддд (0.65H, H-5'А (*S,S*), *J* = 9.8, 7.7, 5.6); 3.38-3.43 м (0.35H, H-5'А (*R,S*)); 4.21-4.25 м (0.35H, H-2' (*R,S*)); 4.66 ддк (0.65 H, H-2 (*S,S*), *J* = 6.9, 6.8, 6.6); 4.68-4.75 м (0.35H, H-2 (*R,S*)); 4.55 дд (0.65H, H-2' (*S,S*), *J* = 8.6, 3.9); 7.00 ддд (0.35H, H-7 (*R,S*), *J* = 8.7, 8.7, 2.8); 7.03-7.07 м (1H, H-5

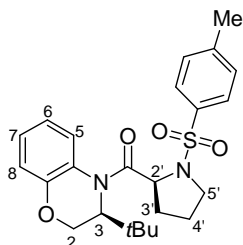
(*S,S*) и Н-8 (*R,S*)); 7.10 ддд (0.65Н, Н-7 (*S,S*),  $J = 8.7, 8.7, 2.9$ ); 7.15 дд (0.35Н, Н-5 (*R,S*),  $J = 9.0, 2.8$ ); 7.19-7.24 м (1.4Н, Ts (*R,S*)); 7.36-7.38 м (1.3Н, Ts (*S,S*)); 7.45 дд (0.65Н, Н-8 (*S,S*),  $J = 8.7, 5.2$ ); 7.69-7.71 м (1.3Н, Ts (*S,S*)). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 45.9-46.1 м (0.35F, F-6 (*R,S*)); 46.1-46.3 м (0.65F, F-6 (*S,S*)). Найдено, %: С 63.55; Н 6.14; F 4.34; N 6.61; S 7.43.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$  (416.51). Вычислено, %: С 63.44; Н 6.05; F 4.56; N 6.73; S 7.70.



**(3*R*,2'*S*)-3-*tert*-Бутил-4-(*N'*-*tert*-бутилсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-20*b*].** Выход 118 мг (17%)

после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 182-184 °С.  $[\alpha]_D^{20} -440$  ( $c$  0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Reprosil 100 Si,

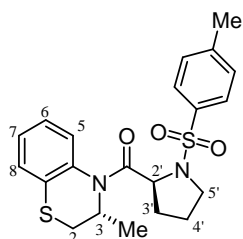
гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  9.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.85 с (9Н, *t*Bu); 1.53-1.63 м (1Н, Н-4'В); 1.98-2.16 м (3Н, 2×Н-3' и Н-4'А); 2.34 с (3Н, Ts); 3.21-3.29 м (1Н, Н-5'В); 3.40-3.48 м (1Н, Н-5'А); 4.26-4.33 м (1Н, Н-2В); 4.43-4.48 м (1Н, Н-3); 4.56-4.63 м (2Н, Н-2А и Н-2'); 6.87-6.93 м (2Н, Н-7 и Н-8); 6.97-6.99 м (1Н, Н-5); 7.07-7.25 м (5Н, Н-6 и Ts). Найдено,  $m/z$ : 443.1999  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 443.2005.



**(3*R*,2'*S*)-3-*tert*-Бутил-4-(*N'*-*tert*-бутилсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-20*b*].** Выход 28 мг (4%) после

флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 136-138 °С.  $[\alpha]_D^{20} +156$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De > 97.0\%$ . ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–

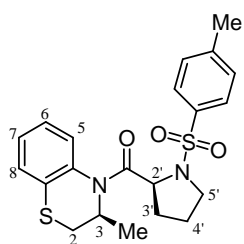
*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  6.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.83 с (9Н, *t*Bu); 1.56-1.70 м (3Н, 2×Н-4' и Н-3'В); 1.85-1.93 м (1Н, Н-3'А); 2.38 с (3Н, Ts); 3.31-3.41 м (2Н, 2×Н-5'); 4.20 дд (1Н, Н-2В,  $J = 11.8, 5.2$ ); 4.39 дд (1Н, Н-3,  $J = 5.2, 1.6$ ); 4.54 дд (1Н, Н-2А,  $J = 11.8, 1.6$ ); 5.13 дд (1Н, Н-2',  $J = 8.5, 3.6$ ); 6.84 дд (1Н, Н-8,  $J = 8.0, 1.3$ ); 6.97 дд (1Н, Н-7,  $J = 8.0, 7.7, 1.4$ ); 7.10 ддд (1Н, Н-6,  $J = 8.1, 7.7, 1.3$ ); 7.37-7.39 м (2Н, Ts); 7.51 дд (1Н, Н-5,  $J = 8.1, 1.4$ ); 7.70-7.73 м (2Н, Ts). Найдено, %: С 65.06; Н 6.99; N 6.25; S 7.21.  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (442.57). Вычислено, %: С 65.13; Н 6.83; N 6.33; S 7.24.



**(3*R*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-*пара*-толуолсульфонилпролил)-2*H*-[1,4]бензотиазин [(*R,S*)-20*c*].** Выход

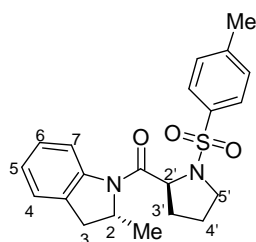
425 мг (65%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc;

изомер, элюируемый вторым). Желтоватый порошок. Т. пл. 159-162 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –250 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  9.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.05 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.50-1.57 м (1H, H-3'В); 1.95-2.03 м (2H, 2×H<sup>4'</sup>); 2.04-2.10 м (1H, H-3'А); 2.33 с (3H, Ts); 2.84 дд (1H, H-2В, *J* = 12.1, 3.8); 3.23 дт (1H, H-5'В, *J* = 9.6, 6.8); 3.43 дт (1H, H-5'А, *J* = 9.6, 6.2); 3.46 дд (1H, H-2А, *J* = 12.1, 5.2); 4.18 дд (1H, H-2', *J* = 7.9, 5.0); 5.22 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 5.2, 3.8); 6.99 дд (1H, H-8, *J* = 7.9, 1.3); 7.10 (1H, H-7, *J* = 7.9, 7.4, 1.4, H-7); 7.18-7.23 м (4H, Ts); 7.24 ддд (1H, H-6, *J* = 7.9, 7.4, 1.3); 7.35 дд (1H, H-5, *J* = 7.9, 1.4). Найдено, %: С 60.36; Н 5.82; N 7.00; S 15.43. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (416.56). Вычислено, %: С 60.55; Н 5.81; N 6.72; S 15.39.

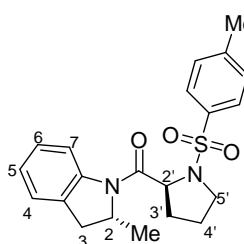


**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонилпропил)-2H-[1,4]бензотиазин [(S,S)-20c].** Выход 111 мг (17%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc; изомер, элюируемый первым). Желтоватый порошок. Т. пл. 128-130 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  +132 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  4.3 мин.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.03 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.39-1.55 м (3H, H-3'В и 2×H-4'); 1.77-1.85 м (1H, H-3'А); 2.38 с (3H, Ts); 2.76 дд (1H, H-2В, *J* = 12.4, 4.9); 3.25 дт (1H, H-5'В, *J* = 9.8, 6.8); 3.33-3.38 м (1H, H-5'А); 3.37 дд (1H, H-2А, *J* = 12.4, 6.2); 4.72 дд (1H, H-2', *J* = 8.6, 3.9); 5.12 кдд (1H, H-3, *J* = 6.7, 6.2, 4.9); 7.23 ддд (1H, H-7, *J* = 7.6, 7.5, 1.4); 7.29 ддд (1H, H-6, *J* = 7.8, 7.5, 1.5); 7.33 дд (1H, H-8, *J* = 7.6, 1.5); 7.36-7.38 м (2H, Ts); 7.42 дд (1H, H-5, *J* = 7.8, 1.4); 7.67-7.69 м (2H, Ts). Найдено, %: С 60.68; Н 5.92; N 6.37; S 15.35. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (416.56). Вычислено, %: С 60.55; Н 5.81; N 6.72; S 15.39.

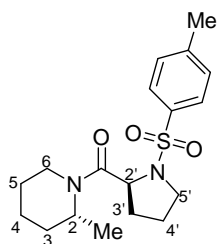


**(2R,2'S)-2-Метил-1-(N'-пара-толуолсульфонилпропил)-2,3-дигидроиндол [(R,S)-20d].** Выход 187 мг (31%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. *De* 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  9.8 мин. Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H согласуются с литературными [72].



**(2S,2'S)-2-Метил-1-(N'-пара-толуолсульфонилпропил)-2,3-дигидроиндол [(S,S)-20d].** Выход 85 мг (14%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Бесцветный порошок. Т. пл. 132-133 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  +6.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  6.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400

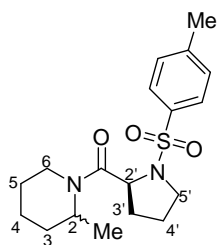
МГЦ, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.24 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.69-1.77 м (1H, H-3'В); 1.94-2.00 м (1H, м, H-3'А); 2.05-2.16 м (2H, 2×H-4'); 2.34 с (3H, Ts); 2.71 м (1H, H-3В); 3.38-3.43 м (3H, H-3А и 2×H-5'); 4.67 дд (1H, H-2', *J* = 7.3, 3.8); 4.86 кдд (1H, H-2, *J* = 6.5, 6.4, 1.7); 7.03 ддд (1H, H-5, *J* = 7.5, 7.4, 0.8); 7.15 дд (1H, H-6, *J* = 7.8, 7.5); 7.25 д (1H, H-4, *J* = 7.4); 7.29-7.31 м (2H, Ts); 7.66-7.68 м (2H, Ts); 7.90 д (1H, H-7, *J* = 7.8). Найдено, %: С 65.60; Н 6.48; N 7.31; S 8.26. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (384.49). Вычислено, %: С 65.60; Н 6.29; N 7.29; S 8.34.



**(2*R*,2'*S*)-2-Метил-1-(*N'*-*пара*-толуолсульфонилпролил)-пиперидин**

**[(*R*,*S*)-21a].** Выход 88 мг (16%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Белый порошок. Т. пл. 119-120 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –66.5 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH–MeOH 40 : 1 : 0.2): τ 19.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С):

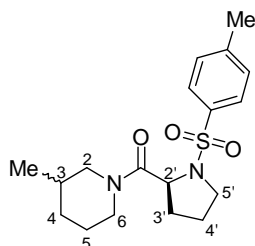
1.16 м (3H, Me-2); 1.28-1.42 м (1H, H-4В); 1.50-1.70 м (7H, H-4А, 2×H-3, 2×H-5, 2×H-4'); 1.81-1.92 м (1H, H-3'В); 1.93-2.02 м (1H, H-3'А); 2.39 с (3H, Ts); 2.89 м (1H, H-6В); 3.27-3.34 м (2H, 2×H-5'); 3.97 уш. с (1H, H-6А); 4.42 уш. с (1H, H-2); 4.67 дд (1H, H-2', *J* = 8.4, 3.8); 7.35-7.37 м (2H, Ts); 7.68-7.71 м (2H, Ts). Найдено, %: С 61.68; Н 7.55; N 8.02; S 8.96. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (350.48). Вычислено, %: С 61.69; Н 7.48; N 7.99; S 9.15.



**2-Метил-1-(*N'*-*пара*-толуолсульфонил-(*S*)-пролил)-пиперидин**

**(21a) (смесь диастереомеров).** Выход 237 мг (43%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Бесцветный аморфный порошок. *S,S* / *R,S* 60 : 40. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH–MeOH 40 : 1 : 0.2): τ(*S,S*)-**21b** 18.7 мин, τ(*R,S*)-**21b** 19.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц,

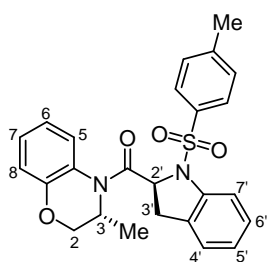
ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.13 д (1.8H, Me-2 (*S,S*), *J* = 6.9); 1.14-1.19 м (1.2H, Me-2 (*R,S*)); 1.29-1.36 м (1H, H-4В (*S,S* + *R,S*)); 1.47-1.77 м (7H, H-4А, 2×H-3, 2×H-5, 2×H-4' (*S,S* + *R,S*)); 1.81-2.01 м (2H, 2×H-3 (*S,S* + *R,S*)); 2.39 с (3H, Ts (*S,S* + *R,S*)); 2.80-2.95 м (1H, H-6В (*S,S* + *R,S*)); 3.27-3.35 м (2H, 2×H-5' (*S,S* + *R,S*)); 3.90-4.05 м (1H, H-6А (*S,S* + *R,S*)); 4.42 уш. с (0.4H, H-2 (*R,S*)); 4.52 уш. с (0.6H, H-2 (*S,S*)); 4.65-4.68 м (1H, H-2' (*S,S* + *R,S*)); 7.35-7.37 м (2H, Ts (*S,S* + *R,S*)); 7.68-7.71 м (2H, Ts (*S,S* + *R,S*)). Найдено, %: С 61.87; Н 7.48; N 7.92; S 9.06. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (350.48). Вычислено, %: С 61.69; Н 7.48; N 7.99; S 9.15.



**3-Метил-1-(*N'*-*пара*-толуолсульфонил-(*S*)-пролил)-пиперидин**

**(21b) (смесь диастереомеров).** Выход 424 мг (77%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т.

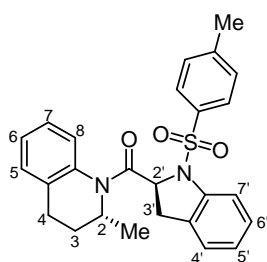
пл. 122-127 °С. *S,S/R,S* 45 : 55. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH-МеОН 60 : 1 : 0.4):  $\tau_{(S,S)-21b}$  23.4 мин,  $\tau_{(R,S)-21b}$  24.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.88 д (3H, Ме-3,  $J = 6.6$ ); 1.12-1.19 м (1H, Н-4В); 1.31-1.45 м (1H, Н-4А); 1.53-1.66 м (3H, Н-3'В и 2×Н-4'); 1.69-1.78 м (2H, 2×Н-5); 1.83-1.92 м (1H, Н-3); 1.93-2.01 м (1H, Н-3'А); 2.39 с (3H, Ts); 2.50-2.90 м (2H, 2×Н-2); 3.30 т (2H, 2×Н-5',  $J = 6.8$ ); 3.85-4.07 м (2H, 2×Н-6); 4.70 дд (1H, Н-2',  $J = 8.4, 4.1$ ); 7.35-7.38 м (2H, Ts); 7.68-7.71 м (2H, Ts). Найдено, %: С 61.43; Н 7.48; N 8.02; S 9.26.  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (350.48). Вычислено, %: С 61.69; Н 7.48; N 7.99; S 9.15.



**(3*R*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-*пара*-толуолсульфонил-2',3'-дигидроиндол-2-ил)карбонил-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-22с].**

Выход 282 мг (40%) после флеш-хроматографии (элюент бензол-*EtOAc*; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный порошок. Т. пл. 184-187 °С.  $[\alpha]_D^{20} -162$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* 98.4%. ВЭЖХ

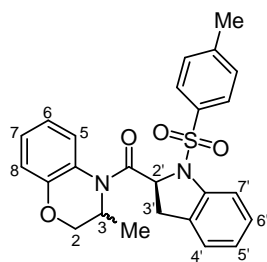
(Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  6.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.18 д (3H, Ме-3,  $J = 6.7$ ); 2.30 с (3H, Ts); 3.16 дд (1H, Н-3'В,  $J = 16.3, 6.3$ ); 3.52 дд (1H, Н-3'А,  $J = 16.3, 10.4$ ); 4.24 дд (1H, Н-2В,  $J = 10.8, 1.5$ ); 4.32 дд (1H, Н-2А,  $J = 10.8, 3.0$ ); 4.88-4.95 м (1H, Н-3); 5.23 дд (1H, Н-2',  $J = 10.4, 6.3$ ); 6.91 ддд (1H, индолин,  $J = 8.1, 7.4, 1.3$ ); 6.96-7.00 м (2H, индолин); 7.12-7.38 м (9H, Ar). Найдено, %: С 66.83; Н 5.30; N 6.33; S 7.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (448.53). Вычислено, %: С 66.95; Н 5.39; N 6.25; S 7.15.



**(2*R*,2'*S*)-2-метил-4-(*N'*-*пара*-толуолсульфонил-2',3'-дигидроиндол-2-ил)карбонил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R,S*)-23с].**

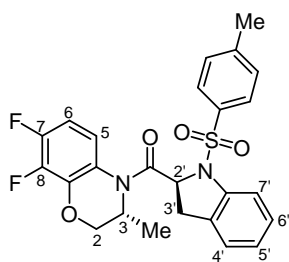
Выход 175 мг (25%) после флеш-хроматографии (элюент бензол-*EtOAc*; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} -184$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* 95.6%. ВЭЖХ

(Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  10.6 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.09 д (3H, Ме-2,  $J = 6.5$ ); 1.35 дддд (1H, Н-3В,  $J = 13.0, 9.8, 7.3, 5.8$ ); 2.44 ддт (1H, Н-3А,  $J = 13.0, 7.6, 5.3$ ); 2.27 с (3H, Ts); 2.63-2.78 м (2H, 2×Н-4); 3.19 дд (1H, Н-3'В,  $J = 16.2, 6.6$ ); 3.38 дд (1H, Н-3'А,  $J = 16.2, 10.3$ ); 4.81 секстет (1H, Н-2,  $J = 6.9$ ); 4.87 дд (1H, Н-2',  $J = 10.3, 6.6$ ); 6.94-7.39 м (12H, Ar). Найдено, %: С 70.18; Н 5.99; N 6.17; S 7.03.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (446.56). Вычислено, %: С 69.93; Н 5.87; N 6.27; S 7.18.



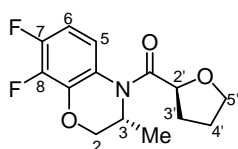
**3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-*para*-толуолсульфонил-(*S*)-2',3'-дигидроиндол-2-ил)карбонил-2*H*-[1,4]бензоксазин (23с)** (смесь диастереомеров). Выход 85 мг (12%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Бесцветный аморфный порошок. *R,S* / *S,S* 70 : 30. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau_{(S,S)-23c}$  5.9 мин,

$\tau_{(R,S)-23c}$  6.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.17-1.20 м (3H, Me-3); 2.30 с (2.1H, Ts (*R,S*)); 2.34 с (0.9H, Ts (*S,S*)); 2.93-2.97 м (0.3H, H-3'В (*S,S*)); 3.16 дд (0.7H, H-3'В (*R,S*),  $J = 16.3, 6.3$ ); 3.28 дд (0.3H, H-3'А (*S,S*),  $J = 16.0, 10.8$ ); 3.52 дд (0.7H, H-3'А (*R,S*),  $J = 16.3, 10.5$ ); 4.18 дд (0.3H, H-2В (*S,S*),  $J = 10.9, 2.9$ ); 4.22-4.27 м (1H, H-2В (*R,S*) и H-2А (*S,S*)); 4.32 дд (0.7H, H-2А (*R,S*),  $J = 10.8, 3.0$ ); 4.80-4.85 м (0.3H, H-3 (*S,S*)); 4.88-4.95 м (0.7H, H-3 (*R,S*)); 5.23 дд (0.7H, H-2' (*R,S*),  $J = 10.5, 6.3$ ); 5.66 дд (0.3H, H-2' (*S,S*),  $J = 10.8, 4.8$ ); 6.89-7.39 м (11.1H, Ar); 7.70-7.76 м (0.9H, Ar). Найдено, %: С 66.86; Н 5.19; N 6.26; S 7.15.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (448.53). Вычислено, %: С 66.95; Н 5.39; N 6.25; S 7.15.



**(3*R*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-*para*-толуолсульфонил-2',3'-дигидроиндол-2-ил)карбонил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-24с]**. Выход 190 мг (25%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Бесцветный порошок. Т. пл. 169-170 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -141$  ( $c$  0.82,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De > 99\%$ .

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  7.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.22 д (3H, Me-3,  $J = 6.9$ ); 2.33 с (3H, Ts); 3.14 дд (1H, H-3'В,  $J = 16.3, 5.8$ ); 3.51 дд (1H, H-3'А,  $J = 16.3, 10.5$ ); 4.33 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 3.0$ ); 4.41 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.4$ ); 4.88-4.93 м (1H, H-3); 5.25 дд (1H, H-2',  $J = 10.5, 5.8$ ); 6.91 ддд (1H, H-6,  $J = 10.0, 9.5, 8.1$ ); 6.98 тд (1H, индолин,  $J = 7.5, 1.0$ ); 7.13-7.19 м (2H, индолин); 7.26 д (2H, Ts,  $J = 8.1$ ); 7.34-7.38 м (2H, H-5 и индолин); 7.44 уш. д (2H, Ts,  $J = 8.1$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.6-2.7 м (1F, F-8); 21.7-22.0 м (1F, м, F-7). Найдено, %: С 61.95; Н 4.54; F 7.44; N 5.95; S 6.72.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (484.51). Вычислено, %: С 61.97; Н 4.58; F 7.84; N 5.78; S 6.62.

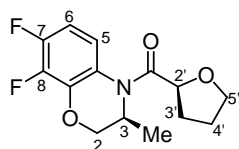


**(3*R*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(тетрагидрофуран-2-ил)карбонил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*R,S*)-26]**. Выход 145 мг (31%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый вторым). Желтоватый порошок. Т. пл. 69-72 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -38.5$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De > 99\%$ .

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  11.7 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,



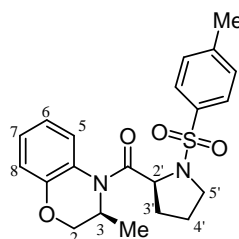
ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.18 д (3H, Me, *J* = 6.8); 1.82-1.96 м (2H, 2×H-4'); 2.04-2.11 м (1H, H-3'В); 2.19-2.25 м (1H, H-3'А); 3.80 тд (1H, H-5'В, *J* = 7.7, 6.1); 3.85 тд (1H, H-5'А, *J* = 7.7, 6.7); 4.20 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.8); 4.35 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.6); 4.74 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 2.8, 1.6); 4.83 дд (1H, H-2', *J* = 7.7, 5.1); 6.84 ддд (1H, H-6, *J* = 10.2, 9.6, 8.2); 7.59 ддд (1H, H-5, *J* = 9.6, 5.5, 2.6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.8 ддд (1F, F-8, *J* = 21.0, 8.2, 2.6); 20.3 ддд (1F, F-7, *J* = 21.0, 10.2, 5.5). Найдено, %: С 59.38; Н 5.48; F 13.27; N 4.99. С<sub>14</sub>Н<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (297.28). Вычислено, %: С 59.36; Н 5.34; F 13.41; N 4.94.



**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(тетрагидрофуран-2-ил)карбонил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-26].** Выход 79 мг (17%) после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc; изомер, элюируемый

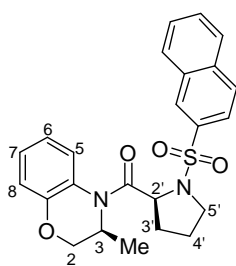
первым). Желтоватый порошок. Т. пл. 82-85 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +137 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). *De* 99.0%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 20 : 1): τ 6.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.14 д (3H, Me, *J* = 6.9); 1.82-1.90 м (1H, H-4'В); 1.94-2.01 м (2H, H-3'В и H-4'А); 2.13-2.21 м (1H, H-3'А); 3.80 дт (1H, H-5'В, *J* = 7.8, 5.6); 3.84 дт (1H, H-5'А, *J* = 7.8, 6.7); 4.17 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.9); 4.37 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.5); 4.76 дд (1H, H-2', *J* = 7.1, 5.7); 4.87 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 2.9, 1.5); 6.87 ддд (1H, H-6, *J* = 10.1, 9.6, 8.2); 7.63 ддд (1H, H-5, *J* = 9.6, 5.3, 2.5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.1 ддд (1F, F-8, *J* = 21.0, 8.2, 2.5); 20.7 ддд (1F, F-7, *J* = 21.0, 10.1, 5.3). Найдено, %: С 59.64; Н 5.47; F 13.30; N 4.96. С<sub>14</sub>Н<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (297.28). Вычислено, %: С 59.36; Н 5.34; F 13.41; N 4.94.

**Амиды (*S,S*)-17а, (*S,S*)-17с, (*S,S*)-19а (общая методика).** К раствору амина (*S*)-6а или (*S*)-6с (1 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (149 мг, 1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (амиды (*S,S*)-17а, (*S,S*)-19а) или MeCN (амид (*S,S*)-17с) (10 мл) при 20 °С добавляли раствор хлорангидрида 4а (288 мг, 1 ммоль) в том же растворителе (10 мл). Через 24 ч к реакционной смеси добавляли 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или EtOAc (в случае реакции в MeCN) и промывали 1 н. HCl (в случае амина (*S*)-6а) или 4 н. HCl (в случае амина (*S*)-6с) (2 × 10 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 15 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 мл), водой (2 × 15 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали с помощью перекристаллизации или флеш-хроматографии.



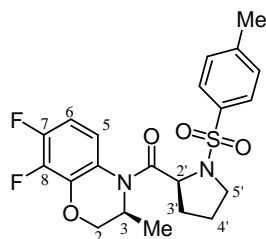
**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-пара-толуолсульфонилпропил)-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-17а].** Выход 268 мг (67%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т.

пл. 64-67 °С.  $[\alpha]_D^{20} +99.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  5.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.13 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.61-1.68 м (1H, H-4'В); 1.73-1.78 м (1H, H-4'А); 1.85-1.99 м (2H, 2×H-3'); 2.37 с (3H, Ts); 3.32 дт (1H, H-5'В, *J* = 9.6, 6.9); 3.38 дт (1H, H-5'А, *J* = 9.6, 6.6); 4.09 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.9); 4.22 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.2); 4.77-4.84 м (1H, H-3); 5.02 дд (1H, H-2', *J* = 8.2, 4.3); 6.88-6.93 м (2H, H-7, H-8); 7.08 ддд (1H, H-6, *J* = 7.7, 7.6, 1.0); 7.37-7.39 м (2H, Ts); 7.65-7.68 м (1H, H-5); 7.71-7.73 м (2H, Ts). Найдено, %: С 63.18; Н 6.16; N 6.88. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (400.49). Вычислено, %: С 62.98; Н 6.04; N 6.99.



**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[N'-(2-нафтилсульфонил)пропил]-2H-[1,4]бензоксазин [(S,S)-17b].** Выход 275 мг (63%) после перекристаллизации из смеси гексан-EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 141-142 °С.  $[\alpha]_D^{20} +121$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>). *De* 98.6%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  6.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,

100 °С): 1.13 д (3H, Me, *J* = 6.8); 1.63-1.70 м (1H, H-4'В); 1.73-1.81 м (1H, H-4'А); 1.87-2.00 м (2H, 2×H-3'); 3.42-3.47 м (2H, 2×H-5'); 4.11 дд (1H, H-2В, *J* = 11.1, 3.1); 4.23 дд (1H, H-2А, *J* = 11.1, 1.7); 4.82 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 3.1, 1.7); 5.12 дд (1H, H-2', *J* = 8.1, 4.2); 6.88-6.95 м (2H, H-7 и H-8); 7.07 ддд (1H, H-6, *J* = 8.1, 7.3, 1.2); 7.63-7.71 м (3H, H-5, нафтил); 7.85 дд (1H, нафтил, *J* = 8.6, 1.9); 8.00-8.02 м (1H, нафтил); 8.08-8.13 м (2H, нафтил); 8.45-8.47 м (1H, нафтил). Найдено, %: С 65.99; Н 5.58; N 6.31. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (436.53). Вычислено, %: С 66.04; Н 5.54; N 6.42.

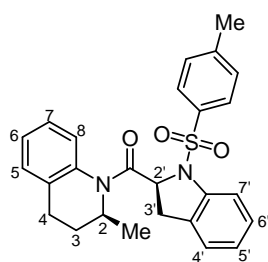


**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонилпропил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S,S)-19a].** Выход 297 мг (68%) после перекристаллизации из смеси гексан-EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 72-77 °С.  $[\alpha]_D^{20} +67.7$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>) (лит.  $[\alpha]_D^{20} +70.7$  (*c* 0.953, CHCl<sub>3</sub>) [370]). *De* > 99%.

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 10 : 1):  $\tau$  5.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.16 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.62-1.71 м (1H, H-4'В); 1.77-1.85 м (1H, H-4'А); 1.91-2.01 м (2H, 2×H-3'); 2.39 с (3H, Ts); 3.28-3.39 м (2H, 2×H-5'); 4.15 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.9); 4.40 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.5); 4.86 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 2.9, 1.5); 4.96 дд (1H, H-2', *J* = 7.9, 4.4); 6.92 ддд (1H, H-6, *J* = 9.8, 9.6, 8.1); 7.37-7.39 м (2H, Ts); 7.53 ддд (1H, H-5, *J* = 9.6, 5.4, 2.5); 7.70-7.73 м (2H, Ts). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.3-2.4 м (1F, F-8); 21.1-21.2 м (1F, F-7). Найдено, %: С 58.06; Н 5.09;

F 8.51; N 6.22; S 7.49. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (436.47). Вычислено, %: C 57.79; H 5.08; F 8.71; N 6.42; S 7.35.

**Амиды (S,S)-23с и (S,S)-24с (общая методика).** К раствору амина (S)-6b или (S)-6с (1 ммоль) в толуоле (5 мл) при 20 °С добавляли раствор хлорангидрида 5a (288 мг, 0.5 ммоль) в толуоле (5 мл). Через 24 ч реакционную смесь промывали 1 н. HCl (в случае амина (S)-6b) или 4 н. HCl (в случае амина (S)-6с) (2 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси гексан–EtOAc.

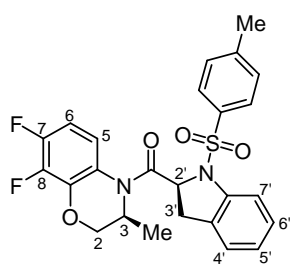


**(2S,2'S)-2-Метил-1-(N'-пара-толуолсульфонил-2',3'-дигидроиндол-2-ил)карбонил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин**

**[(S,S)-23с].** Выход 134 мг (60%). Бесцветный аморфный порошок.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +176 (с 0.63, CHCl<sub>3</sub>). De 97.8%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–iPrOH 40 : 1): τ 9.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,

100 °С): 1.08 д (3H, Me-2, J = 6.6); 1.29-1.38 м (1H, H-3B); 2.30-2.38 м (4H, H-3A и Ts); 2.54 ддд (1H, H-4B, J = 10.0, 5.3); 2.65-2.71 м (2H, H-4A и H-3'B); 2.85-2.93 м (1H, H-3'A); 4.68 секстет (1H, H-2, J = 6.8); 5.51 дд (1H, H-2', J = 11.0, 4.7); 6.92 тд (1H, Ar, J = 7.5, 1.2); 7.03 д (1H, Ar, J = 7.6); 7.13 т (1H, Ar, J = 7.6); 7.20 тд (1H, Ar, J = 7.5, 1.2); 7.25-7.33 м (5H, Ar); 7.48 д (1H, Ar, J = 7.8); 7.68 д (2H, Ts, J = 8.3). Найдено, %: C 69.64; H 5.86; N 6.13; S 7.04. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (446.56). Вычислено, %: C 69.93; H 5.87; N 6.27; S 7.18.



**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонил-2',3'-дигидроиндол-2-ил)карбонил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин**

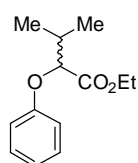
**[(S,S)-24с].** Выход 174 мг (72%). Бесцветный аморфный порошок.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +112 (с 0.96, CHCl<sub>3</sub>). De > 99%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–iPrOH 40 : 1): τ 6.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-

d<sub>6</sub>, 100 °С): 1.22 д (3H, Me-3, J = 6.8); 2.35 с (3H, Ts); 3.00 дд (1H, H-3'B, J = 16.4, 5.0); 3.36 дд (1H, H-3'A, J = 16.4, 11.0); 4.24 дд (1H, H-2B, J = 11.1, 2.8); 4.43 дд (1H, H-2A, J = 11.1, 1.5); 4.88 кдд (1H, H-3, J = 6.8, 2.8, 1.5); 5.62 дд (1H, H-2', J = 11.0, 5.0); 6.89-6.98 м (2H, индолин); 7.11-7.17 м (2H, индолин); 7.25-7.27 м (1H, индолин); 7.33-7.35 м (2H, Ts); 7.74-7.76 м (2H, Ts). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 100 °С): 2.3-2.4 м (1F, F-8); 21.3-21.4 м (1F, м, F-7). Найдено, %: C 61.99; H 4.39; N 5.45; S 6.60. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (484.51). Вычислено, %: C 61.97; H 4.58; N 5.78; S 6.62.

**Кинетическое разделение аминов 6a–j. Общая методика.** К раствору подходящего амина **6** (0.30 ммоль) в выбранном растворителе (1.5 мл) при +20 или –20 °С добавляли раствор подходящего хлорангидрида **1**, **4** или **5** (0.15 ммоль) в том же растворителе (1.5 мл). Реакционную смесь термостатировали при заданной температуре в течение 6 ч, затем последовательно промывали водным раствором HCl (1 н. в случае аминов **6a,b,i,j** или 4 н. в случае аминов **6c,d-h**) (2 × 4 мл) (в случае реакции в ацетонитриле к реакционной массе добавляли 4 н. HCl (5 мл) и экстрагировали амид бензолом). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл), водой (2 × 5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Полученные смеси диастереомеров амидов анализировали методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР.

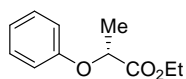
Кислые водные растворы нейтрализовали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (амины **6a-h**) или NaOH (амины **6i,j**) и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 мл); органический слой промывали водой (2 × 5 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (амины **6a-h**) или NaOH (амины **6i,j**), упаривали. Полученные непрореагировавшие амины анализировали методом ВЭЖХ после дериватизации бензоилхлоридом (соединения **6h-j**) или без дериватизации (соединения **6a-g**). Каждый эксперимент проводили в двух-трех параллелях.



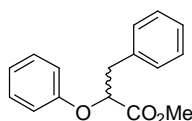
**Этиловый эфир (RS)-3-метил-2-феноксипропионовой кислоты.** К раствору фенола (1.10 г, 11.7 ммоль) в ацетоне (60 мл) добавляли этиловый эфир 2-бромизовалериановой кислоты (2.88 мл, 17.6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.09 г, 58.5 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч, затем добавляли вторую порцию бром-производного (2.88 мл, 17.6 ммоль) и кипятили 16 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc). Выход 0.73 г (28%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.07 д (3H, Me-3B, J = 6.9); 1.09 д (3H, Me-3A, J = 6.8); 1.24 т (3H, Et, J = 7.1); 2.24-2.32 м (1H, H-3); 4.21 к (2H, Et, J = 7.1); 4.35 д (1H, H-2, J = 5.6); 6.87-6.90 м (2H, Ph); 6.94-6.98 м (1H, Ph); 7.24-7.28 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 14.18; 17.81; 18.60; 31.61; 60.95; 81.64; 115.12; 121.39; 129.45; 158.26; 171.33. Найдено, %: С 70.35; Н 8.19. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (222.28). Вычислено, %: С 70.24; Н 8.16.

**Алкиловые эфиры (R)-2-феноксипропионовой и (RS)-3-фенил-2-**

**Феноксипропиононовой кислот (общая методика).** К раствору (*S*)-этиллактата или метилового эфира 2-гидрокси-3-фенилпропановой кислоты (24.5 ммоль), фенола (2.31 г, 24.5 ммоль) и трифенилфосфина (6.43 г, 24.5 ммоль) в толуоле (100 мл) при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (5.25 г, 24.5 ммоль) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч и при  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч, затем упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли гексан (50 мл), осадок отфильтровывали и промывали гексаном (50 мл). Фильтрат упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc).

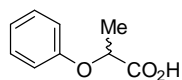


**Этиловый эфир (*R*)-2-Феноксипропиононовой кислоты.** Выход 3.05 г (64%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +46.6$  ( $c$  1.0, MeOH) {лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +47.2$  ( $c$  0.5, MeOH);  $ee$  99% [371]}. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): 1.24 т (3H, Et,  $J = 7.1$ ); 1.62 д (3H, Me-2,  $J = 6.8$ ); 4.22 к (2H, Et,  $J = 7.1$ ); 4.74 к (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 6.88 дд (2H, 2×H-*o*,  $J = 8.7, 1.0$ ); 6.97 тт (1H, H-*p*,  $J = 7.4, 1.0$ ); 7.27 дд (2H, 2×H-*m*,  $J = 8.7, 7.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): 14.10; 18.55; 61.23; 72.60; 115.10; 121.53; 129.50; 157.59; 172.25. Найдено, %: С 68.01; Н 7.07.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (194.23). Вычислено, %: С 68.02; Н 7.25.



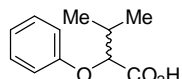
**Метилловый эфир (*RS*)-3-фенил-2-феноксипропановой кислоты.** Выход 1.03 г (16%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): 3.22 дд (1H, H-3В,  $J = 14.0, 5.3$ ); 3.27 дд (1H, H-3А,  $J = 14.0, 7.7$ ); 3.71 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 4.81 дд (1H, H-2,  $J = 7.7, 5.3$ ); 6.81-6.84 м (2H, Ph); 6.93-6.97 м (1H, Ph); 7.21-7.32 м (7H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): 39.11; 52.22; 77.85; 115.24; 121.73; 126.93; 128.42; 129.39; 129.50; 136.29; 157.68; 171.67. Найдено, %: С 74.75; Н 6.37.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (256.30). Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29.

**2-Феноксикислоты (*RS*)-pre-32a-c (общая методика).** К раствору соответствующего метилового или этилового эфира (8.0 ммоль) в EtOH (20 мл) по каплям при  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли 2 н. NaOH (8.0 мл, 16.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, затем упаривали. К остатку добавляли воду (40 мл), раствор промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10$  мл), затем подкисляли 4 н. HCl до pH 1-2 и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $4 \times 20$  мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl ( $2 \times 40$  мл), сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали. Остаток перекристаллизовывали из гексана.



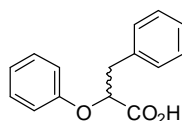
**(RS)-2-Феноксипропановая кислота [(RS)-pre-32a].** Выход 0.61 г (46%).

Бесцветный порошок. Т. пл. 114-117 °С (гексан) (лит. т. пл. 115-116 °С [372]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н идентичен опубликованному для соединения (S)-pre-32a [63].  
Найдено, %: С 64.95; Н 6.24. С<sub>9</sub>Н<sub>10</sub>О<sub>3</sub> (166.17). Вычислено, %: С 65.05; Н 6.07.



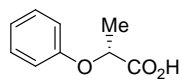
**(RS)-3-Метил-2-феноксипропановая кислота [(RS)-pre-32b].** Выход

0.78 г (50%). Бесцветный порошок. Т. пл. 114-116 °С (гексан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н идентичен опубликованному для соединения (S)-pre-32b [373].  
Найдено, %: С 67.78; Н 7.30. С<sub>11</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>3</sub> (194.23). Вычислено, %: С 68.02; Н 7.27.



**(RS)-3-Фенил-2-феноксипропановая кислота [(RS)-pre-32c].**

Выход 1.72 г (89%). Бесцветный порошок. Т. пл. 84-86 °С (гексан) (лит. т. пл. 82 °С [374]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 3.25-3.32 м (2Н, 2×Н-3); 4.89 дд (1Н, Н-2, J = 6.9, 5.4); 6.84-6.86 м (2Н, Ph); 6.97-7.00 м (1Н, Ph); 7.24-7.32 м (7Н, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 38.74; 77.42; 115.42; 122.20; 127.11; 128.50; 129.50; 129.66; 135.90; 157.31; 175.30. Найдено, %: С 74.30; Н 5.90. С<sub>15</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>3</sub> (242.27). Вычислено, %: С 74.36; Н 5.82.



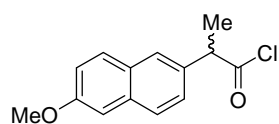
**(R)-2-Феноксипропионовая кислота [(R)-pre-32a].** К раствору

этилового эфира (R)-2-феноксипропионовой кислоты (1.01 г, 5.2 ммоль) в EtOH (20 мл) при 4 °С по каплям добавляли 2 н. NaOH (5.2 мл, 10.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при +20 °С в течение 24 ч, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в воде (40 мл), раствор промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 10 мл), затем подкисляли 4 н. HCl до pH 1-2 и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4 × 20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2 × 40 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.77 г (89%). Бесцветный порошок. Т. пл. 86-88 °С (гексан) (лит. т. пл. 83 °С [102], 85-87 °С [371]). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +16.2 (с 0.6, CHCl<sub>3</sub>) {лит. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +19 (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [102]}. *Ee* 95.6%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан-*i*PrOH-CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 1 : 0.02): τ<sub>(S)-pre-32a</sub> 7.1-7.3 мин, τ<sub>(R)-pre-32a</sub> 9.1-9.5 мин.

К раствору полученной кислоты (2.00 г, 12.0 ммоль) в ацетоне (26 мл) добавляли NaOH (0.25 г, 6.25 ммоль), перемешивали до полного растворения NaOH и упаривали. Остаток промывали CHCl<sub>3</sub> (2 × 15 мл), перекристаллизовывали из ацетона, затем растворяли в воде (10 мл). Водный раствор подкисляли 4 н. HCl до pH 1-2 при охлаждении (4 °С), затем экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (4 × 10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (4 × 20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали,

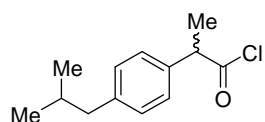
получая кислоту (*R*)-**pre-32a**. Выход 0.34 г (17%). Бесцветный порошок. Т. пл. 86-88 °С.  $[\alpha]_D^{20} +20.4$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99.4%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан-*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 1 : 0.02):  $\tau_{(R)\text{-pre-32a}}$  9.3 мин. Спектры ЯМР идентичны опубликованным для (*S*)-**pre-32a** [63]. Найдено, %: С 64.95; Н 6.24. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (166.17). Вычислено, %: С 65.05; Н 6.07.

**Хлорангидриды 2-арил- и 2-арилоксиалкановых кислот 28a-с и 32a-с (общая методика).** К суспензии соответствующей кислоты **pre-28** или **pre-32** (1.0 ммоль) в бензоле (5 мл) добавляли при перемешивании оксалилхлорид (184 мкл, 2.1 ммоль) (в случае соединений **32a-с** к смеси добавляли ДМФА (5 мкл)). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, упаривали в вакууме и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Соединения **28a-с**, **32a-с** чувствительны к действию атмосферной влаги и использовались свежеприготовленными (содержание основного вещества >97% по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H).



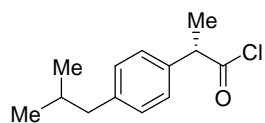
**(*RS*)-2-(6-Метоксинафт-2-ил)пропионилхлорид [(*RS*)-28a].**

Выход 241 мг (97%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 76 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.67 д (3H, Me, *J* = 6.9); 3.92 с (3H, OMe); 4.24 к (1H, H-2, *J* = 6.9); 7.10-7.80 м (6H, Ar).



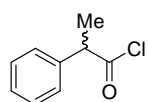
**(*RS*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионилхлорид [(*RS*)-28b].**

Выход 213 мг (95%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 0.91 д (6H, Me-*i*Bu, *J* = 6.7); 1.59 д (3H, Me-2, *J* = 7.1); 1.86 м (1H, *i*Bu); 2.57 д (2H, *i*Bu, *J* = 7.5); 4.10 к (1H, H-2, *J* = 7.1); 7.15 м (2H, Ar); 7.20 м (2H, Ar).



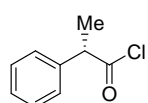
**(*S*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионилхлорид [(*S*)-28b].**

Выход 213 мг (95%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (*RS*)-28b.



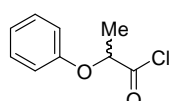
**(*RS*)-2-Фенилпропионилхлорид [(*RS*)-28c].**

Выход 162 мг (95%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.60 д (3H, Me, *J* = 6.8); 4.13 к (1H, H-2, *J* = 6.8); 7.28-7.41 м (5H, Ph).



**(*S*)-2-Фенилпропионилхлорид [(*S*)-28c].**

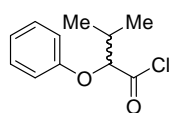
Выход 162 мг (95%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (*RS*)-28c.



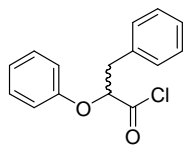
**(*RS*)-2-Феноксипропионилхлорид [(*RS*)-32a].**

Выход 179 мг (97%). Желтоватое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен опубликованному ранее

[103]. Найдено, %: С 58.80; Н 5.12.  $C_9H_9ClO_2$  (184.62). Вычислено, %: С 58.55; Н 4.91.

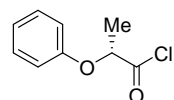


**(RS)-2-Фенокси-3-метилбутаноилхлорид [(RS)-32b]**. Выход 208 мг (98%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 1.14 д (3H, Me-3B,  $J = 6.80$ ); 1.15 д (3H, Me-3A,  $J = 6.8$ ); 2.46-2.57 м (1H, H-3); 4.60 д (1H, H-2,  $J = 4.8$ ); 6.89-6.91 м (2H, Ph); 7.01-7.05 м (1H, Ph); 7.28-7.33 м (2H, Ph). Найдено, %: С 62.14; Н 6.30.  $C_{11}H_{13}ClO_2$  (212.67). Вычислено, %: С 62.12; Н 6.16.

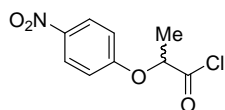


**(RS)-3-Фенил-2-феноксипропионилхлорид [(RS)-32c]**. Выход 256 мг (98%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 3.32 дд (2H, H-3B,  $J = 14.2, 8.0$ ); 3.40 дд (2H, H-3A,  $J = 14.2, 4.3$ ); 4.98 дд (1H, H-2,  $J = 8.0, 4.3$ ); 6.81-6.83 м (2H, Ph); 6.99-7.03 м (2H, Ph); 7.25-7.34 м (7H, Ph). Найдено, %: С 69.16; Н 5.07.  $C_{15}H_{13}ClO_2$  (260.72). Вычислено, %: С 69.10; Н 5.03.

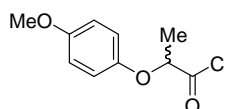
**Хлорангидриды (R)-32a, (RS)-32d и (RS)-32e (общая методика)**. К раствору соответствующей кислоты **pre-32** (5.0 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) добавляли оксалилхлорид (1.09 мл, 12.5 ммоль [в случае (R)-32a] или 1.31 мл, 15.0 ммоль [в случае (RS)-32d,e]) и ДМФА (5 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, упаривали в вакууме и сушили над  $P_2O_5$ . Соединения **32a,d,e** чувствительны к действию атмосферной влаги и использовались свежеприготовленными (содержание основного вещества >97% по данным спектроскопии ЯМР  $^1H$ ).



**(R)-2-Феноксипропионилхлорид [(R)-32a]**. Выход 0.92 г (99%). Желтоватое масло. Спектр ЯМР  $^1H$  идентичен спектру соединения (RS)-32a [375]. Найдено, %: С 58.78; Н 5.07.  $C_9H_9ClO_2$  (184.62). Вычислено, %: С 58.55; Н 4.91.



**(RS)-2-(4-Нитрофенокси)пропионилхлорид [(RS)-32d]**. Выход 1.14 г (99%). Желтоватое масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 1.82 д (3H, Me,  $J = 6.8$ ); 5.06 к (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 6.94-6.97 м (2H, Ar); 8.22-8.25 м (2H, Ar).

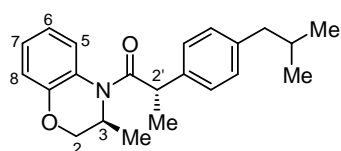


**(RS)-2-(4-Метоксифенокси)пропионилхлорид [(RS)-32e]**. Выход 1.06 г (99%). Желтоватое масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ , 25 °С): 1.72 д (3H, Me-2,  $J = 6.8$ ); 3.76 с (3H, OMe); 4.86 к (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 6.84 с (4H, Ar).

**(S,S)-Амиды 29b,c и 30b,c (общая методика)**. К раствору амина (S)-6a или (S)-6c (2.00 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли раствор хлорангидрида (S)-28b или (S)-28c

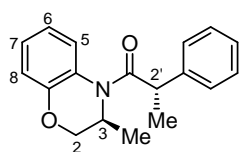


(1.00 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали раствором HCl (1 н. в случае амина (*S*)-**6a** или 4 н. в случае амина (*S*)-**6c**) (2 × 3 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 3 мл) и водой (2 × 3 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Амиды (*S,S*)-**29b**, (*S,S*)-**30b** очищали флеш-хроматографией (элюент бензол), амиды (*S,S*)-**29c**, (*S,S*)-**30c** – перекристаллизацией из смеси EtOH–вода.



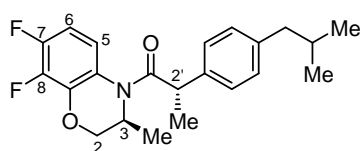
**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-4-[2-(4-изобутилфенил)пропионил]-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-**29b**].** Выход 236 мг (70%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{20} +84.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* ≥ 99.9%.

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 200 : 1): τ 6.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.73 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 0.83 д (6H, 2×Me-*i*Bu, *J* = 6.6); 1.39 д (3H, Me-2', *J* = 6.8); 1.80 м (1H, *i*Bu); 2.40 д (2H, *i*Bu, *J* = 7.1); 3.91 дд (1H, H-2В, *J* = 10.8, 3.0); 4.06 дд (1H, H-2А, *J* = 10.8, 1.7); 4.37 к (1H, H-2', *J* = 6.8); 4.69 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 3.0, 1.7); 6.78 дд (1H, H-8, *J* = 8.1, 1.6); 6.86 ддд (1H, H-7, *J* = 8.1, 7.2, 1.3); 7.00 ддд (1H, H-6, *J* = 8.3, 7.2, 1.6); 7.03 м (4H, Ar); 7.65 дд (1H, H-5, *J* = 8.3, 1.3). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 338 [M + H]<sup>+</sup> (100), 379 [M + H + MeCN]<sup>+</sup> (4).



**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-фенилпропионил)-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-**29c**].** Выход 155 мг (55%). Белые кристаллы. Т. пл. 76 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} +136$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* ≥ 99.9%. ВЭЖХ

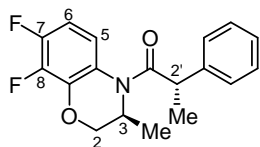
(Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 200 : 1): τ 7.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.75 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.41 д (3H, Me-2', *J* = 6.8); 3.92 дд (1H, H-2В, *J* = 10.8, 3.0); 4.07 дд (1H, H-2А, *J* = 10.8, 1.7); 4.42 к (1H, H-2', *J* = 6.8); 4.71 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 3.0, 1.7); 6.77 дд (1H, H-8, *J* = 8.2, 1.4); 6.87 ддд (1H, H-7, *J* = 8.2, 7.3, 1.4); 7.00 ддд (1H, H-6, *J* = 8.2, 7.3, 1.6); 7.10-7.28 м (5H, Ph); 7.65 дд (1H, H-5, *J* = 8.2, 1.4). Найдено, %: С 76.77; Н 6.75; N 4.85. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (281.35). Вычислено, %: С 76.84; Н 6.81; N 4.98.



**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-4-[2-(4-изобутилфенил)пропионил]-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-**30b**].** Выход 254 мг (68%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{20} +96.0$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). *De* ≥ 99.9%.

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 200 : 1): τ 8.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.71 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 0.83 д (6H, 2×Me-*i*Bu, *J* = 6.8); 1.37 д (3H, Me-2', *J* = 6.7); 1.80 м (1H, *i*Bu); 2.40 д (2H, *i*Bu, *J* = 7.1); 4.01 дд (1H, H-2В, *J* = 11.1, 2.8); 4.22 дд (1H, H-2А, *J* = 11.1, 1.5); 4.34 к (1H, H-2', *J* = 6.7); 4.76 кдд (1H, H-3, *J*

= 6.7, 2.8, 1.5); 6.82 ддд (1H, H-6,  $J = 10.1, 9.4, 8.1$ ); 7.04 м (4H, Ar); 7.54 ддд (1H, H-5,  $J = 9.4, 5.3, 2.5$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.69 ддд (1F, F-8,  $J = 21.2, 8.1, 2.5$ ); 20.5 м (1F, F-7). Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 374  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100), 415  $[\text{M} + \text{H} + \text{MeCN}]^+$  (6).



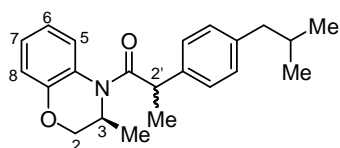
**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-фенилпропионил)-7,8-**

**дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S,S*)-30с].** Выход 206 мг (65%).

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 165 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +127$  ( $c$  1.0,

CHCl<sub>3</sub>).  $De \geq 99.9\%$ . ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 200 : 1):  $\tau$  11.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.72 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.39 д (3H, Me-2',  $J = 6.6$ ); 4.02 дд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.8$ ); 4.23 дд, (1H, H-2A,  $J = 10.9, 1.4$ ); 4.38 к (1H, H-2',  $J = 6.6$ ); 4.77 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.8, 1.4$ ); 6.84 ддд (1H, H-6,  $J = 10.2, 9.0, 8.2$ ); 7.12–7.30 м (5H, Ph); 7.55 ддд (1H, H-5,  $J = 9.0, 5.3, 2.5$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.75 ддд (1F, F-8,  $J = 21.2, 8.0, 2.5$ ); 20.58 м (1F, F-7). Найдено, %: С 67.89; Н 5.33; N 4.36. С<sub>18</sub>Н<sub>17</sub>Ф<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (317.33). Вычислено, %: С 68.13; Н 5.40; N 4.41.

**Амиды 29b,c и 30b,c (смеси диастереомеров) (общая методика).** К раствору амина (*S*)-6a или (*S*)-6c (2 ммоль) в толуоле (10 мл) при +20 °С добавляли раствор хлорангирида (*RS*)-28b или (*RS*)-28c (1 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 6 ч, затем промывали 1 н. HCl (2 × 3 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 3 мл), водой (2 × 3 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол).



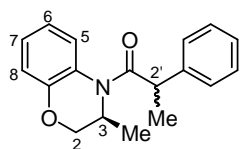
**(3*S*)-3,4-Дигидро-4-[2-(4-изобутилфенил)пропионил]-3-**

**метил-2*H*-[1,4]бензоксазин (29b) (смесь диастереомеров).**

Выход 209 мг (62%). Бесцветное масло. *S,S* / *S,R* 85 : 15. ВЭЖХ

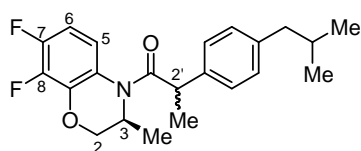
(Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 200 : 1):  $\tau_{(S,R)\text{-}29b}$  4.8 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}29b}$  6.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.73 д (2.55H, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.9$ ); 0.83 д (5.1H, Me-*i*Bu (*S,S*),  $J = 6.6$ ); 0.87 д (0.9H, Me-*i*Bu (*S,R*),  $J = 6.6$ ); 1.11 д (0.45H, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.9$ ); 1.38 д (0.45H, Me-2' (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 1.39 д (2.55H, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.80 м (1H, *i*Bu); 2.40 д (1.7H, *i*Bu (*S,S*),  $J = 7.1$ ); 2.44 д (0.3H, *i*Bu (*S,R*),  $J = 7.1$ ); 3.61 дд (0.15H, H-2B (*S,R*),  $J = 10.8, 2.1$ ); 3.91 дд (0.85H, H-2B (*S,S*),  $J = 10.8, 3.0$ ); 4.02 дд (0.15H, H-2A (*S,R*),  $J = 10.8, 1.7$ ); 4.06 дд (0.85H, H-2A (*S,S*),  $J = 10.8, 1.7$ ); 4.18 к (0.15H, H-2' (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 4.37 к (0.85H, H-2' (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 4.64 м (0.15H, H-3 (*S,R*)); 4.69 кдд (0.85H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.9,$

3.0, 1.7); 6.78 дд (0.85Н, Н-8 (*S,S*),  $J = 8.1, 1.6$ ); 6.82 м (0.15Н, Н-8 (*S,R*)); 6.80 м (0.15Н, Н-7 (*S,R*)); 6.86 ддд (0.85Н, Н-7 (*S,S*),  $J = 8.1, 7.2, 1.3$ ); 7.00 ддд (1Н, Н-6,  $J = 8.3, 7.2, 1.6$ ); 7.03 м (3.4Н, Ar (*S,S*)); 7.12 м (0.3Н, Ar (*S,R*)); 7.23 (0.3Н, Ar (*S,R*)); 7.65 дд (1Н, Н-5,  $J = 8.3, 1.3$ ). Найдено, %: С 78.25; Н 8.36; N 4.13.  $C_{22}H_{27}NO_2$  (337.46). Вычислено, %: С 78.30; Н 8.06; N 4.15.



**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-фенилпропионил)-2*H*-[1,4]бензоксазин (29с) (смесь диастереомеров).** Выход 155 мг (55%).

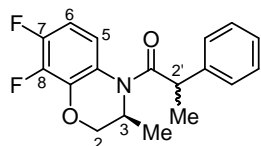
Бесцветные кристаллы. Т. пл. 70-71 °С. *S,S*/*S,R* 80 : 20. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 200 : 1):  $\tau_{(S,R)-29c}$  5.6 мин,  $\tau_{(S,S)-29c}$  7.6 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.75 д (2.4Н, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.9$ ); 1.12 д (0.6Н, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.9$ ); 1.41 д (3Н, Me-2',  $J = 6.8$ ); 3.65 м (0.2Н, Н-2В (*S,R*)); 3.92 дд (0.8Н, Н-2В (*S,S*),  $J = 10.8, 3.0$ ); 4.02 м (0.2Н, Н-2А (*S,R*)); 4.07 дд (0.8Н, Н-2А (*S,S*),  $J = 10.8, 1.7$ ); 4.22 к (0.2Н, Н-2' (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 4.42 к (0.8Н, Н-2' (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 4.65 м (0.2Н, Н-3 (*S,R*)); 4.71 кдд (0.8Н, Н-3 (*S,S*),  $J = 6.9, 3.1, 1.7$ ); 6.77 дд (0.8Н, Н-8 (*S,S*),  $J = 8.2, 1.4$ ); 6.82 м (0.2Н, Н-8 (*S,R*)); 6.85 м (1Н, Н-7); 6.87 ддд (0.8Н, Н-7 (*S,S*),  $J = 8.2, 7.3, 1.4$ ); 7.00 ддд (1Н, Н-6,  $J = 8.2, 7.3, 1.6$ ); 7.10-7.28 м (5Н, Ph); 7.63-7.67 м (1Н, Н-5). Найдено, %: С 76.56; Н 6.97; N 4.75.  $C_{18}H_{19}NO_2$  (281.35). Вычислено, %: С 76.84; Н 6.81; N 4.98.



**(3*S*)-3,4-Дигидро-4-[2-(4-изобутилфенил)пропионил]-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (30b) (смесь диастереомеров).** Выход 205 мг (55%). Бесцветное масло.

*S,S*/*S,R* 50 : 50. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 200 : 1):  $\tau_{(S,R)-30b}$  5.6 мин,  $\tau_{(S,S)-30b}$  8.6 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.71 д (1.5Н, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.7$ ); 0.83 д (3Н, Me-*i*Bu (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 0.87 д (3Н, Me-*i*Bu (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 1.14 д (1.5Н, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 1.37 д (1.5Н, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.39 д (1.5Н, Me-2' (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 1.80 м (0.5Н, *i*Bu (*S,S*)); 1.85 м (0.5Н, *i*Bu (*S,R*)); 2.40 д (1Н, *i*Bu (*S,S*),  $J = 7.1$ ); 2.44 д (1Н, *i*Bu (*S,R*),  $J = 6.9$ ); 3.58 дд (0.5Н, Н-2В (*S,R*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.01 дд (0.5Н, Н-2В (*S,S*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.16 дд (0.5Н, Н-2А (*S,R*),  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.17 к (0.5Н, Н-2' (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 4.22 дд (0.5Н, Н-2А (*S,S*),  $J = 11.1, 1.5$ ); 4.34 к (0.5Н, Н-2' (*S,S*),  $J = 6.7$ ); 4.65 кдд (1Н, Н-3 (*S,R*),  $J = 6.7, 2.8, 1.5$ ); 4.76 кдд (0.5Н, Н-3 (*S,R*),  $J = 6.7, 2.8, 1.5$ ); 6.82 ддд (1Н, Н-6 (*S,S*),  $J = 10.1, 9.4, 8.1$ ); 7.04 м (2Н, Ar (*S,S*)); 7.12 м (1Н, Ar (*S,R*)); 7.23 (1Н, Ar (*S,R*)); 7.55 м (1Н, Н-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.69 ддд (0.5F, F-8 (*S,S*),  $J = 21.2, 8.1, 2.5$ ); 2.08 ддд (0.5F, F-8 (*S,R*),  $J = 22.2, 9.4, 2.8$ ); 20.50 м (1F, F-7). Найдено, %: С 70.48; Н 6.89;

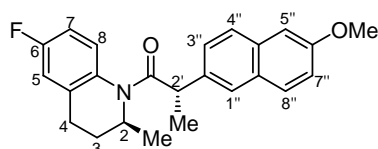
N 3.91. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (373.44). Вычислено, %: С 70.76; Н 6.75; N 3.75.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-фенилпропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (30с)** (смесь диастереомеров). Выход 190 мг (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 160 °С. *S,S* / *S,R* 55 : 45.

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 200 : 1):  $\tau_{(S,R)-30c}$  6.2 мин,  $\tau_{(S,S)-30c}$  11.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.72 д (1.65H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.15 д (1.35H, Me-3 (*S,R*), *J* = 6.9); 1.39 д (1.65H, Me-2' (*S,S*), *J* = 6.6); 1.42 д (1.35H, Me-2' (*S,R*), *J* = 6.6); 3.62 дд (0.45H, H-2В (*S,R*), *J* = 10.9, 2.8); 4.02 дд (0.55H, H-2В (*S,S*), *J* = 10.8, 3.0); 4.17 дд (0.45H, H-2А (*S,R*), *J* = 10.9, 1.5); 4.21 к (0.45H, H-2' (*S,R*), *J* = 6.6); 4.23 дд (0.55H, H-2А (*S,S*), *J* = 10.8, 1.4); 4.38 к (0.55H, H-2' (*S,S*), *J* = 6.8); 4.66 кдд (0.45H, H-3 (*S,R*), *J* = 6.9, 2.8, 1.5); 4.77 кдд (0.55H, H-3 (*S,S*), *J* = 6.8, 2.8, 1.4); 6.84 м (1H, H-6); 7.12-7.30 м (5H, Ph); 7.55 м (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.75 ддд (0.55F, F-8 (*S,S*), *J* = 21.2, 8.0, 2.5); 2.13 ддд (0.45F, F-8 (*S,R*), *J* = 21.2, 8.0, 2.5); 20.58 м (1F, F-7). Найдено, %: С 68.12; Н 5.37; N 4.37. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (317.33). Вычислено, %: С 68.13; Н 5.40; N 4.41.

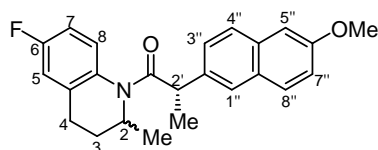
**Ацилирование аминов (RS)-6а,с хлорангидами (RS)-28а-с. Общая методика.** К раствору амина **6а** (или **6с**) (0.30 ммоль) в выбранном растворителе (1.5 мл) при +20 или –20 °С добавляли раствор подходящего хлорангида **28** (0.15 ммоль) в том же растворителе (1.5 мл). Реакционную смесь термостатировали при заданной температуре в течение 6 ч, затем промывали 1 н. HCl (2 × 3 мл) (в случае реакции в ацетонитриле к реакционной массе добавляли 1 н. HCl (5 мл) и экстрагировали амид бензолом). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 3 мл), водой (2 × 3 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Полученные смеси диастереомеров амидов анализировали методом ВЭЖХ.



**(2S,2'S)-2-Метил-1-[2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S,S)-30а]**. К раствору амина (*RS*)-**6d** (731 мг, 4.42 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 мл) при

перемешивании при –20 °С добавляли раствор хлорангида (*S*)-**28а** (550 мг, 2.21 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 мл). Реакционную смесь термостатировали при –20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 15 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 20 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 мл), водой (2 × 20 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc.

Выход 474 мг (58%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 90 °С.  $[\alpha]_D^{20} +58.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2),  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$  7 : 3):  $\tau$  17.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 0.89 д (3H, Me-2,  $J = 6.6$ ); 1.14 м (1H, H-3B); 1.45 д (3H, Me-2',  $J = 6.8$ ); 1.74 м (1H, H-4B); 2.11 дддд (1H, H-3A,  $J = 13.2, 7.6, 5.7, 5.2$ ); 2.29 дт (1H, H-4A,  $J = 15.0, 5.2$ ); 3.84 с (3H, OMe); 4.36 к (1H, H-2',  $J = 6.8$ ); 4.67 дк (1H, H-2,  $J = 7.6, 6.6$ ); 6.77 дд (1H, H-5,  $J = 9.0, 2.9$ ); 6.98 дд (1H, H-3'',  $J = 8.4, 1.5$ ); 7.05 дд (1H, H-7,  $J = 9.0, 8.7$ ); 7.08 дд (1H, H-7'',  $J = 8.9, 2.5$ ); 7.17 м (2H, H-5'' и H-1''); 7.41 дд (1H, H-8,  $J = 8.7, 5.2$ ); 7.57 м (2H, H-8'' и H-4''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 18.58 (Me-2'); 19.28 (Me-2); 24.27 (C-4); 31.00 (C-3); 41.73 (C-2'); 47.44 (C-2); 54.72 (OMe); 105.82 (C-5''); 112.18 (д, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ ); 113.10 (д, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ ); 117.76 (C-7''); 124.62 (C-1''); 125.13 (C-3''); 126.02 и 128.25 (C-4'' и C-8''); 127.39 (д, C-8,  $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ ); 127.92 (C-8''a); 132.52 (C-4''a); 133.00 (д, C-8a,  $^4J_{\text{CF}} = 2.7$ ); 136.15 (C-2''); 137.41 (C-4a); 156.70 (C-6''); 159.23 (д, C-6,  $^1J_{\text{CF}} = 242.8$ ); 172.24 (C-1'). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 46.6 м (F-6). Найдено, %: C 76.32; H 6.47; N 3.67; F 5.05.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$  (377.45). Вычислено, %: C 76.37; H 6.41; N 3.71; F 5.03.

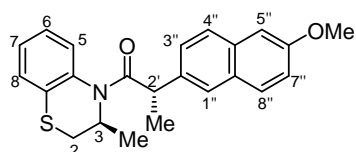


**2-Метил-1-[(S)-2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (30a)** (смесь диастереомеров). К раствору амина **6d** (185 мг, 1 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина

(149 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при 20 °С добавляли раствор хлорангидрида **28a** (288 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Через 24 ч к реакционной смеси добавляли 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали 4 н.  $\text{HCl}$  ( $2 \times 10$  мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $4 \times 15$  мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 15$  мл), водой ( $2 \times 15$  мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент бензол– $\text{EtOAc}$ ). Выход 226 мг (60%). Бесцветное масло. *S,S* / *S,R* 53 : 47. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2),  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$  7 : 3):  $\tau_{(S,S)\text{-28a-6d}}$  17.8 мин,  $\tau_{(R,S)\text{-28a-6d}}$  22.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 0.89 д (1.59H, Me-2 (*S,S*),  $J = 6.6$ ); 1.02 д (1.41H, Me-2 (*R,S*),  $J = 6.5$ ); 1.14 м (0.53H, H-3B (*S,S*)); 1.27 ддт (0.47H, H-3B (*R,S*),  $J = 13.2, 9.1, 5.9$ ); 1.37 д (1.41H, Me-2' (*R,S*),  $J = 6.8$ ); 1.44 д (1.59H, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.9$ ); 1.74 м (0.53H, H-4B (*S,S*)); 2.03 м (0.47H, H-4B (*R,S*)); 2.11 дддд (0.53H, H-3A (*S,S*),  $J = 13.2, 7.6, 5.7, 5.2$ ); 2.29 дт (0.53H, H-4A (*S,S*),  $J = 15.0, 5.2$ ); 2.43 м (0.47H, H-3A (*R,S*)); 2.63 дт (0.47H, H-4A (*R,S*),  $J = 15.5, 5.9$ ); 3.84 с (1.59H, OMe (*S,S*)); 3.86 с (1.41H, OMe (*R,S*)); 4.12 к (0.47H, H-2' (*R,S*),  $J = 6.8$ ); 4.36 к (0.53H, H-2' (*S,S*),  $J = 6.9$ ); 4.67 дк (0.53H, H-2 (*S,S*),  $J = 7.6, 6.6$ ); 4.75 м (0.47H, H-2 (*R,S*)); 6.78 дд

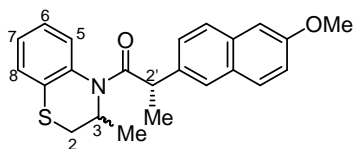
(0.53H, H-5 (*S,S*),  $J = 9.0, 2.9$ ); 6.93 тд (0.47H, H-7 (*R,S*),  $J = 9.0, 2.9$ ); 6.98 м (0.53H, H-3'' (*S,S*)); 7.02 дд (0.47H, H-7'' (*R,S*),  $J = 9.0, 2.9$ ); 7.05 дд (0.53H, H-7 (*S,S*),  $J = 9.0, 8.7$ ); 7.08 дд (0.53H, H-7'' (*S,S*),  $J = 9.0, 2.6$ ); 7.12-7.15 м (0.94H, H-5 (*R,S*) и H-8 (*R,S*)); 7.17 м (1.06H, H-5'' (*S,S*) и H-1'' (*S,S*)); 7.27 д (0.47H, H-5'' (*R,S*),  $J = 2.9$ ); 7.41 дд (0.53H, H-8 (*S,S*),  $J = 8.7, 5.2$ ); 7.45 дд (0.47H, H-3'' (*R,S*),  $J = 8.5, 1.9$ ); 7.56-7.58 м (1.06H, H-8'' (*S,S*) и H-4'' (*S,S*)); 7.72 д (0.47H, H-1'' (*R,S*),  $J = 1.9$ ); 7.75-7.77 м (0.94H, H-4'' (*R,S*) и H-8'' (*R,S*)). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 45.44 м (0.47F, F-6 (*R,S*)); 45.61 м (0.53F, F-6 (*S,S*)). Найдено, %: С 76.33; Н 6.67; N 3.51; F 4.83.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$  (377.45). Вычислено, %: С 76.37; Н 6.41; N 3.71; F 5.03.

**Амиды 31с,d (общая методика).** К раствору амина **6е** или **6f** (6.22 ммоль) в толуоле (40 мл) при +20 °С добавляли раствор хлорангидрида (*S*)-**28a** (0.77 г, 3.11 ммоль) в толуоле (42 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 15 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и водой (2 × 20 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc 9 : 1).



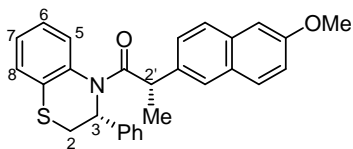
**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-2*H*-[1,4]бензотиазин [(*S,S*)-31с].** Выход 0.65 г (55%) (изомер, элюируемый вторым). Бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$

+35.7 ( $c$  1.07, CHCl<sub>3</sub>).  $De > 99.8\%$ . ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 7 : 3):  $\tau$  18.3 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.92 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 1.46 д (3H, Me-2',  $J = 6.8$ ); 2.64 дд (1H, H-2B,  $J = 12.2, 4.4$ ); 3.12 дд (1H, H-2A,  $J = 12.2, 5.9$ ); 3.84 с (3H, OMe); 4.32 к (1H, H-2',  $J = 6.8$ ); 5.14 кдд (1H, H-3,  $J = 6.7, 5.9, 4.4$ ); 6.96 дд (1H, H-7'',  $J = 8.9, 1.6$ ); 7.04 дд (1H, H-8,  $J = 7.8, 1.4$ ); 7.07 дд (1H, H-3'',  $J = 8.7, 2.5$ ); 7.12 тд (1H, H-7,  $J = 7.6, 1.4$ ); 7.15-7.17 м (2H, H-1'' и H-5''); 7.22 тд (1H, H-6,  $J = 7.6, 1.4$ ); 7.39 дд (1H, H-5,  $J = 8.0, 1.4$ ); 7.55 д (1H, H-4'',  $J = 8.7$ ); 7.56 д (1H, H-8'',  $J = 8.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 16.61, 18.30, 33.60, 41.69, 45.03, 54.72, 105.79, 124.46, 124.70, 125.12, 125.68, 126.00, 126.40, 127.98, 128.03, 128.36, 130.54, 132.58, 134.51, 135.50, 156.68, 172.29. Найдено, %: С 73.36; Н 6.22; N 3.66; S 8.34.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$  (377.50). Вычислено, %: С 73.18; Н 6.14; N 3.71; S 8.49.



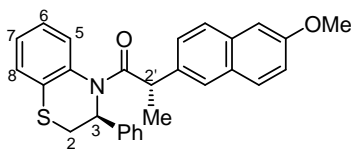
**3,4-Дигидро-3-метил-4-[(S)-2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-2H-[1,4]бензотиазин (31с)** (смесь диастереомеров). Выход 0.36 г (31%). Бесцветное масло.

*S,S* / *S,R* 80 : 20. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 7 : 3):  $\tau_{(S,S)-31a}$  18.3 мин,  $\tau_{(R,S)-31a}$  24.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.92 д (2.4H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.7); 1.01 д (0.6H, Me-3 (*R,S*), *J* = 6.7); 1.32 д (0.6H, Me-2' (*R,S*), *J* = 6.8); 1.46 д (2.4H, Me-2' (*S,S*), *J* = 6.8); 2.65 дд (0.8H, H-2В (*S,S*), *J* = 12.3, 4.4); 2.74 дд (0.2H, H-2В (*R,S*), *J* = 12.2, 4.5); 3.12 дд (0.8H, H-2А (*S,S*), *J* = 12.3, 5.9); 3.21 дд (0.2H, H-2А (*R,S*), *J* = 12.2, 6.0); 3.84 с (2.4H, OMe (*S,S*)); 3.88 с (0.6H, OMe (*R,S*)); 4.04 к (0.2H, H-2' (*R,S*), *J* = 6.8); 4.32 к (0.8H, H-2' (*S,S*), *J* = 6.8); 5.14 кдд (0.8H, H-3 (*S,S*), *J* = 6.7, 5.9, 4.4); 5.22 кдд (0.2H, H-3 (*R,S*), *J* = 6.7, 6.0, 4.5); 6.95-7.78 м (10H, Ar). Найдено, %: С 73.03; Н 6.35; N 3.67; S 8.53. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S (377.50). Вычислено, %: С 73.18; Н 6.14; N 3.71; S 8.49.



**(3*R,2'S*)-3,4-Дигидро-4-[2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-3-фенил-2H-[1,4]бензотиазин [(*R,S*)-31d]**. Выход 0.07 г (5%) (изомер, элюируемый первым). Бледно-желтое масло.  $[\alpha]_D^{20}$

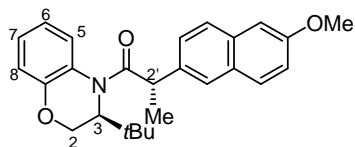
–298 (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99.8%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 8 : 2):  $\tau$  13.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.33 д (3H, Me-2', *J* = 6.9); 3.14 дд (1H, H-2В, *J* = 13.0, 7.1); 3.61 дд (1H, H-2А, *J* = 13.0, 6.8); 3.88 с (3H, OMe); 4.04 к (1H, H-2', *J* = 6.9); 6.18 м (1H, H-3); 7.06-7.29 м (10H, Ar); 7.33 м (1H, Ar); 7.42 дд (1H, Ar, *J* = 8.5, 1.8); 7.69 м (1H, Ar); 7.76 м (2H, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 20.38, 34.43, 42.07, 54.81, 56.22, 105.95, 117.92, 124.93, 125.18, 125.72 (2С), 125.79, 125.96, 126.46 (2С), 127.69 (2С), 127.84, 128.07, 128.16, 128.55, 131.99, 132.78, 136.44, 136.66, 139.24, 156.93, 172.96. Найдено, %: С 76.75; Н 5.91; N 3.02; S 7.12. C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S (439.57). Вычислено, %: С 76.51; Н 5.73; N 3.19; S 7.29.



**(3*S,2'S*)-3,4-Дигидро-4-[2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-3-фенил-2H-[1,4]бензотиазин [(*S,S*)-31d]**. Выход 0.29 г (21%) (изомер, элюируемый вторым). Бледно-желтое масло.  $[\alpha]_D^{20}$

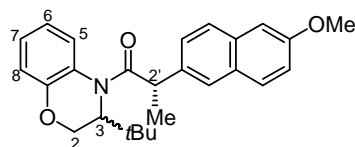
+132 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99.8%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 8 : 2):  $\tau$  10.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.48 д (3H, Me-2', *J* = 6.9); 3.03 дд (1H, H-2В, *J* = 13.0, 7.0); 3.41 дд (1H, H-2А, *J* = 13.0, 6.7); 3.84 с (3H, OMe); 4.38 к (1H, H-2', *J* = 6.9); 6.07 м (1H, H-3); 6.94 дд (1H, Ar, *J* = 8.4, 1.7); 7.02 дд (1H, Ar, *J* = 7.8, 1.4); 7.05-7.26 м (10H, Ar); 7.49 м (1H, Ar); 7.54 м (2H, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц,

ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 18.33, 33.99, 41.70, 54.72, 55.96, 105.80, 117.63, 124.78, 125.16, 125.27, 125.72, 125.87 (2С), 125.93, 126.32, 127.37, 127.57 (2С), 127.92, 128.31, 128.36, 132.55, 132.60, 135.33, 136.57, 139.24, 156.67, 173.05. Найдено, %: С 76.31; Н 6.01; N 3.06; S 7.12. С<sub>28</sub>Н<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S (439.57). Вычислено, %: С 76.51; Н 5.73; N 3.19; S 7.29.



**(3*S*,2'*S*)-3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-4-[2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-2*H*-[1,4]бензотиазин [(*S,S*)-31*e*].** К раствору амина (*S*)-**6g** (*ee* > 99%) (0.10 г, 0.52 ммоль) в толуоле (2.6 мл)

при +20 °С добавляли раствор хлорангидрида (*S*)-**28a** (0.065 г, 0.26 ммоль) в толуоле (2.6 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол). Выход 70 мг (67%) (изомер, элюируемый вторым). Бесцветное масло. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +44.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* 99.4%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 75 : 25): τ 23.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.79 с (9H, *t*Bu); 1.52 д (3H, Me-2', *J* = 6.8); 3.70 дд (1H, H-2B, *J* = 11.4, 5.2); 3.84 с (3H, OMe); 4.35 дд (1H, H-2A, *J* = 11.4, 1.5); 4.41 дд (1H, H-3, *J* = 5.2, 1.5); 4.72 к (1H, H-2', *J* = 6.8); 6.61 дд (1H, H-8, *J* = 8.1, 1.4); 6.96 ддд (1H, H-7, *J* = 7.6, 7.6, 1.4); 7.00 м (1H, нафтил); 7.05 м (1H, H-6); 7.08 м (1H, нафтил); 7.17 м (1H, нафтил); 7.22 м (1H, нафтил); 7.41 дд (1H, H-5, *J* = 7.9, 1.6); 7.57 м (2H, нафтил). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 18.94, 27.22 (3 С), 34.26, 41.23, 55.04, 55.29, 65.40, 105.60, 116.01, 118.50, 120.09, 125.30, 125.55, 125.75, 125.84, 126.28, 126.58, 128.19, 128.91, 132.94, 135.89, 147.81, 156.99, 174.01. Найдено, %: С 77.78; Н 7.42; N 3.36. С<sub>26</sub>Н<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (403.51). Вычислено, %: С 77.39; Н 7.24; N 3.47.



**3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-4-[(*S*)-2-(6-метоксинафт-2-ил)пропионил]-2*H*-[1,4]бензотиазин (31*e*)** (смесь диастереомеров). К раствору амина **6g** (0.10 г, 0.52 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (0.08 г, 0.52 ммоль) в толуоле (2.6 мл) при 20 °С добавляли раствор хлорангидрида (*S*)-**28a** (0.13 г, 0.52 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент бензол). Выход 176 мг (84%). Бесцветное



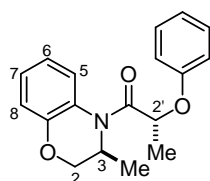
масло.  $S,S/S,R$  55 : 45. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 75 : 25):  $\tau_{(S,S)-31c}$  23.0 мин,  $\tau_{(R,S)-31c}$  28.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.79 с (4.95H, *t*Bu ( $S,S$ )); 0.85 с (4.05H, *t*Bu ( $R,S$ )); 1.40 д (1.35H, Me-2' ( $R,S$ ),  $J = 6.8$ ); 1.52 д (1.65H, Me-2' ( $S,S$ ),  $J = 6.8$ ); 3.70 дд (0.55H, H-2B ( $S,S$ ),  $J = 11.4, 5.2$ ); 3.84 с (1.65H, OMe ( $S,S$ )); 3.88 с (1.35H, OMe ( $R,S$ )); 3.92 м (0.45H, H-2B ( $R,S$ )); 4.35 дд (0.55H, H-2A ( $S,S$ ),  $J = 11.4, 1.5$ ); 4.37-4.43 м (1H, H-3 ( $S,S$ ) и H-2' ( $R,S$ )); 4.45-4.55 м (0.9H, H-3 ( $R,S$ ) и H-2A ( $R,S$ )); 4.72 к (0.55H, H-2' ( $S,S$ ),  $J = 6.8$ ); 6.60-7.84 м (10H, Ar). Найдено, %: С 77.31; Н 7.48; N 3.43. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (403.51). Вычислено, %: С 77.39; Н 7.24; N 3.47.

**Кинетическое разделение аминов 6a-g хлорангидридом (S)-28a. Общая методика.** К раствору подходящего амина **6** (0.30 ммоль) в выбранном растворителе (1.5 мл) при +20 или –20 °С добавляли раствор хлорангидрида (S)-**28a** (37 мг, 0.15 ммоль) в том же растворителе (1.5 мл). Реакционную смесь термостатировали при заданной температуре в течение 6 ч, затем последовательно промывали водным раствором HCl (2 × 4 мл) (1 н. HCl в случае аминов **6a,b**; 4 н. HCl в случае аминов **6c-g**) (в случае реакции в ацетонитриле к реакционной массе добавляли 4 н. HCl (5 мл) и экстрагировали амид EtOAc). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл), водой (2 × 5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. В случае КР амина **6f** остаток от упаривания подвергали флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc от 9 : 1 к 7 : 3), выделяя амид и непрореагировавший амин **6f**.

Непрореагировавшие амины **6a-e,g** выделяли в результате нейтрализации кислых водных растворов с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстракции CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 мл). Органический слой промывали водой (2 × 5 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Смеси диастереомеров амидов и непрореагировавшие амины анализировали методом ВЭЖХ. Каждый эксперимент проводили в трех параллелях.

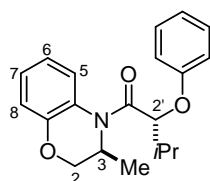
**(S\*,R\*)-Амиды 33a-e, 34a-e (общая методика).** К раствору амина **6a** (или **6c**) (1.00 ммоль) в толуоле или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли раствор подходящего хлорангидрида (RS)-**32** (0.50 ммоль) в том же растворителе (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С или –20 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали раствором HCl (1 н. в случае амина **6a** или 4 н. в случае амина **6c**) (2 × 4 мл),

насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток анализировали с помощью ГЖХ. Амиды (*R*\*,*S*\*)-**33а-е** и (*R*\*,*S*\*)-**34а-е** выделяли перекристаллизацией.



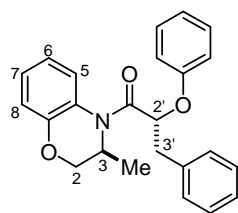
**(3*S*\*,2'*R*\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*\*,*R*\*)-33а].** Выход 92 мг (62%). Бесцветный порошок. Т. пл. 154-155 °С (гексан–EtOAc). *S*\*,*R*\* / *S*\*,*S*\* 98.5 : 1.5. ГЖХ:

$\tau_{(S^*,R^*)-33a}$  26.58 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-33a}$  26.99 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.12 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.55 д (3H, Me-2', *J* = 6.3); 3.98 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.8); 4.16 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.5); 4.64-4.68 м (1H, H-3); 5.38 к (1H, H-2', *J* = 6.3); 6.78-6.82 м (2H, H-8 и Ph); 6.85-6.88 м (2H, H-6 и Ph); 6.91-6.94 м (1H, Ph); 7.05 ддд (1H, H-7, *J* = 8.3, 7.1, 1.3); 7.21-7.24 м (2H, Ph); 7.62-7.64 м (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 15.24; 17.27; 45.34; 69.56; 71.33; 115.50; 116.39; 120.04; 121.37; 123.34; 124.73; 125.70; 129.37; 146.11; 156.91; 168.76. Найдено, %: С 72.72; Н 6.55; N 4.75. С<sub>18</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297.35). Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.



**(3*S*\*,2'*R*\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-феноксипропионил)-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*\*,*R*\*)-33б].** Выход 47 мг (29%). Бесцветный порошок. Т. пл. 86-88 °С (гексан). *S*\*,*R*\* / *S*\*,*S*\* 98.9 : 1.1. ГЖХ:

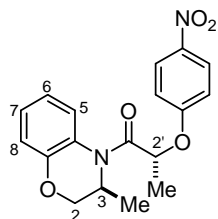
$\tau_{(S^*,R^*)-33b}$  27.16 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-33b}$  27.50 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.08 д (3H, Me-3'В, *J* = 6.8); 1.09 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.11 д (3H, Me-3'А, *J* = 6.7); 2.27-2.37 м (1H, H-3'); 3.82 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 2.8); 4.16 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0, 1.7); 4.84 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 2.8, 1.7); 4.88 д (1H, H-2', *J* = 6.9); 6.80-6.83 м (2H, H-8 и Ph); 6.84-6.89 м (2H, H-6 и Ph); 6.91-6.94 м (2H, Ph); 7.05 ддд (1H, H-7, *J* = 8.1, 7.4, 1.5); 7.18-7.23 м (2H, Ph); 7.67-7.69 м (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 14.84; 17.22; 18.05; 30.17; 44.58; 69.14; 81.06; 115.31; 115.88; 119.45; 121.06; 122.83; 124.48; 125.30; 128.86; 145.72; 157.36; 167.46. Найдено, %: С 73.50; Н 7.13; N 4.23. С<sub>20</sub>Н<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (325.40). Вычислено, %: С 73.82; Н 7.12; N 4.30.



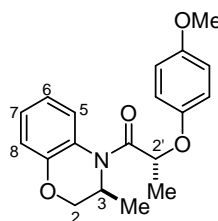
**(3*S*\*,2'*R*\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-фенил-2-феноксипропионил)-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*\*,*R*\*)-33с].** Выход 129 мг (69%). Бесцветный порошок. Т. пл. 95-98 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O). *S*\*,*R*\* / *S*\*,*S*\* 97.5 : 2.5. ГЖХ:

$\tau_{(S^*,R^*)-33c}$  33.41 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-33c}$  33.85 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.06 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 3.25 дд (1H, H-3'В, *J* = 14.1, 7.5); 3.35 дд (1H, H-3'А, *J* = 14.1, 5.8); 3.64 дд (1H, H-2В, *J* = 11.0, 3.0); 4.06 дд (1H, H-2А, *J* = 11.0,

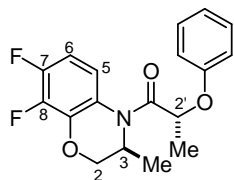
1.7); 4.65-4.72 м (1H, H-3); 5.43 дд (1H, H-2',  $J = 7.5, 5.8$ ); 6.72-6.76 м (2H, H-8 и Ph); 6.81-6.86 м (2H, H-6 и Ph); 6.89-6.94 м (1H, Ph); 7.05 ддд (1H, H-7,  $J = 8.3, 7.2, 1.5$ ); 7.15-7.24 м (3H, Ph); 7.27-7.31 м (2H, Ph); 7.34-7.37 м (2H, Ph); 7.39-7.43 м (1H, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.67; 37.37; 44.72; 69.03; 75.76; 115.42; 115.92; 119.45; 121.21; 122.57; 124.33; 125.52; 126.09; 127.72; 128.83; 128.95; 136.05; 145.74; 156.57; 167.44. Найдено, %: С 76.95; Н 6.14; N 3.74.  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (373.44). Вычислено, %: С 77.19; Н 6.21; N 3.75.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-нитрофенокси)пропионил]-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-33d].** Выход 104 мг (61%). Белый порошок. Т. пл. 129-130 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.7 : 0.3. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-33d}$  32.4 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-33d}$  33.4 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.16 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 1.60 д (3H, Me-2',  $J = 6.3$ ); 4.08 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.20 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.61-4.66 м (1H, H-3); 5.62 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 6.83-6.86 м (1H, H-6); 6.88 дд (1H, H-8,  $J = 8.2, 1.1$ ); 6.99-7.06 м (3H, H-7 и Ph); 7.65-7.67 м (1H, H-5); 8.13 д (2H, Ar,  $J = 9.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.82; 16.51; 45.13; 69.07; 71.58; 115.09; 115.95; 119.63; 122.68; 124.16; 125.10; 125.35; 141.21; 145.65; 161.56; 167.21. Найдено, %: С 63.04; Н 5.26; N 8.06.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  (342.35). Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 8.18.

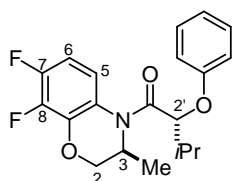


**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-метоксифенокси)пропионил]-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-33e].** Выход 106 мг (65%). Белый порошок. Т. пл. 87-89 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.3 : 0.7. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-33e}$  29.1 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-33e}$  29.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.11 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.51 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 3.68 с (3H, OMe); 3.96 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.16 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.67 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.5, 1.6$ ); 5.27 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 6.74-6.81 м (4H, H-6, H-8 и Ar); 6.85-6.89 м (2H, Ar); 7.05 ддд (1H, H-7,  $J = 8.2, 7.2, 1.3$ ); 7.63 д (1H, H-5,  $J = 7.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.74; 16.77; 44.80; 55.10; 69.07; 71.67; 114.42; 115.87; 116.40; 119.51; 122.87; 124.24; 125.12; 145.58; 150.36; 153.86; 168.43. Найдено, %: С 69.74; Н 6.30; N 4.13.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (327.38). Вычислено, %: С 69.71; Н 6.47; N 4.28.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-34a].** Выход 111 мг (67%). Бесцветный порошок. Т. пл. 140-143 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$

99.5 : 0.5. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-34a}$  26.74 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-34a}$  27.14 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.14 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.52 д (3H, Me-2',  $J = 6.3$ ); 4.07 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.33 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.69 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.8, 1.5$ ); 5.41 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 6.81-6.86 м (3H, H-6 и Ph); 6.93-6.96 м (1H, Ph); 7.23-7.27 м (2H, Ph); 7.54 ддд (1H, H-5,  $J = 9.4, 5.4, 2.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.63; 16.42; 44.96; 69.60; 70.96; 106.40 (д,  $J = 18.3$ ); 115.00; 118.87 (дд,  $J = 8.0, 4.3$ ); 120.80; 120.96; 128.90; 135.96 (дд,  $J = 10.0, 3.1$ ); 138.61 (дд,  $J = 244.6, 15.4$ ); 146.65 (дд,  $J = 242.6, 10.1$ ); 156.26; 168.44. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.13 ддд (1F, F-8,  $J = 21.0, 8.1, 2.4$ ); 21.09-21.15 м (1F, F-7). Найдено, %: С 64.86; Н 5.28; N 4.20; F 11.09.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$  (333.33). Вычислено, %: С 64.86; Н 5.14; N 4.20; F 11.40.



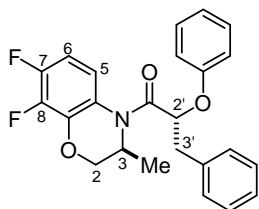
**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-**

**феноксипропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-34b].**

Выход 61 мг (34%). Бесцветный порошок. Т. пл. 95 °С (гексан).

$S^*,R^* / S^*,S^*$  99.8 : 0.2. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-34b}$  27.18 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-34b}$  27.56 мин.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.07 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.10 д (6H, 2×Me-3',  $J = 6.7$ ); 2.26-2.35 м (1H, H-3'); 3.91 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.33 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.86-4.92 м (2H, H-3 и H-2'); 6.83-6.89 м (3H, Ph); 6.92-6.96 м (1H, H-6); 7.21-7.25 м (2H, Ph); 7.57 ддд (1H, H-5,  $J = 9.3, 5.4, 2.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.75; 17.21; 17.94; 30.03; 44.69; 69.71; 81.22; 106.39 (д,  $J = 18.3$  Hz); 115.41; 119.13 (дд,  $J = 8.0, 4.3$ ); 120.72; 121.21; 128.90; 136.09 (дд,  $J = 10.0, 3.4$ ); 138.59 (дд,  $J = 244.4, 15.6$ ); 146.73 (дд,  $J = 243.1, 10.1$ ); 157.28; 167.68. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.16-2.23 м (1F, F-8); 21.35-21.41 м (1F, F-7). Найдено, %: С 66.54; Н 5.84; N 3.81; F 10.29.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$  (361.38). Вычислено, %: С 66.47; Н 5.86; N 3.88; F 10.51.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-фенил-2-феноксипропионил)-**

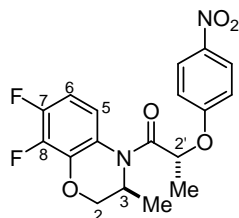
**7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-34c].** Выход 98 мг (48%).

Бесцветный порошок. Т. пл. 113-114 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$

99.7 : 0.3. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-34c}$  33.31 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-34c}$  33.69 мин. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.08 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 3.23 дд (1H, H-3'B,  $J = 14.1, 7.3$ ); 3.33 дд (1H, H-3'A,  $J = 14.1, 6.1$ ); 3.69 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.9$ ); 4.22 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.69-4.73 м (1H, H-3); 5.46 дд (1H, H-2',  $J = 7.3, 6.1$ ); 6.78-6.86 м (3H, H-6 и Ph); 6.91-6.95 м (1H, Ph); 7.19-7.23 м (3H, Ph); 7.27-7.30 м (2H, Ph); 7.34-7.38 м (3H, H-5 и

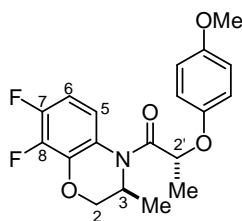
Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.59; 37.14; 44.90; 69.54; 75.97; 106.43 (д,  $J = 18.3$ ); 115.55; 118.95 (дд,  $J = 8.0, 4.2$ ); 120.52 (м); 121.35; 126.10; 127.71; 128.88; 129.01; 135.89; 136.06 (дд,  $J = 10.1, 3.4$ ); 138.63 (дд,  $J = 244.8, 15.4$ ); 146.85 (дд,  $J = 243.3, 9.9$ ); 156.49; 167.67. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.27-2.36 м (1F, F-8); 21.09-21.15 м (1F, F-7). Найдено, %: С 70.41; Н 5.26; N 3.41; F 9.10.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$  (409.43). Вычислено, %: С 70.41; Н 5.17; N 3.42; F 9.28.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-нитрофенокси)пропионил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-34d].** Выход 127 мг (67%).

Белый порошок. Т. пл. 183-184 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  98.4 : 1.6. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-34d}$  32.9 мин,  $\tau_{(S^*,S^*)-33d}$  33.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.18 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.58 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 4.17 дд (1H, H-2B,  $J = 11.1, 2.9$ ); 4.37 дд (1H, H-2A,  $J = 11.1, 1.5$ ); 4.66 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.7, 1.5$ ); 5.64 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 6.83 дт (1H, H-6,  $J = 9.8, 8.2$ ); 7.02-7.08 м (2H, Ar); 7.55 ддд (1H, H-5,  $J = 9.3, 5.5, 2.6$ ); 8.13-8.20 м (2H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.72; 16.24; 45.18; 69.59; 71.63; 106.49 (д,  $J = 18.3$ ); 115.14; 118.85 (дд,  $J = 8.0, 4.3$ ); 120.65; 125.15; 136.04 (дд,  $J = 10.2, 3.4$ ); 138.63 (дд,  $J = 242.8, 17.3$ ); 146.74 (дд,  $J = 243.0, 10.1$ ); 161.41; 167.41. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.31 ддд (1F, F-8,  $J = 20.9, 8.0, 1.6$ ); 21.27-21.41 м (1F, F-7). Найдено, %: С 56.94; Н 4.08; N 7.30; F 9.77.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$  (378.33). Вычислено, %: С 57.15; Н 4.26; N 7.40; F 10.04.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-**

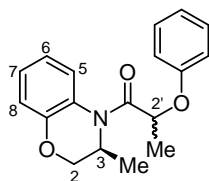
**метоксифенокси)пропионил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-34e].** Выход 109 мг (60%). Белый порошок. Т. пл. 105-107 °С

(гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.5 : 0.5. ГЖХ:  $\tau_{(S^*,R^*)-34e}$  29.1 мин,

$\tau_{(S^*,S^*)-33e}$  29.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.13 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.49 д (3H, Me-2',  $J = 6.3$ ); 3.69 с (3H, OMe); 4.06 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.6$ ); 4.33 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.71 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.6, 1.4$ ); 5.29 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 6.78-6.87 м (5H, H-6 и Ar); 7.53 ддд (1H, H-5,  $J = 9.3, 5.5, 2.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.63; 16.46; 45.91; 55.10; 69.62; 71.79; 106.37 (д,  $J = 18.3$ ); 114.45; 116.43; 118.88 (дд,  $J = 8.0, 4.3$ ); 120.83; 135.94 (дд,  $J = 10.0, 3.2$ ); 138.61 (дд,  $J = 244.4, 15.3$ ); 146.63 (дд,  $J = 242.5, 9.9$ ); 150.21; 153.96; 168.61. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.11 ддд (1F, F-8,  $J = 21.0, 7.9, 2.0$ ); 20.95-21.13 м (1F, F-7). Найдено, %: С 63.04; Н 5.17; N 3.90; F 10.44.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$  (363.36). Вычислено, %: С 62.81; Н 5.27;

N 3.85; F 10.46.

**Амиды 33а-е, 34а-е (смеси диастереомеров) (общая методика).** К раствору амина (*S*)-**6а** или (*S*)-**6с** (0.50 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (75 мг, 0.50 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли раствор подходящего хлорангидрида (*RS*)-**32а-е** (0.50 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали раствором  $\text{HCl}$  (1 н. в случае амина (*S*)-**6а** или 4 н. в случае амина (*S*)-**6с**) (2 × 5 мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (3 × 15 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан– $\text{EtOAc}$ ).



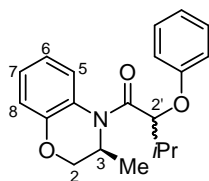
**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-2*H*-**

**[1,4]бензоксазин (33а) (смесь диастереомеров).** Выход 89 мг (60%).

Желтоватый порошок. Т. пл. 108-113 °С. *S,R* / *S,S* 51 : 49. MS (EI) *m/z*:

(*S,R*)-**33а** 297 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>, (*S,S*)-**33а** 297 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>. ГЖХ:  $\tau_{(S,S)\text{-33a}}$  23.32 мин,  $\tau_{(S,R)\text{-33a}}$

23.91 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 °С): 1.09 д (1.47H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.6); 1.12 д (1.53H, Me-3 (*S,R*), *J* = 6.8); 1.48 д (1.47H, Me-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 1.55 д (1.53H, Me-2' (*S,R*), *J* = 6.3); 3.98 дд (0.51H, H-2В (*S,R*), *J* = 11.0, 2.9); 4.11 дд (0.49H, H-2В (*S,S*), *J* = 11.0, 2.9); 4.16 дд (0.51H, H-2А (*S,R*), *J* = 11.0, 1.5); 4.21 дд (0.49H, H-2А (*S,S*), *J* = 11.0, 1.7); 4.66 кдд (0.51H, H-3 (*S,R*), *J* = 6.8, 2.9, 1.7); 4.78 кдд (0.49H, H-3 (*S,S*), *J* = 6.6, 2.9, 1.7); 5.36 к (0.49H, H-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 5.38 к (0.51H, H-2' (*S,R*), *J* = 6.3); 6.80-6.88 м (3H, Ar); 6.91-6.98 м (2H, Ar); 7.02-7.06 м (1H, H-7); 7.21-7.24 м (1H, Ph); 7.27-7.31 м (1H, Ph); 7.61-7.63 м (1H, H-5). Найдено, %: С 72.57; Н 6.47; N 4.75.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (297.35). Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.



**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-феноксипропионил)-2*H*-**

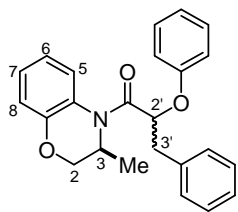
**[1,4]бензоксазин (33б) (смесь диастереомеров).** Выход 73 мг (45%).

Желтое масло. *S,R* / *S,S* 53 : 47. MS (EI) *m/z*: (*S,R*)-**33б** 325 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>, (*S,S*)-**33б**

325 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>. ГЖХ:  $\tau_{(S,R)\text{-33b}}$  24.44 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-33b}}$  24.79 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

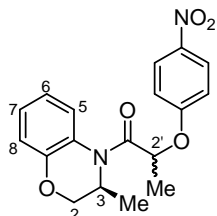
(500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 100 °С): 0.98 д (1.41H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.04-1.12 м (7.59H, Me-3 (*S,R*) и 2×Me-3' (*S,R*)+(S,S)); 2.17-2.24 м (0.47H, H-3' (*S,S*)); 2.27-2.37 м (0.53H, H-3' (*S,R*)); 3.82 дд (0.53H, H-2В (*S,R*), *J* = 11.0, 2.8); 4.00 дд (0.47H, H-2В (*S,S*), *J* = 11.0, 2.9); 4.16 дд (0.53H, H-2А (*S,R*), *J* = 11.0, 1.7); 4.20 дд (0.47H, H-2А (*S,S*), *J* = 11.0, 1.6); 4.84 кдд (1H, H-3 (*S,R*)+(S,S), *J* = 6.7, 2.7, 1.8); 4.88 д (0.53H, H-2' (*S,R*), *J* = 6.9); 4.94 д (0.47H, H-2' (*S,S*), *J* = 6.4); 6.81-6.97 м (5H, Ar); 7.02-7.07 м (1H, H-7 (*S,R*)+(S,S)); 7.18-7.23 м (1H, Ph);

7.27-7.31 м (1H, Ph); 7.52-7.54 м (0.47H, H-5 (*S,S*)); 7.67-7.69 м (0.53H, H-5 (*S,R*)).  
Найдено, %: С 73.60; Н 7.23; N 4.31. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (325.40). Вычислено, %: С 73.82; Н 7.12;  
N 4.30.



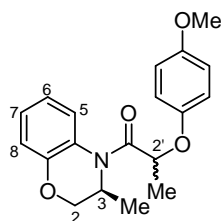
**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-фенил-2-феноксипропионил)-  
2*H*-[1,4]бензоксазин (33с)** (смесь диастереомеров). Выход 112 мг  
(60%). Желтоватое полутвердое вещество. *S,R* / *S,S* 57 : 43. MS (EI) *m/z*:  
(*S,R*)-**33с** 373 [M]<sup>+</sup>, (*S,S*)-**33с** 373 [M]<sup>+</sup>. ГЖХ: τ(*S,R*)-**33с** 28.38 мин, τ(*S,S*)-**33с**

28.57 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.99 д (1.29H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.06 д (1.71H, Me-3 (*R,S*), *J* = 6.8); 3.17 д (0.86H, 2×H-3' (*S,S*), *J* = 6.6); 3.25 дд (0.57H, H-3'В (*S,R*), *J* = 14.1, 7.5); 3.35 дд (0.57H, H-3'А (*S,R*), *J* = 14.1, 5.8); 3.64 дд (0.57H, H-2В (*S,R*), *J* = 11.1, 3.0); 3.77 дд (0.43H, H-2В (*S,S*), *J* = 11.0, 2.6); 4.06 дд (0.57H, H-2А (*S,R*), *J* = 11.0, 1.7); 4.10 дд (0.43H, H-2А (*S,S*), *J* = 11.0, 1.6); 4.65-4.72 м (0.57H, H-3 (*S,R*)); 4.77 кдд (0.43H, H-3 (*S,S*), *J* = 6.8, 2.6, 1.6); 5.41-5.47 м (1H, H-2' (*S,R*)+( *S,S*)); 6.72-6.76 м (1.14H, H-8 (*S,R*) и Ph (*S,R*)); 6.79-6.86 м (2H, Ar); 6.89-6.98 м (1.86H, Ar); 7.03-7.07 м (1H, Ar); 7.15-7.31 м (5.86H, Ar); 7.34-7.37 м (1.14H, Ph (*S,R*)); 7.41-7.45 м (1H, H-5 (*S,R*)+( *S,S*)). Найдено, %: С 77.25; Н 6.17; N 3.87. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (373.44). Вычислено, %: С 77.19; Н 6.21; N 3.75.



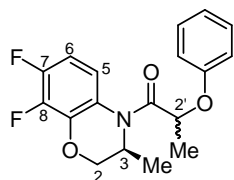
**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-нитрофенокси)пропионил]-  
2*H*-[1,4]бензоксазин (33d)** (смесь диастереомеров). Выход 127 мг  
(74%). Желтоватый аморфный порошок. *S,R* / *S,S* 54 : 46. ГЖХ: τ(*S,R*)-**33d**  
32.4 мин, τ(*S,S*)-**33d** 33.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С):

1.13 д (1.38H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.16 д (1.62H, Me-3 (*S,R*), *J* = 6.7); 1.54 д (1.38H, Me-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 1.60 д (1.62H, Me-2' (*S,R*), *J* = 6.3); 4.08 дд (0.54H, H-2В (*S,R*), *J* = 11.1, 2.8); 4.17-4.24 м (1.46H, H-2А (*S,R*) и 2×H-2 (*S,S*)); 4.61-4.66 м (0.54H, H-3 (*S,R*)); 4.77 кдд (0.46H, H-3 (*S,S*), *J* = 6.7, 2.7, 1.9); 5.617 к (0.54H, H-2' (*S,R*), *J* = 6.3); 5.620 к (0.46H, H-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 6.83-6.89 м (2H, H-6 и H-8); 7.00 дт (1.08H, Ar (*S,R*), *J* = 9.9, 2.8); 7.02-7.08 м (1H, H-7 (*S,R*)+( *S,S*)); 7.11 дт (0.92H, Ar (*S,S*), *J* = 9.9, 2.9); 7.62 дд (0.46H, H-5 (*S,S*), *J* = 8.2, 1.1); 7.65 дд (0.54H, H-5 (*S,R*), *J* = 8.2, 1.0); 8.13 дт (1.08H, Ar (*S,R*), *J* = 9.9, 2.9); 8.17 дт (0.92H, Ar (*S,S*), *J* = 9.9, 2.9). Найдено, %: С 62.99; Н 5.43; N 7.95. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (342.35). Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 8.18.



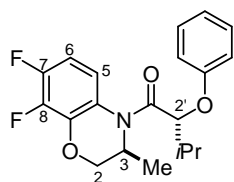
**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-метоксифенокси)пропионил]-2H-[1,4]бензоксазин (33e)** (смесь диастереомеров). Выход 126 мг (77%).

Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 53 : 47. ГЖХ:  $\tau_{(S,R)\text{-}33e}$  29.1 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}33e}$  29.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 1.00 д (1.41Н, Ме-3 (*S,S*),  $J = 6.7$ ); 1.11 д (1.59Н, Ме-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 1.45 д (1.41Н, Ме-2' (*S,S*),  $J = 6.5$ ); 1.51 д (1.59Н, Ме-2' (*S,R*),  $J = 6.3$ ); 3.68 с (1.59Н, ОМе (*S,R*)); 3.70 с (1.41Н, ОМе (*S,S*)); 3.96 дд (0.53Н, Н-2В (*S,R*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.09 дд (0.47Н, Н-2В (*S,S*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.16 дд (0.53Н, Н-2А (*S,R*),  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.20 дд (0.47Н, Н-2А (*S,S*),  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.67 кдд (0.53Н, Н-3 (*S,R*),  $J = 6.8, 2.5, 1.6$ ); 4.78 кдд (0.47Н, Н-3 (*S,S*),  $J = 6.7, 2.7, 1.8$ ); 5.24 к (0.47Н, Н-2' (*S,S*),  $J = 6.6$ ); 5.27 к (0.53Н, Н-2' (*S,S*),  $J = 6.4$ ); 6.72-6.90 м (6Н, Аг); 7.48-7.58 м (1Н, Аг); 7.62 д (1Н, Н-5 (*S,R*)+( *S,S*),  $J = 8.1$ ). Найдено, %: С 69.96; Н 6.68; N 4.31.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (327.38). Вычислено, %: С 69.71; Н 6.47; N 4.28.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (34a)** (смесь диастереомеров). Выход 93 мг (56%).

Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 31 : 69. MS (EI)  $m/z$ : (*S,R*)-**34a** 333  $[\text{M}]^+$ , (*S,S*)-**34a** 333  $[\text{M}]^+$ . ГЖХ:  $\tau_{(R,S)\text{-}34a}$  24.10 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}34a}$  24.49 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 1.12 д (2.07Н, Ме-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.14 д (0.93Н, Ме-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 1.50-1.53 м (3Н, Ме-2' (*S,R*)+( *S,S*)); 4.07 дд (0.31Н, Н-2В (*S,R*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.18 дд (0.69Н, Н-2В (*S,S*),  $J = 11.1, 2.8$ ); 4.33 дд (0.31Н, Н-2А (*S,R*),  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.37 дд (0.69Н, Н-2А (*S,S*),  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.69 кдд (0.31Н, Н-3 (*R,S*),  $J = 6.8, 2.8, 1.5$ ); 4.83 кдд (0.69Н, Н-3 (*S,S*),  $J = 6.8, 2.8, 1.5$ ); 5.35 к (0.69Н, Н-2' (*S,S*),  $J = 6.5$ ); 5.41 к (0.31Н, Н-2' (*S,R*),  $J = 6.3$ ); 6.81-6.87 м (2.1Н, Н-6 (*S,R*) и Ph (*S,R*)+( *S,S*)); 6.91-6.98 м (1.9Н, Н-6 (*S,S*) и Ph (*S,R*)+( *S,S*)); 7.23-7.31 м (2Н, Ph); 7.49-7.55 м (1Н, Н-7 (*S,R*)+( *S,S*)). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 2.05-2.16 м (1F, F-8); 21.04-21.17 м (1F, F-7). Найдено, %: С 64.50; Н 5.38; N 4.12.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$  (333.33). Вычислено, %: С 64.86; Н 5.14; N 4.20.

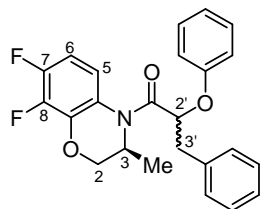


**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-феноксипропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (34b)** (смесь диастереомеров). Выход 51 мг (28%).

Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 77 : 23. MS (EI)  $m/z$ : (*S,R*)-**34b** 361  $[\text{M}]^+$ , (*S,S*)-**34b** 361  $[\text{M}]^+$ . ГЖХ:  $\tau_{(S,R)\text{-}34b}$  24.53 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}34b}$  24.87 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 100 °С): 1.01 д (0.69Н, Ме-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.06-1.11 м (8.31Н, Ме-3 (*S,R*), 2×Ме-3' (*S,R*)+( *S,S*)); 2.21-2.35 м (1Н, Н-3' (*S,R*)+( *S,S*)); 3.91 дд



(0.77H, H-2B (*S,R*),  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.06 дд (0.23H, H-2B (*S,S*),  $J = 11.1, 2.7$ ); 4.33 дд (0.77H, H-2A (*S,R*),  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.37 дд (0.23H, H-2A (*S,S*),  $J = 11.1, 1.4$ ); 4.86-4.93 м (2H, H-2' и H-3 (*S,R*)+(S,S)); 6.82-6.89 м (2.31H, Ph (*S,R*)); 6.92-6.97 м (1.46H, H-6 (*S,R*)+(S,S) и Ph (*S,S*)); 7.21-7.26 м (1.54H, Ph (*S,R*)); 7.27-7.30 м (0.46H, Ph (*S,S*)); 7.43 ддд (0.23H, H-5 (*S,S*),  $J = 9.4, 5.4, 2.6$ ); 7.57 ддд (0.77H, H-5 (*S,R*),  $J = 9.3, 5.4, 2.5$ ). Найдено, %: С 66.59; Н 6.20; N 3.86. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (361.38). Вычислено, %: С 66.47; Н 5.86; N 3.88.

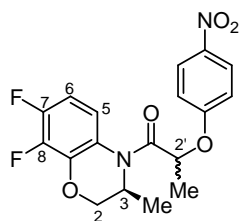


**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-фенил-2-феноксипропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (34с)** (смесь диастереомеров). Выход

131 мг (64%). Желтоватое полутвердое вещество. *S,R* / *S,S* 57 : 43.

MS (EI)  $m/z$ : (*S,R*)-**34с** 409 [M]<sup>+</sup>, (*S,S*)-**34с** 409 [M]<sup>+</sup>. ГЖХ:  $\tau_{(S,R)-34c}$

30.78 мин,  $\tau_{(S,S)-34c}$  31.15 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.99 д (1.29H, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.08 д (1.71H, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 3.17-3.25 м (1.43H, H-3'В (*S,R*) и 2×H-3' (*S,S*)); 3.33 дд (0.57H, H-3'А (*S,R*),  $J = 14.1, 6.0$ ); 3.69 дд (0.57H, H-2В (*S,R*),  $J = 11.0, 2.9$ ); 3.87 дд (0.43H, H-2В (*S,S*),  $J = 11.1, 2.7$ ); 4.23 дд (0.57H, H-2А (*S,R*),  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.27 дд (0.43H, H-2А (*S,S*),  $J = 11.1, 1.4$ ); 4.67-4.74 м (0.57H, H-3 (*S,R*)); 4.84 кдд (0.43H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.8, 2.7, 1.4$ ); 5.44-5.47 м (1H, H-2' (*S,R*)+(S,S)); 6.73-6.87 м (2.14H, H-6 (*S,R*) и Ph (*S,R*)+(S,S)); 6.92-6.98 м (1.86H, H-6 (*S,S*), Ph (*S,R*)+(S,S)); 7.11-7.38 м (8H, H-5 и Ph (*S,R*)+(S,S)). Найдено, %: С 70.45; Н 5.30; N 3.47; F 9.04. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (409.43). Вычислено, %: С 70.41; Н 5.17; N 3.42; F 9.28.



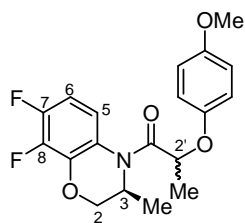
**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-нитрофенокси)пропионил]-**

**7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (34d)** (смесь диастереомеров).

Выход 85 мг (45%). Желтоватый аморфный порошок. *S,R* / *S,S* 58 : 42.

ГЖХ:  $\tau_{(S,R)-34d}$  32.9 мин,  $\tau_{(S,S)-34d}$  33.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц,

ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.16 д (1.26H, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.18 д (1.74H, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 1.53-1.61 м (3H, Me-2' (*S,R*)+(S,S)); 4.17 дд (0.58H, H-2В (*S,R*),  $J = 11.0, 2.1$ ); 4.27 дд (0.42H, H-2В (*S,S*),  $J = 11.1, 2.4$ ); 4.33-4.43 м (1H, H-2А (*S,R*)+(S,S)); 4.63-4.70 м (0.58H, H-3 (*S,R*)); 4.78-4.85 м (0.42H, H-3 (*S,S*)); 5.58-5.68 м (1H, H-2' (*S,R*)+(S,S)); 6.78-6.90 м (1H, H-6 (*S,R*)+(S,S)); 7.05 д (1.16H, Ar (*S,R*),  $J = 9.1$ ); 7.11 д (0.84H, Ar (*S,S*),  $J = 9.1$ ); 7.48-7.58 м (1H, H-5 (*S,R*)+(S,S)); 8.13-8.20 м (2H, Ar (*S,R*)+(S,S)). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.13-2.38 м (1F, F-8); 21.26-21.55 м (1F, F-7). Найдено, %: С 57.03; Н 3.99; N 7.30; F 9.75. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (378.33). Вычислено, %: С 57.15; Н 4.26; N 7.40; F 10.04.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(4-метоксифенокси)пропионил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (34e)** (смесь диастереомеров). Выход

169 мг (93%). Желтоватый аморфный порошок. *S,R* / *S,S* 53 : 47. ГЖХ:

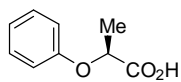
$\tau_{(S,R)\text{-}34e}$  29.1 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}34e}$  29.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-

$d_6$ , 100 °С): 1.123 д (1.41H, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.124 д (1.59H, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 1.47 д (1.41H, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.5$ ); 1.49 д (1.59H, Me-2' (*S,R*),  $J = 6.4$ ); 3.69 с (1.59H, OMe (*S,R*)); 3.70 с (1.41H, OMe (*S,S*)); 4.06 дд (0.53H, H-2B (*S,R*),  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.15 дд (0.47H, H-2B (*S,S*),  $J = 11.0, 2.5$ ); 4.33 дд (0.53H, H-2A (*S,R*),  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.36 дд (0.47H, H-2A (*S,S*),  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.36-4.42 м (0.53H, H-3 (*S,R*)); 4.83 кдд (0.47H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.8, 2.7, 1.5$ ); 5.23 к (0.47H, H-2' (*S,S*),  $J = 6.5$ ); 5.29 к (0.53H, H-2' (*S,R*),  $J = 6.3$ ); 6.76-6.89 м (5H, Ar и H-6 (*S,R*)+(S,S)); 7.46-7.58 м (1H, H-5 (*S,R*)+(S,S)). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.01-2.17 м (1F, F-8); 20.95-21.15 м (1F, F-7). Найдено, %: С 63.06; Н 5.32; N 3.72; F 10.27.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$  (363.36). Вычислено, %: С 62.81; Н 5.27; N 3.85; F 10.46.

#### Кинетическое разделение кислот (*RS*)-32a-c с помощью аминов (*S*)-6a,c.

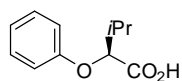
**Общая методика.** К раствору (*S*)-аминa **6a** или **6c** (0.3 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (44.8 мг, 0.3 ммоль) в толуоле (4 мл) при +20 °С добавляли раствор подходящего хлорангидрида **32a-c** (0.6 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 24 ч, затем упаривали. Остаток растворяли в MeCN (10 мл), затем добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (в случае хлорангидридов **32a,c**) или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (в случае хлорангидрида **32b**) (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем упаривали до половины объема. Полученную смесь экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (2 × 5 мл). Органический слой последовательно промывали HCl (1 М в случае амина **6a** или 4 н. в случае амина **6c**) (2 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл), затем сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток анализировали методом ГЖХ.

Щелочной водный раствор (после экстракции  $\text{CHCl}_3$ ) подкисляли 4 н. HCl до pH 1-2 и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (2 × 5 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2 × 5 мл), сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc) и анализировали ВЭЖХ.

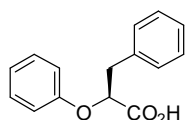


**(S)-2-Феноксипропионовая кислота [(S)-pre-32a].** Выход 32 мг (75%). Бесцветный порошок. Т. пл. 80-84 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15.1$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

{лит. –23.4 (*c* 3.7, CHCl<sub>3</sub>) [63]}. *Ee* 70%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан–*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 1 : 0.02):  $\tau_{(S)-(-)-pre-32a}$  7.3 мин,  $\tau_{(R)-(+)-pre-32a}$  9.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен опубликованному в литературе [63].



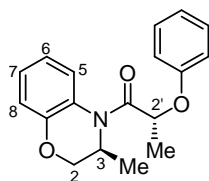
**(S)-3-Метил-2-феноксипропионовая кислота [(S)-pre-32b]**. Выход 26 мг (30%). Желтоватое аморфное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  –28.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) {лит. –34.0 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>) (*ee* 93%) [103]}. *Ee* 91%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 40 : 1 : 0.02):  $\tau_{(S)-(-)-pre-32b}$  7.0 мин,  $\tau_{(R)-(+)-pre-32a}$  10.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен опубликованному в литературе [374].



**(S)-3-Фенил-2-феноксипропионовая кислота [(S)-pre-32c]**. Выход 44 мг (61%). Бесцветное аморфное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  –28.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) {лит. –34.0 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>) (*ee* 93%) [103]}. *Ee* 61%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 1 : 0.02):  $\tau_{(S)-(-)-pre-32c}$  11.4 мин,  $\tau_{(R)-(+)-pre-32c}$  16.0 мин. (порядок выхода энантиомеров – в соответствии с опубликованными данными [104]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (*RS*)-pre-32c.

**Кинетическое разделение рацемических аминов ба-с,е,г,н хлорангидридом (R)-32а. Общая методика.** К раствору подходящего рацемического амина **6** (1.0 ммоль) в толуоле (5 мл) при +20 °С при перемешивании добавляли раствор хлорангидрида (*R*)-32а (92 мг, 0.5 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток анализировали с помощью ГЖХ или ВЭЖХ, затем выделяли амиды **33а**, **34а**, **35а-е** перекристаллизацией [(*S,R*)-33а, (*S,R*)-35b,c] или флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc) [(*S,R*)-34а, (*S,R*)-35а,d,e].

Кислые водные растворы (после промывки 4 н. HCl) объединяли, подщелачивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH ~9 и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 мл). Органический слой промывали водой (2 × 5 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток анализировали с помощью ВЭЖХ (амин **6h** перед анализом дериватизировали бензоилхлоридом). Каждый эксперимент проводили в двух параллелях.



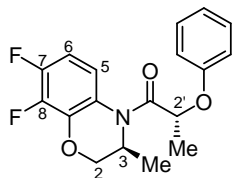
**(3*S*,2'*R*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-2*H*-**

**[1,4]бензоксазин [(*S*,*R*)-33а].** Выход 88 мг (59%). Бесцветные кристаллы.

Т. пл. 121-122 °С (гексан–EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} +117$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99.8%.

ГЖХ:  $\tau$  26.58 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения

(*S*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>)-33а. Найдено, %: С 72.70; Н 6.61; N 4.52. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297.35). Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.



**(3*S*,2'*R*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-7,8-**

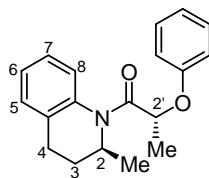
**дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*,*R*)-33с].** Выход 95 мг (64%).

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 97-98 °С (гексан–EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} +63.5$  (*c*

1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* > 99.8%. ГЖХ:  $\tau$  26.74 мин. Спектры ЯМР идентичны

спектрам соединения (*S*<sup>\*</sup>,*R*<sup>\*</sup>)-33с. Найдено, %: С 64.89; Н 5.20; N 4.11; F 11.19.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (297.35). Вычислено, %: С 64.86; Н 5.14; N 4.20; F 11.40.



**(2*S*,2'*R*)-2-Метил-1-(2-феноксипропионил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин**

**[(*S*,*R*)-35а].** Выход 27 мг (18%) (изомер, элюируемый первым). Желтое

масло.  $[\alpha]_D^{20} +192$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>). *De* 96.0%. ГЖХ:  $\tau_{(S,R)-35a}$  26.52 мин ( $\tau_{(R,R)-$

$35a$  26.95 мин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (3H,

Me-2, *J* = 6.6); 1.32 ддд (1H, H-3В, *J* = 13.1, 9.4, 6.5, 5.7); 1.55 д (3H, Me-2', *J* = 6.3); 2.18

ддт (1H, H-3А, *J* = 13.1, 7.3, 5.8); 2.33 ддд (1H, H-4В, *J* = 15.3, 9.4, 5.8); 2.61 дт (1H, H-4А,

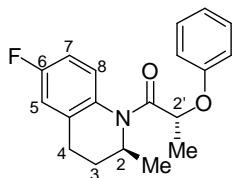
*J* = 15.3, 5.8); 4.65 м (1H, H-2); 5.17 к (1H, H-2', *J* = 6.3); 6.52 дд (2H, 2×H-*o*, *J* = 8.7, 1.0);

6.85 тт (1H, H-*p*, *J* = 7.4, 1.0); 7.09-7.14 м (3H, 2×H-*m* и Ar); 7.17-7.24 м (3H, Ar). Спектр

ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 17.39; 19.01; 24.19; 30.74; 47.37; 70.27; 114.85;

120.63; 124.83; 125.19; 125.68; 127.17; 128.59; 134.14; 135.81; 156.61; 168.80. HRMS (ESI)

вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 296.1645. Найдено: 296.1649.



**(2*S*,2'*R*)-2-Метил-1-(2-феноксипропионил)-6-фтор-1,2,3,4-**

**тетрагидрохинолин [(*S*,*R*)-35б].** Выход 52 мг (33%). Бесцветный

порошок. Т. пл. 118-120 °С (гексан–EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} +214$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

*De* 98.6%. ГЖХ:  $\tau_{(S,R)-35b}$  26.55 мин ( $\tau_{(R,R)-35b}$  26.75 мин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.02 д (3H, Me-2, *J* = 6.6); 1.32 ддт (1H, H-3В, *J* = 13.2, 9.2,

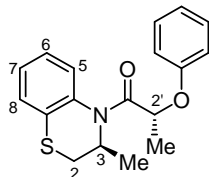
6.0); 1.53 д (3H, Me-2', *J* = 6.3); 2.18 ддт (1H, H-3А, *J* = 13.2, 7.2, 6.0); 2.33 ддд (1H, H-4В,

*J* = 15.4, 9.2, 6.0); 2.63 дт (1H, H-4А, *J* = 15.4, 5.7); 4.66 м (1H, H-2); 5.19 к (1H, H-2', *J* =

6.3); 6.58 д (2H, 2×H-*o*, *J* = 8.6); 6.87 тт (1H, H-*p*, *J* = 7.4, 1.0); 6.94 тд (1H, H-7, *J* = 8.7,

3.0); 7.00 дд (1H, H-5, *J* = 9.0, 3.0); 7.14 дд (2H, 2×H-*m*, *J* = 8.6, 7.4); 7.29 дд (1H, H-8, *J* =

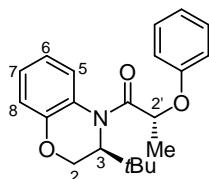
8.7, 5.2);. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 17.11; 18.87; 24.21; 30.29; 47.34; 70.43; 112.21 (д,  $J = 23.1$ ); 113.64 (д,  $J = 22.4$ ); 114.81; 120.64; 126.52 (д,  $J = 8.4$ ); 128.60; 132.07 (д,  $J = 2.7$ ); 136.49 (м); 156.57; 159.20 (д,  $J = 243.1$ ); 168.74. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 45.89 (м, F-6). Найдено, %: С 72.93; Н 6.38; N 4.47; F 5.99.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$  (313.37). Вычислено, %: С 72.82; Н 6.43; N 4.47; F 6.06.



**(3S,2'R)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-феноксипропионил)-2H-[1,4]бензотиазин [(S,R)-35c].** Выход 124 мг (79%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 126-127 °С (гексан–EtOAc).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +198$  (с 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

$De >99.8\%$ . ГЖХ:  $\tau$  28.13 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,

100 °С): 1.03 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 1.56 д (3H, H-3',  $J = 6.3$ ); 2.79 дд (1H, H-2B,  $J = 12.3, 4.3$ ); 3.22 дд (1H, H-2A,  $J = 12.3, 5.8$ ); 5.02 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 5.14 кдд (1H, H-3,  $J = 6.3, 5.8, 4.4$ ); 6.55 дд (2H, 2×H-*o*,  $J = 8.7, 1.0$ ); 6.85 тт (1H, H-*p*,  $J = 7.4, 1.0$ ); 7.10-7.17 м (4H, 2×H-*m*, H-6 и H-7); 7.24-7.31 м (2H, H-5 и H-8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 16.62; 17.58; 33.54; 45.12; 70.11; 114.57; 120.57; 124.64; 126.15; 126.78; 127.24; 128.61; 130.10; 133.52; 156.51; 169.06. Найдено, %: С 69.09; Н 6.30; N 4.42; S 10.38.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$  (313.41). Вычислено, %: С 68.98; Н 6.11; N 4.47; S 10.23.

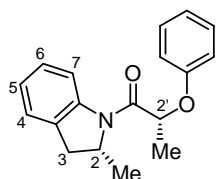


**(3S,2'R)-3-*tert*-Бутил-3,4-дигидро-4-(2-феноксипропионил)-2H-[1,4]бензоксазин [(S,R)-35d].** Выход 119 мг (70%). Бесцветное масло.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +217$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De$  97.8%. ГЖХ:  $\tau_{(S,R)\text{-35d}}$  27.6 мин,  $\tau_{(R,R)\text{-35d}}$  28.1

мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.81 с (9H, *t*Bu); 1.62

д (3H, Me-2',  $J = 6.3$ ); 3.92 дд (1H, H-2B,  $J = 11.7, 5.2$ ); 4.44 дд (1H, H-3,  $J = 5.2, 1.6$ ); 4.49 дд (1H, H-2A,  $J = 11.7, 1.6$ ); 5.41 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 6.52-6.57 м (2H, Ar); 6.82-6.94 м (3H, Ar); 7.07-7.14 м (3H, Ar); 7.22-7.27 м (1H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 18.45; 27.06 (3C); 34.44; 54.59; 65.94; 68.98; 114.94; 116.52; 120.45; 121.28; 124.62; 124.78; 126.99; 129.29; 147.85; 156.69; 170.38. HRMS (ESI) вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  340.1907. Найдено: 340.1908.

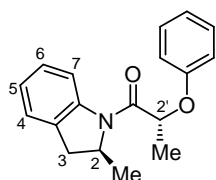


**(2R,2'R)-2-Метил-1-(2-феноксипропионил)-2,3-дигидроиндол [(R,R)-35e].** Выход 25 мг (18%) (изомер, элюируемый первым). Почти бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.3$  (с 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).  $De$  99.6%. ВЭЖХ

(Phenomenex Luna C18(2), MeCN– $\text{H}_2\text{O}$  7 : 3):  $\tau$  8.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.22 д (3H, Me-2,  $J = 6.4$ ); 1.52 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 2.64 уш. д (1H, H-3B,  $J = 15.9$ ); 3.32 дд (1H, H-3A,  $J = 15.9, 8.7$ ); 4.78 дкд (1H, H-2,  $J = 8.6, 6.4$ ,

1.5); 5.25 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 6.94-6.98 м (3H, 2×H-*o* и H-*p*); 7.03 тд (1H, H-5,  $J = 7.5$ , 1.0); 7.16 т (1H, H-6,  $J = 7.8$ ); 7.24-7.30 м (3H, H-4 и 2×H-*m*); 7.89 д (1H, H-7,  $J = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 16.76; 21.00; 35.55; 54.60; 71.96; 115.46; 116.62; 120.97; 123.39; 124.67; 126.39; 128.99; 130.72; 140.58; 156.61; 167.65. HRMS (ESI) вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  282.1489. Найдено: 282.1489.

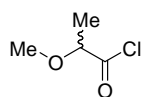


**(2S,2'R)-2-Метил-1-(2-феноксипропионил)-2,3-дигидроиндол**

**[(S,R)-35e]**. Выход 38 мг (27%) (изомер, элюируемый вторым). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +43.7$  ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ ). *De* 98.8%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 7 : 3):  $\tau$  8.9 мин. Спектр

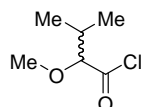
ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.21 д (3H, Me-2,  $J = 6.4$ ); 1.55 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 2.64 уш. д (1H, H-3В,  $J = 15.8$ ); 3.35 дд (1H, H-3А,  $J = 15.8$ , 8.6); 4.72 дкд (1H, H-2,  $J = 8.5$ , 6.4, 1.3); 5.24 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 6.92-6.96 м (3H, 2×H-*o* и H-*p*); 7.03 тд (1H, H-5,  $J = 7.5$ , 1.0); 7.16 т (1H, H-6,  $J = 7.8$ ); 7.24-7.29 м (3H, H-4 и 2×H-*m*); 7.89 уш. д (1H, H-7,  $J = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 17.26; 20.84; 35.55; 54.46; 71.76; 115.46 (2C); 116.64; 120.79; 123.35; 124.65; 126.39; 128.88; 130.71; 140.58; 156.70; 167.91. HRMS (ESI) вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  282.1489. Найдено: 282.1489.

**Хлорангидриды 36а-е (общая методика).** К раствору соответствующей кислоты **pre-36а-е** (5.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (соединения **36а-с,е**) или бензола (соединение **36д**) (20 мл) добавляли оксалилхлорид [0.87 мл (10.0 ммоль) в случае **36а**; 1.31 мл (15.0 ммоль) в случае **36б,д,е**; 4.38 мл (50.0 ммоль) в случае **36с**] и ДМФА (5 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, затем упаривали. Остаток сушили в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Хлорангидрид **36а** использовали сразу после упаривания. Соединения **36а-е** неустойчивы при хранении, поэтому их использовали свежеприготовленными (содержание основного вещества не менее 97% по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ).



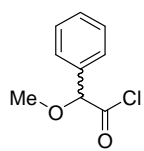
**(RS)-2-Метоксипропаноилхлорид (36а).** Выход 607 мг (99%). Желтое

масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.53 д (3H, Me-2,  $J = 6.9$ ); 3.45 с (3H, OMe); 4.01 к (1H, H-2,  $J = 7.1$ ).



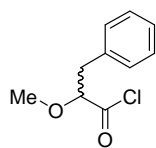
**(RS)-3-Метил-2-метоксибутаноилхлорид (36б).** Выход 745 мг (99%).

Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 0.97 д (3H, Me-3В,  $J = 6.9$ ); 1.03 д (3H, Me-3А,  $J = 6.9$ ); 2.27-2.57 септет д (1H, H-3,  $J = 6.9$ , 4.9); 3.44 с (1H, OMe); 3.72 д (1H, H-2,  $J = 4.9$ ).



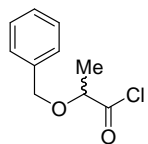
**(RS)-2-Метокси-2-фенилацетилхлорид (36с).** Выход 905 мг (98%).

Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 3.51 с (3H, OMe); 4.99 с (1H, H-2); 7.39-7.48 м (5H, Ph).



**(RS)-2-Метокси-3-фенилпропаноилхлорид (36d).** Выход 983 мг

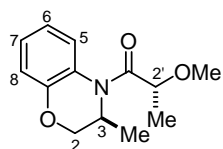
(99%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 3.07 дд (1H, H-3B,  $J = 14.2, 8.0$ ); 3.20 дд (1H, H-3A,  $J = 14.2, 4.3$ ); 3.40 с (3H, OMe); 4.18 дд (1H, H-2,  $J = 8.0, 4.4$ ); 7.24-7.34 м (5H, Ph).



**(RS)-2-Бензилоксипропаноилхлорид (36е).** Выход 984 мг (99%).

Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.57 д (3H, Me-2,  $J = 6.8$ ); 4.28 к (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 4.46 д (1H, Bn,  $J = 11.4$ ); 4.75 д (1H, Bn,  $J = 11.4$ ); 7.29-7.39 м (5H, Ph).

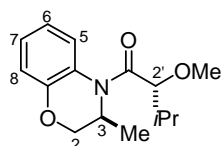
**Ацилирование аминов ба,с хлорангидами 36а-е (общая методика).** К раствору амина **ба** или **бс** (1.0 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли раствор подходящего хлорангида **(RS)-36а-е** (0.5 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха. ( $S^*,R^*$ )-Амиды **37а-е** и **38а-е** выделяли перекристаллизацией или флеш-хроматографией.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метоксипропионил)-2H-**

**[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-37a].** Выход 54 мг (46%) после перекристаллизации из гексана. Бесцветный порошок. Т. пл. 86-87 °С

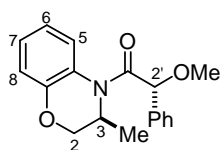
(гексан).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.5 : 0.5. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан- $i\text{PrOH}$  20 : 1):  $\tau$  8.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °С): 1.15 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.33 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 3.20 с (3H, OMe); 4.12 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.21 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.43 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 4.64-4.68 м (1H, H-3); 6.83-6.90 м (2H, H-6 и H-8); 7.03 ддд (1H, H-7,  $J = 8.2, 7.2, 1.2$ ); 7.70-7.71 м (1H, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °С): 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.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (235.28). Вычислено, %: С 66.36; Н 7.28; N 5.95.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-метоксибутаноил)-2H-**

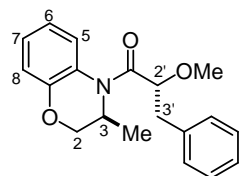
**[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-37b].** Выход 112 мг (85%) после флеш-хроматографии (элюент гексан- $\text{EtOAc}$  95 : 5). Бесцветное масло.

$S^*,R^* / S^*,S^*$  99.0 : 1.0. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 1 : 1):  $\tau$  17.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.95 д (3H, Me-3'В,  $J = 6.8$ ); 0.99 д (3H, Me-3'А,  $J = 6.6$ ); 1.15 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 2.01-2.12 м (1H, Н-3'); 3.23 с (3H, OMe); 3.92 д (1H, Н-2',  $J = 7.8$ ); 4.09 дд (1H, Н-2В,  $J = 11.0, 2.9$ ); 4.24 дд (1H, Н-2А,  $J = 11.0, 1.7$ ); 4.83 кдд (1H, Н-3,  $J = 6.8, 2.9, 1.7$ ); 6.86-6.89 м (2H, Н-6 и Н-8); 7.02-7.06 м (1H, Н-7); 7.80 дд (1H, Н-5,  $J = 8.5, 1.1$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 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. HRMS (ESI) вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 264.1594. Найдено: 264.1598.



**(3*S*\*,2'*R*\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-2-фенилацетил)-2H-[1,4]бензоксазин [(*S*\*,*R*\*)-37с].** Выход 110 мг (74%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc 95 : 5). Бесцветное масло.

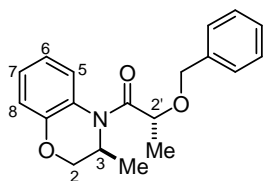
$S^*,R^* / S^*,S^*$  98.1 : 1.9. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 100 : 1):  $\tau$  6.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.98 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 3.35 с (3H, OMe); 3.86 дд (1H, Н-2В,  $J = 10.9, 2.8$ ); 4.12 дд (1H, Н-2А,  $J = 10.9, 1.7$ ); 4.66 кдд (1H, Н-3,  $J = 6.8, 2.7, 1.7$ ); 5.29 с (1H, Н-2'); 6.81-6.90 м (2H, Н-6 и Н-8); 7.03 тд (1H, Н-7,  $J = 7.7, 1.5$ ); 7.32-7.45 м (5H, Ph); 7.82-7.83 м (1H, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 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<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297.35). Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.



**(3*S*\*,2'*R*\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-3-фенилпропаноил)-2H-[1,4]бензоксазин [(*S*\*,*R*\*)-37d].** Выход 65 мг (42%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Желтоватый порошок. Т.

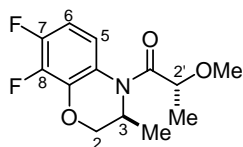
пл. 76-78 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.5 : 0.5. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 60 : 1):  $\tau$  6.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.12 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 3.02 дд (1H, Н-3'В,  $J = 14.0, 7.2$ ); 3.09 дд (1H, Н-3'А,  $J = 14.0, 6.4$ ); 3.19 с (3H, OMe); 3.81 дд (1H, Н-2В,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.10 дд (1H, Н-2А,  $J = 11.0, 1.3$ ); 4.55-4.65 м (2H, м, Н-3 и Н-2'); 6.80-6.87 м (2H, Н-6 и Н-8); 7.02 тд (1H, Н-7,  $J = 7.7, 1.2$ ); 7.17-7.30 м (5H, Ph); 7.56-7.61 м (1H, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 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<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.37). Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.





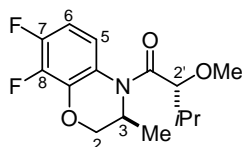
**(3S\*,2'R\*)-4-(2-Бензилоксипропионил)-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-37e].** Выход 86 мг (55%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок.

Т. пл. 77-80 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  97.4 : 2.6. ГЖХ:  $\tau$  28.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.09 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.40 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 4.09 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.6$ ); 4.18 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.40 д (1H, Bn,  $J = 11.7$ ); 4.44 д (1H, Bn,  $J = 11.7$ ); 4.64 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 4.70 кдд (1H, H-3,  $J = 6.7, 2.8, 1.7$ ); 6.84-6.87 м (2H, H-6 и H-8); 7.03 ддд (1H, H-7,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$ ); 7.18-7.30 м (5H, Ph); 7.67 д (1H, H-5,  $J = 8.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 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.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (311.37). Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метоксипропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-38a].** Выход 80 мг (59%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т.

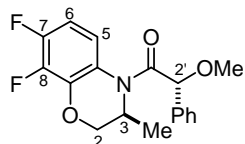
пл. 78-80 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.9 : 0.1. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  17.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.18 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.32 д (3H, Me-2',  $J = 6.4$ ); 3.23 с (3H, OMe); 4.19 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.6$ ); 4.37 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.43 к (1H, H-2',  $J = 6.4$ ); 4.69 кдд (1H, H-3,  $J = 6.7, 2.6, 1.5$ ); 6.86 ддд (1H, H-6,  $J = 9.8, 9.8, 8.4$ ); 7.62 ддд (1H, H-5,  $J = 9.4, 5.5, 2.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.7; 15.6; 45.0; 54.9; 69.7; 74.0; 106.2 (д,  $J = 18.2$ ); 118.8 (дд,  $J = 7.9, 4.2$ ); 121.2; 135.8 (дд,  $J = 10.1, 3.2$ ); 138.6 (дд,  $J = 243.9, 15.5$ ); 146.4 (дд,  $J = 242.2, 10.4$ ); 169.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.0 ддд (1F, F-8,  $J = 20.6, 8.6, 2.4$ , F-8); 20.5 ддд (1F, F-7,  $J = 21.0, 10.1, 5.4$ ). Найдено, %: С 57.71; Н 5.71; N 5.23; F 14.07.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$  (271.26). Вычислено, %: С 57.56; Н 5.57; N 5.16; F 14.01.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-метоксибутаноил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-38b].** Выход 127 мг (85%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc 95:5). Бесцветное

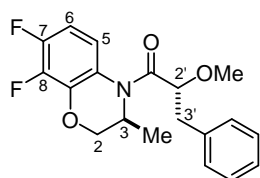
масло.  $S^*,R^* / S^*,S^*$  99.5 : 0.5. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  4.2 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.94 д (3H, Me-3'B,  $J = 6.8$ ); 0.99 д (3H, Me-3'A,  $J = 6.6$ ); 1.17 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 2.01-2.10 м (1H, H-3'); 3.26 с (3H, OMe); 3.90 д (1H, H-2',  $J = 7.8$ ); 4.16 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.40 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.87

кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.7, 1.5$ ); 6.87 тд (1H, H-6,  $J = 9.9, 8.2$ ); 7.62 ддд (1H, H-5,  $J = 9.4, 5.5, 2.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.8; 17.5; 17.9; 29.4; 44.7; 56.5; 69.8; 85.1; 106.2 (д,  $J = 18.1$ ); 119.0 (дд,  $J = 7.9, 4.2$ ); 121.0; 136.0 (дд,  $J = 9.9, 3.3$ ); 138.6 (дд,  $J = 244.0, 15.5$ ); 146.5 (дд,  $J = 242.7, 9.9$ ); 168.7. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.0 ддд (1F, F-8,  $J = 20.9, 8.2, 2.4$ ); 20.8 ддд (1F, F-7,  $J = 20.9, 10.1, 5.5$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1406. Найдено: 300.1405.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-2-фенилацетил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-38c].** Выход 145 мг (87%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc 95:5). Бесцветное масло.

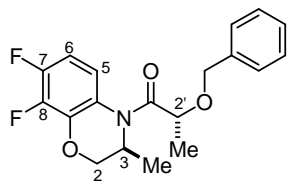
$S^*,R^* / S^*,S^*$  96.8 : 3.2. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 100 : 1):  $\tau$  7.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.99 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 3.37 с (1H, OMe); 3.92 дд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.6$ ); 4.29 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.70 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.7, 1.6$ ); 5.30 с (1H, H-2'); 6.87 тд (1H, H-6,  $J = 9.9, 8.2$ ); 7.32-7.43 м (5H, Ph); 7.71 ддд (1H, H-5,  $J = 9.5, 5.5, 2.6$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 14.4; 45.1; 56.5; 69.4; 81.9; 106.3 (д,  $J = 18.1$ ); 118.9 (дд,  $J = 7.8, 4.3$ ); 121.0; 126.6; 127.7; 127.9; 135.7; 135.9 (дд,  $J = 12.8, 9.7$ ); 138.6 (дд,  $J = 244.0, 15.3$ ); 146.5 (дд,  $J = 242.7, 9.9$ ); 167.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.0 ддд (1F, F-8,  $J = 21.0, 8.2, 2.5$ ); 20.8 ддд (1F, F-7,  $J = 21.0, 10.3, 5.5$ ). HRMS (ESI) вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  356.1060. Найдено: 356.1071.



**(3S\*,2'R\*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-3-фенилпропионил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-38d].** Выход 111 мг (64%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 72-74 °С (гексан–EtOAc).  $S^*,R^* / S^*,S^*$  98.9 : 1.1.

ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 60 : 1):  $\tau$  8.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.15 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 3.03 дд (1H, H-3'B,  $J = 14.0, 7.2$ ); 3.08 дд (1H, H-3'A,  $J = 14.0, 6.4$ ); 3.22 с (3H, OMe); 3.85 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.7$ ); 4.27 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.59 т (1H, H-2',  $J = 6.8$ ); 4.61-4.68 м (1H, H-3); 6.85 тд (1H, H-6,  $J = 9.8, J = 2.3$ ); 7.18-7.30 м (5H, Ph); 7.50-7.58 м (1H, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 15.3; 36.9; 45.8; 55.7; 69.7; 78.6, 106.9 (д,  $J = 17.9$ ); 119.4 (дд,  $J = 7.5, 3.9$ ); 120.9; 126.4; 128.2; 129.4; 136.0 (дд,  $J = 9.8, 2.1$ ); 137.0, 138.9 (дд,  $J = 243.5, 15.4$ ); 145.6-147.9 (м); 169.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 2.1 ддд (1F, F-8,  $J = 21.0, 8.0, 1.7$ , F-8); 20.8-21.0 м (1F, F-7). Найдено, %: С 65.91; Н 5.77; N 3.86; F 10.92.

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (347.36). Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; N 4.03; F 10.94.



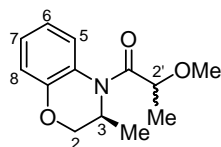
**(3S\*,2'R\*)-4-(2-Бензилоксипропионил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S\*,R\*)-38e].** Выход 49 мг

(28%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc.

Бесцветный порошок. Т. пл. 90–92 °С (гексан–EtOAc). S\*,R\* / S\*,S\*

98.5 : 1.5. ГЖХ: τ 28.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.10 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.40 д (3H, Me-2', *J* = 6.4); 4.16 дд (1H, H-2B, *J* = 11.0, 2.8); 4.33 дд (1H, H-2A, *J* = 11.0, 1.3); 4.44 д (1H, Bn, *J* = 11.8); 4.47 д (1H, Bn, *J* = 11.8); 4.62 к (1H, Me-2', *J* = 6.4); 4.74 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 2.8, 1.5); 6.81–6.87 м (1H, H-6); 7.23–7.31 м (5H, Ph); 7.56 ддд (1H, H-5, *J* = 9.0, 5.8, 2.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 14.7; 16.3; 44.7; 69.7 (2C); 72.2; 106.2 (д, *J* = 18.2); 118.8 (дд, *J* = 8.0, 4.2); 121.1; 126.9; 127.1; 127.5; 135.9 (дд, *J* = 10.2, 3.3); 137.3; 138.6 (дд, *J* = 244.1, 15.5); 146.5 (дд, *J* = 242.5, 10.0); 169.4. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.0 ддд (1F, F-8, *J* = 20.8, 8.1, 2.2, F-8); 20.7 ддд (1F, F-7, *J* = 20.8, 9.8, 5.3). Найдено, %: С 65.68; Н 5.61; N 4.07; F 11.05. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (347.36). Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; N 4.03; F 10.94.

**Амиды 37а-е, 38а-е (смеси диастереомеров) (общая методика).** К раствору амина (S)-**6а** или (S)-**6с** (0.5 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (75 мг, 0.5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 20 °С добавляли раствор подходящего хлорангида (RS)-**36а-е** (0.5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при 20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc 95 : 5).

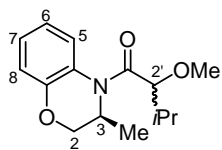


**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метоксипропионил)-2H-[1,4]бензоксазин (37а) (смесь диастереомеров).** Выход 95 мг (81%).

Бесцветное масло. S,R / S,S 50 : 50. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH

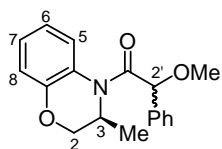
20 : 1): τ<sub>(S,S)-37а</sub> 6.5 мин, τ<sub>(S,R)-37а</sub> 8.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.13 д (1.5H, Me-3 (S,S), *J* = 6.8); 1.15 д (1.5H, Me (S,R), *J* = 6.8); 1.26 д (1.5H, Me-2' (S,S), *J* = 6.4); 1.33 д (1.5H, Me-2' (S,R), *J* = 6.4); 3.20 с (1.5H, OMe (S,R)); 3.31 с (1.5H, OMe (S,S)); 4.08–4.13 м (1H, H-2B (S,R)+(S,S)); 4.20–4.22 м (1H, H-2A (S,R)+(S,S)); 4.41 м (1H, м, H-2' (S,R)+(S,S)); 4.63–4.68 м (0.5H, H-3 (S,R)); 4.77 кдд (0.5H, H-3 (S,S), *J* = 6.8, 2.9, 1.7); 6.84–6.89 м (2H, H-6 и H-8 (S,R)+(S,S)); 7.01–7.05 м (1H, H-7 (S,R)+(S,S)); 7.70–7.71 м

(1H, H-5 (*S,R*)+(*S,S*)). Найдено, %: С 66.38; Н 7.11; N 5.90. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (235.28).  
Вычислено, %: С 66.36; Н 7.28; N 5.95.



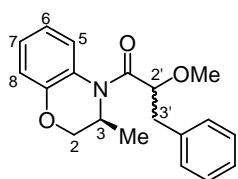
**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-метоксибутаноил)-2H-[1,4]бензоксазин (37b)** (смесь диастереомеров). Выход 84 мг (64%).

Желтоватое масло. *S,R* / *S,S* 54 : 46. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2), MeCN–H<sub>2</sub>O 1 : 1):  $\tau_{(S,S)-37b}$  16.7 мин,  $\tau_{(S,R)-37b}$  17.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): 0.83 д (1.38H, Me-3'B (*S,S*), *J* = 6.8); 0.91 д (1.38H, Me-3'A (*S,S*), *J* = 6.7); 0.95 д (1.62H, Me-3'B (*S,R*), *J* = 6.8); 0.99 д (1.62H, Me-3'A (*S,R*), *J* = 6.6); 1.13 д (1.38H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.15 д (1.62H, Me-3 (*S,R*), *J* = 6.8); 1.96-2.11 м (1H, H-3' (*S,R*)+(*S,S*)); 3.23 с (1.5H, OMe (*S,R*)); 3.34 с (1.38H, OMe (*S,S*)); 3.92 д (0.54H, H-2' (*S,R*), *J* = 7.8); 4.03 д (0.46H, H-2' (*S,S*), *J* = 7.4); 4.06 дд (0.46H, H-2B (*S,S*), *J* = 11.2, 3.2); 4.09 дд (0.54H, H-2B (*S,R*), *J* = 11.0, 2.9); 4.22 дд (0.46H, H-2A (*S,S*), *J* = 11.0, 1.7); 4.24 дд (0.54H, H-2A (*S,R*), *J* = 11.0, 1.7); 4.80-4.84 м (1H, H-3 (*S,R*)+(*S,S*)); 6.86-6.89 м (2H, H-6 и H-8 (*S,R*)+(*S,S*)); 7.02-7.06 м (1H, H-7 (*S,R*)+(*S,S*)); 7.61-7.62 м (0.46H, H-5 (*S,S*)); 7.79-7.81 м (0.54H, H-5 (*S,R*)). Найдено, %: С 68.43; Н 8.10; N 5.26. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (263.33). Вычислено, %: С 68.42; Н 8.04; N 5.32.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-2-фенилацетил)-2H-[1,4]бензоксазин (37c)** (смесь диастереомеров). Выход 123 мг (83%).

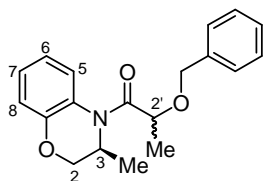
Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 50 : 50. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 100 : 1):  $\tau_{(S,R)-37c}$  6.1 мин,  $\tau_{(S,S)-37c}$  7.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °C): 0.93 д (1.5H, Me-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 0.98 д (1.5H, Me (*S,R*), *J* = 6.8); 3.35 с (1.5H, OMe (*S,R*)); 3.41 с (1.5H, OMe (*S,S*)); 3.75 дд (0.5H, H-2B (*S,S*), *J* = 10.9, 2.9); 3.86 дд (0.5H, H-2B (*S,R*), *J* = 11.0, 2.5); 4.03 дд (0.5H, H-2A (*S,S*), *J* = 10.9, 1.6); 4.12 дд (0.5H, H-2A (*S,R*), *J* = 10.9, 1.6); 4.62-4.68 м (1H, H-3 (*S,R*)+(*S,S*)); 5.29 с (0.5H, H-2' (*S,R*)); 5.39 с (0.5H, H-2' (*S,S*)); 6.80-6.90 м (2H, H-6 и H-8 (*S,R*)+(*S,S*)); 7.01-7.05 м (1H, H-7 (*S,R*)+(*S,S*)); 7.28-7.35 м (4H, Ph); 7.37–7.41 (1H, м, H Ph); 7.69 дд (0.5H, H-5 (*S,S*), *J* = 8.1, 1.4); 7.81-7.83 м (0.5H, 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> (297.35). Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-3-фенилпропаноил)-2H-[1,4]бензоксазин (37d)** (смесь диастереомеров). Выход 112 мг (72%).

Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 49 : 51. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 60 : 1):  $\tau_{(S,S)-37d}$  5.9 мин,  $\tau_{(S,R)-37d}$  6.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.00 д (1.53Н, Ме-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.12 д (1.47Н, Ме-3 (*S,R*), *J* = 6.8); 2.97 дд (0.51Н, Н-3'В (*S,S*), *J* = 13.6, 6.8); 3.00 дд (0.49Н, Н-3'В (*S,R*), *J* = 13.6, 6.6); 3.02 дд (0.51Н, Н-3'А (*S,S*), *J* = 14.0, 7.2); 3.09 дд (0.49Н, Н-3'А (*S,R*), *J* = 14.0, 6.4); 3.19 с (1.47Н, ОМе (*S,R*)); 3.35 с (1.53Н, ОМе (*S,S*)); 3.71-3.78 м (0.51Н, Н-2В (*S,S*)); 3.81 дд (0.49Н, Н-2В (*S,R*), *J* = 11.0, 2.9); 4.09 дд (0.51Н, Н-2А (*S,S*), *J* = 10.9, 1.6); 4.10 дд (0.49Н, Н-2А (*S,R*), *J* = 11.0, 1.7); 4.56-4.64 м (1.49Н, Н-3 (*S,R*) и Н-2' (*S,R*)+(S,S)); 4.72 кдд (0.51Н, Н-3 (*S,S*), *J* = 6.8, 3.0, 1.6); 6.80-6.90 м (2Н, Н-6 и Н-8 (*S,R*)+(S,S)); 6.99-7.30 м (6Н, Ph и Н-7 (*S,R*)+(S,S)); 7.50-7.62 м (1Н, Н-5 (*S,R*)+(S,S)). Найдено, %: С 73.30; Н 6.98; N 4.63. С<sub>19</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.37). Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.



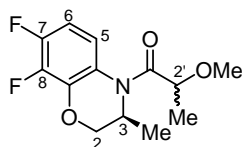
**(3*S*)-4-(2-Бензилоксипропионил)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-**

**[1,4]бензоксазин (37е) (смесь диастереомеров).** Выход 72 мг (46%).

Желтый аморфный порошок. *S,R* / *S,S* 75 : 25. ГЖХ: τ<sub>(*S,R*)-37е</sub> 28.0 мин,

τ<sub>(*S,S*)-37е</sub> 28.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.09 д

(2.25Н, Ме-3 (*S,R*), *J* = 6.6); 1.10 д (0.75Н, Ме-3 (*S,S*), *J* = 6.6); 1.34 д (0.75Н, Ме-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 1.40 д (2.25Н, Ме-2' (*S,R*), *J* = 6.4); 4.06 дд (0.25Н, Н-2В (*S,S*), *J* = 10.9, 2.9); 4.09 дд (0.75Н, Н-2В (*S,R*), *J* = 11.0, 2.9); 4.17 дд (0.25Н, Н-2А (*S,S*), *J* = 10.9; 1.6); 4.18 дд (0.75Н, Н-2А (*S,R*), *J* = 11.0, 1.6); 4.39 д (0.75Н, Вн (*S,R*), *J* = 11.7); 4.44 д (0.75Н, Вн (*S,R*), *J* = 11.7); 4.54 д (0.25Н, Вн (*S,S*), *J* = 11.7); 4.58 д (0.25Н, Вн (*S,S*), *J* = 11.7); 4.63 к (0.75Н, Н-2' (*S,R*), *J* = 6.4); 4.66 к (0.25Н, Н-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 4.69 кдд (0.75Н, Н-3 (*S,R*), *J* = 6.7, 2.5, 1.7); 4.74 кдд (0.25Н, Н-3 (*S,S*), *J* = 6.7, 2.7, 1.7); 6.81-6.87 м (2Н, Н-6 и Н-8 (*S,R*)+(S,S)); 7.01-7.05 м (1Н, Н-7 (*S,R*)+(S,S)); 7.23-7.35 м (5Н, Ph); 7.63 д (0.25Н, Н-5 (*S,S*), *J* = 8.4); 7.67 д (0.75Н, Н-5 (*S,R*), *J* = 8.1). Найдено, %: С 73.44; Н 7.08; N 4.31. С<sub>19</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.37). Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.



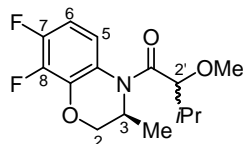
**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метоксипропионил)-7,8-**

**дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (38а) (смесь диастереомеров).** Выход

103 мг (76%). Желтоватое масло. *S,R* / *S,S* 52 : 48. ВЭЖХ (Reprosil 100

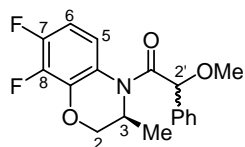
Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1): τ<sub>(*S,S*)-38а</sub> 12.8 мин, τ<sub>(*S,R*)-38а</sub> 17.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.16 дд (1.44Н, Ме-3 (*S,S*), *J* = 6.9, 0.6); 1.18 дд (1.56Н, Ме-3 (*S,R*), *J* = 6.8, 0.5); 1.29 д (1.44Н, Ме-2' (*S,S*), *J* = 6.5); 1.29 д (1.56Н, Ме-2' (*S,R*), *J* = 6.5); 3.23 с (1.56Н, ОМе (*S,R*)); 3.30 с (1.44Н, ОМе (*S,S*)); 4.16 ддд (0.48Н, Н-2В (*S,S*), *J* = 10.0, 2.8, 0.6); 4.19 ддд (0.52Н, Н-2В (*S,R*), *J* = 11.2, 2.9, 0.5); 4.35-4.44 м (2Н, Н-2А и Н-2' (*S,R*)+(S,S)); 4.69 кдд (0.52Н, Н-3 (*S,R*), *J* = 6.8, 2.9, 1.6); 4.82 кдд (0.48Н, Н-3 (*S,S*), *J* =

6.9, 2.8, 1.6); 6.85 ддд (0.52Н, Н-6 (*S,R*),  $J = 10.2, 8.2, 6.5$ ); 6.88 ддд (0.48Н, Н-6 (*S,S*),  $J = 10.2, 8.2, 6.5$ ); 7.56 м (0.48Н, Н-5 (*S,S*)); 7.62 м (0.5Н, Н-5 (*S,R*)). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.9 ддд (0.48F, F-8 (*S,S*),  $J = 21.0, 8.2, 2.5$ ); 2.0 ддд (0.52F, F-8 (*S,R*),  $J = 20.8, 8.1, 2.4$ ); 20.5 ддд (0.52F, F-7 (*S,R*),  $J = 20.8, 10.2, 5.4$ ); 20.7-21.0 м (0.48F, F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 57.67; Н 5.80; N 5.22; F 13.88.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$  (271.26). Вычислено, %: С 57.56; Н 5.57; N 5.16; F 14.01.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(3-метил-2-метоксибутаноил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (38b)** (смесь диастереомеров).

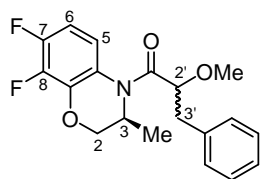
Выход 105 мг (70%). Желтоватое масло. *S,R* / *S,S* 59 : 41. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1):  $\tau_{(S,R)\text{-}38b}$  4.2 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}38b}$  4.7 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.85 д (1.23Н, Ме-3'В (*S,S*),  $J = 6.7$ ); 0.93 д (1.23Н, Ме-3'А (*S,S*),  $J = 6.7$ ); 0.94 д (1.77Н, Ме-3'В (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 0.99 д (1.77Н, Ме-3'А (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 1.15-1.18 м (3Н, Н-3 (*S,R*)+( *S,S*)); 1.97-2.11 м (1Н, Н-3' (*S,R*)+( *S,S*)); 2.61 с (1.77Н, ОМе (*S,R*)); 2.66 с (1.23Н, ОМе (*S,S*)); 3.90 д (0.59Н, Н-2' (*S,R*),  $J = 7.8$ ); 3.99 д (0.41Н, Н-2' (*S,S*),  $J = 7.4$ ); 4.10-4.18 м (1Н, Н-2В (*S,R*)+( *S,S*)); 4.39 дд (0.41Н, Н-2А (*S,S*),  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.40 дд (0.59Н, Н-2А (*S,R*),  $J = 11.1, 1.4$ ); 4.84-4.92 м (1Н, Н-2' (*S,R*)+( *S,S*)); 6.84-6.91 м (1Н, Н-6 (*S,R*)+( *S,S*)); 7.50 ддд (0.41Н, Н-5 (*S,S*),  $J = 9.3, 5.5, 2.6$ ); 7.71 ддд (0.59Н, Н-5 (*S,R*),  $J = 9.5, 5.5, 2.6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.03 ддд (0.59F, F-8 (*S,R*),  $J = 20.9, 8.7, 2.2$ ); 2.05-2.15 м (0.41F, F-8 (*S,S*)); 20.8 ддд (0.59F, F-7 (*S,R*),  $J = 20.9, 10.1, 5.4$ ); 20.9-21.0 м (0.41F, F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 60.14; Н 6.63; N 4.64; F 12.95.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$  (299.31). Вычислено, %: С 60.19; Н 6.40; N 4.68; F 12.69.



**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-2-фенилацетил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (38c)** (смесь диастереомеров). Выход

162 мг (97%). Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 50 : 50. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 100 : 1):  $\tau_{(S,R)\text{-}38c}$  7.1 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-}38c}$  8.3 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.91 д (1.5Н, Ме-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 0.99 д (1.5Н, Ме-3 (*S,R*),  $J = 6.9$ ); 3.37 с (1.5Н, ОМе (*S,R*)); 3.40 с (1.5Н, ОМе (*S,S*)); 3.85 дд (0.5Н, Н-2В (*S,S*),  $J = 11.0, 2.7$ ); 3.92 дд (0.5Н, Н-2В (*S,R*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.21 дд (0.5Н, Н-2А (*S,S*),  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.29 дд (0.5Н, Н-2А (*S,R*),  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.67-4.72 м (1Н, Н-3 (*S,R*)+( *S,S*)); 5.30 с (0.5Н, Н-2' (*S,R*)); 5.37 с (0.5Н, Н-2' (*S,S*)); 6.84-6.91 м (1Н, Н-6 (*S,R*)+( *S,S*)); 7.30-7.43 м (5Н, Ph); 7.56 ддд (0.5Н, Н-5 (*S,S*),  $J = 9.4, 5.5, 2.5$ ); 7.71 ддд (0.5Н, Н-5 (*S,R*),  $J = 9.5, 5.5, 2.6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.9-2.0 (1F, м, F-8 (*S,R*)+( *S,S*)); 20.8 ддд (0.5F, F-7 (*S,R*),

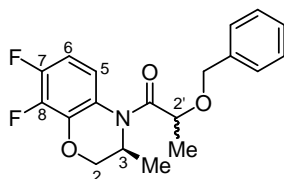
$J = 21.2, 10.0, 5.4$ ); 21.0-21.1 м (0.5F, F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 64.58; Н 5.18; N 4.19; F 11.25.  $C_{18}H_{17}F_2NO_3$  (333.33). Вычислено, %: С 64.86; Н 5.14; N 4.20; F 11.40.



**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(2-метокси-3-фенилпропионил)-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (38d)** (смесь диастереомеров).

Выход 111 мг (64%). Бесцветное масло. *S,R* / *S,S* 52 : 48. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 60 : 1):  $\tau_{(S,S)\text{-38d}}$  7.3 мин,  $\tau_{(S,R)\text{-38d}}$  8.1 мин.

Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.02 д (1.44H, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.9$ ); 1.15 д (1.56H, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 2.95-3.11 м (2H, 2×H-3' (*S,R*)+(S,S)); 3.26 с (1.56H, OMe (*S,R*)); 3.34 с (1.44H, OMe (*S,S*)); 3.81-3.89 м (1H, H-2B (*S,R*)+(S,S)); 4.27 дд (1H, H-2A (*S,R*)+(S,S),  $J = 11.0, 1.3$ ); 4.59 т (0.52H, H-2' (*S,R*),  $J = 6.7$ ); 4.60 т (0.48H, H-2' (*S,S*),  $J = 6.6$ ); 4.61-4.68 м (0.52H, H-3 (*S,R*)); 4.78 кдд (0.48H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.7, 2.9, 1.4$ ); 6.81-6.91 м (1H, H-6 (*S,R*)+(S,S)); 7.12-7.31 м (5H, Ph); 7.38-7.44 м (0.48H, H-5 (*S,S*)) 7.50-7.58 м (0.52H, H-5 (*S,R*)). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 2.0-2.1 м (0.52F, F-8 (*S,R*)); 2.1-2.2 м (0.48F, F-8 (*S,S*)); 20.8-21.0 м (0.52F, F-7 (*S,R*)); 21.0-21.2 м (0.48F, F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 65.48; Н 5.72; N 4.23; F 10.99.  $C_{19}H_{19}F_2NO_3$  (347.36). Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; N 4.03; F 10.94.



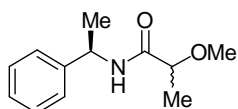
**(3*S*)-4-(2-Бензилоксипропионил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (38e)** (смесь диастереомеров). Выход

135 мг (78%). Желтый аморфный порошок. *S,R* / *S,S* 58 : 42. ГЖХ:

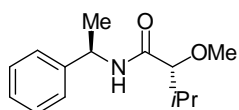
$\tau_{(S,R)\text{-38e}}$  28.1 мин,  $\tau_{(S,S)\text{-38e}}$  28.5 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО-

$d_6$ , 100 °C): 1.10 д (1.56H, Me-3 (*S,R*),  $J = 6.8$ ); 1.12 д (1.44H, Me-3 (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.37 д (1.44H, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.5$ ); 1.40 д (1.56H, Me-2' (*S,R*),  $J = 6.4$ ); 4.12 дд (0.48H, H-2B (*S,S*),  $J = 11.0, 2.9$ ); 4.16 дд (0.52H, H-2B (*S,R*),  $J = 11.0, 2.9$ ); 4.327 дд (0.52H, H-2A (*S,R*),  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.330 дд (0.48H, H-2A (*S,S*),  $J = 11.0, 1.8$ ); 4.44 д (1H, Bn (*S,R*)+(S,S),  $J = 11.8$ ); 4.47 д (1H, Bn (*S,R*)+(S,S),  $J = 11.8$ ); 4.62 к (1H, H-2' (*S,R*)+(S,S),  $J = 6.4$ ); 4.73 кдд (0.52H, H-3 (*S,R*),  $J = 6.8, J = 2.9, J = 1.6$ ); 4.79 кдд (0.48H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.8, 2.9, 1.8$ ); 6.81-6.87 м (1H, H-6 (*S,R*)+(S,S)); 7.23-7.35 м (5H, Ph); 7.53 ддд (0.48H, H-5 (*S,S*),  $J = 9.3, 5.4, 2.5$ ); 7.56 ддд (0.52H, H-5 (*S,R*),  $J = 9.0, 5.3, 2.6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.9 ддд (0.52F, F-8 (*S,R*),  $J = 20.9, 8.3, 2.3$ ); 2.0 ддд (0.48F, F-8 (*S,S*),  $J = 20.7, 8.6, 1.7$ ); 20.7 ддд (0.52F, F-7 (*S,R*),  $J = 20.9, 10.1, 5.4$ ); 20.8 ддд (0.48F, F-7 (*S,S*),  $J = 20.7, 10.0, 5.5$ ). Найдено, %: С 65.74; Н 5.64; N 4.06; F 10.98.  $C_{19}H_{19}F_2NO_3$  (347.36). Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; N 4.03; F 10.94.

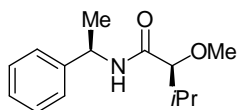
**Дериватизация кислот (RS)-pre-36a,b (общая методика).** К раствору 2-метоксикислоты (RS)-pre-36a или (RS)-pre-36b (1 ммоль) в ДМФА (3 мл) при перемешивании добавляли *N*-метилморфолин (0.17 мл, 1.5 ммоль), (*R*)-(1-фенилэтил)амин (0.13 мл, 1 ммоль), НОВт (200 мг, 1.5 ммоль) и EDC·HCl (290 мг, 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 48 ч, затем добавляли EtOAc (20 мл). Раствор последовательно промывали 1 н. HCl (3 × 15 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), 1 н. NaOH (2 × 15 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Амиды **39a,b** выделяли флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc), их диастереомерный состав анализировали методом ВЭЖХ.



**2-Метокси-*N*-((1*R*)-1-фенилэтил)пропанамид (39a) (смесь диастереомеров).** Выход 153 мг (74%). Бесцветный аморфный порошок. *1R,2'S* / *1R,2'R* 47 : 53. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau_{(1R,2'R)-39a}$  7.5 мин,  $\tau_{(1R,2'S)-39a}$  8.8 мин. Порядок выхода диастереомеров соответствует описанному в литературе [376].



**(*1R,2'R*)-3-Метил-2-метокси-*N*-(1-фенилэтил)бутанамид [(*R,R*)-39b].** Выход 61 мг (26%). Бесцветный порошок. Т. пл. 73-76 °С. *De* 97.2%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  4.7 мин.  $[\alpha]_D^{20} +125$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.92 д (3H, Me-3'В, *J* = 6.9); 1.01 д (3H, Me-3'А, *J* = 6.9); 1.51 д (3H, Me-1, *J* = 6.9); 2.07-2.16 м (1H, H-3'); 3.34 с (3H, OMe); 3.41 д (1H, H-2', *J* = 4.0); 5.18 дк (1H, H-1, *J* = 7.1, 6.9); 6.73 д (1H, NH, *J* = 7.1); 7.26-7.29 м (1H, Ph); 7.32-7.37 м (4H, Ph). Найдено, %: С 71.20; Н 9.14; N 5.82. С<sub>14</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (235.33). Вычислено, %: С 71.46; Н 8.99; N 5.95.



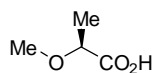
**(*1R,2'S*)-3-Метил-2-метокси-*N*-(1-фенилэтил)бутанамид [(*R,S*)-39b].** Выход 73 мг (31%). Бесцветный порошок. Т. пл. 90-91 °С. *De* 99.4%. ВЭЖХ (Reposil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  4.2 мин.  $[\alpha]_D^{20} +18.2$  (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.81 д (3H, Me-3'В, *J* = 6.9); 0.95 д (3H, Me-3'А, *J* = 6.9); 1.52 д (3H, Me-1, *J* = 6.9); 2.01-2.10 м (1H, H-3'); 3.41-3.43 м (3H, OMe и H-2'); 5.14-5.20 м (1H, H-1); 6.72 д (1H, NH, *J* = 6.6); 7.24-7.27 м (1H, Ph); 7.30-7.35 м (4H, Ph). Найдено, %: С 71.44; Н 8.92; N 5.91. С<sub>14</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (235.33). Вычислено, %: С 71.46; Н 8.99; N 5.95.

**Кинетическое разделение кислот (RS)-36a-c (общая методика).** К раствору (*S*)-



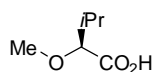
амина **6a** или **6c** (0.3 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (44.8 мг, 0.3 ммоль) в толуоле (4 мл) при +20 °С добавляли раствор подходящего хлорангидрида **36a-e** (0.6 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь термостатировали при +20 °С в течение 24 ч, затем упаривали. Остаток растворяли в MeCN (10 мл) (в случае хлорангидридов **36a,b** упаривание реакционной смеси не проводили), затем добавляли насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем упаривали до половины объема. Полученную смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 мл). Органический слой последовательно промывали HCl (1 М в случае амина **6a** или 4 н. в случае амина **6c**) (2 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл), затем сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Полученные амиды **37a-e**, **38a-e** анализировали методом ГЖХ.

Щелочной водный раствор (после экстракции CHCl<sub>3</sub>) подкисляли 4 н. HCl до pH 1-2 и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2 × 5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc) и анализировали ВЭЖХ непосредственно (кислоты **pre-36c-e**) или после дериватизации (*R*)-(1-фенилэтил)амином (кислоты **pre-36a,b**).



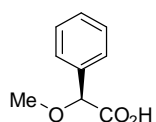
**(S)-2-Метоксипропионовая кислота [(S)-pre-36a]**. Выход 15 мг

(49%). Желтоватое масло. После дериватизации (*R*)-(1-фенилэтил)амином (по общей методике для кислот **pre-36a,b**)  $de_{(IR,2'S)-39a}$  63%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau_{(IR,2'R)-39a}$  7.5 мин,  $\tau_{(IR,2'S)-39a}$  8.8 мин.



**(S)-3-Метил-2-метоксибутановая кислота [(S)-pre-36b]**. Выход 7 мг

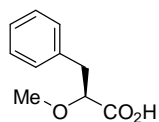
(17%). Желтоватое масло. После дериватизации (*R*)-(1-фенилэтил)амином (по общей методике для кислот **pre-36a,b**)  $de_{(IR,2'S)-39b}$  63%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau_{(IR,2'S)-39b}$  4.2 мин,  $\tau_{(IR,2'R)-39b}$  4.7 мин.



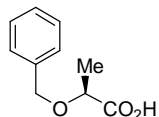
**(S)-2-Метокси-2-фенилуксусная кислота [(S)-pre-36c]**. Выход 44 мг

(89%). Желтый аморфный порошок. *Ee* 65%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан–*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 40 : 1 : 0.02):  $\tau_{(S)-pre-36c}$  20.8 мин ( $\tau_{(R)-pre-36c}$  18.8 мин).  $[\alpha]_D^{20}$

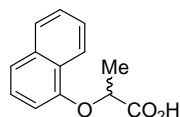
+104 (*c* 1.0, EtOH) {лит.  $[\alpha]_D^{20}$  +146 (*c* 1.04, EtOH) [377]}. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен опубликованному [378]. Найдено, *m/z*: 165.0555 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 165.0557.



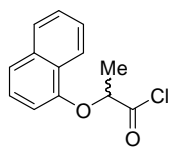
**(S)-2-Метокси-3-фенилпропионовая кислота [(S)-pre-36d].** Выход 36 мг (67%). Бесцветное масло. *Ee* 67%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 40 : 1 : 0.02):  $\tau_{(S)\text{-pre-36d}}$  20.4 мин ( $\tau_{(R)\text{-pre-36d}}$  14.0 мин).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –21.4 (*c* 0.5, ацетон) {лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –36.7 (*c* 0.6, ацетон) (*ee* 99.3%) [379]}. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен опубликованному [379]. Найдено, *m/z*: 179.0715 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 179.0714.



**(S)-(2-Бензилокси)пропионовая кислота [(S)-pre-36e].** Выход 20 мг (37%). Желтое масло. *Ee* 63%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан-*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 1 : 0.02):  $\tau_{(S)\text{-pre-36e}}$  7.1 мин ( $\tau_{(R)\text{-pre-36e}}$  7.8 мин).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –42.9 (*c* 2.4, бензол) {лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –74.2 (*c* 4.6, бензол) [380]}. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен опубликованному [380]. Найдено, *m/z*: 179.0713 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 179.0714.

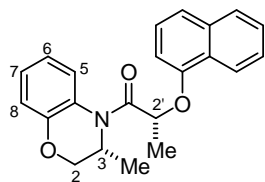


**(RS)-2-(1-Нафтилокси)пропионовая кислота [(RS)-pre-40].** К охлажденной до 0 °С суспензии NaH (1.04 г, 43.3 ммоль) в ТГФ (30 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор  $\alpha$ -нафтола (3.98 г, 27.6 ммоль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, затем добавляли раствор метилового эфира (*RS*)-2-бромпропионовой кислоты (9.79 г, 58.6 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 5 ч, затем концентрировали в вакууме до объема 20 мл и добавляли воду (60 мл). Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (4 × 15 мл); органический слой промывали водой (3 × 20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток растворяли в EtOH (100 мл). К полученному раствору, охлажденному до 0 °С, при перемешивании по каплям добавляли 2 н. NaOH (27.6 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем упаривали до объема 40–45 мл. Смесь подкисляли HCl конц. до pH 1–2 и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (4 × 25 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Полученное коричневое масло, затвердевающее при стоянии, перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc 12 : 1. Выход 3.82 г (64%). Бесцветный порошок. Т. пл. 154–156 °С (гексан–EtOAc) (лит. т. пл. 154–155 °С [381]). ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 60 : 0.8 : 0.2):  $\tau_{(R)\text{-pre-40}}$  20.2 мин,  $\tau_{(S)\text{-pre-40}}$  39.7 мин. Спектры ЯМР идентичны описанным ранее [132]. Найдено, %: C 72.50; H 5.39. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (216.23). Вычислено, %: C 72.21; H 5.59.



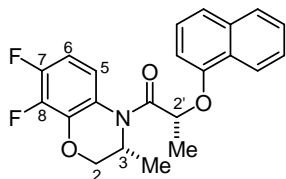
**(*RS*)-2-(1-Нафтилокси)пропионилхлорид (40).** К раствору кислоты (*RS*)-**pre-40** (1.00 г, 4.62 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляли оксалилхлорид (1.13 мл, 12.9 ммоль) и ДМФА (5 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, упаривали в вакууме и сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход 1.08 г (100%). Желтоватое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.86 д (3H, Me,  $J = 6.8$ ); 5.12 к (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 6.68-6.70 м (1H, Ar); 7.29-7.37 м (1H, Ar); 7.47-7.54 м (3H, Ar); 7.77-7.84 м (1H, Ar); 8.28-8.34 м (1H, Ar).

**Ацилирование аминов ба,с хлорангидридом 40 (общая методика).** К раствору амина **ба** (или **бс**) (1.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при –20 °С добавляли раствор хлорангидрида **40** (117 мг, 0.5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при –20 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали 4 н.  $\text{HCl}$  (2 × 4 мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (4 × 5 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 5 мл) и водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток анализировали с помощью ГЖХ. Чистые ( $R^*,R^*$ )-амиды выделяли перекристаллизацией из смеси гексан– $\text{EtOAc}$  1 : 1 (**41a**) или 1.7 : 1 (**41b**).



**( $3R^*,2'R^*$ )-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(1-нафтилокси)пропионил]-2H-[1,4]бензоксазин [( $R^*,R^*$ )-**41a**].** Выход 76 мг (44%). Бесцветный аморфный порошок.  $R^*,R^* / S^*,R^*$  89.7 : 10.3. ГЖХ:  $\tau_{(R^*,R^*)-41a}$  32.9 мин,  $\tau_{(S^*,R^*)-41a}$  33.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °С):

1.10 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.69 д (3H, Me-2',  $J = 6.3$ ); 3.97 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.14 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.73 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.8, 1.6$ ); 5.61 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 6.70-6.77 м (1H, Ar); 6.82-6.89 м (2H, Ar); 7.00-7.07 м (1H, Ar); 7.26-7.32 (1H, Ar); 7.42-7.53 м (3H, Ar); 7.62-7.68 м (1H, Ar); 7.78-7.85 м (1H, Ar); 8.14-8.20 м (1H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С): 15.14; 17.22; 45.62; 69.25; 70.79; 105.60; 116.45; 119.94; 120.60; 121.64; 122.85; 124.80; 125.06; 125.34; 125.71 (2C); 126.51; 127.35; 134.15; 145.69; 152.21; 168.54. Найдено, %: С 76.33; Н 6.20; N 4.19.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (347.41). Вычислено, %: С 76.06; Н 6.09; N 4.03.

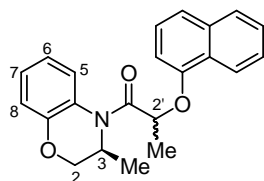


**( $3R^*,2'R^*$ )-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(1-нафтилокси)пропионил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [( $R^*,R^*$ )-**41b**].** Выход 87 мг (50%). Белый порошок. Т. пл. 144-147 °С.  $R^*,R^* / S^*,R^*$  97.4 : 2.6. ГЖХ:  $\tau_{(R^*,R^*)-41b}$  32.8 мин,  $\tau_{(S^*,R^*)-41b}$  33.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,

$\text{DMSO}-d_6$ , 100 °С): 1.11 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.66 д (3H, Me-2',  $J = 6.3$ ); 4.06 дд (1H, H-

2В,  $J = 11.1, 2.7$ ); 4.31 дд (1H, H-2A,  $J = 11.1, 1.5$ ); 4.77 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.7, 1.5$ ); 5.65 к (1H, H-2',  $J = 6.3$ ); 6.74-6.87 м (2H, H-6 и Ar); 7.30-7.36 м (1H, Ar); 7.43-7.57 м (4H, H-5 и Ar); 7.80-7.85 (1H, Ar); 8.10-8.17 м (1H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 15.27; 16.84; 45.59; 69.81; 72.11; 105.72; 106.91 (д,  $J = 18.0$ ); 119.42 (дд,  $J = 7.8, 3.9$ ); 120.66; 120.88; 121.51; 125.04; 125.32; 125.77; 126.50; 127.36; 134.13; 136.09 (дд,  $J = 9.9, 3.0$ ); 138.85 (дд,  $J = 243.8, 15.4$ ); 146.85 (м); 152.10; 168.73. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 2.12-2.29 м (1F, F-8); 21.07-21.26 м (1F, F-7). Найдено, %: С 69.02; Н 5.08; N 3.49; F 9.68.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$  (347.41). Вычислено, %: С 68.92; Н 5.00; N 3.65; F 9.71.

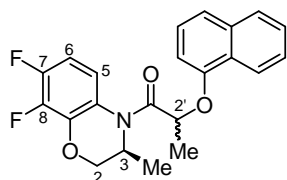
**Амиды 41a,b (смеси диастереомеров) (общая методика).** К раствору амина (*S*)-**6a** или (*S*)-**6c** (0.5 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (75 мг, 0.5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при 20 °С добавляли раствор хлорангирида **40** (117 мг, 0.5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Реакционную смесь термостатировали при 20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc 95 : 5).



**(3*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(1-нафтилокси)пропионил]-2*H*-[1,4]бензоксазин (41a) (смесь диастереомеров).** Выход 158 мг (91%). Бесцветный аморфный порошок. *S,S* / *S,R* 55 : 45. ГЖХ:  $\tau_{(S,S)\text{-41a}}$

33.0 мин,  $\tau_{(S,R)\text{-41a}}$  34.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100

°С): 1.05 д (1.35 H, Me-3 (*R,S*),  $J = 6.8$ ); 1.10 д (1.65H, Me (*S,S*),  $J = 6.8$ ); 1.63 д (1.35H, Me-2' (*R,S*),  $J = 6.5$ ); 1.69 д (1.65H, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.3$ ); 3.97 дд (0.55H, H-2В (*S,S*),  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.12-4.17 м (1H, H-2В (*R,S*) и H-2А (*S,S*)); 4.20 дд (0.45H, H-2А (*R,S*),  $J = 11.0, 1.6$ ); 4.73 кдд (0.55H, H-3 (*S,S*),  $J = 6.8, 2.8, 1.6$ ); 4.85 кдд (0.45H, H-3 (*R,S*),  $J = 6.8, 2.8, 1.7$ ); 5.58 к (0.45H, Me-2' (*R,S*),  $J = 6.5$ ); 5.61 к (0.55H, Me-2' (*S,S*),  $J = 6.3$ ); 6.70-6.77 м (0.55H, Ar (*S,S*)); 6.80-6.88 м (2H, Ar (*S,S*)+(S,R)); 6.92-6.96 м (0.45H, Ar (*R,S*)); 7.00-7.07 м (1H, Ar (*S,S*)+(S,R)); 7.26-7.32 м (0.55H, Ar (*S,S*)); 7.37-7.42 м (0.45H, Ar (*R,S*)); 7.42-7.53 м (3H, Ar); 7.62-7.69 м (1H, Ar), 7.78-7.87 м (1H, Ar); 8.14-8.20 м (0.55H, Ar (*S,S*)); 8.20-8.25 м (0.45H, Ar (*S,R*)). Найдено, %: С 76.04; Н 6.27; N 4.33.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (347.41). Вычислено, %: С 76.06; Н 6.09; N 4.03.

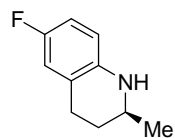


**(3S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-[2-(1-нафтилокси)пропионил]-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (41b) (смесь диастереомеров).**

Выход 139 мг (80%). Белый аморфный порошок. *S,S* / *S,R* 46 : 54.

ГЖХ:  $\tau_{(S,S)\text{-41b}}$  32.8 мин,  $\tau_{(S,R)\text{-41b}}$  33.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.06 д (1.62Н, Ме-3 (*R,S*), *J* = 6.5); 1.11 д (1.38Н, Ме-3 (*S,S*), *J* = 6.8); 1.657 д (1.62Н, Ме-2' (*R,S*), *J* = 6.3); 1.662 д (1.38Н, Ме-2' (*S,S*), *J* = 6.3); 4.06 дд (0.46Н, Н-2В (*S,S*), *J* = 11.1, 2.7); 4.20 дд (0.54Н, Н-2В (*R,S*), *J* = 11.2, 2.6); 4.31 дд (0.46Н, Н-2А (*S,S*), *J* = 11.1, 1.4); 4.35 дд (0.54Н, Н-2А (*R,S*), *J* = 11.0, 1.5); 4.77 кдд (0.46Н, Н-3 (*S,S*), *J* = 6.8, 2.8, 1.5); 4.91 кдд (0.54Н, Н-3 (*R,S*), *J* = 6.8, 2.9, 1.5); 5.57 к (0.54Н, Ме-2' (*R,S*), *J* = 6.6); 5.65 к (0.46Н, Ме-2' (*S,S*), *J* = 6.3); 6.74-6.95 м (2Н, Ar); 7.30-7.36 м (0.46Н, Ar (*S,S*)); 7.37-7.41 м (0.54Н, Ar (*R,S*)); 7.43-7.57 м (4Н, Ar); 7.80-7.85 м (1Н, Ar); 8.10-8.17 м (0.46Н, Ar (*S,S*)); 8.18-8.23 м (0.54Н, Ar (*R,S*)). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.08 ддд (0.54F, F-8 (*R,S*), *J* = 21.0, 8.1, 2.1); 2.20 ддд (0.46F, F-8 (*S,S*), *J* = 21.0, 7.8, 2.0); 21.07-21.27 м (1F, F-7 (*S,S*)+(*S,R*)). Найдено, %: С 68.98; Н 5.09; N 3.63; F 9.81.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$  (347.41). Вычислено, %: С 68.92; Н 5.00; N 3.65; F 9.71.

### 5.2.2 Получение энантиомерно чистых аминов

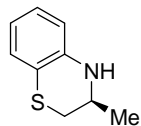


**(S)-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-6d].** Метод 1. К

раствору амида (*S,S*)-**31b** (474 мг, 1.27 ммоль) в AcOH (10мл) добавляли HCl конц. (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 10 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в воду (150 мл). Осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9. Смесь экстрагировали бензолом (4 × 30 мл). Органический слой промывали водой (2 × 15 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Выход 176 мг (84%). Бесцветный порошок. Т. пл. 40-42 °С (лит. т. пл. 40-42 °С [382]).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –74.2 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>) (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –59.6 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), *ee* 91% [383]). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 100 : 1 : 1):  $\tau$  7.6 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемата **6d** (см. раздел 5.2.1). Найдено, %: С 72.70; Н 7.60; N 8.50; F 11.52.  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}$  (165.21). Вычислено: С 72.70; Н 7.32; N 8.48; F 11.50.

Метод 2. К раствору амида (*S,S*)-**11a** (740 мг, 1.67 ммоль) в AcOH (8 мл) добавляли HCl конц. (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100-105 °С в течение 16 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в воду (70 мл). Раствор промывали CHCl<sub>3</sub> (2 × 10 мл), затем добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9. Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 15 мл). Органический слой промывали водой (2 × 15 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>,

упаривали. Выход 221 мг (80%). Бесцветный порошок. Т. пл. 39.5-40.5 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –74.2 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99.8%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1 : 1):  $\tau$  7.6 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемата **6d** (см. раздел 5.2.1). Найдено, %: С 72.16; Н 7.48; N 8.41; F 11.13. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN (165.21). Вычислено: С 72.70; Н 7.32; N 8.48; F 11.50.



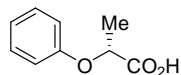
**(S)-3-Метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-6e]. Метод 1.**

Раствор амида (*S,S*)-**9** (1.30 г, 3.21 ммоль) в смеси AcOH (12 мл) и HCl конц. (12 мл) перемешивали при 90-92 °С в течение 16 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в воду (50 мл). Осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9. Смесь экстрагировали бензолом (3 × 25 мл). Органический слой промывали водой (2 × 25 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–бензол 3 : 7). Выход 451 мг (85%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{20}$  –79.0 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99.4% ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1.5 : 1.5):  $\tau$  13.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.21 д (3H, Me-3, *J* = 6.3); 2.67 дд (1H, H-2B, *J* = 12.3, 7.9); 2.90 ддд (1H, H-2A, *J* = 12.3, 2.8, 1.0); 3.54 дкдд (1H, H-3, *J* = 7.9, 6.3, 2.8, 1.7); 5.91 с (1H, NH); 6.44 ддд (1H, H-7, *J* = 7.7, 7.2, 1.3); 6.52 дд (1H, H-5, *J* = 8.1, 1.3); 6.80 ддд (1H, H-6, *J* = 8.1, 7.2, 1.4); 6.84 дд (1H, H-8, *J* = 7.7, 1.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 21.83 (Me); 31.13 (C-2); 46.03 (C-3); 113.48 (C-8a); 114.68 (C-5); 116.14 (C-7); 125.18 и 126.69 (C-6 и C-8); 142.60 (C-4a). Найдено, *m/z*: 166.0686 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NS. Вычислено, *m/z*: 166.0685.

**Метод 2.** Раствор амида (*S,S*)-**31c** (276 мг, 0.73 ммоль) в смеси AcOH (5 мл) и HCl конц. (5 мл) перемешивали при 92-96 °С в течение 10 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в воду (50 мл). Осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9. Смесь экстрагировали бензолом (3 × 3 мл). Органический слой промывали водой (2×5 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–бензол 3 : 7). Выход 90 мг (75%). Бесцветное масло. *Ee* >99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1.5 : 1.5):  $\tau$  13.8 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам образца, полученного по методу 1.

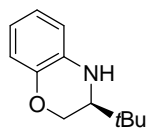
**Метод 3.** Раствор амида (*S,R*)-**35c** (1.25 г, 4.0 ммоль) в смеси AcOH (9 мл) и HCl конц. (9 мл) перемешивали при 90-95 °С в течение 20 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в 4 н. HCl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл) (раствор А). К кислому водному раствору добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9. Смесь экстрагировали

бензолом (3 × 10 мл). Органический слой промывали водой (3 × 20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–бензол от 3 : 7 к 0 : 1). Выход 608 мг (92%). Бесцветное масло. *Ee* >99.9%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1.5 : 1.5):  $\tau$  13.8 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам образца, полученного по *методу 1*. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 166.0687 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NS. Вычислено, *m/z*: 166.0685.



**(R)-2-Феноксипропановая кислота [(R)-pre-32a]**. Раствор *A* (см. *метод 3*) промывали насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), сушили

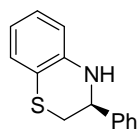
MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc), получая кислоту **(R)-pre-32a** (624 мг, 94%). Бесцветный порошок. Т. пл. 84–86 °С.  $[\alpha]_D^{20} +21.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99.4%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан–*i*PrOH–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 1 : 0.02):  $\tau$  9.3 мин ( $\tau_{(S)\text{-pre-32a}}$  7.2 мин). Найдено, %: С 65.03; Н 6.21. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (166.17). Вычислено: С 65.05; Н 6.06.



**(S)-3-трет-Бутил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-6g]**. *Метод*

*1*. Раствор амида (*S,S*)-**13a** (0.47 г, 1.00 ммоль) в смеси AcOH (5 мл) и HCl конц. (5 мл) перемешивали при 90–95 °С в течение 13 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в воду (50 мл). К полученной меси добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8–9. Смесь экстрагировали бензолом (3 × 10 мл). Органический слой промывали водой (3 × 20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc). Выход 88 мг (46%). Бесцветный порошок. Т. пл. 41–43 °С (лит. т. пл. 40–42 °С [384]).  $[\alpha]_D^{20} +23.9$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). {лит.  $[\alpha]_D^{20} +25.0$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>) [384]}. *Ee* 99.8%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  15.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру рацемата **6g** (см. *раздел 5.2.1*). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 192.1385 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO. Вычислено, *m/z*: 192.1383.

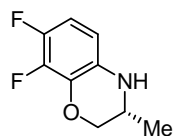
*Метод 2*. Соединение **(S)-6g** получали, исходя из амида (*S,R*)-**35d** (0.31 г, 1.00 ммоль), аналогично *методу 1*. Выход 142 мг (74%). Бесцветный порошок. Т. пл. 44–46 °С.  $[\alpha]_D^{20} +23.8$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 97.8%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  15.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру рацемата **6g** (см. *раздел 5.2.1*). Найдено, %: С 75.46; Н 9.10; N 7.12. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO (191.27). Вычислено: С 75.35; Н 8.96; N 7.32.



**(S)-3,4-Дигидро-3-фенил-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-6f] Метод 1.**

Получали аналогично амину (S)-6e (метод 2), исходя из амида (S,S)-31d (97 мг, 0.22 ммоль) с использованием AcOH (3 мл) и HCl конц. (3 мл). Выход 30.5 мг (61%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} +55.9$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Ee 92.6% ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–iPrOH 5 : 1):  $\tau_{(S)-6f}$  15.0 мин ( $\tau_{(R)-6f}$  14.0 мин). Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемата 6f (см. раздел 5.2.1). Найдено, %: С 73.79; Н 5.94; N 5.87; S 14.22. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NS (227.32). Вычислено: С 73.97; Н 5.76; N 6.16; S 14.11.

**Метод 2.** К раствору амида (S,S)-12 (40 мг, 0.085 ммоль) в смеси MeOH–ТГФ 1 : 1 (1.2 мл) добавляли раствор KOH (44 мг, 0.786 ммоль) в воде (0.6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60-65 °С в течение 18 ч, затем при 90-95 °С в течение 10 ч, охлаждали до 20 °С и добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 4 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc 95 : 5). Выход 7 мг (37%). Желтоватое масло. Ee 91% ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–iPrOH 5 : 1):  $\tau_{(S)-6f}$  15.0 мин ( $\tau_{(R)-6f}$  14.0 мин). Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемата 6f (см. раздел 5.2.1).



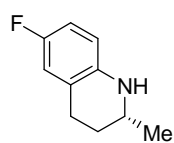
**(R)-3,4-Дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-6c].**

Раствор амида (R,S)-19a (2.30 г, 5.27 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли к раствору KOH (1.48 г, 26.35 ммоль) в MeOH (35 мл). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч, затем упаривали. К остатку добавляли бензол (40 мл) и воду (30 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (3 × 20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Выход 907 мг (93%). Бледно-желтое масло.  $[\alpha]_D^{20} +8.0$  (с 2.0, CHCl<sub>3</sub>). Ee 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–iPrOH 40 : 1):  $\tau$  12.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.20 д (3H, Me, J = 6.4); 3.51 дкд (1H, H-3, J = 8.2, 6.4, 2.7); 3.62 уш. с (1H, NH); 3.79 дд (1H, H-2B, J = 10.5, 8.2); 4.28 дд (1H, H-2A, J = 10.5, 2.7); 6.25 ддд (1H, H-5, J = 9.0, 4.7, 2.3); 6.55 ддд (1H, H-6, J = 10.0, 9.0, 7.8). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 0.9 ддд (1F, F-8, J = 20.9, 7.8, 2.3); 11.8 ддд (1F, F-7, J = 20.9, 10.0, 4.7). Найдено, %: С 58.36; Н 5.04; N 7.61. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NO (185.17). Вычислено, %: С 58.38; Н 4.90; N 7.56.

**Амины (R)-6d и (R)-6e (общая методика).** Раствор амида (R,S)-20a или (R,S)-20c (6.02 ммоль) в смеси AcOH (17 мл) и HCl конц. (10 мл) перемешивали при 95-100 °С в течение 28 ч, затем упаривали до половины объема и выливали в воду (130 мл). К полученной смеси добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9 и экстрагировали бензолом (3 × 15 мл).



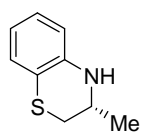
Органический слой промывали водой (2 × 20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол [для (R)-**6d**] или гексан–бензол 3 : 7 [для (R)-**6e**]).



**(R)-2-Метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R)-6d].** Выход

537 мг (54%). Желтоватый порошок. Т. пл. 42-43 °С.  $[\alpha]_D^{20} +90.0$  (с 0.9, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99% ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1 : 1): τ

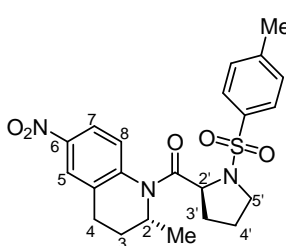
5.9 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемата **6d** (см. раздел 5.2.1). Найдено, %: С 72.65; Н 7.27; N 8.56; F 11.28. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FN (165.21). Вычислено, %: С 72.70; Н 7.32; N 8.48; F 11.50.



**(R)-3-Метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин [(R)-6e].** Выход 696 мг

(70%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{20} +78.7$  (с 1.2, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99.2% ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 100 : 1.5 : 1.5): τ 12.6 мин. Спектры

ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-**6e**. Найдено, *m/z*: 166.0686 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NS. Вычислено, *m/z*: 166.0685.

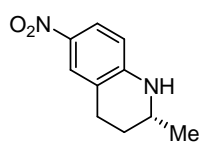


**(2R,2'S)-2-метил-6-нитро-4-(N'-пара-толуолсульфонилпропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R,S)-43].** К раствору амида (*R,S*)-**18a**

(0.660 г, 1.66 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) при перемешивании при 0 °С добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> конц. (1.16 г, 11.6 ммоль) и KNO<sub>3</sub> (1.17 г, 11.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 20 °С и перемешивали в

течение 24 ч. Раствор последовательно промывали водой (3 × 30 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 25 мл) и водой (2 × 30 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc 4 : 1). Выход 272 мг (37%). Бесцветный порошок. Т. пл. 180-181 °С.  $[\alpha]_D^{20} -527$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *De* 98%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1): τ 13.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.11 д (3H, Me-2, *J* = 6.6); 1.49 дddd (1H, H-3B, *J* = 13.9, 8.6, 6.4, 5.8); 2.36 м (1H, H-3A); 1.58-1.66 м (1H, H-4'B); 1.98-2.15 м (3H, H-4'A и 2×H-3'); 2.34 с (3H, Ts); 2.75 ддд (1H, H-4B, *J* = 15.7, 8.6, 5.8); 2.88 ддд (1H, H-4A, *J* = 15.7, 6.1, 5.8); 3.30 ддд (1H, H-5'B, *J* = 9.8, 7.3, 6.2); 3.42 ддд (1H, H-5'A, *J* = 9.8, 6.7, 6.5); 4.34 дд (1H, H-2', *J* = 8.1, 4.7); 4.69 кдд (1H, H-2, *J* = 6.6, 6.5, 6.4); 7.22 д (2H, Ts, *J* = 8.4); 7.29 д (2H, Ts, *J* = 8.4); 7.35 д (1H, H-8, *J* = 8.8); 8.02 дд (1H, H-7, *J* = 8.8, 2.7); 8.15 д (1H, H-5, *J* = 2.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 18.9 (Me-2); 20.2 (Me-Ts); 23.9 и 24.0 (C-4 и C-4'); 29.7 (C-3); 30.6 (C-3'); 48.2 (C-2); 48.6 (C-5'); 57.4 (C-2'); 120.8 (C-7); 122.4 (C-5);

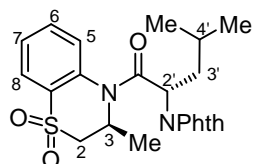
125.5 (C-8); 126.2 (*o*-C Ts); 128.9 (*m*-C Ts); 134.5 (*i*-C Ts); 135.2 (C-4a); 142.4 (C-8a); 142.7 (*p*-C Ts); 144.0 (C-6); 170.5 (CO). Найдено, %: С 59.28; Н 5.16; N 9.52; S 7.44. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (443.52). Вычислено, %: С 59.58; Н 5.68; N 9.47; S 7.23.



**(*R*)-2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R*)-6k].** К

раствору амида (*R,S*)-**43** (121 мг, 0.28 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> конц. (2 мл). Смесь нагревали при 95-100 °С в течение 13 ч, затем охлаждали до 20 °С и выливали в воду (150 мл). К полученной суспензии добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8-9 и экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой промывали водой, сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–CHCl<sub>3</sub> 1 : 1. Выход 40 мг (75%). Оранжевый порошок. Т. пл. 139-140 °С (лит. т. пл. 135-137 °С для (*RS*)-**6k** [385]). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +188 (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 98%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 95 : 4 : 1): τ<sub>(*R*)-6k</sub> 18.2 мин (τ<sub>(*S*)-6k</sub> 20.0 мин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.28 д (3H, Me, *J* = 6.4); 1.57 дтд (1H, H-3В, *J* = 13.1, 9.6, 6.3); 2.00 дтд (1H, H-3А, *J* = 13.1, 4.4, 3.7); 2.77-2.83 м (2H, 2×H-4); 3.55 дкдд (1H, H-2, *J* = 6.5, 6.4, 3.7, 3.2); 4.55 уш. с (1H, NH); 6.36 м (1H, H-8); 7.87-7.90 м (2H, H-5 и H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 22.2; 26.2; 28.8; 47.4; 112.1; 119.7; 124.2; 125.7; 137.4; 150.2. Найдено, %: С 62.63; Н 6.37; N 14.40. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192.21). Вычислено, %: С 62.49; Н 6.29; N 14.57.

**Амиды (*S,S*)-44a,b и (*R,S*)-45 (общая методика).** К раствору амида (*S,S*)-**9**, (*S,S*)-**12** или (*R,S*)-**20** (1.54 ммоль) в AcOH (3 мл) добавляли 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.6 мл, 5.3 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин, затем охлаждали до 20 °С и выливали в воду (70 мл). Раствор нейтрализовали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 15 мл). Органический слой промывали водой (2 × 20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток сушили в вакууме.

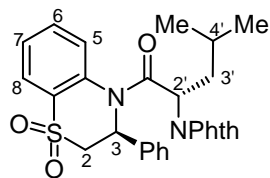


**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(*N'*-фталоиллейцил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид [(*S,S*)-44a].** Выход 651 мг (96%).

Бесцветная пена. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +415 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.32 д (3H, Me-4'В, *J* = 6.6); 0.63 д (3H, Me-4'А, *J* = 6.6); 1.17 ддд (1H, H-3'В, *J* = 14.2, 9.8, 3.4); 1.18 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 1.26 м (1H, H-4'); 2.54 ддд (1H, H-3'А, *J* = 14.2, 12.0, 3.6); 3.20 дд (1H, H-2В, *J* = 14.6, 7.4); 4.04 дд (1H, H-2А, *J* = 14.5, 7.9); 5.09 ддк (1H, H-3, *J* = 7.9, 7.4, 6.7); 5.39 дд (1H, H-2', *J* = 12.0, 3.4); 7.67 тд (1H, H-7, *J* = 7.6, 1.0); 7.76 дд (1H, H-5, *J* = 8.0, 1.0); 7.85-7.89 м (5H, H-6 и Phth); 7.95 дд (1H, H-8, *J* = 7.7,

1.5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 18.80; 19.50; 21.81; 24.14; 33.70; 48.38; 51.61; 57.05; 122.59 (2С); 124.20; 127.56; 127.79; 130.82 (2С); 133.87; 134.11 (2С); 134.41; 135.43; 167.56 (2С); 168.43. Найдено, %: С 62.80; Н 5.48; N 6.42; S 7.03.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (440.51). Вычислено, %: С 62.71; Н 5.49; N 6.36; S 7.28.



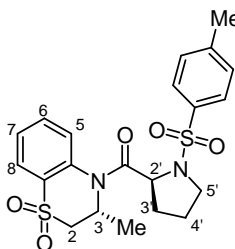
**(3S,2'S)-3,4-Дигидро-3-фенил-4-(N'-фталойллейцил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид [(S,S)-44b].** Выход 720 мг (93%).

Бесцветный порошок. Т. пл. 123-125 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +417$  ( $c$  0.64,  $\text{CHCl}_3$ ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.31 д (3H, Me-4'B,  $J$  =

6.4); 0.63 д (3H, Me-4'A,  $J$  = 6.5); 1.16-1.32 м (2H, H-3'B и H-4'); 2.57 ддд (1H, H-3'A,  $J$  = 14.2, 12.0, 3.5); 3.15 дд (1H, H-2B,  $J$  = 14.7, 9.2); 4.41 дд (1H, H-2A,  $J$  = 14.7, 8.0); 5.43 дд (1H, H-2',  $J$  = 12.0, 3.4); 6.03 м (1H, H-3); 7.19-7.23 м (3H, Ph); 7.25-7.28 м (2H, Ph); 7.69 ддд (1H, H-7,  $J$  = 7.7, 7.6, 1.0); 7.83-7.85 м (5H, H-5 и Phth); 7.91 ддд (1H, H-6,  $J$  = 7.8, 7.6, 1.4); 7.99 дд (1H, H-8,  $J$  = 7.7, 1.4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 19.48; 21.79; 24.13; 33.59; 51.67; 55.64; 56.41; 122.59 (2С); 124.41; 125.70 (2С); 127.11; 127.67; 127.84; 128.01 (2С); 130.75 (2С); 134.10 (2С); 134.22; 134.73; 136.38; 138.61; 167.52 (2С); 169.02. Найдено, %: С 66.95; Н 5.44; N 5.24; S 6.30.  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (502.58). Вычислено, %: С 66.91; Н 5.21; N 5.57; S 6.38.



**(3R,2'S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-**

**2H-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид [(R,S)-45].** Выход 539 мг (78%)

после флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc). Желтоватый

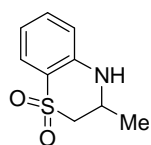
порошок. Т. пл. 182-184 °С (разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -294$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.30 д (3H, Me-3,  $J$  = 6.9); 1.64 м

(1H, H-4'B); 1.98 м (1H, H-4'A); 2.08-2.13 м (2H, 2×H-3'); 2.36 с (3H, Ts); 3.30 ддд (1H, H-5'B,  $J$  = 9.8, 7.3, 6.6); 3.43 ддд (1H, H-5'A,  $J$  = 9.8, 7.2, 5.7); 3.45 дд (1H, H-2B,  $J$  = 14.1, 5.2); 3.96 дд (1H, H-2A,  $J$  = 14.1, 6.2); 4.38 т (1H, H-2',  $J$  = 6.5); 5.28 кдд (1H, H-3,  $J$  = 6.9, 6.2, 5.2); 7.26 д (2H, Ts,  $J$  = 8.4); 7.29 дд (1H, H-5,  $J$  = 7.9, 1.0); 7.40 д (2H, Ts,  $J$  = 8.4); 7.57 тд (1H, H-7,  $J$  = 7.7, 1.0); 7.65 ддд (1H, H-6,  $J$  = 7.9, 7.6, 1.6); 7.91 дд (1H, H-8,  $J$  = 7.9, 1.6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 17.28; 20.25; 23.76; 30.62; 47.44; 48.49; 56.71; 57.38; 123.47; 126.34 (2С); 126.81; 127.09; 128.97 (2С); 132.51; 133.57; 134.48; 134.52; 142.67; 170.39. Найдено, %: С 56.36; Н 5.64; N 6.28; S 14.22.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$  (448.56). Вычислено, %: С 56.23; Н 5.39; N 6.25; S 14.30.

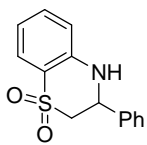
**Рацемические амины 6l,m (общая методика).** К раствору амина 6e или 6f (6.2

ммоль) в AcOH (18 мл) добавляли 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.83 мл, 24.8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 40 мин, затем охлаждали до 20 °С, упаривали до объема 7 мл и выливали в воду (100 мл). Раствор нейтрализовали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 мл). Органический слой промывали водой (2 × 20 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc).



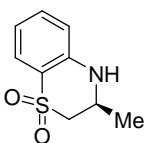
**(RS)-3-Метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид (6l).**

Выход 220 мг (18%). Бесцветный порошок. Т. пл. 159 °С. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–iPrOH 5 : 1):  $\tau_{(R)-6l}$  19.1 мин,  $\tau_{(S)-6l}$  22.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.34 д (3H, Me, *J* = 6.5); 3.12 дд (1H, H-2B, *J* = 13.4, 12.6); 3.46 ддд (1H, H-2A, *J* = 13.4, 2.4, 1.2); 3.90 дкд (1H, H-3, *J* = 12.6, 6.5, 2.4); 6.68 ддд (1H, H-7, *J* = 8.0, 7.0, 1.0); 6.78 дд (1H, H-5, *J* = 8.5, 1.0); 6.92 с (1H, NH); 7.27 ддд (1H, H-6, *J* = 8.5, 7.0, 1.5); 7.48 дд (1H, H-8, *J* = 8.0, 1.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 20.16 (Me); 46.53 (C-3); 53.30 (C-2); 115.73 и 115.82 (C-6 и C-7); 120.58 (C-8a); 123.04 (C-8); 133.23 (C-6); 144.56 (C-4a). Найдено, %: C 54.81; H 5.46; N 6.97; S 16.08. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (197.25). Вычислено, %: C 54.80; H 5.62; N 7.10; S 16.26.



**(RS)-3,4-Дигидро-3-фенил-2H-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид (6m).**

Выход 386 мг (24%). Бесцветный порошок. Т. пл. 134 °С (лит. т. пл. 184 [386], 184-186 °С [387]). ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–iPrOH 2 : 1):  $\tau_{(R)-6m}$  9.3 мин,  $\tau_{(S)-6m}$  14.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 3.31-3.34 м (1H, H-2B); 3.47-3.52 м (1H, H-2A); 4.51 с (1H, NH); 5.16 дд (1H, H-3, *J* = 12.7, 2.4); 6.68 м (1H, H-5); 6.88 м (1H, H-7); 7.33 ддд (1H, H-6, *J* = 7.3, 7.3, 1.3); 7.40-7.48 м (5H, Ph); 7.78 дд (1H, H-8, *J* = 8.0, 1.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 54.99; 56.11; 116.17; 118.39; 122.01; 124.07; 126.84 (2C); 129.37 (3C); 133.87; 138.84; 143.29. Найдено, %: C 64.77; H 4.92; N 5.32; S 12.56. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (259.32). Вычислено, %: C 64.84; H 5.05; N 5.40; S 12.36.

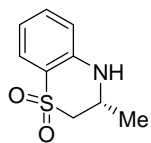


**(S)-3-Метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид [(S)-6l].**

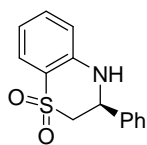
Раствор амида (*S,S*)-**44a** (575 мг, 1.31 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли к раствору метоксида натрия (4.78 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем выливали в 0.5 н. NaOH (200 мл). Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 25 мл). Органический слой промывали водой (3 × 50 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Выход 243 мг (94%). Бесцветный порошок. Т. пл. 144-

146 °С.  $[\alpha]_D^{20} -177$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-Н, гексан–*i*PrOH 5 : 1):  $\tau$  22.5 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемического соединения **6l**. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 198.0584 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, *m/z*: 198.0583.

**(R)-3-Метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид [(R)-6l].**



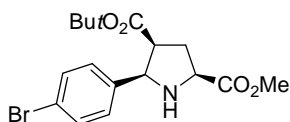
Раствор амида (*R,S*)-**45** (476 мг, 1.06 ммоль) в смеси MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 : 1 (25 мл) добавляли к раствору метоксида натрия (3.56 ммоль) в MeOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем выливали в 0.5 н. NaOH (200 мл). Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 25 мл). Органический слой промывали водой (3 × 50 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc 8 : 2). Выход 182 мг (87%). Бесцветный порошок. Т. пл. 143-146 °С.  $[\alpha]_D^{20} +170$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 97%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-Н, гексан–*i*PrOH 5 : 1):  $\tau$  19.1 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемического соединения **6l**. Найдено, %: С 55.00; Н 5.46; N 6.89; S 16.30. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (197.25). Вычислено, %: С 54.80; Н 5.62; N 7.10; S 16.26.



**(S)-3,4-Дигидро-3-фенил-2H-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид [(S)-6m].**

Получен аналогично соединению (*S*)-**6l**, исходя из амида (*S,S*)-**44b** (0.20 г, 0.40 ммоль). Выход 80 мг (77%). Бесцветный порошок. Т. пл. 169-172 °С (возг.).  $[\alpha]_D^{20} -54.8$  (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 82%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-Н, гексан–*i*PrOH 2 : 1):  $\tau_{(S)-6m}$  14.5 мин ( $\tau_{(R)-6m}$  9.4 мин). Спектры ЯМР идентичны спектрам рацемического соединения **6m**. Найдено, %: С 64.46; Н 5.23; N 5.39; S 12.43. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (259.32). Вычислено, %: С 64.84; Н 5.05; N 5.40; S 12.36.

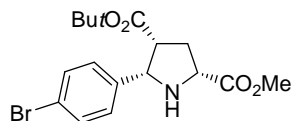
**Энантиомеры 5-(4-бромфенил)-4-трет-бутоксикарбонил-2-метокси-карбонилпирролидина (46). Общая методика.** Препаративная ВЭЖХ рацемата **46** (300 мг, 0.78 ммоль) проведена при комнатной температуре с использованием колонки Chiralcel OD-Н (20 × 250 мм, 5 мкм) (Daicel Corporation, Япония), насоса Gilson-305 (Франция), инжектора с объемом петли 2.0 мл, УФ детектора L-4000А (Hitachi, Япония); элюент гексан–*i*PrOH 10 : 1, скорость потока элюента 6.0 мл/мин, детектирование при 230 нм. Времена удерживания для соединений (*2S,4S,5R*)-**46** и (*2R,4R,5S*)-**46** составляли 31 и 47 мин, соответственно.



**(+)-(2S,4S,5R)-5-(4-бромфенил)-4-трет-бутоксикарбонил-**

**2-метоксикарбонилпирролидин [(2S,4S,5R)-46].** Выход 114 мг (38%). Бесцветный порошок. Т. пл. 85 °С.  $[\alpha]_D^{20} +31.0$  (*c* 1.0,

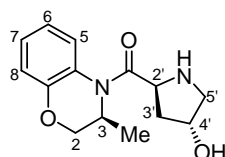
бензол); +30.3 (*c* 0.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) {лит. +18 (*c* 0.76, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), *ee* 66% [388]}. *Ee* 99.8%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 10 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  8.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.00 с (9H, *t*Bu); 2.15 ддд (1H, H-3B, *J* = 12.5, 8.4, 7.9); 2.26 м (1H, H-3A); 3.21 м (1H, H-4); 3.69 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.86 дд (1H, H-2, *J* = 8.4, 8.4); 4.43 д (1H, H-5, *J* = 8.5); 7.30 м (2H, Ar); 7.50 м (2H, Ar). Найдено, %: С 53.42; Н 6.02; N 3.59. С<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub> (384.26). Вычислено, %: С 53.14; Н 5.77; N 3.65.



**(–)-(2*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)-4-*tert*-бутоксикарбонил-**

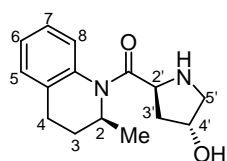
**2-метоксикарбонилпирролидин [(2*R*,4*R*,5*S*)-46].** Выход 129 мг (43%). Бесцветный порошок. Т. пл. 85 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –33.0 (*c* 1.0, бензол). *Ee* 99.2%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 10 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  10.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру ЯМР <sup>1</sup>H соединения (2*S*,4*S*,5*R*)-46.

**Амиды 47a-d на основе (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролина и хиральных гетероциклических аминов (общая методика).** К смеси (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролина (1.52 г, 11.6 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) при перемешивании при –10 °С в течение 7 мин. добавляли раствор (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (3.51 мл, 24.9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при –5 °С в течение 1.5 ч, затем упаривали, получая (2*S*,4*R*)-4-трифторацетокси-1-трифторацетилпролина (4.64 г, содержит 70-75 мол.% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, по данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F) в виде бесцветного масла. Полученное масло (2.88 г, 7.13 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 мл), при перемешивании при –5 °С добавляли оксалилхлорид (1.38 мл, 15.77 ммоль) и ДМФА (3 мкл). Раствор перемешивали в течение 30 мин. при –5 °С и в течение 2.5 ч при комнатной температуре, затем упаривали. Остаток растворяли в толуоле (20 мл). К полученному раствору добавляли раствор подходящего амина [(*S*)-6a, (*S*)-6b, (*R*)-6b, (*S*)-6c] (6.42 ммоль), *N,N*-диэтиланилина (1.06 г, 7.13 ммоль) в толуоле (30 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, затем упаривали. К остатку добавляли ацетон (30 мл) и 1 н. NaOH (30 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. Полученный раствор упаривали до половины объема и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 25 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc 8 : 2, затем CHCl<sub>3</sub>–MeOH 1 : 1).



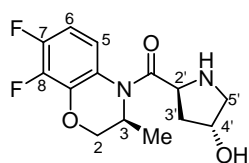
**(3*S*,2'*S*,4'*R*)-3,4-Дигидро-4-(4-гидроксипролил)-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин (47a).** Выход 1.26 г (75%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20}$  +104 (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-

$d_6$ , 100 °C): 1.12 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.71 ддд (1H, H-3'B,  $J = 12.9, 7.5, 2.5$ ); 1.97 ддд (1H, H-3'A,  $J = 12.9, 7.5, 6.3$ ); 2.63 ддд (1H, H-5'B,  $J = 11.4, 3.0, 0.8$ ); 3.06 дд (1H, H-5'A,  $J = 11.4, 5.1$ ); 2.80-3.30 уш. с (2H, NH и OH); 4.11 дд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.9$ ); 4.18 дд (1H, H-2A,  $J = 10.9, 1.7$ ); 4.24-4.28 м (2H, H-2' и H-4'); 4.82 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.9, 1.7$ ); 6.84-6.87 м (2H, H-6 и H-8); 7.02 ддд (1H, H-7,  $J = 8.2, 7.2, 1.6$ ); 7.73-7.76 м (1H, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °C): 15.2; 39.5 (перекрывание с сигналом DMSO- $d_6$ ); 45.0 (уш. с); 55.2; 57.2; 69.4; 71.6; 116.3; 120.0; 123.6; 124.8; 125.2; 145.5; 171.4. HRMS (APCI): найдено,  $m/z$ : 263.1392  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 263.1390.



**(2S,2'S,4'R)-1-(4-гидроксипролил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (47b).** Выход 1.65 г (99%). Желтоватое масло.

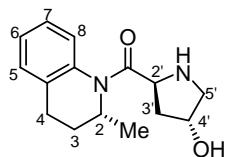
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +230$  ( $c$  0.95,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.02 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.29-1.36 м (1H, H-3B); 1.40 ддд (1H, H-3'B,  $J = 12.9, 7.5, 2.1$ ); 1.66 ддд (1H, H-3'A,  $J = 12.9, 7.9, 6.2$ ); 2.29 дддд (1H, H-3A,  $J = 13.1, 7.4, 5.6, 5.6$ ); 2.46 ддд (1H, H-4B,  $J = 15.2, 9.6, 5.6$ ); 2.56 дд (1H, H-5'B,  $J = 11.6, 2.8$ ); 2.64 ддд (1H, H-4A,  $J = 15.2, 5.6, 5.5$ ); 3.11 дд (1H, H-5'A,  $J = 11.6, 5.2$ ); 4.15-4.18 м (2H, H-2' и H-4'); 3.80-4.42 уш. с (2H, NH и OH); 4.70 ддк (1H, H-2,  $J = 7.4, 6.6, 6.5$ ); 7.13 ддд (1H, H-6,  $J = 7.4, 7.2, 1.4$ ); 7.18-7.21 м (2H, H-5 и H-7); 7.38 дд (1H, H-8,  $J = 7.6, 1.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °C): 20.2; 25.5; 32.4; 39.5 (перекрывание с сигналом DMSO- $d_6$ ); 48.0; 55.4; 57.0; 71.5; 125.5; 125.7; 126.4; 127.4; 135.8 (уш. с); 136.7; 172.8. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 261.1596  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 261.1598.



**(3S,2'S,4'R)-3,4-Дигидро-4-(4-гидроксипролил)-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (47c).** Выход 1.65 г (86%). Желтоватый аморфный порошок.

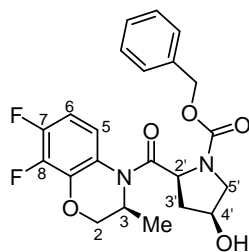
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C): 1.14 дд (3H, Me-3,  $J = 6.9, 0.5$ ); 1.74 дддд (1H, H-3'B,  $J = 13.0, 7.4, 2.6, 0.9$ ); 2.02 ддд (1H, H-3'A,  $J = 13.0, 7.3, 6.0$ ); 2.64 ддд (1H, H-5'B,  $J = 11.5, 2.9, 0.9$ ); 3.01 дд (1H, H-5'A,  $J = 11.5, 5.0$ ); 2.80-3.20 уш. с (2H, NH и OH); 4.18 ддд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.9, 0.5$ ); 4.24 дд (H-2',  $J = 7.4, 7.3$ ); 4.27 дддд (1H, H-4',  $J = 6.0, 5.0, 2.9, 2.6$ ); 4.36 дд (1H, H-2A,  $J = 10.9, 1.5$ ); 4.88 кдд (1H, H-3,  $J = 6.9, 2.9, 1.5$ ); 6.86 ддд (1H, H-6,  $J = 10.1, 9.5, 8.2$ ); 7.64 ддд (1H, H-5,  $J = 9.5, 5.5, 2.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): 15.4 (уш. с); 40.0; 42.9-47.2 (м); 55.2; 57.3; 70.4 (уш. с); 72.7; 107.7 (д,  $J = 18.3$ ); 119.2; 120.5; 136.8 (уш. с); 140.0 (дд,  $J = 247.3, 4.7$ ); 147.2-149.8 (м); 171.6 (уш. с). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 299.1205  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ :

299.1202.



**(2R,2'S,4'R)-1-(4-гидроксипролил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (47d).** Выход 1.20 г (72%). Бесцветный порошок.

Т. пл. 148-150 °С (гексан–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D^{20} -309$  (с 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.03 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.35-1.43 м (1H, H-3В); 1.87-2.01 м (2H, 2×H-3'); 2.26 дддд (1H, H-3А, *J* = 13.1, 6.6, 6.5, 6.0); 2.48-2.55 м (2H, H-4В и H-5'В); 2.66 ддд (1H, H-4А, *J* = 15.3, 6.0, 5.9); 3.10 дд (1H, H-5'А, *J* = 11.4, 5.2); 4.02 т (1H, H-2', *J* = 7.6); 4.25 ддт (1H, H-4', *J* = 6.1, 5.8, 2.9); 4.07-4.47 м (2H, NH и OH); 4.68 ддк (1H, H-2, *J* = 6.6, 6.6, 6.5); 7.09-7.14 м (1H, H-6); 7.16-7.20 м (2H, H-5 и H-7); 7.26 д (1H, H-8, *J* = 7.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 19.6; 24.8; 31.3; 40.9; 47.7; 55.6; 57.0; 71.7; 125.4 (2С); 126.0; 127.6; 134.9 (уш. с); 136.4; 172.7. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 261.1596 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 261.1598.



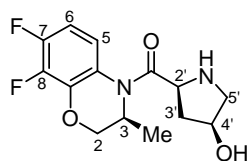
**(3S,2'S,4'S)-4-(N'-Бензилоксикарбонил-4-гидроксипролил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (pre-47g).**

Раствор (1*aS*,3*aS*)-5-аза-5-бензилоксикарбонил-2-окса-3-оксобицикло[2.2.1]гептана [(*S,S*)-**50**] (0.70 г, 2.82 ммоль), амина (*S*)-**6c** (0.57 мг, 3.10 ммоль) и *para*-толуолсульфокислоты моногидрата (0.07

г, 0.36 ммоль) в толуоле (8 мл) кипятили в течение 35 ч, затем промывали 4 н. HCl (3 × 7 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 7 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 7 мл), водой (2 × 7 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc) и дополнительно обрабатывали гексаном. Выход 0.13 г (11%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} +167$  (с 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.09-1.14 м (3H, Me-3); 1.74 ддд (1H, H-3'В, *J* = 12.2, 6.1, 5.9); 2.33-2.40 м (1H, H-3'А); 3.26 дд (1H, H-5'В, *J* = 10.6, 5.7); 3.71 дд (1H, H-5'А, *J* = 10.6, 6.3); 4.20-4.38 м (3H, м, 2×H-2 и H-4'); 4.81 уш. с (2H, H-3 и OH); 4.96 дд (1H, H-2', *J* = 8.7, 5.9); 5.04 уш. с (2H, Вn); 6.82-6.88 м (1H, H-6); 7.23-7.33 м (5H, Ph); 7.50 уш. с (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (конформеры **A** и **B**, соотношение 55 : 45): 15.1 (уш. с, **A** и **B**); 37.9 (**A**); 38.4 (**B**); 45.5 (уш. с, **A** и **B**); 53.6 (**A**); 53.8 (**B**); 55.9 (**A**); 56.0 (**B**); 66.0 (**A**); 66.3 (**B**); 67.7 (**B**); 68.5 (**A**); 69.6 (**B**); 70.0 (**A**); 107.1 (уш. с, **A** and **B**); 119.6-120.0 (м, **A** и **B**); 121.0-121.2 (м, **A** и **B**); 127.3 (**A**); 127.5 (**B**); 127.8 (**B**); 128.1 (**A** и **B**); 128.4 (**A**); 136.4 (**B**); 135.8 (**A**); 138.9 (дм, *J* = 243.1, **A** и **B**); 146.8 (дм, *J* = 244.7, **A** и **B**); 153.4 (**B**); 154.1 (**A**); 170.7 (**B**); 171.0 (**A**). <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): δ 2.1-



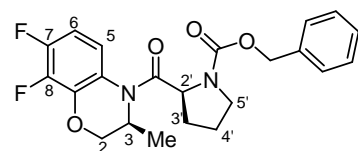
2.2 м (1F, F-8); 20.8-21.1 м (1F, F7). HRMS (APCI): найдено,  $m/z$ : 433.1570  $[M + H]^+$ .  $C_{22}H_{23}F_2N_2O_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 433.1570.



**(3S,2'S,4'S)-3,4-Дигидро-4-(4-гидроксипролил)-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (47g).** К раствору соединения **pre-47g**

(0.104 г, 0.24 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 10% Pd/C (10.4 мг).

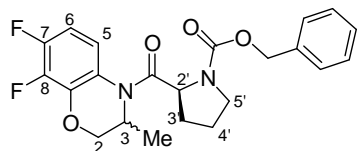
Смесь перемешивали в атмосфере водорода (10 атм.) при 25 °С в течение 2ч, затем фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией (элюент  $CHCl_3$ –MeOH от 9 : 1 к 6 : 4). Выход 130 мг (80%). Коричневое масло.  $[\alpha]_D^{20} +103$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMCO-d_6$ , 100 °С): 1.14 д (3H, Me-3,  $J = 6.9$ ); 1.69-1.73 м (1H, H-3'В); 2.14 ддд (1H, H-3'А,  $J = 13.2, 8.8, 6.1$ ); 2.79 дд (1H, H-5'В,  $J = 11.4, 4.8$ ); 2.85 дд (1H, H-5'А,  $J = 11.4, 2.8$ ); 2.97 уш. с (1H, NH, перекрывание с сигналом воды); 4.12-4.15 м (1H, H-2'); 4.18-4.22 м (2H, H-2В и H-4'); 4.34 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.4$ ); 4.28-4.52 м (1H, OH); 4.82 кдд (1H, H-3,  $J = 6.9, 2.8, 1.4$ ); 6.84-6.89 м (1H, H-6); 7.59 ддд (1H, H-5,  $J = 9.4, 5.5, 2.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц,  $DMCO-d_6$ , 25 °С): 15.0; 39.5 (перекрывание с сигналом  $DMCO-d_6$ ); 44.8 (уш. с); 54.9; 57.7; 69.9; 70.8; 106.9 (д,  $J = 17.5$ ); 119.7 (д,  $J = 3.4$ ); 121.3; 136.1 (дд,  $J = 9.6, 2.0$ ); 138.9 (дд,  $J = 243.6, 5.4$ ); 146.7 (д,  $J = 241.4$ ); 171.4. Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц,  $DMCO-d_6$ , 100 °С): 1.9-2.0 м (1F, F-8); 20.7-21.8 м (1F, F-7). HRMS (APCI): найдено,  $m/z$ : 299.1204  $[M + H]^+$ .  $C_{14}H_{17}F_2N_2O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 299.1202.



**(3S,2'S)-4-(N'-Бензилоксикарбонилпролил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (pre-47h).**

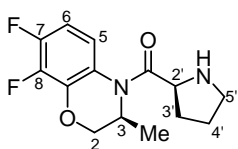
К раствору амина (*S*)-**6c** (0.6 г, 3.26 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (0.486 г, 3.26 ммоль) в толуоле (19 мл) добавляли раствор хлорангидрида *N*-Cbz-(*S*)-пролина (0.873 г, 3.26 ммоль) в толуоле (14 мл). Реакционную смесь термостатировали при 50 °С в течение 6 ч, затем последовательно промывали 4 н. HCl (3 × 20 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 25 мл), 5% раствором  $NaHCO_3$  (2 × 25 мл) и водой (2 × 25 мл). Органический слой сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc 9 : 1). Выход 1.08 г (80%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} +163$  ( $c$  0.7,  $CHCl_3$ ).  $De$  99.2%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан–*i*PrOH 20 : 1):  $\tau$  7.2 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ , 100 °С): 1.07-1.15 м (3H, Me-3); 1.79-1.89 м (2H, 2×H-4'); 1.93-2.03 м (1H, H-3'В); 2.12-2.20 м (1H, H-3'А); 3.50 т (2H, 2×H-5',  $J = 6.5$ ); 3.70-4.45 м (2H, 2×H-2); 4.72-4.92 м (1H, H-3); 4.98 дд (1H, H-2',  $J = 8.3, 4.1$ ); 5.05

уш. с (2H, Bn); 6.79-6.88 м (1H, H-6); 7.23-7.33 м (5H, Ph); 7.37-7.57 м (1H, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.1-2.2 м (1F, F-8); 20.7-20.9 м (1F, F-7). Найдено, %: С 63.45; Н 5.53; F 8.84; N 6.48. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (416.42). Вычислено, %: С 63.45; Н 5.33; F 9.12; N 6.73.



**4-(*N'*-Бензилоксикарбонил-(*S*)-пролил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (pre-47h) (смесь диастереомеров).** Получен аналогично соединению pre-47h,

исходя из амина (*RS*)-6с (0.100 г, 0.54 ммоль) и хлорангирида *N*-Cbz-(*S*)-пролина (0.072 г, 0.27 ммоль) Выход 46 мг (41%). Желтоватое масло. *S,S* / *R,S* 1 : 1. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 20 : 1): τ(*S,S*)-pre-47h 7.2 мин, τ(*R,S*)-pre-47h 12.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.98-1.15 м (3H); 1.79-1.89 м (1.5H); 1.92-2.03 м (1.5H); 2.12-2.20 м (0.5H); 2.30-2.39 м (0.5 H); 3.46-3.54 м (2H); 4.03-4.45 уш. м (2H); 4.60-5.10 уш. м (4H); 6.82-6.88 м (1H); 7.15-7.35 м (5H); 7.37-7.57 м (1H). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 2.1-2.2 м (0.5F); 2.2-2.4 м (0.5F); 20.6-21.1 м (1F). Найдено, %: С 63.20; Н 5.57; F 8.79; N 6.57. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (416.42). Вычислено, %: С 63.45; Н 5.33; F 9.12; N 6.73.

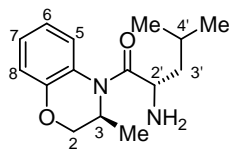


**(3*S*,2')-3,4-Дигидро-3-метил-4-пролил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (47h).** К раствору соединения (*S,S*)-pre-47h (1.04 г, 2.5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0.1 г). Смесь

перемешивали в атмосфере водорода (10 атм.) при 25 °С в течение 2ч, затем фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>-MeOH 1 : 1). Выход 672 мг (96%). Желтоватое масло. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +68.9 (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.15 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.65-1.89 м (4H, 2×H-3' и 2×H-4'); 2.77 ддд (1H, H-5'B, *J* = 10.5, 7.2, 6.2); 2.96 ддд (1H, H-5'A, *J* = 10.5, 6.6, 6.6); 2.90-3.06 м (1H, NH); 4.09 дд (1H, H-2', *J* = 7.9, 6.2); 4.19 дд (1H, H-2B, *J* = 10.9, 2.8); 4.35 дд (1H, H-2A, *J* = 10.9, 1.2); 4.85-4.90 м (1H, H-3); 6.83-6.88 м (1H, H-6); 7.63 ддд (1H, H-5, *J* = 9.4, 5.5, 2.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 15.1; 26.1; 29.4; 44.9 (уш. с); 46.8; 58.3; 69.9; 106.8 (д, *J* = 17.9); 119.6 (дд, *J* = 7.8, 4.0); 121.5; 136.0 (дд, *J* = 9.9, 3.1); 138.9 (дд, *J* = 243.4, 5.4); 146.6 (дм, *J* = 245.6); 171.8. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 283.1258 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 283.1253.

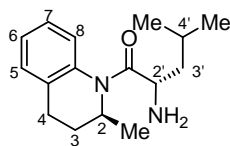
**(*S,S*)-*N*-Лейциламины 48a,b. Общая методика.** К раствору амида (*S,S*)-7h или (*S,S*)-8h (4.76 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли 64% водный раствор гидразина (0.416

мл, 8.57 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем упаривали. К остатку добавляли 2 н. HCl (30 мл). Осадок отфильтровывали, фильтрат подщелачивали NaOH до pH 12-13. Амин экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 20 мл); органический слой сушили NaOH, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 9 : 1).



**(3*S*,2'*S*)-3,4-Дигидро-1-лейцил-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин**

**[(*S,S*)-48a].** Выход 1.19 г (95%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} +235$  (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.71-0.74 м (6H, 2×Me-4'); 1.10 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.24 ддд (1H, H-3'В, *J* = 13.5, 7.1, 6.8); 1.42 ддд (1H, H-3'А, *J* = 13.5, 6.7, 6.5); 1.55-1.63 м (1H, H-4'); 1.67 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 3.93 дд (1H, H-2', *J* = 7.1, 6.5); 4.06 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 1.7); 4.19 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 3.0); 4.83 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 3.0, 1.7); 6.86-6.89 м (2H, H-7 и H-8); 7.04 ддд (1H, H-6, *J* = 8.3, 7.2, 1.6); 7.56 дд (1H, H-5, *J* = 8.3, 1.1). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 15.0; 22.2; 22.4; 24.4; 43.0 (уш. с); 45.4; 49.5; 66.9; 116.3; 120.0; 123.4; 125.1; 125.6; 145.8; 174.6. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 263.1755 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 263.1754.

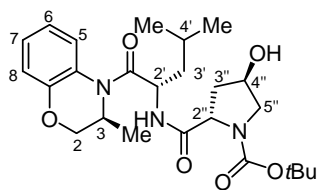


**(2*S*,2'*S*)-1-Лейцил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин**

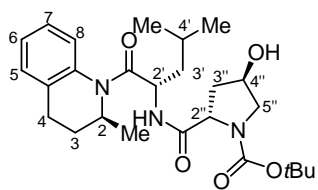
**[(*S,S*)-48b].** Выход 1.03 г (83%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} +330$  (*c* 0.96, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.52 д (3H, Me-4'В, *J* = 6.6); 0.57 д (3H, Me-4'А, *J* = 6.7); 1.03 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.08 ддд (1H, H-3'В, *J* = 13.4, 7.5, 6.6); 1.17 ддд (1H, H-3'А, *J* = 13.4, 7.0, 6.1); 1.25-1.32 м (1H, H-3В); 1.42-1.49 м (1H, H-4'); 1.63 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 2.30 дддд (1H, H-3А, *J* = 13.0, 7.4, 5.4, 5.1); 2.40 ддд (1H, H-4В, *J* = 15.1, 10.1, 5.4); 2.64 ддд (1H, H-4А, *J* = 15.1, 5.1, 5.1); 3.80 дд (1H, H-2', *J* = 7.5, 6.1); 4.67 ддк (1H, H-2, *J* = 7.4, 6.8, 6.5); 7.11-7.15 м (1H, H-6); 7.18-7.21 м (2H, H-5 и H-7); 7.32-7.34 м (1H, H-8). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 261.1962 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, *m/z*: 261.1961.

**Соединения 49a,b (общая методика).** К раствору амина (*S,S*)-48a или (*S,S*)-48b (3.80 ммоль), (*2S,4R*)-*N*-Вос-4-гидроксипролина (0.88 г, 3.80 ммоль) и DIPEA (1.98 мл, 11.4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл) добавляли ТВТУ (1.22 г, 3.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты (3 × 30 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 30 мл), 5% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 25 мл) и водой (2 × 20 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 49 : 1 к

9 : 1).



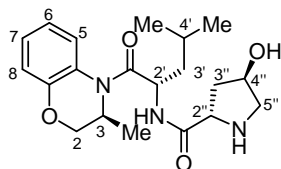
**(3S,2'S,2''S,4''R)-4-[N'-(N''-трет-Бутоксикарбонил-4-гидроксипролил)лейцил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин (49a).** Выход 1.57 г (87%). Бесцветная сухая пена.  $[\alpha]_D^{20} +64.5$  (с 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °С): 0.69 д (3H, Me-4'B,  $J = 6.5$ ); 0.75 д (3H, Me-4'A,  $J = 6.6$ ); 1.10 д (3H, Me-3,  $J = 6.9$ ); 1.37 с (9H, *t*Bu); 1.37-1.42 м (1H, H-3'B); 1.47-1.52 м (1H, H-3'A); 1.53-1.61 м (1H, H-4'); 1.89-1.94 м (1H, H-3''B); 2.04 ддд (1H, H-3''A,  $J = 12.2, 8.0, 4.1$ ); 3.26 ддд (1H, H-5''B,  $J = 11.0, 3.1, 1.2$ ); 3.44 дд (1H, H-5''A,  $J = 11.0, 4.9$ ); 4.05 дд (1H, H-2B,  $J = 11.0, 3.0$ ); 4.20 дд (1H, H-2A,  $J = 11.0, 1.7$ ); 4.22-4.26 м (1H, H-4''); 4.29 дд (1H, H-2'',  $J = 8.0, 6.8$ ); 4.85 кдд (1H, H-3,  $J = 6.9, 3.0, 1.7$ ); 4.63 д (1H, OH,  $J = 4.0$ ); 5.02-5.06 м (1H, H-2'); 6.86-6.89 м (2H, H-7 и H-8); 7.06 ддд (1H, H-6,  $J = 8.2, 7.3, 1.5$ ); 7.66-7.68 м (1H, H-5); 7.78 д (1H, NH,  $J = 7.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С) (конформеры **A** и **B**, соотношение 7:3): 14.8 (уш. с, **A** и **B**); 22.5 (**A** и **B**); 22.6 (**A** и **B**); 24.1 (**A** и **B**); 27.8 (**A**); 28.1 (**B**); 38.2 (**B**); 38.3 (**B**); 39.5 (перекрывание с сигналом  $\text{DMSO}-d_6$ , **A** и **B**); 40.8 (**A** и **B**); 43.2 (уш. с, **A**); 46.6 (уш. с, **B**); 48.1 (**A** и **B**); 54.6 (**A**); 54.9 (**B**); 58.0 (**B**); 58.2 (**A**); 67.7 (**A**); 68.4 (**B**); 69.8 (уш. с, **A** и **B**); 116.4 (**A** и **B**); 120.0 (**A** и **B**); 123.1 (**A** и **B**); 125.2 (**A** и **B**); 126.3 (**A** и **B**); 146.1 (**A** и **B**); 153.4 (**A**); 153.7 (**B**); 171.6 (уш. с, **A** и **B**); 172.3 (**B**); 172.9 (**A**). Найдено, %: С 63.11; Н 8.09; N 8.75.  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$  (475.58). Вычислено, %: С 63.14; Н 7.84; N 8.84.



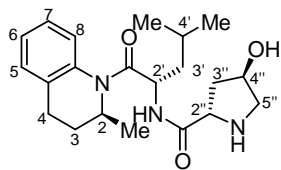
**(2S,2'S,2''S,4''R)-1-[N'-(N''-трет-Бутоксикарбонил-4-гидроксипролил)лейцил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (49b).** Выход 1.51 г (84%). Бесцветная сухая пена.  $[\alpha]_D^{20} +133$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 100 °С): 0.45 д (3H, Me-4'B,  $J = 6.5$ ); 0.60 д (3H, Me-4'A,  $J = 6.5$ ); 1.02 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.07 ддд (1H, H-3'B,  $J = 13.4, 8.2, 5.0$ ); 1.24-1.30 м (1H, H-3B); 1.34 ддд (1H, H-3'A,  $J = 13.4, 9.0, 5.1$ ); 1.37 с (9H, *t*Bu); 1.39-1.44 м (1H, H-4'); 1.95-1.99 м (1H, H-3''B); 2.04-2.09 м (1H, H-3''A); 2.31 дддд (1H, H-3A,  $J = 13.0, 7.7, 5.3, 5.1$ ); 2.41 ддд (1H, H-4B,  $J = 15.0, 10.2, 5.3$ ); 2.65 ддд (1H, H-4A,  $J = 15.0, 5.1, 5.0$ ); 3.27 ддд (1H, H-5''B,  $J = 11.0, 3.2, 1.0$ ); 3.45 дд (1H, H-5''A,  $J = 11.0, 5.0$ ); 4.24-4.30 м (2H, H-2'' и H-4''); 4.62-4.69 м (2H, H-2 и OH); 5.01 м (1H, H-2'); 7.15 ддд (1H, H-6,  $J = 7.4, 7.4, 1.2$ ); 7.19-7.23 м (2H, H-5 и H-7); 7.46 д (1H, H-8,  $J = 7.7$ ); 7.53 д (1H, NH,  $J = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С) (конформеры

**A** и **B**, соотношение 7:3): 20.4 (**A** и **B**); 20.8 (**A**); 21.0 (**B**); 22.5 (**A** и **B**); 24.0 (**A** и **B**); 25.7 (**A** и **B**); 27.8 (**A**); 28.1 (**B**); 32.7 (**A** и **B**); 38.2 (**B**); 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>, **A**); 41.0 (**A** и **B**); 48.2 (**A**); 48.3 (**B**); 48.4 (**A** и **B**); 54.6 (**A**); 54.8 (**B**); 58.0 (**B**); 58.4 (**A**); 67.7 (**A**); 68.4 (**B**); 78.4 (**A**); 78.5 (**B**); 125.8 (**A** и **B**); 125.9 (**B**); 126.0 (**A**); 126.3 (**A**); 126.4 (**B**); 127.3 (**A** и **B**); 136.1 (уш. с, **A** и **B**); 136.6 (**A** и **B**); 153.5 (**A**); 153.8 (**B**); 171.8 (**A**); 172.0 (**B**); 172.6 (**A** и **B**). Найдено, %: С 65.64; Н 8.20; N 8.74. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (473.60). Вычислено, %: С 65.94; Н 8.30; N 8.87.

**Соединения 47e,f (общая методика).** Раствор соединения **pre-47e** или **pre-47f** (1.01 ммоль) в смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 1 : 1 (9 мл) перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем упаривали. Остаток растворяли в воде (25 мл), раствор подщелачивали NaOH и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 15 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 19 : 1 к 9 : 1).

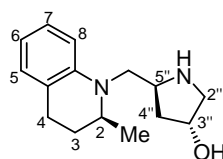


**(3S,2'S,2''S,4''R)-4-[N'-(4-гидроксипролил)лейцил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин [(S,S,S,R)-47e].** Выход 273 мг (72%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} +123$  (с 0.94, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.70 д (3H, Me-4'B, *J* = 6.4); 0.75 д (3H, Me-4'A, *J* = 6.5); 1.10 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.36-1.53 м (3H, 2×H-3' и H-4'); 1.75 ддд (1H, H-3''B, *J* = 13.1, 7.7, 5.4); 1.95 дддд (1H, H-3''A, *J* = 13.1, 8.4, 2.6, 1.5); 2.78 ддд (1H, H-5''B, *J* = 11.4, 2.5, 1.5); 2.83 дд (1H, H-5''A, *J* = 11.4, 4.2); 2.97-3.16 м (1H, NH); 3.76-3.79 м (1H, H-2''); 4.06 дд (1H, H-2B, *J* = 11.0, 3.1); 4.18 уш. с (1H, H-4''); 4.19 дд (1H, H-2A, *J* = 11.0, 1.7); 4.30 уш. с (1H, OH); 4.86 кдд (1H, H-3, *J* = 6.9, 3.1, 1.7); 5.07-5.11 м (1H, H-2'); 7.06-7.09 м (1H, H-6); 6.87-6.91 м (2H, H-7 и H-8); 7.61-7.63 м (1H, H-5); 7.98 д (1H, CONH, *J* = 8.2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 14.9; 21.5; 22.5; 24.4; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 41.5; 43.4 (уш. с); 47.4; 55.0; 59.0; 69.8; 71.2; 116.5; 120.2; 122.9; 125.2; 126.4; 146.1; 171.3; 174.2. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 376.2234 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 376.2231.



**(2S,2'S,2''S,4''R)-1-[N'-(4-Гидроксипролил)лейцил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S,S,S,R)-47f].** Выход 290 мг (77%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} +169$  (с 0.75, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.47 д (3H, Me-4'B, *J* = 6.5); 0.59 д (3H, Me-4'A, *J* = 6.5); 1.02 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.08 ддд (1H, H-3''B, *J* = 13.0, 8.1, 4.7); 1.24-1.37 м (3H, H-3B, H-3'A и H-4'); 1.75 ддд (1H, H-3''B, *J* = 13.0, 7.6,

5.4); 1.94-2.00 м (1H, H-3''A); 2.31 дddd (1H, H-3A,  $J = 13.0, 7.7, 5.2, 5.1$ ); 2.41 ддд (1H, H-4B,  $J = 15.4, 10.2, 5.2$ ); 2.65 ддд (1H, H-4A,  $J = 15.4, 5.1, 5.0$ ); 2.77-2.84 м (2H, 2×H-5''); 3.78-3.81 м (1H, H-2''); 3.30-4.00 м (1H, NH); 4.16-4.19 м (1H, H-4''); 4.32 с (1H, OH); 4.63-4.69 м (1H, H-2); 5.03-5.07 м (1H, H-2'); 7.15-7.18 м (1H, H-6); 7.21-7.24 м (2H, H-5 и H-7); 7.39 д (1H, H-8,  $J = 7.8$ ); 7.93 д (1H, CONH,  $J = 8.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.4; 22.1; 22.5; 24.1; 25.7; 32.7; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 41.7; 47.4; 48.6; 54.9; 59.1; 71.1; 125.9 (2С); 126.0; 126.5; 127.4; 136.3; 171.6; 173.7. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 374.2438  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 374.2438.



**(2S,2'S,3'R)-1-(3-Гидроксипирролидин-5-ил)метил-2-метил-**

**1,2,3,4-тетрагидрохинолин (47i).** К суспензии  $\text{LiAlH}_4$  (0.225 г, 5.92

ммоль) в ТГФ (5 мл) при перемешивании при  $-10$  °С в течение 25 мин по каплям добавляли раствор соединения **47b** (0.385 г, 1.48 ммоль) в ТГФ (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 6 ч, затем охлаждали до 0 °С и добавляли 1 н. NaOH (1.0 мл) и воду (0.6 мл). Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент  $\text{CHCl}_3$ –MeOH 1 : 1). Выход 133 мг (36%). Коричневое масло.  $[\alpha]_D^{20} -52.8$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.10 д (3H, Me-2,  $J = 6.6$ ); 1.67 ддд (1H, H-4'B,  $J = 13.8, 8.3, 5.5$ ); 1.76 дddd (1H, H-3B,  $J = 12.4, 6.2, 3.9, 2.9$ ); 1.91-1.98 м (3H, H-3A, H-4'A и NH); 2.67 ддд (1H, H-4B,  $J = 16.2, 5.1, 2.9$ ); 2.84-2.91 м (2H, H-4A и H-2'B); 3.04 дд (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 14.6, 7.3$ ); 3.17 дд (1H, H-2'A,  $J = 11.7, 5.6$ ); 3.48 с (1H, OH); 3.49 дд (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 14.6, 6.0$ ); 3.53-3.57 м (1H, H-5'); 3.73-3.79 м (1H, H-2); 4.43-4.46 м (1H, H-3'); 6.56-6.59 м (1H, H-6); 6.62 д (1H, H-5,  $J = 8.2$ ); 6.98 д (1H, H-8,  $J = 7.3$ ); 7.02-7.06 м (1H, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 17.3; 23.4; 27.6; 40.1; 52.8; 53.9; 54.7; 55.2; 72.3; 110.9; 115.6; 121.7; 127.0; 129.25; 144.4. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 247.1801  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 247.1805.

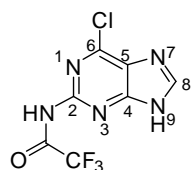
**Квантово-химическое моделирование ацилирования аминов (R)-ба,с (R)- и (S)-энантиомерами хлорангидридов 32a и 40.** Графическое моделирование и первичную оптимизацию геометрий переходных состояний проводили методами молекулярной механики и молекулярной динамики (пакет программ Amtp) и в рамках программы VEGA ZZ [389, 390]. В результате получены модельные структуры всех диастереомеров переходных состояний.

Вычисления методом DFT на основе модельных структур выполнены с применением программы ORCA 3.0.3 [391, 392]. Электронную энергию одноточечных расчетов в каждом случае корректировали введением поправки дисперсии по типу D3 [393, 394]. Растворитель (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) учитывали по континуальной модели проводникового типа (COSMO) [394]. Геометрию и энергию исходных соединений, переходных состояний, а затем предреакционных комплексов (при фиксированной длине связи CO–Cl 1.82 Å), определяли с использованием гибридного мета-GGA-функционала Беке-Ли-Янга-Парра B3LYP [395, 396] и базисных наборов Алрича def2-SVP и def2-TZVP [397].

Поиск переходных состояний на первом этапе и первичный расчет гессиана в газовой фазе проводили на уровне теории B3LYP-D3/def2-SVP при изменении длины ключевой связи N–CO. Каждая итерация при оптимизации геометрии сопровождалась определением энергии одноточечных расчетов как суммы общей энергии и поправки дисперсии D3 совместно с поправкой ошибки суперпозиции базиса по типу «геометрического противовеса» gCP [398]. Для ускорения расчетов использовали аппроксимацию RIJCOSX [391, 399]. Полные тепловые энергии рассчитаны как сумма общей электронной энергии, энергии нулевых колебаний и тепловых поправок (колебательных, вращательных, поступательных). При расчете свободной энергии Гиббса выбирали значение энтропийного компонента, соответствующее числу симметрии  $n = 1$  (поскольку все реагенты – хиральные соединения) [399, 400]. Визуализацию результатов проводили с использованием пакета программ ChemCraft.

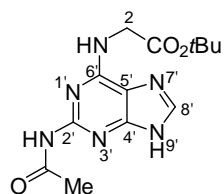
### 5.3 Синтез конъюгатов пурина

#### 5.3.1 Синтез конъюгатов пурина с аминокислотами



**2-(Трифторацетиламино)-6-хлорпурин (53f).** К суспензии 2-амино-6-хлорпурина (**53b**) (0.24 г, 1.42 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.5 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0.60 мл, 4.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и сушили в вакууме при 100 °С. Выход 0.20 г (54%). Бесцветный порошок. Т. пл. >350 °С. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  11.6 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 25 °С): 8.66 с (1H, H-8); 12.39 с (1H, NH-2); 14.01 уш.с (1H, H-9). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 25 °С): 115.39 ( $\text{CF}_3$ , к,  $J = 289.3$ ); 146.32 (C-5); 148.32 (C-2); 149.63 (C-8); 153.90 (C-4); 154.16 (CO, к,  $J = 37.9$ ); 159.79 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 25 °С): 88.47 с ( $\text{CF}_3$ ). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 266.0051  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 266.0056.

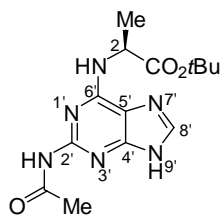
**трет-Бутиловые эфиры N-(2-ацетамидопурин-6-ил)аминокислот (общая методика).** К суспензии 2-ацетамидо-6-хлорпурина (**53a**) (0.212 г, 1.0 ммоль) в диметилацетамиде (2.5 мл) добавляли соответствующий трет-бутиловый эфир аминокислоты (3.0 ммоль, 3 экв.) (в виде гидрохлорида или гидроацетата) и  $\text{NEt}_3$  (0.56 мл, 4.0 ммоль). В случае использования трет-бутилового эфира аминокислоты в виде свободного основания (3 экв.) количество  $\text{NEt}_3$  уменьшали до 1 экв. Смесь выдерживали при 100 °С в течение 12 ч, затем добавляли воду (25 мл), выпавший осадок отделяли, сушили в вакууме. Соединения **54a,b,e** выделяли перекристаллизацией, соединения **54c,d,f-h** – флеш-хроматографией.



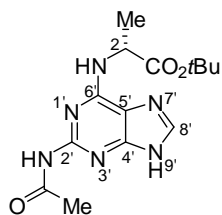
**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицина (54a).** Выход 245 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 307-310 °С (разл.) (EtOH). ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  12.2 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3328, 3139, 3092, 2940, 1728, 1708, 1627, 1593, 1518. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 100 °С): 1.41 с (9H, *t*Bu); 2.26 с (3H, Ac); 4.19 д (2H,  $2\times\text{H}-2$ ,  $J = 6.1$ ); 7.24 с (1H, NH-6'); 7.87 с (1H, H-8'); 9.08 с (1H, NH-2'); 12.43 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ , 25 °С): 24.65 (Ac); 27.68 (3C, *t*Bu); 42.31 (C-2); 80.44 (*t*Bu); 115.75 (C-5'); 138.32 (C-8'); 150.62, 152.50 и 154.12 (C-4', C-2' и C-6');



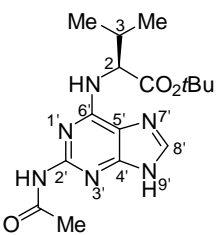
169.38 и 169.58 (2×CO). Найдено, %: С 51.12; Н 6.17; N 27.74. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (306.33). Вычислено, %: С 50.97; Н 5.92; N 27.44.



**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(S)-аланина [(S)-54b].** Выход 208 мг (65%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 156-157 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20}$  –34.0 (с 0.5, MeOH). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ 13.3 мин. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 48 : 52, 0.8 мл/мин): τ 26.6 мин. ИК спектр (DRA), ν/см<sup>–1</sup>: 3208, 3142, 3026, 2977, 2935, 1743, 1658, 1614, 1525. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.46 д (3H, Me-2, *J* = 7.2); 2.26 с (3H, Ac); 4.81 уш.с (1H, H-2); 7.02 уш.с (1H, NH-6'); 7.89 уш.с (1H, H-8'); 9.06 уш.с (1H, NH-2'); 12.45 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 17.19 (Me-2); 24.63 (Ac); 27.56 (3C, *t*Bu); 49.23 (C-2); 80.31 (*t*Bu); 115.56 (C-5'); 138.46 (C-8'); 150.80, 152.43 и 153.53 (C-4', C-6' и C-2'); 169.66 (CO), 172.28 (CO). Найдено, %: С 52.39; Н 6.28; N 25.95. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (320.35). Вычислено, %: С 52.49; Н 6.29; N 26.23.

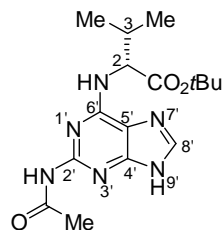


**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(R)-аланина [(R)-54b].** Выход 224 мг (70%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 154-155 °С (EtOH–H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20}$  +32.7 (с 0.5, MeOH). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 48 : 52, 0.8 мл/мин): τ 25.3 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (S)-54b. Найдено, %: С 52.31; Н 6.31; N 26.02. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (320.35). Вычислено, %: С 52.49; Н 6.29; N 26.23.



**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(S)-валина [(S)-54c].** Выход 195 мг (56%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.2). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 126-127 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –45.2 (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ 16.0 мин. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 6 : 4, 0.9 мл/мин): τ 20.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.01 д (3H, Me-3В, *J* = 6.9); 1.42 с (9H, *t*Bu); 2.21-2.30 м (H-3); 2.26 с (3H, Ac); 4.77 уш.с (1H, H-2); 6.57 уш.с (1H, NH-6'); 7.94 с (1H, H-8'); 9.15 с (1H, NH-2'); 12.5 уш.с (1H, H-9'). LCMS (Phenomenex Luna C18, 150×2.0 мм, 3 мкм, MeCN–H<sub>2</sub>O 9 : 1, 0.3 мл/мин): τ 1.6 мин; *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 349 [M + H]<sup>+</sup> (100), 371 [M + Na]<sup>+</sup> (63), 387 [M + K]<sup>+</sup> (6), 412 [M + Na + MeCN]<sup>+</sup> (18).

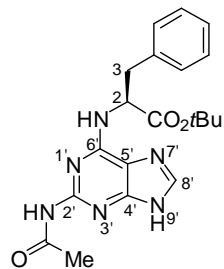
C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (348.41).



**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(R)-валина**

**[(R)-54c].** Выход 209 мг (60%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.2). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 124-126 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +49.4 (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ

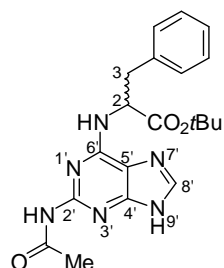
16.0 мин. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 6 : 4, 0.9 мл/мин): τ 19.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (*S*)-54c. Найдено, %: С 54.98; Н 7.01; N 24.03. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (348.41). Вычислено, %: С 55.16; Н 6.94; N 24.12.

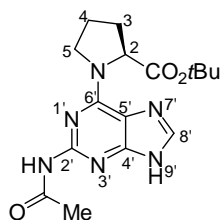


**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(S)-фенилаланина [(S)-54d].** Выход 258 мг (65%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.3). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 130-133 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +1.7 (с 2.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee*

96%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ 17.7 мин. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 63 : 37, 0.8 мл/мин): τ 21.7 мин. ИК спектр (НПВО), ν/см<sup>-1</sup>: 3206, 3132, 2977, 2933, 1732, 1660, 1608, 1524, 1497, 1456, 1426. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.34 с (9H, *t*Bu); 2.25 с (3H, Ac); 3.19 дд (1H, H-3В, *J* = 14.5, 6.6); 3.22 дд (1H, H-3А, *J* = 14.5, 6.9); 5.09 уш.с (1H, H-2); 6.93 уш.с (1H, NH-6'); 7.17 тт (1H, H-*p*, *J* = 7.0, 1.8); 7.22-7.29 м (4H, 2×H-*o* и 2×H-*m*); 7.91 с (1H, H-8'); 9.16 с (1H, NH-2'); 12.38 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 24.61 (Ac); 27.47 (3C, *t*Bu); 36.56 (C-3); 54.95 (C-2); 80.62 (*t*Bu); 115.77 (C-5'); 126.31 (C-*p*); 128.08 (2C, 2×C-*o*); 129.11 (2C, 2×C-*m*); 137.78 и 138.44 (C-8' и C-*i*); 150.69, 152.38 и 153.84 (C-4', C-2' и C-6'); 169.41 и 171.11 (2×CO). Найдено, %: С 57.60; Н 6.22; N 18.20. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (396.45). Вычислено, %: С 57.89; Н 6.18; N 18.41.

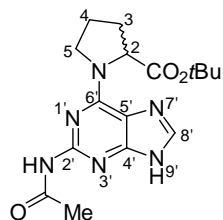
**трет-Бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(RS)-фенилаланина [(RS)-54d].** Выход 238 мг (60%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.3). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 118-121 °С. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 63 : 37, 0.8 мл/мин): τ<sub>(R)-54d</sub> 20.5 мин, τ<sub>(S)-54d</sub> 21.7 мин. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-54d.





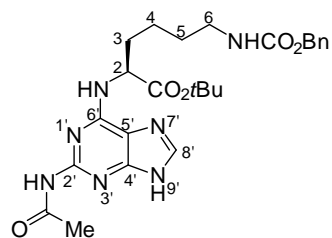
**трет-Бутиловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(S)-пролина [(S)-54e].** Выход 288 мг (83%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 242-244 °С (разл.) (EtOAc).  $[\alpha]_D^{20} -118$  (с 0.5, MeOH). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к

9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  14.3 мин. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 6 : 4, 0.9 мл/мин):  $\tau$  20.4 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3146, 2975, 1735, 1658, 1595, 1523. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.35 с (9H, *t*Bu); 1.87-2.08 м (3H, H-3В и 2×H-4); 2.30 с (3H, Ac); 2.23-2.36 м (1H, H-3A); 3.95 уш.с (2H, 2×H-5); 4.96 уш.с (1H, H-2); 7.83 с (1H, H-8'); 8.97 уш.с (1H, NH-2'); 12.42 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры *A* и *B*, соотношение *A* / *B* 6 : 4): 21.89 (C-4, *A*); 24.23 (C-4, *B*); 24.68 (Ac, *A* и *B*); 27.51 (1.2C, *t*Bu, *B*); 27.55 (1.8C, *t*But, *A*); 28.63 (C-3, *B*); 30.71 (C-3, *A*); 47.35 (C-5, *A*); 48.93 (C-5, *B*); 60.15 (C-2, *B*); 60.85 (C-2, *A*); 79.96 (*t*Bu, *A*); 80.30 (*t*Bu, *B*); 116.06 (C-5', *B*); 116.41 (C-5', *A*); 137.69 (C-8', *A*); 138.20 (C-8', *B*); 151.37 (C-4', или C-2', или C-6', *A*); 151.93 (C-4' или C-2', или C-6', *B*); 152.10 (C-2', или C-4', или C-6', *B*); 152.18 (C-2', или C-4', или C-6', *A*); 152.41 (C-6', или C-2', или C-4', *A*); 152.69 (C-6', или C-2', или C-4', *B*); 169.46 (CO, *B*); 170.16 (CO, *A*); 171.35 (CO, *A*); 171.64 (CO, *B*). Найдено, %: С 55.42; Н 6.71; N 24.28. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (346.39). Вычислено, %: С 55.48; Н 6.40; N 24.26.



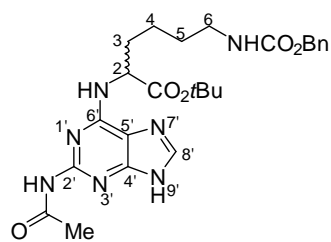
**трет-Бутиловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(RS)-пролина [(RS)-54e].** Выход 208 мг (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 244-245 °С (разл.) (EtOAc). ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 6 : 4, 0.9 мл/мин):  $\tau_{(R)-54e}$  18.6 мин,  $\tau_{(S)-54e}$  20.4 мин. ИК спектр и спектры ЯМР

идентичны спектрам соединения (*S*)-54e. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 347.1826 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 347.1832.



**трет-Бутиловый эфир *N*<sup>2</sup>-(2-ацетамидопурин-6-ил)-*N*<sup>6</sup>-бензилоксикарбонил-(S)-лизина [(S)-54f].** Выход 333 мг (65%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.4). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 92-94 °С.  $[\alpha]_D^{20} -20.9$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  17.0 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3206, 3132, 2977, 2933, 1732, 1660, 1608, 1524, 1497, 1456, 1426. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.37-1.53 м (4H, 2×H-4 и 2×H-5); 1.39 с (9H, *t*Bu); 1.80-1.92 м (2H, 2×H-3); 2.26 с (3H,

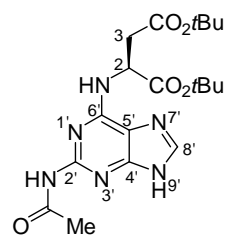
Ac); 3.01 м (2H, 2×H-6); 4.77 уш.с (1H, H-2); 5.00 с (2H, Bn); 6.94 уш.с (1H, NH-6'); 7.24-7.35 м (6H, Ph и NH-6); 7.91 с (1H, H-8'); 9.09 уш.с (1H, NH-2'); 12.2 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 22.29 (C-4); 24.66 (Ac); 27.56 (3C, *t*Bu); 28.98 и 30.48 (C-5 и C-3); ~40 (C-6, перекрывание сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 53.64 (C-2); 65.03 (Bn); 80.40 (*t*Bu); 115.74 (C-5'); 127.24, 127.61 и 128.24 (C-*p*, 2×C-*o* и 2×C-*m*); 137.22 и 138.27 (C-*i* и C-8'); 150.68, 152.42 и 154.03 (C-2', C-4' и C-6'); 156.02 (Cbz); 169.62 (CO); 171.83 (CO). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 512.2628 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 512.2616.



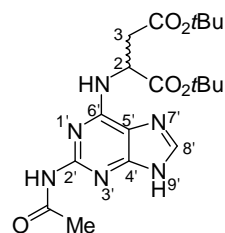
спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-54f.

**трет-Бутиловый эфир N<sup>2</sup>-(2-ацетамидопурин-6-ил)-N<sup>6</sup>-бензилоксикарбонил-(*RS*)-лизина [(*RS*)-54f].** Выход 164 мг (32%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.4). Бесцветный аморфный порошок. ИК спектр и

спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-54f.



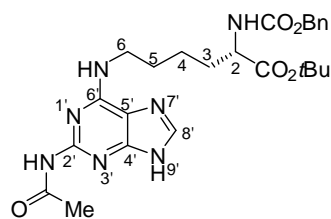
**Ди-трет-бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(S)-аспарагиновой кислоты [(S)-54g].** Выход 135 мг (32%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.4). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 106-108 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8.9 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 50%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ 17.3 мин. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 6 : 4, 1.0 мл/мин): τ<sub>(*S*)-2g</sub> 22.5 мин (τ<sub>(*R*)-2g</sub> 21.0 мин). ИК спектр (НПВО), ν/см<sup>-1</sup>: 3413, 3315, 3122, 2978, 2930, 1730, 1714, 1669, 1645, 1622, 1528, 1455. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.38 с (9H, *t*Bu); 1.39 с (9H, *t*Bu); 2.26 с (3H, Ac); 2.82 дд (1H, H-3В, *J* = 16.2, 6.3); 2.90 м (1H, H-3А); 5.17 с (1H, H-2); 7.00 с (1H, NH-6'); 7.90 с (1H, H-8'); 9.14 с (1H, NH-2'); 12.42 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 24.60 (Ac); 27.49 (3C, *t*Bu); 27.62 (3C, *t*Bu); 37.09 (C-3); 50.07 (C-2); 80.36 (*t*Bu); 80.94 (*t*Bu); 115.46 (C-5'); 138.85 (C-8'); 151.08, 152.36 и 153.35 (C-2', C-4' и C-6'); 169.34, 169.56 и 170.13 (3×CO). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 421.2198 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 421.2194.



**Ди-трет-бутиловый эфир N-(2-ацетамидопурин-6-ил)-(RS)-аспарагиновой кислоты [(RS)-54g].** Выход 164 мг (39%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.4). Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25%

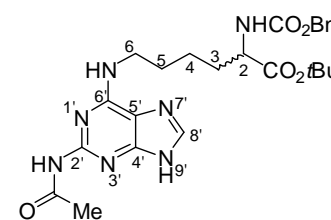
Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25%

водн. АсОН 6 : 4, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-54g}$  21.0 мин,  $\tau_{(S)-54g}$  22.5 мин. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (S)-54g.



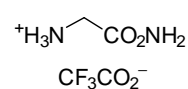
**трет-Бутиловый эфир N<sup>6</sup>-(2-ацетамидопурин-6-ил)-N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-(S)-лизина [(S)-54h].** Выход 240 мг (47%)

после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.1 к 10 : 0.6). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 193-194 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –13.6 (с 1.0, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  18.3 мин. ВЭЖХ (S,S-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. АсОН 78 : 22, 0.85 мл/мин):  $\tau$  15.9 мин. ИК спектр (НПВО),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3318, 3265, 3207, 3144, 3026, 2977, 2938, 2856, 1726, 1711, 1692, 1666, 1626, 1606, 1537. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.28 с (2H, 2×H-4); 1.35 с (9H, *t*Bu); 1.49-1.72 м (4H, 2×H-3 и 2×H-5); 2.22 с (3H, Ac); 3.43 м (2H, 2×H-6, перекрывание сигналом H<sub>2</sub>O); 3.86 ддд (1H, H-2, *J* = 13.6, 8.2, 5.9); 5.00 д (1H, Bn, *J* = 12.6); 5.05 д (1H, Bn, *J* = 12.6); 7.39-7.25 м (5H, Ph); 7.60 д (1H, NH-2, *J* = 7.6); 7.68 уш.с (1H, NH-6); 7.93 с (1H, H-8'); 9.70 с (1H, NH-2'); 12.72 с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 22.81 (C-4); 24.59 (Ac); 27.52 (3C, *t*Bu); 28.52 и 30.51 (C-5 и C-3); ~39.5 (C-6, перекрывание сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 54.53 (C-2); 65.31 (Bn); 80.29 (*t*Bu); 115.70 (C-5'); 127.15, 127.66 и 128.24 (C-*p*, 2×C-*o* и 2×C-*m*); 136.96 и 137.69 (C-*i* и C-8э); 150.14, 152.69 и 154.41 (C-2', C-4' и C-6'); 156.02 (Cbz); 169.22 (CO); 171.58 (CO). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 512.2612 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 512.2616.



**трет-Бутиловый эфир N<sup>6</sup>-(2-ацетамидопурин-6-ил)-N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-(RS)-лизина [(RS)-54h].** Выход 246 мг

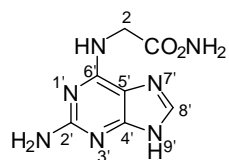
(48%) после флеш-хроматографии (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 10 : 0.05 к 10 : 0.4). Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (S,S-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. АсОН 78 : 22, 0.85 мл/мин):  $\tau_{(R)-54h}$  14.6 мин,  $\tau_{(S)-54h}$  15.9 мин. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (S)-54h.



**Глицинамида гидрофторацетат.** К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетамида (1.94 г, 11.1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 мл)

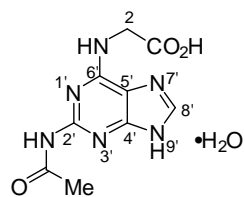
добавляли CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (18 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем упаривали в вакууме до объема 3-4 мл и переносили в Et<sub>2</sub>O (150 мл). Осадок, формирующийся при затирании в холоде (–15 °С), отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 1.90 г (91%). Бесцветный порошок. Т. пл. 130.5-131.5 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH

3 : 2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 3.51 с (2Н, 2×Н-2); 7.46 с (1Н, CONH<sub>2</sub>); 7.79 с (1Н, CONH<sub>2</sub>); 7.88 с (1Н, NH-6'); 8.05 с (3Н, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): ~39 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 117.22 (к,  $J = 300.0$ ); 158.15 (к,  $J = 31.0$ ); 167.74. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 88.98 с (CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 25.71; Н 3.78; N 14.95; F 30.15. C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (204.11). Вычислено, %: С 25.54; Н 3.75; N 14.89; F 30.30.



***N*<sup>2</sup>-(2-Аминопурин-6-ил)глицинамид (54i).** К раствору

глицинамида гидротрифторацетата (374 мг, 2.0 ммоль) в диметилацетамиде (3.5 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (0.55 мл, 3.97 ммоль) и 2-амино-6-хлорпурин (168 мг, 0.99 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 ч, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли MeOH (10 мл), смесь фильтровали через слой Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, дополнительно смывая вещество MeOH (20×10 мл). Объединенный элюат упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 9 : 1 к 7 : 3) с последующей перекристаллизацией из MeOH. Выход 74.3 мг (36%). Светло-бежевый порошок. Т. пл. 232-234 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 4.07 с (2Н, 2×Н-2); 6.62 уш.с (2Н, NH<sub>2</sub>-2'); 7.16 с (1Н, CONH<sub>2</sub>); 7.47 с (1Н, CONH<sub>2</sub>); 7.92 с (1Н, Н-8'); 7.8-8.3 уш.с (1Н, NH-6'); 12.72 уш.с (1Н, Н-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 44.29; 109.64; 138.05; 150.26; 157.42; 166.05; 170.72. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 208.0943 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>7</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 208.0941.



***N*-(2-Ацетамидопурин-6-ил)глицин гидрат (55b).** Метод А.

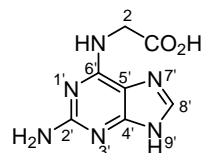
Раствор *трет*-бутилового эфира **54a** (6.24 г, 20.37 ммоль) в CF<sub>3</sub>COOH (50 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 0.5 н. NaOH (100 мл). Осадок отделяли центрифугированием, промывали водой, сушили в вакууме, затем растворяли в 1 н. NaOH (45 мл). Раствор фильтровали, затем подкисляли 1 н. HCl до pH 5. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 100 °С. Выход 4.53 г (83%). Бесцветный порошок. Т. пл. 304-306 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 88 : 12): 2.20 с (3Н, Me, **A** и **B**); 4.12 с (1.76Н, 2×Н-2, **A**); 4.56 уш. с (0.24Н, 2×Н-2, **B**); 7.45 уш. с (0.12Н, NH-6', **B**), 7.82 уш. с (0.88Н, NH-6', **A**), 8.00 с (1Н, Н-8', **A** и **B**); 9.81 с (1Н, NH-2', **A** и **B**); 12.57 уш. с (1Н) и 12.81 уш. с (1Н) (CO<sub>2</sub>H и Н-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.54; 41.55; 115.44;

138.64; 150.99; 152.47; 153.96; 169.38; 171.67. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 249.0732 [M – H]<sup>-</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 249.0736.

**Метод Б.** К раствору глицина (51.8 г, 0.691 моль) в воде (250 мл) в трехгорлой колбе объемом 2 л, снабженной механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, по каплям в течение 15 минут добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (34.8 г, 0.415 моль) в воде (350 мл). К полученному раствору при перемешивании постепенно добавляли 2-ацетамидо-6-хлорпурин (**53a**) (29.2 г, 0.138 моль). Смесь перемешивали при 79-82 °С в течение 7 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0.86 н. HCl (0.32 л, 0.276 ммоль) и оставляли при 10 °С на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали водой (4×300 мл), сушили на воздухе, затем в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 115 °С в течение 5 ч. Выход 33.7 г (90%). Содержание основного вещества 95%. ВЭЖХ (Kromasil 100-5 C18, A–B 68 : 32 (где A – 0.01 М раствор Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> в 0.01 М водном растворе NH<sub>4</sub>OAc с 0.04% NH<sub>4</sub>OH (рН 9.0); B – MeOH), 0.9 мл/мин, 280 нм): τ 6.7-6.8 мин [известные примеси: τ 5.8-5.9 мин (N-(2-аминопурин-6-ил)глицин); τ 10.9-11.2 мин (2-ацетамидо-6-хлорпурин)]. Найдено, %: С 40.12; Н 4.61; N 31.35. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>×H<sub>2</sub>O (268.23). Вычислено, %: С 40.30; Н 4.51; N 31.33.

**N-(2-Аминопурин-6-ил)аминокислоты. Метод А.** К трет-бутиловому эфиру **54** (1.0 ммоль) приливали 1 н. NaOH (6 мл, 6.0 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение 2 ч, осадок отфильтровывали, фильтрат подкисляли 0.1 н. HCl до рН ~5. Выпавший при охлаждении осадок отделяли, промывали водой, сушили в вакууме при 80 °С.

**Метод Б.** К трет-бутиловому эфиру **54** (1.0 ммоль) приливали 1 н. NaOH (6 мл, 6.0 ммоль) и перемешивали при 20 °С в течение 5 суток, осадок отфильтровывали, фильтрат подкисляли 0.1 н. HCl до рН ~5. Выпавший при охлаждении осадок отделяли, промывали водой, сушили в вакууме при 80 °С.



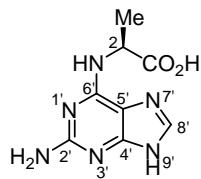
**N-(2-Аминопурин-6-ил)глицин (56a).** Выход 173 мг (83%) (*метод*

*А*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 250-255 °С (разл.). ВЭЖХ (Phenomenex

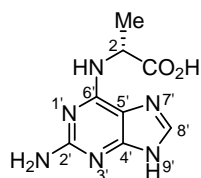
Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин,

1.0 мл/мин): τ 5.0 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3434, 3335, 3280, 3197, 3122, 2840, 1635, 1617, 1591, 1463. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 4.06 уш.с (2H, 2×H-2); 5.72 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.21 уш.с (1H, NH-6'); 7.67 с (1H, H-8'); 12.10 уш.с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 41.33 (C-2); 112.97 (C-5'); 135.61 (C-8'); ~154 (уш.с, C-2' и C-4'); 159.79 (C-6'); 171.99 (CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: С 40.38; Н 3.92; N

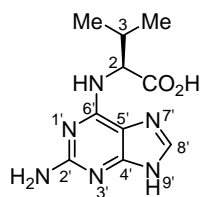
40.30. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (208.18). Вычислено, %: С 40.39; Н 3.87; N 40.37.



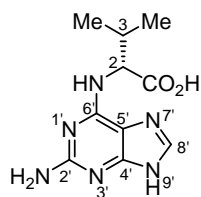
**N-(Аминопурин-6-ил)-(S)-аланин [(S)-56b].** Выход 182 мг (82%) (*метод А*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 285-290 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +49.7$  (с 0.5, 1 н. NaOH). ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ 6.4 мин. ИК спектр (НПВО),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3372, 3313, 3094, 2993, 2946, 2851, 2797, 2645, 1633, 1589, 1548, 1492, 1453. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.42 д (3H, Me, *J* = 7.3); 4.70 м (1H, H-2); 5.73 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.09 уш.с (1H, NH-6'); 7.69 с (1H, H-8'); 12.16 уш.с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 17.72 (Me); 47.89 (C-2); 112.42 (C-5'); 135.80 (C-8'); 152.55 и 153.69 (C-2' и C-4'); 159.72 (C-6'); 174.76 (CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: С 42.83; Н 4.72; N 37.28. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (222.20). Вычислено, %: С 43.24; Н 4.54; N 37.82.



**N-(Аминопурин-6-ил)-(R)-аланин [(R)-56b].** Выход 153 мг (69%) (*метод А*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 280-283 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -55.3$  (с 0.54, 1 н. NaOH). ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин): τ 6.4 мин. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (S)-**56b**.

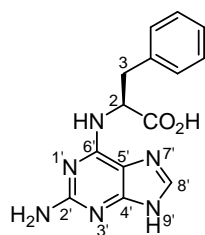


**N-(Аминопурин-6-ил)-(S)-валин [(S)-56c].** Выход 203 мг (81%) (*метод А*); 163 мг (65%) (*метод В*). Бесцветный порошок. Т. пл. 270-272 °С (разл.). *Ee* 86% (*метод А*); >99% (*метод В*). ВЭЖХ (ChiraDex, MeCN–H<sub>2</sub>O 8 : 2, 0.8 мл/мин): τ 6.8 мин. ИК спектр (НПВО),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3319, 3086, 2961, 2874, 1732, 1654, 1636, 1588, 1564, 1469. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.96 д (3H, Me-3В, *J* = 6.8); 0.97 д (3H, Me-3А, *J* = 6.7); 2.22 м (1H, H-3); 4.64 уш.с (1H, H-2); 5.86 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.68 уш.с (1H, NH-6'); 7.75 с (1H, H-8'); 12.3 уш.с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 18.29 (Me-3В); 19.12 (Me-3А); 30.15 (C-3); 57.61 (C-2); 112.15 (уш. с, C-5'); 136.69 (C-8'); 152.68 и 153.72 (C-4' и C-2'); 159.38 (C-6'); 173.66 (CO<sub>2</sub>H).

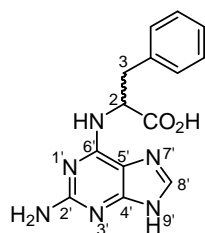


**N-(Аминопурин-6-ил)-(R)-валин [(R)-56c].** Выход 203 мг (81%) (*метод А*). Бесцветный порошок. Т. пл. 267-268 °С (разл.). *Ee* 81% (*метод А*). ВЭЖХ (ChiraDex, MeCN–H<sub>2</sub>O 8 : 2, 0.8 мл/мин): τ 5.9 мин. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (S)-**56c**. Найдено, %: С 47.70; Н 5.59; N 33.39. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (250.26). Вычислено, %: С 47.99; Н 5.64; N 33.58.

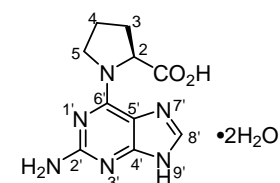




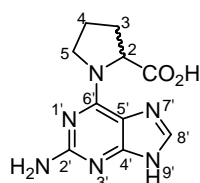
***N*-(Аминопурин-6-ил)-(*S*)-фенилаланин [(*S*)-56d].** Выход 209 мг (70%) (*метод А*); 182 мг (61%) (*метод В*). Бесцветный порошок. Т. пл. 234-236 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{30} +14.6$  (*c* 0.2, ДМФА). *Ee* 80% (*метод А*); >99% (*метод В*). ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  6.8 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3271, 3124, 3026, 2932, 2852, 1633, 1609, 1464, 1454, 1438. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 3.20 м (2H, 2×H-3); 4.88 уш. с (1H, H-2); 5.75 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.00 уш. с (1H, NH-6'); 7.17 м (1H, Ph); 7.26 м (4H, Ph); 7.67 с (1H, H-8'); 12.2 уш. с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 36.57 (C-3); 53.77 (C-2); 112.23 (C-5'); 126.26 (C-*p*); 128.09 (2C, 2×C-*o*); 129.07 (2C, 2×C-*m*); 135.94 (C-8'); 138.06 (C-*i*); 152.22 (C-4'); 153.79 (C-2'); 159.57 (C-6'); 173.63 (CO<sub>2</sub>H). LCMS (Supelcosil LC 18, 250×4.6 мм, 5 мкм, MeCN–H<sub>2</sub>O 85 : 15, 0.45 мл/мин):  $\tau$  6.0 мин; *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 299 [M + H]<sup>+</sup> (100), 340 [M + MeCN + H]<sup>+</sup> (25). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 299.1256 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 299.1251.



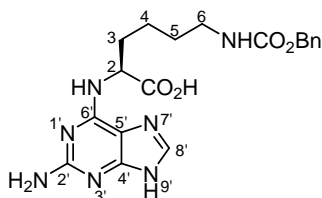
***N*-(Аминопурин-6-ил)-(*RS*)-фенилаланин [(*RS*)-56d].** Выход 194 мг (65%) (*метод А*). Бесцветный аморфный порошок. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-56d. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 299.1244 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 299.1251.



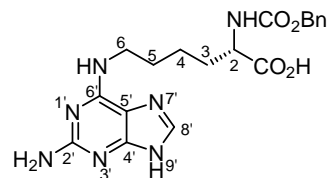
***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-(*S*)-пролин дигидрат [(*S*)-56e].** Выход 244 мг (86%) (*метод А*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 220-230 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -85.0$  (*c* 1.0, ДМФА). *Ee* >99%. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  4.9 мин. ИК спектр (НПВО),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3331, 3124, 2959, 2849, 2794, 1667, 1622, 1564, 1477, 1458. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.93 м (2H, 2×H-4); 2.07 м (1H, H-3В); 2.22 м (1H, H-3А); 3.44 уш.с (6H, CO<sub>2</sub>H, H-9' и 2×H<sub>2</sub>O); 3.89 м (1H, H-5В); 3.96 м (1H, H-5А); 4.97 с (1H, H-2); 5.26 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.57 с (1H, H-8'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры *A* и *B*): 21.93 (C-4, *A*); 24.32 (C-4, *B*); 28.61 (C-3, *B*); 30.61 (C-3, *A*); 46.89 (C-5, *A*); 48.80 (C-5, *B*); 59.11 (C-2, *B*); 60.16 (C-2, *A*); 113.55 (C-5', *B*); 113.74 (C-5', *A*); 135.00 (C-8', *A*); 135.50 (C-8', *B*); 152.57 и 153.32 (C-4' и C-2', *B*); 152.68 и 153.04 (C-4' и C-2', *A*); 159.28 (C-6', *B*); 159.77 (C-6', *A*); 174.10 (CO<sub>2</sub>H, *A* и *B*). Найдено, %: C 42.08; H 5.74; N 29.70. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O (284.28). Вычислено, %: C 42.25; H 5.68; N 29.56.



***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-(RS)-пролин [(RS)-56e]**. Выход 227 мг (80%) (*метод А*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 217-235 °С (разл.). ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-56e. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 249.1093  $[M + H]^+$ .  $C_{10}H_{13}N_6O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 249.1100.

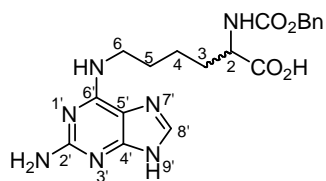


***N*<sup>2</sup>-(2-Аминопурин-6-ил)-*N*<sup>6</sup>-бензилоксикарбонил-(S)-лизин [(S)-56f]**. Выход 211 мг (51%) (*метод В*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 225-226 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +20.0$  ( $c$  0.4, ДМФА). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.26-1.52 м (4H, 2×H-4 и 2×H-5); 1.74-1.90 м (2H, 2×H-3); 2.98 м (2H, 2×H-6); 4.06 уш.с (1H, H-2); 4.99 с (2H, Bn); 5.72 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.00 уш.с (1H, NH-6'); 7.20-7.40 м (6H, NH-6 и Bn); 7.69 с (1H, H-8'); ~12.2 уш.с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 22.86 (C-4); 29.06 и 30.93 (C-5 и C-3); ~40 (C-6, перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 52.28 (C-2); 65.03 (Bn); 112.67 (C-5'); 127.25, 127.62 и 128.25 (5C, C-*p*, 2×C-*o* и 2×C-*m*); 135.61 (C-8'); 137.23 (C-*i*); 152.14 и 154.07 (C-4' и C-2'); 156.01 (Cbz); 159.80 (C-6'); 174.35 (CO<sub>2</sub>H). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 414.1879  $[M + H]^+$ .  $C_{19}H_{24}N_7O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 414.1884.

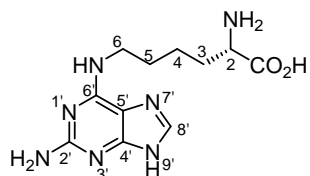


***N*<sup>6</sup>-(2-Аминопурин-6-ил)-*N*<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-(S)-лизин [(S)-56g]**. Выход 244 мг (59%) (*метод А*); 232 мг (56%) (*метод В*). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 163-167 °С.  $[\alpha]_D^{20} -9.5$  ( $c$  0.4, ДМФА) (*метод А*);  $-9.8$  ( $c$  0.4, ДМФА) (*метод В*). Ее 90% (*метод А*); >99% (*метод В*). ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, MeCN–0.2% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H градиент от 1 : 9 к 9 : 1 за 30 мин, 0.8 мл/мин):  $\tau$  13.0 мин. ВЭЖХ (S,S-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 48 : 52, 0.85 мл/мин):  $\tau_{(S)-56g}$  24.1 мин ( $\tau_{(R)-56g}$  22.0 мин). ИК спектр (НПВО),  $\nu/cm^{-1}$ : 3305, 3132, 2937, 2860, 1701, 1632, 1582, 1497, 1453. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.37 м (2H, 2×H-4); 1.48-1.78 м (4H, 2×H-3 и 2×H-5); ~3.5 м (2H, 2×H-6, перекрывание с сигналом H<sub>2</sub>O); 3.94 м (1H, H-2); 5.03 м (2H, Bn); 5.89 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.09 уш.с (1H, NH-6'); 7.39-7.27 м (5H, Bn); 7.58 д (1H, NH-2,  $J = 7.7$ ); 7.71 с (1H, H-8'); 12.27 с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 23.02 (C-4); 28.75 и 30.56 (C-5 и C-3); ~40 (C-6, перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 53.92 (C-2); 65.34 (Bn); 111.78 (C-5'); 126.99, 127.67 и 128.29 (5C, C-*p*, 2×C-*o* и 2×C-*m*); 135.93 (C-8'); 136.99 (C-*i*); 151.36 и 154.29 (C-4' и C-2'); 156.14 (Cbz); 159.32 (C-6'); 174.10

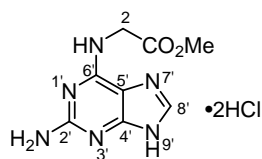
(CO<sub>2</sub>H). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 414.1892 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 414.1884.



**N<sup>6</sup>-(2-Аминопурин-6-ил)-N<sup>2</sup>-бензилоксикарбонил-(RS)-лизин [(RS)-56g].** Выход 243 мг (59%) (метод А). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 160-165 °С. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. AcOH 48 : 52, 0.85 мл/мин):  $\tau_{(R)-56g}$  22.0 мин,  $\tau_{(S)-56g}$  24.1 мин. ИК спектр и спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-56g.



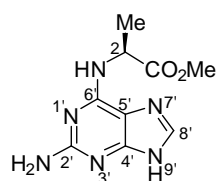
**N<sup>6</sup>-(2-Аминопурин-6-ил)-(S)-лизин (56h).** К раствору соединения (*S*)-56g (0.17 г, 0.42 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (35 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (18 атм.) при 70 °С в течение 4 ч, затем фильтровали. Раствор упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH–AcOH 7 : 3 : 0.5 (30 мл), затем MeOH (80 мл)). Выход 55 мг (47%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 244-248 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20}$  +18.9 (*c* 0.4, AcOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.38 м (2H, 2×H-4); 1.47-1.65 м (3H, 2×H-5 и H-3В); 1.83 м (1H, H-3А); 3.17 с (2H, 2×H-6); 3.20-3.55 уш.м (3H, H-2 и NH<sub>2</sub>-2, перекрывание с сигналом H<sub>2</sub>O); 5.69 с (2H, NH<sub>2</sub>-2'); 7.19 уш.с (1H, NH-6'); 7.64 с (1H, H-8'); 8.3 уш.с (2H, H-9' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 22.51 (C-4); 29.00 и 30.86 (C-5 и C-3); 48.53 (C-6); 54.26 (C-2); 111.94 (C-5'); 135.77 (C-8'); 153.03, 154.23 и 160.11 (C-2', C-4' и C-6'); 171.00 (CO<sub>2</sub>H). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 280.1518 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 280.1516.



**Метилловый эфир N-(2-Аминопурин-6-ил)глицина дигидрохлорид (57a).** К суспензии аминокислоты 56a (0.25 г, 1.2 ммоль) в MeOH (4 мл) при 0 °С добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (0.22 мл, 3.1 ммоль). Раствор перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, упаривали. Остаток обрабатывали MeOH с последующим упариванием, затем сушили в вакууме до постоянной массы. Выход 0.35 г (99%). Бесцветный порошок. Т. пл. 215-218 °С (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 87 : 13): 3.70 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.26 д (0.26H, 2×H-2 (**B**), *J* = 5.9); 4.36 д (1.74H, 2×H-2 (**A**), *J* = 5.9); 7.25-8.00 м (2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 8.24 и 8.25 (оба с, 1H, H-8' (**A** и **B**)); 9.50 т (0.13H, NH-6' (**B**), *J* = 5.9); 9.67 т (0.87H, NH-6' (**A**), *J* = 5.9); 10.1-12.9 уш. с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**): 41.77 и 41.97 (**A** и **B**); 52.06; 105.54; 141.42; 147.20; 152.57; 154.00; 169.38 and 170.16 (CO, **A** и **B**). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ :

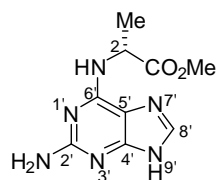
223.0941 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 223.0943. Найдено, %: С 32.28; Н 3.95; N 28.56; Cl 24.02. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>×2HCl (295.12). Вычислено, %: С 32.56; Н 4.10; N 28.48; Cl 24.02.

**Метилловые эфиры *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот **57b-e** (общая методика).** К суспензии подходящей аминокислоты **56** (0.50 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0 °С добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (0.09 мл, 1.25 ммоль). Раствор перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, упаривали. К остатку добавляли EtOAc (10 мл) и 5% водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl до нейтральной реакции, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток высушивали в вакууме до постоянной массы.



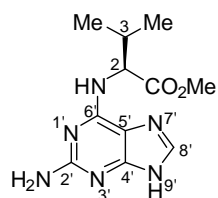
**Метилловый эфир *N*-(аминопурин-6-ил)-(S)-аланина [(S)-57b].**

Выход 68.5 мг (58%). Бесцветное аморфное вещество. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –37.3 (*c* 0.5, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан–*i*PrOH–MeOH 10 : 1 : 1, 1.0 мл/мин): τ 19.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.45 д (3H, Me-2, *J* = 7.2); 3.64 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.94 м (1H, H-2); 5.31 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.69 уш.с (1H, NH-6'); 7.61 с (1H, H-8'); 11.79 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 17.47 (Me-2); 47.94 (H-2); 51.72 (OMe); 112.57 (C-5'); 135.79 (C-8'); 152.48 и 153.62 (C-2' и C-4'); 159.73 (C-6'); 173.74 (CO). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 237.1098 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 237.1095.



**Метилловый эфир *N*-(аминопурин-6-ил)-(R)-аланина [(R)-57b].**

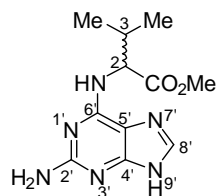
Выход 62.6 мг (53%). Бесцветное аморфное вещество. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +33.3 (*c* 0.5, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан–*i*PrOH–MeOH 10 : 1 : 1, 1.0 мл/мин): τ 18.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (S)-57b.



**Метилловый эфир *N*-(аминопурин-6-ил)-(S)-валина [(S)-57c].**

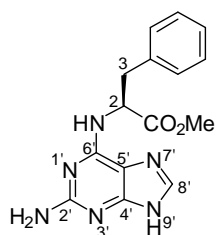
Выход 126 мг (95%) (из кислоты (S)-56с, полученной *методу А*); 104 мг (79%) (из кислоты (S)-56с, полученной *методу Б*). Бесцветное аморфное вещество. *Ee* 86% (из кислоты (S)-56с, полученной *методу А*); > 99% (из кислоты (S)-56с, полученной *методу Б*). ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 1 : 1, 1.0 мл/мин): τ<sub>(S)-57c</sub> 27.4 мин (τ<sub>(R)-57c</sub> 26.2 мин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 9 : 1): 0.94 д (3H, Me-3B (**A** и **B**), *J* = 6.8); 0.96 д (3H, Me-3A (**A** и **B**), *J* = 6.8); 2.32 м (1H, H-3 (**A** и **B**)); 3.64 с (2.7H, CO<sub>2</sub>Me

(A)); 3.67 с (0.3H, CO<sub>2</sub>Me (B)); 4.50 уш.с (0.1H, H-2 (B)); 4.62 уш.с (0.9H, H-2 (A)); 5.52 уш.с (1.8H, NH<sub>2</sub> (B)); 5.72 уш.с (0.2H, NH<sub>2</sub> (A)); 6.50 уш.с (0.1H, NH-6' (B)); 6.83 уш.с (0.9H, NH-6' (A)); 7.69 с (0.9H, H-8' (A)); 7.94 с (0.1H, H-8' (B)); 11.75 с (0.1H, H-9' (B)); 12.14 с (0.9H, H-9' (A)). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 265.1412 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 265.1408.



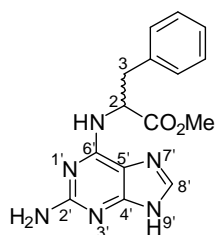
**Метилловый эфир *N*-(аминопурин-6-ил)-(RS)-валина [(RS)-57c].**

Выход 131 мг (99%). Бесцветное аморфное вещество. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан-*i*PrOH-МеОН 20 : 1 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-57c}$  26.2 мин,  $\tau_{(S)-57c}$  27.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (*S*)-57c. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 265.1409 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 265.1408.



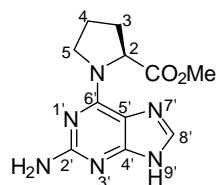
**Метилловый эфир *N*-(аминопурин-6-ил)-(S)-фенилаланина [(S)-57d].**

Выход 144 мг (92%). Бесцветное аморфное вещество.  $[\alpha]_D^{30}$  -5.7 (с 0.8, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан-*i*PrOH-МеОН 6 : 1 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  14.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 3.14-3.24 м (2H, 2×H-3); 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 5.21 уш.с (1H, H-2); 5.37 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.60 уш.с (1H, NH-6'); 7.17 м (1H, H-*p*); 7.20-7.28 м (4H, 2×H-*o* и 2×H-*m*); 7.62 с (1H, H-8'); 11.84 уш.с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 36.69 (C-3); 51.77 (OMe); 53.88 (C-2); 112.66 (C-5'); 126.36 (C-*p*); 128.15 (2C, 2×C-*o*); 129.00 (2C, 2×C-*m*); 135.84 (C-8'); 137.78 (C-*i*); 152.44 и 153.77 (C-2' и C-4'); 159.74 (C-6'); 172.77 (CO). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 313.1408 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 313.1408.



**Метилловый эфир *N*-(аминопурин-6-ил)-(RS)-фенилаланина [(RS)-57d].**

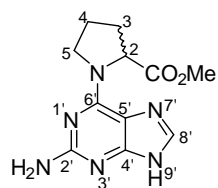
Выход 137 мг (88%). Бесцветное аморфное вещество. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, гексан-*i*PrOH-МеОН 6 : 1 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-57d}$  12.6 мин,  $\tau_{(S)-57d}$  14.1 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-57d.



**Метилловый эфир *N*-(2-Аминопурин-6-ил)-(S)-пролина [(S)-57e].**

Выход 115 мг (88%). Бесцветное аморфное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  -96.7 (с 0.8, СНСl<sub>3</sub>). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-МеОН 2 : 0.7 : 0.3, 0.8 мл/мин):  $\tau$  11.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.87-2.03 м (3H, 2×H-4 и H-3B); 2.27 м (1H, H-3A); 3.61 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.85-4.03 м (2H, 2×H-5); 4.98 уш.с (1H, H-2); 5.22 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.57 с (1H, H-8'); 11.78 уш.с (1H,

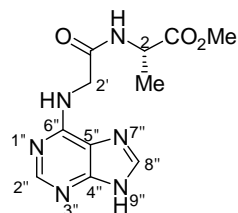
H-9'). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 263.1253  $[M + H]^+$ .  $C_{11}H_{15}N_6O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 263.1251.



**Метилловый эфир *N*-(2-Аминопурин-6-ил)-(*RS*)-пролина [(*RS*)-57e].** Выход 92 мг (70%). Бесцветное аморфное вещество. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-MeOH 2 : 0.7 : 0.3, 0.8 мл/мин):  $\tau_{(R)-57e}$  9.0 мин,  $\tau_{(S)-57e}$  11.0 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  идентичен спектру соединения

(*S*)-57e. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 263.1252  $[M + H]^+$ .  $C_{11}H_{15}N_6O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 263.1251.

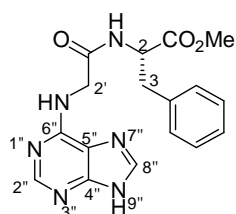
**Метилловые эфиры *N*-(пурин-6-ил)глицил-(*S*)-аминокислот 58a-f (общая методика).** К суспензии *N*-(пурин-6-ил)глицина (55a) (0.40 г, 1.98 ммоль) в ДМСО (10 мл) при 20 °С добавляли DIPEA (0.345 мл, 1.98 ммоль), HOBT гидрат (0.32 г, 1.98 ммоль) и дициклогексилкарбодиимид (0.41 г, 1.98 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли соответствующий метилловый эфир аминокислоты (в виде гидрохлорида) (1.98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 40 ч. Осадок отфильтровывали и промывали ДМСО (2 × 0.5 мл). Объединенный фильтрат выливали в воду (150 мл) и термостатировали при 4 °С в течение 2-4 ч. Раствор фильтровали, затем экстрагировали бутанолом (4 × 40 мл). Органический слой промывали 5% раствором  $NaHCO_3$  (3 × 30 мл), насыщенным раствором  $NaCl$  (3 × 30 мл), затем упаривали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент  $CHCl_3$ -EtOAc).



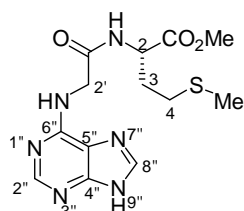
**Метилловый эфир *N*-(2-пурин-6-ил)глицил-(*S*)-аланина (58a).**

Выход 209 мг (38%). Бесцветный порошок. Т. пл. 246-247 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20}$  -25.3 ( $c$  0.9, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 88 : 12): 1.28 д (3H, Me-2,  $J$  = 7.2);

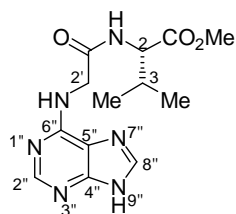
3.61 с (3H,  $CO_2Me$  (**A** и **B**)); 4.00-4.25 м (2H, 2×H-2' (**A** и **B**)); 4.31 м (1H, H-2 (**A** и **B**)); 7.49 уш. с (0.12H, NH-6'' (**B**)); 7.59 уш. с (0.88H, NH-6'' (**A**)); 8.12 с (0.88H, H-2'' (**A**)); 8.18 с (0.88H, H-8'' (**A**)), 8.26 с (0.24H, H-2'' и H-8'' (**B**)); 8.37 д (0.88H, NH-2 (**A**),  $J$  = 6.6); 8.58 д (0.12H, NH-2 (**B**),  $J$  = 6.6); 12.29 уш. с (0.12H, H-9'' (**B**)); 12.96 уш. с (0.88H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 17.04; 42.78; 47.49; 51.77; 118.90; 139.04; 149.84; 152.05; 154.23; 169.20; 172.91. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 279.1200  $[M + H]^+$ .  $C_{11}H_{15}N_6O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 279.1206.



**Метилловый эфир *N*-(2-пурин-6-ил)глицил-(*S*)-фенилаланина (58b).** Выход 330 мг (47%). Желтый порошок. Т. пл. 228-229 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +6.4$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 90 : 10): 2.93 дд (1H, H-3B (**A** и **B**),  $J = 13.7, 8.6$ ); 3.01 дд (1H, H-3A (**A** и **B**),  $J = 13.7, 5.6$ ); 3.59 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.90-4.25 м (2H, 2×H-2' (**A** и **B**)); 4.50 м (1H, H-2 (**A** и **B**)); 7.13-7.20 м (5H, Ph); 7.46 уш. с (0.1H, NH-6'' (**B**)); 7.65 уш. с (0.9H, NH-6'' (**A**)); 8.12 с (0.9H, H-2'' (**A**)); 8.16 с (0.9H, H-8'' (**A**)); 8.25 с (0.2H, H-2'' и H-8'' (**B**)); 8.31 д (0.9H, NH-2 (**A**),  $J = 7.6$ ); 8.59 д (0.1H, NH-2 (**B**),  $J = 7.6$ ); 12.22 с (0.1H, H-9'' (**B**)); 12.97 с (0.9H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 36.67; 42.90; 51.77; 53.41; 118.92; 126.44; 128.10 (2C); 129.01 (2C); 136.91; 139.01; 149.69; 152.06; 154.13; 169.44; 171.72. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 355.1513  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 355.1519.

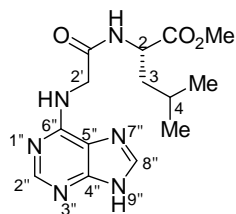


**Метилловый эфир *N*-(2-пурин-6-ил)глицил-(*S*)-метионина (58c).** Выход 268 мг (40%). Желтый порошок. Т. пл. 230-232 °С.  $[\alpha]_D^{20} -9.4$  (с 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 90 : 10): 1.83-1.97 м (2H, 2×H-3 (**A** и **B**)); 2.01 с (3H, SMe (**A** и **B**)); 2.39-2.47 м (2H, 2×H-4 (**A** и **B**)); 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me (**A** и **B**)); 4.00-4.25 м (2H, 2×H-2' (**A** и **B**)); 4.44 м (1H, H-2 (**A** и **B**)); 7.52 уш. с (0.1H, NH-6'' (**B**)); 7.67 уш. с (0.9H, NH-6'' (**A**)); 8.12 с (0.9H, H-2'' (**A**)); 8.16 с (0.9H, H-8'' (**A**)); 8.25 уш. с (0.2H, H-2'' и H-8'' (**B**)); 8.35 д (0.9H, NH-2 (**A**),  $J = 7.4$ ); 8.55 д (0.1H, NH-2 (**B**),  $J = 8.0$ ); 12.26 уш. с (1H, H-9'' (**B**)); 12.96 уш. с (1H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 14.49; 29.38; 30.60; 42.95; 50.76; 51.86; 118.95; 138.98; 149.66; 152.03; 154.24; 169.60; 172.09. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 339.1234  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 339.1239.



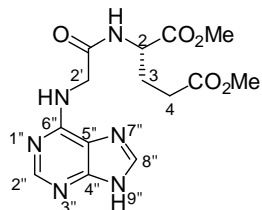
**Метилловый эфир *N*-(2-пурин-6-ил)глицил-(*S*)-валина (58d).** Выход 279 мг (46%). Желтый порошок. Т. пл. 224-225 °С.  $[\alpha]_D^{20} -20.1$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 90 : 10): 0.85 д (3H, Me-3B (**A** и **B**),  $J = 6.8$ ); 0.86 д (3H, Me-3A (**A** и **B**),  $J = 6.8$ ); 2.03 м (1H, H-3 (**A** и **B**)); 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me (**A** и **B**)); 4.08-4.28 м (2H, 2×H-2' (**A** и **B**)); 4.21 дд (1H, H-2 (**A** и **B**),  $J = 8.2, 6.5$ ); 7.49 уш. с (0.1H, NH-6'' (**B**)); 7.63 уш. с (0.9H, NH-6'' (**A**)); 8.12 с (0.9H, H-2'' (**A**)); 8.17 с (0.9H, H-8'' (**A**)); 8.21 д (0.9H, NH-2 (**A**),  $J = 8.3$ ); 8.26 м (0.2H, H-2'' и H-8'' (**B**)); 8.45 д (0.1H, NH-2 (**B**),  $J = 8.3$ ); 12.26 уш. с (1H, H-9'' (**B**)); 12.96 уш. с (1H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 14.49; 29.38; 30.60; 42.95; 50.76; 51.86; 118.95; 138.98; 149.66; 152.03; 154.24; 169.60; 172.09. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 339.1234  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 339.1239.

= 7.8); 12.30 уш. с (0.1Н, Н-9'' (**B**)); 12.96 уш. с (0.9Н, Н-9'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 18.07; 18.84; 30.05; 42.88; 51.60; 57.25; 118.87; 139.02; 149.68; 152.05; 154.23; 169.60; 171.89. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 307.1516 [М + Н]<sup>+</sup>. С<sub>13</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 307.1519.



**Метилловый эфир *N*-(2-пурин-6-ил)глицил-(*S*)-лейцина (58e).**

Выход 304 мг (48%). Желтый порошок. Т. пл. 234-236 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –28.1 (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 88 : 12): 0.82 д (3Н, Me-4В (**A** и **B**), *J* = 6.4); 0.87 д (3Н, Me-4А (**A** и **B**), *J* = 6.4); 1.43-1.68 м (3Н, 2×Н-3 и Н-4 (**A** и **B**)); 3.61 с (3Н, CO<sub>2</sub>Me (**A** и **B**)); 4.00-4.25 (м, 2Н, 2×Н-2' (**A** и **B**)); 4.29-4.36 м (1Н, Н-2 (**A** и **B**)); 7.50 уш. с (0.12Н, NH-6'' (**B**)); 7.61 уш. с (0.88Н, NH-6'' (**A**)); 8.12 с (0.88Н, Н-2'' (**A**)); 8.16 с (0.88Н, Н-8'' (**A**)); 8.25 с и 8.26 с (0.24Н, Н-2'' и Н-8'' (**B**)); 8.30 д (0.88Н, NH-2 (**A**), *J* = 7.8); 8.52 д (0.12Н, NH-2 (**B**), *J* = 7.6); 12.27 с (0.12Н, Н-9'' (**B**)); 12.95 с (0.88Н, Н-9'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 21.27; 22.66; 24.06; ~40.1 (перекрывание с сигналом DMSO-*d*<sub>6</sub>); 42.86; 50.14; 51.73; 118.92; 138.97; 149.71; 152.01; 154.24; 169.45; 172.83. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 321.1672 [М + Н]<sup>+</sup>. С<sub>14</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 321.1675.



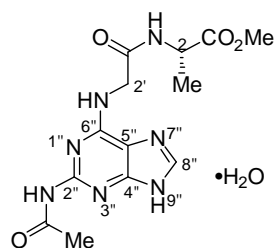
**Диметилловый эфир *N*-(2-пурин-6-ил)глицил-(*S*)-**

**глутаминовой кислоты (58f).** Выход 236 мг (34%). Желтый порошок. Т. пл. 195-196 °С. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –16.1 (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 89 : 11): 1.78-1.88 м (1Н, Н-3В (**A** и **B**)); 1.95-2.05 м (1Н, Н-3А (**A** и **B**)); 2.33-2.42 м (2Н, 2×Н-4); 3.57 с (3Н, CO<sub>2</sub>Me); 3.61 с (3Н, CO<sub>2</sub>Me); 4.00-4.22 м (2Н, 2×Н-2'); 4.33 ддд (1Н, Н-2 (**A** и **B**), *J* = 8.5, 7.8, 5.2); 7.51 уш. с (0.11Н, NH-6'' (**B**)); 7.67 уш. с (0.89Н, NH-6'' (**A**)); 8.11 с (0.89Н, Н-2'' (**A**)); 8.16 с (0.89Н, Н-8'' (**A**)); 8.25 с и 8.26 с (0.22Н, Н-2'' и Н-8'' (**B**)); 8.34 д (0.89Н, NH-2 (**A**), *J* = 7.8); 8.54 д (0.11Н, NH-2 (**B**), *J* = 7.5); 12.25 с (0.11Н, Н-9'' (**B**)); 12.96 с (0.89Н, Н-9'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 26.11; 29.42; 42.97; 50.94; 51.27; 51.84; 118.95; 138.97; 149.65; 152.02; 154.24; 169.59; 171.91; 172.58. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 351.1414 [М + Н]<sup>+</sup>. С<sub>14</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 351.1417.

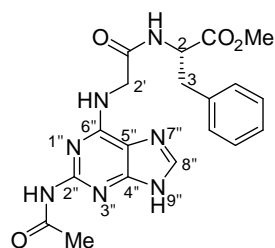
**Метилловые эфиры *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аминокислот 59а-е**



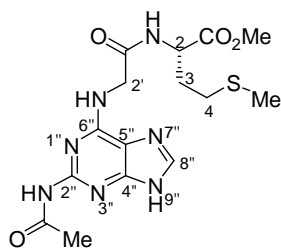
**(общая методика).** К раствору соединения **55b** (0.100 г, 0.4 ммоль) и DIPEA (0.21 мл, 1.2 ммоль) в смеси ДМСО / ДМФА 4 : 1 (5 мл) при 0 °С добавляли соответствующий метиловый эфир аминокислоты (в виде гидрохлорида) (0.4 ммоль), затем порциями в течение 10 мин добавляли ТВТУ (0.128 г, 0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем при 20 °С в течение 24 ч, затем выливали в воду (30 мл) и оставляли при 4 °С на 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ДМСО или воды.



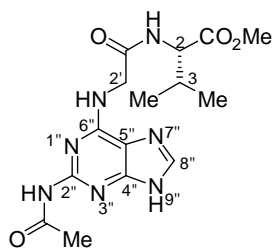
**Метиловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аланина гидрат (**59a**).** Выход 90 мг (64%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 278 °С (разл.) (H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20} -18.1$  (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.28 д (3H, Me-2, *J* = 7.2); 2.22 с (3H, Ac); 3.59 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.07 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.31 дк (1H, H-2, *J* = 7.3, 7.2); 7.80 с (1H, NH-6''); 8.02 с (1H, H-8''); 8.48 д (1H, NH-2, *J* = 6.1); 9.84 с (1H, NH-2''); 12.80 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 16.96; 24.58; 43.18; 47.47; 51.78; 115.24; 138.68; 151.01; 152.37; 153.79; 169.01; 169.52; 172.87. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 336.1418 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 336.1415. Найдено, %: C 44.46; H 5.34; N 27.53. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>×H<sub>2</sub>O (353.34). Вычислено, %: C 44.19; H 5.52; N 27.75.



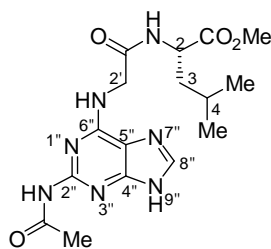
**Метиловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-фенилаланина (**59b**).** Выход 112 мг (68%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 301-302 °С (разл.) (ДМСО).  $[\alpha]_D^{20} -9.7$  (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 2.17 с (3H, Ac); 2.92 дд (1H, H-3В, *J* = 13.7, 8.8); 3.01 дд (1H, H-3А, *J* = 13.8, 5.8); 3.57 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.92-4.12 м (2H, 2×H-2'); 4.48 ддд (1H, H-2, *J* = 8.6, 7.4, 5.8); 7.08-7.17 м (5H, Ph); 7.81 м (1H, NH-6''); 7.99 с (1H, H-8''); 8.43 д (1H, NH-2, *J* = 7.4); 9.80 с (1H, NH-2''); 12.80 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 24.57; 36.55; 43.03; 51.73; 53.45; 126.34; 128.00 (2C); 128.90 (2C); 137.01; 138.25; 150.60; 152.46; 154.07; 169.27; 171.72 (2C). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 412.1728 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 412.1728. Найдено, %: C 55.57; H 5.24; N 23.54. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (411.43). Вычислено, %: C 55.47; H 5.15; N 23.83.



**Метилловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-метионина (59с).** Выход 106 мг (67%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 287-288 °С (разл.) (H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20}$  –16.4 (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 94 : 6): 1.84-2.02 м (2H, 2×H-3); 1.98 с (3H, SMe); 2.20 с (3H, Ac); 2.35-2.48 м (2H, 2×H-4); 3.60 с и 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me (**A** и **B**)); 3.98-4.23 м (2H, 2×H-2'); 4.39-4.44 м (1H, H-2); 7.67 уш. с (0.06H, NH-6'' (**B**)); 7.86 уш. с (0.94H, NH-6'' (**A**)); 7.99 с (0.94H, H-8'' (**A**)); 8.17 с (0.06H, H-8'' (**B**)); 8.46 д (0.94H, NH-2 (**A**), *J* = 6.6); 8.64 д (0.06H, NH-2 (**B**), *J* = 6.6); 9.76 с и 9.84 с (1H, NH-2'' (**A** и **B**)); 12.08 с (0.06H, H-9'' (**B**)); 12.81 с (0.94H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 14.43; 24.59; 29.44; 30.44; 43.34; 50.84; 51.82; 115.09; 138.72; 151.12; 152.36; 153.77; 169.38; 169.47; 172.07. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 396.1449 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, *m/z*: 396.1448. Найдено, %: С 45.52; Н 5.45; N 24.56; S 8.35. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (395.44). Вычислено, %: С 45.56; Н 5.35; N 24.79; S 8.11.



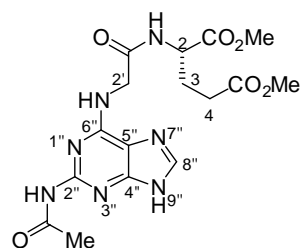
**Метилловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-валина (59d).** Выход 0.116 г (80%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 301-304 °С (разл.) (H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20}$  –16.4 (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 92 : 8): 0.84 д (3H, Me-3B (**A** и **B**), *J* = 6.7); 0.85 д (3H, Me-3A (**A** и **B**), *J* = 6.7); 2.03 дсепт (1H, H-3 (**A** и **B**), *J* = 6.7, 6.7); 2.21 с (3H, Ac); 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.06-4.20 м (2H, 2×H-2'); 4.19 дд (1H, H-2 (**A** и **B**), *J* = 8.0, 6.7); 7.58 уш. с (0.08H, NH-6'' (**B**)); 7.78 уш. с (0.92H, NH-6'' (**A**)); 7.99 с (0.92H, H-8'' (**A**)); 8.17 с (0.08H, H-8'' (**B**)); 8.24 д (0.92H, NH-2 (**A**), *J* = 8.2); 8.49 д (0.08H, NH-2 (**B**), *J* = 8.0); 9.68 с (0.08H, NH-2'' (**B**)); 9.77 с (0.92H, NH-2'' (**A**)); 12.11 с (0.08H, H-9'' (**B**)); 12.80 с (0.92H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 18.13, 18.83, 24.61, 29.93, 43.04, 51.57, 57.38, 115.16, 138.71, 151.22, 152.42, 153.82, 169.45 (2C), 171.90. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 364.1730 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 364.1728. Найдено, %: С 49.37; Н 6.04; N 26.70. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (363.38). Вычислено, %: С 49.58; Н 5.83; N 26.98.



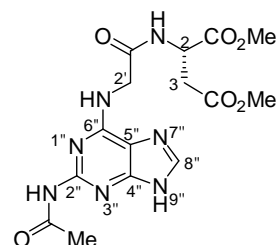
**Метилловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-лейцина (59e).** Выход 91 мг (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 309-310 °С (разл.) (ДМСО).  $[\alpha]_D^{20}$  –20.9 (*c* 0.5, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B**

92 : 8): 0.80 д (3H, Me-4B (**A** и **B**),  $J = 6.3$ ); 0.84 д (3H, Me-4A (**A** и **B**),  $J = 6.3$ ); 1.42-1.50 м (1H, H-3B (**A** и **B**)); 1.53-1.62 м (2H, H-3A и H-4 (**A** и **B**)); 2.21 с и 2.23 с (3H, Ac (**A** и **B**)); 3.59 с (3H, CO<sub>2</sub>Me (**A** и **B**)); 3.96-4.20 м (2H, 2×H-2'); 4.31 ддд (1H, H-2 (**A** и **B**),  $J = 9.8, 8.1, 4.8$ ); 7.63 уш. с (0.08H, NH-6'' (**B**)); 7.81 уш. с (0.92H, NH-6'' (**A**)); 7.98 с (0.92H, H-8'' (**A**)); 8.17 с (0.08H, H-8'' (**B**)); 8.38 д (0.92H, NH-2 (**A**),  $J = 7.6$ ); 8.58 д (0.08H, NH-2 (**B**),  $J = 7.6$ ); 9.72 с (0.08H, NH-2'' (**B**)); 9.79 с (0.92H, NH-2'' (**A**)); 12.06 с (0.08H, H-9'' (**B**)); 12.79 с (0.92H, H-9'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 21.17; 22.66; 24.03; 24.61; 40.41; 43.22; 50.14; 51.69; 115.81; 138.23; 150.54; 152.48; 154.17; 169.08; 169.31; 172.82. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 378.1887 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 378.1884. Найдено, %: С 50.67; Н 6.40; N 25.77. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (377.41). Вычислено, %: С 50.92; Н 6.14; N 25.98.

**Метилловые эфиры *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аминокислот **59f,g** (общая методика).** К раствору соединения **55b** (1.00 г, 4.0 ммоль) и DIPEA (2.79 мл, 16 ммоль) в ДМСО (12 мл) при 20 °С добавляли диметилловый эфир (*S*)-глутаминовой или (*S*)-аспарагиновой кислоты (в виде гидрохлорида) (6.0 ммоль), затем порциями в течение 30 мин добавляли TBTU (1.93 г, 6.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем выливали в воду (300 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.



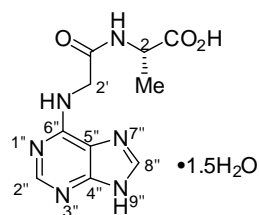
**Метилловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-глутаминовой кислоты (**59f**).** Выход 1.12 г (69%). Слегка розоватый порошок. Т. пл. 279-281 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{25} -10.5$  ( $c$  0.37, ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.76-1.92 м (1H, H-3B); 1.93-2.06 м (1H, H-3A); 2.20 с (3H, Ac); 2.34 м (2H, 2×H-4); 3.56 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.60 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.06 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.27-4.38 м (1H, H-2); 7.85 уш. с (1H, NH-6''); 8.01 с (1H, H-8''); 8.47 уш. с (1H, NH-2); 9.83 уш. с (1H, NH-2''); 12.80 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 24.53; 25.96; 29.43; 43.34; 51.01; 51.23; 51.79; 114.93; 138.80; 151.19; 152.29; 153.75; 169.35; 169.55; 171.89; 172.52. Найдено, %: С 47.22; Н 5.10; N 23.95. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (407.38). Вычислено, %: С 47.17; Н 5.20; N 24.07.



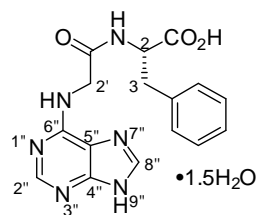
**Метилловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аспарагиновой кислоты (**59g**).** Выход 0.99 г (63%). Слегка розоватый порошок. Т. пл. 284-285 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -18.3$  ( $c$  0.37,

ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 2.20 с (3H, Ac); 2.70 дд (1H, H-3B,  $J = 16.5, 6.9$ ); 2.81 дд (1H, H-3A,  $J = 16.5, 6.1$ ); 3.54 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.59 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.04 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.68 к (1H, H-2,  $J = 6.8$ ); 7.96 уш. с (1H, NH-6''); 8.04 с (1H, H-8''); 8.59 д (1H, NH-2,  $J = 7.3$ ); 9.92 уш. с (1H, NH-2''); 12.90 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.58; 35.51; 43.49; 48.40; 51.46; 52.04; 115.61; 138.67; 150.95; 152.40; 153.89; 169.20; 169.51; 170.39; 170.96. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 394.1467 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 394.1470.

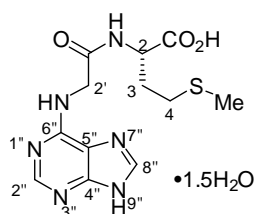
***N*-(Пуриин-6-ил)глицил-(*S*)-аминокислоты 60a-f (общая методика).** К подходящему метиловому эфиру **58** (0.50 ммоль) добавляли водный раствор LiOH (0.25 н. в случае **58a-g**, 0.5 н. в случае **58f**) (3 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем охлаждали до 0 °С и при перемешивании добавляли HCl конц. (0.075 мл в случае **58a-g**; 0.150 мл в случае **58f**). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3 × 0.2 мл).



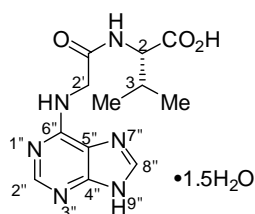
***N*-(2-Пуриин-6-ил)глицил-(*S*)-аланин гидрат (60a).** Выход 66 мг (45%). Почти бесцветный порошок. Т. пл. 189-190 °С.  $[\alpha]_D^{20} -10.9$  (с 0.9, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.28 д (3H, Me-2,  $J = 7.3$ ); 4.16 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.20-4.28 м (1H, H-2); 7.79 уш. с (1H, NH-6''); 8.19 с (1H, H-2''); 8.25 с (1H, H-8''); 8.29 д (1H, NH-2,  $J = 7.3$ ); 12.69 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 17.33; 42.91; 47.48; 117.58; 139.64; 150.80; 151.85; 153.56; 168.93; 173.93. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 265.1044 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 265.1049. Найдено, %: С 40.94; Н 4.97; N 28.62. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>×1.5H<sub>2</sub>O (291.26). Вычислено, %: С 41.23; Н 5.19; N 28.85.



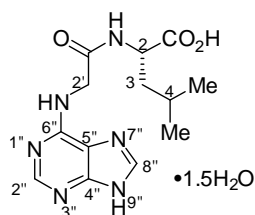
***N*-(2-Пуриин-6-ил)глицил-(*S*)-фенилаланин гидрат (60b).** Выход 110 мг (60%). Почти бесцветный порошок. Т. пл. 172-174 °С.  $[\alpha]_D^{20} +17.2$  (с 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 2.91 дд (1H, H-3B,  $J = 13.8, 8.4$ ); 3.03 дд (1H, H-3A,  $J = 13.8, 5.0$ ); 3.95-4.20 м (2H, 2×H-2'); 4.47 ддд (1H, H-2,  $J = 8.3, 8.0, 5.0$ ); 7.13-7.20 м (5H, Ph); 7.73 уш. с (1H, NH-6''); 8.16 д (1H, NH-2,  $J = 8.0$ ); 8.16 с (1H, H-2''); 8.20 с (1H, H-8''); 12.84 с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 36.73; 43.08; 53.28; 117.66; 126.34; 128.02 (2C); 129.09 (2C); 137.22; 139.65; 150.69; 151.79; 153.49; 169.14; 172.60. Найдено, %: С 52.51; Н 4.95; N 22.94. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>×1.5H<sub>2</sub>O (367.36). Вычислено, %: С 52.31; Н 5.21; N 22.88.



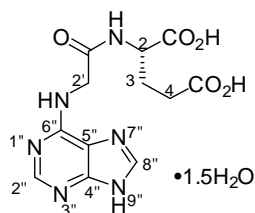
***N*-(2-Пури́н-6-ил)глици́л-(*S*)-метио́нин гидрат (60с).** Выход 120 мг (68%). Почти бесцветный порошок. Т. пл. 160-162 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –63.7 (*c* 1.0, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.81-1.90 м (1H, H-3B); 1.93-2.00 м (1H, H-3A); 2.01 с (3H, SMe); 2.40-2.47 м (1H, H-4B); 2.39-2.52 м (1H, H-4A, перекрывание с сигналом ДМСО); 4.14 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.37 ддд (1H, H-2,  $J = 8.5, 8.3, 4.5$ ); 7.75 уш. с (1H, NH-6''); 8.17 с (1H, H-2''); 8.21 с (1H, H-8''); 8.26 д (1H, NH-2,  $J = 8.3$ ); 12.70 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 14.51; 29.53; 30.83; 43.13; 50.82; 117.60; 139.71; 150.66; 151.65; 153.54; 169.28; 173.06. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 325.1079  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 325.1083. Найдено, %: С 41.08; Н 5.22; N 23.69; S 9.29. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S×1.5H<sub>2</sub>O (351.37). Вычислено, %: С 41.02; Н 5.45; N 23.92; S 9.13.



***N*-(2-Пури́н-6-ил)глици́л-(*S*)-вали́н гидрат (60d).** Выход 99 мг (62%). Почти бесцветный порошок. Т. пл. 165-167 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –8.0 (*c* 1.0, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 127 °С): 0.85 д (3H, Me-3B,  $J = 6.3$ ); 0.87 д (3H, Me-3A,  $J = 6.3$ ); 2.05 дсепт (1H, H-3,  $J = 6.7, 6.3$ ); 4.10-4.30 м (3H, H-2 и 2×H-2'); 7.69 уш. с (1H, NH-6''); 8.05 д (1H, NH-2,  $J = 8.4$ ); 8.16 с (1H, H-2''); 8.20 с (1H, H-8''); 12.4-13.2 м (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 17.83; 19.02; 30.08; 43.09; 57.05; 117.80; 139.59; 150.71; 151.94; 153.66; 169.39; 172.82. Найдено, %: С 44.86; Н 5.96; N 26.13. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>×1.5H<sub>2</sub>O (319.32). Вычислено, %: С 45.14; Н 6.00; N 26.32.



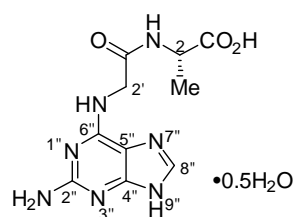
***N*-(2-Пури́н-6-ил)глици́л-(*S*)-лейци́н гидрат (60е).** Выход 98 мг (59%). Почти бесцветный порошок. Т. пл. 158-160 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –6.4 (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.82 д (3H, Me-4B,  $J = 6.5$ ); 0.87 д (3H, Me-4A,  $J = 6.6$ ); 1.46-1.57 м (2H, 2×H-3); 1.59-1.69 м (1H, H-4); 4.14 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.27 ддд (1H, H-2,  $J = 9.0, 8.4, 5.5$ ); 7.69 уш. с (1H, NH-6''); 8.16 с (1H, H-2''); 8.18-8.22 м (2H, H-8'' и NH-2); 12.3-13.6 м (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 21.34; 22.77; 24.15; 40.41; 42.98; 50.16; 117.54; 139.64; 150.78; 151.74; 153.57; 169.12; 173.87. Найдено, %: С 46.68; Н 6.29; N 25.06. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>×1.5H<sub>2</sub>O (333.34). Вычислено, %: С 46.84; Н 6.35; N 25.21.



***N*-(2-Пури́н-6-ил)глици́л-(*S*)-глута́миновая кислота гидрат (60f).** Выход 65 мг (37%). Желтый порошок. Т. пл. 170-171 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –24.1 (*c* 1.0, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,

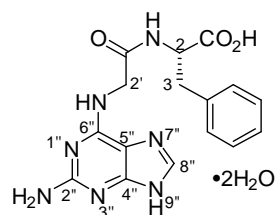
25 °C): 1.74-1.82 м (1H, H-3B); 1.94-2.02 м (1H, H-3A); 2.28 т (2H, 2×H-4,  $J = 7.6$ ); 4.14 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.28 ддд (1H, H-2,  $J = 8.7, 7.6, 5.0$ ); 7.77 уш. с (1H, NH-6''); 8.17 с (1H, H-2''); 8.22 с (1H, H-8''); 8.26 д (1H, NH-2,  $J = 7.6$ ); 12.46 уш. с (3H, H-9'' и 2×CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 26.48; 29.87; 43.05; 51.05; 117.45; 139.70; 150.68; 151.71; 153.51; 169.26; 173.04; 173.70. Найдено, %: С 41.26; Н 4.77; N 23.83. С<sub>12</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>5</sub>×1.5Н<sub>2</sub>О (349.29). Вычислено, %: С 41.26; Н 4.90; N 24.06.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аминокислоты 61a-e (общая методика).** К подходящему метиловому эфиру **59** (0.25 ммоль) добавляли 1 н. NaOH (1 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2-4 суток, затем добавляли 1н. HCl (1.0-1.1 мл) до pH 3-4. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.



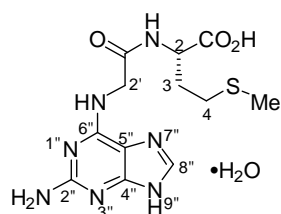
***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аланин гемигидрат (61a).** Выход 58 мг (81%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 233-234 °C (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -6.6$  (с 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 1.28 д (3H, Me-2,  $J = 7.2$ ); 4.08 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.25 дк (1H, H-2,  $J = 7.3, 7.2$ ); 5.79 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.14 уш. с (1H, NH-6''); 7.70 с (1H, H-8''); 8.19 д (1H, NH-2,  $J = 7.3$ ); 11.6-13.2 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 17.40; 41.42; 47.49; 112.26; 136.18; 152.08; 154.12; 159.48; 169.16; 174.04. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 280.1155 [M + H]<sup>+</sup>. С<sub>10</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 280.1153. Найдено, %: С 41.45; Н 4.80; N 33.92. С<sub>10</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>3</sub>×0.5Н<sub>2</sub>О (288.26).

Вычислено, %: С 41.67; Н 4.89; N 34.01.



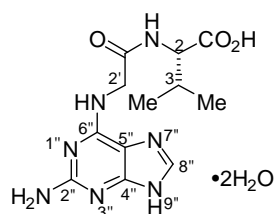
***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-фенилаланин дигидрат (61b).** Выход 77 мг (79%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 210 °C (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +18.2$  (с 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 2.92 дд (1H, H-3B,  $J = 13.6, 8.1$ ); 3.03 дд (1H, H-3A,  $J = 13.6, 4.6$ ); 3.88-4.20 м (2H, 2×H-2'); 4.45-4.50 м (1H, H-2); 5.80 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.06-7.46 м (6H, Ph и NH-6''); 7.71 с (1H, H-8''); 8.06 д (1H, NH-2,  $J = 5.9$ ); 11.6-13.9 м (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 36.80; 43.08; 53.23; 112.28; 126.34; 128.03 (2C); 129.13 (2C); 136.29; 137.14; 151.95; 153.96; 159.34; 169.28; 172.62. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 356.1467 [M + H]<sup>+</sup>. С<sub>16</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 356.1466.

Найдено, %: С 48.89; Н 5.14; N 24.81. С<sub>16</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>3</sub>×2Н<sub>2</sub>О (391.39). Вычислено, %: С 49.10; Н 5.40; N 25.05.



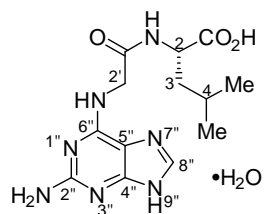
***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-метионин гидрат (61c).**

Выход 85 мг (95%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 212-217 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -7.5$  (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.87 ддт (1H, H-3B,  $J = 14.1, 8.7, 5.7$ ); 1.93-2.04 м (1H, H-3A); 2.01 с (3H, SMe); 2.40-2.50 м (2H, 2×H-4, частичное перекрывание с сигналом ДМСО); 4.09 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.37 м (1H, H-2); 5.80 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.22 уш. с (1H, NH-6''); 7.71 с (1H, H-8''); 8.18 д (1H, NH-2,  $J = 7.8$ ); 12.18 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 14.50; 29.53; 30.86; 43.08; 50.90; 112.24; 136.19; 152.03; 154.13; 159.43; 169.52; 173.19. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 340.1187 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 340.1186. Найдено, %: С 40.63; Н 5.37; N 27.39; S 8.74. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>×H<sub>2</sub>O (357.40). Вычислено, %: С 40.33; Н 5.36; N 27.43; S 8.97.



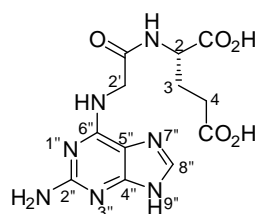
***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-валин дигидрат (61d).**

Выход 54 мг (63%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 184 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -2.8$  (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.87 д (3H, Me-3B,  $J = 6.0$ ); 0.88 д (3H, Me-3A,  $J = 6.1$ ); 2.03-2.11 (1H, H-3); 4.00-4.35 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.20 дд (1H, H-2,  $J = 8.2, 5.8$ ); 6.55 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.70-8.40 м (3H, H-8'', NH-6'' и NH-2); 12.2-13.3 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 17.90; 19.03; 29.96; 43.06; 57.18; 108.96; 138.62; 149.79; 153.31; 156.76; 168.72; 172.80. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 308.1467 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 308.1466. Найдено, %: С 42.03; Н 5.86; N 28.31. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>×2H<sub>2</sub>O (343.34). Вычислено, %: С 41.98; Н 6.16; N 28.56.



***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-лейцин гидрат (61e).**

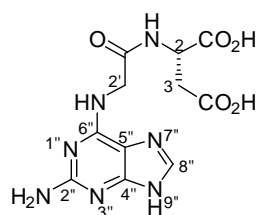
Выход 59 мг (68%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 201 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -11.5$  (*c* 1.0, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.84 д (3H, Me-4B,  $J = 6.4$ ); 0.88 д (3H, Me-4A,  $J = 6.5$ ); 1.46-1.58 м (2H, 2×H-3); 1.59-1.67 м (1H, H-4); 3.95-4.20 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.25-4.30 м (1H, H-2); 5.75 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.15 с (1H, NH-6''); 7.71 с (1H, H-8''); 8.13 д (1H, NH-2,  $J = 7.4$ ); 11.7-13.3 м (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 21.40; 22.75; 24.16; 40.21; 42.99; 50.14; 112.82; 135.79; 152.29; 154.18; 159.75; 169.43; 173.93. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 322.1625 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 322.1622. Найдено, %: С 45.68; Н 6.25; N 28.25. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>×1.25H<sub>2</sub>O (343.86). Вычислено, %: С 45.41; Н 6.30; N 28.51.



***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-глутаминовая кислота**

**(61f).** К диметиловому эфиру **59f** (48.1 г, 0.12 моль), измельченному в ступке и помещенному в крулодонную колбу объемом 2 л, добавляли 1 н. NaOH (0.72 л, 0.72 моль). Смесь взбалтывали при 20 °С в течение

10 минут до полного растворения осадка, затем термостатировали при 30 °С в течение 24 ч. Раствор фильтровали. К фильтрату добавляли 1 н. HCl (0.73 л, 0.73 моль) (до pH ~3.0) и выдерживали при температуре 5-10 °С в течение 80 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой (5 × 250 мл), затем сушили на воздухе и в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 70-80 °С в течение 8 ч и далее при 95 °С до постоянной массы. Получали 38.6 г (97%) технического продукта (содержание основного вещества по ВЭЖХ 95.0%). Технический продукт (38.6 г) растворяли в 0.2 н. NaOH (1.14 л, 0.23 моль). Раствор фильтровали, к фильтрату добавляли 1 н. HCl (0.25 л, 0.25 моль) (до pH ~2.5) и выдерживали при температуре 5-10 °С в течение 80 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой (5 × 250 мл), затем сушили на воздухе и в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 70-80 °С в течение 4 ч и далее при 95 °С в течение 6 ч. Выход 33.0 г (85%) (содержание основного вещества по ВЭЖХ 99.8%). Бесцветный порошок. Т. пл. 206-210 °С (разл.). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –13.6 (с 1.0, 1 н. HCl); –6.7 (с 0.3, 1 н. NaOH). ВЭЖХ (Kromasil 100-5 C18, A–B 68 : 32 (где A – 0.01 М раствор Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>–</sup> в 0.01 М водном растворе NH<sub>4</sub>OAc с 0.04% NH<sub>4</sub>OH (pH 9.0); B – MeOH), 0.9 мл/мин, 280 нм): τ 14.0-14.1 мин [известные примеси: τ 5.8-6.2 мин (*N*-(2-аминопурин-6-ил)глицин); τ 16.4-16.7 мин (*N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-глутаминовая кислота)]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.74-1.85 м (1H, H-3B); 1.94-2.03 м (1H, H-3A); 2.22-2.35 м (2H, 2×H-4); 4.09 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.28 ддд (1H, H-2; *J* = 8.4, 8.0, 5.1); 5.85 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.26 уш. с (1H, NH-6''); 7.72 с (1H, H-8''); 8.18 д (1H, NH-2, *J* = 7.8); 12.30 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 26.56; 29.96; 42.99; 51.08; 112.68; 135.87; 152.32; 154.24; 159.75; 169.58; 173.15; 173.75. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 336.1062 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 336.1056. Найдено, %: С 42.50; Н 4.60; N 29.10. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (337.30). Вычислено, %: С 42.73; Н 4.48; N 29.07.



***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-аспарагиновая кислота**

**(61g).** К метиловому эфиру **59g** (1.97 г, 5.0 ммоль) добавляли 1 н. NaOH (31 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 суток, затем подкисляли 1 н. HCl до pH 3-4. Осадок отфильтровывали,



сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 1.07 г (66%). Бесцветный порошок. Т. пл. 229-231 °С (разл.). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9.7 (с 0.3, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 2.60 дд (1H, H-3B, *J* = 16.6, 6.0); 2.68 дд (1H, H-3A, *J* = 16.6, 6.2); 4.07 уш. с (2H, 2×H-2'); 4.54 м (1H, H-2); 5.88 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.34 уш. с (1H, NH-6''); 7.73 с (1H, H-8''); 8.23 д (1H, NH-2, *J* = 7.2); 12.35 уш. с (2H, H-9'' и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 36.36; 43.15; 48.45; 111.92; 136.35; 151.87; 154.05; 159.23; 169.23; 172.30; 171.77. Найдено, %: С 40.58; Н 4.04; N 30.28. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (323.26). Вычислено, %: С 40.87; Н 4.05; N 30.33.

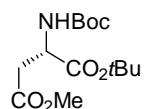
**α-трет-Бутиловые ω-метилловые диэфиры 63a,b (общая методика).** К раствору гидрохлорида метилового эфира **62a** или **62b** (12.2 ммоль) в 58% HClO<sub>4</sub> (2.45 мл) при интенсивном перемешивании добавляли *трет*-бутилацетат (82 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем выливали в охлажденную (5 °С) смесь 10% раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (270 мл) и Et<sub>2</sub>O (40 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 × 70 мл). Объединенный органический слой промывали 10% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 100 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 98 : 2).

**трет-Бутиловый эфир (S)-2-амино-3-метоксикарбонилпропановой кислоты (63a).** Выход 1.29 г (52%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.46 с (9H, *t*Bu); 2.66 дд (1H, H-3B, *J* = 16.2, 7.2); 2.76 дд (1H, H-3A, *J* = 16.2, 4.9); 3.70 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.71 дд (1H, H-2, *J* = 7.2, 4.9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 27.91 (3C); 39.03; 51.74; 51.83; 81.56; 171.74; 173.34. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 204.1233 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 204.1230.

**трет-Бутиловый эфир (S)-2-амино-4-метоксикарбонилбутановой кислоты (63b).** Выход 1.35 г (51%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.47 с (9H, *t*Bu); 1.77-1.88 м (1H, H-3B); 2.00-2.09 м (1H, H-3A); 2.47 т (2H, 2×H-4, *J* = 7.6); 3.35 дд (1H, H-2, *J* = 8.2, 5.2); 3.68 с (3H, CO<sub>2</sub>Me). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 28.01 (3C); 29.82; 30.48; 51.62; 54.32; 81.22; 173.71; 174.87. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 218.1384 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 218.1387.

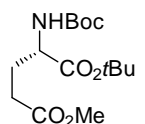
**α-трет-Бутиловые ω-метилловые диэфиры N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аминокислот 64a,b (общая методика).** К раствору соответствующего диэфира **63a** или

**63b** (8.1 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (1.13 мл, 8.1 ммоль) в ДМФА (13 мл) добавляли  $\text{Vos}_2\text{O}$  (1.94 г, 8.9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем добавляли  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Раствор промывали 10% раствором лимонной кислоты ( $3 \times 30$  мл) и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 30$  мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан– $\text{EtOAc}$  85 : 15).



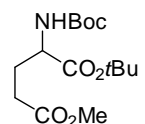
**трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метоксикарбонилпропионовой кислоты (64a).** Выход 1.82 г (74%).

Бесцветный порошок. Т. пл. 51.5–53.5 °С (лит. т. пл. 52–54 °С [401], 56–58 °С [402]).  $[\alpha]_D^{20} +17.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) {лит.  $[\alpha]_D^{20} +16.7$  ( $c$  0.026,  $\text{CHCl}_3$ ) [401]}. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.45 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.46 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 2.77 дд (1H, H-3В,  $J = 16.6, 5.0$ ); 2.95 дд (1H, H-3А,  $J = 16.6, 4.4$ ); 3.69 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 4.43–4.47 м (1H, H-2); 5.43 д (1H, NH,  $J = 7.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 27.87 (3С); 28.30 (3С); 36.98; 50.56; 51.79; 79.86; 82.31; 155.41; 169.95; 171.33. Найдено, %: С 55.46; Н 8.48; N 4.46.  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (303.36). Вычислено, %: С 55.43; Н 8.31; N 4.62.



**трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксикарбонилбутановой кислоты (64b).** Выход 2.21 г (86%). Бесцветный порошок. Т. пл. 63.5–65.0 °С (лит. Т. пл. 62–63.5 °С [402], 65–67 °С [403]).

$[\alpha]_D^{20} -28.5$  ( $c$  1.1,  $\text{MeOH}$ ) {лит.  $[\alpha]_D^{25} -25.0$  ( $c$  1.0,  $\text{MeOH}$ ) [402];  $-28.2$  ( $c$  1.52,  $\text{MeOH}$ ) [404]}. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 1.44 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.47 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.87–1.96 м (1H, H-3В); 2.11–2.20 м (1H, H-3А); 2.32–2.47 м (2H,  $2 \times \text{H-4}$ ); 3.68 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 4.18–4.23 м (1H, H-2); 5.07 д (1H, NH,  $J = 7.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 27.97 (3С); 28.11; 28.30 (3С); 30.11; 51.71; 53.40; 79.75; 82.17; 155.36; 171.29; 173.30. Найдено, %: С 56.92; Н 8.78; N 4.34.  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ . Вычислено, %: С 56.77; Н 8.57; N 4.41.

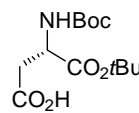


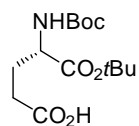
**трет-Бутиловый эфир (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксикарбонилбутановой кислоты (64b).** Скалемический образец. К

раствору гидрохлорида  $\gamma$ -метилового эфира (S)-глутаминовой кислоты (4.30 г, 21.76 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (4.57 г, 54.40 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}$  (22 мл) и 1,4-диоксана (44 мл) при 0 °С добавлен  $\text{Vos}_2\text{O}$  (5.70 г, 26.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин и далее при 20 °С в течение 20 ч, затем упаривали до половины объема. К раствору добавляли 5% раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 25$  мл). Водный слой подкисляли лимонной кислотой до pH 3–4 и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 100$  мл), сушили

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Полученный γ-метилловый эфир *N*-Вос-(*S*)-глутаминовой кислоты (4.21 г, 16.1 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0.20 г, 0.16 ммоль) растворяли в *трет*-бутаноле (22 мл) и добавляли раствор Вос<sub>2</sub>O (4.19 г, 19.3 ммоль) в *трет*-бутаноле (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч. Полученный темный раствор упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc от 95 : 5 к 80 : 20). Выход 2.71 г (41%). Бесцветное масло, затвердевающее при хранении. *Ee* 86%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –24.6 (*c* 1.0, MeOH). Найдено, %: С 56.97; Н 8.80; N 4.44. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub> (317.38). Вычислено, %: С 56.77; Н 8.57; N 4.41.

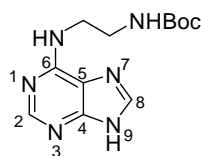
**α-трет-Бутиловые эфиры *N*<sup>α</sup>-трет-бутоксикарбонил-(*S*)-аминокислот **65a,b** (общая методика).** К раствору соответствующего Вос-диэфира **64a** или **64b** (6.9 ммоль) в ТГФ (38 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 0.2 н. LiOH (38 мл, 7.6 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 20 ч. Раствор упаривали до половины объема, добавляли 5% раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 15 мл). Водный слой подкисляли лимонной кислотой до pH 3-4, затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4 × 20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–EtOAc 85 : 15.

 **α-трет-Бутиловый эфир (*S*)-*N*-(трет-бутоксикарбонил)-аспарагиновой кислоты (**65a**).** Выход 1.52 г (76%). Бесцветный порошок. Т. пл. 109.0 °С (гексан–EtOAc) (лит. т. пл. 97-98 °С [405]; 98-100 °С [406]; 99-100 °С [407]; 104.8 °С [408]; 105-106 °С [409]; 106 °С [402]). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –23.9 (*c* 1.0, MeOH) {лит. [α]<sub>D</sub><sup>23.5</sup> –23.6 (*c* 1.5, MeOH) [410]}. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С) (конформеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 1.45 с (9H, *t*Bu (**A** и **B**)); 1.46 с (9H, *t*Bu (**A** и **B**)); 2.83 дд (1H, H-3В (**A** и **B**), *J* = 17.1, 4.1); 3.01 дд (1H, H-3А (**A** и **B**), *J* = 17.1, 4.2); 4.30 уш. с (0.2H, H-2 (**B**)); 4.43-4.48 м (0.8H, H-2 (**A**)); 5.45 д (0.8H, NH (**A**), *J* = 7.5); 5.93 уш. с (0.2 H, NH (**B**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С) (конформеры **A** и **B**): 27.83 (3С, **A** и **B**); 28.29 (3С, **A** и **B**); 36.85 (**A** и **B**); 50.36 (**A**); 51.73 (**B**); 80.11 (**A**); 81.33 (**B**); 82.56 (**A** и **B**); 155.51 (**A**); 155.84 (**B**); 169.58 (**B**); 169.78 (**A**); 174.74 (**B**); 176.25 (**A**). Найдено, %: С 53.76; Н 8.14; N 4.78. C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> (289.33). Вычислено, %: С 53.97; Н 8.01; N 4.84.

 **α-трет-Бутиловый эфир (*S*)-*N*-(трет-бутоксикарбонил)-глутаминовой кислоты (**65b**).** Выход 1.57 г (75%). Бесцветный порошок. Т. пл. 111-114 °С (гексан–EtOAc) (лит. Т. пл. 103.5-105.5 °С [411]; 102-105 °С

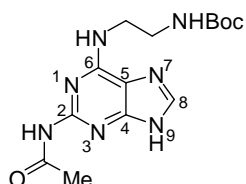
[412]; 108-111 °С [406]; 110-114 °С [402]).  $[\alpha]_D^{20} -30.6$  (с 1.0, MeOH)  $\{[\alpha]_D^{20} -27.5$  (с 0.6, MeOH) [406];  $-30.2$  (с 1.0, MeOH) [402]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С) (конформеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 1.45 с (9H, *t*Bu (**A** и **B**)); 1.47 с (9H, *t*Bu (**A** и **B**)); 1.86-1.94 м (1H, Н-3В (**A** и **B**)); 2.13-2.22 м (1H, Н-3А (**A** и **B**)); 2.37-2.52 м (2H, 2×Н-4 (**A** и **B**)); 4.01-4.11 м (0.2H, Н-2 (**B**)); 4.20-4.25 м (0.8H, Н-2 (**A**)); 5.16 д (0.8H, NH (**A**),  $J = 7.4$ ); 5.60 уш. с (0.2H, NH (**B**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С) (конформеры **A** и **B**): 27.40 (**B**); 27.99 (3С, **A** и **B**); 28.12 (**A**); 28.30 (3С, **A** и **B**); 30.15 (**A** и **B**); 53.30 (**A**); 54.77 (**B**); 80.05 (**A**); 81.09 (**B**); 82.20 (**B**); 82.42 (**A**); 155.62 (**A**); 155.98 (**B**); 170.99 (**B**); 171.28 (**A**); 177.46 (**B**); 177.80 (**A**). Найдено, %: С 55.27; Н 8.43; N 4.54.  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (303.36). Вычислено, %: С 55.43; Н 8.31; N 4.62.

**Соединения 66a,b (общая методика).** К раствору *N*-Вос-этилендиамина (2.09 г, 13.06 ммоль) в EtOH (45 мл) добавляли хлорпурин **53a** или **53c** (5.68 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч, затем охлаждали до 20 °С и выливали в воду (430 мл). Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 70 °С.



**6-[(2-*tert*-Бутоксикарбониламино)этил]аминопурин (66a).**

Выход 1.36 г (86%). Бесцветный порошок. Т. пл. 228 °С (разл.) (лит. т. пл. 225 °С [413]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 85 : 15): 1.30 с (1.35H, *t*Bu (**B**)); 1.36 с (7.65H, *t*Bu (**A**)); 3.17 м (2H,  $\text{CH}_2$  (**A** и **B**)); 3.52 уш. с (1.7H,  $\text{CH}_2$  (**A**)); 3.65-4.05 уш. с (0.3H,  $\text{CH}_2$  (**B**)); 6.49 с (0.15H, NH-6 (**B**)); 6.91 уш. с (0.85H, NH-6 (**A**)); 7.30 уш. с (0.15H, NHВос (**B**)); 7.59 уш. с (0.85H, NHВос (**A**)); 8.08 с (0.85 H, Н-8 (**A**)); 8.18 с (0.85H, Н-2 (**A**)); 8.19-8.25 уш. с (0.3H, Н-8 и Н-2 (**B**)); 12.00 уш. с (0.15H, Н-9 (**B**)); 12.90 уш. с (0.85H, Н-9 (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  аналогичен опубликованному [413]. Найдено, %: С 51.26; Н 6.58; N 30.08.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \times 0.1\text{H}_2\text{O}$  (280.12). Вычислено, %: С 51.45; Н 6.55; N 30.00.

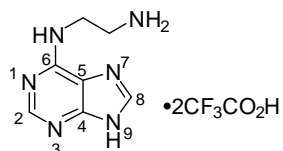


**2-Ацетамидо-6-[(2-*tert*-бутоксикарбониламино)этил]-**

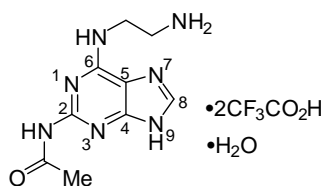
**аминопурин (66b).** Выход 1.64 г (86%). Бесцветный порошок. Т. пл. 258.5 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 9 : 1): 1.30 с (0.9H, *t*Bu (**B**)); 1.34 с (8.1H, *t*Bu (**A**)); 2.22 с (3H, Ac (**A** и **B**)); 3.18 м (2H,  $\text{CH}_2$  (**A** и **B**)); 3.45-3.55 м (2H,  $\text{CH}_2$  (**A** и **B**)); 6.89 с (1H, NH-6 (**A** и **B**)); 7.62 с (1H, NHВос (**A** и **B**)); 7.95 с (1H, Н-8 (**A** и **B**)); 9.76 с (1H, NH-2 (**A** и **B**)); 12.74 уш. с (1H, Н-9 (**A** и **B**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С):

24.61; 28.12 (3C); 38.0-41.0 (2C) (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 77.49; 115.75; 138.05; 150.31; 152.58; 154.34; 155.66; 169.35. Найдено, %: С 47.77; Н 6.20; N 28.21.  $C_{14}H_{21}N_7O_3 \times 0.8H_2O$  (349.78). Вычислено, %: С 48.07; Н 6.51; N 28.03.

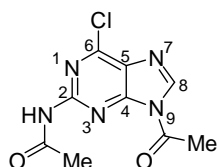
**Соединения 67a,b (общая методика).** Смесь соединения **66a** (или **66b**) (3.50 ммоль),  $CH_2Cl_2$  (12 мл) и  $CF_3CO_2H$  (12 мл) перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем упаривали. Остаток обрабатывали  $Et_2O$  (140 мл). Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 70 °С.



**6-(2-Аминоэтил)аминопурин (соль с трифторуксусной кислотой) (67a).** Выход 1.42 г (100%). Бесцветный порошок. Т. пл. 184-187 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 3.09 м (2H,  $CH_2$ ); 3.77 уш. с (2H,  $CH_2$ ); 7.89 с (3H,  $NH_3^+$ ); 8.21 с (1H, NH-6); 8.27 с (1H, H-8); 8.34 с (1H, H-2); сигнал H-9 в спектре не обнаруживается. Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 38.03; 38.53; 116.39 (к,  $J = 295.4$ ); 116.63; 141.03; 149.24; 150.34; 153.33; 158.55 (к,  $J = 33.9$ ). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 88.34 с ( $CF_3$ ). Найдено, %: С 32.22; Н 3.18; N 20.09; F 28.68.  $C_7H_{10}N_6 \times 2.1CF_3CO_2H$  (417.65). Вычислено, %: С 32.21; Н 2.92; N 20.12; F 28.66.

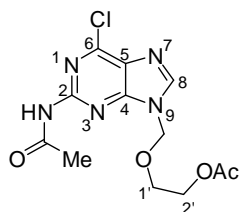


**6-(2-аминоэтил)амино-2-ацетамидопурин (соль с трифторуксусной кислотой) (67b).** Выход 1.67 г (99%). Бесцветный порошок. Т. пл. 218-221 °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 2.16 с (3H, Ac); 3.09 м (2H,  $CH_2$ ); 3.63 уш. с (2H,  $CH_2$ ); 8.02 с (3H,  $NH_3^+$ ); 8.14 с (1H, H-8); 8.26 с (1H, NH-6); 10.49 с (1H, NH-2), сигнал H-9 в спектре не обнаруживается. Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.22; 38.64; 39-40 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 114.30; 116.12 (к,  $J = 294.1$ ); 139.56; 149.78; 151.61; 154.15; 158.34 (к,  $J = 34.8$ ); 169.90. Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 88.22 с ( $CF_3$ ). Найдено, %: С 32.42; Н 3.56; N 19.93.  $C_9H_{13}N_7O \times 2CF_3CO_2H \times H_2O$  (481.31). Вычислено, %: С 32.44; Н 3.56; N 20.37.



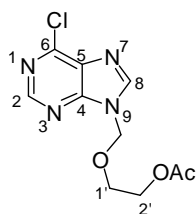
**2-Ацетамидо-9-ацетил-6-хлорпурин (53d).** Смесь 2-ацетамидо-6-хлорпурина (**53a**) (0.578 г, 2.73 ммоль), ДМАР (0.046 г, 0.37 ммоль) и  $Ac_2O$  (5.8 мл) перемешивали при 50-55 °С в течение 2 ч, затем при –0 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали. Осадок промывали  $Et_2O$  (30 мл), высушивали на воздухе, затем в вакууме при 55-60 °С. Выход 0.612 г (88%). Слегка желтоватый порошок. Т. пл. 211-214 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С):

2.21 с (3H, Ac); 2.92 с (3H, Ac); 8.92 с (1H, Н-8); 11.05 с (1H, NH-2). Найдено, %: С 42.34; Н 3.37; N 27.58; Cl 13.55. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (253.65). Вычислено, %: С 42.62; Н 3.18; N 27.61; Cl 13.98.



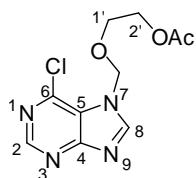
**2-Ацетамидо-9-[(2-ацетоксиэтокси)метил]-6-хлорпури́н (68a).**

Смесь соединения **53d** (0.81 г, 3.21 ммоль) и 1,4-диацетокси-2-оксабутана (1.41 г, 8.02 ммоль) термостатировали при 105 °С в течение 24 ч при периодическом перемешивании. Смесь охлаждали до 20 °С, добавляли MeOH (25 мл) и силикагель (10 г) и упаривали. Целевое соединения выделяли флеш-хроматографией (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 97 : 3) с последующей перекристаллизацией из EtOAc. Выход 0.63 г (59%). Белый порошок. Т. пл. 148-150 °С (лит. т. пл. 150-150.5 °С [414]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.93 с (3H, OAc); 2.20 с (3H, Ac); 3.77-3.79 м (2H, 2×Н-1'); 4.07-4.09 м (2H, 2×Н-2'); 5.62 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 8.66 с (1H, Н-8); 10.88 с (1H, NH-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 20.42; 24.48; 62.64; 67.32; 72.65; 127.08; 146.42; 149.15; 152.35; 153.00; 169.67; 170.10. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 327.1917 [M – e]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 327.0729.



**9-[(2-Ацетоксиэтокси)метил]-6-хлорпури́н (68b).** Соединение

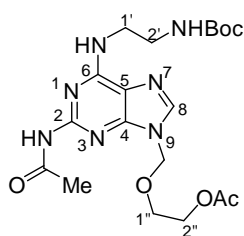
**53c** (0.72 г, 4.64 ммоль) и 1,4-диацетокси-2-оксабутан (2.45 г, 13.91 ммоль) тщательно смешивали с силикагелем (12 г). Полученный порошок нагревали в бытовой микроволновой печи: мощность 300 Вт, 4 интервала по 60 с (после каждого интервала смесь тщательно перемешивали стеклянной палочкой). Порошок сушили в вакууме. Целевое соединение выделяли флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 400 : 1 к 99 : 1) с последующей обработкой Et<sub>2</sub>O (15 мл). Выход 0.61 г (49%). Белый порошок. Т. пл. 94-95 °С (лит. т. пл. 96-97 °С [415]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.91 с (3H, OAc); 3.74-3.77 м (2H, 2×Н-1'); 4.06-4.08 м (2H, 2×Н-2'); 5.73 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 8.85 с (1H, Н-8); 8.86 с (1H, Н-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 20.44; 62.68; 67.26; 72.90; 130.85; 147.65; 149.24; 152.03; 152.12; 170.13. Найдено, %: С 44.16; Н 3.94; N 20.51. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (270.67). Вычислено, %: С 44.37; Н 4.10; N 20.70.



**7-[(2-Ацетоксиэтокси)метил]-6-хлорпури́н (68b').** Выделен в качестве побочного продукта при получении соединения **68b** (изомер, элюируемый вторым). Выход 0.035 г (3%). Бесцветный порошок. Т. пл.

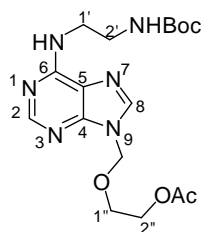
170-172 °С (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.94 с (3Н, ОАс); 3.80-3.82 м (2Н, 2×Н-1'); 4.10-4.12 м (2Н, 2×Н-2'); 5.83 с (2Н, NCH<sub>2</sub>O); 8.96 с (1Н, Н-8); 8.99 с (1Н, Н-2).

**Соединения 66с,d (общая методика).** К раствору *N*-Вос-этилендиамина (0.72 г, 4.51 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.94 мл, 6.76 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли хлорпурин **68a** или **68b** (2.25 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч, затем охлаждали до 20 °С и упаривали. Остаток растворяли в СНCl<sub>3</sub> (50 мл), раствор промывали 10% раствором лимонной кислоты (3 × 30 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 30 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 30 мл) и водой (30 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент СНCl<sub>3</sub>–MeOH 95 : 5).



**2-Ацетамидо-9-[(2-ацетоксиэтокси)метил]-6-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этил]аминопурин (66с).** Выход 0.67 г (66%).

Бесцветный порошок. Т. пл. 152-153 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 9 : 1): 1.29 с (0.9Н, *t*Bu (**B**)); 1.33 с (8.1Н, *t*Bu (**A**)); 1.94 с (s, 3Н, ОАс (**A** и **B**)); 2.26 с (3Н, Ас (**A** и **B**)); 3.16-3.20 м (2Н, 2×Н-1' (**A** и **B**)); 3.46-3.54 м (2Н, 2×Н-2' (**A** и **B**)); 3.69-3.73 м (2Н, 2×Н-1'' (**A** и **B**)); 4.05-4.09 м (2Н, 2×Н-2'' (**A** и **B**)); 5.49 с (2Н, NCH<sub>2</sub>O (**A** и **B**)); 6.46 с (0.1Н, NH-6 (**B**)); 6.89 уш. с (0.9Н, NH-6 (**A**)); 7.40-7.60 уш. с (0.1Н, NH-2' (**B**)); 7.81 с (0.9Н, NH-2' (**A**)); 8.15 с (1Н, Н-8 (**A** и **B**)); 9.88 с (1Н, NH-2 (**A** и **B**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 20.47; 24.76; 28.11 (3С); 39-40 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 40.73; 62.69; 66.83; 71.86; 77.47; 115.74; 140.14; 149.93; 153.17; 154.64; 155.67; 169.62; 170.15. Найдено, %: С 50.78; Н 6.53; N 21.34. С<sub>19</sub>Н<sub>29</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>6</sub> (451.48). Вычислено, %: С 50.55; Н 6.47; N 21.27.

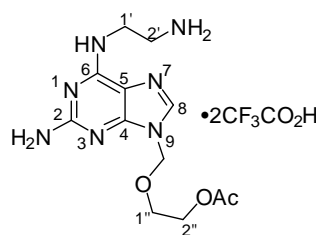


**9-[(2-Ацетоксиэтокси)метил]-6-[2-(*трет*-бутоксикарбонил-амино)этил]аминопурин (66d).** Выход 0.73 г (82%).

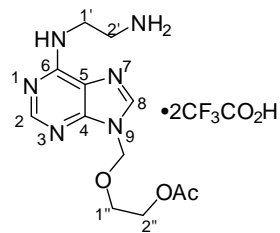
Бесцветный порошок. Т. пл. 113-115 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 9 : 1): 1.29 с (0.9Н, *t*Bu (**B**)); 1.36 с (8.1Н, *t*Bu (**A**)); 1.94 с (3Н, ОАс (**A** и **B**)); 3.15-3.19 м (2Н, 2×Н-1' (**A** и **B**)); 3.48-3.57 м (2Н, 2×Н-2' (**A** и **B**)); 3.68-3.72 м (2Н, 2×Н-1'' (**A** и **B**)); 4.05-4.08 м (2Н, 2×Н-2'' (**A** и **B**)); 5.58 с (2Н, NCH<sub>2</sub>O (**A** и **B**)); 6.49 с (0.1Н, NH-6 (**B**)); 6.91 уш. с (0.9Н, NH-6 (**A**)); 7.78 уш. с (1Н, NH-2' (**A** и **B**)); 8.25 с (1Н, Н-8 (**A** и **B**)); 8.29 с (1Н, Н-2 (**A** и **B**)).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.45; 28.15 (3С); 39-40 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 40.43; 62.68; 66.85; 71.97; 77.55; 118.90; 140.95; 148.99; 152.77; 154.53; 155.62; 170.12. Найдено, %: С 50.93; Н 6.73; N 20.97.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5 \times \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$  (400.44). Вычислено, %: С 50.99; Н 6.71; N 20.99.

**Соединения 67с,d (общая методика).** Раствор соединения **66с** (или **66d**) (0.90 ммоль) в  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (2.75 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1.5 ч, затем к реакционной смеси добавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  (70 мл) и оставляли при –20 °С на 72 ч. Осадок отделяли и сушили в вакууме. Соединения **67с,d** гигроскопичны, нестабильны при хранении и использовались свежеприготовленными.



**6-(2-Аминоэтил)амино-2-ацетамидо-9-[(2-ацетоксиэтокси)метил]пурин (соль с трифторуксусной кислотой) (67с).** Выход 0.40 г (96%). Бесцветное аморфное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.95 с (3Н, ОАс); 2.18 с (3Н, Ас); 3.10 уш. с (2Н, 2×Н-1'); 3.63 уш. с (2Н, 2×Н-2'); 3.70 с (2Н, 2×Н-1''); 4.08 с (2Н, 2×Н-2''); 5.52 с (2Н,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 8.06 с (3Н,  $\text{NH}_3^+$ ); 8.26 с (1Н, Н-8); 8.28 с (1Н, NH-6); 10.50 с (1Н, NH-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.48; 24.35; 38.63; 40.42; 62.65; 66.74; 72.10; 115.97 (к,  $J = 293.4$ ); 116.06; 140.91; 149.94; 152.64; 155.01; 158.26 (к,  $J = 35.2$ ); 169.68; 170.16. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 88.05 с ( $\text{CF}_3$ ).

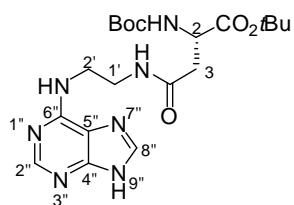


**6-(2-Аминоэтил)амино-9-[(2-ацетоксиэтокси)метил]пурин (соль с трифторуксусной кислотой) (67d).** Выход 0.46 г (97%). Бесцветное густое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.95 с (3Н, ОАс); 3.04-3.12 м (2Н, 2×Н-1'); 3.69-3.82 м (4Н, 2×Н-2' и 2×Н-1''); 4.06-4.08 м (2Н, 2×Н-2''); 5.60 с (2Н,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 7.84 уш. с (3Н,  $\text{NH}_3^+$ ); 7.99 с (1Н, NH-6); 8.31 с (1Н, Н-8); 8.36 с (1Н, Н-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 88.09 с ( $\text{CF}_3$ ).

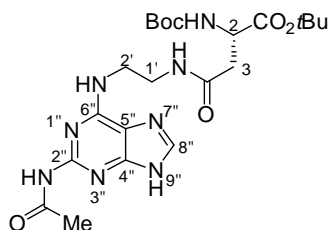
**Соединения 69а,b и 70а,b (общая методика).** К раствору соединения **65а** (или **65b**) (1.09 ммоль) и *N*-метилморфолина (0.12 мл, 1.09 ммоль) в ТГФ (7.1 мл), охлажденному до –10 °С, добавляли этилхлорформиат (0.11 мл, 1.09 ммоль). Смесь перемешивали при –10 °С в течение 30 мин, затем последовательно добавляли раствор  $\text{DIPEA}$  (0.62 мл, 3.83 ммоль) в ТГФ (5 мл) и раствор соединения **67а** (или **67b**) (0.91 ммоль) в воде (1.4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч,



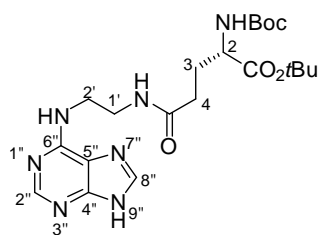
затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$  9 : 1). Фракции, содержащие целевые соединения с примесью третичного амина, оюединяли и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (нейтр.) (элюент  $\text{EtOAc}$ , затем  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$  от 99 : 1 к 8 : 2).



**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил- $N^{\omega}$ -[2-(пурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-аспарагина (69a).** Выход 0.28 г (67%). Бесцветный порошок. Т. пл. 198 °С (разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10.3$  (с 0.7, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.38 с (18H,  $2\times t\text{Bu}$ ); 2.43-2.55 м (2H,  $2\times\text{H-3}$ , перекрывание с сигналом ДМСО); 3.33 м (2H,  $2\times\text{H-2}'$ ); 3.65 м (2H,  $2\times\text{H-1}'$ ); 4.17-4.23 м (1H, H-2); 6.40 д (1H, NH-2,  $J = 7.2$ ); 7.07 уш. с (1H, NH-2'); 7.71 с (1H, NH-1'); 7.96 с (1H, H-8''); 8.17 с (1H, H-2''); 12.52 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 27.51 (3С); 28.08 (3С); 37.08; 38.65; 39-40 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 51.07; 78.09; 80.34; 118.81; 138.69; 149.48; 152.22; 154.38; 155.11; 169.26; 171.19. Найдено, %: С 52.02; Н 7.10; N 21.40.  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5 \times \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$  (461.52). Вычислено, %: С 52.05; Н 7.06; N 21.24.

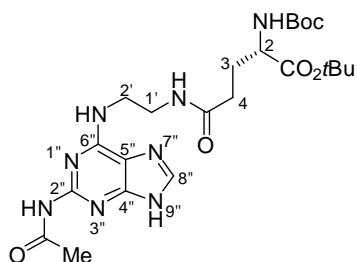


**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил- $N^{\omega}$ -[2-(2-ацетамидопурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-аспарагина (69b).** Выход 0.37 г (80%). Бесцветный порошок. Т. пл. 232-233 °С (разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.3$  (с 0.65, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.33 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.38 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 2.20 с (3H, Ac); 2.37 дд (1H, H-3B,  $J = 15.0, 7.5$ ); 2.44-2.50 м (1H, H-3A, перекрывание с сигналом ДМСО); 3.27 м (2H,  $2\times\text{H-2}'$ ); 3.52 уш. с (2H,  $2\times\text{H-1}'$ ); 4.03-4.19 м (1H, H-2); 6.97 д (1H, NH-2,  $J = 8.1$ ); 7.71 уш. с (1H, NH-2'); 7.96 с (1H, H-8''); 8.10 м (1H, NH-1'); 9.89 с (1H, NH-2''); 12.77 с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.52; 27.48 (3С); 28.08 (3С); 36.98; 39-40 (2С, перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 51.09; 78.08; 80.29; 115.78; 138.07; 150.30; 152.54; 154.50; 155.11; 168.98; 169.27; 170.81. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 507.2676  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_6$ . Вычислено,  $m/z$ : 507.2674.



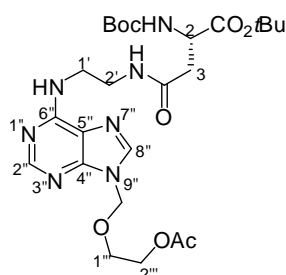
**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил- $N^{\omega}$ -[2-(пурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-глутамина (70a).** Выход 0.37 г (88%). Бесцветный порошок. Т. пл. 146-148 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -9.0$  (с 0.7, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.38 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.40 с (9H,  $t\text{Bu}$ ); 1.74-1.83 м (1H, H-3B); 1.87-1.96 м (1H,

H-3A); 2.16 т (2H, 2×H-4,  $J = 7.7$ ); 3.33 м (2H, 2×H-2'); 3.65 м (2H, 2×H-1'); 3.83 ддд (1H, H-2,  $J = 8.3, 8.2, 5.4$ ); 6.48 д (1H, NH-2,  $J = 5.4$ ); 7.07 уш. с (1H, NH-2'), 7.60 уш. с (1H, NH-1'); 7.97 с (1H, H-8''); 8.16 с (1H, H-2''); 12.40 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 26.51; 27.58 (3С); 28.12 (3С); 31.67; 38.52; 39-40 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 53.95; 77.96; 80.19; 118.77; 138.66; 149.47; 152.21; 154.40; 155.42; 171.47; 171.50. Найдено, %: С 53.60; Н 7.27; N 20.86.  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5 \times \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$  (469.54). Вычислено, %: С 53.72; Н 7.23; N 20.88.



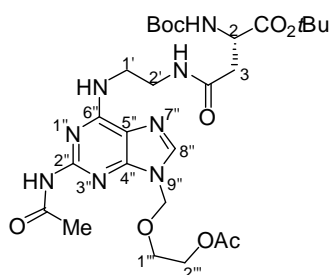
**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил- $N^{\omega}$ -[2-(2-ацетамидопурин-6-ил)аминоэтил]-(*S*)-глутамина (70b).** Выход 0.34 г (72%). Бесцветный порошок. Т. пл. 230 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} -7.9$  ( $c$  0.6, ДМСО). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.37 с (9H, *t*Bu); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.72-1.81 м (1H, H-3В); 1.85-1.94 м (1H, H-3А); 2.15 т (2H, 2×H-4,  $J = 7.5$ ); 2.25 с (3H, Ac); 3.33 м (2H, 2×H-2'); 3.62 м (2H, 2×H-1'); 3.82 ддд (1H, H-2,  $J = 8.1, 8.0, 5.4$ ); 6.45 д (1H, NH-2,  $J = 6.5$ ); 7.14 уш. с (1H, NH-2'); 7.62 уш. с (1H, NH-1'); 7.84 с (1H, H-8''); 9.14 с (1H, NH-2''); 12.17 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.53; 26.51; 27.57 (3С); 28.11 (3С); 31.56; 39-40 (2С, перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 53.95; 77.95; 80.16; 115.76; 138.01; 150.28; 152.56; 154.49; 155.40; 169.22; 171.50 (2С). Найдено, %: С 52.86; Н 7.08; N 21.26.  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_6$  (520.59). Вычислено, %: С 53.06; Н 6.97; N 21.52.

**Соединения 69с,d и 70с,d (общая методика).** К раствору соединения **65a** (или **65b**) (0.36 ммоль) и *N*-метилморфолина (40 мкл, 0.36 ммоль) в ТГФ (4 мл), охлажденному до  $-10$  °С, добавляли этилхлорформиат (34 мкл, 0.36 ммоль). Смесь перемешивали при  $-10$  °С в течение 30 мин, затем последовательно добавляли раствор DIPEA (0.22 мл, 1.26 ммоль) и соединения **67c** (или **67d**) (0.30 ммоль) в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–MeOH 96 : 4) с последующей промывкой смесью гексан–Et<sub>2</sub>O 2 : 1.



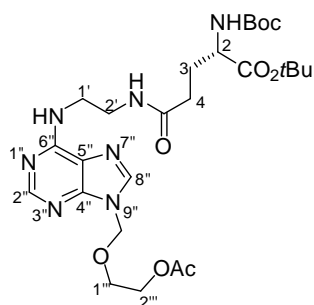
**трет-Бутиловый эфир  $N^{\omega}$ -{2-[9-(2-ацетоксиэтоксиметил)-пурин-6-ил]аминоэтил}- $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил-(*S*)-аспарагина (69с).** Выход 0.16 г (93%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} -13.3$  ( $c$  0.6, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,

ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.38 с (18H, 2×*t*Bu); 1.92 с (3H, OAc); 2.42-2.56 уш. м (2H, 2×H-3, перекрывание с сигналом ДМСО); 3.33 м (2H, 2×H-2'); 3.66 м (2H, 2×H-1'); 3.74 м (2H, 2×H-1'''); 4.07-4.10 м (2H, 2×H-2'''); 4.17-4.22 м (1H, H-2); 5.57 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 6.43 уш. с (1H, NH-2); 7.29 с (1H, NH-2'); 7.72 с (1H, NH-1'); 8.17 с (1H, H-8''); 8.23 с (1H, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.45; 27.50 (3С); 27.89; 28.08 (3С); 37.07; 38.47; 51.05; 62.67; 66.84; 71.96; 78.09; 80.33; 118.91; 140.98; 148.97; 152.76; 154.49; 155.09; 169.26; 170.12; 170.77. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 566.2940 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, *m/z*: 566.2933.



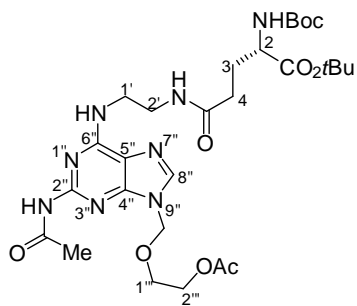
**трет-Бутиловый эфир N<sup>ω</sup>-{2-[2-ацетидамо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-N<sup>α</sup>-трет-бутоксикарбонил-(S)-аспарагина (69d).** Выход 0.117 г (72%). Бесцветный аморфный порошок. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –8.6 (с 0.9, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.36 с (9H, *t*Bu);

1.37 с (9H, *t*Bu); 1.93 с (3H, OAc); 2.27 с (3H, Ac); 2.44-2.52 м (2H, 2×H-3, перекрывание с сигналом ДМСО); 3.32-3.35 м (2H, 2×H-2'); 3.61-3.65 м (2H, 2×H-1'); 3.74-3.76 м (2H, 2×H-1'''); 4.08-4.10 м (2H, 2×H-2'''); 4.16-4.20 м (1H, H-2); 5.49 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 6.39-6.43 м (1H, NH-2); 7.34-7.38 м (1H, NH-2'); 7.77 уш. с (1H, NH-1'); 8.04 с (1H, H-8''); 9.32 с (1H, NH-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.43; 24.59; 27.43 (3С); 28.04 (3С); 36.93; 39-40 (2С, перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 51.03; 62.65; 66.76; 71.85; 78.03; 80.23; 115.75; 140.22; 149.88; 153.02; 154.67; 155.06; 169.24; 169.48; 170.10; 170.76. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 645.2969 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>9</sub>. Вычислено, *m/z*: 645.2967.



**трет-Бутиловый эфир N<sup>ω</sup>-{2-[9-(2-ацетоксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-N<sup>α</sup>-трет-бутоксикарбонил-(S)-глутамина (70c).** Выход 0.16 г (91%). Бесцветный аморфный порошок. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –6.5 (с 0.7, ДМСО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.38 с (9H, *t*Bu); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.74-1.82 м (1H, H-3B); 1.88-1.95 м (1H, H-3A); 1.92 с (3H, OAc); 2.14-2.17 м (2H, 2×H-4); 3.33 м (2H, 2×H-2'); 3.66 м (2H, 2×H-1'); 3.74 м (2H, 2×H-1'''); 3.82 ддд (1H, H-2, *J* = 8.1, 8.1, 5.4); 4.09 м (2H, 2×H-2'''); 5.57 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 6.50 уш. с (1H, NH-2); 7.29 с (1H, NH-2'); 7.61 уш. с (1H, NH-1'); 8.17 с (1H, H-8''); 8.22 с (1H, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 20.45; 25.90; 27.58 (3С); 28.12 (3С); 31.66; 38.38; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 53.94; 62.68; 66.86; 71.97; 77.96; 80.20;

118.88; 140.96; 149.01; 152.77; 154.54; 155.42; 170.13; 171.49 (2C). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 580.3085 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 580.3089.



**трет-Бутиловый эфир N<sup>0</sup>-{2-[2-ацетиламино-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-N<sup>α</sup>-трет-**

**бутоксикарбонил-(S)-глутамин (70d).** Выход 0.128 г (67%).

Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20}$  –5.3 (*c* 0.5, ДМСО).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.37 с (9H, *t*Bu);

1.39 с (9H, *t*Bu); 1.72-1.80 м (1H, H-3В); 1.86-1.93 м (1H, H-3А);

1.93 с (3H, OAc); 2.14 т (2H, 2×H-4, *J* = 7.6); 2.27 с (3H, Ac); 3.32-3.35 м (2H, 2×H-2'');

3.61-3.64 м (2H, 2×H-1''); 3.74-3.76 м (2H, 2×H-1'''); 3.81 ддд (1H, H-2, *J* = 8.2, 8.1, 5.4);

4.08-4.10 м (2H, 2×H-2'''); 5.49 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 6.42-6.52 уш. с (1H, NH-2); 7.33-7.37 с

(1H, NH-2''); 7.63 уш. с (1H, NH-1''); 8.04 с (1H, H-8''); 9.29 с (1H, NH-2''). Спектр ЯМР

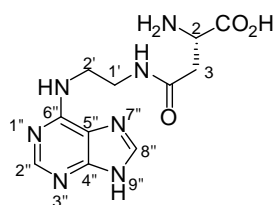
<sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 20.47; 24.67; 26.50; 27.57 (3C); 28.12 (3C); 31.55; 38-40

(2C, перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 53.95; 62.70; 66.81; 71.89; 77.96; 80.16; 115.76;

140.23; 149.93; 153.09; 154.69; 155.41; 169.52; 170.16; 171.52 (2C). HRMS (ESI): найдено,

$m/z$ : 637.3302 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 637.3304.

**Соединения 71a,b и 72a,b (общая методика).** Смесь подходящего соединения **69** или **70** (0.77 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.7 мл) и CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (7.7 мл) перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем упаривали. К остатку добавляли Et<sub>2</sub>O (60 мл) и оставляли при 4 °С на ночь. Осадок отфильтровывали, получая целевое соединение в виде соли с CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. Соль растворяли в воде (10 мл), добавляли 2 н. NaOH (0.77 мл). Раствор упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH–AcOH 6 : 4 : 0.5 (50 мл), CHCl<sub>3</sub>–MeOH 6 : 4 (20 мл), MeOH (150 мл), MeOH–H<sub>2</sub>O 6 : 4 (далее)).



**N<sup>0</sup>-[2-(Пурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-аспарагин (71a).** Выход

0.119 г (78%). Бесцветный порошок. Т. пл. 232-233 °С (разл.).

$[\alpha]_D^{20}$  –5.9 (*c* 0.3, H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С)

(таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 3.03 дд (1H, H-3В (**A** и

**B**), *J* = 16.9, 4.2); 3.08 дд (1H, H-3А (**A** и **B**), *J* = 16.9, 5.3); 3.57-3.68 м (2H, 2×H-2' (**A** и

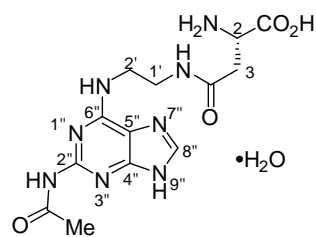
**B**)); 3.87-3.91 м (1.6H, 2×H-1' (**A**)), 3.95-4.20 уш. с (0.4H, 2×H-1' (**B**)); 4.40-4.42 м (1H, H-

2); 8.44-8.57 уш. с (0.2H, H-8' (**B**)); 8.63 с (1H, H-2' (**A** и **B**)); 8.79 с (0.8H, H-8' (**A**)).

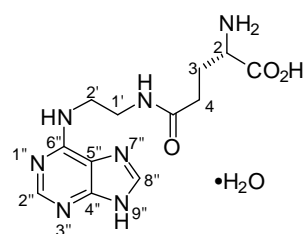
Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С): 36.92; 40.67; 45.30; 52.16; 115.12; 145.77;

148.49; 149.19; 152.86; 173.23; 173.77. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 294.1306 [M + H]<sup>+</sup>.

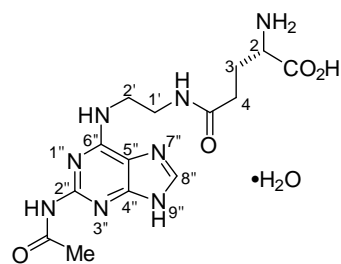
C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 294.1309.



**N<sup>O</sup>-[2-(2-Ацетамидопурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-аспарагин (71b)**. Выход 0.174 г (61%). Светло-серый порошок. Т. пл. 250-253 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +20.6$  (с 0.3, 1 н. НСl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 85 : 15): 2.09 с (0.45Н, Ас (**B**)); 2.35 с (2.55Н, Ас (**A**)); 2.98 дд (0.85Н, Н-3В (**A**), *J* = 17.0, 5.0); 2.99-3.02 м (0.15Н, Н-3В (**B**)); 3.03 дд (0.85Н, Н-3А (**A**), *J* = 17.0, 5.8); 3.06 дд (0.15Н, Н-3А (**B**), *J* = 16.9, 6.0); 3.49-3.65 м (2Н, 2×Н-2' (**A** и **B**)); 3.78-3.88 м (2Н, 2×Н-1' (**A** и **B**)); 4.38 м (1Н, Н-2 (**A** и **B**)); 8.48 с (0.85Н, Н-8'' (**A**)); 8.77 с (0.15Н, Н-8'' (**B**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С): 23.12; 37.01; 41.05; 43.13; 52.15; 108.23; 141.82; 145.74; 154.99; 156.54; 173.40; 173.64; 179.24. Найдено, %: С 41.94; Н 5.20; N 30.16. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>×1.15H<sub>2</sub>O (371.06). Вычислено, %: С 42.08; Н 5.51; N 30.20.



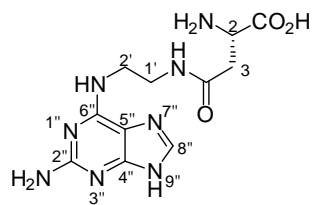
**N<sup>O</sup>-[2-(Пурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-глутамин (72a)**. Выход 0.105 г (76%). Бесцветный порошок. Т. пл. 208-212 °С.  $[\alpha]_D^{20} +3.7$  (с 0.5, H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 75 : 25): 2.08-2.25 м (2Н, 2×Н-3 (**A** и **B**)); 2.36-2.57 м (2Н, 2×Н-4 (**A** и **B**)); 3.55-3.63 м (2Н, 2×Н-2' (**A** и **B**)); 3.84-3.92 м (1.5Н, 2×Н-1' (**A**)); 4.09-4.12 м (1Н, Н-2 (**A** и **B**)); 4.18 уш. с (0.5Н, 2×Н-1' (**B**)); 8.44 уш. с (0.5Н, Н-2'' и Н-8'' (**B**)); 8.50 с (0.75Н, Н-8'' (**A**)); 8.58 с (0.75Н, Н-2'' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С): 28.15; 33.74; 40.84; 43.81; 54.79; 116.30; 146.23; 148.60; 148.91; 153.86; 173.86; 177.32. Найдено, %: С 44.29; Н 5.90; N 29.84. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>×H<sub>2</sub>O (325.33). Вычислено, %: С 44.30; Н 5.89; N 30.14.



**N<sup>O</sup>-[2-(2-Ацетамидопурин-6-ил)аминоэтил]-(S)-глутамин (72b)**. Выход 0.174 г (79%). Бесцветный порошок. Т. пл. 248-250 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +11.1$  (с 0.3, 1 н. НСl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С): 2.11-2.24 м (2Н, 2×Н-3); 2.36 с (3Н, Ас); 2.41-2.53 м (2Н, 2×Н-4); 3.51-3.59 м (2Н, 2×Н-2'); 3.82-3.84 м (2Н, 2×Н-1'); 4.10 т (1Н, Н-2, *J* = 6.5); 8.42 с (1Н, Н-8''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С): 23.09; 28.18; 33.79; 41.09; 43.08; 54.80; 108.02; 141.57; 145.37; 154.90; 156.50; 173.82; 177.21; 179.20. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 387.1502 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 387.1500.

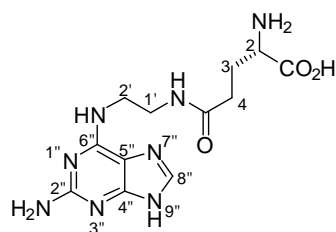
**Соединения 71с и 72с (общая методика)**. Раствор соединения **71b** (или **72b**)

(0.71 ммоль) в 1 н. NaOH (5.7 мл) перемешивали при 20 °С в течение 72 ч. К реакционной смеси добавляли 4 н. HCl (0.9 мл), раствор упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH–AcOH 6 : 4 : 0.5 (50 мл), CHCl<sub>3</sub>–MeOH 6 : 4 (20 мл), MeOH (далее)).



***N*<sup>9</sup>-[2-(2-Аминопурин-6-ил)аминоэтил]-(*S*)-аспарагин**

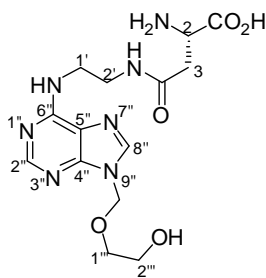
**(71c).** Выход 0.186 г (85%). Бесцветный порошок. Т. пл. 268–271 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +33.8$  (*c* 0.4, 1 н. HCl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °С): 2.64 дд (1H, H-3В, *J* = 16.0, 7.8); 2.77 дд (1H, H-3А, *J* = 16.0, 4.5); 3.42–3.53 м (2H, 2×H-2'); 3.63–3.72 м (2H, 2×H-1'); 3.84 дд (1H, H-2, *J* = 7.8, 4.5); 7.81 с (1H, H-8''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °С): 39.65; 41.88; 42.37; 54.75; 114.39; 140.90; 154.30; 157.71; 162.83; 175.27; 178.14. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 309.1422 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 309.1418.



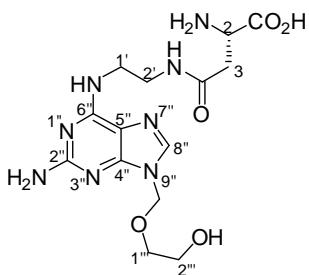
***N*<sup>9</sup>-[2-(2-Аминопурин-6-ил)аминоэтил]-(*S*)-глутамин**

**(72c).** Выход 0.108 г (47%). Бесцветный порошок. Т. пл. 221–223 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +8.9$  (*c* 0.4, 1 н. HCl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С) (таутомеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 9 : 1): 2.13–2.25 м (2H, 2×H-3 (**A** и **B**)); 2.43–2.55 м (2H, 2×H-4 (**A** и **B**)); 3.37–3.40 м (0.2H, 2×H-2' (**B**)); 3.48–3.57 м (1.8H, 2×H-2' (**A**)); 3.76–3.85 м (1.8H, 2×H-1' (**A**)); 3.86–3.97 м (0.1H, H-2 (**B**)); 3.98–4.00 м (0.2H, 2×H-1' (**B**)); 4.11 т (0.9H, H-2 (**A**), *J* = 6.5); 8.52 с (0.1H, H-8' (**B**)); 8.60 с (0.9H, H-8' (**A**)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °С): 28.21; 33.82; 41.15; 43.05; 54.83; 108.19; 141.82; 142.42; 145.69; 155.04; 156.51; 173.86; 177.23. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 323.1577 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 323.1575.

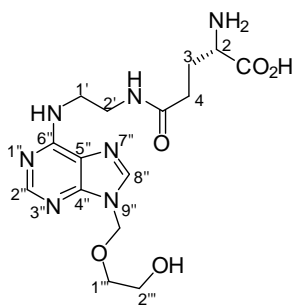
**Соединения 73a,b и 74a,b (общая методика).** Смесь подходящего соединения **69** или **70** (0.5 ммоль) и CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (2.3 мл, 30.0 ммоль) перемешивали при 20 °С в течение 1.5 ч, затем добавляли Et<sub>2</sub>O (45 мл) и оставляли при 4 °С на ночь. Осадок отфильтровывали, получая целевое соединение в виде соли с CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. Соль растворяли в 1 н. NaOH (5 мл), раствор перемешивали при 20 °С в течение 24 ч (соединения **73a**, **74a**) или 72 ч (соединения **74b**, **74b**), затем добавляли AcOH до нейтрального pH и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH–AcOH 8 : 2 : 0.5 (50 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 6 : 4 (20 мл), MeOH (далее)) с последующей перекристаллизацией из смеси EtOH–H<sub>2</sub>O.



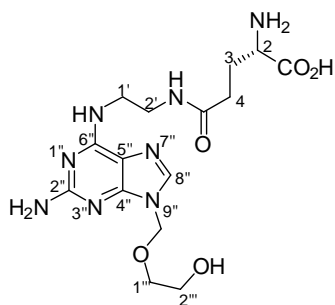
***N*<sup>9</sup>-{2-[9-(2-Гидроксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-*(S)*-аспарагин (73a).** Выход 0.13 г (70%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.5$  (*c* 0.5, H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °C): 2.79 дд (1H, H-3B, *J* = 16.5, 7.7); 2.88 дд (1H, H-3A, *J* = 16.5, 4.4); 3.46-3.57 м (2H, 2×H-2''); 3.62-3.77 м (6H, 2×H-1', 2×H-1''' и 2×H-2'''); 3.98 дд (1H, H-2, *J* = 7.7, 4.4); 5.66 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 8.20 с (1H, H-8''); 8.22 с (1H, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °C): 37.89; 41.48; 42.76; 54.19; 62.92; 73.02; 75.76; 121.46; 144.73; 150.91; 155.50; 157.37; 174.69; 175.87. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 368.1677 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 368.1678.



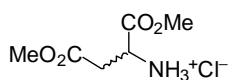
***N*<sup>9</sup>-{2-[2-Амино-9-(2-гидроксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-*(S)*-аспарагин (73b).** Выход 0.136 г (63%). Бесцветный порошок. Т. пл. 235-237 °C (разл.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.8$  (*c* 0.4, H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °C): 2.77 дд (1H, H-3B, *J* = 16.4, 7.7); 2.86 дд (1H, H-3A, *J* = 16.4, 4.4); 3.43-3.54 м (2H, 2×H-2''); 3.60-3.76 м (6H, 2×H-1', 2×H-1''' и 2×H-2'''); 3.98 дд (1H, H-2, *J* = 7.7, 4.4); 5.50 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 7.90 с (1H, H-8''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °C): 37.87; 41.84; 42.42; 54.19; 62.95; 72.71; 75.40; 115.87; 142.23; 153.04; 157.98; 162.84; 174.68; 175.83. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 383.1782 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 383.1786.



***N*<sup>9</sup>-{2-[9-(2-Гидроксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-*(S)*-глутамин (74a).** Выход 0.105 г (55%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +5.1$  (*c* 0.6, H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °C): 1.66-1.82 м (2H, 2×H-3); 2.19-2.23 м (2H, 2×H-4); 3.21-3.25 м (1H, H-2); 3.49-3.51 м (2H, 2×H-2''); 3.60-3.90 м (6H, 2×H-1', 2×H-1''' и 2×H-2'''); 5.67 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 8.22 с (1H, H-8''); 8.24 с (1H, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °C) (таутомеры **A** и **B**): 27.51 (**B**); 28.15 (**A**); 32.11 (**B**); 33.70 (**A**); 40.24 (**A**); 41.59 (**B**); 44.35 (**A**); 46.19 (**A**); 54.79 (**A**); 57.03 (**B**); 62.85 (**A** и **B**); 73.47 (**A** и **B**); 76.49 (**A** и **B**); 121.48 (уш. с, **A** и **B**); 147.17 (**A** и **B**); 147.60 (**A** и **B**); 149.69 (**A** и **B**); 152.00 (уш. с, **A** и **B**); 173.94 (**A** и **B**); 177.51 (уш. с, **A** и **B**). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 404.1652 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 404.1653.

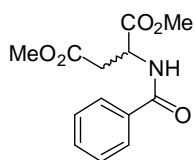


**$N^{\omega}$ -{2-[2-Амино-9-(2-гидроксиэтоксиметил)пурин-6-ил]аминоэтил}-(*S*)-глутамин (74b).** Выход 0.113 г (57%). Бесцветный порошок. Т. пл. 192-195 °С.  $[\alpha]_D^{20} +2.9$  ( $c$  0.73, H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °С): 1.97-2.07 м (2H, 2×H-3); 2.28-2.39 м (2H, 2×H-4); 3.48 т (2H, 2×H-2',  $J = 5.6$ ); 3.63-3.78 м (7H, H-2, 2×H-1', 2×H-1''' и 2×H-2'''); 5.51 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 7.92 с (1H, H-8''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, D<sub>2</sub>O, 25 °С): 29.06; 34.33; 41.89; 42.40; 56.88; 62.94; 72.74; 75.47; 115.85; 142.37; 152.73; 157.85; 162.47; 176.53; 177.67. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 419.1765 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 419.1762.



**Диметиловый эфир (*RS*)-аспарагиновой кислоты гидрохлорид.** К смеси (*RS*)-аспарагиновой кислоты (0.56 г, 4.21 ммоль)

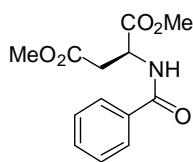
и MeOH (21 мл) при –5-0 °С добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (0.92 мл, 12.63 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, при 20 °С в течение 10 мин и при 50 °С в течение 3 ч, затем упаривали. К остатку добавляли Et<sub>2</sub>O (40 мл) и оставляли при –20 °С на ночь. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и KOH. Выход 0.82 г (99%). Бесцветный порошок. Т. пл. 113.0-114.5 °С (лит. т. пл. 111-114 °С [416]; 116 °С [417]). Спектры ЯМР идентичны опубликованным ранее для (*S*)-энантиомера [345]. Найдено, %: С 35.83; Н 6.17; N 7.11. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>×1.1HCl (201.26). Вычислено, %: С 35.81; Н 6.06; N 6.96.



**Диметиловый эфир *N*-бензоил-(*RS*)-аспарагиновой кислоты [(*RS*)-75].** К смеси гидрохлорида диметилового эфира (*RS*)-аспарагиновой кислоты (353 мг, 1.78 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) и NEt<sub>3</sub> (0.99 мл, 7.14 ммоль)

при 0 °С добавляли бензоилхлорид (0.31 мл, 2.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, затем добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). Раствор последовательно промывали 1 н. HCl (3 × 12 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 12 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 12 мл) и водой (12 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент гексан–EtOAc 6 : 4). Выход 0.42 г (89%). Бесцветный порошок. Т. пл. 84.8-85.5 °С (лит. т. пл. 83.5 °С [418]). ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2):  $\tau_{(R)-75}$  28.3 мин,  $\tau_{(S)-75}$  30.9 мин. Спектры ЯМР идентичны опубликованным ранее для соединения (*S*)-75 [419]. Найдено, %: С 58.92; Н 5.72; N 5.30. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (265.26). Вычислено, %: С 58.86; Н 5.70; N 5.28.

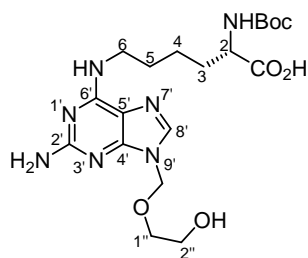




**Диметиловый эфир *N*-бензоил-(*S*)-аспарагиновой кислоты [(*S*)-75].** Получали аналогично соединению (*RS*)-75, исходя из гидрохлорида диметилового эфира (*S*)-аспарагиновой кислоты (144 мг, 0.73 ммоль),  $\text{NEt}_3$  (0.41 мл, 2.92 ммоль) и бензоилхлорида (0.13 мл, 1.10 ммоль). Выход 0.16 г (80%). Бесцветный порошок. Т. пл. 97 °С (лит. т. пл. 94-95 °С [420]; 92.5 °С [421]). *Ee* 100%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-МеОН 20 : 0.8 : 0.2):  $\tau$  30.9 мин. Спектры ЯМР идентичны опубликованным ранее [419]. Найдено, %: С 59.02; Н 5.67; N 5.22.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (265.26). Вычислено, %: С 58.86; Н 5.70; N 5.28.

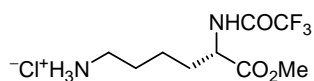
**Кислотный гидролиз соединения 71а.** Раствор соединения 71а (в виде соли с  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) (0.096 г, 0.185 ммоль) в 6 н.  $\text{HCl}$  (13.6 мл), содержащей 0.1% фенола, термостатировали в запаянной ампуле при 110-115 °С в течение 24 ч. Раствор упаривали, остаток сушили в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  (2.5 мл) и при –5 °С добавляли  $\text{SOCl}_2$  (135 мкл, 1.85 ммоль). Смесь перемешивали при –5-0 °С в течение 15 мин, при 20 °С в течение 10 мин и при 50 °С в течение 3 ч, затем упаривали; остаток сушили в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и  $\text{KOH}$ . К остатку добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и  $\text{NEt}_3$  (0.27 мл, 1.94 ммоль), затем при 0 °С добавляли бензоилхлорид (86 мкл, 0.74 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, затем добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл). Раствор последовательно промывали 1 н.  $\text{HCl}$  (3 × 12 мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (2 × 12 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 12 мл) и водой (2 × 12 мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент гексан- $\text{EtOAc}$  6 : 4), получая соединение (*S*)-75. Выход 0.04 г (75%). Бесцветный порошок. Т. пл. 88-89 °С. *Ee* 95.5%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-МеОН 20 : 0.8 : 0.2):  $\tau_{(S)-75}$  30.9 мин ( $\tau_{(R)-75}$  28.3 мин). Спектры ЯМР идентичны опубликованным ранее [419].

Обработка (*S*)-аспарагиновой кислоты (77 мг, 0.58 ммоль) в условиях кислотного гидролиза соединения 71а приводила к соединению (*S*)-75 (145 мг, 95%). Т. пл. 92 °С. *Ee* 94.8%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-МеОН 20 : 0.8 : 0.2):  $\tau_{(S)-75}$  30.9 мин ( $\tau_{(R)-75}$  28.3 мин).



**$N^{\omega}$ -[2-Амино-9-(2-гидроксиэтоксиметил)пурин-6-ил]- $N^{\alpha}$ -*трет*-бутоксикарбонил-(*S*)-лизин (76а).** К суспензии соединения 68а (0.28 г, 0.87 ммоль) и  $\text{Boc-Lys-OH}$  (0.43 г, 1.74 ммоль) в бутаноле (20 мл) добавляли  $\text{NEt}_3$  (0.36 мл, 2.60 ммоль).

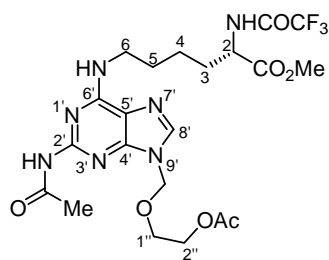
Смесь перемешивали при 90 °С в течение 7.5 ч, охлаждали до 20 °С, затем промывали 10% раствором лимонной кислоты (3 × 15 мл) и насыщенным раствором NaCl (6 × 15 мл). Органический слой упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–EtOH 85 : 15). Полученное аморфное вещество растворяли в смеси EtOH (0.5 мл) и 1 н. NaOH (3.3 мл). Смесь перемешивали в течение 20 °С в течение 72 ч, затем подкисляли лимонной кислотой до pH 4 и экстрагировали бутанолом (3 × 15 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (5 × 15 мл) и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–EtOH 8 : 2). Выход 0.16 г (65%). Желтоватый порошок. Т. пл. 113-116 °С.  $[\alpha]_{365}^{20} +12.8$  (с 0.2, MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.31-1.37 м (2H, 2×H-4); 1.37 с (9H, *t*Bu); 1.50-1.70 м (4H, 2×H-3 и 2×H-5); 3.43-3.49 м (6H, 2×H-6, 2×H-1" и 2×H-2"); 3.82-3.88 м (1H, H-2); 4.69 уш. с (1H, OH-2"); 5.39 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 6.06 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.06 д (1H, NH-2, *J* = 8.0); 7.45 с (1H, NH-6); 7.89 с (1H, H-8"); 12.39 с (1H, CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 22.94; 28.14 (3C); 28.60; 30.44; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 53.42; 59.87; 70.32; 71.90; 77.88; 112.73; 137.81; 150.59; 154.09; 155.53; 159.54; 174.15. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 454.2408 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, *m/z*: 454.2409.



**Метилловый эфир N<sup>α</sup>-трифторацетил-(S)-лизина гидрохлорид (TFA-Lys-OMe×HCl).** К суспензии H-Lys(Cbz)-OH

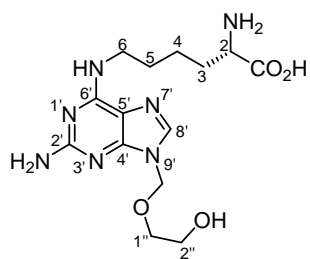
(1.00 г, 3.57 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при –5 °С добавляли трифторуксусный ангидрид (0.60 мл, 4.28 ммоль). Смесь перемешивали при –5 °С в течение 2 ч, затем при 20 °С в течение 24 ч. Раствор упаривали. Остаток растворяли в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (20 мл) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток сушили до постоянной массы, затем растворяли в MeOH (16 мл). К полученному раствору при –5 °С добавляли SOCl<sub>2</sub> (0.52 мл, 7.14 ммоль). Смесь перемешивали при –5 °С в течение 20 мин, при 20 °С в течение 24 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 85 : 15). Выход 0.54 г (52%). Слегка желтоватый порошок. Т. пл. 98-100 °С.  $[\alpha]_{D}^{25} -27.2$  (с 0.5, H<sub>2</sub>O); –24.3 (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.30-1.41 м (2H, 2×H-4); 1.50-1.62 м (2H, 2×H-5); 1.72-1.86 м (2H, 2×H-3); 2.72-2.78 м (2H, 2×H-6); 3.68 с (3H, OMe); 4.33 ддд (1H, H-2, *J* = 9.6, 7.5, 5.0); 7.91 с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9.87 д (1H, NH-2, *J* = 7.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 22.36; 26.27; 29.15; 38.23; 52.31; 52.50;

115.71 (к,  $J = 288$ ); 156.62 (к,  $J = 36.9$ ); 170.86. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 88.54 с ( $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 36.99; Н 5.47; N 9.61; Cl 11.95.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$  (292.68). Вычислено, %: С 36.93; Н 5.51; N 9.57; Cl 12.11.



**Метилловый эфир  $N^{\alpha}$ -[2-ацетиамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)пурин-6-ил]- $N^{\alpha}$ -трифторацетил-(S)-лизина (76b).**

Раствор соединения **68a** (0.24 г, 0.74 ммоль) и TFA-Lys-OMe $\times$ HCl (0.43 г, 1.48 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (0.41 мл, 2.96 ммоль) в EtOH (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6.5 ч, затем упаривали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл), раствор промывали 10% раствором лимонной кислоты ( $3 \times 15$  мл) и насыщенным раствором NaCl ( $2 \times 15$  мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH 97 : 3). Выход 0.22 г (53%). Бесцветное аморфное вещество.  $[\alpha]_D^{25} -9.4$  (с 0.5, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 1.24-1.42 м (2H, 2 $\times$ H-4); 1.54-1.65 м (2H, 2 $\times$ H-5); 1.75-1.81 м (1H, H-3B); 1.82-1.90 м (1H, H-3A); 1.94 с (3H, OAc); 2.26 с (3H, Ac); 3.39-3.47 м (2H, 2 $\times$ H-6); 3.65 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 3.71-3.73 м (2H, 2 $\times$ H-1''); 4.06-4.08 м (2H, 2 $\times$ H-2''); 4.33 ддд (1H, H-2,  $J = 9.7, 7.4, 4.9$ ); 5.48 с (2H,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 7.88 уш. с (1H, NH-6); 8.13 с (1H, H-8'); 9.78-9.83 м (2H, NH-2 и NH-2'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 20.44; 22.80; 24.68; 28.32; 29.48; 39.5 (перекрывание с сигналом  $\text{DMCO-}d_6$ ); 52.13; 52.59; 62.69; 66.83; 71.83; 115.66; 115.69 (к,  $J = 288$ ); 139.95; 149.81; 153.23; 154.58; 156.52 (к,  $J = 26.7$ ); 169.54; 170.12; 170.93. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 88.52 с ( $\text{CF}_3$ ). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 548.2073  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_7$ . Вычислено,  $m/z$ : 548.2075.



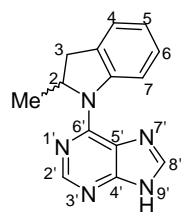
**$N^{\alpha}$ -[2-Амино-9-(2-гидроксиэтоксиметил)пурин-6-ил]-(S)-лизин (77).** Метод А.

Раствор соединения **76b** (0.19 г, 0.36 ммоль) в 0.4 н. NaOH (10.7 мл) перемешивали при 20 °С в течение 72 ч, затем нейтрализовывали AcOH до pH 7 и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH–AcOH 7 : 3 : 0.5 (50 мл), MeOH– $\text{H}_2\text{O}$  8 : 2 (далее)). Выход 0.062 г (49%). Бесцветный порошок. Т. пл. 245-249 °С (разл.).  $[\alpha]_{436}^{25} +4.6$  (с 0.2, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$ , 25 °С): 1.38-1.45 м (2H, 2 $\times$ H-4); 1.54-1.70 м (4H, 2 $\times$ H-3 и 2 $\times$ H-5); 3.24 т (1H, H-2,  $J = 6.4$ ); 3.43-3.56 м (2H, 2 $\times$ H-6); 3.61-3.63 м (2H, 2 $\times$ H-1''); 3.65-3.67 м (2H, 2 $\times$ H-2''); 5.49 с (2H,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ); 7.88 с (1H, H-8'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,

D<sub>2</sub>O + NaOD, 25 °C): 25.14; 31.37; 37.16; 43.13; 58.64; 62.81; 72.97; 75.26; 115.77; 141.81; 152.72; 157.98; 163.15; 186.30. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 354.1883 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 354.1884.

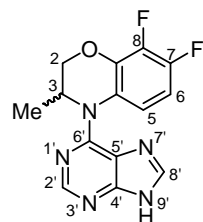
*Метод Б.* Раствор соединения **76a** (0.14 г, 0.32 ммоль) в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1.1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1.5 ч, к реакционной смеси добавляли Et<sub>2</sub>O (20 мл) и воду (10 мл). Водный слой отделяли, промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 5 мл), нейтрализовали с помощью NH<sub>4</sub>OH конц. (до pH 7), затем упаривали. Остаток промывали EtOH, сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 0.016 г (14%). Физико-химические свойства идентичны свойствам соединения **77**, полученного по *методу А*.

### 5.3.2 Синтез конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами



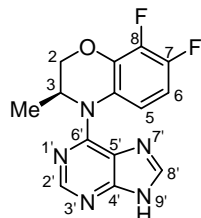
**(RS)-2-Метил-1-(пурин-6-ил)-2,3-дигидроиндол (78a).** Раствор 6-хлорпурина (**53c**) (200 мг, 1.29 ммоль) и амина **6h** (172 мг, 1.29 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 7 ч, затем выливали в холодную воду (100 мл). К смеси добавляли 5% раствор NaHCO<sub>3</sub> до pH 8. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3 × 10 мл), сушили. Выход 295 мг (91%). Розоватый порошок. Т. пл. 255-256 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 1.29 д (3H, Me-2, *J* = 6.2); 2.80 д (1H, H-3B, *J* = 15.7); 3.48 дд (1H, H-3A, *J* = 15.8, 9.1); 5.85-5.91 м (1H, H-2); 7.01 ддд (1H, H-5, *J* = 7.4, 7.3, 0.6); 7.23 дд (1H, H-6, *J* = 7.8, 7.8); 7.32 д (1H, H-4, *J* = 7.3); 8.30 с (1H, H-2'); 8.43 с (1H, H-8'); 8.63 д (1H, H-7, *J* = 8.1); 13.24 уш. с (1H, H-9'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 21.2; 35.6; 56.3; 117.7; 118.9; 122.5; 125.1; 126.8; 131.1; 139.7; 142.5; 150.6; 151.5; 151.8. Найдено, %: C 66.76; H 5.23; N 27.60. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> (251.29). Вычислено, %: C 66.92; H 5.21; N 27.87.

**Соединения 78b,c (общая методика).** Смесь 6-хлорпурина (**53b**) (155 мг, 1.00 ммоль) и амина **6b** (или **6c**) (5.00 ммоль) перемешивали при 150 °C в течение 1 ч (**78b**) или 30 мин (**78c**). Образовавшийся расплав обрабатывали CHCl<sub>3</sub> (3 мл), затем очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 95 : 5).



**(RS)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(пурин-6-ил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (78b).** Выход 61 мг (20%). Желтоватый порошок. Т. пл. 240-241 °C. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин): τ<sub>(S)-78b</sub> 9.9 мин, τ<sub>(R)-78b</sub> 10.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 1.39 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 4.22 дд (1H, H-2B, *J* = 11.0, 2.4); 4.46 дд (1H, H-2A, *J* = 11.0, 1.0); 5.74-5.79 м (1H, H-3); 6.91 ддд (1H, H-6, *J* = 9.8, 9.5, 8.4); 7.56 ддд

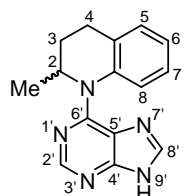
(1H, H-5,  $J = 9.5, 5.4, 2.4$ ); 8.36 с (1H, H-2'); 8.39 с (1H, H-8'); 13.36 уш. с (1H, H-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 15.5; 48.3; 69.6; 106.5 (д,  $J = 18.1$ ); 119.2 (дд,  $J = 7.5, 3.8$ ); 120.4; 122.1; 135.9 (дд,  $J = 10.1, 3.0$ ); 139.0 (дд,  $J = 242.7, 15.4$ ); 140.6; 145.9 (дд,  $J = 240.2, 9.9$ ); 151.3; 151.6; 152.7. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.2 ддд (1F, F-8,  $J = 21.8, 8.4, 2.4$ ); 18.6 ддд (1F, F-7,  $J = 21.8, 10.4, 5.4$ ). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 304.1004  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 304.1010.



**(S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(пурин-6-ил)-7,8-дифтор-2H-**

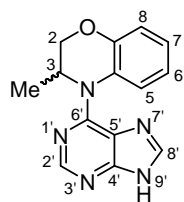
**[1,4]бензоксазин [(S)-78b].** Выход 70 мг (23%). Светло-коричневый порошок. Т. пл. 182-184 °С.  $[\alpha]_{436}^{25} -18.6$  (с 1.0, MeOH).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH-MeOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  9.9

мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (RS)-78b.



**(RS)-2-Метил-1-(пурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (78c).**

Выход 58 мг (22%). Желтый порошок. Т. пл. 203-204 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.28 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.68-1.75 м (1H, H-3B); 2.09-2.18 м (1H, H-3A); 2.71 ддд (1H, H-4B,  $J = 16.4, 11.3, 5.7$ ); 2.81 ддд (1H, H-4A,  $J = 16.2, 9.4, 6.6$ ); 5.57-5.64 м (1H, H-2); 6.99-7.03 м (1H, H-6); 7.07-7.11 м (1H, H-7); 7.18 д (1H, H-5,  $J = 7.1$ ); 7.37 д (1H, H-8,  $J = 8.1$ ); 8.22 с (1H, H-2'); 8.27 с (1H, H-8'); 13.16 уш. с (1H, H-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 18.5; 23.2; 29.3; 50.2; 120.3; 123.2; 125.2 (2C); 128.2; 130.1; 137.3; 139.5; 151.4; 152.3; 153.0. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 266.1403  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 266.1406.

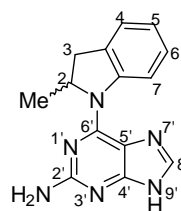


**(RS)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(пурин-6-ил)-2H-[1,4]бензоксазин**

**(78e).** К смеси амина **6a** (0.23 г, 1.55 ммоль) и воды (20 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц. (0.04 мл, 0.65 ммоль). Смесь перемешивали при 60-70 °С до полного растворения амина. Затем добавляли 6-хлорпурин (**53c**) (200 мг, 1.29 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 6 ч, охлаждали и добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  конц. до pH 8-9. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (3 × 3 мл), сушили до постоянной массы и очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 95 : 5). Выход 59 мг (17%). Зеленоватый порошок. Т. пл. 184-185 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.38 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 4.15 дд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.2$ ); 4.30 дд (1H, H-2A,  $J = 10.9, 1.1$ ); 5.65-5.70 м (1H, H-3); 6.85 ддд (1H, H-6,  $J = 7.6, 7.6, 1.3$ ); 6.91 дд (1H, H-8,  $J = 8.2, 1.3$ ); 6.99 ддд (1H, H-7,  $J = 7.6, 7.6, 1.1$ ); 7.71 дд (1H, H-5,  $J = 8.0, 1.1$ ); 8.32 с (1H, H-2'); 8.36 с (1H, H-8'); 13.30 уш. с (1H, H-9').

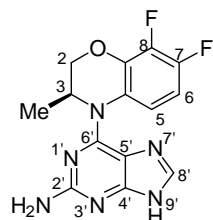
Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 15.6; 48.5; 69.0; 116.3; 119.6; 120.5; 123.8; 124.2; 124.5; 140.2; 145.6; 151.3; 151.7; 152.6. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 268.1195  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 268.1198.

**Соединения 79a-d (общая методика).** К смеси подходящего амина **6** (1.64 ммоль) и 2-амино-6-хлорпурина (**53b**) (232 мг, 1.37 ммоль) добавляли воду (20 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц. (70 мкл, 1.23 ммоль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 6 ч, затем охлаждали и добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  конц. до pH 8-9. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (3 × 3 мл), затем очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ –MeOH 95 : 5).



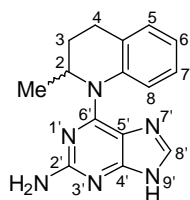
**(RS)-1-(2-Аминопурин-6-ил)-2-метил-2,3-дигидроиндол (79a).**

Выход 321 мг (88%). Бесцветный порошок. Т. пл. 251-253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.23 д (3H, Me-2,  $J = 6.1$ ); 2.74 д (1H, H-3B,  $J = 15.9$ ); 3.41 дд (1H, H-3A,  $J = 15.9, 9.2$ ); 5.80-5.87 м (1H, H-2); 6.05 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.93-6.97 м (1H, H-6); 7.14-7.18 м (1H, H-5); 7.25 д (1H, H-4,  $J = 7.3$ ); 7.82 с (1H, H-8'); 8.71 д (1H, H-7,  $J = 8.0$ ); 12.31 уш. с (1H, H-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 21.3; 35.5; 55.6; 113.1; 117.9; 121.8; 124.7; 126.7; 130.6; 136.2; 142.9; 150.9; 154.1; 159.5. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 267.1357  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_6$ . Вычислено,  $m/z$ : 267.1353.

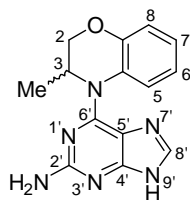


**(S)-4-(2-Аминопурин-6-ил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-79b].**

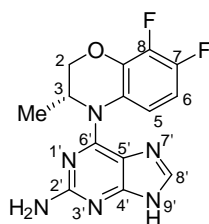
Выход 131 г (30%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{436}^{25} -17.7$  ( $c$  1.0, MeOH).  $E_e$  99.7%. ВЭЖХ (Kromasil Cellucoat, MeCN– $\text{H}_2\text{O}$  25 : 75, 0.8 мл/мин, 316 нм):  $\tau_{(S)-79b}$  15.9 мин ( $\tau_{(R)-79b}$  12.8 мин). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.33 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 4.17 дд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.5$ ); 4.39 дд (1H, H-2A,  $J = 10.9, 1.3$ ); 5.55 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 5.73 м (1H, H-3); 6.77 м (1H, H-6); 7.60 ддд (1H, H-7,  $J = 9.4, 5.5, 2.5$ ); 7.75 с (1H, H-8'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 15.01; 47.43; 69.30; 105.77 (д,  $J = 18.0$ ); 114.28; 118.51 (дд,  $J = 7.5, 3.5$ ); 122.83; 135.35 (дд,  $J = 10.2, 3.2$ ); 136.75; 138.66 (дд,  $J = 242.5, 5.6$ ); 145.23 (дд,  $J = 239.9, 10.2$ ); 151.63; 155.01; 158.82. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 0.89 ддд (1F, F-8,  $J = 20.9, 8.2, 2.5$ ); 17.50 ддд (1F, F-7,  $J = 21.0, 10.2, 5.5$ ). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 319.1114  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 319.1113.



**(RS)-1-(2-Аминопурин-6-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (79c).** Выход 131 мг (34%). Желтый порошок. Т. пл. 205-207 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.23 д (3H, Me-2,  $J = 6.6$ ); 1.69-1.75 м (1H, H-3B); 2.02-2.09 м (1H, H-3A); 2.70 ддд (1H, H-4B,  $J = 16.6, 5.6, 5.3$ ); 2.80 ддд (1H, H-4A,  $J = 16.6, 10.2, 6.6$ ); 5.44-5.50 м (1H, H-2); 5.78 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.94 ддд (1H, H-6,  $J = 7.4, 7.4, 0.9$ ); 7.03-7.06 м (1H, H-7); 7.13 д (1H, H-5,  $J = 7.4$ ); 7.35 д (1H, H-8,  $J = 8.1$ ); 7.76 с (1H, H-8'); 12.28 уш. с (1H, H-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 18.3; 23.0; 28.9; 49.6; 114.8; 122.3; 125.0; 125.1; 128.1; 129.1; 136.1; 137.8; 153.5; 154.6; 159.4. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 281.1506 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 281.1509.



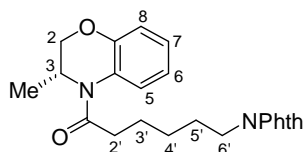
**(RS)-4-(2-Аминопурин-6-ил)-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин (79e).** Выход 147 мг (38%). Бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.33 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 4.10 дд (1H, H-2B,  $J = 10.9, 2.2$ ); 4.26 дд (1H, H-2A,  $J = 10.9, 1.2$ ); 5.54-5.60 м (1H, H-3); 5.93 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.82 ддд (1H, H-6,  $J = 8.2, 7.0, 1.7$ ); 6.87 дд (1H, H-8,  $J = 8.2, 1.7$ ); 6.92 ддд (1H, H-7,  $J = 8.2, 7.0, 1.4$ ); 7.73 дд (1H, H-5,  $J = 8.2, 1.4$ ); 7.85 с (1H, H-8'); 12.38 уш. с (1H, H-9'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 15.7; 48.2; 69.0; 114.5; 116.1; 119.7; 123.1; 124.6; 124.8; 136.7; 145.3; 152.2; 154.8; 159.4. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 283.1305 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 283.1302.



**(R)-4-(2-Аминопурин-6-ил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-79b].** К раствору амина (R)-6с (0.46 г, 2.48 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (8 мл) добавляли 2-амино-6-хлорпурин (53b) (0.21 г, 1.24 ммоль) и CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.47 мл, 6.20 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч, затем упаривали. К остатку добавляли MeOH (10 мл), смесь фильтровали через слой Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (осн.); сорбент промывали MeOH (10 × 10 мл). Объединенный метанольный раствор упаривали, остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 95 : 5). Выход 103 мг (26%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{436}^{25} +17.6$  (с 1.0, MeOH).  $E_e >99.5\%$ . ВЭЖХ (Kromasil Cellucoat, MeCN–H<sub>2</sub>O 25 : 75, 0.8 мл/мин, 316 нм):  $\tau_{(R)-79b}$  12.8 мин ( $\tau_{(S)-79b}$  15.9 мин). Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (S)-79b. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 319.1112 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 319.1113.

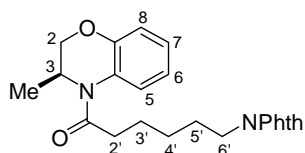
**N-(6-Фталимидогексаноил)амины 80a-f (общая методика).** К раствору

подходящего амина **6** (7.00 ммоль) и *N,N*-диэтиланилина (1.04 г, 7.00 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 мл) добавляли раствор 6-фталимидогексаноилхлорида (1.96 г, 7.00 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем последовательно промывали 4 н.  $\text{HCl}$  (2 × 50 мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (4 × 30 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 30 мл) и водой (2 × 30 мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол– $\text{EtOAc}$  9 : 1).



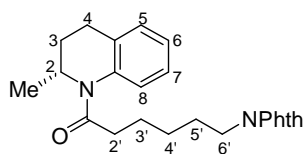
**(*R*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидогексаноил)-2H-[1,4]бензоксазин [(*R*)-80a].** Выход 2.44 г (89%). Бесцветное густое масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -93.6$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1,

$\text{MeOH}$ , 0.8 мл/мин):  $\tau$  14.1 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 1.08 д (3H, Me-3, *J* = 5.7); 1.25-1.35 м (2H, 2×H-4'); 1.52-1.68 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.45 дт (1H, H-2'В, *J* = 15.9, 7.9); 2.65 дт (1H, H-2'А, *J* = 15.9, 7.5); 3.58 т (2H, 2×H-6', *J* = 7.0); 4.06 м (1H, H-2В); 4.19 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.1); 4.35-4.95 м (1H, H-3); 6.82-6.90 м (2H, H-7 и H-8); 6.98-7.06 м (1H, H-6); 7.20-7.80 м (1H, H-5); 7.81-7.90 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 15.19; 24.43; 25.84; 27.76; 33.43; 37.25; 44.78; 69.32; 116.30; 119.92; 122.92 (2С); 123.75; 124.70; 124.89; 131.55 (2С); 134.3 (2С); 145.31; 167.88 (2С); 170.58. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 393.1812  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, *m/z*: 393.1814.



**(*S*)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидогексаноил)-2H-[1,4]бензоксазин [(*S*)-80a].** Выход 2.30 г (84%). Бесцветное густое масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +97.0$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1,

$\text{MeOH}$ , 0.8 мл/мин):  $\tau$  10.0 мин. Спектры ЯМР аналогичны спектрам соединения (*R*)-**80a**. Найдено, %: С 70.19; Н 6.12; N 7.07.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (392.46). Вычислено, %: С 70.39; Н 6.16; N 7.14.

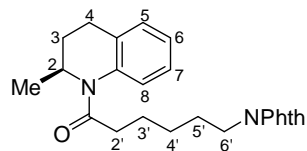


**(*R*)-2-Метил-1-(6-фталимидогексаноил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(*R*)-80b].** Выход 2.46 г (90%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -192$  (*c* 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). *Ee* 97%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H,

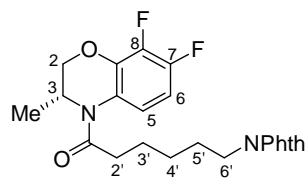
гексан–*i*PrOH– $\text{MeOH}$  20 : 0.6 : 0.4, 1.0 мл/мин):  $\tau$  30.6 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , 25 °С): 0.99 д (3H, Me-2, *J* = 6.5); 1.13-1.26 м (3H, H-3В и 2×H-4'); 1.46-1.55 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.19-2.27 м (2H, H-3А и H-2'В); 2.35-2.50 м (2H, H-4В и H-2'А); 2.58 ддд (1H, H-4А, *J* = 14.8, 5.0, 5.0); 3.51 т (2H, 2×H-6', *J* = 7.0); 4.62 м (1H, H-2); 7.09-



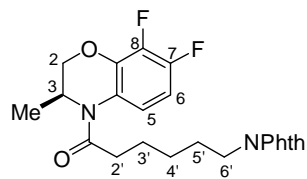
7.12 м (1H, H-6); 7.17-7.20 м (2H, H-5 и H-7); 7.22-7.27 м (1H, H-8); 7.82-7.87 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 20.02; 24.66; 25.20; 25.73; 27.61; 32.01; 33.43; 37.18; 47.54; 122.88; 125.09; 125.82; 126.02; 127.30; 128.22; 131.51; 134.27; 134.72 (уш. с); 137.05; 167.81; 171.04. Найдено, %: С 73.82; Н 6.84; N 7.04.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (390.48). Вычислено, %: С 73.82; Н 6.71; N 7.17.



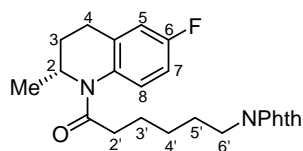
**(S)-2-Метил-1-(6-фталимидогексаноил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-80b].** Выход 2.19 г (80%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +201$  (с 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 20 : 0.6 : 0.4, 1.0 мл/мин):  $\tau$  28.2 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (R)-80b. Найдено, %: С 73.73; Н 6.58; N 6.81.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  (390.48). Вычислено, %: С 73.82; Н 6.71; N 7.17.



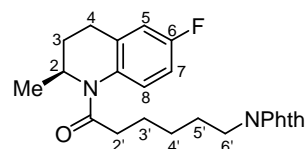
**(R)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидогексаноил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-80c].** Выход 2.31 г (77%). Бесцветное густое масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -68.2$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  22.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.11 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.30-1.38 м (2H, 2×H-4'); 1.59-1.68 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.42-2.50 м (1H, H-2'В, перекрывание с сигналом ДМСО); 2.55-2.63 м (1H, H-2'А); 3.58 т (2H, 2×H-6',  $J = 7.0$ ); 4.12 дд (1H, H-2В,  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.31 дд (1H, H-2А,  $J = 11.0, 1.5$ ); 4.72 кдд (1H, H-3,  $J = 6.8, 2.8, 1.5$ ); 6.78-6.85 м (1H, H-6); 7.53 ддд (1H, H-5,  $J = 9.3, 5.4, 2.5$ ); 7.78-7.83 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 15.07; 24.20; 25.74; 27.68; 33.23; 37.22; 44.80; 69.80; 106.72 (д,  $J = 17.8$ ); 119.20 (м); 121.74; 122.89; 131.52; 134.27; 135.65 (дд,  $J = 9.8, 2.7$ ); 138.88 (дд,  $J = 243.3, 15.4$ ); 146.44 (дм,  $J = 241.8$ ); 167.85; 170.82. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.99 ддд (1F, F-8,  $J = 20.9, 8.2, 2.5$ ); 20.08 ддд (1F, F-7,  $J = 20.9, 10.1, 5.4$ ). Найдено, %: С 64.54; Н 4.99; N 6.28; F 8.82.  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  (392.46). Вычислено, %: С 64.48; Н 5.18; N 6.54; F 8.87.



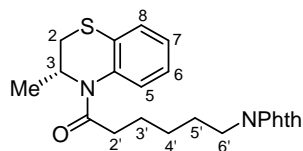
**(S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидогексаноил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-80c].** Выход 2.04 г (68%). Бесцветное густое масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +67.7$  (с 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  28.5 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (R)-80c. Найдено, %: С 64.34; Н 5.44; N 6.43; F 8.52.  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  (392.46). Вычислено, %: С 64.48; Н 5.18; N 6.54; F 8.87.



**(R)-2-Метил-1-(6-фталимидогексаноил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R)-80d].** Выход 2.55 г (89%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{20} -172$  (*c* 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ). *Ee* 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  21.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.98 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.13-1.22 м (3H, H-3B и 2×H-4'); 1.45-1.54 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.15-2.27 м (2H, H-3A и H-2'B); 2.35-2.50 м (2H, H-4B и H-2'A); 2.56-2.63 м (1H, H-4A); 3.51 т (2H, 2×H-6',  $J = 7.0$ ); 4.61 м (1H, H-2); 7.00 м (1H, H-7); 7.07 м (1H, H-5); 7.30 уш. с (1H, H-8); 7.85 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 19.88; 24.56; 25.23; 25.72; 27.62; 31.52; 33.31; 37.17; 47.48; 95.34; 112.60 (д,  $J = 22.2$ ); 113.88 (д,  $J = 22.4$ ); 122.88; 127.56 (д,  $J = 8.5$ ); 131.51; 133.23; 134.26; 159.18 (д,  $J = 243.0$ ); 167.80; 170.99. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 45.43 уш. с (F-6). Найдено, %: С 70.40; Н 6.13; N 6.61; F 4.28.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$  (408.47).

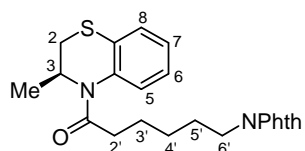


**(S)-2-Метил-1-(6-фталимидогексаноил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-80d].** Выход 2.20 г (77%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_D^{20} +171$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  19.6 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (R)-80d. Найдено, %: С 70.45; Н 6.25; N 6.84; F 4.55.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$  (408.47). Вычислено, %: С 70.57; Н 6.17; N 6.86; F 4.65.



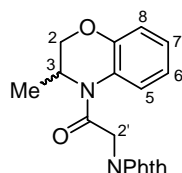
**(R)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидогексаноил)-2H-[1,4]бензотиазин [(R)-80e].** Выход 2.60 г (91%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} -106$  (*c* 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ). *Ee* 99%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан–*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  16.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.97 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 1.15 м (2H, 2×H-4'); 1.41-1.52 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.16 уш. с (1H, H-2'B); 2.43 ддд (1H, H-2'A,  $J = 15.5, 8.0, 7.0$ ); 2.78 дд (1H, H-2B,  $J = 12.0, 3.8$ ); 3.28 дд (1H, H-2A,  $J = 12.0, 5.6$ ); 3.50 т (2H, 2×H-6',  $J = 7.0$ ); 5.15 уш. с (1H, H-3); 7.13-7.16 м (2H, H-6 и H-7); 7.25-7.30 м (2H, H-5 и H-8); 7.82-7.87 м (4H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 17.67; 25.19; 26.41; 28.31; 34.33; 35.06; 37.80; 45.27; 123.12 (2C); 125.09; 126.45; 127.66; 128.16; 131.33 (уш. с); 132.17 (2C); 133.79 (2C); 135.35 (уш. с); 168.34 (2C); 172.30. Найдено, %: С 67.77; Н 5.84; N 6.88; S 7.95.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (408.51).

Вычислено, %: С 67.62; Н 5.92; N 6.86; S 7.85.

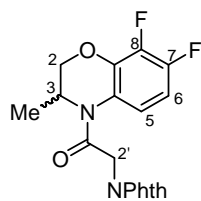


**(S)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидогексаноил)-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-80e].** Выход 2.86 г (93%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} +104$  (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99%. ВЭЖХ (Chiralpak AD, гексан–*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  19.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.06 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.23-1.30 м (2H, 2×H-4'); 1.54-1.66 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.24 дт (1H, H-2'В, *J* = 15.0, 7.5); 2.41 ддд (1H, H-2'А, *J* = 15.0, 8.9, 6.1); 2.73 дд (1H, H-2В, *J* = 12.2, 4.3); 3.37 дд (1H, H-2А, *J* = 12.2, 6.0); 3.63 т (2H, 2×H-6', *J* = 7.2); 5.38 уш. с (1H, H-3); 7.05-7.15 м (3H, H-6, H-7 и H-8); 7.25-7.27 м (1H, H-5, перекрывание с сигналом CHCl<sub>3</sub>); 7.68-7.72 м (2H, Phth); 7.81-7.85 м (2H, Phth). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С идентичен спектру соединения (*R*)-80e. Найдено, %: С 67.62; Н 5.92; N 6.93; S 7.69. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (408.51). Вычислено, %: С 67.62; Н 5.92; N 6.86; S 7.85.

**N-(6-Фталимидоацетил)амины 81a-c (общая методика).** К раствору подходящего амина **6** (15.0 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (2.09 г, 15.0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл) добавляли раствор 2-фталимидоацетилхлорида (3.35 г, 15.0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение нескольких суток, затем последовательно промывали 4 н. HCl (2 × 50 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 50 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 мл) и водой (2 × 50 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол–EtOAc 8 : 2 [для (*RS*)-81a,c] или бензол–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–EtOAc 7 : 2 : 1 [для (*RS*)-81b]).

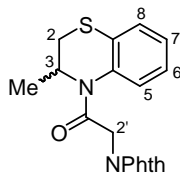


**(RS)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидоацетил)-2H-[1,4]бензоксазин [(RS)-81a].** Выход 3.83 г (76%). Бесцветный порошок. Т. пл. 157.5-158.5 °С (гексан–EtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.18-1.23 уш. с (3H, Me-3); 4.20 д (1H, H-2В, *J* = 10.8); 4.27 дд (1H, H-2А, *J* = 10.8, 2.8); 4.49 д (1H, H-2'В, *J* = 16.2); 4.75-5.30 м (2H, H-2'А и H-3); 6.92-6.97 м (2H, H-6 и H-8); 7.12-7.16 м (1H, H-7); 7.10-7.60 уш. с (1H, H-5); 7.71-7.75 м (2H, Phth); 7.86-7.89 м (2H, Phth). Найдено, %: С 67.66; Н 4.70; N 8.26. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (336.34). Вычислено, %: С 67.85; Н 4.79; N 8.33.



**(RS)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидоацетил)-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(RS)-81b].** Выход 4.64 г (83%). Почти бесцветный порошок. Т. пл. 185-187 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.18-1.32 уш. с (3H, Me-3); 4.29 дд (1H, H-2В, *J* = 10.8, 2.1); 4.35 д (1H, H-2А, *J* = 10.8); 4.47 д (1H, H-2'В, *J* = 16.1); 4.55-5.25 уш. м (2H, H-2'А и H-3); 6.73-6.79 м

(1H, H-6); 6.90-7.40 уш. с (1H, H-5); 7.73-7.77 м (2H, Phth); 7.86-7.90 м (2H, Phth). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.85-4.50 уш. с (1F, F-8); 21.0-24.5 уш. с (1F, F-7). Найдено, %: С 61.15; Н 3.88; N 7.42; F 9.78. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (372.32). Вычислено, %: С 61.29; Н 3.79; N 7.52; F 10.21.

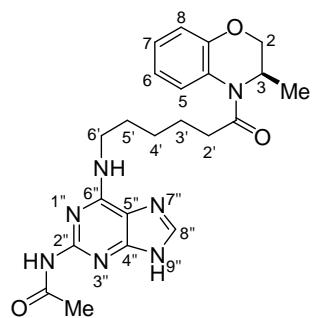


**(RS)-3,4-Дигидро-3-метил-4-(6-фталимидоацетил)-2H-**

**[1,4]бензотиазин [(RS)-81с].** Выход 3.22 г (61%). Светло-бежевый

порошок. Т. пл. 155-156 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.02-1.10 м (3H, Me-3); 2.84-2.92 м (1H, H-2B); 3.33-3.41 м (1H, H-2A); 3.75-4.15 уш. с (1H, H-2'B); 4.80 д (1H, H-2'A, *J* = 16.6); 5.08-5.18 уш. с (1H, H-3); 7.18-7.25 уш. с (2H, H-6 и H-8); 7.32-7.37 м (1H, H-7); 7.48-7.62 уш. с (1H, H-5); 7.86-7.92 м (4H, Phth). Найдено, %: С 64.54; Н 4.48; N 7.86; S 9.18. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (352.41). Вычислено, %: С 64.76; Н 4.58; N 7.95; S 9.10.

**N-[6-(2-Ацетамидопурин-6-ил)гексаноил]амины 83а-е (общая методика).** К раствору соответствующего амида **80** (5.00 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли гидразин гидрат (64%, 0.44 мл, 9.00 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 80 мин, затем упаривали. К остатку добавляли 2 н. HCl (30 мл); осадок отфильтровывали. К фильтрату, охлажденному до 0-5 °С, добавляли NaOH до pH 12, затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3 × 30 мл). Органический слой сушили NaOH, упаривали. Остаток (амин **82**) растворяли в ДМА (4.8 мл), к раствору добавляли 2-ацетамидо-6-хлорпурин (**53а**) (0.402 г, 1.9 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.53 мл, 3.8 ммоль). Реакционную смесь термостатировали при 100 °С в течение 20 ч, выливали в воду (50 мл) и выдерживали при 5 °С в течение 16 ч. Осадок отделяли центрифугированием (12000 об/мин, 15-20 мин), сушили в вакууме и перекристаллизовывали из EtOH. Дополнительную порцию целевого соединения получали из маточного раствора с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>-MeOH).

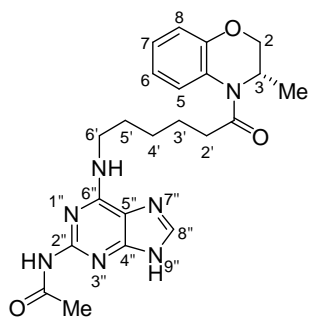


**(R)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-**

**дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-83а].** Выход 0.415 г

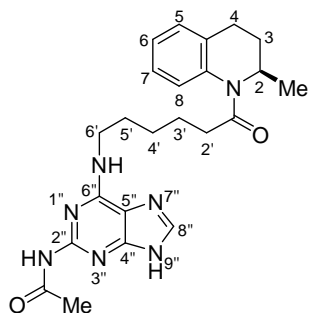
(50%). Бесцветный порошок. Т. пл. 203-205 °С. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –55.1 (с 1.0, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  20.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.08 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 1.35-1.45 м (2H, 2×H-4'); 1.59-1.72 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.26 с (3H, Ac); 2.48 м (1H, H-2'В, перекрывание с сигналом

ДМСО); 2.62 дт (1H, H-2'А,  $J = 15.5, 7.3$ ); 3.45-3.65 м (2H, 2×H-6'); 4.05 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 2.7$ ); 4.15 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.1$ ); 4.70 м (1H, H-3); 6.80-6.90 м (2H, H-7 и H-8); 7.00 м (1H, H-6); 7.05 уш. с (1H, NH-6'); 7.63 м (1H, H-5); 7.85 с (1H, H-8''); 9.05 с (1H, NH-2''); 12.35 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 15.18; 24.54; 24.62; 26.01; 28.88; 33.56; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 44.46; 69.35; 116.30; 119.90; 123.78; 124.72; 124.95; 138.25; 145.34; 150.61; 152.52; 154.08; 169.45; 170.71. Найдено, %: С 60.38; Н 6.19; N 22.31.  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$  (437.50). Вычислено, %: С 60.40; Н 6.22; N 22.41.



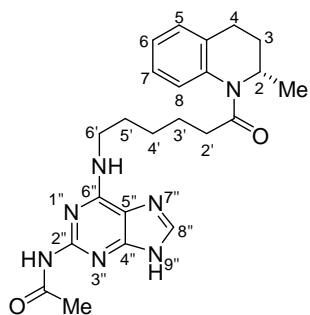
**(S)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-83a].** Выход 0.423 г (51%). Бесцветный порошок. Т. пл. 203-205 °С.  $[\alpha]_D^{20} +54.6$  (с 1.0, ДМФА).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  13.8 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*R*)-83a. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 438.2249  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 438.2254.

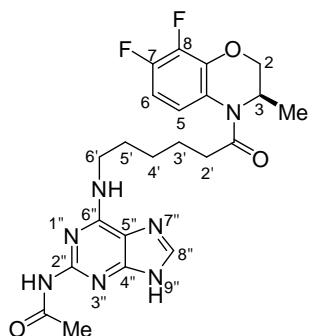


**(R)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R)-83b].** Выход 0.588 г (71%). Бесцветный порошок. Т. пл. 216-217 °С.  $[\alpha]_D^{20} -167$  (с 1.0, ДМФА).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  20.9 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 1.00 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.26-1.33 м (3H, H-3В и 2×H-4'); 1.49-

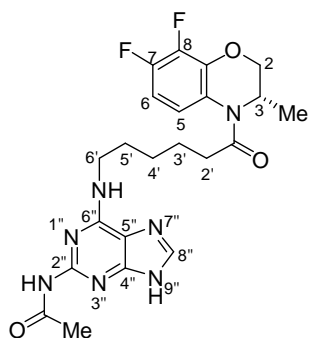
1.62 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.22 дт (1H, H-2'В,  $J = 7.5, 5.7$ ); 2.27 с (3H, Ac); 2.30 дт (1H, H-3А,  $J = 15.1, 7.5$ ); 2.39-2.46 м (2H, H-4В и H-2'А); 2.58 дт (1H, H-4А,  $J = 15.1, 5.5$ ); 3.49 м (2H, 2×H-6'); 4.68 тд (1H, H-2,  $J = 6.7, 6.7$ ); 7.03 уш. с (1H, NH-6'); 7.08 м (1H, H-6); 7.15 м (2H, H-5 и H-7); 7.22 м (1H, H-8); 7.84 с (1H, H-8''); 9.08 с (1H, NH-2''); 12.38 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °С): 19.35; 23.77; 24.39; 24.57; 25.53; 28.53; 31.36; 33.25; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО- $d_6$ ); 46.97; 115.36; 124.49; 125.33; 125.40; 126.85; 133.99; 136.90; 137.23; 137.34; 152.29; 154.20; 168.86; 170.80. Найдено, %: С 63.30; Н 6.64; N 22.44.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$  (435.53). Вычислено, %: С 63.43; Н 6.71; N 22.51.



**(S)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-83b].** Выход 0.703 г (85%). Бесцветный порошок. Т. пл. 216-217 °С.  $[\alpha]_D^{20} +167$  (*c* 1.0, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  15.9 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*R*)-83b. Найдено, %: С 63.28; Н 6.85; N 22.48. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (435.53). Вычислено, %: С 63.43; Н 6.71; N 22.51.

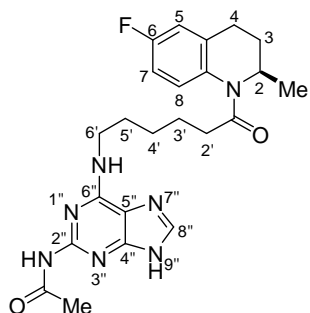


**(R)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-83c].** Выход 0.612 г (68%). Бесцветный порошок. Т. пл. 195-196 °С.  $[\alpha]_D^{20} -41.7$  (*c* 1.0, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  21.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.10 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.35-1.45 м (2H, 2×H-4'); 1.59-1.72 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.26 с (3H, Ac); 2.46 м (1H, H-2'В, перекрывание с сигналом ДМСО); 2.60 дт (1H, H-2'А, *J* = 15.3, 7.5); 3.55 м (2H, 2×H-6'); 4.12 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.8); 4.32 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.4); 4.71 кдд (1H, H-3, *J* = 6.8, 2.8, 1.4); 6.82 ддд (1H, H-6, *J* = 9.7, 9.6, 8.4); 7.04 уш. с (1H, NH-6'); 7.56 ддд (1H, H-5, *J* = 9.6, 5.4, 2.5); 7.83 с (1H, H-8''); 9.05 с (1H, NH-2''); 12.37 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 14.61; 23.74; 23.97; 25.50; 28.54; 33.03; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 44.43; 69.64; 106.20 (д, *J* = 18.0); 115.34; 118.73 (м); 121.67; 135.57 (д, *J* = 8.9); 137.18; 138.64 (дд, *J* = 244.2, 15.2); 146.26 (дд, *J* = 241.9, 9.7); 150.28; 152.30; 154.28; 168.84; 170.58. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.99 ддд (1F, F-8, *J* = 21.0, 8.2, 2.4); 20.09 ддд (1F, F-7, *J* = 20.7, 10.3, 5.4). Найдено, %: С 56.06; Н 5.28; N 20.43; F 8.14. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (473.48). Вычислено, %: С 55.81; Н 5.32; N 20.71; F 8.02.

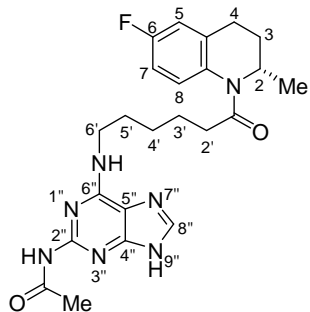


**(S)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-83c].** Выход 0.558 г (62%). Бесцветный порошок. Т. пл. 186-188 °С.  $[\alpha]_D^{20} +42.8$  (*c* 1.0, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  16.2 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*R*)-83c. Найдено, %: С 55.62; Н 5.37; N 20.67; F 7.86. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (473.48). Вычислено, %: С 55.81; Н 5.32; N 20.71; F

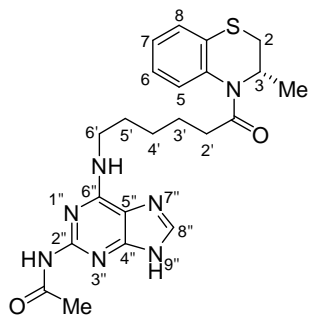
8.02.



**(R)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R)-83d].** Выход 0.638 г (74%). Бесцветный порошок. Т. пл. 200-202 °С.  $[\alpha]_D^{20} -137$  (с 1.0, ДМФА).  $Ee > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  20.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 0.99 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.27-1.34 м (3H, H-3В и 2×H-4'); 1.51-1.60 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.26 с (3H, Ac); 2.19-2.31 м (1H, H-3А и H-2'В); 2.39-2.49 м (2H, H-4В и H-2'А); 2.61 ддд (1H, H-4А,  $J = 15.3, 5.6, 5.6$ ); 3.50 м (2H, 2×H-6'); 4.67 дт (1H, H-2,  $J = 6.6, 6.6$ ); 6.92-7.05 м (1H, H-5, H-8 и NH-6'); 7.26 дд (1H, H-5,  $J = 8.7, 5.2$ ); 7.82 с (1H, H-8''); 9.05 с (1H, NH-2''); 12.32 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 19.19; 23.75; 24.30; 24.59; 25.52; 28.52; 30.88; 33.12; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 46.95; 111.89; 111.98 (д,  $J = 22.6$ ); 113.35 (д,  $J = 22.4$ ); 127.01 (д,  $J = 8.4$ ); 133.05; 136.29 (д,  $J = 7.2$ ); 137.13; 137.37; 152.28; 154.09; 158.84 (д,  $J = 242.4$ ); 168.83; 170.75. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 45.06 ддд (F-6,  $J = 8.2, 5.9, 5.9$ ). Найдено, %: С 60.93; Н 6.32; N 21.79; F 3.97. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (453.52). Вычислено, %: С 60.91; Н 6.22; N 21.62; F 4.19.



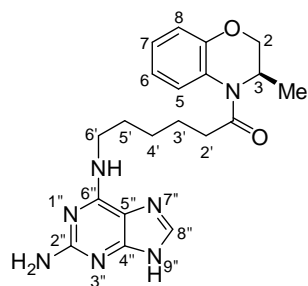
**(S)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-83d].** Выход 0.741 г (86%). Бесцветный порошок. Т. пл. 198-201 °С.  $[\alpha]_{546}^{20} +137$  (с 1.0, ДМФА).  $Ee > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  16.0 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (R)-83d. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 454.2363 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 454.2361.



**(S)-4-[6-(2-Ацетамидопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-83e].** Выход 0.595 г (69%). Бесцветный порошок. Т. пл. 132-135 °С.  $[\alpha]_D^{20} +87.0$  (с 1.0, ДМФА).  $Ee > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  14.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.00 д (3H, Me-3,  $J = 6.7$ ); 1.26-1.35 м (2H, 2×H-4'); 1.48-1.60 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.18-2.25 м (1H, H-2'В); 2.26 с (3H, Ac); 2.37-2.45 м (1H, H-2'А); 2.76 дд (1H, H-2В,  $J = 12.3, 4.6$ ); 3.33 дд (1H, H-2А,  $J = 12.6, 6.0$ ); 3.40-4.20 уш. с (1H,

NH-6’); 3.60 м (2H, 2×H-6’, перекрывание с сигналом NH-6’); 5.16 кдд (1H, H-3,  $J = 6.7, 6.0, 4.6$ ); 7.11-7.15 м (2H, H-7 и H-8); 7.22-7.27 м (2H, H-5 и H-6); 8.15 с (1H, H-8’); 8.68 уш. с (1H, NH-2’); 10.66 уш. с (1H, H-9’). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 454.2020  $[M + H]^+$ .  $C_{22}H_{28}N_7O_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 454.2025.

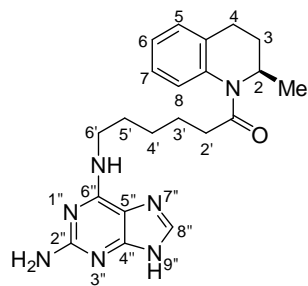
***N*-[6-(2-Аминопурин-6-ил)гексаноил]амины 84а-е (общая методика).** Смесь соответствующего ацетамида **83** (0.90 ммоль) и 1 н. NaOH (5.6 мл) перемешивали при 20 °С в течение 48 ч, затем добавляли 1 н. HCl до pH 5-6 и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH).



**(*R*)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-**  
**дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин [(*R*)-84a].** Выход 242 мг

(68%). Бесцветный порошок. Т. пл. 90-93 °С.  $[\alpha]_D^{20} -57.0$  ( $c$  1.0, ДМФА).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  16.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С):

1.09 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.33-1.43 м (2H, 2×H-4’); 1.55-1.70 м (4H, 2×H-3’ и 2×H-5’); 2.44-2.52 м (1H, H-2’В, перекрывание с сигналом ДМСО); 2.57-2.66 м (1H, H-2’А); 3.45-3.53 м (2H, 2×H-6’); 4.05 дд (1H, H-2В,  $J = 10.9, 2.7$ ); 4.15 дд (1H, H-2А,  $J = 10.9, 1.5$ ); 4.67-4.74 м (1H, H-3); 5.28 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.52 уш. с (1H, NH-6’); 6.81-6.87 м (2H, H-5 и H-6); 7.00 ддд (1H, H-7,  $J = 7.7, 7.7, 1.4$ ); 7.56 с (1H, H-8’); 7.62-7.67 м (1H, H-8); 10.0-13.0 уш. с (1H, H-9’). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 396.2140  $[M + H]^+$ .  $C_{20}H_{26}N_7O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 396.2148.



**(*R*)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-**  
**1,2,3,4-тетрагидрохиолин [(*R*)-84b].** Выход 244 мг (69%).

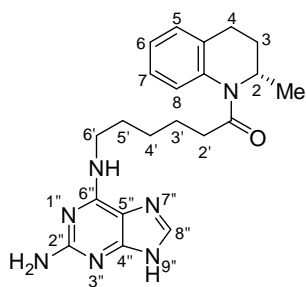
Бесцветный порошок. Т. пл. 100-102 °С.  $[\alpha]_D^{20} -170$  ( $c$  0.7, ДМФА).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 75 : 25, 0.8 мл/мин):  $\tau$

25.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.00 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.25-1.34 м (3H, H-3В и 2×H-4’); 1.48-1.60 м (4H, 2×H-3’ и 2×H-5’); 2.22-

2.33 м (2H, H-3А и H-2’В); 2.40-2.47 м (2H, H-4В и H-2’А); 2.60 ддд (1H, H-4А,  $J = 15.1, 5.5, 5.5$ ); 3.42-3.47 м (2H, 2×H-6’); 4.69 ддк (1H, H-2,  $J = 6.8, 6.7, 6.5$ ); 5.31 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.45 уш. с (1H, NH-6’); 7.09 ддд (1H, H-6,  $J = 7.8, 7.3, 1.3$ ); 7.14-7.17 м (2H, H-5 и H-7); 7.22 дд (1H, H-8,  $J = 8.1, 1.3$ ); 7.57 с (1H, H-8’); 11.72 уш. с (1H, H-9’). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 19.15; 24.26; 24.39; 25.42; 28.55; 31.17; 33.16; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 46.84; 111.98; 124.32; 125.20; 125.24; 126.73;

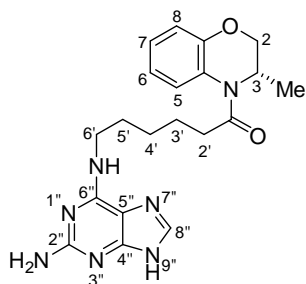


133.79; 135.02; 136.88; 151.89; 154.13; 159.07; 170.73. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 394.2354  $[M + H]^+$ .  $C_{21}H_{28}N_7O$ . Вычислено,  $m/z$ : 394.2350.



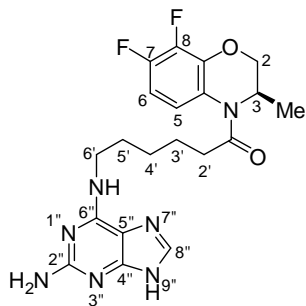
**(S)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-84b].** Выход 340 мг (96%). Бесцветный порошок. Т. пл. 101-103 °С.  $[\alpha]_D^{20} +165$  ( $c$  0.7, ДМФА).  $Ee > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 75 : 25, 0.8 мл/мин):  $\tau$  19.0 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*R*)-84b.

HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 394.2351  $[M + H]^+$ .  $C_{21}H_{28}N_7O$ . Вычислено,  $m/z$ : 394.2350.



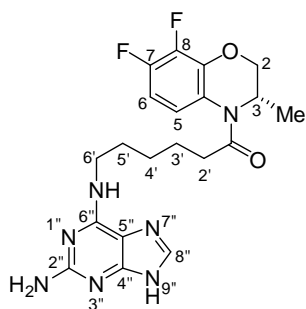
**(S)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-84a].** Выход 267 г (75%). Бесцветный порошок. Т. пл. 90-93 °С.  $[\alpha]_D^{20} +55.6$  ( $c$  1.0, ДМФА).  $Ee > 99\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  11.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H идентичен спектру соединения (*R*)-33a.

HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 396.2145  $[M + H]^+$ .  $C_{20}H_{26}N_7O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 396.2148.



**(R)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-84c].** Выход 214 мг (55%). Бесцветный порошок. Т. пл. 110-114 °С.

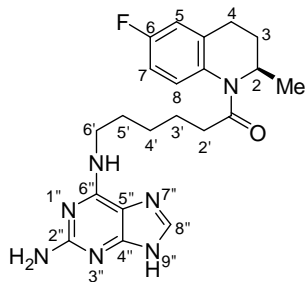
$[\alpha]_D^{20} -42.6$  ( $c$  0.7, ДМФА).  $Ee$  99.2%. ВЭЖХ (Kromasil Cellucoat, MeCN–H<sub>2</sub>O 25 : 75, 0.8 мл/мин):  $\tau$  23.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.12 д (3H, Me-3,  $J = 6.9$ ); 1.37-1.42 м (2H, 2×H-4'); 1.58-1.68 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.45-2.51 м (1H, H-2'В, перекрывание с сигналом ДМСО); 2.58-2.64 м (1H, H-2'А); 3.48-3.52 м (2H, 2×H-6'); 4.13 дд (1H, H-2В,  $J = 11.0, 2.8$ ); 4.32 дд (1H, H-2А,  $J = 11.0, 1.4$ ); 4.70-4.76 м (1H, H-3); 5.25 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.50 уш. с (1H, NH-6'); 6.84 ддд (1H, H-6,  $J = 9.8, 9.8, 8.3$ ); 7.54-7.58 м (1H, H-5 и H-8''); 11.62 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 14.63; 23.99; 25.51; 28.73; 33.06; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 44.45; 69.52; 106.22 (д,  $J = 18.1$ ); 112.30; 118.75 (дд,  $J = 7.8, 4.2$ ); 121.67; 134.79 (м); 135.57 (дд,  $J = 10.1, 3.1$ ); 138.64 (дд,  $J = 243.9, 15.4$ ); 146.26 (дд,  $J = 242.1, 10.1$ ); 152.08; 154.34; 159.49; 170.61. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.98 ддд (1F, F-8,  $J = 21.0, 8.2, 2.2$ ); 20.05-20.12 м (1F, F-7). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 432.1953  $[M + H]^+$ .  $C_{20}H_{24}F_2N_7O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 432.1954.



**(S)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-**

**дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-84c].**

Выход 291 мг (75%). Бесцветный порошок. Т. пл. 109-113 °С.  $[\alpha]_D^{20} +43.8$  (с 0.3, ДМФА).  $E_e > 99.5\%$ . ВЭЖХ (Kromasil Cellucoat, MeCN–H<sub>2</sub>O 25 : 75, 0.8 мл/мин):  $\tau$  26.9 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (R)-84c. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 432.1956 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 432.1954.

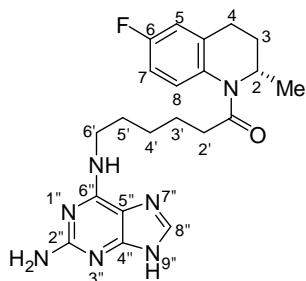


**(R)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-**

**6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(R)-84d].** Выход 363 мг

(98%). Бесцветный порошок. Т. пл. 95-100 °С.  $[\alpha]_D^{20} -132$  (с 0.8, ДМФА).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (S,S-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 75 : 25, 0.8 мл/мин):  $\tau$  27.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С):

1.00 д (3H, Me-2,  $J = 6.5$ ); 1.27-1.36 м (3H, H-3В и 2×H-4'); 1.51-1.60 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.20-2.32 м (2H, H-3А и H-2'В); 2.40-2.47 м (2H, H-4В и H-2'А); 2.62 ддд (1H, H-4А,  $J = 15.4, 5.6, 5.6$ ); 3.47 м (2H, 2×H-6'); 4.68 ддк (1H, H-2,  $J = 6.7, 6.6, 6.5$ ); 5.44 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.69 уш. с (1H, NH-6'); 6.92-7.00 м (2H, H-5 и H-7); 7.14-7.17 м (2H, H-5 и H-7); 7.28 дд (1H, H-8,  $J = 8.7, 5.2$ ); 7.61 с (1H, H-8''); 11.3-12.0 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 19.21; 24.33; 24.62; 25.54; 28.65; 30.90; 33.15; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 46.98; 111.77; 112.01 (д,  $J = 22.6$ ); 113.37 (д,  $J = 22.6$ ); 127.04 (д,  $J = 8.8$ ); 133.08 (д,  $J = 2.5$ ); 135.33; 136.31 (д,  $J = 7.5$ ); 151.77; 154.12; 158.86 (д,  $J = 242.7$ ); 159.04; 170.81. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 45.02-45.08 м (F-6). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 412.2261 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 412.2256.

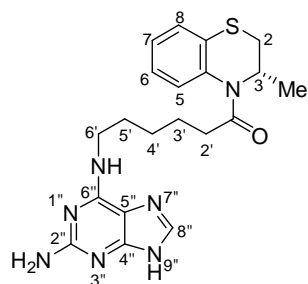


**(S)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-2-метил-**

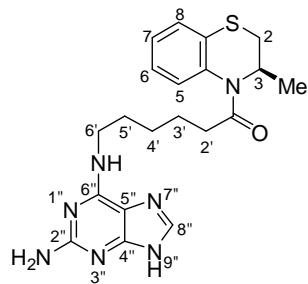
**6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [(S)-84d].** Выход 259 мг

(70%). Бесцветный порошок. Т. пл. 94-98 °С.  $[\alpha]_D^{20} +140$  (с 0.7, ДМФА).  $E_e > 99\%$ . ВЭЖХ (S,S-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 75 : 25, 0.8 мл/мин):  $\tau$  21.7 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам

соединения (R)-84d. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 412.2258 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 412.2256.



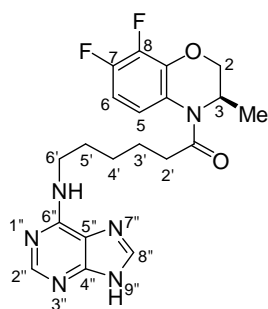
**(S)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-84e].** Выход 303 мг (82%). Желтоватая пена.  $[\alpha]_D^{20} +105$  (*c* 0.85, ДМФА). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. АсОН 63 : 37, 0.8 мл/мин):  $\tau$  9.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.00 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 1.23-1.29 м (2H, 2×H-4'); 1.45-1.57 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.22 дт (1H, H-2'В, *J* = 14.9, 7.5); 2.39 ддд (1H, H-2'А, *J* = 14.9, 8.2, 6.4); 2.77 дд (1H, H-2В, *J* = 12.3, 4.6); 3.34 дд (1H, H-2А, *J* = 12.3, 6.0); 3.43 дт (2H, 2×H-6', *J* = 6.3, 6.2); 5.17 кдд (1H, H-3, *J* = 6.7, 6.0, 4.6); 5.23 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.44 уш. с (1H, NH-6'); 7.12-7.15 м (2H, H-6 и H-8); 7.22-7.27 м (1H, H-5 и H-7); 7.55 с (1H, H-8''); 11.66 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 23 °С): 17.31; 24.69; 25.88; 29.06 (уш. с); 33.70; 34.26; 39.6 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 44.76; 112.61 (уш. с); 124.99; 126.15; 127.05; 128.41; 129.98 (уш. с); 134.92 (уш. с); 135.11 (уш. с); 151.73 (уш. с); 154.55; 159.96; 171.31. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 412.1910 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>OS. Вычислено, *m/z*: 412.1914.



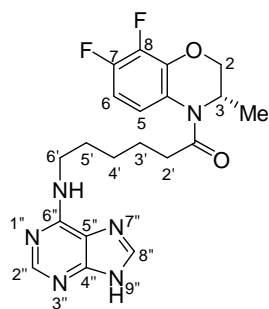
**(R)-4-[6-(2-Аминопурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин [(R)-84e].** К раствору (*R*)-**80e** (1.95 г, 4.77 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли гидразин гидрат (64%, 0.42 мл, 8.61 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем упаривали. К остатку добавляли 2 н. HCl (35 мл); осадок отфильтровывали. К фильтрату, охлажденному до 0-5 °С, добавляли NaOH до pH 12, затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4 × 15 мл). Органический слой сушили NaOH, упаривали. Остаток растворяли в бутаноле (20 мл); к раствору добавляли 2-амино-6-хлорпурин (**53b**) (0.33 г, 1.95 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.54 мл, 3.87 ммоль). Реакционную смесь термостатировали при 100 °С в течение 8 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH). Выход 0.73 г (92%). Желтоватая пена.  $[\alpha]_D^{20} -102$  (*c* 1.0, ДМФА). *Ee* 97%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–0.25% водн. АсОН 63 : 37, 0.8 мл/мин):  $\tau_{(R)-84e}$  11.6 мин [ $\tau_{(S)-84e}$  9.0 мин]. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*S*)-**84e**. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 412.1914 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>OS. Вычислено, *m/z*: 412.1914.

**N-[6-(Пурин-6-ил)гексаноил]амины 85a,b (общая методика).** К раствору соответствующего амида **80b** (или **80e**) (2.50 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли гидразин

гидрат (64%, 0.22 мл, 4.50 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем упаривали. К остатку добавляли 2 н. HCl (25 мл); осадок отфильтровывали. К фильтрату, охлажденному до 0-5 °С, добавляли NaOH до pH 9, затем экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 5 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток растворяли в бутаноле (8 мл); к раствору добавляли 6-хлорпурин (**53c**) (0.18 г, 1.14 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.26 мл, 1.88 ммоль). Реакционную смесь термостатировали при 90 °С в течение 10 ч, охлаждали до 20 °С, добавляли бутанол (10 мл), затем последовательно промывали 1 н. HCl (3 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 5 мл) и водой (3 × 5 мл). Органический слой упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–EtOH 9 : 1).

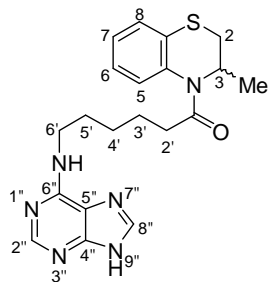


**(R)-4-[6-(Пуриин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(R)-85a].** Выход 0.22 г (46%). Бесцветный порошок. Т. пл. 87-89 °С.  $[\alpha]_D^{20} -59.0$  (с 1.0, MeOH). *Ee* > 99%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин): τ 17.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 70 °С): 1.11 д (3H, Me-3, *J* = 6.9); 1.39 м (2H, 2×H-4'); 1.63 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.48-2.52 м (1H, H-2'В, перекрывание с сигналом ДМСО); 2.62 дт (1H, H-2'А, *J* = 15.9, 7.1); 3.56 уш. с (2H, 2×H-6'); 4.13 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.6); 4.33 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.3); 4.72 м (1H, H-3); 6.86 тд (1H, H-6, *J* = 9.8, 8.5); 7.21 м (1H, NH-6'); 7.58 уш. с (1H, H-5); 7.97 с (1H, H-8''); 8.13 с (1H, H-2''); 12.63 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 15.08; 24.42; 25.93; 28.93 (уш. с); 33.39; 39.6 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 44.83 (уш. с); 69.84; 106.74 (д, *J* = 17.9); 118.68 (уш. с); 119.25; 121.78; 135.66 (уш. д, *J* = 9.7); 138.40; 139.90 (дд, *J* = 243.3, 15.4); 146.46 (уш. д, *J* = 243.0); 149.32 (уш. с); 152.31; 154.45 (уш. с); 170.95. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.94 уш. д (1F, F-8, *J* = 21.0); 20.03 м (1F, F-7). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 417.1845 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 417.1846.

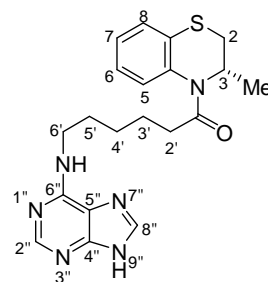


**(S)-4-[6-(Пуриин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин [(S)-85].** Выход 0.21 г (44%). Бесцветный порошок. Т. пл. 87-89 °С (разл.).  $[\alpha]_D^{20} +57.6$  (с 1.0, MeOH). *Ee* > 99.9%. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин): τ 12.8 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*R*)-**85a**. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 417.1844 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>.

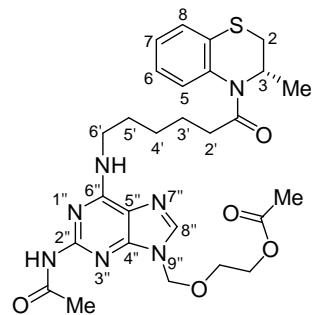
Вычислено,  $m/z$ : 417.1846.



**(RS)-4-[6-(Пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин [(RS)-85b].** Выход 0.18 г (40%). Желтоватое масло. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau_{(S)\text{-85b}}$  16.1 мин,  $\tau_{(R)\text{-85b}}$  21.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 60 °C): 0.99 д (3H, Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.21-1.30 м (2H, 2×H-4'); 1.46-1.55 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.20 дт (1H, H-2'В,  $J = 15.1, 7.4$ ); 2.41 ддд (1H, H-2'А,  $J = 15.1, 8.0, 6.8$ ); 2.78 дд (1H, H-2В,  $J = 12.3, 4.5$ ); 3.32 дд (1H, H-2А,  $J = 12.3, 5.9$ ); 3.49 уш. с (2H, 2×H-6'); 5.16 м (1H, H-3); 7.11-7.15 м (2H, Ar); 7.24-7.28 м (2H, Ar); 7.33 м (1H, NH-6'); 8.03 с (1H, H-8''); 8.15 с (1H, H-2''); 12.7 уш. с (1H, H-9''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °C): 17.14; 24.39; 25.62; 28.66 (уш. с); 33.45; 34.18; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 44.79; 117.09; 124.74; 125.88; 126.85; 128.14; 129.90 (уш. с); 134.90; 138.80; 150.21 (уш. с); 151.54; 153.62 (уш. с); 171.07. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 397.1804 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>OS. Вычислено,  $m/z$ : 397.1806.



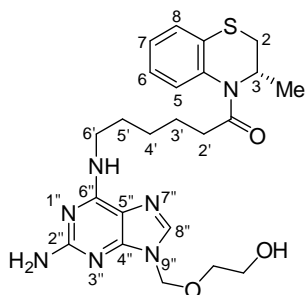
**(S)-4-[6-(Пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-85b].** Выход 0.17 г (38%). Желтоватый порошок. Т. пл. 86-88 °C.  $[\alpha]_D^{20} +107$  (*c* 1.0, MeOH).  $E_e > 99.9\%$ . ВЭЖХ (*S,S*-Whelk O1, MeOH–H<sub>2</sub>O 80 : 20, 0.8 мл/мин):  $\tau$  15.2 мин. Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (RS)-85b. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 397.1804 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>OS. Вычислено,  $m/z$ : 397.1806.



**(S)-4-[6-[2-Ацетамидо-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)пурин-6-иламино]гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин [(S)-86].** К раствору амида (S)-80e (0.75 г, 1.83 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли гидразин гидрат (64%, 0.16 мл, 3.28 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин, затем упаривали. К остатку добавляли 2 н. HCl (16 мл); осадок отфильтровывали. К фильтрату, охлажденному до 0-5 °C, добавляли NaOH до pH 10, затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4 × 15 мл). Органический слой сушили NaOH, упаривали. Остаток растворяли в EtOH (22 мл); к раствору добавляли соединение 68a (0.24 г, 0.73 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.31 мл, 2.22 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч, упаривали. Остаток растворяли в CHCl<sub>3</sub> (30 мл), раствор последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты (3 × 15 мл),

насыщенным раствором NaCl (2 × 15 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 15 мл) и водой (15 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 98 : 2). Выход 0.38 г (89%). Бесцветный порошок. Т. пл. 116-119 °С.  $[\alpha]_D^{20} +65.6$  (с 0.7, ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.00 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 1.23-1.30 м (2H, 2×H-4'); 1.46-1.56 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 1.92 с (3H, OAc); 2.21 дт (1H, H-2'В, *J* = 15.1, 7.4); 2.28 с (3H, Ac); 2.39 ддд (1H, H-2'А, *J* = 15.1, 7.9, 6.6); 2.76 дд (1H, H-2В, *J* = 12.3, 4.5); 3.32 дд (1H, H-2А, *J* = 12.3, 6.0); 3.49 м (2H, 2×H-6'); 3.75 м (2H, OCH<sub>2</sub>); 4.09 м (2H, OCH<sub>2</sub>); 5.16 м (1H, H-3); 5.48 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 7.12 м (2H, H-7 и H-8); 7.18-7.27 м (3H, H-5, H-6 и NH-6'); 8.01 с (1H, H-8''); 9.14 с (1H, NH-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 17.29; 20.47; 24.65; 24.75; 25.85; 28.67; 33.67; 34.23; 39.5 (перекрывание с сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 44.72; 62.71; 66.85; 71.82; 115.66; 124.95; 126.13; 127.02; 128.39; 130.00 (уш. с); 134.90; 139.91; 149.79; 153.26; 154.56; 169.59; 170.14; 171.27. Найдено, %: С 56.70; Н 6.29; N 17.15. С<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S (569.68). Вычислено, %: С 56.92; Н 6.19; N 17.21.

**(S)-4-{6-[2-Амино-9-(2-гидроксиэтоксиметил)пурин-6-**

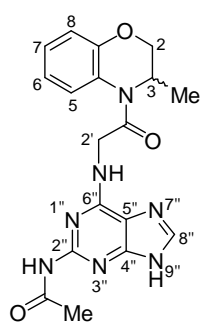


**иламино]гексаноил}-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин**

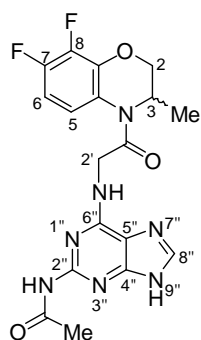
**[(S)-87].** К раствору соединения (S)-86 (0.30 г, 0.53 ммоль) в EtOH (8.4 мл) добавляли 1 н. NaOH (4.2 мл, 4.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 72 ч, затем добавляли 4 н. HCl (0.79 мл), смесь упаривали. Остаток очищали флеш-

хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH от 99 : 1 к 95 : 5). Выход 0.14 г (55%). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} +91.8$  (с 1.0, ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.00 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 1.22-1.29 м (2H, 2×H-4'); 1.45-1.58 м (4H, 2×H-3' и 2×H-5'); 2.22 дт (1H, H-2'В, *J* = 15.1, 7.5); 2.39 ддд (1H, H-2'А, *J* = 15.1, 8.2, 6.6); 2.77 дд (1H, H-2В, *J* = 12.3, 4.6); 3.34 дд (1H, H-2А, *J* = 12.3, 6.0); 3.44 м (2H, 2×H-6'); 3.47-3.54 м (2H, 2×OCH<sub>2</sub>); 4.25 уш. с (1H, OH); 5.17 квинт.д (1H, H-3, *J* = 6.5, 4.7); 5.37 с (2H, NCH<sub>2</sub>O); 5.42 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.57 уш. т (1H, NH-6', *J* = 6.2); 7.12-7.15 м (2H, Ar); 7.22-7.27 м (2H, Ar); 7.71 с (1H, H-8''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 17.32; 24.71; 25.89; 28.98 (уш. с); 33.72; 34.26; 41.26 (уш. с); 44.74; 59.91; 70.24; 71.65; 112.99 (уш. с); 125.01; 126.18; 127.07; 128.43; 129.93 (уш. с); 134.89 (уш. с); 137.26; 151.12 (уш. с); 154.90; 160.46; 171.33. Найдено, %: С 56.39; Н 6.76; N 19.74. С<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S×<sup>1</sup>/<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (491.54). Вычислено, %: С 56.19; Н 6.49; N 19.94.

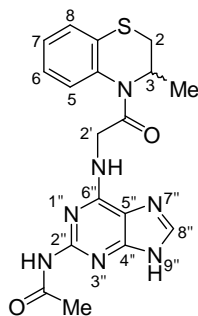
**[(2-Ацетамидопурин-6-ил)аминоацетил]амины 88a-с.** К раствору подходящего фталимидо-производного **81a-с** (7.3 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразин гидрат (64%, 0.64 мл, 13.1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин, затем упаривали. К остатку добавляли 2 н. HCl (50 мл), осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл), затем подщелачивали NaOH до pH 11-12 и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Полученное желтоватое масло растворяли в диметилацетамиде (5 мл), добавляли 2-ацетамидо-6-хлорпурин (**53a**) (0.37 г, 1.74 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.49 мл, 3.48 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч, затем охлаждали до 20 °С и выливали в воду (50 мл). Осадок отфильтровывали и очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 8 : 2) с последующей обработкой EtOH.



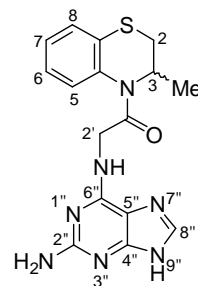
**(RS)-4-[(2-Ацетамидопурин-6-ил)аминоацетил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензоксазин (88a).** Выход 133 мг (20%). Желтоватый порошок. Т. пл. 281-282 °С (разл.). ВЭЖХ (*S,S*-Whelk-O1, MeOH–0.25% водн. АсОН 78 : 22, 0.8 мл/мин): τ 10.5 мин (изомер 1), τ 14.2 мин (изомер 2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.17 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 2.22 с (3H, Ac); 4.17 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.7); 4.21 дд (1H, H-2А, *J* = 10.9, 1.6); 4.50 дд (1H, H-2'В, *J* = 16.9, 5.4); 4.72-4.77 м (2H, H-3и H-2'А); 6.86-6.90 м (2H, H-7 и H-8); 7.05 ддд (1H, H-6, *J* = 8.1, 7.7, 1.3); 7.15 уш. с (1H, NH-2'); 7.79 д (1H, H-5, *J* = 8.1); 7.88 с (1H, H-8''); 9.12 с (1H, NH-2''); 12.48 с (1H, H-9''). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 382.1626 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 382.1622.



**(RS)-4-[(2-Ацетамидопурин-6-ил)аминоацетил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазин (88b).** Выход 116 мг (16%). Желтоватый аморфный порошок. ВЭЖХ (*S,S*-Whelk-O1, MeOH–0.25% водн. АсОН 55 : 45, 0.8 мл/мин): τ 4.2 мин (изомер 1), τ 4.5 мин (изомер 2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.20 д (3H, Me-3, *J* = 6.8); 2.22 с (3H, Ac); 4.24 дд (1H, H-2В, *J* = 10.9, 2.5); 4.37 д (1H, H-2А, *J* = 10.9); 4.50-4.55 м (1H, H-2'В); 4.69-4.74 м (1H, H-2'А); 4.78-4.82 м (1H, H-3); 6.84-6.90 м (1H, H-6); 7.25 уш. с (1H, NH-2'); 7.64-7.68 м (1H, H-5); 7.90 с (1H, H-8''); 9.18 с (1H, NH-2'') сигнал H-2'' не обнаруживается.



**(RS)-4-[(2-Ацетиламинопурин-6-ил)аминоацетил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин (88с).** Выход 347 мг (50%). Желтоватый порошок. Т. пл. 240-242 °С (разл.). ВЭЖХ (*S,S*-Whelk-O1, MeCN–H<sub>2</sub>O 8 : 2, 0.8 мл/мин): τ 4.0 мин (изомер 1), τ 4.6 мин (изомер 2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.07 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 2.22 с (3H, Ac); 2.82 дд (1H, H-2B, *J* = 12.3, 4.4); 3.42 дд (1H, H-2A, *J* = 12.3, 5.7); 4.05 дд (1H, H-2'В, *J* = 16.9, 4.0); 4.65 дд (1H, H-2'А, *J* = 16.9, 3.7); 5.13-5.19 м (1H, H-3); 7.06 уш. с (1H, NH-2'); 7.17-7.22 м (2H, H-6 и H-7); 7.29-7.32 м (1H, H-8); 7.44-7.47 м (1H, H-5); 7.88 с (1H, H-8''); 9.00 с (1H, NH-2''); 12.41 с (1H, H-9''). Найдено, %: С 52.89; Н 4.79; N 24.00. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (397.46). Вычислено, %: С 53.19; Н 4.96; N 24.12.



**(RS)-4-[(2-Аминопурин-6-ил)аминоацетил]-3,4-дигидро-3-метил-2H-[1,4]бензотиазин (89).** К соединению **88с** (0.39 г, 0.98 ммоль) добавляли 1 н. NaOH (6.1 мл, 6.1 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 48 ч. Раствор фильтровали; к фильтрату добавляли 4 н. HCl до pH 6. Осадок отфильтровывали и очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 9 : 1). Выход 0.16 г (45%). Желтоватый порошок. Т. пл. 135-137 °С (разл.). ВЭЖХ (*S,S*-Whelk-O1, MeCN–H<sub>2</sub>O 8 : 2, 0.8 мл/мин): τ 4.0 мин (изомер 1), τ 4.6 мин (изомер 2). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.06 д (3H, Me-3, *J* = 6.7); 2.83 дд (1H, H-2B, *J* = 12.3, 4.2); 3.43 дд (1H, H-2A, *J* = 12.3, 5.6); 4.00 дд (1H, H-2'В, *J* = 16.8, 5.1); 4.50 дд (1H, H-2'А, *J* = 16.8, 4.6); 5.14-5.20 м (1H, H-3); 5.25 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.63 уш. с (1H, NH-2'); 7.17-7.21 м (2H, H-6 и H-7); 7.28-7.32 м (1H, H-8); 7.41-7.45 м (1H, H-5); 7.57 с (1H, H-8''); 11.77 с (1H, H-9''). HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 356.1283 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>OS. Вычислено, *m/z*: 356.1288.

### 5.3.3 Биологическое тестирование производных пурина

**Тестирование антимикобактериальной активности.** Туберкулостатическую активность производных пурина изучали методом вертикальной диффузии на плотной питательной среде Мордовского («Новая») [422] с использованием лабораторных штаммов: *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, восприимчивый к действию классических противотуберкулезных агентов; *M. avium*; *M. terrae*, а также клинического штамма *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенный у больных туберкулезом Уральского региона, находящихся на лечении в клинике ФГБУ



«Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Екатеринбург).

Для приготовления растворов навеску исследуемого соединения (10 мг) растворяли в ДМСО (5.0 мл). К полученному раствору добавляли стерильную дистиллированную воду (5.0 мл) и получали раствор *A* (концентрация 1000 мкг/мл). К раствору *A* (2.0 мл) добавляли воду (18.0 мл) и получали первое разведение – 100 мкг/мл. Далее, используя метод двукратных серийных разведений, получали растворы исследуемых соединений в следующих концентрациях: 12.5, 6.25, 3.1, 1.5, 0.7, 0.35 и 0.16 мкг/мл.

Приготовление растворов препаратов сравнения – изониазида и офлоксацина – проводили следующим образом: навеску изониазида (20 мг) растворяли в дистиллированной воде (20 мл) и получали раствор *B* (концентрация 1000 мкг/мл). К раствору *B* (1.0 мл) добавляли воду (9.0 мл) и получали первое разведение – 100 мкг/мл. Используя метод десятикратных серийных разведений, получали раствор изониазида в концентрации 0.1 мкг/мл. В случае офлоксацина навеску офлоксацина (20 мг) растворяли в 0.1 н. NaOH (20 мл) и получали раствор *B* (концентрация 1000 мкг/мл); затем к раствору *B* (3.0 мл) добавляли дистиллированную воду (12.0 мл) и получали раствор с концентрацией 200 мкг/мл; используя метод серийных разведений, получали раствор офлоксацина с конечной концентрацией 0.1 мкг/мл.

Питательную среду разливали в пробирки по 5 мл, свертывая в наклонном положении таким образом, чтобы  $\frac{1}{2}$  часть дна пробирки оставалась свободной. Свернутую среду засеивали суспензией различных штаммов микобактерий, разведенных в соответствии с международным стандартом мутности 10 ед. (Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, г. Москва) (по 0.1 мл) и в наклонном положении помещали в термостат на 24 ч для выращивания микобактерий. Через 24 ч пробирки ставили в вертикальное положение и по свободному краю прибавляли по растворы соединений в исследуемых концентрациях (12.5, 6.25, 3.1, 1.5, 0.7, 0.35 и 0.16 мкг/мл) (по 0.3 мл). Затем пробирки помещали в термостат при температуре 37 °С и инкубировали в течение 10 суток. Оценку роста микобактерий проводили по стандартной методике [423], в соответствии с которой появление зон задержки роста микобактерий (более 10 мм) свидетельствует о наличии туберкулостатических свойств у

соединений в исследуемой концентрации. Величина зоны задержки роста микобактерий (в мм) пропорциональна степени туберкулоостатической активности соединения. Задержка роста 100 мм и более расценивается как полная задержка роста микобактерий. В качестве контроля использовали изониазид и офлоксацин в соответствующих концентрациях. Для каждой концентрации проводили по 3 параллельных эксперимента.

**Тестирование цитотоксичности.** Цитотоксичность производных пурина изучали на линии фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ, кожно-мышечная ткань) с использованием МТТ-теста [424]. Клетки линии ФЭЧ получены из коллекции клеточных культур института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (г. Москва). Клетки ФЭЧ восстановлены после криоконсервации в среде жидкого азота. Клетки ФЭЧ культивировали в средах DMEM с добавлением L-глутамина (200 ммоль/л), эмбриональной телячьей сыворотки (7-10%), пенициллина (100 ЕД/мл) и стрептомицина (100 ЕД/мл). Клетки рассеивали на 96-луночные планшеты. Все образцы предварительно растворяли в ДМСО так, чтобы концентрация каждого образца составляла 500 мг/мл. Каждое разведение препарата (от 5 до 0.005 мг/мл) изучали в трех независимых повторях. Культуру инкубировали при 37 °С в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, в течение 72 ч, после чего среду удаляли и вносили в лунки ростовую среду без эмбриональной телячьей сыворотки (200 мкл), добавляли раствор МТТ в фосфатном буфере (20 мкл, 5 мг/мл).

О жизнеспособности клеток судили по изменению цвета в результате реакции восстановления бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ-реагента) в формазан под действием митохондриальных дегидрогеназ. Окраску регистрировали на планшетном ридере DTX 880 Multimode Detector (Beckman Coulter, США) при длине волны возбуждения 595 нм. Оптическую плотность в лунках, в которых клетки инкубировались только с питательной средой (контроль), принимали за 100%. В качестве критерия цитотоксичности принимали IC<sub>50</sub> – цитотоксическую дозу, вызывающую снижение оптической плотности на 50% от контроля, которую рассчитывали по уравнениям линейной регрессии «доза – эффект».

#### **Тестирование противовирусной активности.**

**Культуры клеток и препараты.** Для культивирования клеток почки африканской зеленой мартышки (Vero E6) (предоставлены проф. А.М. Бутенко из ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», г. Москва) использовали питательную среду Игла

минимальную (EMEM) (Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, г. Москва) с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «Компания ПанЭко», Россия), содержащей глутамин (2 ммоль/л) и пенициллин (100 ЕД/мл). Штамм вируса герпеса простого типа 1 HSV-1/L<sub>2</sub> получен из Государственной коллекции вирусных культур (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва). Ацикловир-резистентный штамм HSV-1/L<sub>2</sub>/R получен из дикого штамма HSV-1/L<sub>2</sub> путем серии пересевов в присутствии ацикловира. Очистка от бляшек производилась трижды. Штаммы HSV-1/L<sub>2</sub> и HSV-1/L<sub>2</sub>/R размножали в клетках Vero E6, культивируемых в смеси EMEM и питательной среды 199 1 : 1.

Проводилось оценка ингибирования вирус-индуцированного ЦПЭ в опытах *in vitro* (“Cytopathic effect inhibition assay” [425]). Клетки Vero E6, нанесенных в виде монослоя, в 96-луночных микропланшетах, обрабатывали растворами тестируемых соединений в среде поддержки (концентрации от 9.28 до 1187.52 мкмоль/л), полученными методом двукратных серийных разведений, затем вносили вируссодержащую жидкость в разведении, обеспечивающем множественность инфицирования 0.1 БОЕ/кл. Инфицированные клетки инкубировали при 37 °С в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. В качестве контроля использовали интактные клетки и клетки, инфицированные в отсутствие тестируемых соединений. ИД<sub>50</sub> и ИД<sub>95</sub> (концентрации соединений, обеспечивающие 50%-е и полное ингибирование развития вирус-индуцированного ЦПЭ) определяли через 48 ч, когда в контрольных инфицированных культурах развивался 100% ЦПЭ (при множественности инфицирования 0,1 БОЕ/кл). Оценку тестируемых соединений в каждой концентрации оценивали по трем лункам, каждый опыт проводили в трех параллелях.

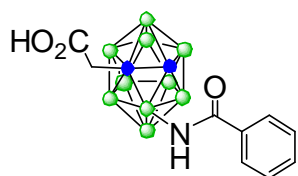
**Тестирование цитотоксичности.** Цитотоксичность соединений оценивали с помощью метода окрашивания клеток трипановым синим в соответствии с методикой [426]. Продолжительность инкубации клеточных культур в присутствии соединения в известной концентрации составляла 72 ч. Затем среду поддержки собирали, клетки обрабатывали раствором Версена и суспендировали в удаленной ранее среде. Полученную клеточную суспензию окрашивали 1% раствором трипанового синего. Количество погибших (окрашенных) клеток подсчитывали в камере Горяева. Количественно токсичность соединения выражали как ЦД<sub>50</sub> (концентрация соединения,

при которой выживаемость клеток составляет 50%).

## 5.4 Синтез и изучение пьезоэлектрических свойств карборансодержащих аминокислот

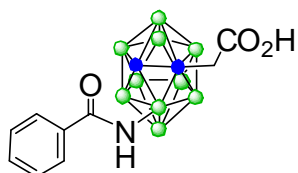
### 5.4.1 Синтез карборансодержащих производных аминокислот

**Получение энантиомеров соединения 95a.** Раствор рацемического соединения **95a** (0.60 г) в MeOH (15 мл) подвергали препаративной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 50 : 4 : 1, 10 мл/мин, объем закола 1 мл). Собирали и упаривали фракции, содержащие энантиомеры (*R<sub>p</sub>*)-**95a** ( $\tau$  11-20 мин) и (*S<sub>p</sub>*)-**95a** ( $\tau$  23-35 мин). Остаток перекристаллизовывали из смеси MeOH–H<sub>2</sub>O 3 : 1 [соединение (*R<sub>p</sub>*)-**95a**] или гексан–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH 3 : 1 : 0.1 [соединение (*S<sub>p</sub>*)-**95a**].



**(*R<sub>p</sub>*)-(3-Бензамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусная кислота [(*R<sub>p</sub>*)-**95a**].** Выход 0.21 г (35%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 218-220 °С.  $[\alpha]_D^{20} -46.1$  (*c* 0.3, бензол). *Ee* > 99%.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 50 : 4 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  10.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.4-2.9 уш. с (9H, 9×BH); 3.13 д (1H, H-2B, *J* = 15.7); 3.20 д (1H, H-2A, *J* = 15.7); 5.47 с (1H, CH-карборан); 7.50-7.53 м (2H, Ph); 7.58-7.61 м (1H, Ph); 7.94-7.96 м (2H, Ph); 8.78 с (1H, NH); 13.09 с (1H, CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 38.55; 60.43; 70.50; 127.92 (2C); 128.30 (2C); 132.00; 134.15; 168.28; 170.24. Найдено, %: С 41.30; Н 6.04; N 4.22. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (321.38). Вычислено, %: С 41.11; Н 5.96; N 4.36.

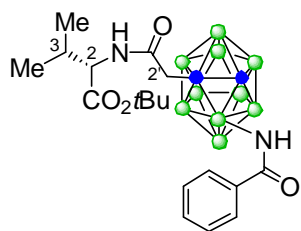


**(*S<sub>p</sub>*)-(3-Бензамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусная кислота [(*S<sub>p</sub>*)-**95a**].** Выход 0.22 г (37%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 220-222 °С.  $[\alpha]_D^{20} +48.1$  (*c* 0.2, бензол). *Ee* > 99%.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH–MeOH 50 : 4 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  25.4 мин. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны спектрам соединения (*R<sub>p</sub>*)-**95a**. Найдено, %: С 41.06; Н 6.01; N 4.36. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (321.38). Вычислено, %: С 41.11; Н 5.96; N 4.36.

**Амиды 96 (общая методика).** К раствору рацемической кислоты **95a** (0.30 г, 0.91 ммоль), *трет*-бутилового эфира (*S*)-валина (0.16 г, 0.91 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.19 мл, 1.36 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли НОВт моногидрат (0.15 г, 1.09 ммоль) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодимид гидрохлорид (0.26 г, 1.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 ч, затем добавляли EtOAc (20 мл). Раствор последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты (3 × 7 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 7 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 7 мл) и водой (7

мл). Органический слой сушили  $MgSO_4$ , упаривали. Остаток подвергали флеш-хроматографии (элюент гексан–ацетон от 95 : 5 к 9 : 1).



**трет-Бутиловый эфир (S,R<sub>p</sub>)-N-[(3-бензамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]валина [(S,R<sub>p</sub>)-96].**

Выход 0.16 г (34%) (диастереомер, элюируемый первым).

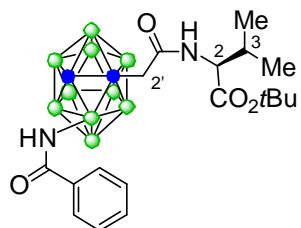
Бесцветный порошок. Т. пл. 164-168 °С.  $[\alpha]_D^{20} +17.3$  (с 1.1,

бензол). *De* > 96%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 40 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  18.1 мин.

Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.88 д (6H, 2×Me-3, *J* = 6.8); 1.38 с (9H, *t*Bu); 1.96-2.03 м (1H, H-3); 1.5-2.9 уш. с (9H, 9×BH); 3.02 д (1H, H-2'В, *J* = 14.7); 3.23 д (1H, H-2'А, *J* = 14.7); 4.02 дд (1H, H-2, *J* = 8.3, 6.1); 5.34 с (1H, СН-карборан); 7.49-7.53 м (2H, Ph); 7.58-7.61 м (1H, Ph); 7.96-7.98 м (2H, Ph); 8.42 д (1H, NH-2, *J* = 8.3); 8.71 с (1H, NH-карборан).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 17.98; 18.84; 27.55 (3C); 29.88; 38.82; 58.10; 60.43; 71.58; 80.82; 127.89 (2C); 128.31 (2C); 131.99; 134.18; 166.11; 170.05; 170.08. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 477.3762 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>37</sub><sup>10</sup>B<sub>2</sub><sup>11</sup>B<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

Вычислено, *m/z*: 477.3761.



**трет-Бутиловый эфир (S,Sp)-N-[(3-бензамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]валина [(S,Sp)-96].**

Выход 0.15 г (36%) (диастереомер, элюируемый вторым).

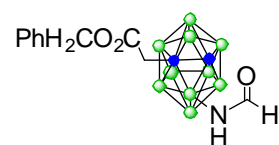
Бесцветный порошок. Т. пл. 187 °С.  $[\alpha]_D^{20} -8.5$  (с 1.2, бензол).

*De* > 98%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 40 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  20.9 мин. Спектр

ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.826 д (3H, Me-3В, *J* = 6.7); 0.834 д (3H, Me-3А, *J* = 6.8); 1.41 с (9H, *t*Bu); 1.90-1.98 м (1H, H-3); 1.5-2.8 уш. с (9H, 9×BH); 3.08 д (1H, H-2'В, *J* = 14.8); 3.20 д (1H, H-2'А, *J* = 14.8); 3.96 дд (1H, H-2, *J* = 8.1, 6.1); 5.34 с (1H, СН-карборан); 7.49-7.53 м (2H, Ph); 7.57-7.61 м (1H, Ph); 7.96-7.98 м (2H, Ph); 8.43 д (1H, NH-2, *J* = 8.1); 8.70 с (1H, NH-карборан).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 18.02; 18.69; 27.54 (3C); 29.74; 38.71; 58.21; 60.44; 71.58; 80.78; 127.83 (2C); 128.24 (2C); 131.92; 134.15; 166.08; 169.97; 170.02. Найдено, %: С 50.28; Н 7.77; N 5.83.

С<sub>20</sub>H<sub>36</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (476.62). Вычислено, %: С 50.40; Н 7.61; N 5.88.



**Амид (S,R<sub>p</sub>)-96 (derivatization кислоты (R<sub>p</sub>)-95a).** К

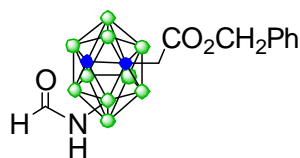
раствору кислоты (R<sub>p</sub>)-95a (изомер, элюируемый первым) (0.064 г,

0.20 ммоль) и *N*-метилморфолина (22 мкл, 0.20 ммоль) в ТГФ (2 мл),

охлажденному до –15 °С, добавляли этилхлорформиат (19 мкл, 0.20 ммоль). Смесь

перемешивали при  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем добавляли раствор *трет*-бутилового эфира (*S*)-валина (0.035 г, 0.20 ммоль) и DIPEA (69 мкл, 0.40 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–ацетон от 95 : 5 к 85 : 15). Выход 0.074 г (78%). Бесцветный порошок. Т. пл.  $165\text{--}167\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $De > 98\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  18.0 мин. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  идентичны спектрам соединения (*S,R*<sub>P</sub>)-**96**. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 477.3750  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 477.3761.

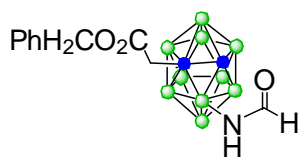
**Энантиомеры соединения 97а.** К раствору рацемической кислоты **95b** (0.52 г, 2.14 ммоль) в смеси MeOH (10.5 мл) и воды (2.5 мл) добавляли раствор  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.35 г, 1.07 ммоль) в воде (3.5 мл). Полученный раствор упаривали, остаток сушили до постоянной массы над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , затем растворяли в ДМФА (10 мл). К раствору добавляли бензилбромид (0.28 мл, 2.35 ммоль) и перемешивали при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 42 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc (40 мл); раствор последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты ( $2 \times 25$  мл), насыщенным раствором NaCl ( $2 \times 20$  мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 20$  мл) и водой (20 мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc от 9 : 1 к 8 : 2). Полученный рацемат **97а** (бесцветное масло, 0.58 г, выход 81%) растворяли в *i*PrOH и подвергали препаративной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, элюент гексан–*i*PrOH 9 : 1, 10 мл/мин, объем закола 1 мл). Собирали и упаривали фракции, содержащие энантиомеры (*S*<sub>P</sub>)-**97а** ( $\tau$  40–50 мин) и (*R*<sub>P</sub>)-**97а** ( $\tau$  56–74 мин).



**Бензиловый эфир (*S*<sub>P</sub>)-(3-формамино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты [(*S*<sub>P</sub>)-**97а**].** Выход 0.23 г (32%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -44.5$  ( $c$  0.8, бензол).  $Ee > 99\%$ .

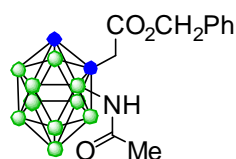
ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 10 : 1, 0.7 мл/мин):  $\tau$  42.2 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 55 : 45): 1.4–2.9 уш. с (9H, 9×BH); 3.24 д (0.55H, H-2B (**A**),  $J = 15.3$ ); 3.30 д (0.45H, H-2B (**B**),  $J = 15.5$ ); 3.31 д (0.55H, H-2A (**A**),  $J = 15.3$ ); 3.37 д (0.45H, H-2A (**B**),  $J = 15.5$ ); 5.11–5.13 м (2.45H, Bn (**A** и **B**) и CH-карборан (**B**)); 5.32 с (0.55H, CH-карборан (**A**)); 7.34–7.41 м (5H, Ph); 8.25 д (0.55H, CHO (**A**),  $J = 2.0$ ); 8.32 д (0.45H, CHO (**B**),  $J = 11.4$ ); 8.50 д (0.45H, NH (**B**),  $J = 11.4$ ); 8.73 с (0.55H, NH (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**): 38.40; 61.03 (**A**); 61.84 (**B**); 66.75 (**A**); 66.83 (**B**); 69.74 (**B**); 69.77

(A); 128.31 (2C); 128.35; 128.43 (2C); 135.14 (B); 135.16 (A); 165.33 (A); 166.46 (B); 166.54 (A); 166.60 (B). Найдено, %: С 43.20; Н 6.50; N 4.37. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (335.41). Вычислено, %: С 42.97; Н 6.31; N 4.18.



**Бензиловый эфир (*R*<sub>P</sub>)-(3-формамино-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты [(*R*<sub>P</sub>)-97a].** Выход 0.22 г (30%). Бесцветное масло.  $[\alpha]_{D}^{20} +43.5$  (*c* 0.5, бензол). *Ee* > 99%.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 0.7 мл/мин): τ 57.2 мин. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны спектрам соединения (*S*<sub>P</sub>)-97a. Найдено, %: С 42.96; Н 6.23; N 4.38. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (335.41). Вычислено, %: С 42.97; Н 6.31; N 4.18.



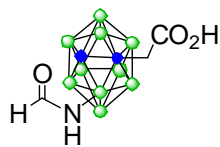
**Бензиловый эфир *N*-(3-ацетамино-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты (97b) (смесь энантиомеров).** К раствору рацемической кислоты 95с (0.10 г, 0.40 ммоль) в смеси MeOH (2.2 мл) и воды (0.5 мл) добавляли раствор Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.065 г, 0.20 ммоль) в воде (0.8 мл).

Полученный раствор упаривали, остаток сушили до постоянной массы над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, затем растворяли в ДМФА (2.5 мл). К раствору добавляли бензилбромид (52 мкл, 0.44 ммоль) и перемешивали при 20 °С в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc (10 мл); раствор последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты (2 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл) и водой (5 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc от 9 : 1 к 8 : 2). Выход 0.11 мг (79%). Бесцветное масло. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин): τ(*R*)-97b 13.0 мин, τ(*S*)-97b 14.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.3-3.0 уш. с (9H, 9×BH); 1.94 с (3H, Me); 3.21 д (1H, H-2B, *J* = 15.3); 3.29 д (1H, H-2A, *J* = 15.3); 5.11 с (2H, Bn); 5.30 с (1H, CH-карборан); 7.33-7.41 м (5H, Ph); 8.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 24.26; 38.41; 60.56; 66.69; 69.68; 128.27; 128.29 (2C); 128.41 (2C); 135.18; 166.58; 173.94. Найдено, %: С 44.53; Н 6.84; N 4.14. C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (349.44). Вычислено, %: С 44.68; Н 6.63; N 4.01.

**Энантиомеры кислоты 95b (общая методика).** К раствору соединения (*S*<sub>P</sub>)-97a (или (*R*<sub>P</sub>)-97a) (0.19 г, 0.56 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли 10% Pd/C (38 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (8 атм.) при 25 °С в течение 6 ч, затем фильтровали. Раствор экстрагировали холодным (5-10 °С) 3% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 10 мл). Водный слой промывали EtOAc (5 мл), гексаном (8 мл), подкисляли 4 н. HCl до pH 1-2 и

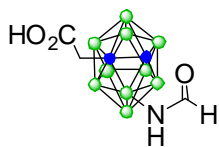


экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 10$  мл). Органический слой промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (15 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали.



**(*S<sub>P</sub>*)-(3-Формамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусная кислота [(*S<sub>P</sub>*)-95b].** Выход 0.11 г (81%). Бесцветный порошок. Т. пл. 191-193 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.9$  (*c* 0.3, бензол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

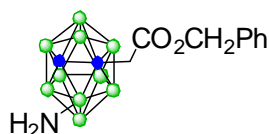
(500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 6 : 4): 1.5-2.8 уш. с (9H, 9×BH); 3.08 д (0.6H, H-2B (**A**),  $J = 15.7$ ); 3.15 д (0.4H, H-2B (**B**),  $J = 15.8$ ); 3.16 д (0.6H, H-2A (**A**),  $J = 15.7$ ); 3.23 д (0.4H, H-2A (**B**),  $J = 15.8$ ); 5.17 с (0.4H, CH-карборан (**B**)); 5.34 с (0.6H, CH-карборан (**A**)); 8.27 д (0.6H, CHO (**A**),  $J = 1.8$ ); 8.33 д (0.4H, CHO (**B**),  $J = 11.5$ ); 8.47 д (0.4H, NH (**B**),  $J = 11.5$ ); 8.70 с (0.6H, NH (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С) (ротамеры **A** и **B**): 38.38; 60.41; 61.25; 70.16; 165.22 (**A**); 166.40 (**B**); 168.13 (**A**); 168.19 (**B**). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 244.1981  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .  $\text{C}_5\text{H}_{14}^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8\text{NO}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 244.1985.



**(*R<sub>P</sub>*)-(3-Формамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусная кислота [(*R<sub>P</sub>*)-95b].** Выход 0.10 г (72%). Бесцветный порошок. Т. пл. 189-191 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.7$  (*c* 0.2, бензол). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$

идентичны спектрам соединения (*S<sub>P</sub>*)-95b. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 244.1983  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .  $\text{C}_5\text{H}_{14}^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8\text{NO}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 244.1985.

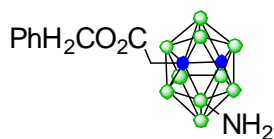
**Энантиомеры аминоксифира 98 (общая методика).** К холодному (5-10 °С) раствору соединения (*R<sub>P</sub>*)-97a (или (*S<sub>P</sub>*)-97a) (0.255 г, 0.80 ммоль) в бензиловом спирте (1.2 мл) добавляли ацетилхлорид (0.33 мл, 4.77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, затем добавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 мл) и термостатировали при 5-10 °С в течение 20 ч. Осадок отфильтровывали, промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 мл), затем растворяли в смеси  $\text{EtOAc}$  (15 мл) и 5% раствора  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Водный слой отделяли, промывали  $\text{EtOAc}$  (7 мл). Объединенный органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток сушили в вакууме.



**Бензиловый эфир (*S<sub>P</sub>*)-(3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты [(*S<sub>P</sub>*)-98].** Выход 0.20 г (85%).

Бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С): 1.4-2.9 уш. с (9H, 9×BH); 2.91 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 3.25 д (1H, H-2B,  $J = 15.0$ ); 3.36 д (1H, H-2A,  $J = 15.0$ ); 4.30 с (1H, CH-карборан); 5.11 д (1H,  $\text{CH}_B\text{Ph}$ ,  $J = 12.7$ ); 5.14 д (1H,  $\text{CH}_A\text{Ph}$ ,  $J = 12.7$ ); 7.33-7.42 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °С):

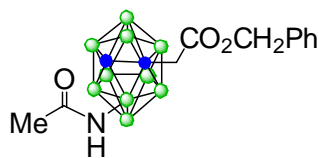
38.47; 61.78; 66.51; 69.43; 128.20; 128.24 (2C); 128.38 (2C); 135.30; 167.45. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 308.2658  $[M + H]^+$ .  $C_{11}H_{22}^{10}B_2^{11}B_8NO_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 308.2654.



**Бензиловый эфир ( $R_P$ )-(3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты [( $R_P$ )-**98**].** Выход 0.18 г (75%).

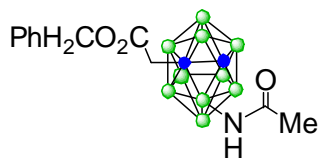
Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} -5.8$  ( $c$  0.5, бензол). Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  идентичны спектрам соединения ( $S_P$ )-**98**. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 306.2499  $[M - H]^-$ .  $C_{11}H_{20}^{10}B_2^{11}B_8NO_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 306.2503.

**Энантиомеры соединения **97b** (общая методика).** К раствору соединения ( $R_P$ )-**98** (или ( $S_P$ )-**98**) (0.15 г, 0.51 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (15 мл) добавляли DIPEA (0.53 мл, 3.04 ммоль) и ацетилхлорид (0.22 мл, 3.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 64 ч, затем последовательно промывали 1 н. HCl (3 × 10 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 10 мл), 5% раствором  $NaHCO_3$  (2 × 10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили  $Na_2SO_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc 9 : 1).



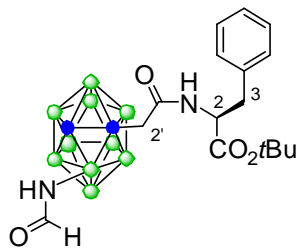
**Бензиловый эфир ( $S_P$ )-(3-ацетидамо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты [( $S_P$ )-**97b**].** Выход 0.15 г

(85%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} -68.7$  ( $c$  0.3, бензол).  $E_e$  99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан– $iPrOH$  10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  14.5 мин. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  идентичны спектрам рацемата **97b**. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 356.2839  $[M + Li]^+$ .  $C_{13}H_{23}^{10}B_2^{11}B_8LiNO_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 356.2835.



**Бензиловый эфир ( $R_P$ )-(3-ацетидамо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)уксусной кислоты [( $R_P$ )-**97b**].** Выход 0.14 г

(80%). Желтоватое масло.  $[\alpha]_D^{20} +67.4$  ( $c$  0.3, бензол).  $E_e$  99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан– $iPrOH$  10 : 1):  $\tau$  13.2 мин. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  идентичны спектрам рацемата **97b**. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 356.2839  $[M + Li]^+$ .  $C_{13}H_{23}^{10}B_2^{11}B_8LiNO_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 356.2836.

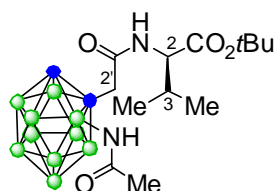


**трет-Бутиловый эфир ( $S,S_P$ )- $N$ -[(3-формаидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]фенилаланина**

**[( $S,S_P$ )-**99**] (дериватизация кислоты ( $S_P$ )-**95b**).** К раствору кислоты ( $S_P$ )-**95a** (получена из изомера эфира **97a**, элюируемого первым) (0.054 г, 0.22 ммоль) и  $NEt_3$  (30 мкл, 0.22 ммоль) в ТГФ (4 мл), охлажденному до –15 °С, добавляли этилхлорформиат (21 мкл, 0.22 ммоль). Смесь

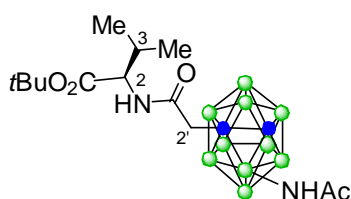
перемешивали при  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем добавляли раствор *трет*-бутилового эфира (*S*)-фенилаланина (0.056 г, 0.25 ммоль) и DIPEA (44 мкл, 0.25 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–ацетон от 95 : 5 к 9 : 1). Выход 0.025 г (68%). Бесцветный порошок. Т. пл.  $144\text{--}147\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $De > 96\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 10 : 1):  $\tau_{(S,S)\text{-}99}$  24.9 мин ( $\tau_{(S,R)\text{-}99}$  17.5 мин). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 1 : 1): 1.34 с (9H, *t*Bu); 1.4–2.6 уш. с (9H, 9×BH); 2.83–2.89 м (1H, H-3B); 2.87 д (0.5H, H-2'B (**A**),  $J = 14.7$ ); 2.94 д (0.5H, H-2'B (**B**),  $J = 14.8$ ); 2.95–3.00 м (1H, H-3A); 3.05 д (0.5H, H-2'A (**B**),  $J = 14.8$ ); 3.12 д (0.5H, H-2'A (**A**),  $J = 14.7$ ); 4.32–4.40 м (1H, H-2); 4.97 с (0.5H, CH-карборан (**A**)); 5.13 с (0.5H, CH-карборан (**B**)); 8.24 д (0.5H, NH-карборан (**A**),  $J = 1.8$ ); 8.32–8.37 м (1H, NH-карборан и CHO (**B**)); 8.55 уш. с (0.5H, CHO (**A**)); 8.69 д (0.5H, NH-2 (**A**),  $J = 7.7$ ); 8.76 д (0.5H, NH-2 (**B**),  $J = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 1 : 1): 27.45 (3C), 36.82 (**A** и **B**), 38.48 (**A** и **B**), 54.26 (**A** и **B**), 59.90 (**A**), 60.78 (**B**), 71.02 (**A**), 71.25 (**B**), 80.95 (**A**), 80.99 (**B**), 126.57 (**A** и **B**), 128.19 (2C), 129.11 (2C), 136.80 (**A** и **B**), 165.28 (**A**), 165.58 (**A**), 165.59 (**B**), 166.60 (**B**), 170.04 (**A**), 170.10 (**B**). Найдено, %: С 48.42; Н 7.04; N 6.16.  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  (448.57). Вычислено, %: С 48.20; Н 7.19; N 6.25.

**Алкиловые эфиры *N*-(карборан-1-ил)ацетил-аминокислот 101a-g (общая методика).** К раствору подходящих *N*-защищенной аминокислоты **95** (0.6 ммоль), алкилового эфира аминокислоты **100** (в виде гидрохлорида или гидроацетата) (0.6 ммоль),  $\text{NEt}_3$  (84 мкл, 0.6 ммоль), НОВт гидрата (93 мг, 0.6 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли *N,N'*-дидецилкарбодиимид (124 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч, затем выливали в холодную воду (25 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×5 мл), затем обрабатывали ацетоном (5 мл) при  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией из смеси гексан–ацетон или флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc).



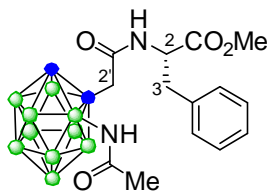
***трет*-Бутиловый эфир *N*-[(3-ацетидамо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*R*)-валина (**101a**) (смесь диастереомеров).** Выход 150 мг (60%). Бесцветный порошок. Т. пл.  $210\text{--}214\text{ }^{\circ}\text{C}$  (гексан–ацетон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,

25 °С): 0.879 д (3H, Me-3B,  $J = 7.2$ ); 0.884 д (3H, Me-3A,  $J = 7.2$ ); 1.41 с (4.5H, *t*Bu ( $R,S_P$ )); 1.42 с (4.5H, *t*Bu ( $R,R_P$ )); 1.978 с (1.5H, Ac ( $R,R_P$ )); 1.983 с (1.5H, Ac ( $R,S_P$ )); 2.01 м (1H, H-3); 1.4-2.8 м (9H, 9×BH); 2.94 д (0.5H, H-2'В ( $R,S_P$ ),  $J = 14.5$ ); 2.96 д (0.5H, H-2'В ( $R,R_P$ ),  $J = 14.2$ ); 3.11 д (0.5H, H-2'А ( $R,R_P$ ),  $J = 14.2$ ); 3.14 д (0.5H, H-2'А ( $R,S_P$ ),  $J = 14.5$ ); 3.99 дд (0.5H, H-2 ( $R,R_P$ ),  $J = 8.0, 6.0$ ); 4.03 дд (0.5H, H-2 ( $R,S_P$ ),  $J = 8.5, 5.9$ ); 5.21 уш. с (1H, СН-карборан); 8.38 м (2H, 2×NH). LCMS (APCI):  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 414 [M – H]<sup>–</sup> (100). Найдено, %: С 43.80; Н 8.43; N 6.76. C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (415.55). Вычислено, %: С 43.46; Н 8.27; N 6.76.



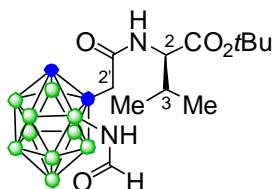
**трет-Бутиловый эфир ( $R,R_P$ )-*N*-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]валина [( $R,R_P$ )-**101a**].** Получен в результате двукратной перекристаллизации смеси диастереомеров **101a** (700 мг) из смеси гексан–ацетон.

Выход 106 мг (15%, считая на **101a**). Бесцветный порошок. Т. пл. 231-232 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.880 д (3H, Me-3B,  $J = 7.0$ ); 0.885 д (3H, Me-3A,  $J = 6.6$ ); 1.42 с (9H, *t*Bu); 1.978 с (3H, Ac); 2.00 м (1H, H-3); 1.4-2.8 м (9H, 9×BH); 2.96 д (1H, H-2'В,  $J = 14.8$ ); 3.11 д (1H, H-2'А,  $J = 14.8$ ); 3.99 дд (1H, H-2,  $J = 8.2, 6.1$ ); 5.20 уш. с (1H, СН-карборан); 8.39 уш. с (1H, NH-карборан); 8.40 д (1H, NH-2,  $J = 8.1$ ). Найдено, %: С 43.76; Н 8.33; N 6.70. C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (415.55). Вычислено, %: С 43.46; Н 8.27; N 6.76.



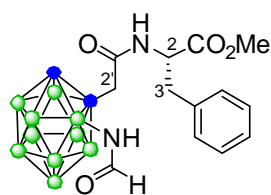
**Метилловый эфир *N*-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-фенилаланина (**101b**) (смесь диастереомеров).** Выход 151 мг (60%). Бесцветный порошок. Т. пл. 58-65 °С (гексан–ацетон). ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан–*i*PrOH 5 : 1):  $\tau_I$  9.8 мин,  $\tau_{II}$  11.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С)

(диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 1.94 с (1.5H, Ac (**I**)); 1.96 с (1.5H, Ac (**II**)); 1.4-2.8 м (9H, 9×BH); 2.82-2.90 м (2H, H-3B и H-2'В (**I** и **II**)); 2.97-3.08 м (2H, H-3A и H-2'А (**I** и **II**)); 2.94 д (0.5H, H-2'В ( $R,S_P$ ),  $J = 14.5$ ); 3.61 с (1.5H, CO<sub>2</sub>Me (**I**)); 3.62 с (1.5H, CO<sub>2</sub>Me (**II**)); 4.48 м (1H, H-2 (**I** и **II**)); 5.08 уш. с (0.5H, СН-карборан (**I**)); 5.10 уш. с (0.5H, СН-карборан (**II**)); 7.22 м (3H, Ph); 7.29 м (2H, Ph); 8.34 уш. с (1H, NH-карборан (**I** и **II**)); 8.73 д (0.5H, NH-2 (**I**),  $J = 8.3$ ); 8.74 д (0.5H, NH-2 (**II**),  $J = 7.5$ ). Найдено, %: С 46.09; Н 6.84; N 6.80. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (420.51). Вычислено, %: С 45.70; Н 6.71; N 6.66.



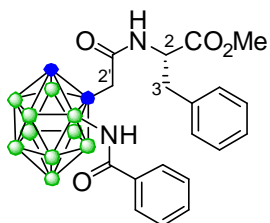
**трет-Бутиловый эфир *N*-[(3-формаидо-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*R*)-валина (**101c**) (смесь**

**диастереомеров).** Выход 168 мг (70%). Бесцветный порошок. Т. пл. 144-146 °С (гексан-ацетон). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 0.88 м (6Н, 2×Me-3); 1.41 с (4.5Н, *t*Bu (**I**)); 1.42 с (4.5Н, *t*Bu (**II**)); 2.02 м (1Н, Н-3); 1.4-2.8 м (9Н, 9×ВН); 3.02 м (1Н, Н-2'В); 3.21 м (1Н, Н-2'А); 4.02 м (1Н, Н-2); 5.04 уш. с (0.5Н, СН-карборан (**I**)); 5.22 уш. с (0.5Н, СН-карборан (**II**)); 8.28 д (0.5Н, СНО (**I**), *J* = 2.0); 8.60 уш. с (0.5Н, СНО (**II**)); 8.36 уш. с (1Н, NH-карборан); 8.39 д (0.25Н, NH-2 (**I**, конформер 1), *J* = 8.3); 8.42 д (0.25Н, NH-2 (**II**, конформер 1), *J* = 8.3); 8.48 д (0.25Н, NH-2 (**I**, конформер 2), *J* = 8.3); 8.48 д (0.25Н, NH-2 (**II**, конформер 2), *J* = 8.3). LCMS (APCI): *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 399 [M – H]<sup>–</sup> (100). Найдено, %: С 42.38; Н 8.55; N 6.86. С<sub>15</sub>Н<sub>34</sub>В<sub>10</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>4</sub> (415.55). Вычислено, %: С 41.98; Н 8.05; N 6.99.



**Метилловый эфир N-[(3-формамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-фенилаланина (101d) (смесь диастереомеров).** Выход 171 мг (70%). Бесцветный порошок. Т. пл. 68-72 °С. ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан-*i*PrOH 5 : 1):  $\tau_I$  7.5 мин,

$\tau_{II}$  8.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 1.4-2.8 м (9Н, 9×ВН); 2.82-2.98 м (2Н, Н-2'В и Н-3В); 3.00-3.12 м (2Н, Н-2'А и Н-3А); 3.62 с (1.5Н, СО<sub>2</sub>Me (**I**)); 3.63 с (1.5Н, СО<sub>2</sub>Me (**II**)); 4.98 м (1Н, Н-2); 4.89 уш. с (0.25Н, СН-карборан (**I**, конформер 1)); 4.94 уш. с (0.5Н, СН-карборан (**I**, конформер 2 и **II**, конформер 1)); 5.10 уш. с (0.25Н, СН-карборан (**II**, конформер 2)); 7.22 м (3Н, Ph); 7.30 м (2Н, Ph); 8.23 д (0.25Н, СНО (**I**, конформер 1), *J* = 2.0); 8.24 д (0.25Н, СНО (**II**, конформер 1), *J* = 2.0); 8.33 уш. с (1Н, NH-карборан); 8.53 уш. с (0.5Н, СНО (**I**, конформер 2 и **II**, конформер 2)); 8.75 д (0.25Н, NH-2 (**I**, конформер 1), *J* = 8.0); 8.76 д (0.25Н, NH-2 (**II**, конформер 1), *J* = 8.0); 8.82 д (0.25Н, NH-2 (**I**, конформер 2), *J* = 8.0); 8.83 д (0.25Н, NH-2 (**II**, конформер 2), *J* = 8.0). LCMS (APCI): *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 405 [M – H]<sup>–</sup> (100). Найдено, %: С 44.53; Н 6.70; N 6.88. С<sub>15</sub>Н<sub>26</sub>В<sub>10</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>4</sub> (406.49). Вычислено, %: С 44.32; Н 6.45; N 6.89.

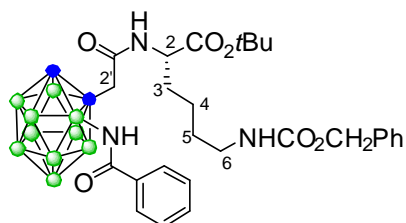


**Метилловый эфир N-[(3-бензамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-фенилаланина (101e) (смесь диастереомеров).** Выход 174 мг (60%). Бесцветный порошок. Т. пл. 171-173 °С. ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан-*i*PrOH 80 : 1):  $\tau_I$  7.7 мин,

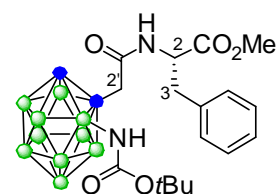
$\tau_{II}$  11.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 1.4-2.8 м (9Н, 9×ВН); 2.78-3.12 м (4Н, 2×Н-3 и 2×Н-2' (**I** и **II**));



3.579 с (1.5H, CO<sub>2</sub>Me (*I*)); 3.584 с (1.5H, CO<sub>2</sub>Me (*II*)); 4.43 м (0.5H, H-2 (*I*)); 4.50 м (0.5H, H-2 (*II*)); 5.20 уш. с (0.5H, СН-карборан (*I*)); 5.25 уш. с (0.5H, СН-карборан (*II*)); 7.13–7.28 м (5H, Ph); 7.51 м (2H, Ph); 7.60 м (1H, Ph); 7.96 м (2H, Ph); 8.65 уш. с (1H, NH-карборан (*I* и *II*)); 8.75 д (0.5H, NH-2 (*I*),  $J = 7.3$ ); 8.77 д (0.5H, NH-2 (*II*),  $J = 7.3$ ). LCMS (APCI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 482 [M – H]<sup>–</sup> (100). Найдено, %: С 52.68; Н 6.77; N 5.38. C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (482.58). Вычислено, %: С 52.27; Н 6.27; N 5.80.

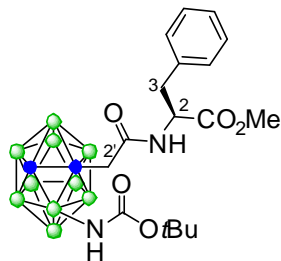


**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -[(3-бензамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]- $N^{\epsilon}$ -бензилоксикарбонил-(*S*)-лизина (101f) (смесь диастереомеров).** Выход 219 мг (57%). Бесцветный порошок. Т. пл. 57–58 °С. ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан–*i*PrOH 30 : 1):  $\tau_r$  32.0 мин,  $\tau_{II}$  34.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (диастереомеры *I* и *II*, соотношение *I* / *II* 1 : 1): 1.30 м (2H, 2×H-4); 1.36 с (4.5H, *t*Bu (*I*)); 1.39 с (4.5H, *t*Bu (*II*)); 1.4–1.7 м (4H, 2×H-3 и 2×H-5); 1.5–2.8 м (9H, 9×BH); 2.95 м (2H, 2×H-6); 3.00 д (0.25H, H-2'В (*I*, конформер 1),  $J = 14.7$ ); 3.03 д (0.25H, H-2'В (*II*, конформер 1),  $J = 14.7$ ); 3.137 д (0.25H, H-2'А (*I*, конформер 2),  $J = 14.7$ ); 3.145 д (0.25H, H-2'А (*II*, конформер 2),  $J = 14.7$ ); 3.98 м (0.5H, H-2 (*I*)); 4.05 м (0.5H, H-2 (*II*)); 4.98 с (1H, Bn (*I*)); 4.99 с (1H, Bn (*II*)); 5.33 уш. с (1H, СН-carborane (*I* и *II*)); 7.21 м (1H, NH-6 (*I* и *II*)); 7.33 м (5H, Ph); 7.50 м (2H, Ph); 7.59 м (1H, Ph); 7.97 м (2H, Ph); 8.53 д (0.5H, NH-2 (*I*),  $J = 7.4$ ); 8.54 д (0.5H, NH-2 (*II*),  $J = 7.4$ ); 8.68 уш. с (0.5H, NH-карборан (*I*)); 8.70 уш. с (0.5H, NH-карборан (*II*)). LCMS (APCI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 639 [M – H]<sup>–</sup> (100). Найдено, %: С 54.73; Н 7.21; N 6.78. C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (639.79). Вычислено, %: С 54.44; Н 7.09; N 6.57.



**Метилловый эфир  $N$ -[(3-трет-бутоксикарбониламино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-фенилаланина (101g) (смесь диастереомеров).** Выход 172 мг (60%). Бесцветный порошок. Т. пл. 143–145 °С. ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau_{(S,S)}$ -101g 9.7 мин,  $\tau_{(S,R)}$ -101g 12.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.39 с (4.5H, *t*Bu (*S,S*<sub>P</sub>)); 1.40 с (4.5H, *t*Bu (*S,R*<sub>P</sub>)); 1.4–2.8 м (9H, 9×BH); 2.86 м (2H, H-3В и H-2'В); 3.05 м (2H, H-3А и H-2'А); 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.50 м (1H, H-2); 4.85 уш. с (0.5H, СН-карборан (*S,R*<sub>P</sub>)); 4.89 уш. с (0.5H, СН-карборан (*S,S*<sub>P</sub>)); 7.22 м (3H, Ph); 7.28 м (2H, Ph); 7.48 уш. с (1H, NH-карборан (*I* и *II*)); 8.74 д (1H, NH-2,  $J = 7.6$ ). LCMS (ESI):  $m/z$ : 501 [M + Na]<sup>+</sup>, 517 [M + K]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 47.95; Н 7.20; N 5.68. C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (478.59).

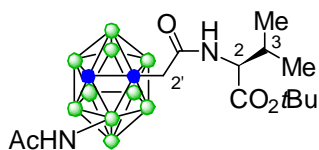
Вычислено, %: С 47.68; Н 7.16; N 5.85.



**Метилловый эфир (S,S<sub>P</sub>)-N-[(3-*tert*-бутоксикарбониламино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(S)-фенилаланина [(S,S<sub>P</sub>)-101g].** Получен в результате флеш-хроматографии смеси диастереомеров **101g** (107 мг) (элюент бензол–EtOAc). Выход 14 мг (13%, считая на **101g**) (изомер, элюируемый первым).

Бесцветный порошок. Т. пл. 143-145 °С. *De* 60%. ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан–*i*PrOH 40 : 1):  $\tau_{(S,S)}\text{-101g}$  9.7 мин ( $\tau_{(S,R)}\text{-101g}$  12.1 мин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.39 с (9H, *t*Bu); 1.4-2.8 м (9H, 9×BH); 2.84 д (1H, H-2'В, *J* = 15.0); 2.87 дд (1H, H-3В, *J* = 14.0, 9.0); 3.04 д (1H, H-2'А, *J* = 15.0); 3.05 дд (1H, H-3А, *J* = 14.0, 5.5); 3.62 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.48 ддд (1H, H-2, *J* = 9.0, 8.0, 5.5); 4.89 уш. с (1H, СН-карборан); 7.20 м (2.4H, Ph); 7.24 м (1.6H, Ph); 7.48 уш. с (1H, NH-карборан); 8.76 д (0.8H, NH-2, *J* = 7.6). Найдено, %: С 47.93; Н 7.21; N 5.68. C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (478.59). Вычислено, %: С 47.68; Н 7.16; N 5.85.

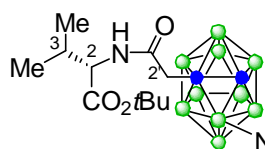
**Соединения 101a,h-j (общая методика).** К раствору кислоты **95b** (или **95c**) (1.35 ммоль), подходящего аминоэфира **100** (1.35 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (0.56 мл, 4.05 ммоль) в СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 мл) при перемешивании добавляли ТВТУ (0.43 г, 1.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 70 ч, затем последовательно промывали 10% раствором лимонной кислоты (3 × 20 мл), насыщенным раствором NaCl (20 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 20 мл) и водой (2 × 20 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали с помощью перекристаллизации или препаративной ВЭЖХ, получая индивидуальные (*S,S<sub>P</sub>*) и (*S,R<sub>P</sub>*)-диастереомеры амидов **101**.



***tert*-Бутиловый эфир (S,S<sub>P</sub>)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]валина [(S,S<sub>P</sub>)-101a].**

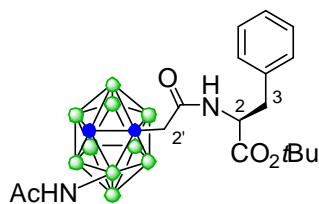
Выход 76 мг (27.2%) после двух перекристаллизаций из смеси гексан–ацетон 1 : 1. Бесцветные иглы. Т. пл. 228-229 °С.  $[\alpha]_D^{20} +22.5$  (*c* 0.26, СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). *De* > 98%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  6.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.879 д (3H, Me-3В, *J* = 6.8); 0.885 д (3H, Me-3А, *J* = 6.8); 1.42 с (9H, *t*Bu); 1.98 с (3H, Ac); 1.97-2.03 м (1H, H-3); 2.96 д (1H, H-2'В, *J* = 14.7); 3.11 д (1H, H-2'А, *J* = 14.7); 1.4-3.1 м (9H, 9×BH); 3.99 дд (1H, H-2, *J* = 8.3, 6.2); 5.20 с (1H, СН-карборан); 8.39 с (1H, NH-карборан); 8.40 д (1H, NH-2, *J* = 8.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 18.05, 18.86, 24.43, 27.58 (3С), 29.85, 38.58, 58.18, 59.85,

71.41, 80.82, 166.03, 170.18, 173.86. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 415.3605  $[M + H]^+$ .  $C_{15}H_{35}^{10}B_2^{11}N_8O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 415.3595. Найдено, %: С 43.52; Н 8.40; N 6.67.  $C_{15}H_{34}B_{10}N_2O_4$  (415.55). Вычислено, %: С 43.46; Н 8.27; N 6.76.



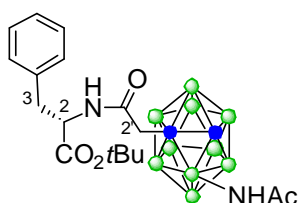
**трет-Бутиловый эфир (S,R<sub>p</sub>)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]валина [(S,R<sub>p</sub>)-101a].**

Выход 64 мг (22.7%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–ацетон от 9 : 1 к 75 : 25). Бесцветные иглы. Т. пл. 220-222 °С.  $[\alpha]_D^{20} -2.1$  (с 0.64,  $CH_2Cl_2$ ).  $De > 98\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  7.9 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.88 д (6H, 2×Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.41 с (9H, *t*Bu); 1.98 с (3H, Ac); 1.96-2.06 м (1H, H-3); 2.94 д (1H, H-2'В,  $J = 14.8$ ); 3.14 д (1H, H-2'А,  $J = 14.8$ ); 1.5-2.9 м (9H, 9×ВН); 4.03 дд (1H, H-2,  $J = 8.4, 6.0$ ); 5.22 с (1H, СН-карборан); 8.36 д (1H, NH-2,  $J = 8.4$ ); 8.39 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 17.94, 18.87, 24.43, 27.59 (3С), 29.96, 38.64, 57.97, 59.74, 71.36, 80.87, 166.00, 170.16, 173.93. Найдено, %: С 43.44; Н 8.14; N 6.78; В 26.04.  $C_{15}H_{34}B_{10}N_2O_4$  (415.55). Вычислено, %: С 43.46; Н 8.27; N 6.76; В 26.08.



**трет-Бутиловый эфир (S,S<sub>r</sub>p)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]фенилаланина [(S,S<sub>r</sub>p)-101h].**

Выход 88 мг (28.2%) после препаративной ВЭЖХ (гексан–*i*PrOH 10 : 1,  $\tau$  12-18 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 166-168 °С.  $[\alpha]_D^{20} +32.9$  (с 0.42,  $CH_2Cl_2$ ).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  13.9 мин. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.33 с (9H, *t*Bu); 1.95 с (3H, Ac); 1.4-2.7 м (9H, 9×ВН); 2.84 д (1H, H-2'В,  $J = 14.8$ ); 2.86 дд (1H, H-3В,  $J = 13.8, 8.8$ ); 2.96 дд (1H, H-3А,  $J = 13.8, 6.5$ ); 3.01 д (1H, H-2'А,  $J = 14.8$ ); 4.32-4.37 м (1H, H-2); 5.13 с (1H, СН-карборан); 7.20-7.23 м (3H, Ph); 7.27-7.30 м (2H, Ph); 8.35 с (1H, NH-карборан); 8.67 д (1H, NH-2,  $J = 7.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.40, 27.44 (3С), 36.86, 38.52, 54.28, 59.60, 71.18, 80.91, 126.57, 128.19 (2С), 129.11 (2С), 136.79, 165.66, 170.12, 173.81. Найдено, %: С 49.03; Н 7.70; N 6.00; В 23.52.  $C_{19}H_{34}B_{10}N_2O_4$  (462.59). Вычислено, %: С 49.33; Н 7.41; N 6.06; В 23.37.

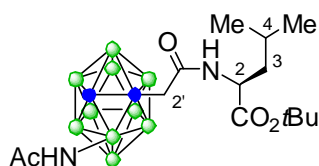


**трет-Бутиловый эфир (S,R<sub>p</sub>)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]фенилаланина [(S,R<sub>p</sub>)-101h].**

Выход 78 мг (25.1%) после препаративной ВЭЖХ (гексан–*i*PrOH 10 : 1,  $\tau$  21-30 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 121-122 °С.

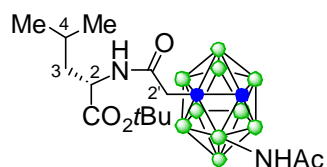


$[\alpha]_D^{20} +10.4$  (*c* 0.58, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). *De* > 97.4%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  22.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.34 с (9H, *t*Bu); 1.97 с (3H, Ac); 1.5-2.5 м (9H, 9×BH); 2.85 дд (1H, H-3B, *J* = 13.6, 9.3); 2.87 д (1H, H-2'B, *J* = 14.8); 2.98 дд (1H, H-3A, *J* = 13.6, 6.3); 3.00 д (1H, H-2'A, *J* = 14.8); 4.36-4.41 м (1H, H-2); 5.12 с (1H, CH-карборан); 7.21-7.30 м (5H, Ph); 8.37 с (1H, NH-карборан); 8.63 д (1H, NH-2, *J* = 7.9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 24.36, 27.45 (3C), 36.95, 38.54, 54.02, 59.50, 71.72, 80.97, 126.53, 128.15 (2C), 129.11 (2C), 136.73, 165.59, 170.04, 173.81. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 463.3600 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>35</sub><sup>10</sup>B<sub>2</sub><sup>11</sup>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 463.3595.



**трет-Бутиловый эфир (S,S<sub>P</sub>)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]лейцина [(S,S<sub>P</sub>)-101i].**

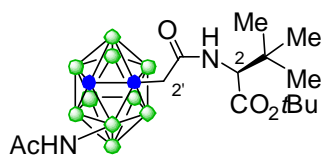
Выход 94 мг (32.5%) после препаративной ВЭЖХ (гексан-*i*PrOH 11 : 1,  $\tau$  10-16 мин) с последующей перекристаллизацией из смеси гексан-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 : 2. Бесцветные иглы. Т. пл. 210 °С (гексан-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D^{20} +7.1$  (*c* 0.27, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  6.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.84 д (3H, Me-4B, *J* = 6.5); 0.90 д (3H, Me-4A, *J* = 6.6); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.44-1.49 м (2H, 2×H-3); 1.55-1.67 м (1H, H-4); 1.97 с (3H, Ac); 1.4-2.8 уш. с (9H, 9×BH); 2.90 д (1H, H-2'B, *J* = 14.8); 3.03 д (1H, H-2'A, *J* = 14.8); 4.06-4.11 м (1H, H-2), 5.19 с (1H, CH-карборан); 8.38 с (1H, NH-карборан); 8.54 д (1H, NH-2, *J* = 7.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 21.35, 22.59, 24.17 (2C), 24.42, 27.53 (3C), 38.62, 51.29, 59.72, 71.29, 80.69, 165.76, 171.19, 173.84. Найдено, %: C 44.88; H 8.68; N 6.43. C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (428.58). Вычислено, %: C 44.84; H 8.47; N 6.54.



**трет-Бутиловый эфир (S,R<sub>P</sub>)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]лейцина [(S,R<sub>P</sub>)-101i].**

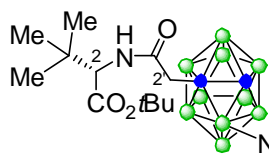
Выход 80 мг (27.5%) после флеш-хроматографии (элюент гексан-ацетон 9 : 1) и последующей препаративной ВЭЖХ (гексан-*i*PrOH 11 : 1,  $\tau$  18-24 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 178-179 °С.  $[\alpha]_D^{20} -24.9$  (*c* 0.56, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  15.5 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 0.85 д (3H, Me-4B, *J* = 6.5); 0.91 д (3H, Me-4A, *J* = 6.6); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.45-1.49 м (2H, 2×H-3); 1.58-1.68 м (1H, H-4); 1.98 с (3H, Ac); 1.5-2.7 уш. с (9H, 9×BH); 2.89 д (1H, H-2'B, *J* = 14.7); 3.04 д (1H, H-2'A, *J* = 14.7); 4.08-4.15 м (1H, H-2), 5.19 с (1H, CH-карборан); 8.39 с (1H, NH-карборан); 8.51 д (1H, NH-2, *J* = 7.6).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 21.21, 22.63, 24.20 (2С), 24.40, 27.53 (3С), 38.75, 51.14, 59.79, 71.24, 80.72, 165.70, 171.17, 173.89. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 429.3754  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 429.3751.



**трет-Бутиловый эфир (S,S,P)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-трет-лейцина [(S,S,P)-101j].** Выход 25 мг (8.7%) после флеш-хроматографии

(элюент бензол–EtOAc 8 : 2). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 222-225 °С (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH).  $[\alpha]_D^{20} +10.2$  (с 0.56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  15.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.94 с (3H, *t*Bu); 1.42 с (9H, *Ot*Bu); 1.98 с (3H, Ac); 1.6-2.7 уш. с (9H, 9×BH); 2.97 д (1H, H-2'В,  $J = 14.7$ ); 3.19 д (1H, H-2'А,  $J = 14.7$ ); 3.97 д (1H, H-2,  $J = 8.7$ ), 5.18 с (1H, СН-карборан); 8.28 д (1H, NH-2,  $J = 8.7$ ); 8.40 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.39, 26.50 (3С), 27.57 (3С), 33.39, 38.48, 59.86, 61.21, 71.46, 80.80, 166.05, 169.54, 173.83. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 429.3757  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{37}^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 429.3751.

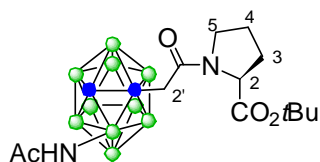


**трет-Бутиловый эфир (S,R,P)-N-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-трет-лейцина [(S,R,P)-101j].** Выход 42 мг (14.6%) после флеш-хроматографии

(элюент бензол–EtOAc) и последующей препаративной ВЭЖХ (гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2,  $\tau$  26-36 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 228-229 °С (гексан–*i*PrOH).  $[\alpha]_D^{20} -2.6$  (с 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $De > 99\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  26.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 0.95 с (3H, *t*Bu); 1.42 с (9H, *Ot*Bu); 1.98 с (3H, Ac); 1.6-2.7 уш. с (9H, 9×BH); 3.00 д (1H, H-2'В,  $J = 14.7$ ); 3.16 д (1H, H-2'А,  $J = 14.7$ ); 4.00 д (1H, H-2,  $J = 8.8$ ), 5.22 с (1H, СН-карборан); 8.24 д (1H, NH-2,  $J = 8.8$ ); 8.41 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 24.42, 26.54 (3С), 27.63 (3С), 33.53, 38.68, 59.86, 61.06, 71.42, 80.89, 165.95, 169.56, 173.97. Найдено, %: С 44.71; Н 8.64; N 6.69.  $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  (428.58). Вычислено, %: С 44.84; Н 8.47; N 6.54.

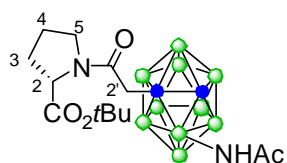
**Соединения 99, 101k (общая методика).** К раствору кислоты **95b** (или **95c**) (0.64 ммоль) и *N*-метилморфолина (0.070 мл, 0.64 ммоль) в ТГФ (2 мл) при –10 °С добавляли этилхлорформиат (0.061 мл, 0.64 ммоль). Смесь перемешивали при –10 °С в течение 20 мин, затем добавляли раствор аминоэфира (*S*)-**100d** (или (*S*)-**100g**) (0.64 ммоль) и DIPEA

(0.223 мл, 1.28 ммоль) в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и при  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–ацетон от 9 : 1 к 7 : 3 для соединения **101k** или бензол–EtOAc от 9 : 1 к 75 : 25 для соединения **99**). Из полученных смесей диастереомерных амидов выделяли индивидуальные (*S,S*<sub>P</sub>)- и (*S,R*<sub>P</sub>)-амиды **99**, **101k** с помощью препаративной ВЭЖХ.



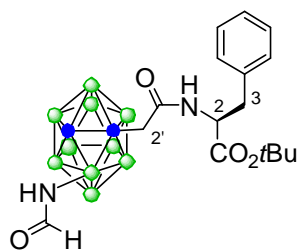
**трет-Бутиловый эфир (*S,S*<sub>P</sub>)-*N*-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]пролина [(*S,S*<sub>P</sub>)-**101k**].** Выход 39 мг (14.8%) после препаративной ВЭЖХ (гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2,  $\tau$  20-30 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 187-188  $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -34.7$  (*c* 0.66, MeOH). *De* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  18.2 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25  $^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 1.39 с (7.2H, *t*Bu (**A**)); 1.42 с (1.8H, *t*Bu (**B**)); 1.78-1.84 м (1H, H-3B); 1.88-1.93 м (2H, 2×H-4); 1.96 с (2.4H, Ac (**A**)); 1.97 с (0.6H, Ac (**B**)); 2.02-2.16 м (1H, H-3A); 1.4-2.7 уш. с (9H, 9×BH); 2.84 д (0.2H, H-2'B (**B**), *J* = 15.9); 3.08 д (0.8H, H-2'B (**A**), *J* = 15.6); 3.20 д (0.2H, H-2'A (**B**), *J* = 15.9); 3.29 д (0.8H, H-2'A (**A**), *J* = 15.6); 3.50-3.60 м (2H, 2×H-5); 4.10 дд (0.8H, H-2 (**A**), *J* = 8.7, 4.0); 4.50-4.53 м (0.2H, H-2 (**B**)); 5.33 с (0.8H, CH-карборан (**A**)); 5.43 с (0.2H, CH-карборан (**B**)); 8.44 с (0.8H, NH-карборан (**A**)); 8.49 с (0.2H, NH-карборан (**B**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25  $^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 21.88 (**B**), 24.18 (**A**), 24.25 (**B**), 24.28 (**A**), 27.43 (3C) (**B**), 27.48 (3C) (**A**), 28.76 (**A**), 30.51 (**B**), 36.29 (**B**), 36.51 (**A**), 46.10 (**B**), 47.35 (**A**), 59.33 (**B**), 59.37 (**A**), 59.48 (**A**), 59.74 (**B**), 71.11 (**A** и **B**), 80.48 (**A**), 81.84 (**B**), 164.49 (**A**), 164.73 (**B**), 170.52 (**A**), 170.61 (**B**), 173.60 (**B**), 173.64 (**A**). Найдено, %: C 43.79; H 7.70; N 6.49. C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (412.54). Вычислено, %: C 43.67; H 7.82; N 6.89.



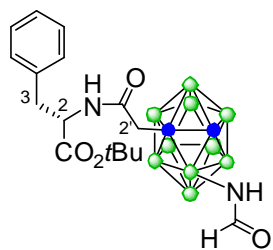
**трет-Бутиловый эфир (*S,R*<sub>P</sub>)-*N*-[(3-ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]пролина [(*S,R*<sub>P</sub>)-**101k**].** Выход 23 мг (8.7%) после препаративной ВЭЖХ (гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2,  $\tau$  32-46 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 167-169  $^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -46.2$  (*c* 0.67, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). *De* > 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH–MeOH 20 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau$  26-28 мин (широкий пик). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25  $^{\circ}\text{C}$ ) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 1.38 с (7.2H, *t*Bu (**A**)); 1.43 с (1.8H, *t*Bu (**B**));

1.77-1.85 м (1H, H-3B); 1.87-1.93 м (2H, 2×H-4); 1.94 с (0.6H, Ac (**B**)); 1.98 с (2.4H, Ac (**A**)); 2.11-2.18 м (1H, H-3A); 1.7-2.8 уш. с (9H, 9×BH); 2.92 д (0.2H, H-2'B (**B**),  $J = 15.8$ ); 3.08 д (0.8H, H-2'B (**A**),  $J = 15.6$ ); 3.11 д (0.2H, H-2'A (**B**),  $J = 15.8$ ); 3.28 д (0.8H, H-2'A (**A**),  $J = 15.6$ ); 3.49-3.61 м (2H, 2×H-5); 4.14 дд (0.8H, H-2 (**A**),  $J = 8.7, 4.0$ ); 4.59-4.62 м (0.2H, H-2 (**B**)); 5.35 с (0.8H, CH-карборан (**A**)); 5.59 с (0.2H, CH-карборан (**B**)); 8.43 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 21.86 (**B**), 24.16 (**A**), 24.24 (**B**), 24.31 (**A**), 27.45 (3C) (**B**), 27.50 (3C) (**A**), 28.76 (**A**), 30.65 (**B**), 36.50 (**B**), 36.70 (**A**), 46.13 (**B**), 47.39 (**A**), 59.33 (**A**), 59.42 (**B**), 59.69 (**B**), 60.00 (**A**), 71.03 (**B**), 71.13 (**A**), 80.43 (**A**), 81.79 (**B**), 164.49 (**A**), 164.82 (**B**), 170.55 (**A**), 170.69 (**B**), 173.52 (**B**), 173.71 (**A**). Найдено, %: С 43.57; Н 7.86; N 6.74.  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  (412.54). Вычислено, %: С 43.67; Н 7.82; N 6.89.



**трет-Бутиловый эфир (S,S<sub>P</sub>)-N-[(3-формамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]фенилаланина [(S,S<sub>P</sub>)-**99**].**

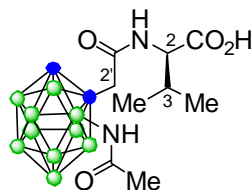
Выход 91 мг (31.6%) после препаративной ВЭЖХ (гексан-*i*PrOH 8 : 1,  $\tau$  34-42 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 146-149 °С.  $[\alpha]_D^{20} +30.0$  ( $c$  0.45,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $De > 98\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  24.9 мин. Спектры ЯМР аналогичны спектрам соединения (S,S<sub>P</sub>)-**99** (см. раздел 5.4.1). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 449.3443  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 449.3438.



**трет-Бутиловый эфир (S,R<sub>P</sub>)-N-[(3-формамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]фенилаланина [(S,R<sub>P</sub>)-**99**].**

Выход 80 мг (27.7%) после препаративной ВЭЖХ (гексан-*i*PrOH 8 : 1,  $\tau$  24-30 мин). Бесцветный порошок. Т. пл. 127-130 °С.  $[\alpha]_D^{20} +21.8$  ( $c$  0.42,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $De > 98\%$ . ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  17.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 1 : 1): 1.34 с (9H, *t*Bu); 1.5-2.6 уш. с (9H, 9×BH); 2.83-3.02 м (3H, 2×H-3 и H-2'B); 3.02 д (0.5H, H-2'A (**A**),  $J = 14.7$ ); 3.10 д (0.5H, H-2'A (**B**),  $J = 14.7$ ); 4.36-4.42 м (1H, H-2); 4.93 с (0.5H, CH-карборан (**A**)); 5.12 с (0.5H, CH-карборан (**B**)); 8.26 уш. с (0.5H, NH-карборан (**A**)); 8.32-8.37 м (1H, NH-карборан и CHO (**B**)); 8.56 уш. с (0.5H, CHO (**A**)); 8.66 д (0.5H, NH-2 (**A**),  $J = 7.8$ ); 8.74 д (0.5H, NH-2 (**B**),  $J = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (ротамеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 1 : 1): 27.47 (3C), 36.85 (**A**), 36.92 (**B**), 38.52 (**A** и **B**), 54.02 (**A**), 54.07 (**B**), 59.86 (**A**),

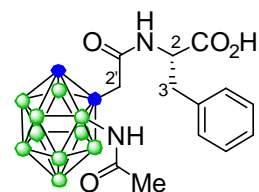
60.87 (**B**), 71.00 (**A**), 71.21 (**B**), 81.00 (**A**), 81.03 (**B**), 126.57 (**A** и **B**), 128.19 (2C), 129.14 (2C), 136.75, 165.30 (**A**), 165.53, 166.63 (**B**), 170.06. HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 449.3444  $[M + H]^+$ .  $C_{18}H_{33}^{10}B_2^{11}B_8N_2O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 449.3438.



***N*-[(3-Ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*R*)-валин (102а)** (смесь диастереомеров). Раствор соединения **101а** (220 мг, 0.53 ммоль) в  $CF_3CO_2H$  (2.5 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь

упаривали, остаток сушили в вакууме над NaOH, затем перекристаллизовывали из смеси гексан–ацетон. Выход 127 мг (67%). Бесцветный порошок. Т. пл. 115-120 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ , 25 °С) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 0.89 д (6H, 2×Me-3,  $J = 6.8$ ); 1.4-2.8 м (9H, 9×BH); 1.978 с (1.5H, Ac (**I**)); 1.984 с (1.5H, Ac (**II**)); 2.05 м (1H, H-3); 2.94 д (0.5H, H-2'В (**I**),  $J = 15.0$ ); 3.01 д (0.5H, H-2'В (**II**),  $J = 14.7$ ); 3.10 д (0.5H, H-2'А (**II**),  $J = 14.7$ ); 3.19 д (0.5H, H-2'А (**I**),  $J = 15.0$ ); 4.09 дд (0.5H, H-2 (**I**),  $J = 8.3, 5.6$ ); 4.12 дд (0.5H, H-2 (**II**),  $J = 8.3, 5.6$ ); 4.4-5.2 уш. с (1H,  $CO_2H$ ); 5.22 уш. с (1H, СН-карборан); 8.37 д (1H, NH-2 (**I** и **II**),  $J = 8.3$ ); 8.38 уш. с (1H, NH-карборан). Найдено, %: С 37.13; Н 7.51; N 7.42.  $C_{11}H_{26}B_{10}N_2O_4$  (358.45). Вычислено, %: С 36.86; Н 7.31; N 7.82.

**Соединения 102b,c (общая методика).** К раствору амида **101b** (или **101d**) (1.35 ммоль) в ацетоне (4 мл) по каплям при 0 °С добавляли 1 н. NaOH (3.25 мл, 3.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и при 4 °С в течение 16 ч, затем промывали  $Et_2O$  (10 мл). Водный слой подкисляли HCl конц. до pH 2-3, затем экстрагировали  $EtOAc$  (3 × 5 мл). Органический слой сушили  $Na_2SO_4$ , упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан–ацетон.

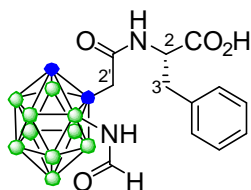


***N*-[(3-Ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-фенилаланин (102b)** (смесь диастереомеров). Выход 323 мг (59%). Бесцветный порошок. Т. пл. 206-210 °С. Спектр

ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ , 25 °С) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 1.94 с (1.5H, Ac (**I**)); 1.96 с (1.5H, Ac (**II**)); 1.4-2.8 м (9H, 9×BH); 2.82 м (2H, H-3В и H-2'В (**I** и **II**)); 2.99 д (0.5H, H-2'А (**I**),  $J = 15.0$ ); 3.00 д (0.5H, H-2'А (**II**),  $J = 15.0$ ); 3.05 дд (0.5H, H-3А (**I**),  $J = 8.7, 4.8$ ); 3.09 дд (0.5H, H-3А (**II**),  $J = 8.7, 4.8$ ); 4.42 м (1H, H-2 (**I** и **II**)); 5.08 уш. с (0.5H, СН-карборан (**I**)); 5.10 уш. с (0.5H, СН-карборан (**II**)); 7.16-7.30 м (5H, Ph); 8.33 уш. с (1H, NH-карборан (**I** и **II**)); 8.58 д (0.5H,



NH-2 (**I**),  $J = 8.5$ ); 8.59 д (0.5H, NH-2 (**II**),  $J = 7.9$ ). LCMS (ESI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 407  $[M + H]^+$  (100). Найдено, %: С 44.78; Н 6.52; N 6.58.  $C_{15}H_{26}B_{10}N_2O_4$  (406.49). Вычислено, %: С 44.32; Н 6.45; N 6.89.

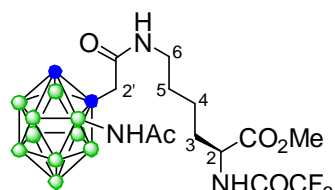


***N*-[(3-формамидо-1,2-дикамба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-фенилаланин (102с) (смесь диастереомеров).** Выход 260 мг (49%). Бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400

МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 25 °С) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II**

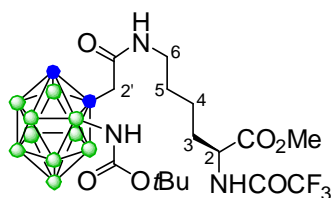
1 : 1): 1.4-2.8 м (9H, 9×ВН); 2.79-3.13 м (4H, 2×Н-2' и 2×Н-3); 4.43 м (1H, Н-2); 4.88 уш. с (0.25H, СН-карборан (**I**, конформер 1)); 4.93 уш. с (0.25H, СН-карборан (**I**, конформер 2)); 5.09 уш. с (0.25H, СН-карборан (**II**, конформер 1)); 5.11 уш. с (0.25H, СН-карборан (**II**, конформер 2)); 7.18-7.31 м (5H, Ph); 8.21 д (0.25H, СНО (**I**, конформер 1),  $J = 1.9$ ); 8.25 д (0.25H, СНО (**II**, конформер 1),  $J = 1.7$ ); 8.34 уш. с (1H, NH-карборан); 8.53 уш. с (0.5H, СНО (**I**, конформер 2 и **II**, конформер 2)); 8.60-8.64 м (0.5H, NH-карборан (**I**)); 8.67-8.71 м (0.5H, NH-карборан (**II**)).

**Соединения 103а-с (общая методика).** К раствору подходящей кислоты **95с-е** (0.7 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли гидрохлорид метилового эфира  $N^\alpha$ -трифторацетил-(*S*)-лизина (205 мг, 0.7 ммоль),  $\text{NEt}_3$  (98 мкл, 0.7 ммоль),  $\text{HOEt}$  моногидрат (109 мг, 0.7 ммоль) и дициклогексилкарбодиимид (145 мг, 0.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, выливали в воду (25 мл). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 × 15 мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , упаривали. Остаток растворяли в ацетоне (4 мл); раствор фильтровали, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол– $\text{EtOAc}$ ).



**Метилловый эфир  $N^\epsilon$ -[(3-ацетамидо-1,2-дикамба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]- $N^\alpha$ -трифторацетил-(*S*)-лизина (103а) (смесь диастереомеров).** Выход 240 мг (69%).

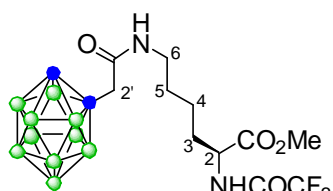
Бесцветные кристаллы. Т. пл. 66-68 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 25 °С): 1.30 м (2H, 2×Н-4); 1.40 м (2H, 2×Н-3); 1.77 м (2H, 2×Н-5); 1.97 с (3H, Ac); 1.4-2.8 м (9H, 9×ВН); 2.84 д (1H, Н-2'В,  $J = 14.5$ ); 2.94 д (1H, Н-2'А,  $J = 14.5$ ); 3.04 м (2H, 2×Н-6); 3.67 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 4.31 ддд (1H, Н-2,  $J = 9.4, 7.3, 5.1$ ); 5.24 с (1H, СН-карборан); 8.21 т (1H, NH-6,  $J = 5.3$ ); 8.37 с (1H, NH-карборан); 9.81 д (1H, NH-2,  $J = 7.3$ ). LCMS (ESI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 497  $[M - H]^-$  (100), 533  $[M + \text{Cl}]^-$  (43); 498  $[M + H]^+$  (57), 519  $[M + \text{Na}]^+$  (75). Вычислено для  $C_{15}H_{30}B_{10}F_3N_3O_5$ : М 497.53.



**Метилловый эфир  $N^{\epsilon}$ -[(3-*tert*-бутоксикарбониламино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]- $N^{\alpha}$ -трифторацетил-(*S*)-лизина (103b) (смесь диастереомеров).**

Выход 311 мг (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 59-62 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.30 м (2H, 2×H-4); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.40 м (2H, 2×H-3); 1.77 м (2H, 2×H-5); 1.4-2.5 м (9H, 9×BH); 2.85 д (1H, H-2'В,  $J = 14.5$ ); 2.98 д (1H, H-2'А,  $J = 14.5$ ); 3.02 м (2H, 2×H-6); 3.67 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.31 ддд (1H, H-2,  $J = 9.6, 7.3, 5.0$ ); 5.05 с (1H, СН-карборан); 7.53 с (1H, NH-карборан); 8.24 т (1H, NH-6,  $J = 5.4$ ); 9.82 д (1H, NH-2,  $J = 7.4$ ). LCMS (ESI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 480 [ $\text{M} - t\text{BuOH} - \text{H}$ ]<sup>-</sup> (100); 456 [ $\text{M} - t\text{Bu} - \text{CO}_2 + 2\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 579 [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> (97). Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>B<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: М 555.61.

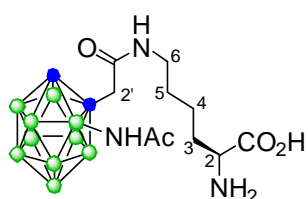


**Метилловый эфир  $N^{\epsilon}$ -(1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил- $N^{\alpha}$ -трифторацетил-(*S*)-лизина (103с).**

Выход 185 мг (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 138-140 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12.8$  (с

1, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.30 м (2H, 2×H-4); 1.40 м (2H, 2×H-3); 1.80 м (2H, 2×H-5); 1.2-2.8 м (10H, 10×BH); 3.03 м (2H, 2×H-6); 3.09 с (2H, 2×H-2'); 3.67 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.31 ддд (1H, H-2,  $J = 9.5, 7.4, 5.1$ ); 5.11 с (1H, СН-карборан); 8.23 т (1H, NH-6,  $J = 5.5$ ); 9.81 д (1H, NH-2,  $J = 7.4$ ). LCMS (ESI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 440 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup> (100), 475 [ $\text{M} + \text{Cl}$ ]<sup>-</sup> (26); 460 [ $\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 442 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (7). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>B<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: М 440.48.

**Соединения 104а-с (общая методика).** К раствору подходящего соединения **103а-с** (0.5 ммоль) в ацетоне (4 мл) при 0 °С добавляли 1 н. КОН (1.2 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 16 ч, добавляли воду (5 мл), промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 5 мл). Водный слой подкисляли 1 н. HCl до pH 5 и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток растворяли в EtOH (5 мл); раствор фильтровали, упаривали.

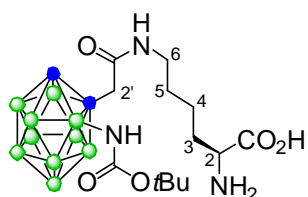


**$N^{\epsilon}$ -[(3-Ацетамидо-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-лизин (104а) (смесь диастереомеров).**

Выход 149 мг (90%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 149-152 °С. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С) (ионные формы **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 1 : 1): 1.25-1.45 м (4H, 2×H-4 и 2×H-5); 1.73 м (2H, 2×H-3); 1.98 с (3H, Ac); 1.2-2.6 м (9H, 9×BH); 2.90 д (1H, H-2'В,  $J = 14.5$ ); 3.00 д (1H, H-2'А,  $J = 14.5$ ); 3.01 м

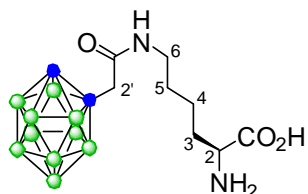
(2H, 2×H-6); 3.48 м (1H, H-2); 5.24 с (1H, СН-карборан); 8.44 т (1H, NH-6,  $J = 4.8$ ); 8.53 с (0.5H, NH-карборан (**A**)); 8.53 с (0.5H, NH-карборан (**B**)). LCMS (APCI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 386 [M – H]<sup>–</sup> (100); 388 [M + H]<sup>+</sup> (100). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>29</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: M 387.49.



***N*<sup>ε</sup>-[(3-*tert*-Бутоксикарбониламино-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-лизин (104b) (смесь**

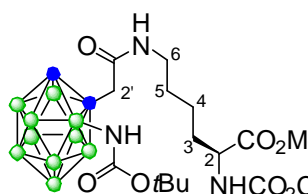
**диастереомеров). Выход 185 мг (83%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 163-165 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.25-**

**1.40 м (4H, 2×H-4 и 2×H-5); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.60-1.70 м (2H, 2×H-3); 1.2-2.6 м (9H, 9×BH); 2.91 д (1H, H-2'В,  $J = 14.6$ ); 3.01 м (2H, 2×H-6); 3.02 д (1H, H-2'А,  $J = 14.6$ ); 3.26 м (1H, H-2); 5.09 с (1H, СН-карборан); 7.56 с (1H, NH-карборан); 7.2-8.3 уш. с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 8.44 м (1H, NH-6). LCMS (APCI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 444 [M – H]<sup>–</sup> (100); 446 [M + H]<sup>+</sup> (100). Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>35</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: M 445.57.**



***N*<sup>ε</sup>-(1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил-(*S*)-лизин (104с). Выход 149 мг (90%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 184-185 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.40 м**

**(2H, 2×H-4); 1.70 м (2H, 2×H-5); 1.2-2.8 м (10H, 10×BH); 3.02 м (2H, 2×H-3); 3.13 с (2H, 2×H-2'); 3.23 т (2H, 2×H-6,  $J = 5.5$ ); 4.56 м (1H, H-2); 5.23 с (1H, СН-карборан); 7.3-8.0 уш. с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 8.46 т (1H, NH-6,  $J = 5.3$ ). LCMS (ESI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 330 [M – H]<sup>–</sup> (100), 320 [M – В]<sup>–</sup> (40); 331 [M + H]<sup>+</sup> (100). Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: M 330.44.**

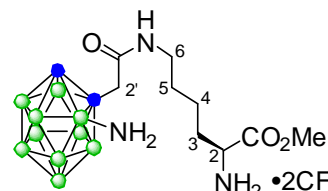


**Метилый эфир *N*<sup>α</sup>-бензилоксикарбонил-*N*<sup>ε</sup>-[(3-*tert*-бутоксикарбониламино-1,2-дикарба-κлозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-лизина (103d) (смесь**

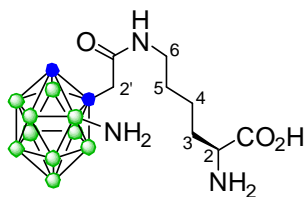
**диастереомеров). Получали аналогично соединениям **103а-с**, исходя из кислоты **95d** (222 мг, 0.7 ммоль) и гидрохлорида метилового эфира *N*<sup>α</sup>-бензилоксикарбонил-(*S*)-лизина (232 мг, 0.7 ммоль). Выход 334 мг (80%). Бесцветное масло. ВЭЖХ (LiChrosorb Si-60, гексан-*i*PrOH 10 : 1):  $\tau_I$  8.3 мин,  $\tau_{II}$  10.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.20-1.40 м (4H, 2×H-4 и 2×H-3); 1.40 с (9H, *t*Bu); 1.63 м (2H, 2×H-5); 1.4-2.5 м (9H, 9×BH); 2.85 д (1H, H-2'В,  $J = 14.5$ ); 3.00 д (1H, H-2'А,  $J = 14.5$ ); 2.92-3.09 м (2H, 2×H-6); 3.63 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.00 м (1H, H-2); 5.03 с (2H, Bn); 5.05 с (1H, СН-карборан); 7.30-7.40 м (5H, Bn); 7.52 уш. с (1H, NH-карборан); 7.72 д (1H, NH-2,  $J = 7.8$ ); 8.22 т (1H, NH-6,  $J = 5.6$ ). LCMS (ESI):  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 630 [M + Cl]<sup>–</sup> (100),**



584 [M – B]<sup>–</sup> (23); 616 [M + Na]<sup>+</sup> (100), 495 [M – *t*Bu – CO<sub>2</sub> + 2H]<sup>+</sup> (23). Вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: М 593.73.



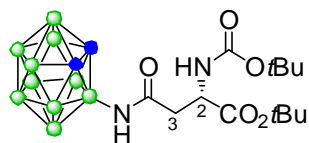
**Метилловый эфир N<sup>ε</sup>-[(3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-лизина (соль с трифторуксусной кислотой) (104d) (смесь диастереомеров).** Раствор соединения **95d** (300 мг, 0.5 ммоль) в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 40 мин. Реакционную смесь упаривали; остаток промывали гексаном, затем высушивали в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и NaOH. Выход 282 мг (96%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.20-1.45 м (4H, 2×H-4 и 2×H-3); 1.77 м (2H, 2×H-5); 1.0-2.6 м (9H, 9×BH); 3.00 д (1H, H-2'В, *J* = 14.9); 3.09 д (1H, H-2'А, *J* = 14.9); 2.98-3.08 м (2H, 2×H-6); 3.76 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.03 м (1H, H-2); 4.52 с (1H, СН-карборан); 8.29 т (1H, NH-6, *J* = 5.4); 8.37 уш. с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). LCMS (ESI): *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 360 [M + H]<sup>+</sup> (100). Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>29</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: М 359.48.



**N<sup>ε</sup>-[(3-Амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)ацетил]-(*S*)-лизин (105) (смесь диастереомеров).** К раствору соединения **104d** (280 мг, 0.48 ммоль) в ацетоне (4.5 мл) при 0 °С добавляли по каплям 1 н. КОН (1.7 мл, 1.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 16 ч, затем добавляли воду (5 мл) и промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 5 мл). Водный слой подкисляли 1 н. HCl до pH 4.0 и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток промывали холодным ацетоном (3 мл). Выход 158 мг (95%). Бледно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 72-74 °С (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.30-1.40 м (4H, 2×H-4 и 2×H-3); 1.76 м (2H, 2×H-5); 1.0-2.6 м (9H, 9×BH); 2.97 д (1H, H-2'В, *J* = 14.5); 3.08 д (1H, H-2'А, *J* = 14.5); 2.95-3.09 м (2H, 2×H-6); 3.88 м (1H, H-2); 4.46 с (1H, СН-карборан); 8.24 уш. с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 8.28 т (1H, NH-6, *J* = 5.5). LCMS (ESI): *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 335 [M – B]<sup>–</sup> (100), 345 [M – H]<sup>–</sup> (53); 347 [M + H]<sup>+</sup> (100). Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>27</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: М 345.45.

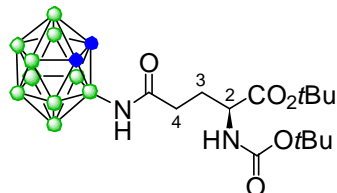
**орто-Карборан-3-ил-амиды 107a,b (общая методика).** К раствору соединения **65a** (или **65b**) (1.00 ммоль) и *N*-метилморфолина (0.11 мл, 1.00 ммоль) в ТГФ (9 мл), охлажденному до –15 °С, добавляли этилхлорформиат (0.096 мл, 1.00 ммоль). Смесь перемешивали при –15–10 °С в течение 25 мин, затем добавляли раствор NEt<sub>3</sub> (0.23 мл, 1.67 ммоль) в ТГФ (7.5 мл) и 3-амино-1,2-дикарба-клозо-додекаборан (**106a**) (0.13 г, 0.83

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 ч, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–EtOAc).



**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил- $N^{\beta}$ -(1,2-дикарба-клозо-додекаборан-3-ил)-(S)-аспарагина (107a).**

Выход 0.28 г (77%). Бесцветный порошок. Т. пл. 167.5-168.5 °С (гексан–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D^{20} +18.2$  (с 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.39 с (9H, *t*Bu); 1.40 с (9H, *t*Bu); 2.58 дд (1H, H-3В, *J* = 15.8, 6.9); 2.66 дд (1H, H-3А, *J* = 15.8, 5.7); 1.4-3.2 уш.с (9H, 9×ВН); 4.20-4.34 м (1H, H-2); 4.83 с (2H, 2×СН-карборан); 6.46 уш. с (1H, NH-2); 8.00 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 27.54 (3С); 28.11 (3С); 38.33; 50.62; 56.98; 57.27; 78.15; 80.48; 155.13; 170.65; 173.52. Найдено, %: С 42.06; Н 8.15; N 6.44. С<sub>15</sub>Н<sub>34</sub>В<sub>10</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>5</sub> (430.55). Вычислено, %: С 41.84; Н 7.96; N 6.51.

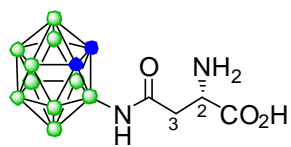


**трет-Бутиловый эфир  $N^{\alpha}$ -трет-бутоксикарбонил- $N^{\gamma}$ -(1,2-дикарба-клозо-додекаборан-3-ил)-(S)-глутамина (107b).**

Выход 0.25 г (69%). Бесцветный порошок. Т. пл. 76-79 °С.  $[\alpha]_D^{20} -14.1$  (с 0.74, MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 100 °С): 1.39 с (9H, *t*Bu); 1.41 с (9H, *t*Bu); 1.74-1.82 м (1H, H-3В); 1.90-1.97 м (1H, H-3А); 2.28 т (2H, 2×Н-4, *J* = 7.6); 1.4-3.1 уш. с (9H, 9×ВН); 3.84 ддд (1H, H-2, *J* = 8.4, 8.3, 5.4); 4.86 с (2H, 2×СН-карборан); 6.49 уш. с (1H, NH-2); 7.90 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 26.04; 27.60 (3С); 28.11 (3С); 32.84; 53.72; 57.04; 57.13; 78.01; 80.24; 155.45; 171.51; 175.64. Найдено, %: С 43.23; Н 8.42; В 24.50; N 6.05. С<sub>16</sub>Н<sub>36</sub>В<sub>10</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>5</sub> (444.57). Вычислено, %: С 43.23; Н 8.16; В 24.32; N 6.30.

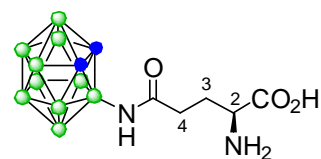
**орто-Карборанил-(S)-аспарагин и (S)-глутамин 108a,b (общая методика).**

Раствор защищенного производного **107a** (или **107b**) (0.30 ммоль) в смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 1 : 1 (2 мл) перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, затем упаривали. Остаток сушили в вакууме; полученный продукт в виде соли с трифторуксусной кислотой растворяли в MeOH (0.5 мл) и добавляли раствор NaOH (0.024 г, 0.60 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2.0 мл). К полученному раствору добавляли уксусную кислоту (17 мкл, 0.3 ммоль). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.



**$N^B$ -(1,2-Дикарба-клозо-додекаборан-3-ил)-(S)-аспарагин**

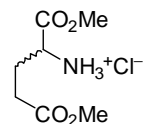
**(108a).** Выход 0.056 г (68%). Бесцветный порошок. Т. пл. 168-169 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –21.1 (*c* 0.5, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 2.82-2.88 м (1H, H-2); 3.46 уш. с (2H, 2×H-3); 1.3-3.9 уш. с (9H, 9×BH); 5.04 с (2H, 2×CH-карборан); 6.2-8.6 уш. с (3H, NH<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>H); 8.98 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 38.11; 50.46; 57.23; 57.55; 169.20; 174.60. Найдено, %: С 25.10; Н 7.00; N 9.35. C<sub>6</sub>H<sub>18</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>×H<sub>2</sub>O (292.34). Вычислено, %: С 24.65; Н 6.90; N 9.58.



**$N^\gamma$ -(1,2-Дикарба-клозо-додекаборан-3-ил)-(S)-глутамин**

**(108b).** Выход 0.074 г (81%). Бесцветный порошок. Т. пл. 164-166 °С (разл.) (EtOH–H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20}$  –6.4 (*c* 0.44, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 1.78-1.93 м (2H, 2×H-3); 2.34-2.40 м (2H, 2×H-4); 3.20 т (1H, H-2, *J* = 6.3); 1.5-2.7 уш. м (9H, 9×BH); 5.11 с (2H, 2×CH-карборан); 7.60 уш. с (3H, NH<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>H); 8.67 с (1H, NH-карборан). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , 25 °С): 26.71; 33.15; 53.39; 57.35; 169.96; 176.22. Найдено, %: С 27.62; Н 7.22; В 35.03; N 8.85. C<sub>7</sub>H<sub>20</sub>B<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>×H<sub>2</sub>O (306.36). Вычислено, %: С 27.44; Н 7.24; В 35.29; N 9.14.

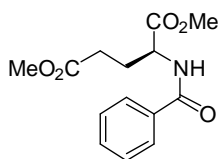
**Диметилвый эфир (RS)-глутаминовой кислоты гидрохлорид.** К метанолу (5.5



мл), охлажденному до –10 °С, добавляли SOCl<sub>2</sub> (0.65 мл, 8.87 ммоль). Смесь перемешивали при –10 °С в течение 15 мин, затем добавляли моногидрат (RS)-глутаминовой кислоты (0.37 г, 2.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Раствор упаривали, остаток обрабатывали Et<sub>2</sub>O (12 мл). Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и КОН. Выход 0.46 г (99%). Бесцветный порошок, т.пл. 156-157 °С (149 °С [427]). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  идентичны опубликованным для (S)-энантиомера [350]. Найдено, %: С 39.60; Н 6.52; N 6.50; Cl 16.68. C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>4</sub> (211.64). Вычислено, %: С 39.72; Н 6.67; N 6.62; Cl 16.75.

**Диметилвые эфиры N-бензоилглутаминовой кислоты (109) (общая методика).** К смеси диметилового эфира глутаминовой кислоты гидрохлорида (0.31 г, 1.46 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 мл) и NEt<sub>3</sub> (0.82 мл, 5.86 ммоль), охлажденной до 0 °С, добавляли бензоилхлорид (0.26 мл, 2.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и смесь последовательно промывали 1 н. HCl (3 × 12 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 12 мл), 5% раствором

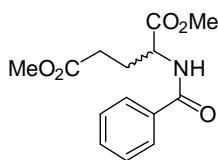
NaHCO<sub>3</sub> (2 × 12 мл) и водой (2 × 12 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент гексан–EtOAc 7 : 3).



**Диметиловый эфир *N*-бензоил-(*S*)-глутаминовой кислоты [(*S*)-**

**109]**. Выход 0.37 г (91%). Бесцветный порошок, т.пл. 81-83 °С (лит. т. пл. 79-80 °С [428]).  $[\alpha]_D^{20} +21.0$  (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>). *Ee* 99.6%. ВЭЖХ

(Chiralcel OD-H, гексан–MeOH–*i*PrOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-109}$  16.8 мин (0.2%),  $\tau_{(S)-109}$  24.8 мин (99.8%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 2.12-2.20 м (1H, H-3В); 2.30-2.37 м (1H, H-3А); 2.42-2.56 м (2H, 2×H-4); 3.66 с (3H, OMe); 3.79 с (3H, OMe); 4.81-4.85 м (1H, H-2); 7.02 д (1H, NH, *J* = 6.9); 7.44-7.47 м (2H, Ph); 7.51-7.54 м (1H, Ph); 7.82-7.83 м (2H, Ph). Найдено, %: С 60.30; Н 6.07; N 4.75. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (279.29). Вычислено, %: С 60.21; Н 6.14; N 5.02.



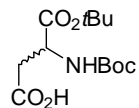
**Диметиловый эфир *N*-бензоил-(*RS*)-глутаминовой кислоты**

**[(*RS*)-109]**. Выход 0.38 г (92%). Бесцветное масло, затвердевающее при хранении, т.пл. 64-66 °С. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–MeOH–*i*PrOH

10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-109}$  16.8 мин (50%),  $\tau_{(S)-109}$  24.8 мин (50%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H аналогичен спектру соединения (*S*)-**109**. Найдено, %: С 60.42; Н 5.98; N 4.78. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (279.29). Вычислено, %: С 60.21; Н 6.14; N 5.02.

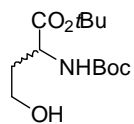
**Кислотный гидролиз соединения 108b.** Раствор соединения **108b** (0.064 г, 0.21 ммоль) в 6 н. HCl, содержащей 0.1% фенола (15.3 мл), термостатировали в запаянной ампуле при 110-115 °С в течение 24 ч. Раствор упаривали, остаток сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и КОН. Гидролизат растворяли в MeOH (3.0 мл) и при –5-0 °С добавляли SOCl<sub>2</sub> (155 мкл, 2.09 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при –5-0 °С в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 18 ч, затем упаривали и сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и КОН. Полученный остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 мл) и при 0 °С добавляли NEt<sub>3</sub> (310 мкл, 2.20 ммоль, 10.5 экв.) и бензоилхлорид (97 мкл, 0.84 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К раствору добавляли 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и последовательно промывали 1 н. HCl (3 × 8 мл), насыщенным раствором NaCl (2 × 8 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 8 мл), водой (2 × 8 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc 7 : 3). Выход 0.058 г (99%). Желтоватое масло. *Ee* 97.6%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–MeOH–*i*PrOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-109}$  16.8 мин (1.2%),  $\tau_{(S)-109}$  24.8 мин (98.8%).

Обработка (*S*)-глутаминовой кислоты (88 мг, 0.59 ммоль) ( $ee \geq 99.6\%$ ) в условиях кислотного гидролиза соединения **108b** приводила к соединению (*S*)-**109** (145 мг, 95%). Желтоватое масло.  $Ee$  97.6%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–MeOH–*i*PrOH 10 : 0.8 : 0.2, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-109}$  16.8 мин (1.2%),  $\tau_{(S)-109}$  24.8 мин (98.8%).



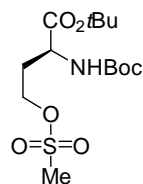
**$\alpha$ -трет-Бутиловый эфир *N*-трет-бутоксикарбонил-(*RS*)-аспарагиновой кислоты [(*RS*)-65a].** Получали по аналогии с описанным

методом синтеза (*S*)-**65a** (см. раздел 5.3), исходя из  $\beta$ -метилового эфира (*RS*)-аспарагиновой кислоты. Белый порошок, т.пл. 111 °С. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  идентичны спектрам соединения (*S*)-**65a** (см. раздел 5.3). Найдено, %: С 54.12; Н 8.08; N 4.99.  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6$  (289.33). Вычислено, %: С 53.97; Н 8.01; N 4.84.



**трет-Бутиловый эфир (*RS*)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-гидроксимасляной кислоты [(*RS*)-110].** К раствору соединения (*RS*)-**65a**

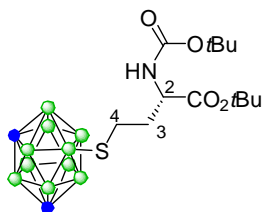
(0.65 г, 2.25 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденному до –10 °С, добавляли этилхлорформиат (0.24 мл) и  $\text{NEt}_3$  (0.35 мл); смесь перемешивали при –10 °С в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и к фильтрату добавляли раствор  $\text{NaBH}_4$  (0.18 г, 4.73 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 22 ч, затем подкисляли 1 н.  $\text{HCl}$  до pH 3, экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  мл). Органический слой промывали 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 15$  мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  ( $2 \times 15$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан– $\text{EtOAc}$  от 85 : 15 к 7 : 3). Выход 0.21 г (70%). Бесцветное масло. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан–*i*PrOH– $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  10 : 1 : 0.02, 1.0 мл/мин):  $\tau_{(R)-110}$  7.3 мин,  $\tau_{(S)-110}$  8.4 мин. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  идентичны опубликованным для соединения (*S*)-**110** [411]. Найдено, %: С 56.61; Н 9.36; N 5.17.  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 56.71; Н 9.15; N 5.09.



**трет-Бутиловый эфир (*S*)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-(метансульфонилокси)масляной кислоты (**111**).** К раствору соединения (*S*)-

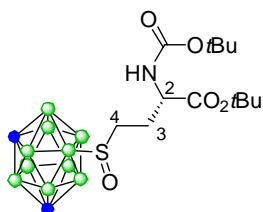
**110** (0.4 г, 1.38 ммоль) ( $ee$  98%) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли метансульфонилхлорид (0.12 мл, 1.53 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (0.72 мл, 4.15 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали 10% раствором лимонной кислоты ( $3 \times 10$  мл), водой ( $2 \times 10$  мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан– $\text{EtOAc}$  от 6 : 4 до 1 : 1). Выход 0.44 г (89%). Белый порошок, т.пл. 87-90 °С (85-87 °С [429]).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12.0$  ( $c$  0.51,  $\text{CHCl}_3$ )  $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.6$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ ) [429]}. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500

МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 1.45 с (9H, *t*Bu); 1.48 с (9H, *t*Bu); 2.00-2.10 м (1H, H-3B); 2.25-2.38 м (1H, H-3A); 3.03 с (3H, MeSO<sub>2</sub>); 4.25-4.36 м (2H, 2×H-4); 5.16 д (1H, NH, *J* = 6.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25 °С): 27.94 (3С); 28.27 (3С); 32.21; 37.28; 50.90; 66.13; 80.11; 82.77; 155.35; 170.77. Найдено, %: С 47.72; Н 7.83; N 4.12; S 9.31. C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S (353.43). Вычислено, %: С 47.58; Н 7.70; N 3.96; S 9.07.



**трет-Бутиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-**  
**4-(1,7-дикарба-клозо-додекаборан-9-ил)тиомасляной кислоты (112).**

К раствору КОН (0.079 г, 1.38 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 9-тио-1,7-дикарба-клозо-додекаборан (**106b**) (0.243 г, 1.38 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона до получения гомогенного раствора. К полученному раствору добавляли раствор соединения **111** (0.400 г, 1.1 ммоль) в бензоле (3 мл) и перемешивали 1.5 ч при 20 °С. К реакционной смеси добавляли EtOAc (20 мл), раствор промывали 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×15 мл), водой (15 мл) и насыщенным раствором NaCl (15 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc от 9 : 1 к 8 : 2). Выход 0.317 г (53%). Бесцветное масло. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17.0 (*c* 0.49, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С) (конформеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 8 : 2): 1.36 с (1.8H, *t*Bu (**B**)); 1.38 с (7.2H, *t*Bu (**A**)); 1.39 с (7.2H, *t*Bu (**A**)); 1.41 с (1.8H, *t*Bu (**B**)); 1.76-1.92 м (2H, 2×H-3); 1.0-3.2 м (9H, 9×BH); 3.30-3.39 м (2H, 2×H-4); 3.83-3.90 м (0.2H, H-2 (**B**)); 3.88-3.94 м (0.8H, H-2 (**A**)); 4.09 уш. с (2H, 2×CH-карборан); 6.80 д (0.2H, NH (**B**), *J* = 7.5); 7.15 д (0.8H, NH (**A**), *J* = 7.9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 27.57 (3С); 28.12 (3С); 28.61; 32.66; 53.31; 55.38 (2С); 77.98; 80.25; 155.44; 171.38. Найдено, %: С 41.55; Н 8.14; N 3.23. C<sub>15</sub>H<sub>35</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>S (433.61). Вычислено, %: С 41.42; Н 8.32; N 3.23.

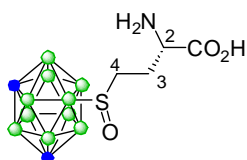


**трет-Бутиловый эфир (2S)-2-трет-**  
**бутоксикарбониламино-4-(1,7-дикарба-клозо-додекаборан-9-**

**ил)сульфинилмасляной кислоты (113) (смесь диастереомеров).** К раствору соединения **112** (0.300 г, 0.69 ммоль) в AcOH (1.3 мл) добавляли 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.26 мл), перемешивали при 20 °С в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), органический слой отделяли. К водному слою добавляли NaHCO<sub>3</sub> до pH 8, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 15 мл), водой (2 × 15 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент бензол–

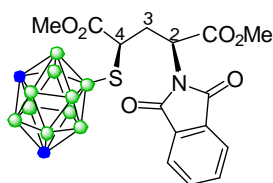


EtOAc от 9 : 1 к 7 : 3). Выход 0.215 г (65%). Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 40 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau_I$  13.6 мин,  $\tau_{II}$  16.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ , 25 °C) (конформеры **A** и **B**, соотношение **A** / **B** 85 : 15): 1.36 с (1.35H, *t*Bu (**B**)); 1.38 с (7.65H, *t*Bu (**A**)); 1.40 с (7.65H, *t*Bu (**A**)); 1.42 с (1.35H, *t*Bu (**B**)); 1.95-2.20 м (2H, 2×H-3); 1.5-3.2 м (9H, 9×BH); 2.58-2.87 м (2H, 2×H-4); 3.93-4.03 м (1H, H-2); 4.32 уш. с (2H, 2×CH-карборан); 6.95 уш. с (0.15H, NH (**B**)); 7.28-7.36 м (0.85H, NH (**A**)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, DMSO- $d_6$ , 25 °C) (диастереомеры **I** и **II**): 25.81 (**I**); 26.43 (**II**); 27.56 (3C) (**I** и **II**); 28.09 (3C) (**I** и **II**); 48.13 (**I**); 48.32 (**II**); 52.96 (**I**); 53.56 (**II**); 56.53 (2C) (**I** и **II**); 78.12 (**I**); 78.15 (**II**); 80.57 (**I** и **II**); 155.39 (**I**); 155.41 (**II**); 170.84 (**I**); 170.89 (**II**). HRMS (ESI): найдено,  $m/z$ : 456.3396 [M + Li] $^+$ . C<sub>15</sub>H<sub>35</sub><sup>10</sup>B<sub>2</sub><sup>11</sup>B<sub>8</sub>NLiO<sub>5</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 456.3394.



**(2S)-2-Амино-4-(1,7-дикамба-клозо-додекаборан-9-ил)сульфинилмасляная кислота (114)** (смесь диастереомеров). К раствору соединения **113** (0.195 г, 0.42 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 мл) добавляли CF<sub>3</sub>COOH (1.5 мл) и перемешивали при 20 °C в течение 4 ч.

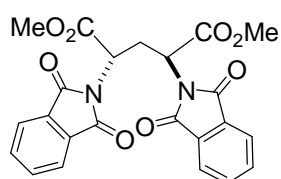
Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли 2 н. NaOH до pH 6-7. Полученный раствор упаривали; остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CHCl<sub>3</sub>-MeOH от 9 : 1 до 7 : 3) с последующей препаративной ВЭЖХ (Reprosil-Pur C18-AQ, элюент MeOH). Выход 0.072 г (55%). Бесцветный порошок, т.пл. 260 °C (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, D<sub>2</sub>O + DCl, 25 °C) (диастереомеры **I** и **II**, соотношение **I** / **II** 1 : 1): 1.7-3.4 м (9H, 9×BH); 2.02-2.10 м (0.5H, H-3B (**I**)); 2.11-2.17 м (1H, H-3A (**I**) и H-3B(**II**)); 2.20-2.27 м (0.5H, H-3A (**II**)); 2.76-2.82 м (0.5H, H-4B (**I**)); 2.84-2.92 м (1H, H-4A (**I**) и H-4B(**II**)); 2.93-3.01 м (0.5H, H-4A (**II**)); 3.29-3.36 м (1H, H-2 (**I** и **II**)); 4.32 уш. с (2H, 2×CH-карборан); 7.74 уш. с (3H, NH<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, DMSO- $d_6$ , 25 °C) (диастереомеры **I** и **II**): 26.65 (**I**); 27.06 (**II**); 48.23 (**I**); 48.48 (**II**); 52.86 (**I**); 53.22 (**II**); 56.54 (2C) (**I** и **II**); 168.88 (**I**); 169.05 (**II**). Найдено, %: C 24.60; H 6.38; N 4.57. C<sub>6</sub>H<sub>19</sub>B<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>S (293.38). Вычислено, %: C 24.56; H 6.53; N 4.77.



**Диметилловый эфир (2S,4R)-4-(1,7-дикамба-клозо-додекаборан-9-ил)тио-N-фталойлглутаминовой кислоты [(2S,4R)-116]**. К раствору KOH (111 мг, 1.95 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли 9-тио-1,7-дикамба-клозо-додекаборан (**106b**) (300 мг, 2.05

ммоль). К полученному раствору добавляли раствор диметилового эфира (2*S*,4*S*)-4-бром-*N*-фталоилглутаминовой кислоты [(2*S*,4*S*)-**115**] (300 мг, 0.78 ммоль) в бензоле (2 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 60 минут. Реакционную смесь фильтровали, добавляли EtOAc (20 мл), промывали 5% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3×10 мл), водой (2×10 мл). Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из MeOH (3 мл). Выход (11%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 167-169 °С (MeOH). *De* > 98%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 10 : 1, 1.0 мл/мин): τ<sub>(2*S*,4*R*)-116</sub> 6.3 мин (τ<sub>(2*S*,4*S*)-116</sub> 5.6 мин). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 1.5-3.0 м (9H, 9×BH); 2.37 ддд (1H, H-3В, *J* = 14.4, 9.4, 6.6); 2.71 ддд (1H, H-3А, *J* = 14.4, 8.5, 5.6); 3.37 м (1H, H-4); 3.61 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 3.66 с (3H, CO<sub>2</sub>Me); 4.06 уш. с (2H, 2×CH-карборан); 4.96 дд (1H, H-2, *J* = 9.4, 5.6); 7.96 м (4H, Phth). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °С): 33.03; 43.97; 49.04; 52.22; 52.90; 55.71; 55.77; 123.62 (2C); 130.93 (2C); 135.12 (2C); 166.95 (2C); 168.72; 172.06. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 482.2432 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub><sup>11</sup>B<sub>10</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, *m/z*: 482.2406.

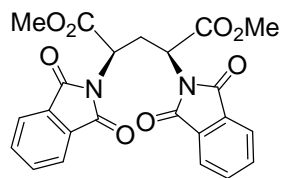
**Диметиловые эфиры 2,4-дифталимидоглутаровой кислоты 117.** К раствору (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталоилглутаминовой кислоты [(2*S*,4*RS*)-**115**] (8.07 г, 21.0 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли свежеприготовленный фталимид калия (6.70 г, 36.2 ммоль) и перемешивали при 20 °С в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, к фильтрату добавляли EtOAc (700 мл). Раствор последовательно промывали 5% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 × 100 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл), 1 н. HCl (2 × 100 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 100 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток сушили в вакууме при 50 °С. Получали аморфный бесцветный продукт **117** (6.34 г, 67%) состава (*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**117** / (*R*,*S*)-**117** 54 : 46. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1, 1.0 мл/мин): τ<sub>(*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-117</sub> 14.5 мин, τ<sub>(*R*,*S*)-117</sub> 20.9 мин. Вещество перекристаллизовали из смеси MeOH–CHCl<sub>3</sub> 4 : 1, получая осадок и маточный раствор. Из осадка в результате повторной перекристаллизации выделяли соединение (*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**117**, а из маточного раствора – соединение (*R*,*S*)-**117**.



**Диметиловый эфир (*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-2,4-дифталимидоглутаровой кислоты [(*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-**117**].** Выход 3.23 г (51%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 181-183 °С. *De* 96.6%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1): τ 14.5 мин. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин): τ<sub>(*R*,*R*)-117</sub> 21.9 мин, τ<sub>(*S*,*S*)-117</sub> 30.4 мин. ИК спектр (DRA), ν/см<sup>-1</sup>: 1771, 1736, 1712,

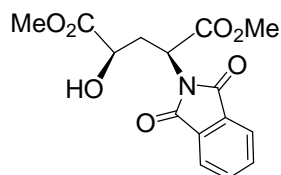


1611, 1437, 1268. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  идентичен описанному ранее [307]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 27.50; 48.83 (2С); 53.01 (2С); 123.66 (4С); 131.70 (4С); 134.33 (4С); 167.66 (4С); 168.80 (2С). Найдено, %: С 61.23; Н 4.14; N 6.10.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8$  (450.40). Вычислено, %: С 61.33; Н 4.03; N 6.22.



**Диметиловый эфир (R,S)-2,4-дифталимидоглутаровой кислоты [(R,S)-117].** Выход 1.94 г (30%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 179-182 °С. *De* 92.6%. ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH

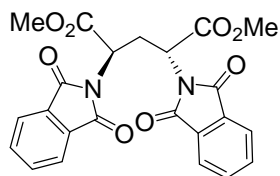
40 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  20.9 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1770, 1751, 1716, 1611, 1437, 1249. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  идентичен описанному ранее [307]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 29.14; 49.57 (2С); 53.04 (2С); 123.45 (4С); 131.58 (4С); 134.17 (4С); 167.19 (4С); 168.78 (2С). Найдено, %: С 61.48; Н 4.21; N 6.27.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8$  (450.40). Вычислено, %: С 61.33; Н 4.03; N 6.22.



**Диметиловый эфир (2S,4R)-4-гидрокси-N-фталоилглутаминовой кислоты [(2S,4R)-118].** Маточный раствор после выделения соединения (R,S)-117 упаривали и остаток

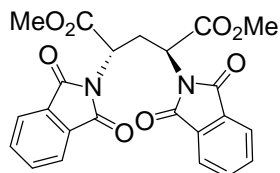
подвергали флеш-хроматографии (элюент бензол–EtOAc от 10 : 0.1 к 10 : 1.5). Фракции, содержащие вещество с  $R_f$  0.15 (бензол–EtOAc 9 : 1), объединяли и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из MeOH. Выход 0.34 г (5%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 147-148 °С.  $[\alpha]_D^{22}$  –27.9 (*c* 2,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (Reprosil 100 Si, гексан-*i*PrOH 40 : 1):  $\tau$  26.2 мин. ИК спектр (DRA),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3538, 1777, 1732, 1614, 1440, 1234. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 2.57 ддд (1H, H-3B,  $J = 14.7, 9.9, 6.3$ ); 2.87 ддд (1H, H-3A,  $J = 14.7, 4.8, 4.8$ ); 2.91 д (1H, OH,  $J = 5.1$ ); 3.54 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 3.75 с (3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 4.42 м (1H, H-4); 5.24 дд (1H, H-2,  $J = 9.9, 4.8$ ); 7.75 м (2H, Phth); 7.87 м (2H, Phth). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °С): 32.81; 47.91; 52.65; 52.95; 67.87; 123.54 (2С); 131.81 (2С); 134.26 (2С); 167.32 (2С); 169.42; 174.59. Найдено, %: С 56.06; Н 4.58; N 4.32.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_7$  (321.28). Вычислено, %: С 56.08; Н 4.70; N 4.35.

**Энантиомеры диметилового эфира 2,4-дифталимидоглутаровой кислоты (R,R)-117 и (S,S)-117.** Рацемат ( $S^*,S^*$ )-117 (245 мг) разделяли методом препаративной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 5 : 1). Фракции, содержащие индивидуальные энантиомеры (R,R)-117 и (S,S)-117, объединяли и упаривали. Остатки промывали *i*PrOH, затем перекристаллизовывали из MeOH.



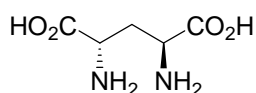
**Диметиловый эфир (R,R)-2,4-дифталимидоглутаровой кислоты [(R,R)-117].** Выход 80 мг (33%, считая на рацемат). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 174-176 °С.  $[\alpha]_D^{25} -41.9$  (с 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

*Ee* 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  21.9 мин. ИК спектр и спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны спектрам соединения (S\*,S\*)-117. Найдено, %: С 61.16; Н 4.14; N 6.16. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (450.40). Вычислено, %: С 61.33; Н 4.03; N 6.22.



**Диметиловый эфир (S,S)-2,4-дифталимидоглутаровой кислоты [(S,S)-117].** Выход 71 мг (29%, считая на рацемат). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 174-176 °С.  $[\alpha]_D^{25} +40.0$  (с 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

*Ee* 99%. ВЭЖХ (Chiralcel OD-H, гексан-*i*PrOH 5 : 1, 1.0 мл/мин):  $\tau$  30.4 мин. ИК спектр и спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны спектрам соединения (S\*,S\*)-117. HRMS (ESI): найдено, *m/z*: 451.1139 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, *m/z*: 451.1136.



**(S,S)-2,4-Диаминоглутаровая кислота [(S,S)-119].** К

соединению (S,S)-117 (70.0 мг, 0.155 ммоль) добавляли бензол (1 мл), MeOH (1 мл) и гидразин гидрат (61 мкл, 0.775 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, добавляли HCl конц. (70 мкл), осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. К остатку добавляли HCl конц. (10 мл) и нагревали при 90 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в EtOH (3.2 мл), добавляли пиридин до нейтральной реакции среды и выдерживали 16 ч при -10 °С. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 18 мг (72%). Бесцветный некристаллический порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соответствует опубликованному для соединения (S\*,S\*)-119. Продукт содержит примесь соединения (R,S)-119 (около 10% по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H).  $[\alpha]_D^{25} +23$  (с 0.5, 1 н. HCl) (лит.  $[\alpha]_D^{25} +45.4$  (с 1.0, 1 M HCl) для (S,S)-119 [309]).

#### 5.4.2 Изучение пьезоэлектрических свойств карборансодержащих аминокислот

Рентгеноструктурное исследование соединений 95a, 96, 99, 101a,h-k, 108b, 116 проводили на рентгеновском дифрактометре «Xcalibur-3» («Oxford Diffraction», Великобритания) с CCD-детектором по стандартной методике ( $\lambda$ (CuK $\alpha$ ), графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $T = 295(2)$  К). Для анализа использовали монокристаллы, полученные спонтанной кристаллизацией из смесей вода–MeOH, бензол–ацетон и гексан–ацетон. Сбор и обработка данных осуществлены с

использованием пакета программ CrysAlis [CrysAlis Pro, Agilent Technologies, Version 1.171.36.32 (release 02-08-2013 CrysAlis171.NET)]. Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  с помощью программы SHELXL-97 [430] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Часть атомов водорода решена прямым методом и уточнена независимо в изотропном приближении, остальные протоны помещены в рассчитанные положения и включены в уточнение в модели наездника. Данные РСА, включающие координаты атомов, геометрические параметры и структурные факторы, депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 661110 [(R,R<sub>p</sub>)-**101a**], 1507024 (**108b**), 1839003 [(S,R<sub>p</sub>)-**101a**], 1839004 [(S,R<sub>p</sub>)-**101h**], 1839005 [(S,R<sub>p</sub>)-**101j**], 1839006 [(S,S<sub>p</sub>)-**101h**], 1839007 [(S,S<sub>p</sub>)-**101i**], 1839008 [(S,S<sub>p</sub>)-**101j**], 1839009 [(S,S<sub>p</sub>)-**101k**], 1839010 [(S,S<sub>p</sub>)-**99**], 1859107 [(S<sub>p</sub>)-**95a**] и 1859108 [(S,S<sub>p</sub>)-**96**]).

**Оптическую микроскопию** монокристаллов осуществляли с помощью оптического микроскопа Olympus BX-61 (Olympus Corp., Япония) в отраженном свете (объектив 5X).

**Пьезоэлектрические свойства кристаллов** измеряли с использованием атомно-силового микроскопа MFP-3D (Asylum Research, США) в моде силовой микроскопии пьезоэлектрического отклика (СМПО). Кристаллы помещали на проводящую медную подложку; в качестве электрода использовали проводящий зонд с наконечником, покрытым сплавом Ti/Pt (резонансная частота 60-90 кГц, жесткость кантилевера 1.2-5.5 Н/м). В результате сканирования кристаллов с гладким рельефом поверхности (перепад высот не более 2.5 мкм) при дискретном увеличении напряжения, прикладываемого к зонду, получали зависимости линейного пьезоэлектрического отклика поверхности кристаллов в латеральном и вертикальном направлениях, исходя из которых рассчитывали локальные пьезоэлектрические коэффициенты. Сканирование кристаллов проводили в трех конфигурациях: при положении оси кантилевера зонда параллельно, под углом 45° и перпендикулярно продольной оси кристалла. Локальные пьезоэлектрические коэффициенты рассчитаны в результате обработки полученных данных в программе Gwyddion.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выполнен цикл работ по кинетическому разделению рацемических аминов. Аминокислоты и соединения близкой структуры использованы в качестве синтетической платформы для создания ряда высокоселективных хиральных реагентов – хлорангидридов *N*-ацил-, *N*-сульфоаминокислот, 2-арил- и 2-арилоксиалкановых кислот.
2. Разработаны эффективные методы получения хиральных гетероциклических аминов с высокой энантиомерной чистотой (*ee* >99%), в том числе недоступных другими методами.
3. Впервые обнаружены примеры обращения стереоселективности ацилирования в результате небольшого изменения структуры ацилирующего агента при сохранении его стереоконфигурации. Продемонстрирована принципиальная возможность параллельного кинетического разделения с использованием двух разделяющих агентов, полученных на основе одного хирального предшественника, производного природной аминокислоты (*S*)-фенилаланина.
4. На основании квантово-химических расчетов показано, что диастереоселективное ацилирование 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазинов хиральными хлорангидридами протекает по синхронному  $S_N2$ -подобному механизму. Установлена важная роль ароматических взаимодействий для стереоселективного протекания реакции. Получено хорошее соответствие между результатами расчетов и экспериментальными данными.
5. Предложены пути синтеза новых производных пурина и 2-аминопурина, содержащих остатки природных аминокислот, фрагменты хиральных гетероциклических аминов. Методы получения энантиомерно чистых конъюгатов пурина и анализа их энантиомерного состава разработаны впервые. Впервые проведено хемо-энзиматическое гликозилирование производных 2-аминопурина, содержащих в положении 6 остатки аминокислот и хиральных аминов.
6. В результате скрининга соединений с антимикобактериальной и антигерпетической активностью среди производных пурина, содержащих остатки аминокислот и хиральных аминов, обнаружен ряд производных, проявляющих высокую активность в отношении возбудителей туберкулеза и вируса герпеса, в том числе

лекарственно-устойчивых штаммов. Продемонстрирована взаимосвязь структуры производных пурина и их биологической активности. Установлено, что активность новых антимикобактериальных и противогерпетических агентов на основе пурина и 2-аминопурина существенно зависит от стереоконфигурации.

7. Разработаны методы получения новых карборансодержащих производных аминокислот, в том числе обладающих свойством планарной хиральности. Впервые получены энантимерно чистые производные планарно-хиральной аминокислоты на основе *клозо*-карборана, представляющие интерес для получения новых борсодержащих биологически активных соединений.

8. Впервые среди карборансодержащих производных аминокислот обнаружены соединения, кристаллы которых обладают значительной пьезоэлектрической активностью, превышающей таковую большинства органических соединений. Установлено, что пьезоэлектрическая активность производных карборана связана с наличием в кристаллах некомпенсированного дипольного момента, обусловленного взаимной ориентацией остатков *клозо*-карборана и аминокислотных фрагментов.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.**

Разработанная методология кинетического разделения рацемических аминов с использованием производных аминокислот и родственных соединений в дальнейшем может быть успешно использована для получения энантимерно чистых соединений: аминов и хиральных кислот. Предложенные пути модификации производных азотсодержащих гетероциклов с использованием хиральных строительных блоков перспективны для получения новых производных аденина и других природных соединений, потенциальных лекарственных средств. Углубленные исследования впервые обнаруженных в работе пьезоэлектрических свойств хиральных производных *клозо*-карборана могут привести к созданию биосовместимых и безвредных для окружающей среды пьезоэлектрических материалов и устройств.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Ac – ацетил.  
Ala – аланин.  
Alk – алкильный заместитель.  
Ar – арильный заместитель.  
AraU –  $\beta$ -D-арабинозил-урацил.  
Arg – аргинин.  
Asp – аспарагиновая кислота.  
Bn – бензил.  
Boc – *трет*-бутоксикарбонил.  
BSH – меркаптоундекагидрододекаборат натрия (борокапнат).  
Bu (*i*Bu, *t*Bu) – бутил (изобутил, *трет*-бутил).  
Bz – бензоил.  
Camph – камфановая кислота.  
Cbz – бензилоксикарбонил.  
Cy – циклогексил.  
Cys – цистеин.  
DBU – 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ен.  
DCC – *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид.  
*De* – диастереомерный избыток.  
DFT – теория функционала плотности.  
DIAD – Диизопропилазодикарбоксилат.  
*dIno* – 2-дезоксиинозин.  
DIPEA – диизопропилэтиламин.  
DMAP – 4-(диметиламино)пиридин.  
*Dr* – соотношение диастереомеров.  
EDC – *N*-[3-(диметиламино)пропил-1]-*N'*-этилкарбодиимид.  
*Ee* – энантиомерный избыток.  
*Er* – соотношение энантиомеров.  
ESI – ионизация методом «электроспрей».  
Et – этил.  
Gln – глутамин.  
Glu – глутаминовая кислота.  
Gly – глицин.  
HMDS – бис(триметилсилил)амин.  
HOAt – 1-гидрокси-7-азабензотриазол.  
HOBT – 1-гидроксибензотриазол.  
HSV – вирус герпеса простого.  
*Ino* – инозин.

Int – интермедиат.  
LDA – лития диизопропиламид.  
Leu – лейцин.  
Lys – лизин.  
MCPBA – *мета*-хлорпербензойная кислота.  
Me – метил.  
MS – масс-спектрометрия.  
Ms – мезил (метансульфонил).  
MtGS – глутамин-синтетаза *Mycobacterium tuberculosis*.  
MTT – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид.  
MW – микроволновое облучение.  
NBS – *N*-бромсукцинимид.  
NNaphth – имид нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты.  
NMM – *N*-метилморфолин.  
Ph – фенил.  
Phe – фенилаланин.  
Phg – 2-фенилглицин.  
Phth – фталоил.  
*r*PNP – рекомбинантная пуриинуклеозидфосфорилаза.  
Pr (*i*Pr) – пропил (изопропил).  
Pro – пролин.  
*rac* – рацемический.  
*rt* – комнатная температура.  
SI – индекс селективности.  
TBDMS – (*трет*-бутил)диметилсилил.  
TBS – трибутилсилил.  
TBTU – *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(бензтриазол-1-ил)урония тетрафторборат.  
TFA – трифторацетил.  
TFE – 2,2,2-трифторэтанол.  
*i*Leu – *трет*-лейцин.  
TMGA – тетраметилгуанидиния азид.  
TMS – триметилсилил.  
TMU – *N,N,N',N'*-тетраметилмочевина.  
Trt – тритил (трифенилметил).  
TS – переходное состояние.  
Ts – тозил (*пара*-толуолсульфонил).  
Tyr – тирозин.  
UP – уридинфосфорилаза.  
Val – валин.  
АДА – аденозиндезаминаза.

БНЗТ – бор-нейтронозахватная терапия.  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.  
ГЖХ – газо-жидкостная хроматография.  
ЕД – единица действия.  
ДКР – динамическое кинетическое разделение.  
ДМСО – диметисульфоксид.  
ДМФА – диметилформамид.  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.  
ИК – инфракрасный.  
КР – кинетическое разделение.  
МИК – минимальная ингибирующая концентрация.  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.  
ПКР – параллельное кинетическое разделение.  
РСА – рентгеноструктурный анализ.  
ТГФ – тетрагидрофуран.  
УФ – ультрафиолетовый.  
ФЭЧ – фибробласты эмбриона человека.  
ХНФ – хиральная неподвижная фаза.  
ЦПЭ – цитопатический эффект.  
Экв. – эквивалент.  
ЯМР – ядерный магнитный резонанс.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гринштейн, Д. Химия аминокислот и пептидов [Текст] / Д. Гринштейн, М. Винитц (пер. с англ.). – М. Мир, 1965. – 775 с.
2. The Molecular Nutrition of Amino Acids and Proteins. 1st Edition [Text] / D. Dardevet (editor). – Amsterdam [et al.]: Academic Press, 2016. – 368 p.
3. Paradowska, J. Catalysts based on amino acids for asymmetric reactions in water / J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 4288-4297.
4. Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry. Volume 2 – Modified amino acids, organocatalysis and enzymes [Text] / A.B. Hughes (editor). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. – 683 p.
5. Johnson, J.C. Enhanced mechanical pathways through nature's building blocks: amino acids / J.C. Johnson, L.T.J. Korley // *Soft Matter* – 2012. – V. 8. – P. 11431-11442.
6. Xu, L.-W. Non-proline amino acid catalysts [Text] / L.-W. Xu, Y. Lu // *Comprehensive enantioselective organocatalysis. Volume 1: Priviledged catalysts* (Ed. P. Dalko). – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. – pp. 51-68.
7. Liu, J. Recent advances in asymmetric reactions catalyzed by proline and its derivatives / J. Liu, L. Wang // *Synthesis* – 2017. – V. 49. – P. 960-972.
8. Yan, N. Catalyst: Is the amino acid a new frontier for biorefineries? / N. Yan, Y. Wang // *Chem* – 2019. – V. 5. – P. 739-743.
9. Краснов, В.П. Синтез и биологическая активность амидов и пептидов 4-[[бис-(2-хлорэтил)амино]-DL-, L- и D-фенилаланина / В.П. Краснов, Е.А. Жданова, Л.И. Смирнова // *Успехи химии* – 1995. – V. 64. – P. 1121-1138.
10. Vale, N. Amino acids in the development of prodrugs / N. Vale, A. Ferreira, J. Matos, P. Fresco, M.J. Gouveia // *Molecules* – 2018. – V. 23. – Art. 2318.
11. Breuer, M. Industrial methods for the production of optically active intermediates / M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 788-824.
12. Carey, J.S. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules / J.S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M.T. Williams // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – V. 4. – P. 2337-2347.
13. Siedlecka, R. Recent developments in optical resolution / R. Siedlecka // *Tetrahedron* – 2013. – V. 69. – P. 6331-6363.
14. Краснов, В.П. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования [Текст] / В.П. Краснов, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит. – Екатеринбург: Изд-во

Урал. ун-та, 2017. – 228 с.

15. Krasnov, V.P. Nonenzymatic acylative kinetic resolution of racemic amines and related compounds / V.P. Krasnov, D.A. Gruzdev, G.L. Levit // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – P. 1471-1493.
16. Levit, G.L. Chapter 4. Kinetic resolution using diastereoselective acylating agents as a synthetic approach to enantiopure amines [Text] / G.L. Levit, D.A. Gruzdev, V.P. Krasnov // *Advances in Organic Synthesis (Volume 12)* (ed. Atta-ur-Rahman, FRS). Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers, 2018 – pp. 151-199.
17. Kagan, H.B. Kinetic resolution / H.B. Kagan, J.C. Fiaud // *Top. Stereochem.* – 1988. – V. 18. – P. 249-330.
18. Maddani, M.R. Stoichiometric kinetic resolution reactions [Text] / M.R. Maddani, J.-C. Fiaud, H.B. Kagan // *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods* (Ed. M. Todd). – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co., 2014. – pp. 13-74.
19. Vedejs, E. Efficiency in nonenzymatic kinetic resolution / E. Vedejs, M. Jure // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – P. 3974-4001.
20. Илиел, Э. Основы органической стереохимии [Текст] / Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл (пер. с англ. З. А. Бредихиной под ред. А. А. Бредихина). М.: БИНОМ. Лабораторий знаний, 2007. – 703 с.
21. Keith, J.M. Practical considerations in kinetic resolution reactions / J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen // *Adv. Synth. Catal.* – 2001. – V. 343. – P. 5-26.
22. Spivey, A.C. Amine, alcohol and phosphine catalysts for acyl transfer reactions / A.C. Spivey, S. Arseniyadis // *Top. Curr. Chem.* – 2010. – V. 291. – P. 233-280.
23. Pellissier, H. Recent developments in dynamic kinetic resolution / H. Pellissier // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. – P. 3769-3802.
24. Nakano, K. Dynamic kinetic resolution (DKR) [Text] / K. Nakano, M. Kitamura // *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods* (Ed. M. Todd). – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co., 2014. – pp. 161-215.
25. Verho, O. Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution: a powerful tool for the preparation of enantiomerically pure alcohols and amines / O. Verho, J.-E. Bäckvall // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – P. 3996-4009.
26. Eames, J. Parallel kinetic resolutions / J. Eames // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – P. 885-888.
27. Russell, T.A. Enantiodivergent reactions: divergent reactions on a racemic mixture and parallel kinetic resolution [Text] / T.A. Russell, E. Vedejs // *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods* (Ed. M. Todd). – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co., 2014. – pp. 217-266.

28. Herlinger, H. Stereoselektive Synthesen, II. Die stereoselektive Acylierung racemischer primärer Amine durch optisch aktive gemischte Anhydride / H. Herlinger, H. Kleimann, I. Ugi // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1967. – Bd. 706. – S. 37-46.
29. Horeau, A. Method for obtaining an enantiomer containing less than 0.1% of its antipode. Determination of its maximum rotatory power / A. Horeau // *Tetrahedron* – 1975. – V. 31. – P. 1307-1309.
30. Yadav, L.D.S. Synthesis of chiral 3-acyl-4-alkylthiazolidine-2-thiones as enantioselective acylating agents / L.D.S. Yadav, S. Dubey // *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 2002. – V. 41. – P. 593-595.
31. Xu, H. Synthesis of chiral benzimidazoles as acylating agents for kinetic resolution of racemic  $\alpha$ -amino esters / H. Xu, H. Tian, L. Zheng, Q. Liu, L. Wang, S. Zhang // *J. Heterocycl. Chem.* – 2012. – V. 49. – P. 1108-1113.
32. Katrizky, A.R. Chiral 1,2,4-triazoles: stereoselective acylation and chlorination / A.R. Katrizky, D. Fedoseyenko, M.S. Kim, P.J. Steel // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2010. – V. 21. – P. 51-57.
33. Binanzer, M. Catalytic Kinetic Resolution of Cyclic Secondary Amines / M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J.W. Bode // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 19698-19701.
34. Hsieh, S.-Y. Expanded substrate scope and catalyst optimization for the catalytic kinetic resolution of N-heterocycles / S.-Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J.W. Bode // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 8892-8894.
35. Allen, S.E. Concerted amidation of activated esters: reaction path and origins of selectivity in the kinetic resolution of cyclic amines via N-heterocyclic carbenes and hydroxamic acid cocatalyzed acyl transfer / S.E. Allen, S.-Y. Hsieh, O. Gutierrez, J.W. Bode, M.C. Kozlowski // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – P. 11783-11791.
36. Kreituss, I. Kinetic resolution of nitrogen heterocycles with a reusable polymer-supported reagent / I. Kreituss, Y. Murakami, M. Binanzer, J.W. Bode // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 10660-10663.
37. Kreituss, I. A robust, recyclable resin for decagram scale resolution of ( $\pm$ )-mefloquine and other chiral N-heterocycles / I. Kreituss, K.-Y. Chen, S.H. Eitel, J.-M. Adam, G. Wuitschik, A. Fettes, J.W. Bode // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – P. 1553-1556.
38. Wanner, B. Catalytic kinetic resolution of disubstituted piperidines by enantioselective acylation: synthetic utility and mechanistic insights / B. Wanner, I. Kreituss, O. Gutierrez, M.C. Kozlowski, J.W. Bode // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – P. 11491-11497.
39. Костяновский, Р.Г. Оптически активные диазиридины / Р.Г. Костяновский, А.Е. Поляков, Г.В. Шустов, К.С. Захаров, В.И. Марков // *Доклады АН СССР* – 1974. – Т. 219. – С. 873-876.
40. Костяновский, Р.Г. Оптически активные диазиридины / Р.Г. Костяновский, А.Е.

Поляков, В.И. Марков // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* – 1974. – С. 1671.

41. Костяновский, Р.Г. Оптически активный симметрично замещенный диазиридин / Р.Г. Костяновский, А.Е. Поляков, В.И. Марков // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* – 1975. – С. 198.

42. Kostyanovsky, R.G. Asymmetrical nonbridgehead nitrogen XII. The absolute configuration of chiral diaziridines / R.G. Kostyanovsky, A.E. Polyakov, G.V. Shustov // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – V. 17. – P. 2059-2060.

43. Шустов, Г.В. Асимметрический азот. Сообщение 60. Реакция ацилирования как путь к оптически активным 1,3,3-тризамещенным диазиридинам / Г.В. Шустов, С.Н. Денисенко, М.А. Шохен, Р.Г. Костяновский // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* – 1988. – С. 1862-1868.

44. Коновалихин, С.В. Асимметрический азот. Сообщение 77. Молекулярная структура 3-метил-1((S)-1'-тозилпролил)-1,2-диазациклогекс-2-ена / С.В. Коновалихин, А.Б. Золотой, Л.О. Атовмян, Г.В. Шустов, С.Н. Денисенко, Р.Г. Костяновский // *Изв. АН, Сер. хим.* – 1995. – С. 500-503.

45. Корнеев, В.А. Оптически активный симметрично замещенный диазиридин / В.А. Корнеев, Г.В. Шустов, И.И. Червин, Р.Г. Костяновский // *Изв. АН, Сер. хим.* – 1995. – С. 1396-1397.

46. Guo, J. Measurement of enantiomeric excess by kinetic resolution and mass spectrometry / J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M.G. Finn // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – P. 1755-1758.

47. Díaz, D.D. Measurement of enantiomeric excess of amines by mass spectrometry following kinetic resolution with solid-phase chiral acylating agents / D.D. Díaz, S. Yao, M.G. Finn // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – P. 2617-2619.

48. Charushin, V.N. Kinetic resolution of ( $\pm$ )-2,3-dihydro-3-methyl-4H-1,4-benzoxazines with (S)-naproxen / 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* – 1999. – V. 10. – P. 2691-2702.

49. Патент Японии JP 2000178265. Production of (S)-benzoxazine derivative and racemization of (R)-benzoxazine derivative [текст] / Chupakhin O.N., Krasnov V.P., Levit G.L., Charushin V.N., Korolyova M.A., Tzoi E.V., Lee H.S., Park Y.J., Kim M.H., Kim K.C.; заявл. 16.12.1998, опубл. 27.06.2000; приоритет 16.12.1998. – 10 с.: ил.

50. Harrington, P.J. Twenty years of naproxen technology / P.J. Harrington // *Org. Process Res. Dev.* – 1997. – V. 1. – P. 72-76.

51. Krasnov, V.P. Kinetic resolution of ( $\pm$ )-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and ( $\pm$ )-2-methylindoline / V.P. Krasnov, G.L. Levit, I.N. Andreyeva, A.N. Grishakov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Commun.* – 2002. – V. 12. – P. 27-28.

52. Краснов, В.П. Кинетическое разделение гетероциклических аминов реакцией с хлорангидридами оптически активных кислот. Влияние условий реакции на диастереоселективность ацилирования ( $\pm$ )-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-1,4-бензоксазина / В.П. Краснов, Г.Л. Левит, М.А. Королева, И.М. Букрина, Л.Ш. Садретдинова, И.Н. Андреева, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2004. – С. 1203-1206.
53. Zhou, Y.-G. Synthesis and highly enantioselective hydrogenation of exocyclic enamides: (*Z*)-3-arylidene-4-acetyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazines / Y.-G. Zhou, P.-Y. Yang, X.-W. Han // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 1679-1683.
54. Moretto, A. Stereoselective acylation of a racemic amine with C $^{\alpha}$ -methyl phenylglycine-based dipeptide 5(4*H*)-oxazolones / A. Moretto, C. Peggion, F. Formaggio, M. Crisma, B. Kaptein, Q.B. Broxterman, C. Toniolo // *Chirality* – 2005. – V. 17. – P. 481-487.
55. Hsieh, S.-Y. Stereoelectronic basis for the kinetic resolution of N-heterocycles with chiral acylating agents / S.-Y. Hsieh, B. Wanner, P. Wheeler, A.M. Beauchemin, T. Rovis, J.W. Bode // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 7228-7231.
56. Karlsson, S. A one-pot asymmetric synthesis of a N-acylated 4,5-dihydropyrazole, a key intermediate of thrombin inhibitor AZD8165 / S. Karlsson, J. Brånalt, M.Ö. Halvarsson, J. Bergman // *Org. Process Res. Dev.* – 2014. – V. 18. – P. 969-975.
57. Coumbarides, G.S. Probing the resolution of 2-phenylpropanoyl chloride using quasi-enantiomeric Evans' oxazolidinones / G.S. Coumbarides, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, Y. Yohannes // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 849-853.
58. Chavda, S. Investigations into the parallel kinetic resolution of 2-phenylpropanoyl chloride using quasi-enantiomeric oxazolidinones / S. Chavda, E. Coulbeck, G.S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, S. Ghilagaber, Y. Yohannes // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2006. – V. 17. – P. 3386–3399.
59. Coumbarides, G.S. Efficient parallel resolution of an active ester of 2-phenylpropionic acid using quasi-enantiomeric Evans' oxazolidinones / G.S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, Y. Yohannes // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 2897-2902.
60. Chavda, S. Parallel kinetic resolution of active esters using designer oxazolidin-2-ones derived from phenylglycine / S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2008. – V. 19. – P. 1536-1548.
61. Chavda, S. Investigations into the parallel kinetic resolution of acetyl mandelic acid / S. Chavda, E. Coulbeck, J. Eames // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 7398-7402.
62. Coumbarides, G.S. Parallel kinetic resolution of an oxazolidinone using a quasi-enantiomeric combination of [D, $^{13}$ C]-isotopomers of pentafluorophenyl 2-phenyl propionate / G.S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen // *Chirality* – 2007. – V. 19. – P. 321-328.

63. Boyd, E. Parallel kinetic resolution of 2-methoxy and 2-phenoxy-substituted carboxylic acids using a combination of *quasi*-enantiomeric oxazolidinones / E. Boyd, S. Chavda, J. Eames, Y. Yohannes // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2007. – V. 18. – P. 476-482.
64. Chavda, S. Probing the parallel resolution of Mosher's acid using a combination of *quasi*-enantiomeric oxazolidin-2-ones / S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan, J. Eames, M. Motevalli // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2008. – V. 19. – P. 1274-1284.
65. Coulbeck, E. Parallel kinetic resolution of active esters using a *quasi*-enantiomeric combination of (*R*)-4-phenyl-oxazolidin-2-one and (*S*)-4,5,5-triphenyl-oxazolidin-2-one / E. Coulbeck, J. Eames // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2008. – V. 19. – P. 2223-2233.
66. Coumbarides, G.S. Efficient parallel kinetic resolution of racemic Evans' oxazolidinones using *quasi*-enantiomeric profens / G.S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, M. Motevalli, J. Northen, Y. Yohannes // *Synlett* – 2006. – P. 101-105.
67. Boyd, E. Parallel kinetic resolution of racemic oxazolidinones using *quasi*-enantiomeric active esters / E. Boyd, E. Coulbeck, G.S. Coumbarides, S. Chavda, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, M. Motevalli, J. Northen, Y. Yohannes // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2007. – V. 18. – P. 2515-2530.
68. Andreou, A. Resolution of (4*RS*,5*RS*)-4,5-diphenylimidazolidine-2-thione using pentafluorophenyl active esters / A. Andreou, N. Al Shaye, H. Brown, J. Eames // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 6935-6938.
69. Zhao, M. Easy generation of an enantiopure general indolalkaloid building block by kinetic resolution / M. Zhao, C. Wang, S. Peng, E. Winterfeldt // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1999. – V. 10. – P. 3899-3905.
70. Dixit, S. High-performance liquid chromatography for analytical and small-scale preparative separation of (*R,S*)-mexiletine using (*S*)-(-)-(N)-trifluoroacetyl-propyl chloride and (1*S*)-(-)-camphanic chloride and recovery of native enantiomer by detagging / S. Dixit, R. Dubey, R. Bhushan // *Acta Chromatogr.* – 2014. – V. 26. – P. 625-636.
71. Xu, Z.-X. Effective nonenzymatic kinetic resolution of racemic *m*-nitro-substituted inherently chiral aminocalix[4]arenes / Z.-X. Xu, C. Zhang, Y. Yang, C.-F. Chen, Z.-T. Huang // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 477-479.
72. Krasnov, V.P. Kinetic resolution of ( $\pm$ )-2,3-dihydro-3-methyl-4*H*-1,4-benzoxazine, ( $\pm$ )-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and ( $\pm$ )-2-methylindoline using *N*-tosyl-(*S*)-propyl chloride / 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* – 2003. – V. 14. – P. 1985-1988.
73. Krasnov, V.P. *N*-Phthaloyl-(*S*)-alanyl chloride as a chiral resolving agent for the kinetic resolution of heterocyclic amines / V.P. Krasnov, G.L. Levit, M.I. Kodess, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2004. – V. 15. – P. 859-862.

74. Krasnov, V.P. Enantiomers of 3-amino-1-methyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane / V.P. Krasnov, G.L. Levit, V.N. Charushin, A.N. Grishakov, M.I. Kodess, V.N. Kalinin, V.A. Ol'shevskaya, O.N. Chupakhin // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2002. – V. 13. – P. 1833-1835.
75. Levit, G.L. Kinetic resolution of 1-methyl- and 1-phenyl-3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes *via* acylation with chiral acyl chlorides / G.L. Levit, V.P. Krasnov, A.M. Demin, M.I. Kodess, L.Sh. Sadretdinova, T.V. Matveeva, V.A. Ol'shevskaya, V.N. Kalinin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Mendeleev Commun.* – 2004. – V. 14. – P. 293-295.
76. Levit, G.L. Acidic hydrolysis of *N*-acyl-1-substituted 3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes / G.L. Levit, A.M. Demin, M.I. Kodess, M.A. Ezhikova, L. Sh. Sadretdinova, V.A. Ol'shevskaya, V.N. Kalinin, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *J. Organomet. Chem.* – 2005. – V. 690. – P. 2783-2786.
77. Краснов, В.П. Определение энантиомерной чистоты 1-замещенных 3-амино-1,2-дидикарба-клозо-додекаборанов методом ВЭЖХ на хиральных неподвижных фазах / В.П. Краснов, А.М. Демин, Г.Л. Левит, А.Н. Гришаков, Л.Ш. Садретдинова, В.А. Ольшевская, И.В. Глухов, В.Н. Калинин, В.Н. Чарушин // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2008. – С. 2484-2488.
78. Kodess, M.I. NMR determination of enantiomeric composition of 1-substituted 3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboranes using  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  / M.I. Kodess, M.A. Ezhikova, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *J. Organomet. Chem.* – 2005. – V. 690. – P. 2766-2768
79. Груздев, Д.А. Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании производными (*S*)-аминокислот: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Груздев Дмитрий Андреевич. – Екатеринбург, 2012. – 193 с.
80. Kacem, Y. Synthesis of new 3-substituted-2*H*-1,2-naphthothiazin-4-(3*H*)-one 1,1-dioxides *via* directed ortho-metalation reaction / Y. Kacem, A. Bouraoui, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, B.B. Hassine // *C. R. Chim.* – 2002. – V. 5. – P. 611-621.
81. Hudson, C.B. The synthesis and chemistry of DL-indoline-2-carboxylic acid / C.B. Hudson, A.V. Robertson // *Aust. J. Chem.* – 1967. – V. 20. – P. 1935-1941.
82. Hanessian, S. Applications of the *N*-*tert*-butylsulfonyl (Bus) protecting group in amino acid and peptide chemistry / S. Hanessian, X. Wang // *Synlett* – 2009. – P. 2803-2808.
83. Oldham, W. Electron sharing ability of organic radicals. X. Alpha-substituted tetrahydroquinolines / W. Oldham, I.B. Johns // *J. Am. Chem. Soc.* – 1939. – V. 61. – P. 3289-3291.
84. Armenise, D. Synthesis and antimicrobial activity of some pyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzothiazines, Part 2 / D. Armenise, G. Trapani, F. Stasi, F. Morlacchi // *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* – 1998. – V. 331. – P. 54-58.
85. Bunce, R.A. Dihydrobenzoxazines and tetrahydroquinoxalines by a tandem reduction – reductive amination reaction / R.A. Bunce, D.M. Herron, L.Y. Hale // *J. Heterocycl. Chem.* –

2003. – V. 40. – P. 1031-1039.

86. Barker, G. Benzopyrones. Part IV. Pyrano[1,4]benzoxazinones and some dihydrobenzoxazines: synthesis mass, and nuclear magnetic resonance spectra / G. Barker, G.P. Ellis, D.A. Wilson // *J. Chem. Soc. C* – 1971. – P. 2079-2082.

87. Gruzdev, D.A. Acylative kinetic resolution of racemic amines using *N*-phthaloyl-(*S*)-amino acyl chlorides / 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* – 2010. – V. 21. – P. 936-942.

88. Levit, G.L. Substituent effect on the stereoselectivity of acylation of racemic heterocyclic amines with *N*-phthaloyl-3-aryl-(*S*)-alanyl chlorides / G.L. Levit, D.A. Gruzdev, V.P. Krasnov, E.N. Chulakov, L.Sh. Sadretdinova, Ezhikova M.A., M.I. Kodess, V.N. Charushin // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2011. – V. 22. – P. 185-189.

89. Gruzdev, D.A. A comparative study on the acylative kinetic resolution of racemic fluorinated and non-fluorinated 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines / D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, G.L. Levit, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, V.P. Krasnov // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2013. – V. 24. – P. 1240-1246.

90. Gruzdev, D.A. Synthesis of enantiomers of 3-methyl- and 3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]benzothiazines and their 1,1-dioxides via an acylative kinetic resolution protocol / D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, L.Sh. Sadretdinova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.P. Krasnov // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2015. – V. 26. – P. 186-194.

91. Вакаров, С.А. Кинетическое разделение рацемического 3-*трет*-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина в ходе ацилирования хлорангидридами хиральных кислот / С.А.Вакаров, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2019. – С. 841-847.

92. Груздев, Д.А. Диастереоселективное ацилирование рацемических гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-фталойл- и *N*-нафталойл-(*S*)-аминокислот. Возможность параллельного кинетического разделения / Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, Л.Ш. Садретдинова, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // *Доклады Академии наук* – 2018. – Т. 483. – С. 394-398.

93. Груздев, Д.А. Хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / Д.А. Груздев, С.А. Вакаров, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2013. – С. 1936-1950.

94. Kawabata, T. Nonenzymatic kinetic resolution of racemic alcohols through an “induce fit” process / T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – P. 3169-3170.

95. Shiina, I. Kinetic resolution of racemic  $\alpha$ -arylalkanoic acids with achiral alcohols via the asymmetric esterification using carboxylic anhydrides and acyl-transfer catalysts / I. Shiina, K.



- Nakata, K. Ono, Y. Onda, M. Itagaki // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 11629-11641.
96. Hu, B. A highly selective ferrocene-based planar chiral PIP (Fc-PIP) acyl transfer catalyst for the kinetic resolution of alcohols / B. Hu, M. Meng, Z. Wang, W. Du, J.S. Fossey, X. Hu, W.-P. Deng // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 17041-17044.
97. Belmessieri, D. Structure-enantioselectivity effects in 3,4-dihydropyrimido[2,1-*b*]-benzothiazole-based isothiourreas as enantioselective acylation catalysts / D. Belmessieri, C. Joannesse, P.A. Woods, C. MacGregor, C. Jones, C.D. Campbell, C.P. Johnston, M. Duguet, C. Concellón, R.A. Bragg, A.D. Smith // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 559-570.
98. Yang, X. Catalytic, enantioselective N-acylation of lactams and thiolactams using amidine-based catalysts / 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.* – 2012. – V. 134. – P. 17605-17612.
99. Вакаров, С.А. Диастереоселективное ацилирование рацемических гетероциклических аминов хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина и его структурными аналогами / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, Л.Ш. Садретдинова, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2014. – С. 908-927.
100. Чулаков, Е.Н. Хлорангидриды 2-арилпропионовых кислот в кинетическом разделении рацемических 3-метил-2,3-дигидро-4*H*-[1,4]бензоксазинов / Е.Н. Чулаков, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, Л.Ш. Садретдинова, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2011. – С. 926-931.
101. Vakarov, S.A. Diastereoselective acylation of 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines with 2-phenoxy carbonyl chlorides / S.A. Vakarov, D.A. Gruzdev, L.Sh. Sadretdinova, E.N. Chulakov, M.G. Pervova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.P. Krasnov // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2015. – V. 26. – P. 312-319.
102. Tottie, L. Molecular sieve controlled diastereoselectivity: effect in the palladium-catalyzed cyclization of *cis*-1,2-divinylcyclohexane with  $\alpha$ -oxygen-substituted acids as chiral nucleophiles / L. Tottie, P. Baeckström, C. Moberg, J. Tegenfeldt, A. Heumann // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 6579-6587.
103. Song, S. Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids with tetrasubstituted olefins / S. Song, S.-F. Zhu, Y. Li, Q.-L. Zhou // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 3722-3725.
104. Piemontese, L. Comparative LC enantioseparation of novel PPAR agonists on cellulose- and amylase-based chiral stationary phases / L. Piemontese, S. Faliti, G. Carbonara, A. Laghezza, P. Tortorella, F. Loiodice // *Chromatographia* – 2009. – V. 70. – P. 1327-1333.
105. Takamura, M. Efficient synthesis of antihyperglycemic (*S*)- $\alpha$ -aryloxy- $\beta$ -phenylpropionic acid using a bifunctional asymmetric catalyst / M. Takamura, H. Yanagisawa, M. Kanai, M.

Shibasaki // *Chem. Pharm. Bull.* – 2002. – V. 50. – P. 1118-1121

106. Shi, Y.-J. Stereospecific synthesis of chiral tertiary alkyl-aryl ethers via Mitsunobu reaction with complete inversion of configuration / Y.-J. Shi, D.L. Hughes, J.M. McNamara // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 3609-3611.

107. Crassous, P.-A.  $\alpha_2$ -Adrenoreceptors profile modulation. 3. (*R*)-(+)-*m*-Nitrobiphenylene, a new efficient and  $\alpha_{2C}$ -subtype selective agonist / P.-A. Crassous, C. Cardinaletti, A. Carrieri, B. Bruni, M. Di Viara, F. Gentili, F. Ghelfi, M. Gianella, H. Paris, A. Piergentili, W. Quaglia, S. Schaak, C. Vesprini, M. Pignini // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 3964-3968.

108. Fujita, M. Enantiodifferentiating tetrahydrofurylation of but-3-enyl carboxylates using optically active hypervalent iodine(III) reagents via a 1,3-dioxolan-2-yl cation intermediate / M. Fujita, S. Okuno, H.J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 8691-8694.

109. Vartak, A.P. A scalable, enantioselective synthesis of the  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, Lofexidine / A.P. Vartak, P.A. Crooks // *Org. Process Res. Dev.* 2009. – V. 13. – P. 415-419.

110. Fujita, M. Enantioselective Prévost and Woodward reactions using chiral hypervalent iodine(III): switchover of stereochemical course of an optically active 1,3-dioxolan-2-yl cation / M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura // *Chem. Commun.* 2011. – P. 3983-3985.

111. Manimaran, T. Optical purification of profen drugs / T. Manimaran, G.P. Stahly // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1993. – V. 4. – P. 1949-1954.

112. Satyanarayana, T. Amplification of the enantiomeric excess of a compound in kinetic resolution by a racemic reagent / T. Satyanarayana, H.B. Kagan // *Tetrahedron* – 2007. – V. 63. – P. 6415-6422.

113. Vakarov, S.A. Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines with (*R*)-2-phenoxypropionyl chloride / S.A. Vakarov, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, L.Sh. Sadretdinova, A.A. Tumashov, M.G. Pervova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2016. – V. 27. – P. 1231-1237.

114. Korolyova, M.A. Mutual kinetic resolution of racemic 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines with acyl chlorides of racemic *O*-phenyllactic acids and DFT modelling of transition states / M.A. Korolyova, S.A. Vakarov, D.N. Kozhevnikov, D.A. Gruzdev, G.L. Levit, V.P. Krasnov // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. – P. 4577-4585.

115. Talbot, R.J.E. Chapter 3. The hydrolysis of carboxylic acid derivatives [Text] / R.J.E. Talbot // *Comprehensive Chemical Kinetics, Volume 10* (Eds. C.H. Bamford, C.F.H. Tipper). – Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972. – pp. 209-293.

116. Keeler, J. Chemical Structure and Reactivity. An Integrated Approach [Text] / J. Keeler, P. Wothers / Oxford, New York: Oxford University Press, 2008. – 925 p.

117. Bentley, T.W. Competing  $S_N2$  and carbonyl addition pathways for solvolyses of benzoyl chloride in aqueous media / T.W. Bentley, G.E. Carter, H.C. Harris // *J. Chem. Soc., Perkin*

*Trans.* 2 – 1985. – P. 983-990.

118. Williams, A. Concerted mechanisms of acyl group transfer reactions in solution / A. Williams // *Acc. Chem. Res.* – 1989. – V. 22. – P. 387-392.

119. Guthrie, J.P. Concerted mechanism for alcoholysis of esters: an examination of the requirements / J.P. Guthrie // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – P. 3941-3949.

120. Bentley, T.W. S<sub>N</sub>2 mechanism for alcoholysis, aminolysis, and hydrolysis of acetyl chloride / T.W. Bentley, G. Llewellyn, J.A. McAlister // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 7927-7932.

121. Regan, A.C. Structure and reactivity in the hydrolyses of aliphatic carboxylic acid esters and chlorides / A.C. Regan, C.I.F. Watt // *J. Phys. Org. Chem.* – 2007. – V. 20. – P. 180-189.

122. Bentley, T.W. Calculated third order rate constants for interpreting the mechanisms of hydrolyses of chloroformates, carboxylic acid halides, sulfonyl chlorides and phosphorochloridates / T.W. Bentley // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – V. 16. – P. 10601-10623.

123. Bentley, T.W. Positioning solvolyses within the S<sub>N</sub>2-S<sub>N</sub>1 and S<sub>N</sub>3-S<sub>N</sub>2 spectrum of reaction mechanisms / T.W. Bentley, H. Choi, I.S. Koo, D.N. Kevill // *J. Phys. Org. Chem.* – 2017. – V. 30. – Art. e3585.

124. Fox, J.M. Computational studies of nucleophilic substitution at carbonyl carbon: the S<sub>N</sub>2 mechanism versus the tetrahedral intermediate in organic synthesis / J.M. Fox, O. Dmitrenko, L. Liao, R.D. Bach // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 7317-7328.

125. Hyun, M.H. The effect of bases on the reaction of (*S*)-naproxen chloride with nucleophiles without racemization / M.H. Hyun, J.S. Jin, J.-J. Ryoo // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 1998. – V. 19. – P. 1392-1395.

126. Ruff, F. Concerted S<sub>N</sub>2 mechanism for the hydrolysis of acid chlorides: comparisons of reactivities calculated by the density functional theory with experimental data / F. Ruff, Ö. Farkas // *J. Phys. Org. Chem.* – 2011. – V. 24. – P. 480-491.

127. Chérest, M. Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones / M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent // *Tetrahedron Lett.* – 1968. – V. 9. – P. 2199-2204.

128. Anh, N.T. Regio- and stereo-selectivities in some nucleophilic reactions / N.T. Anh // *Top. Curr. Chem.* – 1980. – V. 88. – P. 145-162.

129. Peng, Q. Computing organic stereoselectivity – from concepts to quantitative calculations and predictions / Q. Peng, F. Duarte, R.S. Paton // *Chem. Soc. Rev.* – 2016. – V. 45. – P. 6093-6107.

130. Вакаров, С.А. Взаимное кинетическое разделение 3-метил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинов и хлорангидридов 2-алкилоксикикслот / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Л.Ш. Садретдинова, М.И. Кодесс, А.А. Тумашов, Е.Б. Горбунов, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2018. – Т. 54. – С. 437-446.

131. Вакаров, С.А. Стереоинверсия при диастереоселективном ацилировании производных бензоксазина 2-арилоксипропионилхлоридами / С.А. Вакаров, М.А. Королева, Д.А. Груздев, М.Г. Первова, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2019. – С. 1257-1263.
132. Giampietro, L. Synthesis of naphthyl-, quinolin- and anthracenyl analogues of clofibrilic acid as PPAR $\alpha$  agonists / L. Giampietro, A. Ammazalorso, I. Bruno, S. Carradori, B. De Filippis, M. Fantacuzzi, A. Giancristofaro, C. Maccallini, R. Amoroso // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2016. – V. 87. – P. 467-471.
133. Патент Российская Федерация RU 24304004. Способ получения (S)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4H-[1,4]бензоксазина [текст] / Краснов В.П., Левит Г.Л., Груздев Д.А., Матвеева Т.В., Чулаков Е.Н., Чарушин В.Н.; заявл. 14.10.2010, опубл. 20.11.2011, бюл. N 32; приоритет 14.10.2010. – 18 с.: ил.
134. Gruzdev, D.A. Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines using N-phthaloyl-(S)-amino acyl chlorides with alkyl side chains / D.A. Gruzdev, G.L. Levit, V.P. Krasnov // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2012. – V. 23. – P. 1640-1646.
135. Tsuji, K. Asymmetric synthesis of (S)-4,5-difluoro-2-methylindoline / K. Tsuji, H. Ishikawa // *Synth. Commun.* – 1994. – V. 24. – P. 2943-2953.
136. Sakano, K. Optical resolution of (R,S)-3-acetoxymethyl-7,8-difluoro-2,3-dihydro-4H-[1,4]benzoxazine / K. Sakano, S. Yokohama, I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Kadoya // *Agric. Biol. Chem.* – 1987. – V. 51. – P. 1265-1270.
137. Груздев, Д.А. Синтез энантиомеров 6-нитро- и 6-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов / Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, М.И. Кодесс, В.П. Краснов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2012. – С. 805-814.
138. Chulakov, E.N. Enantiomers of all-cis-5-(4-bromophenyl)-4-tert-butoxycarbonyl-2-methoxycarbonylpyrrolidine: preparative HPLC separation and acylative kinetic resolution of the racemate / E.N. Chulakov, D.A. Gruzdev, G.L. Levit, K.V. Kudryavtsev, V.P. Krasnov // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2012. – V. 23. – P. 1683-1688.
139. Titova, Yu.A. New chiral proline-based catalysts for silicon and zirconium oxides-promoted asymmetric Biginelli reaction / Yu.A. Titova, D.A. Gruzdev, O.V. Fedorova, O.A. Alisienok, A.N. Murashkevich, V.P. Krasnov, G.L. Rusinov, V.N. Charushin // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2018. – Т. 54. – С. 417-427.
140. Bowers-Nemia, M.M. A short improved synthesis of N-substituted 5-aza-2-oxa-3-oxobicyclo[2.2.1]heptanes / M.M. Bowers-Nemia, M.M. Joullié // *Heterocycles* – 1983. – V. 20. – P. 817-828.
141. Amedjkouh, M. Synthesis of chiral diamines using novel 2-trichloromethyloxazolidin-4-one precursors derived from 5-oxo-proline and proline / M. Amedjkouh, P. Ahlberg // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2002. – V. 13. – P. 2229-2234.

142. Левит, Г.Л. N-Алкилнитрозокарбамоилпроизводные аминокислот. Синтез, свойства и противоопухолевая активность (Обзор) / Г.Л. Левит, Л.Б. Радица, В.П. Краснов // *Хим.-фарм. журн.* – 1995. – Т. 29 (8). – С. 10-17.
143. Краснов, В.П. Синтез и биологическая активность амидов и пептидов 4-[[бис-(2-хлорэтил)амино]-DL-, L- и D-фенилаланина / В.П. Краснов, Е.А. Жданова, Л.И. Смирнова // *Успехи химии* – 1995. – V. 64. – P. 1121-1138.
144. Amidon, G.L. Membrane Transporters and Drug Targets [Text] / G.L. Amidon, W. Sadée (Editors). – New York [et al.]: Kluwer Academic Publishers, 2002. – 528 p.
145. Balakrishnan, A. Carrier mediated uptake of L-tyrosine and its competitive inhibition by model tyrosine linked compounds in a rabbit corneal cell line (SIRC) – strategy for the design of transporter / receptor targeted prodrugs / A. Balakrishnan, B. Jain-Vakkalagadda, C. Yang, D. Pal, A.K. Mitra // *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* – 2002. – V. 247. – P. 115-125.
146. Gynther, M. Large neutral amino acid transporter enables brain drug delivery via prodrugs / M. Gynther, K. Laine, J. Ropponen, J. Leppänen, A. Mannila, T. Nevalainen, J. Savolainen, T. Järvinen, J. Rautio // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 932-936.
147. Chhikara, B.S. Development of cytarabine prodrugs and delivery systems for leukemia treatment / B.S. Chhikara, K. Parang // *Expert Opin. Drug Delivery* – 2010. – V. 7. – P. 1399-1414.
148. Dutta, S. Glutamic acid as anticancer agent: an overview / S. Dutta, S. Ray, K. Nagarajan // *Saudi Pharm. J.* – 2013. – V. 21. – P. 337-343.
149. Peura, L. Design, synthesis and brain uptake of LAT I-targeted amino acid prodrugs of dopamine / L. Peura, K. Malmioja, K. Huttunen, J. Leppänen, M. Hämäläinen, M.M. Forsberg, J. Rautio, K. Laine // *Pharm. Res.* – 2013. – V. 30. – P. 2523-2537.
150. Zacharie, B. Synthesis and activity of 6-substituted purine linker amino acid immunostimulants / B. Zacharie, L. Gagnon, G. Attardo, T.P. Connolly, Y. St-Denis, C.L. Penney // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – P. 2883-2894.
151. Anand, B.S. Amino acid prodrugs of acyclovir as possible antiviral agents against ocular HSV-1 infections: interactions with the neutral and cationic amino acid transporter on the corneal epithelium / B.S. Anand, S. Katragadda, Y.S. nashed, A.K. Mitra // *Curr. Eye Res.* – 2004. – V. 29. – P. 153-166.
152. Kamath, V.P. Synthesis of a potent 5'-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine (MTAN) inhibitor / V.P. Kamath, J. Zhang, P.E. Morris, Jr., Y.S. Babu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 2662-2665.
153. Krylov, I.S. Evolution of an amino acid based prodrug approach: stay tuned / I.S. Krylov, B.A. Kashemirov, J.M. Hilfinger, C.E. McKenna // *Mol. Pharmaceutics* – 2013. – V. 10. – P. 445-458.
154. Pande, S. An efficient synthesis of trisubstituted purine via unusual coupling of N-

phthaloyl derivatives of amino acids / S. Pande, P. Utale, S. Gholve, P. Tekade, J. Gunjate // *Int. J. ChemTech Res.* – 2013. – V. 5. – P. 3023-3031.

155. Pathak, A.K. 6-Oxo and 6-thio purines analogs as antimycobacterial agents / A.K. Pathak, V. Pathak, L.E. Seitz, W.J. Suling, R.C. Reynolds // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 1685-1695.

156. Modi, J.A. Design, synthesis of some 2,6,9-trisubstituted purinyl thioureido derivatives and evaluation of antimicrobial activity / J.A. Modi, K.C. Patel // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21. – P. 1660-1664.

157. Voynikov, Y. Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids / Y. Voynikov, V. Valcheva, G. Momekov, P. Peikov, G. Stavrakov // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 3043-3045.

158. Stavrakov, G. Design, synthesis and antimycobacterial activity of novel theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acid moieties / G. Stavrakov, V. Valcheva, Y. Voynikov, I. Philipova, M. Atanasova, S. Konstantinov, P. Peikov, I. Doytchinova // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2016. – V. 87. – P. 335-341.

159. Краснов, В.П. Синтез энантиомеров *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминокислот / В.П. Краснов, А.Ю. Вигоров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, А.М. Демин, И.А. Низова, А.А. Тумашов, Л.Ш. Садретдинова, Е.Б. Горбунов, В.Н. Чарушин // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. – С. 2106-2113.

160. Krasnov, V.P. Synthesis and antimycobacterial activity of *N*-(2-aminopurin-6-yl) and *N*-(purin-6-yl) amino acids and dipeptides / V.P. Krasnov, A.Yu. Vigorov, V.V. Musiyak, I.A. Nizova, D.A. Gruzdev, T.V. Matveeva, G.L. Levit, M.A. Kravchenko, S.N. Skornyakov, O.B. Bekker, V.N. Danilenko, V.N. Charushin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – P. 2645-2648.

161. Tripathi, R.P. Fighting tuberculosis: an old disease with new challenges / R.P. Tripathi, N. Tewari, N. Dwivedi, V.K. Tiwari // *Med. Res. Rev.* – 2005. – V. 25. – P. 93-131.

162. Beena, Antituberculosis drug research: a critical overview / Beena, D.S. Rawat // *Med. Res. Rev.* – 2013. – V. 33. – P. 693-764.

163. Protopopova, M. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines / M. Protopopova, C. Hanrahan, B. Nikonenko, R. Samala, P. Chen, J. Gearhart, L. Einck, C.A. Nacy // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – V. 56. – P. 968-974.

164. Beena. Antibacterial activity of adamantly substituted cyclohexane diamine derivatives against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* / Beena, D. Kumar, W. Kumbukgolla, S. Jayaweera, M.A. Bailey, T. Alling, J. Ollinger, T. Parish, D.S. Rawat // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 11962-11966.

165. Heinrich, N. Early phase evaluation of SQ109 alone and in combination with rifampicin

- in pulmonary TB patients / N. Heinrich, R. Dawson, J. du Bois, K. Narunsky, G. Horwith, A.J. Phipps, C.A. Nacy, R.E. Aarnoutse, M.J. Boeree, S.H. Gillespie, A. Venter, S. Henne, A. Rachow, P.P.J. Phillips, M. Hoelscher, A.H. Diacon // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – V. 70. – P. 1558-1566.
166. Sondhi, S.M. Synthesis of reversible nucleoside amino acid conjugates / S.M. Sondhi, J. Xie, A.S. Modak, J.K. Bashkin // *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 1998. – V. 37. – P. 1097-1103.
167. Singh, D. A simple solution to the age old problem of regioselective functionalization of guanine: first practical synthesis of acyclic  $N^9$ - and/or  $N^7$ -guanine nucleosides starting from  $N^2, N^9$ -diacetylguanine / D. Singh, M.J. Wani, A. Kumar // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – P. 4665-4668.
168. Qu, G. Microwave-assisted regioselective synthesis of acyclic nucleosides through an alkylating reaction with 2-oxa-1,4-butanediol diacetate / G. Qu, S. Han, Z. Zhang, M. Geng, F. Xue // *Can. J. Chem.* – 2006. – V. 84. – P. 819-824.
169. Gruzdev, D.A. Synthesis and antimycobacterial activity of novel purin-6-yl and 2-aminopuryn-6-yl conjugates with (*S*)-aspartic and (*S*)-glutamic acids / D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, G.L. Levit, M.A. Kravchenko, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27. – P. 547-549.
170. Musiyak, V.V. Synthesis and antimycobacterial activity of purine conjugates with (*S*)-lysine and (*S*)-ornithine / V.V. Musiyak, D.A. Gruzdev, M.A. Kravchenko, D.V. Vakhrusheva, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – P. 11-13.
171. Samsel, M. Synthesis and antiproliferative activity of conjugates of adenosine with muramyl dipeptide and nor-muramyl dipeptide derivatives / M. Samsel, K. Dzierbicka, P. Trzonkowski // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 3587-3591.
172. Груздев, Д.А. Синтез конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 фрагменты гетероциклических аминов / Д.А. Груздев, В.В. Мусияк, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2015. – Т. 51. – С. 738-744.
173. Joule, J.A. Heterocyclic Chemistry. Fifth edition [Text] / J.A. Joule, K. Mills. – Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010. – 689 p.
174. Banks, C.K. Arylaminoheterocycles. I. Synthetic method / C.K. Banks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1944. – V. 66. – P. 1127-1130.
175. Banks, C.K. Arylaminoheterocycles. II. Arylaminoimidines / C.K. Banks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1944. – V. 66. – P. 1131.
176. Chapman, N.B. Nucleophilic displacement reactions in aromatic systems. Part III. Kinetics of the reactions of chloronitropyridines with piperidine, morpholine, pyridine, and aniline / N.B. Chapman, C.W. Rees // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 1190-1196.
177. Liu, J.  $S_NAr$  displacements with 6-(fluoro, chloro, bromo, iodo, and alkylsulfonyl)purine

nucleosides: synthesis, kinetics, and mechanism / J. Liu, M.J. Robins // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 5962-5968.

178. Whitfield, H.J. Facilitation of addition-elimination reactions in pyrimidines and purines using trifluoroacetic acid in trifluoroethanol / H.J. Whitfield, R.J. Griffin, I.R. Hardcastle, A. Henderson, J. Meneyrol, V. Mesguiche, K.L. Sayle, B.T. Golding // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 2802-2803.

179. Wong, C. Synthesis of sulfonamide-based kinase inhibitors from sulfonates by exploiting the abrogated S<sub>N</sub>2 reactivity of 2,2,2-trifluoroethoxysulfonates / C. Wong, R.J. Griffin, I.R. Hardcastle, J.S. Northen, L.-Z. Wang, B.T. Golding // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – P. 2457-2464.

180. Carbain, B. Trifluoroacetic acid in 2,2,2-trifluoroethanol facilitates S<sub>N</sub>Ar reactions of heterocycles with arylamines / B. Carbain, C.R. Coxon, H. Lebraud, K.J. Elliott, C.J. Matheson, E. Meschini, A.R. Roberts, D.M. Turner, C. Wong, C. Cano, R.J. Griffin, I.R. Hardcastle, B.T. Golding // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 2311-2317.

181. Canela, M.-D. Synthesis and antiproliferative activity of 6-phenylaminopurines / M.-D. Canela, S. Liekens, M.-J. Camarasa, E.M. Priego, M.-J. Pérez-Pérez // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 87. – P. 421-428.

182. Патент США US 5958934A. Aryl pyrimidine derivatives and uses thereof [текст] / Berger J., Flippin A., Greenhouse R., Jaimo-Figueroa S., Liu Y., Miller A.K., Putman D.G., Weinhardt K.K., Zhao S.-H.; заявл. 21.11.1997, опубл. 28.09.1999, Appl. No. 08/976418; приоритет 23.05.1996. – 30 p.

183. Ciszewski, L. A practical synthesis of 2-arylamino-6-alkylaminopurines from 2,6-dichloropurine / L. Ciszewski, L. Waykole, M. Prashad, O. Repić // *Org. Process Res. Dev.* – 2006. – V. 10. – P. 799-802.

184. Международный патент WO 2009158011 A1. Alkynyl alcohols as kinase inhibitors [текст] / Chen G., Cushing T.D., Fisher B., He X., Li K., Li Z., McGee L.R., Pattaropong V., Faulder P., Seganish J.L., Shin Y.; заявл. 26.06.2009, опубл. 30.12.2009; приоритет 26.06.2008. – 396 p.

185. Международный патент WO 2013178075 A1. N-Aryl unsaturated fused ring tertiary amine compound, preparation method thereof and antitumor activity thereof [текст] / Xie L., Wang X., Lee K.-H.; заявл. 30.05.2013, опубл. 05.12.2013; приоритет 31.05.2012. – 59 p.

186. Garrett, E.R. Solvolysis of adenine nucleosides. I. Effects of sugars and adenine substituents on acid solvolysis / E.R. Garrett, P.J. Mehta // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – P. 8532-8541.

187. Wong, J.L. Reactivities and electronic aspects of nucleic acid heterocycles. Part III. Hydrolytic behavior of 6-methoxypurines / J.L. Wong, D.S. Fuchs // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* – 1974. – P. 1284-1289.



188. Fujii, T. Purines. XLVII. Dimroth rearrangement versus hydrolytic deamination of 1-ethyladenine / T. Fujii, T. Saito, H. Hisata, K. Shinbo // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – V. 38. – P. 3326-3330.
189. Lönnberg, H. Mechanisms for the solvolytic decompositions of nucleoside analogues. X. Acidic hydrolysis of 6-substituted 9-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)purines / H. Lönnberg, P. Lehtikoinen // *Nucl. Acids Res.* – 1982. – V. 10. – P. 4339-4349.
190. Lönnberg, H. Mechanisms for the solvolytic decompositions of nucleoside analogues. XI. Competitive pathways for the acidic hydrolysis of 9-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)purine / H. Lönnberg, E. Heikkinen // *Acta Chem. Scand. Ser. B* – 1984. – V. 38. – P. 673-677.
191. Ahlbrecht, H. Delocalization, conformation and basicity of anilines / H. Ahlbrecht, E.O. Düber, J. Epszajn, R.M.K. Marcinkowski // *Tetrahedron* – 1984. – V. 40. – P. 1157-1165.
192. Estep, K.G. Synthesis and structure-activity relationships of 6-heterocyclic-substituted purines as inactivation modifiers of cardiac sodium channels / K.G. Estep, K.A. Josef, E.R. Bacon, P.M. Carabateas, S. Rumney, G.M. Pilling, D.S. Krafte, W.A. Volberg, K. Dillon, N. Dugreiner, G.M. Briggs, P.C. Canniff, W.P. Gorczyca, G.P. Stankus, A.M. Ezrin // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – P. 2582-2595.
193. García-Raso, A. Cytokinin activity of disubstituted aminopurines in *Amaranthus* / A. García-Raso, C. Cabot, J.J. Fiol, L. Spíchal, J. Nisler, A. Tasada, J.M. Luna, F.M. Albertí, J.V. Sibole // *J. Plant Physiol.* – 2009. – V. 166. – P. 1529-1536.
194. Патент Франции FR 2851248 A1. Nouveaux derives de la purine, leur procede de preparation, leur application a titre de medicaments, compositions pharmaceutiques et nouvelle utilisation [текст] / Bordon Pallier F., Haesslein J.L.; заявл. 18.02.2003, опубли. 20.08.2004; приоритет 18.02.2003. – 91 p.
195. Novosjolova, I. Synthesis and applications of azolylpurine and azolylpurine nucleoside derivatives / I. Novosjolova, Ě. Bizdēna, M. Turks // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – P. 3629-3649.
196. Krasnov, V.P. Synthesis of novel purin-6-yl conjugates with heterocyclic amines linked via 6-aminohexanoyl fragment / V.P. Krasnov, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, A.Yu. Vigorov, V.V. Musiyak, T.V. Matveeva, A.A. Tumashov, G.L. Levit, V.N. Charushin // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – P. 412-414.
197. Krasnov, V.P. *N*-[ $\omega$ -(Purin-6-yl)aminoalkanoyl] derivatives of chiral heterocyclic amines as promising anti-herpesvirus agents / V.P. Krasnov, V.V. Musiyak, O.A. Vozdvizhenskaya, G.A. Galegov, V.L. Andronova, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, A.Yu. Vigorov, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.N. Charushin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 4811-4821.
198. Тумашов, А.А. Анализ рацемических конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии / А.А.

Тумашов, Д.А. Груздев, А.Ю. Вигоров, В.В. Мусяк, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2018. – С. 1704-1709.

199. Parker, W.B. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer / W.B. Parker // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – P. 2880-2893.

200. Robak, P. Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias / P. Robak, T. Robak // *Cancer Treat. Rev.* – 2013. – V. 39. – P. 851-861.

201. Schwartz, P.M. Metabolism of arabinosyladenine in herpes simplex virus-infected and uninfected cells: correlation with inhibition of DNA synthesis and role in antiviral selectivity / P.M. Schwartz, J. Novack, C. Shipman Jr., J.C. Drach // *Biochem. Pharmacol.* – 1984. – V. 33. – P. 2431-2438.

202. Jordheim, L.P. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases / L.P. Jordheim, D. Durantel, F. Zoulim, C. Dumontet // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2013. – V. 12. – P. 447-464.

203. Fleysher, M.H. Synthesis and biological activity of some N<sup>6</sup>-alkyladenosines / M.H. Fleysher, M.T. Hakala, A. Bloch, R.H. Hall // *J. Med. Chem.* – 1968. – V. 11. – P. 717-720.

204. Hocek, M. Cytostatic and antiviral 6-arylpurine ribonucleosides. Part 7: Synthesis and evaluation of 6-substituted purine L-ribonucleosides / M. Hocek, P. Šilhár, I. Shih, E. Mabery, R. Mackman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 5290-5293.

205. Ashton, T.D. Structure – activity relationships of adenosines with heterocyclic N<sup>6</sup>-substituents / T.D. Ashton, K.M. Aumann, S.P. Baker, C.H. Schiesser, P.J. Scammells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 6779-6784.

206. Voller, J. Anticancer activity of natural cytokinins: a structure – activity relationship study / J. Voller, M. Zatloukal, R. Lenobel, K. Doležal, T. Běreš, V. Kryštof, L. Spíchal, P. Niemann, P. Džubák, M. Hajdúch, M. Strnad // *Phytochemistry* – 2010. – V. 71. – P. 1350-1359.

207. Drenichev, M.S. Cytokinin nucleosides – natural compounds with a unique spectrum of biological activities / M.S. Drenichev, V.E. Oslovsky, S.N. Mikhailov // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2016. – V. 16. – P. 2562-2576.

208. Galmarini, C.M. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies / C.M. Galmarini, J.R. Mackey, C. Dumontet // *Leukemia* – 2001. – V. 15. – P. 875-890.

209. Gruzdev, D.A. Biotechnological synthesis of new nucleosides based on 2-aminopurine with an amino acid fragment at C6 position / D.A. Gruzdev, A.Y. Vigorov, B.Z. Eletskaia, I.D. Konstantinova, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin, A.I. Miroshnikov // *FEBS J.* – 2016. – V. 283 (Suppl. 1). – P. 154.

210. Gruzdev, D.A. Chemo-enzymatic transglycosylation of 2-aminopurine derivatives bearing bulky functional groups / D.A. Gruzdev, B.Z. Eletskaia, A.Y. Vigorov, E.N.

Chulakov, G.L. Levit, I.D. Konstantinova, V.N. Charushin, V.P. Krasnov // *FEBS Open Bio* – 2018. – V. 8 (Suppl. S1). – P. 116.

211. Eletskaia, B.Z. Chemoenzymatic arabinosylation of 2-aminopurines bearing the chiral fragment of 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]benzoxazines / B.Z. Eletskaia, I.D. Konstantinova, A.S. Paramonov, R.S. Esipov, D.A. Gruzdev, A.Yu. Vigorov, G.L. Levit, A.I. Miroshnikov, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *Mendeleev Commun.* – 2016. – V. 26. – P. 6-8.

212. Eletskaia, B.Z. Enzymatic synthesis of novel purine nucleosides bearing a chiral benzoxazine fragment / B.Z. Eletskaia, D.A. Gruzdev, V.P. Krasnov, G.L. Levit, M.A. Kostromina, A.S. Paramonov, A.L. Kayushin, I.S. Muzyka, T.I. Muravyova, R.S. Esipov, V.L. Andronova, G.A. Galegov, V.N. Charushin, A.I. Miroshnikov, I.D. Konstantinova // *Chem. Biol. Drug Design* – 2019. – V. 93. – P. 605-616.

213. World Health Organization. Global Tuberculosis Report (2019). <https://www.who.int/tb/global-report-2019>

214. de Wet, T.J. Harnessing biological insight to accelerate tuberculosis drug discovery / T.J. de Wet, D.F. Warner, V. Mizrahi // *Acc. Chem. Res.* – 2019. – V. 52. – P. 2340-2348.

215. Груздев, Д.А. Производные пурина, обладающие противотуберкулезной активностью / Д.А. Груздев, В.В. Мусияк, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // *Успехи химии* – 2018. – Т. 87. – С. 604-618.

216. Long, M.C. Structure-activity relationship for nucleoside analogs as inhibitors of adenosine kinase from *Mycobacterium tuberculosis*. I. Modifications to the adenine moiety / M.C. Long, W.B. Parker // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – V. 71. – P. 1671-1682.

217. Long, M.C. Structure-activity relationship for adenosine kinase from *Mycobacterium tuberculosis*. II. Modifications to the ribofuranosyl moiety / M.C. Long, S.C. Shaddix, O. Moukha-Chafiq, J.A. Maddy, L. Nagy, W.B. Parker // *Biochem. Pharmacol.* – 2008. – V. 75. – P. 1588-1600.

218. Ferreras, J.A. Small-molecule inhibition of siderophore biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis* and *Yersinia pestis* / J.A. Ferreras, J.-S. Ryu, F. Di Lello, D.S. Tan, L.E.N. Quadri // *Nat. Chem. Biol.* – 2005. – V. 1. – P. 29-32.

219. Mowbray, S.L. Inhibition of glutamine synthetase: a potential drug target in *Mycobacterium tuberculosis* / S.L. Mowbray, M.K. Kathiravan, A.A. Pandey, L.R. Odell // *Molecules* – 2014. – V. 19. – P. 13161-13176.

220. Shelke, R.U. Fragment discovery for the design of nitrogen heterocycles as *Mycobacterium tuberculosis* dihydrofolate reductase inhibitors / R.U. Shelke, M.S. Degani, A. Raju, M.K. Ray, M.G.R. Rajan // *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* – 2016. – V. 349. – P. 602-613.

221. Singh, V.K. Development of reversible glutamine conjugate of methotrexate for enhanced brain delivery / V.K. Singh, B.B. Subudhi // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – P.

624-635.

222. Abet, V. Prodrug approach: an overview of recent cases / V. Abet, F. Filace, J. Recio, J. Alvarez-Builla, C. Burgos // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 810-827.

223. Keough, D.T. Inhibition of the *Escherichia coli* 6-oxopurine phosphoribosyltransferases by nucleoside phosphonates: potential for new antibacterial agents / D.T. Keough, D. Hocková, D. Rejman, P. Špaček, S. Vrbková, M. Krečmerová, W.S. Eng, H. Jans, N.P. West, L.M.J. Naesens, J. de Jersey, L.W. Guddat // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – P. 6967-6984.

224. Pandya, K.S. Synthesis, characterization & anti-microbial activity of some novel trisubstituted purine bearing amino acid / K.S. Pandya, M.M. Jeni, B. Nathani // *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* – 2011. – V. 4. – P. 186-195.

225. Jeni, M.M. Synthesis, characterization and anti-microbial activity of some novel trisubstituted purine bearing amino acid / M.M. Jeni, B.R. Nathani, K.S. Pandya // *Pharma Chem.* – 2011. – V. 3 (5). – P. 20-28.

226. Abdulridha, A. Synthesis of some anticancer agent conjugated to aminoacids through amide bond with expected biological activity / A. Abdulridha, K.Y. Saour // *Pharma Chem.* – 2015. – V. 7. – P. 251-259.

227. Shende, P. A work on synthesis and characterization of novel purine amino acid derivatives with antimicrobial evaluation / P. Shende, K. Vyas // *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* – 2017. – V. 4. – P. 735-743.

228. Ormrod, D. Valaciclovir. A review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections / D. Ormrod, L.J. Scott, C.M. Perry // *Drugs* – 2000. – V. 59. – P. 839-863.

229. Cvetković, R.S. Valganciclovir. A review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients // R.S. Cvetković, K. Wellington // *Drugs* – 2005. – V. 65. – P. 859-878.

230. Seidel, V. Intrauterine therapy of cytomegalovirus infection with valganciclovir: review of the literature / V. Seidel, C. Feiterna-Sperling, J.-P. Siedentopf, J. Hofmann, W. Henrich, C. Bühner, K. Weizsäcker // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2017. – V. 206. – P. 347-354.

231. Byrne, R. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence / R. Byrne, I. Carey, K. Agarwal // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2018. – V. 11. – P. 1-12.

232. Wassner, C. A review and clinical understanding of Tenofovir: Tenofovir disoproxil fumarate versus Tenofovir alafenamide / C. Wassner, N. Bradley, Y. Lee // *J. Int. Assoc. Prov. AIDS Care* – 2020. – V. 19. – P. 1-10.

233. Brodzki, M. Synthesis of the hepatitis B nucleoside analogue Lagociclovir valactate / M. Brodzki, B. Bäckström, K. Horvath, T. Larsson, H. Malmgren, M. Pelcman, H. Wähling, H. Wallberg, J. Wennerberg // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15. – P. 1027-1032.

234. Fu, X. Design and synthesis of novel bis(L-amino acid) ester prodrugs of 9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]adenine (PMEA) with improved anti-HBV activity / X. Fu, S. Jiang, C. Li, J. Xin, Y. Yang, R. Ji // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 465-470.
235. World Health Organization. Herpes simplex virus, WHO Fact Sheet no. 400 (2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en>
236. Kimberlin, D.W. Antiviral therapy of HSV-1 and -2 [Text] / D.W. Kimberlin, R.J. Whitley // *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis* (eds. A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P. S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi). – Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2007. – pp. 1141-1160.
237. Nicoll, M.P. The molecular basis of herpes simplex virus latency / M.P. Nicoll, J.T. Proença, S. Efstathiou // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – V. 36. – P. 684-705.
238. Andrei, G. Heterogeneity and evolution of thymidine kinase and DNA polymerase mutants of herpes simplex virus type 1: implications for antiviral therapy / G. Andrei, A. Georgala, D. Topalis, P. Fiten, M. Aoun, G. Opdenakker, R. Snoeck // *J. Infect. Dis.* – 2013. – V. 207. – P. 1295-1305.
239. Lövheim, H. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease / H. Lövheim, J. Gilthorpe, R. Adolfsson, L.-G. Nilsson, F. Elgh // *Alzheimer Dement.* – 2015. – V. 11. – P. 593-599.
240. Piret, J. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management / J. Piret, G. Boivin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55. – P. 459-472.
241. Krasnov, V.P. Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives / V.P. Krasnov, G.L. Levit, V.V. Musiyak, D.A. Gruzdev, V.N. Charushin // *Pure Appl. Chem.* – 2020. – V. 92. – P. 1277-1295.
242. Lamichhane, G. Essential metabolites of *Mycobacterium tuberculosis* and their mimics / G. Lamichhane, J.S. Freundlich, S. Ekins, N. Wickramaratne, S.T. Nolan, W.R. Bishai // *mBio* – 2011. – V. 2. – Art. e00301.
243. Краснов, В.П. Туберкулоостатическая активность производных 2-амино-6-хлорпурина / В.П. Краснов, А.Ю. Вигоров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, М.А. Кравченко, С.Н. Скорняков, О.Б. Беккер, Д.А. Маслов, В.Н. Даниленко, В.Н. Чарушин // *Хим.-фарм. журн.* – 2017. – Т. 51 (9). – С. 20-23.
244. Hawthorne, M.F. The role of chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer / M.F. Hawthorne // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1993. – V. 32. – P. 950-984.
245. Soloway, A.H. The chemistry on neutron capture therapy / A.H. Soloway, W. Tjarks, B.A. Barnum, F.-G. Rong, R.F. Barth, I.M. Codogni, J.G. Wilson // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98. – P. 1515-1562.

246. Valliant, J.F. The medicinal chemistry of carboranes / J.F. Valliant, K.J. Guenther, A.S. King, P. Morel, P. schaffer, O.O. Sogbein, K.A. Stephenson // *Coord. Chem. Rev.* – 2002. – V. 232. – P. 173-230.
247. Barth, R.F. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer / R.F. Barth, M. Graca H. Vicente, O.K. Harling, W.S. Kiger III, K.J. Riley, P.J. Binns, F.M. Wagner, M. Suzuki, T. Aihara, I. Kato, S. Kawabata // *Radiat. Oncol.* – 2012. – V. 7. – Art. 146.
248. Savolainen, S. Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences / S. Savolainen, M. Kortnesniemi, M. Timonen, V. Reijonen, L. Kuusela, J. Uusi-Simola, E. Salli, H. Koivunoro, T. Seppälä, N. Lönnroth, P. Välimäki, H. Hyvönen, P. Kotiluoto, T. Serén, A. Kuronen, S. Heikkinen, A. Kosunen, I. Auterinen // *Physica Medica* – 2013. – V. 29. – P. 233-248.
249. Moss, R.L. Critical review, with an optimistic outlook, on boron neutron capture therapy (BNCT) / R.L. Moss // *Appl. Radiat. Isot.* – 2014. – V. 88. – P. 2-11.
250. Suzuki, M. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer / M. Suzuki, I. Kato, T. Aihara, J. Hiratsuka, K. Yoshimura, M. Niimi, Y. Kimura, Y. Ariyoshi, S. Haginomori, Y. Sakurai, Y. Kinashi, S. Masunaga, M. Fukushima, K. Ono, A. Maruhashi // *J. Radiat. Res.* – 2014. – V. 55. – P. 146-153.
251. Miyatake, S.-I. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors / S.-I. Miyatake, S. Kawabata, R. Hiramatsu, T. Kuroiwa, M. Suzuki, N. Kondo, K. Ono // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* – 2016. – V. 56. – P. 361-371.
252. Hiratsuka, J. Boron neutron capture therapy for vulvar melanoma and genital extramammary Paget's disease with curative responses / J. Hiratsuka, N. Komitani, R. Tanaka, E. Yoden, R. Tokiya, M. Suzuki, R.F. Barth, K. Ono // *Cancer Commun.* – 2018. – V. 36. – Art. 36.
253. Teixidor, F. Forced *exo-nido* rhoda and ruthenacarboranes as catalyst precursors: a review / F. Teixidor, R. Núñez, M.A. Flores, A. Demonceau, C. Viñas // *J. Organomet. Chem.* – 2000. – V. 614-615. – P. 48-56.
254. Han, Y. Group 4 complexes derived from *o*-carborane: synthesis, structures and ethylene polymerization properties / Y. Han, E. Hong, Y. Kim, M.H. Lee, J. Kim, J.-W. Hwang, Y. Do // *J. Organomet. Chem.* – 2003. – V. 679. – P. 48-58.
255. Lybimov, S.E. The use of a new carboranylamidophosphite ligand in the asymmetric Rh-catalyzed hydrogenation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -dehydroamino acid derivatives / S.E. Lyubimov, E.A. Rastorguev, T.A. Verbitskaya, P.V. Petrovskii, E. Hey-Hawkins, V.N. Kalinin, V.A. Davankov // *Polyhedron* – 2011. – V. 30. – P. 1258-1261.
256. Tsang, M.Y. Synthesis, structure, and catalytic applications for *ortho*- and *meta*-carboranyl based NBN pincer-Pd complexes / M.Y. Tsang, C. Viñas, F. Teixidor, J.G. Planas,

- N. Conde, R. SanMartin, M.T. Herrero, E. Domínguez, A. Lledós, P. Vidossich, D. Choquesillo-Lazarte // *Inorg. Chem.* – 2014. – V. 53. – P. 9284-9295.
257. Grishin, I.D. Carborane complexes of ruthenium with long-chain diphosphine ligands as effective catalysts of controlled radical polymerization / I.D. Grishin, E.S. Turmina, D.I. D'yachinin, I.T. Chizhevsky, D.F. Grishin // *Polym. Chem., Ser. B: Polym. Chem.* – 2014. – V. 56. – P. 1-10.
258. Zelg, C. Carboranes as aryl mimetics in catalysis: a highly active zwitterionic NHC-precatalyst / C. Zelg, W. Neumann, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, K. Zeitler // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23. – P. 7932-7937.
259. Kaszynski, P. Four decades of organic chemistry of *closo*-boranes: a synthetic toolbox for constructing liquid crystal materials. A review / P. Kaszynski // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1999. – V. 64. – P. 895-926.
260. Dash, B.P. Polyhedral boron clusters in materials science / B.P. Dash, R. Satapathy, J.A. Maguire, N.S. Hosmane // *New J. Chem.* – 2011. – V. 35. – P. 1955-1972.
261. Hansen, B.R.S. Metal boranes: progress and applications / B.R.S. Hansen, M. Paskevicius, H.-W. Li, E. Akiba, T.R. Jensen // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. – V. 323. – P. 60-70.
262. Nuñez, R. Icosahedral boron clusters: a perfect tool for the enhancement of polymer features / R. Nuñez, I. Romero, F. Teixidor, C. Viñas // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 45. – P. 5147-5173.
263. Nuñez, R. Electrochemistry and photoluminescence of icosahedral carboranes, boranes, metallacarboranes, and their derivatives / R. Nuñez, M. Tarrés, A. Ferrer-Ugalde, F. Fabrizi de Biani, F. Teixidor // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 14307-14378.
264. Kirlikovali, K.O. Luminescent metal complexes featuring photophysically innocent boron cluster ligands / K.O. Kirlikovali, J.C. Axtell, A. Gonzales, A.C. Phung, S.I. Khan, A.M. Spokoyny // *Chem. Sci.* – 2016. – V. 7. – P. 5132-5138.
265. Planas, J.G. *N,O*-Type carborane-based materials / J.G. Planas, F. Teixidor, C. Viñas // *Crystals* – 2016. – V. 6. – Art. 50.
266. Leukart, O. *L-o*-Carboranylalanine, a boron analogue of phenylalanine / O. Leukart, M. Caviezel, A. Eberle, E. Escher, A. Tun-Kyi, R. Schwyzer // *Helv. Chim. Acta* – 1976. – V. 59. – P. 2184-2187.
267. Kahl, S.B. Enantioselective syntheses of <sup>10</sup>B-enriched L- and D-carboranylalanine and their radiobiological evaluation in V-79 chinese hamster cells [Text] / S.B. Kahl, J.J. Snaeck, B. Laster, L. Warkentien // *Frontiers in Neutron Capture Therapy* (eds. M.F. Hawthorne, K. Shelly, R.J. Wiersema). – New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2001. – pp. 797-802.
268. Lindström, P. Enantioselective synthesis and absolute configurations of the enantiomers

of *o*-carboranylalanine / P. Lindström, C. Naeslund, S. Sjöberg // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 751-754.

269. Andersson, A. Programme for BNCT with accelerator-produced keV neutrons and related chemical and biological studies / A. Andersson, J. Andersson, J.-O. Burgman, J. Capala, J. Carlsson, H. Condé, J. Crawford, S. Graffmann, E. Grusell, A. Holmberg, E. Johansson, B.S. Larsson, B. Larsson, T. Liljefors, P. Lindström, J. Malmquist, L. Pellettieri, O. Pettersson, J. Pontén, A. Roberti, K. Russell, H. Reist, L. Salford, S. Sjöberg, B. Stenerlöw, P. Strömberg, P. Westermark // *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer* (eds. B.J. Allen, J.B. Moore, B.V. Harrington). – New York: Plenum Press, 1992. – pp. 41-52.

270. Radel, P.A. Enantioselective synthesis of L- and D-carboranylalanine / P.A. Radel, S.B. Kahl // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 4582-4588.

271. de Bruin, G. Enantioselective synthesis of adamantlyalanine and carboranylalanine and their incorporation into the proteasome inhibitor bortezomib / G. de Bruin, E.D. Mock, S. Hoogendoorn, A.M.C.H. van den Nieuwendijk, J. Mazurek, G.A. van der Marel, B.I. Florea, H.S. Overkleeft // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – P. 4064-4067.

272. Pettersson, O.-A. Penetration and binding of L- and D-carboranylalanine in human melanoma spheroids / O.-A. Pettersson, P. Olsson, P. Lindström, S. Sjöberg, J. Carlsson // *Melanoma Res.* – 1993. – V. 3. – P. 369-376.

273. Yong, J.-H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of *o*-carboranylalanine as a potential boron delivery agent for neutron capture therapy / J.-H. Yong, R.F. Barth, I.M. Wyzlic, A.H. Soloway, J.H. Rotaru // *Anticancer Res.* – 1995. – V. 15. – P. 2033-2038.

274. Sjöberg, S. Asymmetric synthesis of carboranyl amino acids with potential use in BNCT / S. Sjöberg, M.F. Hawthorne, S. Wilmouth, P. Lindström // *Chem. Eur. J.* – 1995. – V. 1. – P. 430-435.

275. Ronchi, S. Synthesis of novel carborane-hybrids based on a triazine scaffold for boron neutron capture therapy / S. Ronchi, D. Prosperi, F. Compostella, L. Panza // *Synlett* – 2004. – P. 1007-1010.

276. He, T. “Carboranyl-cysteine” – synthesis, structure and self-assembly behavior of a novel  $\alpha$ -amino acid / T. He, J.C. Misuraca, R.A. Musah // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7. – Art. 16995.

277. He, T. Impact on glioblastoma U87 cell gene expression of a carborane cluster-bearing amino acid: implications for carborane toxicity in mammalian cells / T. He, S.V. Chittur, R.A. Musah // *ACS Chem. Neurosci.* – 2019. – V. 10. – P. 1524-1534.

278. He, T. Evaluation of the potential of 2-amino-3-(1,7-dicarba-*closo*-dodecaboranyl-1-thio)propanoic acid as a boron neutron capture therapy agent / T. He, R.A. Musah // *ACS Omega* – 2019. – V. 4. – P. 3820-3826.

279. Stogniy, M.Yu. Synthesis of new carborane-based amino acids / M.Yu. Stogniy, M.V. Zakharova, I.B. Sivaev, I.A. Godovikov, A.O. Chizhov, V.I. Bregadze // *Polyhedron* – 2013. –



V. 55. – P. 117-120.

280. Reddy, V.J. Synthesis of functionalized carboranes as potential anticancer and BNCT agents / V.J. Reddy, M.M. Roforth, C. Tan, M.V.R. Reddy // *Inorg. Chem.* – 2007. – V. 46. – P. 381-383.

281. Crivello, A. Towards improved boron neutron capture therapy agents: evaluation of in vitro cellular uptake of a glutamine-functionalized carborane / A. Crivello, C. Nervi, R. Gobetto, S. Geninatti Crich, I. Szabo, A. Barge, A. Toppino, A. Deagostino, P. Venturello, S. Aime // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2009. – V. 14. – P. 883-890.

282. Morin, C. Synthesis and evaluation of boronated lysine and bis(carboranylated)  $\gamma$ -amino acids as monomers for peptide assembly / C. Morin, C. Thimon // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – P. 3828-3832.

283. Youn, S. Carborane-containing urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II: synthesis and structural characterization / S. Youn, K.I. Kim, J. Ptacek, K. Ok, Z. Novakova, Y.H. Kim, J.H. Koo, C. Barinka, Y. Byun // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – P. 5232-5236.

284. El-Zaria, M.E. Preparation and evaluation of carborane-derived inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) / M.E. El-Zaria, A.R. Genady, N. Janzen, C.I. Petlura, D.R. Beckford Vera, J.F. Valliant // *Dalton Trans.* – 2014. – V. 43. – P. 4950-4961.

285. Wang, S. Synthesis and initial biological evaluation of boron-containing prostate-specific membrane antigen ligands for treatment of prostate cancer using boron neutron capture therapy / S. Wang, C. Blaha, R. Santos, T. Huynh, T.R. Hayes, D.R. Beckford-Vera, J.E. Blecha, A.S. Hong, M. Fogarty, T.A. Hope, D.R. Raleigh, D.M. Wilson, M.J. Evans, H.F. VanBrocklin, T. Ozawa, R.R. Flavell // *Mol. Pharmaceutics* – 2019. – V. 16. – P. 3831-3841.

286. Kellert, M. Modular triazine-based carborane-containing carboxylic acids – synthesis and characterisation of potential boron neutron capture therapy agents made of readily accessible building blocks / M. Kellert, D.J. Worm, P. Hoppenz, M.B. Sárosi, P. Lönnecke, B. Riedl, J. Koebberling, A.G. Beck-Sickinger, E. Hey-Hawkins // *Dalton Trans.* – 2019. – V. 48. – P. 10834-10844.

287. Gruzdev, D.A. Preparation of enantiomerically pure derivatives of (3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboran-1-yl)acetic acid / D.A. Gruzdev, V.O. Ustinova, E.N. Chulakov, V.A. Ol'shevskaya, P.A. Slepukhin, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – V. 876. – P. 50-56.

288. Levit, G.L. Synthesis of *N*-[(3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboran-1-yl)acetyl] derivatives of  $\alpha$ -amino acids / G.L. Levit, V.P. Krasnov, D.A. Gruzdev, A.M. Demin, I.V. Bazhov, L.Sh. Sadretdinova, V.A. Olshevskaya, V.N. Kalinin, C.S. Cheong, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2007. – V. 72. – P. 1697-1706.

289. Gruzdev, D.A. Piezoactive amino acid derivatives containing fragments of planar-chiral

*ortho*-carboranes / D.A. Gruzdev, A.S. Nuraeva, P.A. Slepukhin, G.L. Levit, P.S. Zelenovskiy, V.Ya. Shur, V.P. Krasnov // *J. Mater. Chem. C* – 2018. – V. 6. – P. 8638-8645.

290. Walker, I. Drug delivery via active transport at the blood-brain barrier: affinity of a prodrug of phosphonoformate for the large amino acid transporter / I. Walker, D. Nicholls, W.J. Irwin, S. Freeman // *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* – 1994. – V. 104. – P. 157-167.

291. Bonina, F.P. Synthesis, stability, and pharmacological evaluation of nipecotic acid prodrugs / F.P. Bonina, L. Arenare, F. Palagiano, A. Saija, F. Nava, D. Trombetta, P. de Caprariis // *J. Pharm. Sci.* – 1999. – V. 88. – P. 561-567.

292. Lemanov, V.V. Piezoelectric and pyroelectric properties of protein amino acids as basic materials of soft state physics / V.V. Lemanov // *Ferroelectrics* – 2000. – V. 238. – P. 211-218.

293. Kholkin, A. Strong piezoelectricity in bioinspired peptide nanotubes / A. Kholkin, N. Amdursky, I. Bdikin, E. Gazit, G. Rosenman // *ACS Nano* – 2010. – V. 4. – P. 610-614.

294. Sinha, N. Performance of crystal violet doped triglycine sulfate single crystals for optical and communication applications / N. Sinha, S. Bhandari, H. Yadav, G. Ray, S. Godara, N. Tyagi, J. Dalal, S. Kumar, B. Kumar // *CrystEngComm* – 2015. – V. 17. – P. 5757-5767.

295. Vasilev, S. Piezoelectric properties of diphenylalanine microtubes prepared from the solution / S. Vasilev, P. Zelenovskiy, D. Vasileva, A. Nuraeva, V.Ya. Shur, A.L. Kholkin // *J. Phys. Chem. Solids* – 2016. – V. 93. – P. 68-72.

296. Zelenovskiy, P.S. Chirality-dependent growth of self-assembled diphenylalanine microtubes / P.S. Zelenovskiy, A.S. Nuraeva, S. Kopyl, S.G. Arkhipov, S.G. Vasilev, V.S. Bystrov, D.A. Gruzdev, M. Waliczek, V. Svitlyk, V.Ya. Shur, L. Mafra, A.L. Kholkin // *Cryst. Growth Des.* 2019. – V. 19. – P. 6414-6421.

297. Груздев, Д.А. Синтез новых карборанилпроизводных  $\alpha$ -аминокислот / Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, И.В. Бажов, А.М. Демин, Л.Ш. Садретдинова, В.А. Ольшевская, В.Н. Калинин, В.П. Краснов, О.Н. Чупахин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2010. – С. 110-115.

298. Груздев, Д.А. Синтез *орто*-карборанил-производных (*S*)-аспарагина и (*S*)-глутамина / Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.А. Ольшевская, В.П. Краснов // *Журн. орг. хим.* – 2017. – Т. 53. – С. 756-762.

299. Nuraeva, A.S. Morphology and piezoelectric characterization of thin films and microcrystals of *ortho*-carboranyl derivatives of (*S*)-glutamine and (*S*)-asparagine / A.S. Nuraeva, P.S. Zelenovskiy, A. Slashchev, D.A. Gruzdev, P.A. Slepukhin, V.A. Olshevskaya, V.P. Krasnov, V.Ya. Shur // *Ferroelectrics* – 2017. – V. 509. – P. 113-123.

300. Eisenberg, D. Structure-function relationships of glutamine synthetases / D. Eisenberg, H.S. Gill, G.M.U. Pfluegl, S.H. Rotstein // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – V. 1477. – P. 122-145.

301. Berlicki, Ł. Inhibitors of glutamine synthetase and their potential application in medicine

/ Ł. Berlicki // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2008. – V. 8. – P. 869-878.

302. Harth, G. Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase as a novel antibiotic strategy against tuberculosis: demonstration of efficacy in vivo / G. Harth, M.A. Horwitz // *Infect. Immun.* – 2003. – V. 71. – P. 456-464.

303. Груздев, Д.А. Синтез мета-карборанил-(S)-гомоцистеин сульфоксида / Д.А. Груздев, В.О. Устинова, Г.Л. Левит, В.А. Ольшевская, В.П. Краснов // *Журн. орг. хим.* – 2018. – Т. 54. – С. 1564-1567.

304. Ramsamy, K. Synthesis of *N-t*-Boc-L- $\alpha$ -aminoadipic acid 1-*t*-butyl 6-ethyl ester from L-aspartic acid: a new route to L- $\alpha$ -aminoadipic acid / K. Ramsamy, R.K. Olsen, T. Emery // *Synthesis* – 1982. – P. 42-43.

305. Dalhoff, C. Synthesis of S-adenosyl-L-homocysteine capture compounds for selective photoinduced isolation of methyltransferases / C. Dalhoff, M. Hüben, T. Lenz, P. Poot, E. Nordhoff, H. Köster, E. Weinhold // *ChemBioChem* – 2010. – V. 11. – P. 256-265.

306. Zhang, Y. Protein arginine allylation and subsequent fluorophore targeting / Y. Zhang, Y. Pan, W. Yang, W. Liu, H. Zou, Z.K. Zhao // *ChemBioChem* – 2013. – V. 14. – P. 1438-1443.

307. Краснов, В.П. Синтез стереоизомеров 2,4-диаминоглутаровой и 2,5-диаминоадипиновой кислот / В.П. Краснов, Е.А. Жданова, М.А. Королева, И.М. Букрина, М.И. Кодесс, В.Х. Кравцов, В.Н. Биюшкин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1997. – С. 333-337.

308. Устинова, В.О. Синтез и пьезоэлектрические свойства производных *N*-фталоилглутаминовой кислоты / В.О. Устинова, А.Ю. Вигоров, Д.А. Груздев, А.С. Нураева, И.А. Низова, Е.Н. Чулаков, Л.Ш. Садретдинова, П.А. Слепухин, П.С. Зеленовский, В.Я. Шур, В.П. Краснов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2017. – С. 1439-1445.

309. Tanaka, K. An efficient and stereospecific synthesis of (2*S*,4*S*)-2,4-diaminoglutaric acid / K. Tanaka, H. Sawanishi // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1998. – V. 9. – P. 71-77.

310. Hawthorne, M.F. Electrical or photocontrol of the rotary motion of a metallocarborane / M.F. Hawthorne, J.I. Zink, J.M. Skelton, M.J. Bayer, C. Liu, E. Livshits, R. Baer, D. Neuhauser // *Science* – 2004. – V. 303. – P. 1849-1851.

311. Khatua, S. Micrometer-scale translation and monitoring of individual nanocars on glass / S. Khatua, J.M. Guerrero, K. Claytor, G. Vives, A.B. Kolomelsky, J.M. Tour, S. Link // *ACS Nano* – 2009. – V. 3. – P. 351-356.

312. Prokop, A. Friction in carborane-based molecular rotor driven by gas flow or electric field: classical molecular dynamics / A. Prokop, J. Vacek, J. Michl // *ACS Nano* – 2012. – V. 6. – P. 1901-1914.

313. Brusselle, D. Lyotropic lamellar phase formed from monolayered  $\theta$ -shaped carborane-cage amphiphiles / D. Brusselle, P. Bauduin, L. Girard, A. Zaulet, C. Viñas, F. Teixidor, I. Ly, O. Diat // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 52. – P. 12114-12118.

314. Ringstrand, B. Boron clusters as structural elements of novel liquid crystalline materials / B. Ringstrand // *Liq. Cryst. Today* – 2013. V. 22. – P. 22-35.
315. Xu, W.-J. Boron-functionalized phosphorescent iridium(III) complexes / W.-J. Xu, Y.-Y. Qin, L.-W. Wei, K.Y. Zhang, S.-J. Liu, Q. Zhao // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2017. – P. 4393-4405.
316. Tanaka, K. Development of solid-state emissive *o*-carboranes and theoretical investigation of the mechanism of the aggregation-induced emission behaviors of organoboron “element-blocks” / K. Tanaka, K. Nishino, S. Ito, H. Yamane, K. Suenaga, K. Hashimoto, Y. Chujo // *Faraday Discuss.* – 2017. – V. 196. – P. 31-42.
317. Nuraeva, A.S. Piezoelectric and ferroelectric properties of organic single crystals and films derived from chiral 2-methoxy and 2-amino acids / A.S. Nuraeva, D.S. Vasileva, S.G. Vasilev, P.S. Zelenovskiy, D.A. Gruzdev, V.P. Krasnov, V.A. Olshevskaya, V.N. Kalinin, V.Ya. Shur // *Ferroelectrics* – 2016. – V. 496. – P. 1-9.
318. Най, Дж. Физические свойства кристаллов [Текст] / Дж. Най (пер. с англ.). – М.: Издательство иностранной литературы, 1960. – 385 с.
319. Izumiya, N. Walden inversion of amino acids. VII. The formation of *N*-*p*-toluenesulfonylproline from *N*<sup>δ</sup>-*p*-toluenesulfonylornithine / N. Izumiya // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1953. – V. 26. – P. 53-56.
320. Guttmann, St. Synthèse de la Val<sup>5</sup>-D-Phe<sup>8</sup>-angiotensine-I et nouvelle synthèse de la Val<sup>5</sup>-angiotensine-I / St. Guttmann // *Helv. Chim. Acta* – 1961. – V. 44. – P. 721-744.
321. Европейский патент EP 0047005 A1. Benzoxiazine derivatives [текст] / Hayakawa I., Hiramitsu T., Tanaka Y.; заявл. 28.08.1981, опубл. 10.03.1982, bul. 82/10; приоритет 02.09.1980. – 32 p.
322. Ebbers, E.J. Controlled racemization and asymmetric transformation of  $\alpha$ -substituted carboxylic acids in the melt / E.J. Ebbers, G.J.A. Ariaans, A. Bruggink, B. Zwanenburg // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1999. – V. 10. – P. 3701-3718.
323. Reid, J.M. Liquid chromatographic determination of cyclophosphamide enantiomers in plasma by precolumn chiral derivatization / J.M. Reis, J.F. Stobaugh, L.A. Sternson // *Anal. Chem.* – 1989. – V. 61. – P. 441-446.
324. Berglund, P. Switched enantiopreference of *Humicola* lipase for 2-phenoxyalkanoic acid ester homologs can be rationalized by different substrate binding modes / P. Berglund, I. Vallikivi, L. Fransson, H. Dannacher, M. Holmquist, M. Martinelle, F. Björkling, O. Parve, K. Hult // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1999. – V. 10. – P. 4191-4202.
325. Perrone, M.G. Stereospecific synthesis and bio-activity of novel  $\beta$ 3-adrenoreceptor agonists and inverse agonists / M.G. Perrone, E. Santandrea, L. Bleve, P. Vitale, N.A. Colabufo, R. Jockers, F.M. Milazzo, A.F. Sciarroni, A. Scilimati // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – P. 2473-2488.

326. Арифходжаев, Х.А. Полисахариды микобактерий. 1. 4-*O*-[(*S*)-1'-Карбоксиэтил]-*D*-манноза из внеклеточного полисахарида *Mycobacterium lacticum* штамм 121 / Х.А. Арифходжаев, А.Ф. Свиридов, А.С. Шашков, О.С. Чижов, Н.К. Кочетков // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* – 1979. – С. 438-442.
327. Compere, Jr. E.L. Synthesis of  $\alpha$ -methoxyaliphatic acids from chloroform and aliphatic aldehydes with sodium hydride as catalyst in tetrahydrofuran / E.L. Compere, Jr., A. Shockravi // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – P. 2702-2703.
328. Reeve, W. The synthesis of  $\alpha$ -methoxyacetic acids from the base-catalyzed condensation of arylaldehydes with haloforms and methanol / W. Reeve, C.W. Woods // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – V. 82. – P. 4062-4066.
329. Yoon, Y.-J., Diastereoselective synthesis of *anti*-1,2-aminoalcohol by palladium(II) catalyzed aza-Claisen rearrangement / Y.-J. Yoon, M.-H. Chun, J.-E. Joo, Y.-H. Kim, C.-Y. Oh, K.-Y. Lee, Y.-S. Lee, W.-H. Ham // *Arch. Pharmacol Res.* – 2004. – V. 27. – P. 136-142.
330. Gröger, D. Synthesen von radioaktiven Cyclolen als potentielle Vorstufen des Peptidteiles von Mutterkornalkaloiden / D. Gröger, U. Syring, S. Johne // *Pharmazie* – 1975. – V. 30. – P. 440-443.
331. Cassal, J.-M. Synthese der enantiomeren 2-Pyrrolidinessigsäuren / J.-M. Cassal, A. Fürst, W. Meier // *Helv. Chim. Acta* – 1976. – V. 59. – P. 1917-1924.
332. Taschner, E. Neue Veresterungsmethoden in der Peptidchemie, VIII. Darstellung von tert.-Butylestern freier Aminosäuren / E. Taschner, A. Chimiak, B. Bator, T. Sokołowska // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1961. – Bd. 646. – S. 134-136.
333. Rittel, W. Synthese von Peptid-Zwischenprodukten für den Aufbau eines corticotrop wirksamen Nonadapeptids. IV. Derivate der Nonapeptidsequenz Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Arg-Arg-Pro / W. Rittel // *Helv. Chim. Acta* – 1962. – V. 45. – P. 2465-2473.
334. Bentley, P.H. Synthesis and biological activity of some fused  $\beta$ -lactam peptidoglycan analogues / P.H. Bentley, A.V. Stachulski // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1983. – P. 1187-1192.
335. Houssin, R. A convenient and general method for the preparation of *tert*-butoxycarbonylaminoalkanenitriles and their conversion to mono-*tert*-butoxycarbonylalkanediamines / R. Houssin, J.-L. Bernier, J.-P. Hénichart // *Synthesis* – 1988. – P. 259-261.
336. Bowles, W.A. Synthesis and antitumor activity of 9-(tetrahydro-2-furyl)purine analogs of biologically active important deoxynucleosides / W.A. Bowles, F.H. Schneider, L.R. Lewis, R.K. Robins // *J. Med. Chem.* – 1963. – V. 6. – P. 471-480.
337. Steklov, M.Yu. Facile synthesis of 8-azido-6-benzylaminopurine / M. Yu. Steklov, V.I. Tararov, G.A. Romanov, S.N. Mikhailov // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* – 2011. – V. 30. – P. 503-511.

338. Fletcher, S. Concise access to N9-mono-, N2-mono- and N2,N9-di-substituted guanines via efficient Mitsunobu reactions / S. Fletcher, V.M. Shahani, A.J. Lough, P.T. Gunning // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66. – P. 4621-4632.
339. Ward, D.N. The synthesis of N-(6-purinyl)amino acids. Amino acids with a single reactive amino group / D.N. Ward, J. Wade, E.F. Walborg, Jr., T.S. Osdene // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26. – P. 5000-5005.
340. Hausch, F. Multifunctional dinucleotide analogs for the generation of complex RNA conjugates / F. Hausch, A. Jäschke // *Tetrahedron* – 2001. – V. 57. – P. 1261-1268.
341. Yoshioka, R. Efficient preparation of D-aspartic acid  $\beta$ -methyl ester as an Asproxicillin material by optical resolution, epimerization, and asymmetric transformation / R. Yoshioka, O. Ohtsuki, M. Senuma, T. Tosa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989. – V. 37. – P. 883-886.
342. Boissonnas, R.A. 179. Une nouvelle synthèse de l'oxytocine / R.A. Boissonnas, St. Guttmann, P.-A. Jaquenoud, J.-P. Waller // *Helv. Chim. Acta* – 1955. – V. 38. – P. 1491-1501.
343. Senkus, M. Reaction of some cyclic acetals with acid anhydrides / M. Senkus // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. – V. 68. – P. 734-736.
344. Boncel, S. Novel 5-(N-alkylaminouracil) acyclic nucleosides / S. Boncel, A. Gondela, M. Mączka, M. Tuskiewicz-Kuźnik, P. Grec, B. Hefczyk, K. Walczak // *Synthesis* – **2011**. – P. 603-610.
345. Jung, K.-Y. Fine-tuning the chemo- and regioselective alkylation of 1,4-benzodiazepines: further applications of the Mitsunobu reaction / *Med. Chem. Commun.* – 2012. – V. 3. – P. 1160-1163.
346. Guénin, E. Syntheses of phosphonic esters of Alendronate, Palmidronate and Neridronate / E. Guénin, M. Monteil, N. Bouchemal, T. Prangé, M. Lecouvey // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 3380-3391.
347. Ullah, N. 3-Amino-1-hydroxyacetone / N. Ullah, C.N. Fali, I.D. Spenser // *Can. J. Chem.* – 2004. – V. 82. – P. 579-582.
348. Krasnov, V.P. Efficient large (ca. 40 g) laboratory scale preparation of (S)- and (R)-valine *tert*-butyl esters / V.P. Krasnov, G.L. Levit, I.M. Bukrina, A.M. Demin, O.N. Chupakhin, J.U. Yoo // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2002. – V. 13. – P. 1911-1914.
349. Международный патент WO 2010045266 A1. Therapeutic antiviral peptides [текст] / Seiwert S., Beigelman L., Buckman B., Serebryany V., Stoycheva A.D.; заявл. 17.06.2010, опублик. 22.04.2010; приоритет 15.10.2008. – 297 p.
350. Maunder, P. The synthesis of folic acid, multiply labeled with stable isotopes for bio-availability studies in human nutrition / P. Maunder, P.M. Finglas, A.I. Mallet, F.A. Mellon, M.A. Razzaque, B. Ridge, L. Vahteristo, C. Witthöft // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1999. – P. 1311-1323
351. Krasnov, V.P. Synthesis and properties of 4-haloglutamates / V.P. Krasnov, I.M.

- Bukrina, E.A. Zhdanova, M.I. Kodess, M.A. Korolyova // *Synthesis* – 1994. – P. 961-964.
352. Ol'shevskaya, V.A. Synthesis of carborane analogues of  $\gamma$ -aminobutanoic acid / V.A. Ol'shevskaya, R. Ayuob, Z.G. Brechko, P.V. Petrovskii, E.G. Kononova, G.L. Levit, V.P. Krasnov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, V.N. Kalinin // *J. Organomet. Chem.* – 2005. – V. 690. – P. 2761-2765.
353. Захаркин, Л.И. Синтез В-аминобаренов через дианионы дикарбадодекаборана(14) / Л.И. Захаркин, В.Н. Калинин // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* – 1967. – С. 2585-2586.
354. Plešek, J. Chemistry of 9-mercapto-1,7-dicarba-*closo*-dodecaborane / J. Plešek, Z. Janoušek, S. Heřmánek // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1978. – V. 43. – P. 1332-1338
355. Armarego, W.L.F. Purification of Laboratory Chemicals, 6th ed. [Text] / W.L.F. Armarego, C.L.L. Chai. – Burlington, USA: Butterworth Heinemann, 2009. – 760 p.
356. Beecham, A.F. Tosyl- $\alpha$ -amino acids. Degradation of the acid chlorides and azides by aqueous alkali / A.F. Beecham // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79. – P. 3257-3261.
357. Fujita, T. Free-radical polymerization of maleimide derivatives in the presence of chiral substances / T. Fujita, Y. Okuda, M. Yoshihara, T. Maeshima // *J. Macromol. Sci., Chem.* – 1988. – V. A25. – P. 327-336.
358. Abe, Y. Enantioselective binding sites on bovine serum albumin to dansyl amino acids / Y. Abe, S. Fukui, Y. Koshiji, M. Kobayashi, T. Shoji, S. Sugata, H. Nishizawa, H. Suzuki, K. Iwata // *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* – 1999. – V. 1433. – P. 188-197.
359. Shimizu, R. New derivatization reagent for the resolution of optical isomers in diltiazem hydrochloride by high-performance liquid chromatography / R. Shimizu, T. Kakimoto, K. Ishii, Y. Fujimoto, H. Nishi, N. Tsumagari // *J. Chromatogr.* – 1986. – V. 357. – P. 119-125.
360. Fischer, E. Ueber die  $\beta$ -Naphthalinsulfoderivate der Aminosäuren / E. Fischer, P. Bergell // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1902. – Bd. 35. – S. 3779-3787.
361. Wilhelm, M. A study of the synthesis and some reactions of 3-phenyl-1,4-benzothiazines (1) / M. Wilhelm, P. Schmidt // *J. Heterocycl. Chem.* – 1969. – V. 6. – P. 635-638.
362. Nuñez-Rico, J.L. [Ir(P-OP)]-Catalyzed asymmetric hydrogenation of diversely substituted C=N-containing heterocycles / J.L. Nuñez-Rico, A. Vidal-Ferran // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 2066-2069.
363. Bamberger, E. Weiteres über Dihydromethylketol / E. Bamberger, H. Sternitzki // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1893. – Bd. 26. – P. 1291-1307.
364. Ames, D.E. Cinnolines. Part XV. Methylation of methoxy- and alkyl-cinnolines and -4(1H)-cinnolones / D.E. Ames, H.R. Ansari, A.D.G. France, A.C. Lovesey, B. Novitt, R. Simpson // *J. Chem. Soc. C* – 1971. – P. 3088-3097.
365. Al-Sehemi, A.G. Kinetic resolution of amines with enantiopure 3-*N,N*-

- diacylaminoquinazolin-4(3*H*)-ones / A.G. Al-Sehemi, R.S. Atkinson, J. Fawcett // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* – 2002. – P. 257-274.
366. Bunzel, H. Ueber die Oxydation des  $\alpha$ -Pipicolins. I. / H. Bunzel // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1889. – Bd. 22. – S. 1053-1057.
367. Johnson, R.A. Conformations of alkylpiperidine amides / R.A. Johnson // *J. Org. Chem.* – 1968. – V. 33. – P. 3627-3632.
368. Thurkauf, A. An efficient synthesis of optically pure (*S*)-(-)-3-methylcyclohexanone / A. Thurkauf, P. Hillery, A.E. Jacobson, K.C. Rice // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 5466-5467.
369. Coderc, E. PCP receptor and dopamine uptake sites are discriminated by chiral TCP and BTCP derivatives of opposite configuration / E. Coderc, P. Cerruti, J. Vignon, J.F. Rouayrenc, J.M. Kamenka // *Eur. J. Med. Chem.* – 1995. – V. 30. – P. 463-470.
370. Atarashi, S. Synthesis and antibacterial activities of optically active Ofloxacin and its fluoromethyl derivative / S. Atarashi, S. Yokohama, K. Yamazaki, K. Sakano, M. Imamura, I. Hayakawa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1987. – V. 35. – P. 1896-1902.
371. Chen, C. Highly enantioselective insertion of carbenoids into O–H bonds of phenols: an efficient approach to chiral  $\alpha$ -aryloxy-carboxylic esters / C. Chen, S.-F. Zhu, B. Liu, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 12616-12617
372. Pauly, H. Einwirkung von Aminen auf dibromtriacetonamin / H. Pauly, C. Boehm // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1900. – Bd. 33. – S. 919-923.
373. Yang, X. Kinetic resolution of  $\alpha$ -substituted alkanolic acids promoted by homobenzotetramizole / X. Yang, V.B. Birman // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – P. 11296-11304.
374. Adam, W. Direct  $\alpha$ -lithiation of phenoxyacetic acid and electrophilic substitution / W. Adam, H.-H. Fick // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – P. 772-773.
375. Tottie, L. Derivatives of (*R*)-lactic acid for the analysis of chiral alcohols by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy / L. Tottie, C. Moberg, A. Heumann // *Acta Chem. Scand.* – 1993. – V. 47. – P. 492-499.
376. D'Angeli, F. Stereoselective substitution in 2- bromo amides in the presence of  $\text{Ag}^+$  or  $\text{Ag}_2\text{O}$  / F. D'Angeli, P. Marchetti, V. Bertolasi // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – P. 4013-4016.
377. Moreno-Dorado, F.J. Enantioselective synthesis of arylmethoxyacetic acid derivatives / F.J. Moreno-Dorado, F.M. Guerra, M.J. Ortega, E. Zubía, G.M. Massanet // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2003. – V. 14. – P. 503-510.
378. Aav, R. New chiral cyclohexylhemicucurbit[6]uril / R. Aav, E. Shmatova, I. Reile, M. Borissova, F. Topić, K. Rissanen // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 3786-3789.



379. Li, X. *N*<sup>6</sup>-(2-(*R*)-Propargylglycyl)lysine as a clickable pyrrolysine mimic / X. Li, T. Fekner, M.K. Chan // *Chem. Asian J.* – 2010. – V. 5. – P. 1765-1769.
380. Zhang, W. Total synthesis and reassignment of stereochemistry of obyanamide / W. Zhang, Z.-H. Ma, D. Mei, C.-X. Li, X.-L. Zhang, Y.-X. Li // *Tetrahedron* – 2006. – V. 62. – P. 9966-9972.
381. Brandt, J. Unlimited non-linear selectivity effects in systems of independent parallel reactions as a basis for new chemical separation techniques / J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum // *Tetrahedron* – 1977. – V. 33. – P. 1353-1363.
382. Bálint, J. Unusual phenomena during the resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (FTHQ): thermodynamic-kinetic control / J. Bálint, G. Egri, V. Kiss, A. Gajáry, Z. Juvancz, E. Fogassy // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2001. – V. 12. – P. 3435-3439.
383. Gou, F.-R. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of quinoline derivatives with C3\*-TunePhos / F.-R. Gou, W. Li, X. Zhang, Y.-M. Liang // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – V. 352. – P. 2441-2444.
384. Ebner, C. Chiral dihydrobenzo[1,4]oxazines as catalysts for the asymmetric transfer-hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes / C. Ebner, A. Pfaltz // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. – P. 10287-10290.
385. Bunce, R.A. 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolines by a tandem reductive amination –  $S_NAr$  reaction / R.A. Bunce, T. Nago // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – V. 45. – P. 1155-1160.
386. Rai, M. A novel synthesis of benzothiazines from benzalanilines / M. Rai, S. Kumar, K. Krishan, A. Singh // *Chem. Ind. (London)* – 1979. – № 1. – P. 26.
387. Prajapati, D. A new and efficient method for the generation of sulfene (Thioformaldehyde dioxide) / D. Prajapati, S.P. Singh, A.R. Mahajan, J.S. Sandhu // *Synthesis* – 1983. – P. 468-470.
388. Alemparte, C. A convenient procedure for the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and alkenes / C. Alemparte, G. Blay, K.A. Jørgensen // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – P. 4569-4572.
389. Pedretti, A. VEGA: a versatile program to convert, handle and visualize molecular structure on Windows-based PCs / A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli // *J. Mol. Graph. Model.* – 2002. – V. 21. – P. 47-49.
390. Pedretti, A. VEGA – an open platform to develop chemo-bioinformatics applications, using plug-in architecture and script programming / A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli // *J. Comput.-Aided Mol. Des.* – 2004. – V. 18. – P. 167-173.
391. Neese, F. Efficient, approximate and parallel Hartree-Fock and hybrid DFT calculations. A ‘chain-of-spheres’ algorithm for the Hartree-Fock exchange / F. Neese, F. Wennmohs, A. Hansen, U. Becker // *Chem. Phys.* – 2009. – V. 356. – P. 98-109.
392. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol.*

*Sci.* – 2012. – V. 2. – P. 73-78.

393. Grimme, S. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // *J. Comput. Chem.* – 2011. – V. 32. – P. 1456-1465.

394. Grimme, S. Dispersion-corrected mean-field electronic structure methods / S. Grimme, A. Hansen, J.G. Brandenburg, C. Bannwarth // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 5105-5154.

395. Becke, A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories / A.D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – P. 1372-1377.

396. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – P. 5648-5652.

397. Weigend, F. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: design and assessment of accuracy / F. Weigend, R. Ahlrichs // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2005. – V. 7. – P. 3297-3305.

398. Kruse, H. A geometrical correction for the inter- and intra-molecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems / H. Kruse, S. Grimme // *J. Chem. Phys.* – 2012. – V. 136. – Art. 154101.

399. Neese, F. An improvement of the resolution of the identity approximation for the formation of the Coulomb matrix / F. Neese // *J. Comput. Chem.* – 2003. – V. 24. – P. 1740-1747.

400. Fernández-Ramos, A. Symmetry numbers and chemical reaction rates / A. Fernández-Ramos, B.A. Ellingson, R. Meana-Pañeda, J.M.C. Marques, D.G. Truhlar // *Theor. Chem. Acc.* – 2007. – V. 118. – P. 813-826.

401. Dörr, A. Synthesis of a new  $\pi$ -deficient phenylalanine derivative from a common 1,4-diketone intermediate and study of the influence of aromatic density on prolyl amide isomer population / A. Dörr, W.D. Lubell // *Pept. Sci.* – 2007. – V. 88. – P. 290-299.

402. Tomasz, J. Synthesis of some L-aspartic and L-glutamic acid derivatives / J. Tomasz // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* – 1971. – V. 70. – P. 255-261.

403. Medzihradzky, K. Beiträge zur Herstellung einiger *tert*-Butyloxycarbonyl-Aminosäurederivate / K. Medzihradzky, A. Kotai, M. Kajtar // *Annal. Univ. Sci. Rol. Eötvös Nom. Sect. Chim.* – 1967. – V. 9. – P. 71-75.

404. Adamczyk, M. Collagen cross-links: a convenient synthesis of *tert*-butyl-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-(2-oxiranyl)butanoate / M. Adamczyk, D.D. Johnson, R.E. Reddy // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1999. – V. 10. – P. 775-781.

405. Yang, C.C. The  $\beta$ -phenacyl ester as a temporary protecting group to minimize cyclic imide formation during subsequent treatment of aspartyl peptides with HF / C.C. Yang, R.B. Merrifield // *J. Org. Chem.* – 1976. – V. 41. – P. 1032-1041.

406. Adlington, R.M. The synthesis of pyrimidin-4-yl substituted  $\alpha$ -amino acids. A versatile approach from alkynyl ketones / R.M. Adlington, J.E. Baldwin, D. Catterick, G.J. Pritchard // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1999. – P. 855-866.
407. Bergmeier, S.C. Chirospecific synthesis of (1*S*,3*R*)-1-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentane, precursor for carbocyclic nucleoside synthesis. Dieckmann cyclization with an  $\alpha$ -amino acid / S.C. Bergmeier, A.A. Cobás, H. Rapoport // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 2369-2376.
408. Li, X. Preparation and evaluation of new L-canavanine derivatives as nitric oxide synthase inhibitors / X. Li, R.N. Atkinson, S.B. King // *Tetrahedron* – 2001. – V. 57. – P. 6557-6565.
409. Ramalingam, K. Synthesis of stereospecific deuterium-labeled homoserines and homoserine lactones / K. Ramalingam, R.W. Woodard // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53. – P. 1900-1903
410. Qu, W. Synthesis of optically pure 4-fluoro-glutamines as potential metabolic imaging agents for tumors / W. Qu, Z. Zha, K. Ploessl, B.P. Lieberman, L. Zhu, D.R. Wise, C.B. Thompson, H.F. Kung // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 1122-1133.
411. Avent, A.G. Synthesis of protected  $\gamma$ -carboxyglutamates and  $\gamma$ -acylglutamates by rearrangement of *N,N*-diacylglutamates / A.G. Avent, H.M.E. Duggan, D.W. Young // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – P. 2327-2332.
412. Olsen, R.K. Synthesis of  $N^{\alpha},N^{\delta}$ -protected  $N^{\delta}$ -hydroxy-L-ornithine from L-glutamic acid / R.K. Olsen, K. Ramasamy, T. Emery // *J. Org. Chem.* – 1984. – V. 49. – P. 3527-3534.
413. Borrmann, T. Structure-activity relationships of adenine and deazaadenine derivatives as ligands for adenine receptors, a new purinergic receptor family / T. Borrmann, A. Abdelrahman, R. Volpini, C. Lambertucci, E. Alksnis, S. Gorzalka, M. Knospe, A.C. Schiedel, G. Cristalli, C.E. Müller // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 5974-5989.
414. Štimac, A. A new synthesis of Acyclovir prodrugs.  $N^2$ -acetylacyclovir and 6-deoxyacyclovir / A. Štimac, J. Kobe // *Synthesis* – 1990. – P. 461-464.
415. Robins, M.J. Nucleic acid related compounds. 37. Convenient and high-yield syntheses of *N*-[(2-hydroxyethoxy)methyl] heterocycles as “acyclic nucleoside” analogues / M.J. Robins, P.W. Hatfield // *Can. J. Chem.* – 1982. – V. 60. – P. 547-553.
416. Chambers, R.W. On the preparation and properties of some amino acid amides / R.W. Chambers, F.H. Carpenter // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – P. 1522-1526.
417. Humphlett, W.J. Formation and properties of isocyanates derived from amino ester hydrochlorides / W.J. Humphlett, C.V. Wilson // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26. – P. 2507-2510.
418. Crawhall, J.C. A search for specific chemical methods for fission of peptide bonds. 2. Experiments involving reduction of C-terminal residues / J.C. Crawhall, D.F. Elliott //

*Biochem. J.* – 1955. – V. 61. – P. 264-275.

419. Hou, D.-R. New, optically active phosphine oxazoline (JM-Phos) ligands: syntheses and applications in allylation reactions / D.-R. Hou, J.H. Reibenspies, K. Burgess // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – P. 206-215.

420. Max, J. Ueber die Chloride einiger Acylaminosäuren / J. Max // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1909. – Bd. 369. – S. 276-286.

421. Pauly, H. Über die einseitige Esterbildung der Benzoyl-asparaginsäure / H. Pauly, J. Weir // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1910. – Bd. 43. – S. 661-670.

422. А.с. 278039 СССР, Питательная среда выращивания микобактерий [Текст] / Г.Г. Мордовской (СССР). – № 1295504/31-16; заявл. 27.12.1968; опубл. 05.08.1970, Бюл. № 25. – 1 с.

423. Kudoh, S. Studies on the isolation culture technique of tubercle bacilli applicable in remote areas (Part 1) / S. Kudoh, T. Kudoh // *Tuberculosis (Tokyo, Japan)* – 1973. – V. 48. – P. 453-461.

424. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *J. Immunol. Methods* – 1983. – V. 65. – P. 55-63.

425. De Clercq, E. Comparative Efficacy of Antiherpes Drugs against Different Strains of Herpes simplex virus / E. De Clercq, J. Descamps, G. Verhelst, R.T. Walker, A.S. Jones, P.F. Torrence, D. Shugar // *J. Infect. Dis.* – 1980. – V. 141. – P. 563-574.

426. Gus'kova, A.A. Antiherpetic properties of acyclovir 5'-hydrogenphosphonate and the mutation analysis of herpesvirus resistant strains / A.A. Gus'kova, M.Yu. Skoblov, A.N. Korovina, M.V. Yasko, I.L. Karpenko, M.K. Kukhanova, V.L. Andronova, G.A. Galegov, Yu.S. Skoblov // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2009. – V. 74. – P. 382-389.

427. Hillmann, G. Über ein einfaches Verfahren zur Darstellung freier Aminosäureester aus den Esterhydrochloriden / G. Hillmann // *Z. Naturforsch.* – 1946. – V. 1. – P. 682-683.

428. Slama, J.T. An approach to trapping  $\gamma$ -glutamyl radical intermediates proposed for vitamin K dependent carboxylase:  $\alpha,\beta$ -methyleneglutamic acid / J.T. Slama, R.K. Satsangi, A. Simmons, V. Lynch, R.E. Bolger, J. Suttie // *J. Med. Chem.* – 1990. – V. 33. – P. 824-832.

429. Flohr, A.  $\alpha$ -Functionalized phosphonylphosphinates: synthesis and evaluation as transcarbamoylase inhibitors / A. Flohr, A. Aemissegger, D. Hilvert // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42. – P. 2633-2640.

430. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A.: Found. Crystallogr.* – 2008. – V. 64. – P. 112-122.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаю искреннюю благодарность и признательность:

- Научному консультанту – профессору, д.х.н. Краснову В.П.
- Директору ИОС УрО РАН академику Чарушину В.Н. и научному руководителю ИОС УрО РАН академику Чупахину О.Н. за поддержку и постоянное внимание к работе.
- Сотрудникам лаборатории асимметрического синтеза ИОС УрО РАН: д.х.н. Левит Г.Л. за постоянную и всестороннюю помощь, к.х.н. Вакарову С.А., к.х.н. Чулакову Е.Н., к.х.н. Вигорову А.Ю., к.х.н. Мусияк В.В., асп. Воздвиженской О.А., к.х.н. Тумашову А.А., к.х.н. Низовой И.А., к.х.н. Демину А.М., н.с. Садретдиновой Л.Ш. и н.с. Матвеевой Т.В. за сотрудничество при проведении исследований.
- Бывшим сотрудникам лаборатории асимметрического синтеза ИОС УрО РАН: к.х.н. Гришакову А.Н., к.х.н. Ильичевой Е.А., Никулиной Л.В., Устиновой В.О.
- К.х.н. Королевой М.А. и д.х.н. Кожевникову Д.Н. за проведение квантово-химических расчетов и помощь в анализе полученных результатов.
- Сотрудникам ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург):
  - К.х.н. Кодессу М.И., н.с. Ежиковой М.А. и м.н.с. Маточкиной Е.Г. за регистрацию спектров ЯМР.
  - К.х.н. Первой М.Г. за проведение ГЖХ.
  - К.х.н. Ганебных И.Н. за регистрацию масс-спектров.
  - К.х.н. Слепухину П.А. за проведение рентгеноструктурных исследований.
  - сотрудникам группы элементного анализа: к.х.н. Баженовой Л.Н., Щур И.В., Сомовой Л.М., Ратниковой Е.А.
- К.х.н. Ковалеву И.С. и к.х.н. Шевырину В.А. (УрФУ, г. Екатеринбург) за помощь в регистрации масс-спектров.
- Сотрудникам ЦКП «Современные нанотехнологии» (УрФУ, г. Екатеринбург): д.ф.-м.н. Шуру В.Я., к.ф.-м.н. Нураевой А.С., к.ф.-м.н. Зеленовскому П.С., к.ф.-м.н. Васильеву С.Г. за изучение физических свойств полученных соединений.
- Сотрудникам Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург): к.б.н. Кравченко М.А., д.м.н. Скорнякову С.А.; сотрудникам Института вирусологии им. Д.И. Ивановского (НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ) (г. Москва): к.б.н. Андроновой В.Л. и д.б.н. Галегову Г.А. за проведение биологических испытаний полученных соединений.
- К.х.н. Борисевич С.С. (Уфимский институт химии УФИЦ РАН, г. Уфа) за проведение молекулярного докинга производных пурина.
- Сотрудникам Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Москва): к.х.н. Константиновой И.Д., м.н.с. Елецкой Б.З. за проведение хемо-энзиматического гликозилирования.
- К.х.н. Ольшевской В.А. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва) за помощь в синтезе производных карборана.