

С. А. Вакаров<sup>1</sup>, Д. А. Груздев<sup>1\*</sup>, Е. Н. Чулаков<sup>1</sup>,  
Л. Ш. Садретдинова<sup>1</sup>, М. А. Ежикова<sup>1</sup>, М. И. Кодесс<sup>1</sup>,  
Г. Л. Левит<sup>1</sup>, В. П. Краснов<sup>1</sup>

ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ АЦИЛИРОВАНИЕ  
РАЦЕМИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ  
ХЛОРАНГИДРИДОМ *N*-ТОЗИЛ-(*S*)-ПРОЛИНА  
И ЕГО СТРУКТУРНЫМИ АНАЛОГАМИ

Проведено сравнительное изучение кинетического разделения рацемических аминов (производных 2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина) в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина и его структурными аналогами. Изучено влияние структуры разделяющего агента на стереоселективность ацилирования гетероциклических аминов. Установлено, что наиболее стереоселективно протекает ацилирование хлорангидридами, в структуре которых присутствует конформационно ограниченный пирролидиновый цикл и ароматический заместитель в защитной группе при атоме азота.

**Ключевые слова:** пролин, рацемические амины, хлорангидриды, ацилирование, диастереоселективность, кинетическое разделение.

Кинетическое разделение (КР) рацематов [1] является одним из важнейших современных методов получения энантиомерно чистых аминов и их производных. Для КР рацемических аминов часто используют реакцию ацилирования [2–4]. В этом случае один из изомеров амида образуется быстрее, чем другой, в то время как непрореагировавший амин обогащается энантиомером противоположной конфигурации.

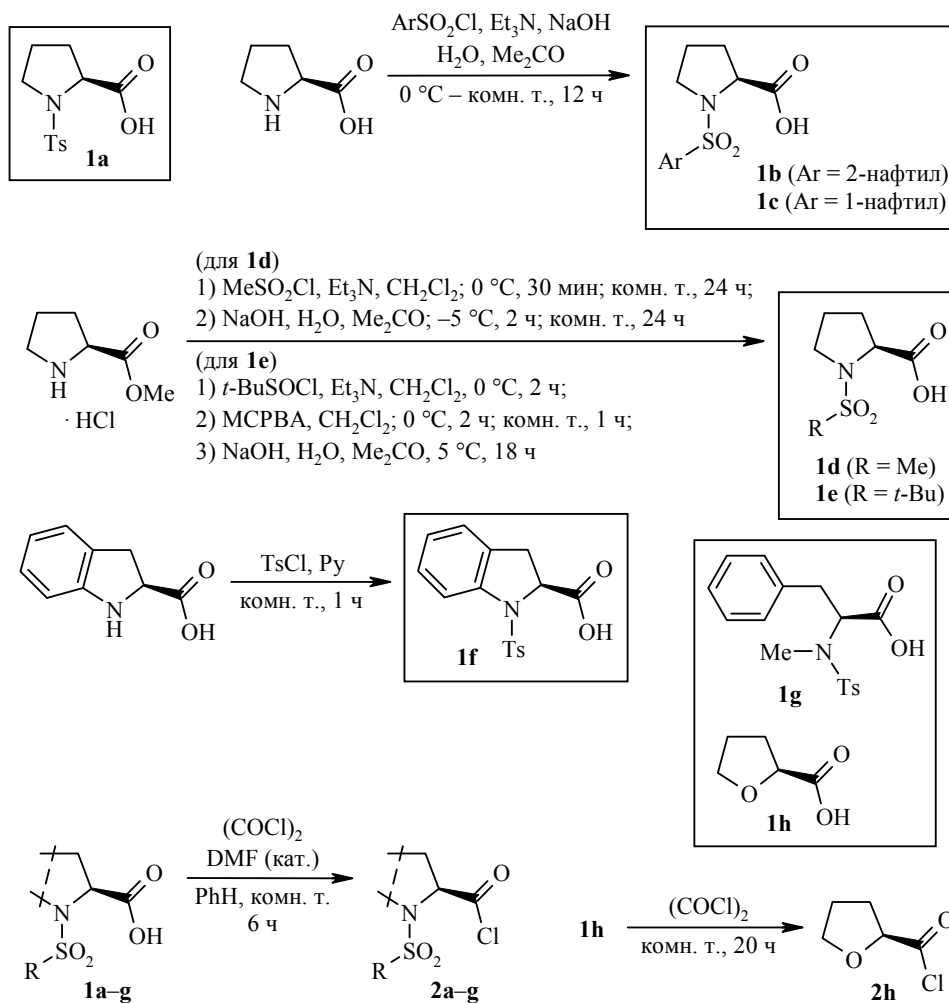
В последние годы для получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов используется энантиоселективное ацилирование в присутствии ферментов [5–7] или синтетических катализаторов [8–12], а также диастереоселективное ацилирование под действием хиральных ацилирующих агентов [13–15].

Нами проводится систематическое изучение КР рацемических гетероциклических аминов в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридами *N*-защищённых аминокислот [16–20] и 2-арилпропионовых кислот [20–24]. Данный подход позволяет исследовать факторы, от которых зависит стереоселективность, а также получать энантиомеры аминов с оптической чистотой более 99%. Использование в качестве разделяющих агентов легкодоступных в оптически чистом виде производных аминокислот позволяет в широких пределах варьировать структуру разделяющего агента.

Ранее мы изучили КР ряда гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина и установили, что реакции этого соединения с рацемическими ароматическими гетероциклическими аминами протекают со значительной диастереоселективностью [25, 26].

В настоящей работе мы продолжили изучение влияния структуры реагентов на стереохимический результат ацилирования. Для этого нами проведено ацилирование рацемических гетероциклических аминов хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**2a**) и его структурными аналогами **2b–h**, полученными из

соответствующих кислот **1a–h**. Производные (*S*)-пролина **2a–c** различаются строением арильного заместителя в защитной группе. Реагенты **2d,e** содержат алифатические сульфамидные группы различного объёма. Хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (**2f**) имеет дополнительный аннелированный ароматический фрагмент, соединение **2g** представляет ациклический аналог хлорангидрида **2f**. Хлорангидрид **2h** можно рассматривать как кислородсодержащий аналог производных пролина.

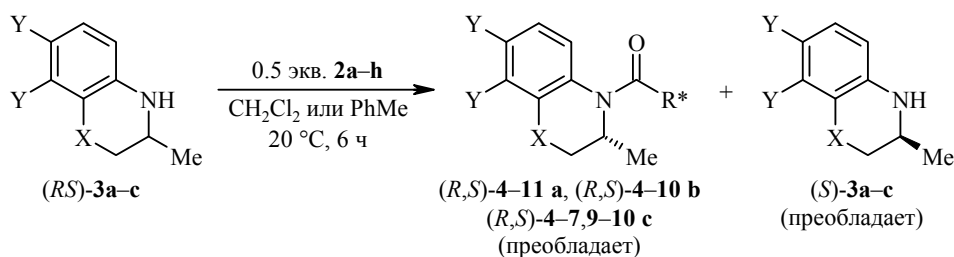


Ранее для получения хлорангидрида **2a** мы использовали реакцию кислоты **1a** с оксалилхлоридом в присутствии ДМФА [25, 26]. Новые ацилирующие агенты **2b–h** получали из кислот **1b–h** по аналогичной методике и использовали без дополнительной очистки. *N*-Защищённые аминокислоты **1b,c,e,f** получали из (*S*)-пролина или (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты и соответствующих сульфонилхлоридов по аналогии с литературными методами [27–29]. *N*-Мезил-(*S*)-пролин (**1d**) синтезировали из метилового эфира (*S*)-пролина путём мезилирования и последующего гидролиза сложноэфирной группы.

Хлорангидриды **2a–d,f,g** являются устойчивыми на воздухе кристаллическими соединениями, производные *трет*-бутилсульфонил-(*S*)-пролина **2e** и (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты **2h** не стабильны при хранении

и использовались свежеприготовленными (чистота не менее 96% по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ).

Ацилирование рацемических аминов **3a–c** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 и начальной концентрации амина 0.1 М в течение 6 ч. Поскольку на примере ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-*(S)*-пролина (**2a**) было установлено, что наилучшим растворителем для КР амина **3a** является дихлорметан, а для КР аминов **3b,c** – толуол [26], изучение стереоселективности ацилирования реагентами **2b–h** проводили в оптимальном для каждого амина растворителе (таблица).



**3a, 4–11 a** X = O, Y = F; **3b, 4–10 b** X = O, Y = H; **3c, 4–10 c** X = CH<sub>2</sub>, Y = H

Результаты диастереоселективного ацилирования аминов **3a–c** хлорангидридами **2a–h**\*

Амин	Разделяющий агент	Растворитель	( <i>R,S</i> )-амид ( <i>de</i> , %)**	<i>ee</i> ( <i>S</i> )-амина, %***	Конверсия, C, %	Фактор селективности, <i>s</i>
<b>3a</b>	<b>2a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>4a</b> (83)	67	45	21* <sup>4</sup>
			<b>5a</b> (78)	69	47	16
			<b>6a</b> (79)	52	40	14
			<b>7a</b> (70)	54	43	9.7
			<b>8a</b> (81)	39	33	14
			<b>9a</b> (80)	68	46	18
			<b>10a</b> (41)	30	42	3.1
			<b>11a</b> (21)	16	43	1.8
<b>3b</b>	<b>2a</b>	PhMe	<b>4b</b> (85)	75	47	28* <sup>4</sup>
			<b>5b</b> (80)	79	50	22
			<b>6b</b> (72)	61	46	12
			<b>7b</b> (54)	45	45	5.2
			<b>8b</b> (74)	50	40	11
			<b>9b</b> (86)	76	47	28
			<b>10b</b> (59)	48	45	6.2
<b>3c</b>	<b>2a</b>	PhMe	<b>4c</b> (70)	59	46	10* <sup>4</sup>
			<b>5c</b> (54)	51	48	5.5
			<b>6c</b> (45)	37	46	3.7
			<b>7c</b> (26)	19	42	2.0
			<b>9c</b> (67)	57	46	8.9
			<b>10c</b> (36)	26	42	2.7

\* Средние значения для 2–4 параллельных экспериментов.

\*\* Данные ВЭЖХ (ReproSil 100 Si).

\*\*\* Данные ВЭЖХ (Chiralcel OD-H).

\*<sup>4</sup> Данные, полученные ранее [26].

Диастереомерный избыток (*de*, %) образующихся амидов **5–11** определяли методом ВЭЖХ на силикагеле или спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Энантиомерный избыток (*ee*, %) непрореагировавших аминов **3a–c** определяли методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (Chiralcel OD-H). Исходя из значений *de* и *ee*, рассчитывали конверсию рацемата (*C*, %) и фактор селективности (*s*) [1]:

$$C = [ee_{\text{амин}} / (ee_{\text{амин}} + de_{\text{амид}})] \times 100,$$

$$s = \ln[(1 - C) \times (1 - ee_{\text{амин}})] / \ln[(1 - C) \times (1 + ee_{\text{амин}})].$$

Результаты диастереоселективного ацилирования рацемических аминов **3a–c** хлорангидридами **2a–h** представлены в таблице.

Как и в случае использования в качестве разделяющего агента хлорангидрида **2a** [26], в продуктах ацилирования аминов **3a–c** его структурными аналогами **2b–h** преобладали (*R,S*)-амиды **5–11**, а непрореагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами. Индивидуальные (*R,S*)-диастереомеры амидов **5–9**, **11** были выделены из продуктов КР перекристаллизацией или флеш-хроматографией. Абсолютная конфигурация (*R,S*)-амидов **5a,c**, **7b** установлена методом РСА, исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (рис. 1, 2). Выделить преобладающие (*R,S*)-диастереомеры амидов **10b,c** в индивидуальном виде из продуктов КР не удалось. В случае амидов **5a,c**, **6a**, **7b,c**, **11a** хроматографически были выделены также минорные (*S,S*)-диастереомеры. Для однозначного отнесения пиков ВЭЖХ и сигналов в спектрах ЯМР из энантиомерно чистых аминов (*S*)-**1a–c** были синтезированы (*S,S*)-амиды **5b**, **9a,c**, **10b,c**.

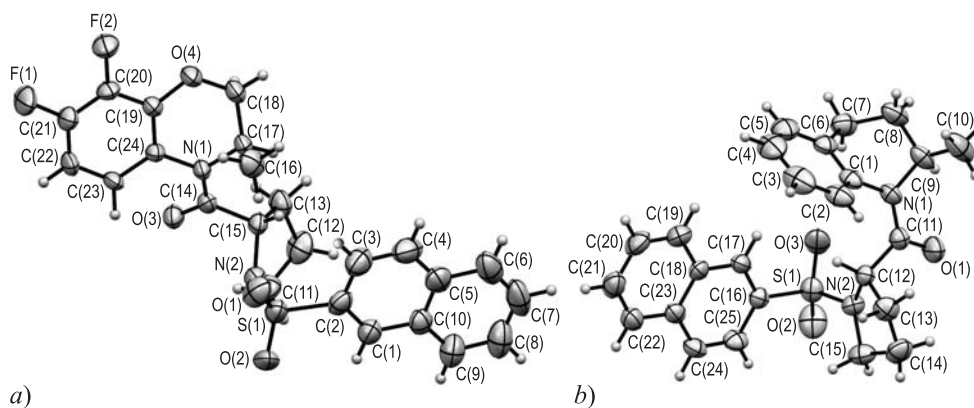


Рис. 1. Структуры (*R,S*)-амидов **5a** (a) и **5c** (b) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

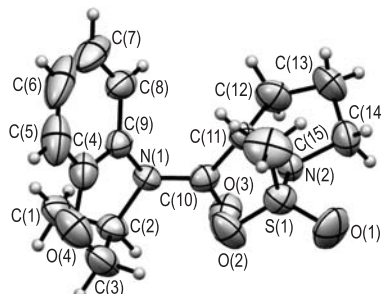


Рис. 2. Структура амида (*R,S*)-**7b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

На примере КР аминов **3a–c** хлорангидами *N*-арилсульфонил-(*S*)-пролинов **2a–c** было показано, что увеличение объёма ароматического заместителя в структуре защитной группы разделяющего агента не приводит к увеличению стереоизбирательности. Так, стереоселективность ацилирования хлорангидами нафтилсульфонил-(*S*)-пролинов **2b,c** во всех случаях была ниже, чем в случае ацилирования тозилпроизводным **2a**. Ацилирование 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3c**) хлорангидами **2b,c** протекало с меньшей селективностью, чем ацилирование производных 2,3-дигидробензоксазина **3a,b**. При этом КР рацемического амина **3b** хлорангидридом **2b** протекало более эффективно, чем КР изомерным ему хлорангидридом **2c** (в толуоле при 20 °С *s* 22 и 12 соответственно).

КР рацемических аминов **3a–c** хлорангидридом *N*-мезил-(*S*)-пролина (**2d**), не содержащим в своей структуре ароматических групп, протекало с меньшей селективностью по сравнению с КР хлорангидами **2a–c**. Так, КР рацемата **3a** в дихлорметане при 20 °С приводило к амиду (*R,S*)-**7a** с *de* 70% (*s* 9.7); в случае КР аминов **3b,c** в толуоле фактор селективности *s* составлял 5.2 и 2.0 соответственно.

На примере КР рацемических дигидробензоксазинов **3a,b** хлорангидами **2d,e** было показано, что увеличение объёма 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 **2e** не превышало 14 и было ниже, чем в случае КР хлорангидами арилсульфонил-(*S*)-пролинов.

Ацилирование амина **3a** хлорангидридом (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**2h**) было значительно менее селективным, чем ацилирование хлорангидами *N*-сульфонилпролинов: амид (*R,S*)-**11a** был выделен с *de* 21% (*s* 1.8).

Наличие аннелированного ароматического фрагмента в структуре хлорангида *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (**2f**) не приводило к увеличению стереоизбирательности ацилирования аминов **3a–c**. Так, КР хлорангидами **2a,f** протекало с близкой селективностью (таблица).

КР рацемических аминов **3a–c** при ацилировании хлорангидридом **2g**, имеющим ациклическое строение, протекало со значительно меньшей селективностью, чем КР с помощью реагентов **2a,f**. Однако в случае использования хлорангида **2g** диастереоселективность ацилирования рацемического 3-метил-7,8-дифторбензоксазина **3a** 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 хлорангидами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов в первую очередь связана с наличием жёсткого 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 хлорангидами **2a–c,f**, имеющими ароматические заместители в сульфониальной группе, по сравнению с хлорангидами алкилсульфонилпролинов **2d,e**, свидетельствует о значительной роли ароматических взаимодействий в процессе стереодискриминации [16, 17].

Различия в стереоселективности ацилирования нефторированных аминов **3b,c** хлорангидами *N*-тозил- (**2a**) и *N*-нафтилсульфонил-(*S*)-пролинов **2b,c**

согласуются с предложенной нами ранее [26] 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 **2b,c**) выше, чем в фенильном цикле (реагент **2a**), 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 **2f** также являются менее выгодными, чем взаимодействие по типу стекинга с электронодефицитным фенильным фрагментом тозилльной группы.

Значительная стереоселективность ацилирования производных бензоксазина **3a,b** хлорангидридом **2e**, содержащим *tert*-бутильную группу, вероятно, обусловлена пространственными препятствиями, создаваемыми *N*-защитной группой (рис. 3*a,b*). Кроме того, взаимодействию хлорангидрида **2e** с (*R*)-аминами могут благоприятствовать неполярные CH- $\pi$  взаимодействия между молекулой амина и пирролидиновым фрагментом молекулы ацилирующего агента (рис. 3*c*). Метильная группа в структуре *N*-метил-(*S*)-пролилхлорида (**2d**), по-видимому, создаёт незначительные пространственные препятствия, следствием чего является низкая стереоселективность.

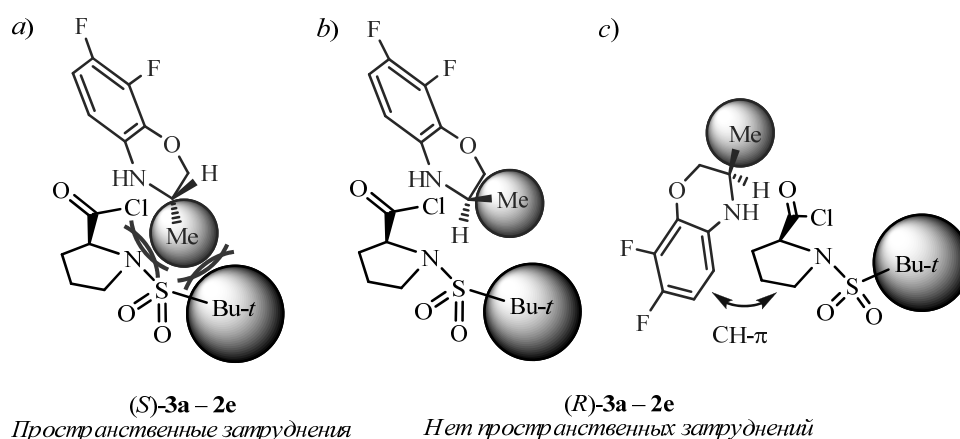


Рис. 3. Предполагаемый механизм стереодифференциации в ходе ацилирования амина **1a** хлорангидридом **2e**

Таким образом, в результате исследования диастереоселективного ацилирования рацемических гетероциклических аминов (производных 2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазина и 1,2,3,4-тетрагидрохиолина) хлорангидридами *N*-тозил-(*S*)-пролина и его структурными аналогами нами показано, что с высокой стереоселективностью протекает ацилирование реагентами, в структуре которых присутствуют конформационно жёсткий пирролидиновый фрагмент и ароматические заместители в *N*-сульфонильной группе.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1d**, **2h** и амидов **5–11** зарегистрированы на приборе Bruker Avance 500 (500 МГц), остальных соединений – на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц). Растворители: ДМСО- $d_6$  (амиды **5–11**) и  $\text{CDCl}_3$  (остальные соединения),

внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance 500 (470 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт  $\text{C}_6\text{F}_6$ . Спектры ЯМР амидов **5–11** зарегистрированы при 100 °С, спектры остальных соединений – при комнатной температуре. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе 1200 Infinity (Agilent Technologies); детектор 6540 Accurate-Mass Q-TOF (Agilent Technologies), источник ионизации – электрораспыление в положительном режиме; высушивающий газ –  $\text{N}_2$  (350 °С, 10 л/мин, 2.7 атм.); напряжение на капилляре 3.5 кВ. Элементный анализ проведён на анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific). Удельное вращение определено на поляриметре Perkin Elmer 341. ВЭЖХ проведена на приборе Knauer Smartline-1100 на колонках ReproSil 100 Si (250 × 4.6 мм, 5 мкм, для амидов **5–11**), Chiralcel OD-H (Daicel Corp., Japan, 250 × 4.6 мм, для аминов **3a–c**); детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. Флеш-хроматография проведена на силикагеле (230–400 меш) (Alfa Aesar, UK). ТСХ выполнена на пластинках Sorbfil (ООО Имид, Россия).

Гидрохлорид метилового эфира (*S*)-пролина [30], хлорангидриды *N*-тозил-(*S*)-пролина (**2a**) [26] и *N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина (**2g**) [31], (*RS*)-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин (**3a**) [32], (*S*)-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S*)-**3a**) [21], (*RS*)-3-метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин (**3b**) [32], (*S*)-3-метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S*)-**3b**) [19], (*RS*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**3c**) [33] и (*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((*S*)-**3c**) [19] получены по литературным методикам. Остальные реагенты коммерчески доступны. Амиды **4a–c** описаны ранее [25, 26].

***N*-Нафтилсульфонил-(*S*)-пролины **1b,c**** (общая методика). К раствору 0.58 г (5.00 ммоль) (*S*)-пролина в 10 мл 0.5 н. NaOH при температуре 0 °С при перемешивании последовательно добавляют 0.77 мл (5.50 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  и раствор 1.19 г (5.25 ммоль) соответствующего нафталинсульфонилхлорида в 5 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, затем подкисляют 1 н. HCl до pH 1–2 и оставляют при 10 °С на 24 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$  (соединение **1b**) или гексан– $\text{CHCl}_3$  (соединение **1c**).

***N*-(2-Нафтилсульфонил)-(*S*)-пролин (**1b**)**. Выход 1.37 г (90%). Белый порошок. Т. пл. 136–137 °С (т. пл. 133–135 °С [34], т. пл. 138 °С [35]).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -88.3^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.72–1.81 (1H, м, 4- $\text{CH}_\text{B}$ ); 1.91–2.02 (2H, м, 3- $\text{CH}_\text{B}$ , 4- $\text{CH}_\text{A}$ ); 2.10–2.18 (1H, м, 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 3.35 (1H, д. т., *J* = 9.7, *J* = 7.4) и 3.58 (1H, д. д. д., *J* = 9.9, *J* = 6.5, *J* = 3.7, 5- $\text{CH}_2$ ); 4.38 (1H, д. д., *J* = 8.2, *J* = 3.5, 2- $\text{CH}$ ); 4.50–6.00 (1H, уш. с, COOH); 7.62–7.69 (2H, м, H-6,7 нафтил); 7.87 (1H, д. д., *J* = 8.7, *J* = 1.6, H-5 нафтил); 7.92–7.95 (1H, м, H-8 нафтил); 7.99–8.01 (2H, м, H-3,4 нафтил); 8.46 (1H, д., *J* = 1.6, H-1 нафтил). Найдено, %: С 58.71; Н 4.87; N 4.46; S 10.62.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 4.59; S 10.50.

***N*-(1-Нафтилсульфонил)-(*S*)-пролин (**1c**)**. Выход 1.36 г (89%). Белый порошок. Т. пл. 125–126 °С (т. пл. 126 °С [36], т. пл. 80 °С [37]).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -51.7^\circ$  (*c* 1.1, MeOH) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -53.2^\circ$  (*c* 1.0, MeOH) [36]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  идентичен описанному ранее [37]. Найдено, %: С 58.83; Н 4.79; N 4.58; S 10.19.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 4.59; S 10.50.

***N*-Метилсульфонил-(*S*)-пролин (**1d**)**. К раствору 16.56 г (0.1 моль) гидрохлорида метилового эфира (*S*)-пролина и 56 мл (0.4 моль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0 °С по каплям добавляют 7.74 мл (0.1 моль) метансульфонилхлорида. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 0 °С и 24 ч при комнатной температуре, затем промывают 1 н. HCl (2 × 15 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 20 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 20 мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc, получая метиловый эфир *N*-метилсульфонил-(*S*)-пролина. Выход 9.12 г (44%). Бесцветный порошок. Т. пл. 60–63 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -83.6^\circ$  (*c* 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.96–2.11 (3H, м, 3- $\text{CH}_\text{B}$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 2.29 (1H, д. т. д., *J* = 12.4, *J* = 8.6, *J* = 7.3, 3- $\text{CH}_\text{A}$ ); 3.02

(3H, с,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ); 3.45 (1H, д. д. д,  $J = 9.1, J = 6.8, J = 5.6$ ) и 3.56 (1H, д. т,  $J = 9.1, J = 7.2, 5\text{-CH}_2$ ); 3.76 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 4.51 (1H, д. д,  $J = 8.6, J = 3.7, 2\text{-CH}$ ). Найдено, %: С 40.81; Н 6.59; N 6.87; S 15.70.  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.57; Н 6.32; N 6.76; S 15.47.

К раствору 2.07 г (10 ммоль) метилового эфира *N*-метилсульфонил-(*S*)-пролина в 100 мл ацетона при  $-5^\circ\text{C}$  добавляют 12 мл (24 ммоль) 2 н. NaOH. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при  $-5^\circ\text{C}$  и 24 ч при комнатной температуре, затем подкисляют 1 н. HCl до pH 4–5 и упаривают в вакууме. К остатку добавляют 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , перемешивают, органический слой отделяют, промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $4 \times 20$  мл) и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Раствор упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Выход 1.04 г (54%). Бесцветный порошок. Т. пл.  $76\text{--}78^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -73.3^\circ$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.01–2.08 (2H, м, 4- $\text{CH}_2$ ); 2.20 (1H, д. т. д,  $J = 12.8, J = 5.8, J = 3.9$ ) и 2.33 (1H, д. к,  $J = 12.8, J = 8.6, 3\text{-CH}_2$ ); 3.01 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.47 (1H, д. т,  $J = 9.2, J = 6.2$ ) и 3.54 (1H, д. т,  $J = 9.2, J = 7.4, 5\text{-CH}_2$ ); 4.53 (1H, д. д,  $J = 8.7, J = 3.9, 2\text{-CH}$ ); 5.0–7.0 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 37.54; Н 6.00; N 7.28; S 16.82.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 37.30; Н 5.74; N 7.25; S 16.59.

***N*-(трет-Бутилсульфонил)-(S)-пролин (1e)**. А. К раствору 3.15 г (19 ммоль) гидрохлорида метилового эфира (*S*)-пролина в 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляют 26.5 мл (190 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$ , затем добавляют по каплям раствор 5.34 г (38 ммоль) трет-бутилсульфинилхлорида в 70 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, промывают 1 н. HCl ( $2 \times 100$  мл), насыщенным раствором NaCl ( $2 \times 100$  мл) и 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , упаривают, остаток очищают флеш-хроматографией (элюент PhH–EtOAc), получая метиловый эфир *N*-трет-бутилсульфинил-(*S*)-пролина в виде смеси диастереомеров. Выход 3.28 г (74%), бесцветное масло.

Б. К раствору 3.27 г (14 ммоль) метилового эфира *N*-трет-бутилсульфинил-(*S*)-пролина в 500 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляют 4.83 г (28 ммоль) мета-хлорпербензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 1 ч при комнатной температуре, затем промывают 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  мл) и насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ( $2 \times 100$  мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают. Полученное масло (2.96 г) растворяют в 125 мл ацетона, к раствору при  $-5^\circ\text{C}$  добавляют 30 мл 1 н. NaOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и оставляют на ночь при  $5^\circ\text{C}$ , затем промывают  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  мл), подкисляют 1 н. HCl до pH 1 и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают, к остатку добавляют 40 мл гексана, осадок отфильтровывают. Выход 2.01 г (45%, считая на метиловый эфир (*S*)-пролина). Белый порошок. Т. пл.  $133\text{--}135^\circ\text{C}$  (гексан).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -66.6^\circ$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.92–2.16 (3H, м, 3- $\text{CH}_B$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 2.28 (1H, д. к,  $J = 12.5, J = 8.3, 3\text{-CH}_A$ ); 3.43–3.55 (1H, м) и 3.73 (1H, д. т,  $J = 9.5, 7.0, 5\text{-CH}_2$ ); 4.53 (1H, д. д,  $J = 8.4, J = 3.8, 2\text{-CH}$ ); 5.0–8.0 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 46.02; Н 7.25; N 5.78; S 13.61.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 45.94; Н 7.28; N 5.95; S 13.63.

***N*-Тозил-(S)-индолин-2-карбоновая кислота (1f)**. К раствору 0.49 г (3.0 ммоль) (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты в 12 мл пиридина при  $0^\circ\text{C}$  добавляют 0.69 г (3.6 ммоль) TsCl и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор выливают в 120 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , промывают  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 20$  мл), затем подкисляют 4 н. HCl до pH 2–3 и экстрагируют EtOAc ( $3 \times 40$  мл). Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl ( $3 \times 40$  мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , обрабатывают углём и упаривают. Осадок перекристаллизовывают из смеси  $\text{H}_2\text{O}$ –MeOH (7.0 : 5.5 мл). Выход 0.68 г (71%). Бесцветный порошок. Т. пл.  $159\text{--}162^\circ\text{C}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ –MeOH).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +120^\circ$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.38 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.11 (1H, д. д,  $J = 16.5, J = 10.7$ ) и 3.24 (1H, д. д,  $J = 16.5, J = 4.2, 3\text{-CH}_2$ ); 4.77 (1H, д. д,  $J = 10.7, J = 4.2, 2\text{-CH}$ ); 7.03–7.08 (2H, м, Н индолин); 7.22–7.26 (3H, м, Н индолин, Н Ts); 7.62–7.64 (3H, м, Н индолин, Н Ts); 3.0–9.0 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 60.57; Н 4.89; N 4.72; S 10.03.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 60.55; Н 4.76; N 4.41; S 10.10.



**Хлорангидриды 2b–f** (общая методика). К суспензии 5.0 ммоль *N*-сульфонил-пролина **1b–e** или кислоты **1f** в 20 мл PhH добавляют 0.92 мл (10.5 ммоль) оксалилхлорида и 5 мкл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривают. К остатку добавляют 20 мл гексана и оставляют в холоде на ночь. Осадок отфильтровывают и сушат в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

***N*-(2-Нафтилсульфонил)-(S)-пролилхлорид (2b)**. Выход 1.55 г (96%). Бесцветный порошок. Т. пл. 109–110 °С (т. пл. 107–109 °С [34]).  $[\alpha]_D^{20} -80.4^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) ( $[\alpha]_D^{20} -81.6^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [34]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.79–1.88 (1H, м) и 1.93–2.04 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.17–2.26 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 3.43 (1H, д. т., *J* = 9.6, *J* = 7.4) и 3.55 (1H, д. д. д., *J* = 9.6, *J* = 7.4, *J* = 4.8, 5-CH<sub>2</sub>); 4.72 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 5.3, 2-CH); 7.62–7.70 (2H, м, H-6,7 нафтил); 7.85 (1H, д. д., *J* = 8.7, *J* = 1.8, H-8 нафтил); 7.92–7.94 (1H, м, H-5 нафтил); 7.99–8.01 (2H, м, H-3,4 нафтил); 8.45 (1H, д., *J* = 1.8, H-1 нафтил). Найдено, %: С 55.24; Н 4.26; N 4.46. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 55.64; Н 4.36; N 4.33.

***N*-(1-Нафтилсульфонил)-(S)-пролилхлорид (2c)**. 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, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.87–2.05 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.20–2.33 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 3.48–3.54 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub>); 4.84 (1H, д. д., *J* = 8.5, *J* = 4.2, 2-CH); 7.54–7.71 (3H, м, H-3,6,7 нафтил); 7.94 (1H, д., *J* = 8.2, H-4 нафтил); 8.10 (1H, д., *J* = 8.2, H-2 нафтил); 8.27 (1H, д. д., *J* = 7.3, *J* = 1.0, H-5 нафтил); 8.79 (1H, д., *J* = 8.7, H-8 нафтил). Найдено, %: С 55.94; Н 4.24; N 4.37; S 10.04. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 55.64; Н 4.36; N 4.33; S 9.90.

***N*-Метилсульфонил-(S)-пролилхлорид (2d)**. Выход 0.97 г (92%). Бесцветный порошок. Т. пл. 59–62 °С (гексан–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  $[\alpha]_D^{20} -67.4^\circ$  (*c* 1.0, PhH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.00–2.12 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.27–2.34 (1H, м) и 2.44 (1H, д. т. д., *J* = 13.3, *J* = 9.1, *J* = 7.2, 3-CH<sub>2</sub>); 3.02 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.48 (1H, д. д. д., *J* = 9.3, *J* = 7.4, *J* = 5.1) и 3.61 (1H, д. т., *J* = 9.3, *J* = 7.4, 5-CH<sub>2</sub>); 4.83 (1H, д. д., *J* = 9.0, *J* = 4.0, 2-CH). Найдено, %: С 34.20; Н 4.79; N 6.68. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 34.05; Н 4.76; N 6.62.

***N*-трет-Бутилсульфонил-(S)-пролилхлорид (2e)**. Выход 1.21 г (95%). Бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.41 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.97–2.07 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.23 (1H, д. д. т., *J* = 13.2, *J* = 6.4, *J* = 3.8) и 2.39 (1H, д. к., *J* = 13.2, *J* = 8.4, 3-CH<sub>2</sub>); 3.44–3.49 (1H, м) и 3.79 (1H, д. т., *J* = 9.7, *J* = 7.0, 5-CH<sub>2</sub>); 4.98 (1H, д. д., *J* = 8.4, *J* = 3.8, 2-CH).

**Хлорангидрид *N*-тозил-(S)-индолин-2-карбоновой кислоты (2f)**. Выход 1.61 г (96%). Бесцветный порошок. Т. пл. 123–125 °С.  $[\alpha]_D^{20} +71.1^\circ$  (*c* 0.94, PhH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.24 (1H, д. д., *J* = 16.7, *J* = 4.9) и 3.34 (1H, д. д., *J* = 16.7, *J* = 10.8, 3-CH<sub>2</sub>); 5.05 (1H, д. д., *J* = 10.8, *J* = 4.9, 2-CH); 7.02–7.11 (2H, м, H индолин); 7.23–7.26 (3H, м, H индолин, H Ts); 7.57–7.59 (1H, м, H индолин); 7.69 (2H, д., *J* = 8.2, H Ts). Найдено, %: С 57.15; Н 4.37; N 4.48. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено: С 57.23; Н 4.20; N 4.17.

**Хлорангидрид (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (2h)**. Раствор 0.20 г (1.72 ммоль) (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**1h**) в 1.5 мл (17.20 ммоль) оксалилхлорида перемешивают в атмосфере аргона в течение 20 ч, упаривают, сушат в вакууме. Выход 0.16 г (70%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.94–2.03 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.24 (1H, д. д. д. д., *J* = 13.1, *J* = 7.5, *J* = 6.7, *J* = 5.1) и 2.39 (1H, д. т. д., *J* = 13.1, *J* = 8.6, *J* = 7.0, 3-CH<sub>2</sub>); 4.00–4.07 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub>); 4.73 (1H, д. д., *J* = 8.6, *J* = 5.1, 2-CH).

**КР рацемических аминов 3a–c. Получение амидов 5–11** (общая методика). К раствору 1.0 ммоль амина **3a** в 5 мл растворителя (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в случае амидов **5–9a**, **11a**, PhMe в случае амида **10a**) или амина **3b,c** в 5 мл PhMe при температуре 20 °С добавляют раствор 0.5 ммоль хлорангидрида **2a–h** в 5 мл того же растворителя. (Для исследования КР используют 0.3 ммоль амина **3a–c** в 1.5 мл растворителя и 0.15 ммоль хлорангидрида **2a–h** в 1.5 мл того же растворителя). Через 6 ч перемешивания при 20 °С реакционную смесь промывают HCl (4 н. в случае амина **3a**, 1 н. в случае аминов **3b,c**; 2 × 4 мл), отделяя таким образом непрореагировавшие амины, обогащённые (S)-изомером. Органический слой, содержащий амиды **5–11**, промы-

вают насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл), H<sub>2</sub>O (2 × 5 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают. Диастереомеры амидов разделяют перекристаллизацией или флеш-хроматографией на силикагеле (элюент PhH–EtOAc).

Кислые водные растворы непрореагировавших аминов **3a–c** нейтрализуют Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 мл). Органический слой промывают H<sub>2</sub>O (2 × 5 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают.

**(3R,2'S)-3-Метил-N-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин ((R,S)-5a)**. Выход 116 мг (49%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 203–204 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –242° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): *de* > 99%,  $\tau_R$  9.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, д, *J* = 6.9, CH<sub>3</sub>); 1.64–1.73 (1H, м, 4-CH<sub>B</sub> пролин); 1.98–2.05 (2H, м, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>A</sub> пролин); 2.11–2.20 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 3.42–3.55 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.25 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 2.9) и 4.36 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 1.4, 2-CH<sub>2</sub>); 4.68 (1H, д. д, *J* = 8.3, *J* = 4.0, 2-CH пролин); 4.80–4.87 (1H, м, 3-CH); 6.79 (1H, т. д, *J* = 9.7, *J* = 8.2, H-6); 7.15–7.22 (1H, м, H-5); 7.59–7.71 (3H, м, H нафтил); 7.96–8.04 (3H, м, H нафтил); 8.15 (1H, с, H-1 нафтил). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м. д.: 2.5–2.6 (1F, м, F-8); 21.3–21.8 (1F, м, 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-Метил-N-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин ((S,S)-5a)**. Выход 12 мг (5%) после флеш-хроматографии (быстро выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 161–162 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  +90.0° (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): *de* 98.6%,  $\tau_R$  5.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, д, *J* = 6.9, CH<sub>3</sub>); 1.64–1.73 (1H, м) и 1.79–1.86 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub> пролин); 1.93–2.04 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub> пролин); 3.42 (1H, д. д. д, *J* = 13.1, *J* = 9.7, *J* = 6.2) и 3.44 (1H, д. д. д, *J* = 13.1, *J* = 9.8, *J* = 6.5, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.18 (1H, д. д, *J* = 11.0, *J* = 2.9) и 4.41 (1H, д. д, *J* = 11.0, *J* = 1.5, 2-CH<sub>2</sub>); 4.89 (1H, к. д. д, *J* = 6.9, *J* = 3.0, *J* = 1.6, 3-CH); 5.07 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 4.3, 2-CH пролин); 6.93 (1H, т. д, *J* = 9.8, *J* = 8.2, H-6); 7.56 (1H, д. д. д, *J* = 9.5, *J* = 5.3, *J* = 2.5, H-5); 7.63–7.71 (2H, м, H-6,7 нафтил); 7.85 (1H, д. д, *J* = 8.7, *J* = 1.8, H-3 нафтил); 8.01 (1H, д, *J* = 8.1, H нафтил); 8.09 (1H, д, *J* = 8.7, H-4 нафтил); 8.12 (1H, д, *J* = 8.0, H нафтил); 8.45 (1H, д, *J* = 1.8, H-1 нафтил). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м. д.: 2.3–2.4 (1F, м, F-8); 21.1–21.3 (1F, м, F-7). Найдено, %: C 60.85; H 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. Вычислено, %: C 61.01; H 4.69; F 8.04; N 5.93; S 6.79.

**(3R,2'S)-3-Метил-N-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин ((R,S)-5b)**. Выход 70 мг (32%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 178–179 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –324° (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): *de* > 99%,  $\tau_R$  11.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.15 (3H, д, *J* = 6.9, CH<sub>3</sub>); 1.59–1.68 (1H, м, 4-CH<sub>B</sub> пролин); 1.96–2.18 (3H, м, 3-CH<sub>2</sub> и 4-CH<sub>A</sub> пролин); 3.42 (1H, д. д. д, *J* = 9.7, *J* = 7.1, *J* = 6.0) и 3.52 (1H, д. т, *J* = 9.7, *J* = 6.6, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.19 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 1.8) и 4.23 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 2.8, 2-CH<sub>2</sub>); 4.71 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 4.3, 2-CH пролин); 4.79–4.87 (1H, м, 3-CH); 6.82 (1H, д. д. д, *J* = 8.2, *J* = 7.1, *J* = 1.3, H-7); 6.98 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 1.3, H-8); 7.16 (1H, д. д. д, *J* = 8.2, *J* = 7.1, *J* = 1.2, H-6); 7.21–7.26 (1H, м, H-5); 7.48–7.53 (1H, м, H нафтил); 7.61–7.70 (2H, м, H нафтил); 7.93–8.01 (3H, м, H нафтил); 8.06 (1H, с, H нафтил). Найдено, %: C 66.32; H 5.48; N 6.39; S 7.56. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 66.04; H 5.54; N 6.42; S 7.35.

**(2R,2'S)-2-Метил-N-[N'-(2-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((R,S)-5c)**. Выход 87 мг (40%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок. Т. пл. 215–216 °С.  $[\alpha]_D^{20}$  –358° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): *de* > 99%,  $\tau_R$  10.1 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.04 (3H, д, *J* = 6.5, CH<sub>3</sub>); 1.28–1.35 (1H, м, 3-CH<sub>B</sub>); 1.50–1.58 (1H, м, 4-CH<sub>B</sub> пролин); 1.95–2.08 (3H, м, 4-CH<sub>B</sub>, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>A</sub> пролин); 2.38 (1H, д. д. т, *J* = 13.0, *J* = 7.7, *J* = 5.3, 3-CH<sub>A</sub>); 2.66–2.70 (2H, м, 4-CH<sub>A</sub>, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 3.33–3.39 (1H, м) и 3.46–3.53 (1H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.38 (1H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 4.4, 2-CH пролин); 4.73 (1H, секстет, *J* = 6.8, 2-CH); 6.98 (1H, д, *J* = 7.8, H-5); 7.17 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.6, H-6); 7.28 (1H, т. д,

$J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H-7); 7.32 (1H, д. д.,  $J = 8.5$ ,  $J = 1.8$ , H нафтил); 7.35–7.37 (1H, м, H-8); 7.60–7.68 (2H, м, H нафтил); 7.87–7.93 (3H, м, H нафтил); 7.95–7.98 (1H, м, H нафтил). Найдено, %: С 69.26; Н 6.13; N 6.62; S 7.38.  $C_{25}H_{26}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.

**(2*S*,2'*S*)-2-Метил-*N*-[*N'*-(2-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*S,S*)-5c).** Выход 24 мг (11%) после флеш-хроматографии (быстро выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 144–146 °С.  $[\alpha]_D^{20} +192^\circ$  ( $c$  0.4,  $CHCl_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1):  $de > 99\%$ ,  $\tau_R$  7.1 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3H, д.,  $J = 6.6$ ,  $CH_3$ ); 1.23–1.30 (1H, м, 3- $CH_B$ ); 1.48–1.57 (3H, м, 3- $CH_B$  пролин, 4- $CH_2$  пролин); 1.81–1.90 (1H, м, 3- $CH_A$  пролин); 2.31 (1H, д. д. т.,  $J = 13.0$ ,  $J = 7.7$ ,  $J = 5.2$ , 3- $CH_A$ ); 2.42 (1H, д. д. д.,  $J = 15.0$ ,  $J = 10.0$ ,  $J = 5.2$ ) и 2.62 (1H, д. т.,  $J = 15.0$ ,  $J = 5.2$ , 4- $CH_2$ ); 3.38–3.47 (2H, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.64 (1H, секстет,  $J = 6.8$ , 2-CH); 4.97 (1H, д. д.,  $J = 7.7$ ,  $J = 4.5$ , 2-CH пролин); 7.18 (1H, т. д.,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.0$ , H-6); 7.23 (1H, д.,  $J = 7.7$ , H-5); 7.33 (1H, т.,  $J = 7.5$ , H-7); 7.52 (1H, д.,  $J = 7.8$ , H-8); 7.64–7.71 (2H, м, H-6,7 нафтил); 7.82 (1H, д. д.,  $J = 8.7$ ,  $J = 1.8$ , H-3 нафтил); 8.01 (1H, д.,  $J = 8.0$ , H нафтил); 8.08 (1H, д.,  $J = 8.7$ , H-4 нафтил); 8.13 (1H, д.,  $J = 7.8$ , H нафтил); 8.46 (1H, д.,  $J = 1.8$ , H-1 нафтил). Найдено, %: С 69.25; Н 6.01; N 6.44; S 7.64.  $C_{25}H_{26}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.

**(3*R*,2'*S*)-3-Метил-*N*-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*R,S*)-6a).** Выход 102 мг (43%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 146–149 °С.  $[\alpha]_D^{20} -203^\circ$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1):  $de > 99\%$ ,  $\tau_R$  12.8 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (3H, д.,  $J = 6.9$ ,  $CH_3$ ); 1.74–1.84 (1H, м, 4- $CH_B$  пролин); 1.99–2.09 (2H, м, 3- $CH_B$  пролин, 4- $CH_A$  пролин); 2.17–2.25 (1H, м, 3- $CH_A$  пролин); 3.48–3.57 (2H, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.08 (1H, д. д.,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.8$ ) и 4.36 (1H, д. д.,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.4$ , 2- $CH_2$ ); 4.72–4.77 (1H, м, 3-CH); 4.80 (1H, д. д.,  $J = 8.4$ ,  $J = 3.5$ , 2-CH пролин); 6.82 (1H, д. д. д.,  $J = 9.8$ ,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.2$ , H-6); 7.05–7.11 (1H, м, H-5); 7.52 (1H, т.,  $J = 7.8$ , H нафтил); 7.57–7.64 (2H, м, H нафтил); 7.96 (1H, д.,  $J = 7.7$ , H нафтил); 8.03–8.05 (1H, м, H нафтил); 8.18 (1H, д. м.,  $J = 8.2$ , H нафтил); 8.59 (1H, д.,  $J = 8.4$ , H нафтил). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.4–2.6 (1F, м, F-8); 21.2–21.5 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 61.09; Н 4.79; F 7.74; N 5.81; S 6.95.  $C_{24}H_{22}F_2N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 61.01; Н 4.69; F 8.04; N 5.93; S 6.79.

**(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S,S*)-6a).** Выход 14 мг (6%) после флеш-хроматографии (быстро выходящий диастереомер). Желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 66–69 °С.  $[\alpha]_D^{20} +39.1^\circ$  ( $c$  0.6,  $CHCl_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1):  $de$  98.4%,  $\tau_R$  7.4 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.14 (3H, д.,  $J = 6.9$ ,  $CH_3$ ); 1.75–1.83 (1H, м) и 1.84–1.89 (1H, м, 4- $CH_2$  пролин); 1.97–2.04 (1H, м) и 2.07–2.14 (1H, м, 3- $CH_2$  пролин); 3.44–3.49 (2H, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.11 (1H, д. д.,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.9$ ) и 4.38 (1H, д. д.,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$ , 2- $CH_2$ ); 4.83 (1H, к. д.,  $J = 6.9$ ,  $J = 2.9$ ,  $J = 1.5$ , 3-CH); 5.18 (1H, д. д.,  $J = 8.3$ ,  $J = 4.0$ , 2-CH пролин); 6.89 (1H, т. д.,  $J = 9.8$ ,  $J = 8.3$ , H-6); 7.50 (1H, д. д. д.,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.4$ ,  $J = 2.4$ , H-5); 7.61–7.68 (3H, м, H нафтил); 8.03–8.05 (1H, м, H нафтил); 8.18–8.21 (2H, м, H нафтил); 8.71 (1H, д. м.,  $J = 8.6$ , H нафтил). Спектр ЯМР  $^{19}F$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.36–2.48 (1F, м, F-8); 21.15–21.25 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 60.82; Н 4.95; N 5.59.  $C_{24}H_{22}F_2N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 61.01; Н 4.69; N 5.93.

**(3*R*,2'*S*)-3-Метил-*N*-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*R,S*)-6b).** Выход 68 мг (31%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 114–117 °С.  $[\alpha]_D^{20} -278^\circ$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1):  $de$  99%,  $\tau_R$  7.7 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.10 (3H, д.,  $J = 6.9$ ,  $CH_3$ ); 1.70–1.79 (1H, м, 4- $CH_B$  пролин); 2.01–2.12 (2H, м, 3- $CH_B$  пролин, 4- $CH_A$  пролин); 2.15–2.22 (1H, м, 3- $CH_A$  пролин); 3.44–3.58 (2H, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.07 (1H, д. д.,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.8$ ) и 4.15 (1H, д. д.,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.5$ , 2- $CH_2$ ); 4.71–4.78 (1H, м, 3-CH); 4.83 (1H, д. д.,  $J = 8.3$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин); 6.83 (1H, д. д. д.,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.4$ ,  $J = 1.4$ , H-6); 6.92 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.4$ , H-8); 7.11 (1H, д. д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.4$ ,  $J = 1.4$ , H-7); 7.14–7.18 (1H, м, H-5); 7.47 (1H, т,

$J = 7.8$ , Н нафтил); 7.53–7.62 (2Н, м, Н нафтил); 7.86–7.88 (1Н, м, Н нафтил); 8.00–8.03 (1Н, м, Н нафтил); 8.15 (1Н, д, м,  $J = 8.2$ , Н нафтил); 8.57 (1Н, д, м,  $J = 8.5$ , Н нафтил). Найдено, %: С 66.36; Н 5.54; N 6.18; S 7.55.  $C_{24}H_{24}N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 66.04; Н 5.54; N 6.42; S 7.35.

**3-Метил-*N*-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин (6b)** (смесь диастереомеров). Выход 70 мг (32%) после флеш-хроматографии. Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): (*R,S*)/(*S,S*) = 64:36;  $\tau_R$  (*S,S*)-**6b** 5.7 мин,  $\tau_R$  (*R,S*)-**6b** 7.7 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.10 (1.92Н, д,  $J = 6.9$ ,  $CH_3$  (*R,S*)); 1.11 (1.08Н, д,  $J = 6.9$ ,  $CH_3$  (*S,S*)); 1.70–1.85 (1.36Н, м, 4- $CH_B$  пролин (*R,S*), 4- $CH_2$  пролин (*S,S*)); 1.96–2.12 (2Н, м, 3- $CH_B$  пролин (*R,S*), 3- $CH_2$  пролин (*S,S*), 4- $CH_A$  пролин (*R,S*)); 2.15–2.22 (0.64Н, м, 3- $CH_A$  пролин (*R,S*)); 3.45–3.58 (2Н, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.03–4.08 (1Н, м, 2- $CH_B$ ); 4.15 (0.64Н, д, д,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.5$ , 2- $CH_A$  (*R,S*)); 4.19 (0.36Н, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$ , 2- $CH_A$  (*S,S*)); 4.71–4.80 (1Н, м, 3-CH); 4.83 (0.64Н, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 3.5$ , 2-CH пролин (*R,S*)); 5.23 (0.36Н, д, д,  $J = 7.8$ ,  $J = 4.0$ , 2-CH пролин (*S,S*)); 6.83 (0.64Н, д, д, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.4$ , Н-6 (*R,S*)); 6.85–6.94 (1.36Н, м, Н-6 (*S,S*), Н-8 (*S,S*), Н-8 (*R,S*)); 7.04–7.18 (1.64Н, м, Н-5 (*R,S*), Н-7 (*R,S*), Н-7 (*S,S*)); 7.45–7.69 (3.36Н, м, Н-5 (*S,S*), Н нафтил); 7.87 (0.64Н, д,  $J = 7.5$ , Н нафтил (*R,S*)); 8.00–8.06 (1Н, м, Н нафтил); 8.14–8.23 (1.36Н, м, Н нафтил); 8.57 (0.64Н, д,  $J = 8.4$ , Н нафтил (*R,S*)); 8.73 (0.36Н, д,  $J = 8.5$ , Н нафтил (*S,S*)). Найдено, %: С 68.32; Н 5.54; N 5.77.  $C_{24}H_{24}N_2O_4S \cdot 0.5C_6H_6$ . Вычислено, %: С 68.19; Н 5.72; N 5.89.

**(2*R*,2'*S*)-2-Метил-*N*-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*R,S*)-6c)**. Выход 80 мг (37%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 146–150 °С.  $[\alpha]_D^{20} -271^\circ$  (с 0.6,  $CHCl_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): *de* 98.2%,  $\tau_R$  7.7 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3Н, д,  $J = 6.5$ ,  $CH_3$ ); 1.25–1.32 (1Н, м, 3- $CH_B$ ); 1.58–1.65 (1Н, м, 4- $CH_B$  пролин); 2.00–2.11 (3Н, м, 3- $CH_2$  пролин, 4- $CH_A$  пролин); 2.30 (1Н, д, д, т,  $J = 13.0$ ,  $J = 7.6$ ,  $J = 5.4$ , 3- $CH_A$ ); 2.56 (1Н, д, д, д,  $J = 15.0$ ,  $J = 9.8$ ,  $J = 5.3$ ) и 2.62 (1Н, д, т,  $J = 15.0$ ,  $J = 5.4$ , 4- $CH_2$ ); 3.36–3.42 (1Н, м) и 3.49–3.54 (1Н, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.54 (1Н, д, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин); 4.67 (1Н, секстет,  $J = 6.9$ , 2-CH); 6.96 (1Н, д,  $J = 7.7$ , Н нафтил); 7.18 (1Н, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.5$ , Н-6); 7.23 (1Н, т, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.3$ , Н-7); 7.29 (1Н, д,  $J = 7.5$ , Н-5); 7.42 (1Н, т,  $J = 7.8$ , Н нафтил); 7.51 (1Н, д, д, д,  $J = 8.5$ ,  $J = 7.0$ ,  $J = 1.4$ , Н нафтил); 7.58 (1Н, д, д, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 7.0$ ,  $J = 1.4$ , Н нафтил); 7.71 (1Н, д,  $J = 7.5$ , Н-8); 7.99 (1Н, д, м,  $J = 8.2$ , Н-4 нафтил); 8.12 (1Н, д, м,  $J = 8.2$ , Н нафтил); 8.46 (1Н, д,  $J = 8.6$ , Н нафтил). Найдено, %: С 68.93; Н 5.94; N 6.36; S 7.54.  $C_{25}H_{26}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.

**2-Метил-*N*-[*N'*-(1-нафтилсульфонил)пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (6c)** (смесь диастереомеров). Выход 96 мг (44%) после флеш-хроматографии. Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): (*R,S*)/(*S,S*) = 52:48;  $\tau_R$  (*S,S*)-**6c** 6.6 мин,  $\tau_R$  (*R,S*)-**6c** 7.7 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.98 (1.44Н, д,  $J = 6.5$ ,  $CH_3$  (*S,S*)); 1.02 (1.56Н, д,  $J = 6.5$ ,  $CH_3$  (*R,S*)); 1.24–1.32 (1Н, м, 3- $CH_B$ ); 1.52–1.66 (1.96Н, м, 3- $CH_B$  пролин (*S,S*), 4- $CH_B$  пролин (*R,S*), 4- $CH_2$  пролин (*S,S*)); 1.85–1.92 (0.48Н, м, 3- $CH_A$  пролин (*S,S*)); 2.00–2.11 (1.56Н, м, 3- $CH_2$  пролин (*R,S*), 4- $CH_A$  пролин (*R,S*)); 2.25–2.34 (1Н, м, 3- $CH_A$ ); 2.38–2.46 (0.48Н, м, 4- $CH_B$  (*S,S*)); 2.53–2.65 (1.52Н, м, 4- $CH_2$  (*R,S*), 4- $CH_A$  (*S,S*)); 3.37–3.54 (2Н, м, 5- $CH_2$  пролин); 4.54 (0.52Н, д, д,  $J = 7.8$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин (*R,S*)); 4.58–4.71 (1Н, м, 2-CH); 5.13 (0.48Н, д, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 3.9$ , 2-CH пролин (*S,S*)); 6.96 (0.52Н, д,  $J = 8.0$ , Н нафтил (*R,S*)); 7.15–7.71 (7Н, м, Н Ar); 7.98–8.24 (2.48Н, м, Н нафтил); 8.46 (0.52Н, д,  $J = 8.6$ , Н нафтил (*R,S*)); 8.76 (0.48Н, д,  $J = 8.4$ , Н нафтил (*S,S*)). Найдено, %: С 69.13; Н 6.02; N 6.41; S 7.36.  $C_{25}H_{26}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 69.10; Н 6.03; N 6.45; S 7.38.

**(3*R*,2'*S*)-3-Метил-*N*-(*N'*-метилсульфонилпролил)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*R,S*)-7a)**. Выход 69 мг (38%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Желтоватый порошок. Т. пл. 73–77 °С.  $[\alpha]_D^{20} -178^\circ$  (с 1.2,  $CHCl_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 5:1): *de* > 99%,  $\tau_R$  16.8 мин. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.16 (3Н, д,  $J = 6.8$ , 3- $CH_3$ ); 1.92–2.09 (3Н, м, 3- $CH_B$  пролин, 4- $CH_2$  пролин); 2.31–2.40 (1Н, м, 3- $CH_A$  пролин); 2.87 (3Н, с,  $CH_3SO_2$ ); 3.39–3.47 (2Н, м,

5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.21 (1H, д. д,  $J = 11.0, J = 2.9$ ) и 4.35 (1H, д. д,  $J = 11.0, J = 1.4, 2\text{-CH}_2$ ); 4.71–4.76 (2H, м, 2-CH пролин, 3-CH); 6.88 (1H, д. д. д,  $J = 10.1, J = 9.6, J = 8.1, H-6$ ); 7.45–7.53 (1H, м, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 2.2–2.3 (1F, м, F-8); 21.0–21.1 (1F, м, F-7). Найдено,  $m/z$ : 361.1032 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 361.1028.

**3-Метил-*N*-[*N'*-метилсульфонил-(*S*)-пролил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин (7a)** (смесь диастереомеров). Выход 54 мг (30%) после флеш-хроматографии. Жёлтый аморфный порошок. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 5:1): (*R,S*)/(*S,S*) = 68:32; τ<sub>R</sub> (*S,S*)-7a 10.3 мин, τ<sub>R</sub> (*R,S*)-7a 16.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.14–1.18 (3H, м, 3-CH<sub>3</sub>); 1.85–2.09 (3H, м, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>2</sub> пролин); 2.15–2.24 (0.32H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин (*S,S*)); 2.31–2.40 (0.68H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин (*R,S*)); 2.87 (2.04H, с, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> (*R,S*)); 2.94 (0.96H, с, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> (*S,S*)); 3.39–3.47 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.12 (0.32H, д. д,  $J = 11.0, J = 2.9, 2\text{-CH}_B$  (*S,S*)); 4.21 (0.68H, д. д,  $J = 11.0, J = 2.9, 2\text{-CH}_B$  (*R,S*)); 4.34–4.39 (1H, м, 2-CH<sub>A</sub>); 4.71–4.76 (1.36H, м, 2-CH пролин (*R,S*), 3-CH (*R,S*)); 4.85 (0.32H, к. д. д,  $J = 6.8, J = 2.9, J = 1.4, 3\text{-CH}$  (*S,S*)); 4.99 (0.32H, д. д,  $J = 8.3, J = 4.4, 2\text{-CH}$  пролин (*S,S*)); 6.85–6.92 (1H, м, H-6); 7.47–7.53 (1H, м, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 2.2–2.3 (1F, м, F-8); 20.9–21.1 (1F, м, F-7). Найдено, %: C 50.00; H 5.17; F 10.37; N 7.73. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 49.99; H 5.03; F 10.54; N 7.77.

**(3*R,S*)-3-Метил-*N*-[*N'*-метилсульфонилпролил]-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*R,S*)-7b)**. Выход 71 мг (44%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 105–108 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –240° (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 100:8:2):  $de > 99\%$ , τ<sub>R</sub> 14.4 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (3H, д,  $J = 6.8, 3\text{-CH}_3$ ); 1.92–2.10 (3H, м, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>2</sub> пролин); 2.34–2.41 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 2.93 (3H, с, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 3.39–3.47 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.14 (1H, д. д,  $J = 10.9, J = 2.8$ ) и 4.19 (1H, д. д,  $J = 10.9, J = 1.7, 2\text{-CH}_2$ ); 4.68–4.72 (1H, м, 3-CH); 4.75 (1H, д. д,  $J = 8.4, J = 4.0, 2\text{-CH}$  пролин); 6.85–6.90 (2H, м, H-7,8); 7.05 (1H, д. д. д,  $J = 8.2, J = 7.3, J = 1.5, H-6$ ); 7.55–7.60 (1H, м, H-5). Найдено, %: C 55.54; H 6.28; N 8.45; S 9.92. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 55.54; H 6.21; N 8.64; S 9.88.

**(3*S,S*)-3-Метил-*N*-[*N'*-метилсульфонилпролил]-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S,S*)-7b)**. Выход 21 мг (13%) после флеш-хроматографии (быстро выходящий диастереомер). Желтоватый порошок. Т. пл. 48–54 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +95.9° (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 100:8:2):  $de > 99\%$ , τ<sub>R</sub> 9.0 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 (3H, д,  $J = 6.8, 3\text{-CH}_3$ ); 1.81–1.94 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub> пролин); 1.98–2.06 (1H, м) и 2.11–2.18 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 2.95 (3H, с, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 3.43 (2H, т,  $J = 6.8, 5\text{-CH}_2$  пролин); 4.07 (1H, д. д,  $J = 10.9, J = 3.0$ ) и 4.20 (1H, д. д,  $J = 10.9, J = 1.7, 2\text{-CH}_2$ ); 4.78 (1H, к. д. д,  $J = 6.8, J = 3.0, J = 1.7, 3\text{-CH}$ ); 5.03 (1H, д. д,  $J = 8.4, J = 4.4, 2\text{-CH}$  пролин); 6.85–6.91 (2H, м, H-7,8); 7.05 (1H, д. д. д,  $J = 8.2, J = 7.3, J = 1.5, H-6$ ); 7.63–7.67 (1H, м, H-5). Найдено, %: C 55.97; H 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. Вычислено, %: C 55.54; H 6.21; N 8.64; S 9.88.

**(2*R,S*)-2-Метил-*N*-[*N'*-метилсульфонилпролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*R,S*)-7c)**. Выход 27 мг (17%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 130–132 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –334° (с 0.5, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1):  $de > 99\%$ , τ<sub>R</sub> 11.2 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3H, д,  $J = 6.5, 2\text{-CH}_3$ ); 1.26–1.34 (1H, м, 3-CH<sub>B</sub>); 1.86–1.93 (1H, м, 4-CH<sub>B</sub> пролин); 2.07–2.15 (2H, м, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>A</sub> пролин); 2.27–2.35 (2H, м, 3-CH<sub>A</sub>, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 2.51–2.63 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 3.36 (1H, д. д. д,  $J = 9.2, J = 7.3, J = 5.7$ ) и 3.42 (1H, д. т,  $J = 9.2, J = 6.7, 5\text{-CH}_2$  пролин); 4.42 (1H, д. д,  $J = 8.3, J = 3.8, 2\text{-CH}$  пролин); 4.69 (1H, секстет,  $J = 6.8, 2\text{-CH}$ ); 7.12–7.23 (4H, м, H-5,6,7,8). Найдено, %: C 59.49; H 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. Вычислено, %: C 59.60; H 6.88; N 8.69; S 9.94.

**(2*S,S*)-2-Метил-*N*-[*N'*-метилсульфонилпролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*S,S*)-7c)**. Выход 13 мг (8%) после флеш-хроматографии (быстро выходящий диастереомер). Бледно-жёлтое масло. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +198° (с 0.5, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1):  $de 96.2\%$ , τ<sub>R</sub> 8.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3H, д,

$J = 6.6$ , 2-CH<sub>3</sub>); 1.26–1.34 (1H, м, 3-CH<sub>B</sub>); 1.57–1.63 (1H, м, 4-CH<sub>B</sub> пролин); 1.76–1.96 (3H, м, 3-CH<sub>2</sub> пролин, 4-CH<sub>A</sub> пролин); 2.30 (1H, д. д. т,  $J = 13.1$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 5.5$ , 3-CH<sub>A</sub>); 2.42–2.50 (1H, м) и 2.64 (1H, д. т,  $J = 15.0$ ,  $J = 5.4$ , 4-CH<sub>2</sub>); 2.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 3.35–3.43 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.68 (1H, д. кв,  $J = 7.5$ ,  $J = 6.6$ , 2-CH); 4.93 (1H, д. д,  $J = 8.2$ ,  $J = 4.2$ , 2-CH пролин); 7.15 (1H, т. д,  $J = 7.4$ ,  $J = 1.2$ , H-6); 7.20–7.24 (2H, м, H-5,7); 7.37–7.39 (1H, м, 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. Вычислено, %: С 59.60; Н 6.88; N 8.69; S 9.95.

**(3*R*,2'*S*)-*N*-[*N'*-трет-Бутилсульфонилпролил]-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*R*,*S*)-8а).** Выход 48 мг (24%) после перекристаллизации из EtOH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 162–164 °С.  $[\alpha]_D^{20} -172^\circ$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): *de* 99.4%,  $\tau_R$  13.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.15 (3H, д,  $J = 6.8$ , 3-CH<sub>3</sub>); 1.26 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.85–2.12 (3H, м, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>2</sub> пролин); 2.31–2.41 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 3.48–3.62 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.20 (1H, д. д,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.8$ ) и 4.34 (1H, д. д,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.4$ , 2-CH<sub>2</sub>); 4.72–4.78 (1H, м, 3-CH); 4.87 (1H, д. д,  $J = 8.2$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин); 6.87 (1H, д. д. д,  $J = 10.1$ ,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.2$ , H-6); 7.38–7.50 (1H, м, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.3–2.4 (1F, м, F-8); 20.9–21.2 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 53.66; Н 6.10; F 9.54; N 6.69; S 7.83. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 53.72; Н 6.01; F 9.44; N 6.96; S 7.97.

***N*-[*N'*-трет-Бутилсульфонил-(*S*)-пролил]-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин (8а)** (смесь диастереомеров). Выход 38 мг (19%) после флеш-хроматографии. Бесцветное масло. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): (*R*,*S*)/(*S*,*S*) = 65:35;  $\tau_R$  (*S*,*S*)-8а 7.0 мин,  $\tau_R$  (*R*,*S*)-8а 13.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13–1.16 (3H, м, 3-CH<sub>3</sub>); 1.26 (5.85H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*R*,*S*)); 1.32 (3.15H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*S*,*S*)); 1.78–2.25 (3.35H, м, 3-CH<sub>2</sub> пролин (*S*,*S*), 3-CH<sub>B</sub> пролин (*R*,*S*), 4-CH<sub>2</sub> пролин); 2.32–2.40 (0.65H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин (*R*,*S*)); 3.45–3.63 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.11 (0.35H, д. д,  $J = 11.1$ ,  $J = 2.9$ , 2-CH<sub>B</sub> (*S*,*S*)); 4.20 (0.65H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.8$ , 2-CH<sub>B</sub> (*R*,*S*)); 4.34 (0.65H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.4$ , 2-CH<sub>A</sub> (*R*,*S*)); 4.38 (0.35H, д. д,  $J = 11.1$ ,  $J = 1.5$ , 2-CH<sub>A</sub> (*S*,*S*)); 4.72–4.78 (0.65H, м, 3-CH (*R*,*S*)); 4.80–4.89 (1H, м, 3-CH (*S*,*S*), 2-CH пролин (*R*,*S*)); 5.10 (0.35H, д. д,  $J = 8.3$ ,  $J = 3.7$ , 2-CH пролин (*S*,*S*)); 6.84–6.93 (1H, м, H-6); 7.40–7.53 (1H, м, H-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м. д.: 2.3–2.5 (1F, м, F-8); 20.9–21.3 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 53.90; Н 6.19; F 9.63; N 6.73; S 8.21. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 53.72; Н 6.01; F 9.44; N 6.96; S 7.97.

**(3*R*,2'*S*)-*N*-[*N'*-трет-Бутилсульфонилпролил]-3-метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*R*,*S*)-8б).** Выход 59 мг (32%) после перекристаллизации из EtOH. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 109–110 °С.  $[\alpha]_D^{20} -190^\circ$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): *de* 98.2%,  $\tau_R$  8.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 (3H, д,  $J = 6.8$ , 3-CH<sub>3</sub>); 1.24 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.85–2.14 (3H, м, 3-CH<sub>B</sub> пролин, 4-CH<sub>2</sub> пролин); 2.32–2.41 (1H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин); 3.50–3.63 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.13 (1H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.8$ ) и 4.18 (1H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.8$ , 2-CH<sub>2</sub>); 4.67–4.75 (1H, м, 3-CH); 4.92 (1H, д. д,  $J = 8.4$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин); 6.83–6.90 (2H, м, H-7,8); 7.02–7.07 (1H, м, H-6); 7.48–7.57 (1H, м, H-5). Найдено, %: С 58.87; 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. Вычислено, %: С 58.99; Н 7.15; N 7.64; S 8.75.

***N*-[*N'*-трет-Бутилсульфонил-(*S*)-пролил]-3-метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин (8б)** (смесь диастереомеров). Выход 35 мг (19%) после флеш-хроматографии. Бесцветное масло. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1): (*R*,*S*)/(*S*,*S*) = 70:30;  $\tau_R$  (*S*,*S*)-8б 5.3 мин,  $\tau_R$  (*R*,*S*)-8б 8.3 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.10–1.16 (3H, м, 3-CH<sub>3</sub>); 1.24 (6.3H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*R*,*S*)); 1.33 (2.7H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*S*,*S*)); 1.73–2.15 (3.3H, м, 3-CH<sub>2</sub> пролин (*S*,*S*), 3-CH<sub>B</sub> пролин (*R*,*S*), 4-CH<sub>2</sub> пролин); 2.32–2.41 (0.7H, м, 3-CH<sub>A</sub> пролин (*R*,*S*)); 3.45–3.64 (2H, м, 5-CH<sub>2</sub> пролин); 4.06 (0.3H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 3.2$ , 2-CH<sub>B</sub> (*S*,*S*)); 4.12–4.23 (1.7H, м, 2-CH<sub>2</sub> (*R*,*S*), 2-CH<sub>A</sub> (*S*,*S*)); 4.67–4.75 (0.7H, м, 3-CH (*R*,*S*)); 4.75–4.82 (0.3H, м, 3-CH (*S*,*S*)); 4.92 (0.7H, д. д,  $J = 8.6$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин (*R*,*S*)); 5.17 (0.3H, д. д,  $J = 8.4$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH пролин (*S*,*S*)); 6.83–6.90 (2H, м, H-7,8); 7.03–7.07 (1H, м, H-6); 7.48–7.57 (0.7H, м, H-5 (*R*,*S*)); 7.61–7.64 (0.3H, м, 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. Вычислено, %: С 58.99; Н 7.15; N 7.64; S 8.75.

**(3R,2'S)-3-Метил-N-(N'-тозилиндолин-2-илкарбонил)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин ((R,S)-9a).** Выход 61 мг (25%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 169–170 °С.  $[\alpha]_D^{20} -141^\circ$  (с 0.82, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): *de* > 99%,  $\tau_R$  7.8 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, д, *J* = 6.9, 3-CH<sub>3</sub>); 2.33 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 3.14 (1H, д. д, *J* = 16.3, *J* = 5.8) и 3.51 (1H, д. д, *J* = 16.3, *J* = 10.5, 3-CH<sub>2</sub> индолин); 4.33 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 3.0) и 4.41 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 1.4, 2-CH<sub>2</sub>); 4.88–4.93 (1H, м, 3-CH); 5.25 (1H, д. д, *J* = 10.5, *J* = 5.8, 2-CH индолин); 6.91 (1H, д. д, *J* = 10.0, *J* = 9.5, *J* = 8.1, H-6); 6.98 (1H, т. д, *J* = 7.5, *J* = 1.0, H индолин); 7.13–7.19 (2H, м, H индолин); 7.26 (2H, д, *J* = 8.1, H Ts); 7.34–7.38 (2H, м, H-5, H индолин); 7.44 (2H, уш. д, *J* = 8.1, H Ts). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м. д.: 2.6–2.7 (1F, м, F-8); 21.7–22.0 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 61.95; Н 4.54; F 7.44; N 5.95; S 6.72. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 61.97; Н 4.58; F 7.84; N 5.78; S 6.62.

**(3R,2'S)-3-Метил-N-(N'-тозилиндолин-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин ((R,S)-9b).** Выход 90 мг (40%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный кристаллический порошок. Т. пл. 184–187 °С.  $[\alpha]_D^{20} -162^\circ$  (с 1.1, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): *de* 98.4%,  $\tau_R$  6.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, д, *J* = 6.7, 3-CH<sub>3</sub>); 2.30 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 3.16 (1H, д. д, *J* = 16.3, *J* = 6.3) и 3.52 (1H, д. д, *J* = 16.3, *J* = 10.4, 3-CH<sub>2</sub> индолин); 4.24 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 1.5) и 4.32 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 3.0, 2-CH<sub>2</sub>); 4.88–4.95 (1H, м, 3-CH); 5.23 (1H, д. д, *J* = 10.4, *J* = 6.3, 2-CH индолин); 6.91 (1H, д. д. д, *J* = 8.1, *J* = 7.4, *J* = 1.3, H индолин); 6.96–7.00 (2H, м, H индолин); 7.12–7.38 (9H, м, H Ar). Найдено, %: С 66.83; Н 5.30; N 6.33; S 7.10. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 66.95; Н 5.39; N 6.25; S 7.15.

**3-Метил-N-(N'-тозил-(S)-индолин-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин (9b)** (смесь диастереомеров). Выход 168 мг (12%) после флеш-хроматографии. Бесцветный аморфный порошок. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): (*R,S*)/(*S,S*) = 70:30;  $\tau_R$  (*S,S*)-9b 5.9 мин,  $\tau_R$  (*R,S*)-9b 6.9 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.17–1.20 (3H, м, 3-CH<sub>3</sub>); 2.30 (2.1H, с, ArCH<sub>3</sub> (*R,S*)); 2.34 (0.9H, с, ArCH<sub>3</sub> (*S,S*)); 2.93–2.97 (0.3H, м, 3-CH<sub>B</sub> индолин (*S,S*)); 3.16 (0.7H, д. д, *J* = 16.3, *J* = 6.3, 3-CH<sub>B</sub> индолин (*R,S*)); 3.28 (0.3H, д. д, *J* = 16.0, *J* = 10.8, 3-CH<sub>A</sub> индолин (*S,S*)); 3.52 (0.7H, д. д, *J* = 16.3, *J* = 10.5, 3-CH<sub>A</sub> индолин (*R,S*)); 4.18 (0.3H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 2.9, 2-CH<sub>B</sub> (*S,S*)); 4.22–4.27 (1H, м, 2-CH<sub>B</sub> (*R,S*), 2-CH<sub>A</sub> (*S,S*)); 4.32 (0.7H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 3.0, 2-CH<sub>A</sub> (*R,S*)); 4.80–4.85 (0.3H, м, 3-CH (*S,S*)); 4.88–4.95 (0.7H, м, 3-CH (*R,S*)); 5.23 (0.7H, д. д, *J* = 10.5, *J* = 6.3, 2-CH индолин (*R,S*)); 5.66 (0.3H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 4.8, 2-CH индолин (*S,S*)); 6.89–7.39 (11.1H, м, H Ar); 7.70–7.76 (0.9H, м, H Ar). Найдено, %: С 66.86; Н 5.19; N 6.26; S 7.15. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 66.95; Н 5.39; N 6.25; S 7.15.

**(2R,2'S)-2-Метил-N-(N'-тозилиндолин-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((R,S)-9c).** Выход 56 мг (25%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_D^{20} -184^\circ$  (с 0.7, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): *de* 95.6%,  $\tau_R$  10.6 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.09 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH<sub>3</sub>); 1.35 (1H, д. д. д, *J* = 13.0, *J* = 9.8, *J* = 7.3, *J* = 5.8) и 2.44 (1H, д. д. т, *J* = 13.0, *J* = 7.6, *J* = 5.3, 3-CH<sub>2</sub>); 2.27 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 2.63–2.78 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 3.19 (1H, д. д, *J* = 16.2, *J* = 6.6) и 3.38 (1H, д. д, *J* = 16.2, *J* = 10.3, 3-CH<sub>2</sub> индолин); 4.81 (1H, секстет, *J* = 6.9, 2-CH); 4.87 (1H, д. д, *J* = 10.3, *J* = 6.6, 2-CH индолин); 6.94–7.39 (12H, м, H Ar). Найдено, %: С 70.18; Н 5.99; N 6.17; S 7.03. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 69.93; Н 5.87; N 6.27; S 7.18.

**(3R,2'S)-3-Метил-4-(N'-метил-N'-тозилфенилаланил)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин ((R,S)-10a).** Выход 135 мг (54%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок, т. пл. 150–151 °С.  $[\alpha]_D^{20} -134^\circ$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 160:1): *de* > 99.5%,  $\tau_R$  10.7 мин. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, д, *J* = 6.8, 3-CH<sub>3</sub>); 2.37 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 2.74 (1H, д. д, *J* = 13.8, *J* = 7.0) и 3.24 (1H, д. д, *J* = 13.8, *J* = 8.0, CH<sub>2</sub>Ph); 2.95 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.71 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 2.7) и 4.22 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 1.3, 2-CH<sub>2</sub>); 4.62–4.67 (1H, м, 3-CH); 5.20 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 7.0, NCHCO); 6.80 (1H, т. д, *J* = 9.8, *J* = 8.0, H-6); 6.87–6.95 (1H, м,

H Ph); 7.12–7.14 (2H, м, H Ph); 7.20–7.29 (5H, м, H-5, H Ts, H Ph); 7.38 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ts). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.3–2.4 (1F, м, F-8); 21.5–21.7 (1F, м, F-7). Найдено, %: C 62.21; H 4.96; N 5.60; F 7.19; S 6.56.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.39; H 5.24; N 5.60; F 7.59; S 6.41.

**3-Метил-4-( $N'$ -метил- $N'$ -тозил-( $S$ )-фенилаланил)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин (10a)** (смесь диастереомеров). Выход 153 мг (61%) после флеш-хроматографии. Бесцветный порошок. Т. пл. 139–142 °С. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 160:1): ( $R,S$ )/( $S,S$ ) = 87:13;  $\tau_R$  ( $S,S$ )-**10a** 8.1 мин,  $\tau_R$  ( $R,S$ )-**10a** 10.7 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 (0.39H, д,  $J = 6.8$ , 3- $\text{CH}_3$  ( $S,S$ )); 1.12 (2.61H, д,  $J = 6.8$ , 3- $\text{CH}_3$  ( $R,S$ )); 2.37 (2.61H, с,  $\text{ArCH}_3$  ( $R,S$ )); 2.39 (0.39H, с,  $\text{ArCH}_3$  ( $S,S$ )); 2.60 (0.13H, д, д,  $J = 13.4$ ,  $J = 5.8$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин ( $S,S$ )); 2.74 (0.87H, д, д,  $J = 13.7$ ,  $J = 7.0$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин ( $R,S$ )); 2.95 (2.61H, с,  $\text{NCH}_3$  ( $R,S$ )); 3.00 (0.39H, с,  $\text{NCH}_3$  ( $S,S$ )); 3.08 (0.13H, д, д,  $J = 13.4$ ,  $J = 9.0$ , 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин ( $S,S$ )); 3.24 (0.87H, д, д,  $J = 13.7$ ,  $J = 8.0$ , 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин ( $R,S$ )); 3.72 (0.87H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.8$ , 2- $\text{CH}_B$  ( $R,S$ )); 3.87 (0.13H, уш. д,  $J = 11.0$ , 2- $\text{CH}_B$  ( $S,S$ )); 4.22 (0.87H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$ , 2- $\text{CH}_A$  ( $R,S$ )); 4.25 (0.13H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$ , 2- $\text{CH}_A$  ( $S,S$ )); 4.62–4.67 (0.87H, м, 3-CH ( $R,S$ )); 4.74–4.80 (0.13H, м, 3-CH ( $S,S$ )); 5.20 (0.87H, д, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{NCHCO}$  ( $R,S$ )); 5.24 (0.13H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 5.8$ ,  $\text{NCHCO}$  ( $S,S$ )); 6.80 (0.87H, т, д,  $J = 9.8$ ,  $J = 8.0$ , H-6 ( $R,S$ )); 6.86–6.99 (1.13H, м, H-6 ( $S,S$ ), H Ph); 7.12–7.40 (8.61H, м, H-5 ( $R,S$ ), H Ph, H Ts); 7.49–7.54 (0.13H, м, H-5 ( $S,S$ )); 7.63 (0.26H, д,  $J = 8.2$ , H Ts ( $S,S$ )). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.3–2.4 (0.87F, м, F-8 ( $R,S$ )); 2.6–2.7 (0.13F, м, F-8 ( $S,S$ )); 21.5–21.8 (1F, м, F-7). Найдено, %: C 62.20; H 5.15; N 5.56; S 6.53.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.39; H 5.24; N 5.60; S 6.41.

**3-Метил-4-( $N'$ -метил- $N'$ -тозил-( $S$ )-фенилаланил)-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин (10b)** (смесь диастереомеров). Выход 233 мг (80%) после флеш-хроматографии. Аморфный порошок. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 80:1): ( $R,S$ )/( $S,S$ ) = 45:55;  $\tau_R$  ( $S,S$ )-**10b** 5.6 мин,  $\tau_R$  ( $R,S$ )-**10b** 6.3 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 (1.65H, д,  $J = 6.8$ , 3- $\text{CH}_3$  ( $S,S$ )); 1.10 (1.35H, д,  $J = 6.8$ , 3- $\text{CH}_3$  ( $R,S$ )); 2.37 (1.35H, с,  $\text{ArCH}_3$  ( $R,S$ )); 2.38 (1.65H, с,  $\text{ArCH}_3$  ( $S,S$ )); 2.61 (0.55H, д, д,  $J = 13.5$ ,  $J = 6.6$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин ( $S,S$ )); 2.76 (0.45H, д, д,  $J = 13.9$ ,  $J = 7.1$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин ( $R,S$ )); 2.97 (1.35H, с,  $\text{NCH}_3$  ( $R,S$ )); 3.00 (1.65H, с,  $\text{NCH}_3$  ( $S,S$ )); 3.03 (0.55H, д, д,  $J = 13.5$ ,  $J = 8.5$ , 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин ( $S,S$ )); 3.25 (0.45H, д, д,  $J = 13.9$ ,  $J = 7.8$ , 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин ( $R,S$ )); 3.65 (0.45H, д, д,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.4$ , 2- $\text{CH}_B$  ( $R,S$ )); 3.82 (0.55H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 3.0$ , 2- $\text{CH}_B$  ( $S,S$ )); 4.04 (0.45H, д, д,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.6$ , 2- $\text{CH}_A$  ( $R,S$ )); 4.10 (0.55H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.7$ , 2- $\text{CH}_A$  ( $S,S$ )); 4.54–4.60 (0.45H, м, 3-CH ( $R,S$ )); 4.71 (0.55H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 3.0$ ,  $J = 1.7$ , 3-CH ( $S,S$ )); 5.25 (0.45H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{NCHCO}$  ( $R,S$ )); 5.30 (0.55H, уш. т,  $J = 7.8$ ,  $\text{NCHCO}$  ( $S,S$ )); 6.77–7.68 (13H, м, H Ar). Найдено, %: C 67.18; H 6.25; N 5.81; S 6.98.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 67.22; H 6.07; N 6.03; S 6.90.

**2-Метил- $N$ -( $N'$ -метил- $N'$ -тозил-( $S$ )-фенилаланил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (10c)** (смесь диастереомеров). Выход 104 мг (45%) после флеш-хроматографии. Аморфный порошок. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 1000:8:4): ( $R,S$ )/( $S,S$ ) = 50:50;  $\tau_R$  ( $R,S$ )-**10c** 6.5 мин,  $\tau_R$  ( $S,S$ )-**10c** 7.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.93 (1.5H, д,  $J = 6.5$ , 2- $\text{CH}_3$  ( $S,S$ )); 0.97 (1.5H, д,  $J = 6.5$ , 2- $\text{CH}_3$  ( $R,S$ )); 1.17–1.27 (1H, м, 3- $\text{CH}_B$ ); 2.08–2.21 (1.5H, м, 3- $\text{CH}_A$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин ( $S,S$ )); 2.34–2.40 (3.5H, м, 4- $\text{CH}_B$  ( $R,S$ ),  $\text{ArCH}_3$ ); 2.48–2.56 (1H, м, 4- $\text{CH}_A$  ( $R,S$ ), 4- $\text{CH}_B$  ( $S,S$ )); 2.59–2.65 (1H, м, 4- $\text{CH}_A$  ( $S,S$ ), 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин ( $S,S$ )); 2.71 (0.5H, д, д,  $J = 13.7$ ,  $J = 7.0$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин ( $R,S$ )); 2.90 (1.5H, с,  $\text{NCH}_3$  ( $R,S$ )); 3.03 (1.5H, с,  $\text{NCH}_3$  ( $S,S$ )); 3.29 (0.5H, д, д,  $J = 13.7$ ,  $J = 7.9$ , 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин ( $R,S$ )); 4.55–4.58 (1H, м, 2-CH); 5.05 (0.5H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCHCO}$  ( $R,S$ )); 5.32 (0.5H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCHCO}$  ( $S,S$ )); 6.47–7.49 (13H, м, H Ar). Найдено, %: C 70.03; H 6.54; N 6.06; S 6.86.  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 70.10; H 6.54; N 6.06; S 6.93.

**(3*R*,2'*S*)-3-Метил- $N$ -[тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин (( $R,S$ )-11a)**. Выход 46.1 мг (31%) после флеш-хроматографии (медленно выходящий диастереомер). Желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 69–72 °С.  $[\alpha]_D^{20} -38.5^\circ$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1):  $de > 99\%$ ,  $\tau_R$  11.7 мин.



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18 (3H, д,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.82–1.96 (2H, м, 4- $\text{CH}_2$  тетрагидрофуран); 2.04–2.11 (1H, м) и 2.19–2.25 (1H, м, 3- $\text{CH}_2$  тетрагидрофуран); 3.80 (1H, т. д.,  $J = 7.7$ ,  $J = 6.1$ ) и 3.85 (1H, т. д.,  $J = 7.7$ ,  $J = 6.7$ , 5- $\text{CH}_2$  тетрагидрофуран); 4.20 (1H, д. д.,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.8$ ) и 4.35 (1H, д. д.,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.6$ , 2- $\text{CH}_2$ ); 4.74 (1H, к. д. д.,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.6$ , 3-CH); 4.83 (1H, д. д.,  $J = 7.7$ ,  $J = 5.1$ , 2-CH тетрагидрофуран); 6.84 (1H, д. д. д.,  $J = 10.2$ ,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.2$ , H-6); 7.59 (1H, д. д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 5.5$ ,  $J = 2.6$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.8 (1F, д. д. д.,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.6$ , F-8); 20.3 (1F, д. д. д.,  $J = 21.0$ ,  $J = 10.2$ ,  $J = 5.5$ , F-7). Найдено, %: C 59.38; H 5.48; F 13.27; N 4.99.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 59.36; H 5.34; F 13.41; N 4.94.

**(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-[тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S,S*)-11a)**. Выход 25.3 мг (17%) после флеш-хроматографии (быстро выходящий диастереомер). Желтоватый кристаллический порошок. Т. пл. 82–85 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +137^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1):  $de$  99.0%,  $\tau_{\text{R}}$  6.2 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.14 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.82–1.90 (1H, м, 4- $\text{CH}_2$  тетрагидрофуран); 1.94–2.01 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$  тетрагидрофуран, 4- $\text{CH}_A$  тетрагидрофуран); 2.13–2.21 (1H, м, 3- $\text{CH}_A$  тетрагидрофуран); 3.80 (1H, т. д.,  $J = 7.8$ ,  $J = 5.6$ ) и 3.84 (д. т.,  $J = 7.8$ ,  $J = 6.7$ , 5- $\text{CH}_2$  тетрагидрофуран); 4.17 (1H, д. д.,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.9$ ) и 4.37 (1H, д. д.,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.5$ , 2- $\text{CH}_2$ ); 4.76 (1H, д. д.,  $J = 7.1$ ,  $J = 5.7$ , 2-CH тетрагидрофуран); 4.87 (1H, к. д. д.,  $J = 6.9$ ,  $J = 2.9$ ,  $J = 1.5$ , 3-CH); 6.87 (1H, д. д. д.,  $J = 10.1$ ,  $J = 9.6$ ,  $J = 8.2$ , H-6); 7.63 (1H, д. д. д.,  $J = 9.6$ ,  $J = 5.3$ ,  $J = 2.5$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.1 (1F, д. д. д.,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.5$ , F-8); 20.7 (1F, д. д. д.,  $J = 21.0$ ,  $J = 10.1$ ,  $J = 5.3$ , F-7). Найдено, %: C 59.64; H 5.47; F 13.30; N 4.96.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 59.36; H 5.34; F 13.41; N 4.94.

**(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-[*N'*-(2-нафтилсульфонил)пролил]-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S,S*)-5b)**. К раствору 149 мг (1 ммоль) амина (*S*)-3b и 149 мг (1 ммоль) *N,N*-диэтиланилина в 10 мл MeCN при 20 °С добавляют раствор 324 мг (1 ммоль) хлорангидрида 2b в 10 мл MeCN. Через 24 ч к реакционной смеси добавляют 10 мл PhH, раствор промывают 1 н. HCl (2 × 10 мл), насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл), 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 15 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 15 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Выход 275 мг (63%). Бесцветный порошок. Т. пл. 141–142 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +121^\circ$  ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 20:1):  $de$  98.6%,  $\tau_{\text{R}}$  6.8 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (3H, д,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.63–1.70 (1H, м) и 1.73–1.81 (1H, м, 4- $\text{CH}_2$  пролин); 1.87–2.00 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$  пролин); 3.42–3.47 (2H, м, 5- $\text{CH}_2$  пролин); 4.11 (1H, д. д.,  $J = 11.1$ ,  $J = 3.1$ ) и 4.23 (1H, д. д.,  $J = 11.1$ ,  $J = 1.7$ , 2- $\text{CH}_2$ ); 4.82 (1H, к. д. д.,  $J = 6.8$ ,  $J = 3.1$ ,  $J = 1.7$ , 3-CH); 5.12 (1H, д. д.,  $J = 8.1$ ,  $J = 4.2$ , 2-CH пролин); 6.88–6.95 (2H, м, H-7,8); 7.07 (1H, д. д. д.,  $J = 8.1$ ,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.2$ , H-6); 7.63–7.71 (3H, м, H-5, H нафтил); 7.85 (1H, д. д.,  $J = 8.6$ ,  $J = 1.9$ , H нафтил); 8.00–8.02 (1H, м, H нафтил); 8.08–8.13 (2H, м, H нафтил); 8.45–8.47 (1H, м, H нафтил). Найдено, %: C 65.99; H 5.58; N 6.31.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 66.04; H 5.54; N 6.42.

**(*S,S*)-Амиды 9a,c, 10b,c** (общая методика). К раствору 1.0 ммоль амина (*S*)-3a, (*S*)-3b или (*S*)-3c в 5 мл PhMe при 20 °С добавляют раствор 0.5 ммоль хлорангидрида 2f или 2g в 5 мл PhMe. Через 24 ч реакционную смесь промывают раствором HCl (4 н. в случае амина (*S*)-3a; 1 н. в случае аминов (*S*)-3b и (*S*)-3c) (2 × 5 мл); насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл); 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 15 мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают. Остаток очищают перекристаллизацией или флеш-хроматографией.

**(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-(*N'*-гозилиндолин-2-илкарбонил)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S,S*)-9a)**. Выход 180 мг (72%) после флеш-хроматографии. Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +112^\circ$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1):  $de > 99\%$ ,  $\tau_{\text{R}}$  6.4 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.22 (3H, д,  $J = 6.8$ , 3- $\text{CH}_3$ ); 2.35 (3H, с,  $\text{AgCH}_3$ ); 3.00 (1H, д. д.,  $J = 16.4$ ,  $J = 5.0$ ) и 3.36 (1H, д. д.,  $J = 16.4$ ,  $J = 11.0$ , 3- $\text{CH}_2$  индолин); 4.24 (1H, д. д.,  $J = 11.1$ ,  $J = 2.8$ ) и 4.43 (1H, д. д.,  $J = 11.1$ ,  $J = 1.5$ , 2- $\text{CH}_2$ ); 4.88 (1H, к. д. д.,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.5$ , 3-CH); 5.62 (1H, д. д.,  $J = 11.0$ ,  $J = 5.0$ , 2-CH индолин); 6.89–6.98 (2H, м, H-6, H Ag индолин); 7.11–7.17 (2H, м, H индолин);

7.25–7.27 (1H, м, Н индолин); 7.33–7.35 (2H, м, Н Ts); 7.74–7.76 (2H, м, Н Ts); 7.56 (1H, д. д. д,  $J = 9.5, J = 5.4, J = 2.5$ , H-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.3–2.4 (1F, м, F-8); 21.3–21.4 (1F, м, F-7). Найдено, %: С 61.99; Н 4.39; N 5.45; S 6.60.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 61.97; Н 4.58; N 5.78; S 6.62.

**(2*S*,2'*S*)-2-Метил-*N*-(*N'*-тозилиндолин-2-илкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((*S,S*)-9с).** Выход 134 мг (60%) после флеш-хроматографии. Бесцветный аморфный порошок.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +176^\circ$  ( $c$  0.63,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1):  $de$  97.8%,  $\tau_{\text{R}}$  9.5 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.08 (3H, д,  $J = 6.6$ , 2- $\text{CH}_3$ ); 1.29–1.38 (1H, м, 3- $\text{CH}_B$ ); 2.30–2.38 (4H, м,  $\text{ArCH}_3$ , 3- $\text{CH}_A$ ); 2.54 (1H, д. д. д,  $J = 15.4, J = 10.0, J = 5.3$ , 4- $\text{CH}_B$ ); 2.65–2.71 (2H, м, 4- $\text{CH}_A$ , 3- $\text{CH}_B$  индолин); 2.85–2.93 (1H, м, 3- $\text{CH}_A$  индолин); 4.68 (1H, секстет,  $J = 6.8$ , 2-CH); 5.51 (1H, д. д,  $J = 11.0, J = 4.7$ , 2-CH индолин); 6.92 (1H, т. д,  $J = 7.5, J = 1.2$ , H Ar); 7.03 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.13 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.20 (1H, т. д,  $J = 7.5, J = 1.2$ , H Ar); 7.25–7.33 (5H, м, H Ar); 7.48 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 7.68 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ts). Найдено, %: С 69.64; Н 5.86; N 6.13; S 7.04.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 69.93; Н 5.87; N 6.27; S 7.18.

**(3*S*,2'*S*)-3-Метил-4-(*N'*-метил-*N'*-тозилфенилаланил)-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S,S*)-10b).** Выход 167 мг (72%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. Бесцветный порошок, т. пл. 118–119 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.4^\circ$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 80:1):  $de > 99\%$ ,  $\tau_{\text{R}}$  5.6 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 (3H, д,  $J = 6.8$ , 3- $\text{CH}_3$ ); 2.38 (3H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 2.61 (1H, д. д,  $J = 13.5, J = 6.6$ ) и 3.03 (1H, д. д,  $J = 13.5, J = 9.1$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.00 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.82 (1H, д. д,  $J = 11.0, J = 2.9$ ) и 4.10 (1H, д. д,  $J = 11.0, J = 1.7$ , 2- $\text{CH}_2$ ); 4.71 (1H, к. д. д,  $J = 6.8, J = 2.9, J = 1.7$ , 3-CH); 5.30 (1H, уш. т,  $J = 7.3$ ,  $\text{NCHCO}$ ); 6.83 (1H, д. д,  $J = 8.2, J = 1.4$ , H-8); 6.90 (1H, д. д. д,  $J = 8.2, J = 7.2, J = 1.3$ , H-7); 6.92–6.97 (2H, м, H Ph); 7.07 (1H, д. д. д,  $J = 8.2, J = 7.2, J = 1.4$ , H-6); 7.11–7.18 (3H, м, H Ph); 7.35 (2H, д,  $J = 8.1$ , H Ts); 7.60 (2H, д,  $J = 8.1$ , H Ts); 7.66–7.69 (1H, д. д,  $J = 8.2, J = 1.3$ , H-5). Найдено, %: С 67.03; Н 6.40; N 5.70; S 6.89.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.22; Н 6.07; N 6.03; S 6.90.

**(2*S*,2'*S*)-2-Метил-*N*-(*N'*-метил-*N'*-тозилфенилаланил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((*S,S*)-10с).** Выход 134 мг (58%) после флеш-хроматографии. Бесцветный порошок. Т. пл. 105–107 °С.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +119^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 1000:8:4):  $de > 99.6\%$ ,  $\tau_{\text{R}}$  7.0 мин. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.93 (3H, д,  $J = 6.5$ , 2- $\text{CH}_3$ ); 1.17–1.25 (1H, м, 3- $\text{CH}_B$ ); 2.09–2.20 (2H, м, 3- $\text{CH}_A$ , 3- $\text{CH}_B$  фенилаланин); 2.35 (3H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 2.48–2.54 (1H, м, 4- $\text{CH}_B$ ); 2.59–2.65 (2H, м, 4- $\text{CH}_A$ , 3- $\text{CH}_A$  фенилаланин); 3.03 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 4.59 (1H, секстет,  $J = 6.8$ , 2-CH); 5.32 (1H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCHCO}$ ); 6.66 (2H, д,  $J = 7.3$ , H Ph); 7.03–7.31 (8H, м, H-5,6,7, H Ph, H Ts); 7.43 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-8); 7.49 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ts). Найдено,  $m/z$ : 463.2054  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 463.2050.

**Рентгеноструктурное исследование амидов (*R,S*)-5а, (*R,S*)-5с и (*R,S*)-7b** проведено на рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором по стандартной процедуре ( $\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Для анализа использованы кристаллы, полученные испарением растворов MeOH или 2-PrOH при комнатной температуре. Сбор и обработка данных осуществлены с использованием пакета программ CrysAlis [38]. Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнены с помощью программы SHELXL-97 [39] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Положение атомов водорода частично решено и уточнено независимо, частично включено в уточнение по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 987552, CCDC 987552, CCDC 987554 соответственно).

**Соединение (*R,S*)-5а** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ,  $M$  472.50). Размер кристалла 0.25×0.20×0.15 мм, бесцветная призма. Триклинная сингония,  $a$  6.8959(14),  $b$  7.831(2),  $c$  11.565(3) Å;  $\alpha$  103.74(4),  $\beta$  96.90(3),  $\gamma$  115.09(2)°;  $V$  531.8(2) Å<sup>3</sup>; пространственная группа  $P1$ ;  $Z$  1;  $d_{\text{выч}}$  1.475 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.206 мм<sup>-1</sup>;  $3.01 < \theta < 28.28$ . Комплектность для  $\theta \leq 25.50^\circ$  96.8%. Собрано 4075 отражений (2487 независимых,  $R_{\text{int}}$  0.0229), 1512 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ .  $S$  по  $F^2$  1.002. Окончательные факторы расходимости  $R_1(I > 2\sigma(I))$  0.0336,  $wR_2(I > 2\sigma(I))$  0.0609.  $R_1$  0.0698 (все данные),  $wR_2$  0.0647 (все данные).

**Соединение (R,S)-5c** ( $C_{25}H_{26}N_2O_3S$ ,  $M$  434.54). Размер кристалла 0.25×0.20×0.15 мм, бесцветная призма. Тригональная сингония,  $a$  10.2248(4),  $b$  10.2248(4),  $c$  18.2595(15) Å;  $\alpha$  90.00,  $\beta$  90.00,  $\gamma$  120.00°;  $V$  1653.21(16) Å<sup>3</sup>; пространственная группа  $P3_1$ ;  $Z$  3;  $d_{\text{выч}}$  1.309 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.176 мм<sup>-1</sup>;  $3.20 < \theta < 28.29$ . Комплектность для  $\theta \leq 28.29^\circ$  99.9%. Собрано 10798 отражений (5109 независимых,  $R_{\text{int}}$  0.0230), 3647 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ .  $S$  по  $F^2$  1.000. Окончательные факторы расходимости  $R_1(I > 2\sigma(I))$  0.0313,  $wR_2(I > 2\sigma(I))$  0.0524.  $R_1$  0.0524 (все данные),  $wR_2$  0.053 (все данные).

**Соединение (R,S)-7b** ( $C_{15}H_{20}N_2O_4S$ ,  $M$  324.39). Размер кристалла 0.24×0.19×0.12 мм, бесцветная призма. Орторомбическая сингония,  $a$  8.1623(4),  $b$  9.5289(8),  $c$  20.660(2) Å;  $\alpha$  90.00,  $\beta$  90.90,  $\gamma$  90.00°;  $V$  1606.9(2) Å<sup>3</sup>; пространственная группа  $P2_12_12_1$ ;  $Z$  4;  $d_{\text{выч}}$  1.341 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.221 мм<sup>-1</sup>;  $2.68 < \theta < 27.10$ . Комплектность для  $\theta \leq 26.00^\circ$  98.1%. Собрано 5837 отражений (3320 независимых,  $R_{\text{int}}$  0.0290), 1800 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ .  $S$  по  $F^2$  1.000. Окончательные факторы расходимости  $R_1(I > 2\sigma(I))$  0.0341,  $wR_2(I > 2\sigma(I))$  0.0564.  $R_1$  0.0753 (все данные),  $wR_2$  0.0591 (все данные).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 13-03-00674, 13-03-12188), Уральского отделения РАН (проект 12-П-3-1030), а также Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3656.2014.3).

Авторы выражают благодарность к. х. н. П. А. Слепухину за проведение рентгеноструктурного анализа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988).
2. M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 788 (2004).
3. C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 6012 (2011).
4. V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.*, 1471 (2012).
5. E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Chem. Rev.*, **111**, 3998 (2011).
6. W. Ding, M. Li, R. Dai, Y. Deng, *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 1376 (2012).
7. A. Hietanen, K. Lundell, L. T. Kanerva, A. Liljeblad, *ARKIVOC*, v, 60 (2012).
8. F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 14264 (2006).
9. M. Anstiss, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 4135 (2006).
10. M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 19698 (2011).
11. I. Kreituss, Y. Murakami, M. Binanzer, J. W. Bode, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 10660 (2012).
12. S.-Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.*, 8892 (2012).
13. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Chem. Commun.*, 43 (2000).
14. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Chem. Commun.*, 2684 (2001).
15. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 257 (2002).
16. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, A. N. Grishakov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 936 (2010).
17. G. L. Levit, D. A. Gruzdev, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 185 (2011).
18. Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, М. И. Кодесс, В. П. Краснов, *XTC*, 805 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 748 (2012).]
19. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 1640 (2012).
20. D. A. Gruzdev, E. N. Chulakov, G. L. Levit, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **24**, 1240 (2013).

21. V. N. Charushin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, M. H. Kim, H. S. Lee, Y. J. Park, K.-C. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2691 (1999).
22. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. N. Andreyeva, A. N. Grishakov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **12**, 27 (2002).
23. Е. Н. Чулаков, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, Л. Ш. Садретдинова В. П. Краснов, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 926 (2011). [*Russ. Chem. Bull.*, **60**, 948 (2011).]
24. Е. Н. Чулаков, Г. Л. Левит, А. А. Тумашов, Л. Ш. Садретдинова, В. П. Краснов, *ХГС*, 779 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 724 (2012).]
25. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, I. N. Andreeva, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1985 (2003).
26. Д. А. Груздев, С. А. Вакаров, Г. Л. Левит, В. П. Краснов, *ХГС*, 1936 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1795 (2014).]
27. Y. Kacem, A. Bouraoui, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, B. Ben Hassine, *C. R. Chim.*, **5**, 611 (2002).
28. C. B. Hudson, A. V. Robertson, *Aust. J. Chem.*, **20**, 1935 (1967).
29. S. Hanessian, X. Wang, *Synlett*, 2803 (2009).
30. S. Guttman, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 721 (1961).
31. E. N. Chulakov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, K. V. Kudryavtsev, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 1683 (2012).
32. I. Hayakawa, Y. Tanaka, T. Hiramitsu, Eur. Pat. Appl. 0047005.
33. W. Oldham, I. B. Johns, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3289 (1939).
34. R. Shimizu, T. Kakimoto, K. Ishii, Y. Fujimoto, H. Nishi, N. Tsumagari, *J. Chromatogr.*, **357**, 119 (1986).
35. E. Fischer, P. Bergell, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **35**, 3779 (1902).
36. T. Fujita, Y. Okuda, M. Yoshihara, T. Maeshima, *J. Macromol. Sci., Chem.*, **A25**, 327 (1988).
37. 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.*, **1433**, 188 (1999).
38. R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A51**, 887 (1995).
39. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

*Поступило 12.03.2014*