

УДК 547.426.25 + 541.632

НЕРАЦЕМИЧЕСКИЕ ДИМЕТИЛФЕНИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА В СИНТЕЗЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИНОПРОПАНОЛОВ

© 2019 г. З. А. Бредихина*, А. В. Куренков, А. А. Бредихин

ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН»,
420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова 8
*e-mail: zemfira@iopc.ru

Поступила в редакцию 27 декабря 2018 г.

После доработки 1 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Серия из шести нерацемических диметилзамещенных фениловых эфиров глицерина синтезирована асимметрическим дигидроксилированием аллиловых эфиров соответствующих фенолов. Присутствие *орто*-заместителя в исходном аллиловом эфире снижает (до *ее* 34%), а *мета*-заместителя повышает (до *ее* 86%) энантиоселективность реакции. Энантиомеры эфиров глицерина использованы в синтезе физиологически активных энантиочистых аминоспиртов и их производных.

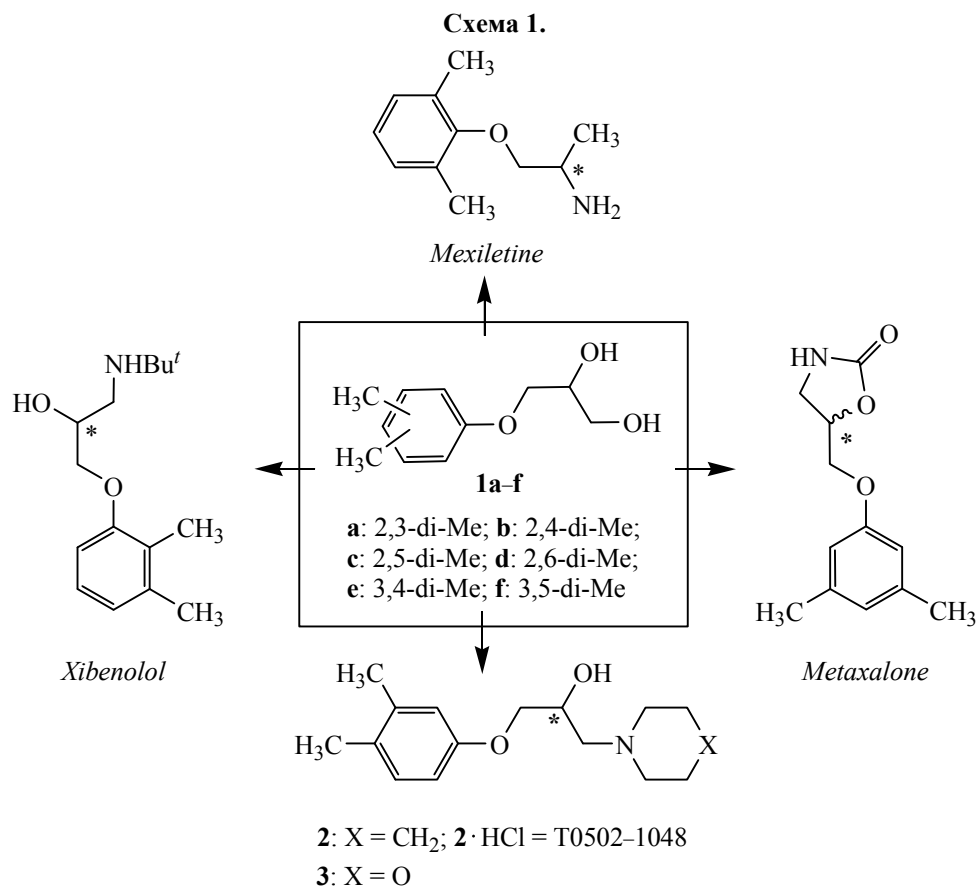
Ключевые слова: асимметрическое дигидроксилирование, эфиры глицерина, энантиочистые аминопропанолы.

DOI: 10.1134/S0514749219060144

С начала века среди новых лекарственных средств преобладают хиральные вещества, представленные единственным энантиомером [1], и это долговременная тенденция. Так в 2015 году на американский рынок были допущены 45 новых лекарственных средств, из которых 12 были сложными биологическими препаратами белковой и иной природы, а 33 являлись индивидуальными хиральными молекулами. Вся последняя группа, за единственным исключением, представлена чистыми энантиомерами [2]. Потребности фармакологии и медицинской химии побуждают расширять ассортимент доступных энантиочистых веществ, а также исследовать их свойства, сведения о которых во многих случаях отсутствуют или противоречивы.

Хиральные ароматические эфиры глицерина $\text{ArOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ сами по себе проявляют разнообразную биологическую активность [3–5], а также выступают синтетическими прекурсорами лекарственных субстанций с различной активностью [6–9]. Объектами настоящей работы выступают фениловые эфиры глицерина **1**, несущие две метильные группы в ароматическом кольце (схема 1).

Представители этого ряда использовались в синтезе энантиочистых лекарственных средств мексилетин [10], ксибенолол [11], метаксалон [12] (схема 1). Гидрохлорид аминопропанола **2** под шифром T0502–1048 описан как перспективный антагонист β_2 -адренорецепторов [13]. Кроме того, в патентной литературе имеются сведения о том, что стереоизомеры 1-(3,4-диметилфенокси)-3-(4-морфолинил)-2-пропанолов **3** проявили полезную (и различную для рацемата и индивидуальных энантиомеров) активность при терапии нейродегенеративных и нейромышечных расстройств, а также при триплетной атаксии (*Friedreich's ataxia*) [14]. Нерацемические 2,4-, 2,5- и 3,4-диметилфеноксипропан-1,2-диола **1b**, **1c**, **1e** не описаны в литературе. Оба энантиомера 3,5-дизамещенного диола **1f** были получены в ходе многостадийных синтезов из природного маннита [15]. Энантиомеры диолов **1a** и **1d** получены нами ранее спонтанным расщеплением рацематов при кристаллизации [10, 11, 16]. В связи с этим целью настоящей работы явилось единообразное получение индивидуальных энантиомеров диолов **1** асимметрическим дигидроксилированием аллиловых эфиров соответствующих фенолов, оценка достоинств и недостатков этого подхода, а также

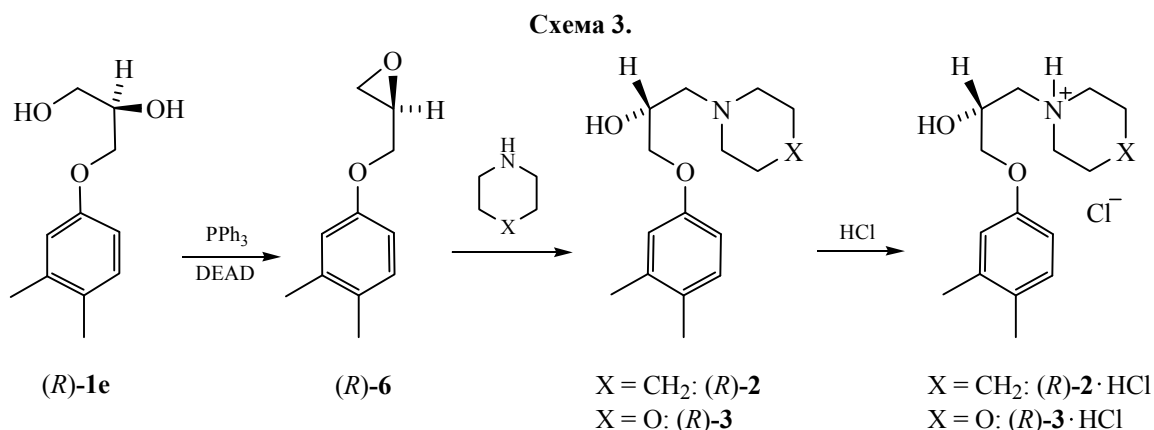
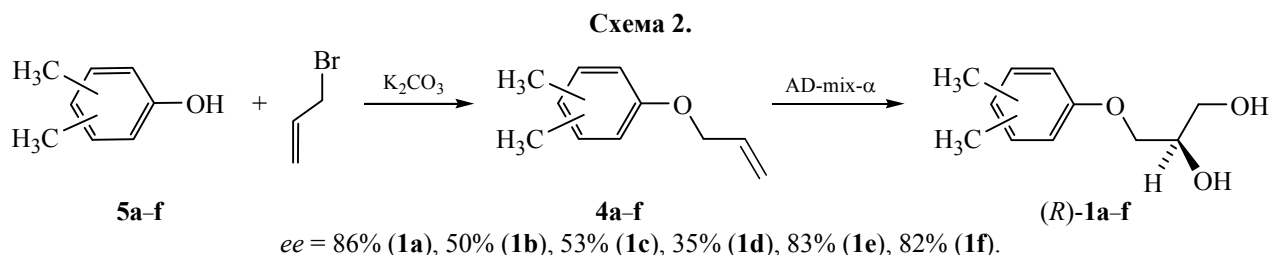


синтез энантиомерных практически полезных аминок спиртов с использованием диолов **1** в качестве прекурсоров.

Метод асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу (SAD) нашёл широкое применение в современной органической химии [17, 18], что в немалой степени связано с доступностью коммерческих реагентов AD-mix- α и AD-mix- β . В большинстве исследованных случаев дигидроксилирование аллиловых эфиров *para*-замещённых фенолов проходит с удовлетворительной энантиоселективностью (*ee* продуктов 89–95%). Наличие *ortho*-заместителя в исходном эфире снижает энантиоселективность (*ee* продуктов 28–63%, в том числе для диола (*S*)-**1d** 36% *ee* [19]). Считается так же, что использование в качестве реагента AD-mix- β приводит к продуктам с *S*-конфигурацией возникающего хирального центра, и наоборот, AD-mix- α порождает хиральный центр с *R*-конфигурацией; единственное известное исключение из этого правила связано с дигидроксилированием *ortho*-нитрофенилаллилового эфира [20].

Предшественники целевых соединений, эфиры **4a–f**, были получены с умеренными выходами (~50–70%) из соответствующих фенолов **5a–f** и бромистого аллила под действием основания K₂CO₃ (схема 2, буквенное обозначение характера замещения фенильного кольца общее со схемой 1). Наличие *ortho*-метильной группы в исходных аллиловых эфирах **4b–d** действительно приводит к снижению энантиоселективности процесса (35–53% *ee*, схема 2). В то же время дигидроксилирование соединений **4a**, **e**, **f** приводит к образованию соответствующих диолов с достаточно высокими значениями энантиомерного избытка (>80%). Возможно, это и не связано с полученным результатом, но во всех трёх последних соединениях присутствует *meta*-метильная группа. Заметим здесь же, что в процессе перекристаллизации все полученные диолы могут быть доведены до высокой степени энантиомерной чистоты.

Энантиомерные диолы **1a** и **1d** в лекарственные субстанции ксibenолол и метаксалон были превращены нами ранее [11, 12]. В данной работе для получения аминок спиртов **2** и **3** мы используем схему 3.



Арилоксипропандиолы сами по себе могут выступать прекурсорами аминоспиртов из семейства $\text{Ar-O-CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, хотя для этого их необходимо активировать путем превращения в циклические сульфиты [21, 22] или оксираны [19], последние имеют ряд преимуществ. Надёжным современным методом получения оксиранов из вицинальных диолов является внутримолекулярная этерификация диолов по Мицунобу [23]. На первой стадии для перевода диола **1e** в эпоксид **6** мы воспользовались этим подходом. Реакция протекает с небольшой потерей энантиомерной чистоты (с 99 до 96% *ee*). По аналогии с проведенными нами ранее подобными циклизациями [10, 11] мы полагаем, что первоначальная конфигурация хирального центра при этом сохраняется. Индивидуальные энантиомеры аминоспиртов (*R*)-**2** и (*R*)-**3** были получены кипячением эпоксида (*R*)-**6** с эквимолярным количеством пиперидина или морфолина в этаноле в присутствии каталитических количеств пиридина. Поскольку по данным патента [14] наибольшей физиологической активностью обладает энантиомер (*S*)-**3**, то по аналогичной схеме из диола (*S*)-**1e** мы получили энантиомерные аминоспирты (*S*)-**3** и (*S*)-**2**. На конечном этапе полученные аминоспирты **2** и **3** были переведены в гидрохлориды путем пропускания газообразного HCl через растворы оснований в ацетоне. Все полученные соединения полно охарактеризованы.

Заметим, что в литературе отсутствуют какие-либо характеристики энантиомеров гидрохлоридов аминов **2** и **3**, а имеющиеся сведения об удельном вращении основания **3** ошибочны: величина $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13.10$ (с 0.6, CHCl_3) приведена для обоих энантиомеров [14]. Наши данные, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +19.5$ (с 1.0, CHCl_3), *ee* 96% для (*R*)-**3** и $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -19.7$ (с 1.05, CHCl_3), *ee* 96% для (*S*)-**3** не согласуются с цитированным источником.

Таким образом, реакцию асимметрического дигидроксилирования диметилзамещенных фенолаллиловых эфиров целесообразно использовать в качестве источника хиральности в синтезе 3,4-, 3,5- и 2,3-диметилфеноксипропан-1,2-диолов, которые нашли применение в синтезе физиологически активных соединений. В случае 2,4-, 2,5- и 2,6-замещенных производных процесс протекает с низкой энантиоселективностью, и в этих случаях следует использовать альтернативные подходы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 [399.9 (^1H), 100.6 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 с сигналами растворителя в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры записывали на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr . Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 (концентрация *c* дана в г/100 мл).

Температуру плавления определяли на столике Voëtius и не корректировали. Элементный анализ проводили на CHN-анализаторе EuroVector EA3000. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (254 нм) (проявление с помощью УФ облучения, парами иода). ВЭЖХ анализ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20AD с УФ-детектором SPD-20A (λ 275 нм), колонки Chiralpak AD-RH (0.46×25 см), Chiralpak AS-H (0.46×25 см) или Chiralcel OD (0.46×25 см) фирмы Daicel, скорость потока элюента 1 мл/мин. Для калибровки при проведении анализов энантиомерного состава использовались соответствующие рацемические соединения. Рацемические диолы *rac-1a–f* получены из рацемического 3-хлорпропан-1,2-диола и соответствующего фенола по аналогии с опубликованной ранее методикой [10] и имели следующие т.пл.: 80–89°C (*rac-1a*) (81.5–90°C [16]), 91–93°C (*rac-1b*) (92–93°C [24]), 67–69°C (*rac-1c*) (69–70°C [25]), 50–52°C (*rac-1d*) (49–50°C [10]), 75–77°C (*rac-1e*) (75–76°C [25]), 65–66°C (*rac-1f*) (66–67°C [25]).

В работе использованы рацемический 3-хлорпропан-1,2-диол и замещенные фенолы производства Acros Organics; бромистый аллил – Alfa Aesar, AD-mix- α и AD-mix- β – Aldrich.

Общая методика получения арилаллиловых эфиров 4a–f. Суспензию 1.00 г (8.3 ммоль) соответствующего фенола 5a–f, 1.06 г (8.8 ммоль) аллилбромида и 1.21 г (8.8 ммоль) растертого плавного поташа в 13 мл безводного ацетона кипятили около 12 часов (мониторинг ТСХ, $R_f \sim 0.7$; элюент – гексан–этилацетат, 9:1). Реакционную смесь разбавляли 40 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Экстракт промывали 20 мл 1M водного раствора NaOH, сушили MgSO₄, растворитель отгоняли в вакууме. Маслообразный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент – гексан–этилацетат, 9:1–8:2).

1-(Аллилокси)-2,3-диметилбензол (4a). Выход 69%, n_D^{20} 1.5161. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 2.31 с (3H, CH₃), 4.56 д.т (2H, OCH₂, J 5.0, 1.6, 1.6 Гц), 5.30 д.д.д (1H, CH₂, J 10.6, 3.0, 1.5 Гц), 5.47 д.д.д (1H, CH₂, J 17.3, 3.4, 1.7 Гц), 6.07–6.16 м (1H, CH), 6.74 д (1H, 6'-H, J 8.2 Гц), 6.82 д (1H, 4'-H, J 7.5 Гц), 7.07 д (1H, 5'-H, J 7.9 Гц) (ср. [26]).

1-(Аллилокси)-2,4-диметилбензол (4b). Выход 52%, n_D^{20} 1.5125. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 2.26 с (3H, CH₃), 4.52 д.т (2H, OCH₂, J 5.0,

1.6, 1.6 Гц), 5.26 д.д.д (1H, CH₂, J 10.6, 3.0, 1.5 Гц), 5.42 д.д.д (1H, CH₂, J 17.3, 3.4, 1.7 Гц), 6.02–6.12 м (1H, CH), 6.72 д (1H, 3'-H, J 8.2 Гц), 6.92–6.96 м (2H, 5',6'-H) (ср. [27]).

1-(Аллилокси)-2,5-диметилбензол (4c). Выход 56%, n_D^{20} 1.5120. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 2.33 с (3H, CH₃), 4.54 д.т (2H, OCH₂, J 5.0, 1.6, 1.6 Гц), 5.28 д.д.д (1H, CH₂, J 10.6, 3.1, 1.5 Гц), 5.45 д.д.д (1H, CH₂, J 17.3, 3.3, 1.7 Гц), 6.05–6.14 м (1H, CH), 6.67 д.д (2H, 4',6'-H, J 18.3, 7.4 Гц), 7.03 д (1H, 3'-H, J 7.5 Гц) (ср. [28]).

1-(Аллилокси)-2,6-диметилбензол (4d). Выход 61%, n_D^{20} 1.5005. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.37 с (6H, CH₃), 4.38 д.т (2H, OCH₂, J 5.6, 1.5, 1.5 Гц), 5.33 д.д.д (1H, CH₂, J 10.4, 2.9, 1.4 Гц), 5.51 д.д.д (1H, CH₂, J 17.2, 3.3, 1.7 Гц), 6.24–6.14 м (1H, CH), 6.99 д.д (1H, 4'-H, J 8.2, 6.2 Гц), 7.08 д (2H, 3',5'-H, J 7.7 Гц).

1-(Аллилокси)-3,4-диметилбензол (4e). Выход 73%, n_D^{20} 1.5095. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.20 с (3H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 4.51 д.т (2H, OCH₂, J 5.3, 1.5, 1.5 Гц), 5.27 д.д.д (1H, CH₂, J 10.5, 2.9, 1.4 Гц), 5.40 д.д.д (1H, CH₂, J 17.3, 3.3, 1.6 Гц), 6.01–6.11 м (1H, CH), 6.66 д.д (1H, 6'-H, J 8.3, 2.7 Гц), 6.74 д (1H, 2'-H, J 2.6 Гц), 7.02 д (1H, 5'-H, J 8.3 Гц).

1-(Аллилокси)-3,5-диметилбензол (4f). Выход 71%, n_D^{20} 1.5110. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.30 с (6H, CH₃), 4.52 д.т (2H, OCH₂, J 5.3, 1.5, 1.5 Гц), 5.28 д.д.д (1H, CH₂, J 10.5, 2.9, 1.4 Гц), 5.42 д.д.д (1H, CH₂, J 17.3, 3.3, 1.7 Гц), 6.02–6.12 м (1H, CH), 6.57 с (2H, 2',6'-H), 6.62 т (1H, 4'-H, J 0.6 Гц) (ср. [28]).

Асимметрическое дигидроксилирование по Шарплессу (общая методика) [19]. К перемешиваемой суспензии 1.4 г AD-mix- α в 5 мл *t*-BuOH и 5 мл воды при 0°C добавляли 1 ммоль соответствующего арилаллилового эфира 4a–f. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 ч. Затем к смеси добавляли 1.5 г Na₂SO₃ и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные вытяжки промывали 20 мл рассола и сушили MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент – гексан–этилацетат, 8:2–4:6) и анализировали энантиомерный состав методом ВЭЖХ. Энантиомерную чистоту продуктов повышали перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат, 3:1.

(R)-3-(2,3-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол (R)-1a. Выход 0.15 г (77%), т.пл. 95–102°C, $[\alpha]_D^{20} +9.6$ (*c* 1.0, МТБЭ), *ee* 86.1% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 20°C; элюент – гексан–изопропанол, 4:1, t_R , мин: 8.9 (основной), 10.7 (минорный)]. После перекристаллизации т.пл. 102–103°C (т.пл. 101–102.5°C [16,11]), $[\alpha]_D^{20} +13.4$ (*c* 1.0, МТБЭ), $[\alpha]_D^{20} +1.4$ (*c* 1.0, EtOH), *ee* 99.3%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3267 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.99 уш.с (2H, OH), 2.16 с (3H, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 3.78 д.д (1H, CH₂OH, *J* 11.4, 5.5 Гц), 3.87 д.д (1H, CH₂OH, *J* 11.4, 3.9 Гц), 4.04 д (2H, OCH₂, *J* 5.3 Гц), 4.11–4.16 м (1H, CHOH), 6.72 д (1H, 6'-H, *J* 7.6 Гц), 6.81 д (1H, 4'-H, *J* 7.6 Гц), 7.05 т (1H, 5'-H, *J* 7.9 Гц).

(R)-3-(2,4-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол, (R)-1b. Выход после колоночной хроматографии 0.16 г (82%), т.пл. 90–93°C, $[\alpha]_D^{20} +5.0$ (*c* 1.0, МТБЭ), *ee* 50.5% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralpak AD-RH, 26°C, элюент – ацетонитрил–вода, 22.5:77.5, скорость потока элюента 0.4 мл/мин, t_R , мин: 25.0 (основной), 28.5 (минорный)]. После перекристаллизации т.пл. 103–104°C, $[\alpha]_D^{20} +0.9$ (*c* 1.0, EtOH), $[\alpha]_D^{20} +11.7$ (*c* 1.0, МТБЭ), *ee* 99.4%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3224 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.15 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 2.65 с (2H, OH), 3.72 д.д (1H, CH₂, *J* 11.5, 5.7 Гц), 3.80 д.д (1H, CH₂, *J* 11.5, 3.7 Гц), 3.96 д (2H, OCH₂, *J* 5.2 Гц), 4.04–4.09 м (1H, CHOH), 6.67 д (1H, 6'-H, *J* 8.1 Гц), 6.88–6.91 м (2H, 3',5'-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.1 (2'-CH₃), 20.4 (4'-CH₃), 63.9 (CH₂), 69.5 (OCH₂), 70.6 (CH), 111.4 (C^{6'}), 126.5 (C^{2'}), 127.1 (C^{5'}), 130.3 (C^{4'}), 131.7 (C^{3'}), 154.4 (C^{1'}). Найдено, %: C 67.52; H 8.14. C₁₁H₁₆O₃. Вычислено, %: C 67.32; H 8.22.

(R)-3-(2,5-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол, (R)-1c. Выход 0.15 г (77%), т.пл. 71–76°C, $[\alpha]_D^{20} +5.2$ (*c* 1.0, МТБЭ), *ee* 53.0% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralpak AS-H, 28°C, элюент – гексан–изопропанол, 9:1, t_R , мин: 10.7 (основной), 12.2 (минорный)]. После перекристаллизации т.пл. 80–82°C, $[\alpha]_D^{20} +0.9$ (*c* 1.1, EtOH), $[\alpha]_D^{20} +9.5$ (*c* 1.1, МТБЭ), *ee* 99.9%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3313 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.19 с (3H, CH₃), 2.31 с (3H, CH₃), 3.41 с (2H, OH), 3.77 д.д (1H, CH₂OH, *J* 11.5, 5.9 Гц), 3.86 д.д (1H, CH₂OH, *J* 11.5, 3.6 Гц), 4.01 д (2H, OCH₂, *J* 5.3 Гц), 4.10–4.15 м (1H, CHOH), 6.65 с (1H, 6'-H), 6.70 д (1H, 4'-H, *J* 7.5 Гц), 7.01 д (1H, 3'-H, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.8 (2'-CH₃), 21.3 (5'-CH₃), 63.9 (CH₂), 69.1 (OCH₂), 70.7 (CH), 112.3 (C^{6'}), 121.6 (C^{4'}), 123.5 (C^{2'}), 130.5 (C^{3'}), 136.8 (C^{5'}), 156.4 (C^{1'}). Найдено, %: C 67.20; H 8.34. C₁₁H₁₆O₃. Вычислено, %: C 67.32; H 8.22.

(R)-3-(2,6-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол (R)-1d. Выход 0.14 г (71%), т.пл. 53–66°C, $[\alpha]_D^{20} +1.4$ (*c* 1.0, МТБЭ), *ee* 35% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 20°C, элюент – гексан–изопропанол, 4:1, t_R , мин: 8.6 (минорный), 11.1 (основной)]. После перекристаллизации т.пл. 75–76°C (т.пл. 75–75.5°C [10]), $[\alpha]_D^{20} +5.6$ (*c* 1.0, МТБЭ), $[\alpha]_D^{20} -2.5$ (*c* 1.0, EtOH), *ee* 99.3%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3265 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.23 уш.с (2H, OH), 2.29 с (6H, CH₃), 3.79–3.91 м (4H, CH₂O, CH₂OH), 4.08–4.12 м (1H, CH), 6.94 д.д (1H, 4'-H, *J* 8.3, 6.5 Гц), 7.02 д (1H, 3',5'-H, *J* 7.3 Гц).

(R)-3-(3,4-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол, (R)-1e. Выход 0.17 г (87%), т.пл. 90–95°C, $[\alpha]_D^{20} -6.2$ (*c* 1.0, EtOH), *ee* 83% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 22°C, элюент – гексан–изопропанол, 4:1, t_R , мин: 9.4 (основной), 14.5 (минорный)]. После перекристаллизации т.пл. 96–98°C, $[\alpha]_D^{20} -7.7$ (*c* 1.0, EtOH), $[\alpha]_D^{20} +2.3$ (*c* 1.0, МТБЭ), $[\alpha]_D^{20} -2.9$ (*c* 1.1, CHCl₃), *ee* 99.7%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3227 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.19 с (3H, 4'-CH₃), 2.22 с (3H, 3'-CH₃), 2.72 с (2H, OH), 3.73 д.д (1H, CH₂OH, *J* 11.5, 5.6 Гц), 3.83 д.д (1H, CH₂OH, *J* 11.5, 3.8 Гц), 3.97–4.03 м (2H, OCH₂), 4.07–4.11 м (1H, CHOH), 6.65 д.д (1H, 6'-H, *J* 8.2, 2.7 Гц), 6.73 д (1H, 2'-H, *J* 2.7 Гц), 7.02 д (1H, 5'-H, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.8 (4'-CH₃), 20.0 (3'-CH₃), 63.8 (CH₂), 69.2 (OCH₂), 70.6 (CH), 111.5 (C^{6'}), 116.2 (C^{2'}), 129.2 (C^{4'}), 130.4 (C^{5'}), 137.8 (C^{3'}), 156.6 (C^{1'}). Найдено, %: C 67.18; H 8.45. C₁₁H₁₆O₃. Вычислено, %: C 67.32; H 8.22.

(S)-3-(3,4-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол, (S)-1e. Получали аналогично диолу (R)-1e с использованием AD-mix- β , выход 0.16 г (84%), т.пл. 90–95°C, $[\alpha]_D^{20} +5.6$ (*c* 1.2, EtOH), *ee* 89% [ВЭЖХ, t_R , мин: 9.0 (минорный), 13.4 (основной)]. После перекристаллизации т.пл. 96–97.5°C, $[\alpha]_D^{20} +6.7$ (*c* 1.0, EtOH), *ee* 99.5%. Найдено, %: C 67.20; H 8.05. C₁₁H₁₆O₃. Вычислено, %: C 67.32; H 8.22. Спектры ЯМР аналогичны спектрам для (R)-1e.

(R)-3-(3,5-Диметилфенокси)пропан-1,2-диол, (R)-1f. Выход 0.13 г (66%), т.пл. 66–69°C, $[\alpha]_D^{20} -6.1$ (*c* 1.0, EtOH), *ee* 81.9% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 22°C, элюент – гексан–изопропанол, 4:1, t_R , мин: 6.7 (основной), 9.3 (минорный)]. После перекристаллизации т.пл. 73–74°C (т.пл. 74.5–75.5°C [15]), $[\alpha]_D^{20} -7.8$ (*c* 1.0, EtOH), $[\alpha]_D^{20} +2.3$ (*c* 1.0, МТБЭ), $[\alpha]_D^{20} -4.4$ (*c* 1.1, CHCl₃), *ee* 99.9%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3260 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.28 с (6H, CH₃), 2.77 с (2H, OH), 3.73 д.д (1H,

CH_2OH , J 11.5, 5.6 Гц), 3.82 д.д (1H, CH_2OH , J 11.5, 3.6 Гц), 3.97–4.03 м (2H, OCH_2), 4.06–4.11 м (1H, CHOH), 6.55 с (2H, 2',6'-H), 6.64 с (1H, 4'-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.4 (3',5'- CH_3), 63.8 (CH_2), 69.2 (OCH_2), 70.4 (CH), 112.4 ($\text{C}^{2',6'}$), 123.1 ($\text{C}^{4'}$), 139.4 ($\text{C}^{3',5'}$), 158.5 ($\text{C}^{1'}$).

Внутримолекулярная этерификация по Мицунобу диолов 1e (общая методика). К перемешиваемому раствору 1.00 г (5.10 ммоль) диола **1e** и 1.61 г (6.12 ммоль) трифенилфосфина в 10 мл сухого ТГФ прикапывали в течение 5 мин раствор 1.07 г (6.12 ммоль) диэтилазодикарбоксилата в 10 мл ТГФ при 4°C в атмосфере аргона. Полученный раствор кипятили 24 ч, растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 0.125–0.25 мм, элюент – петролейный эфир–хлористый метилен–этилацетат, 9:2:1–8:2:1) и получали около 0.59 г (65%) оксирана **6** в виде масла. R_f 0.45 (петролейный эфир–хлористый метилен–этилацетат, 4:2:1).

(R)-2-[(3,4-Диметилфенокси)метил]оксиран, (R)-6. Получали из диола (*R*)-**1e**. Выход 0.59 г (65%), $[\alpha]_D^{20} -3.1$ (*c* 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{365}^{20} +2.1$ (*c* 1.0, CHCl_3); $[\alpha]_D^{20} -11.2$ (*c* 1.1, EtOH), $[\alpha]_{365}^{20} -24.3$ (*c* 1.1, EtOH); *ee* 95.2% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 25°C; элюент – гексан–изопропанол, 9:1, t_R , мин: 7.8 (основной), 10.0 (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 с (3H, 4'- CH_3), 2.29 с (3H, 3'- CH_3), 2.77 д.д (1H, CH_2 , J 5.1, 2.7 Гц), 2.91 д.д (1H, CH_2 , J 5.1, 4.3 Гц), 3.35–3.39 м (1H, CH), 3.97 д.д (1H, OCH_2 , J 11.1, 5.6 Гц), 4.21 д.д (1H, OCH_2 , J 11.1, 3.2 Гц), 6.72 д.д (1H, 6'-H, J 8.3, 2.7 Гц), 6.80 д (1H, 2'-H, J 2.6 Гц), 7.08 д (1H, 5'-H, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.7 (4'- CH_3), 19.9 (3'- CH_3), 44.6 (CH_2), 50.2 (CH), 68.8 (OCH_2), 111.6 ($\text{C}^{6'}$), 116.3 ($\text{C}^{2'}$), 129.1 ($\text{C}^{4'}$), 130.3 ($\text{C}^{5'}$), 137.7 ($\text{C}^{3'}$), 156.7 ($\text{C}^{1'}$) (ср. [14]).

(S)-2-[(3,4-Диметилфенокси)метил]оксиран, (S)-6. Получали из диола (*S*)-**1e**. Выход 0.50 г (55%), $[\alpha]_D^{20} +2.1$ (*c* 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{365}^{20} -2.7$ (*c* 1.0, CHCl_3); $[\alpha]_D^{20} +10.4$ (*c* 1.0, EtOH), $[\alpha]_{365}^{20} +23.1$ (*c* 1.0, EtOH); *ee* 95.9% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 25°C; элюент – гексан–изопропанол, 9:1, t_R , мин: 7.8 (минорный), 10.0 (основной)]. Спектры ЯМР аналогичны спектрам для (*R*)-**4**.

rac-2-[(3,4-Диметилфенокси)метил]оксиран, rac-6. Получали из диола *rac*-**1e**. Выход 0.54 г (60%).

Синтез аминспиртов 2 и 3 (общая методика). Перемешиваемый раствор 0.20 г (1.12 ммоль)

оксирана **6**, 1.12 ммоль соответствующего амина и каталитические количества пиридина в 10 мл этанола кипятили около 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (силикагель 0.125–0.25 мм, элюент – хлористый метилен–метанол, 100:3) и получали аминпропанол в виде масла с практически количественным выходом ($\geq 97\%$). Гидрохлорид соответствующего аминспирта получали пропусканием газообразного HCl в раствор основания в ацетоне с последующей перекристаллизацией выпавших солей из смеси метанол–этилацетат.

(R)-1-(3,4-Диметилфенокси)-3-пиперидинопропан-2-ол, (R)-2. Выход 0.27 г (92%). Получали из оксирана (*R*)-**6** и пиперидина. R_f 0.03 (CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} +27.4$ (*c* 1.1, CHCl_3), $[\alpha]_{365}^{20} +77.2$ (*c* 1.1, CHCl_3); $[\alpha]_D^{20} -1.2$ (*c* 1.1, EtOH), $[\alpha]_{365}^{20} -5.1$ (*c* 1.1, EtOH); *ee* 96% [хиральный ВЭЖХ анализ, колонка Chiralcel OD, 22°C; элюент – гексан–изопропанол–диэтиламин, 6:4:0.01, t_R , мин: 5.5 (основной), 7.0 (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47–1.51 м (2H, $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 1.59–1.66 м (4H, $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 2.21 с (3H, 4'- CH_3), 2.25 с (3H, 3'- CH_3), 2.37–2.43 м (2H, $\text{NCH}_{2\text{пипер}}$), 2.48–2.55 м (2H, NCH_2), 2.60–2.65 м (2H, $\text{NCH}_{2\text{пипер}}$), 3.85 с (1H, OH), 3.93–4.00 м (2H, OCH_2), 4.07–4.13 м (1H, CH), 6.70 д.д (1H, 6'-H, J 8.3, 2.6 Гц), 6.78 д (1H, 2'-H, J 2.6 Гц), 7.04 д (1H, 5'-H, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.7 (4'- CH_3), 19.9 (3'- CH_3), 24.2 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 26.0 (CH_2 , $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 54.7 (CH_2 , $\text{NCH}_{2\text{пипер}}$), 61.4 (NCH_2), 65.5 (CH), 70.6 (OCH_2), 111.4 ($\text{C}^{6'}$), 116.2 ($\text{C}^{2'}$), 128.6 ($\text{C}^{4'}$), 130.1 ($\text{C}^{5'}$), 137.4 ($\text{C}^{3'}$), 156.9 ($\text{C}^{1'}$). **Гидрохлорид (R)-1-(3,4-диметилфенокси)-3-пиперидинопропан-2-ола, (R)-2·HCl:** т.пл. 175–176°C; $[\alpha]_D^{20} +40.8$ (*c* 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{365}^{20} +129.3$ (*c* 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} +26.0$ (*c* 1.0, EtOH), $[\alpha]_{365}^{20} +78.2$ (*c* 1.0, EtOH); *ee* 99.7% [хиральный ВЭЖХ анализ, условия те же, что для (*R*)-**2**, t_R , мин: 5.5 (основной), 7.0 (минорный)]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3268 (OH), 2726, 2651, 2633, 2586, 2542 (NH^+). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39–1.48 м (1H, $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 1.84–1.87 м (3H, $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 2.16 с (3H, 4'- CH_3), 2.19 с (3H, 3'- CH_3), 2.24–2.36 м (2H, $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 2.72–2.88 м (2H, $\text{N}^+\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 3.14–3.27 м (2H, $\text{N}^+\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 3.67 д (2H, N^+CH_2 , J 9.6 Гц), 3.85 д.д (1H, OCH_2 , J 9.5, 7.9 Гц), 4.09 д.д (1H, OCH_2 , J 9.5, 4.6 Гц), 4.54–4.63 м (1H, CH), 5.44 уш. с (1H, OH), 6.59 д.д (1H, 6'-H, J 8.2, 2.5 Гц), 6.67 с (1H, 2'-H), 6.99 д.д (1H, 5'-H, J 8.2, 5.0 Гц), 11.25 уш. с (1H, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.9 (4'- CH_3), 20.1 (3'- CH_3), 22.0 ($\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 22.76 ($\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 22.83 ($\text{CH}_{2\text{пипер}}$), 54.2 (NCH_2), 56.0

(NCH₂пипер), 56.2 (NCH₂пипер), 62.6 (NCH₂пипер), 62.9 (NCH₂пипер), 64.4 (CH), 69.2 (OCH₂), 111.6 (C^{6'}), 116.1 (C^{2'}), 129.6 (C^{4'}), 130.5 (C^{5'}), 138.0 (C^{3'}), 156.2 (C^{1'}). Найдено, %: С 64.29; Н 8.94; N 4.45. C₁₆H₂₆ClNO₂. Вычислено, %: С 64.09; Н 8.74; N 4.67.

(S)-1-(3,4-Диметилфенокси)-3-пиперидинопропан-2-ол, (S)-2. Получали из оксирана (S)-6 и пиперидина. Выход 0.29 г (98%). $[\alpha]_D^{20} -26.9$ (с 1.0, CHCl₃), *ee* 95% [хиральный ВЭЖХ анализ, *t_R*, мин: 5.5 (минорный), 7.0 (основной)]. **Гидрохлорид (S)-1-(3,4-диметилфенокси)-3-пиперидинопропан-2-ола, (S)-2·HCl:** т.пл. 175.5–177.5°C; $[\alpha]_D^{20} -40.6$ (с 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_{365}^{20} -128.2$ (с 1.0, CHCl₃), *ee* 99.4% [хиральный ВЭЖХ анализ, *t_R*, мин: 5.5 (минорный), 7.0 (основной)]. Спектры ЯМР аналогичны спектрам для (R)-2·HCl.

rac-1-(3,4-Диметилфенокси)-3-пиперидинопропан-2-ол, rac-2. Получали из оксирана rac-6 и пиперидина. Выход 0.29 г (98%). (Т.пл. 75–77°C (водный этанол) [29]). **Гидрохлорид rac-1-(3,4-диметилфенокси)-3-пиперидинопропан-2-ола, rac-2·HCl:** т.пл. 171–174°C (т.пл. 171–173°C [29]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3234 (ОН), 2730, 2681, 2543 (NH⁺).

(R)-1-(3,4-Диметилфенокси)-3-морфолинопропан-2-ол, (R)-3. Получали из оксирана (R)-6 и морфолина. Выход 0.28 г (95%). *R_f* 0.03 (CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{20} +19.5$ (с 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_{365}^{20} +56.1$ (с 1.0, CHCl₃), $([\alpha]_D^{20} -13.10$ (с 0.6, CHCl₃ [14]); *ee* 96% [хиральный ВЭЖХ анализ, условия те же, что для (R)-2, *t_R*, мин: 7.2 (основной), 17.3 (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.21 с (3H, 4'-CH₃), 2.25 с (3H, 3'-CH₃), 2.47–2.52 м (2H, NCH₂морф), 2.54–2.61 м (2H, NCH₂), 2.65–2.70 м (2H, NCH₂морф), 3.21 с (1H, OH), 3.73–3.76 м (4H, OCH₂морф), 3.97 д (2H, OCH₂, *J* 5.0 Гц), 4.08–4.14 м (1H, CH), 6.68 д.д (1H, 6'-H, *J* 8.3, 2.7 Гц), 6.75 д (1H, 2'-H, *J* 2.5 Гц), 7.04 д (1H, 5'-H, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.9 (4'-CH₃), 20.1 (3'-CH₃), 54.0 (CH₂, NCH₂морф), 61.3 (NCH₂), 65.7 (CH), 67.1 (OCH₂морф), 70.4 (OCH₂), 111.6 (C^{6'}), 116.4 (C^{2'}), 129.1 (C^{4'}), 130.4 (C^{5'}), 137.8 (C^{3'}), 157.0 (C^{1'}) (ср. [14]). **Гидрохлорид (R)-1-(3,4-диметилфенокси)-3-морфолинопропан-2-ола, (R)-3·HCl:** т.пл. 169–171°C; $[\alpha]_D^{20} +35.2$ (с 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_{365}^{20} +112.2$ (с 1.0, CHCl₃); $[\alpha]_D^{20} +22.9$ (с 1.0, EtOH), $[\alpha]_{365}^{20} +68.1$ (с 1.0, EtOH); *ee* 99.9% [хиральный ВЭЖХ анализ, условия те же, что для (R)-2, *t_R*, мин: 7.3 (основной), 16.7 (минорный)]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3259 (ОН), 2731, 2644, 2596, 2469 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.17 с (3H, 4'-CH₃),

2.21 с (3H, 3'-CH₃), 2.97–3.05 м (2H, N⁺CH₂морф, *J* 14.1 Гц), 3.29 д (2H, N⁺CH₂, *J* 6.2 Гц), 3.71 д.д (2H, N⁺CH₂морф, *J* 22.3, 12.0 Гц), 3.89 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.6, 7.3 Гц), 3.93–3.99 м (2H, OCH₂морф), 4.09 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.6, 4.6 Гц), 4.28 т (2H, OCH₂морф, *J* 12.8 Гц), 4.65–4.71 м (1H, CH), 5.23 уш.с (1H, OH), 6.60 д.д (1H, 6'-H, *J* 8.3, 2.7 Гц), 6.68 д (1H, 2'-H, *J* 2.5 Гц), 7.00 д (1H, 5'-H, *J* 8.3 Гц), 12.02 уш.с (1H, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.9 (4'-CH₃), 20.1 (3'-CH₃), 52.9 (NCH₂морф), 54.5 (NCH₂морф), 62.6 (NCH₂), 63.8 (OCH₂морф), 63.9 (OCH₂морф), 64.2 (CH), 69.3 (OCH₂), 111.6 (C^{6'}), 116.2 (C^{2'}), 129.7 (C^{4'}), 130.6 (C^{5'}), 138.1 (C^{3'}), 156.2 (C^{1'}). Найдено, %: С 60.08; Н 8.23; N 4.58. C₁₅H₂₄ClNO₃. Вычислено, %: С 59.69; Н 8.02; N 4.64.

(S)-1-(3,4-Диметилфенокси)-3-морфолинопропан-2-ол, (S)-3. Выход 0.29 г (97%). $[\alpha]_D^{20} -19.7$ (с 1.05, CHCl₃), $[\alpha]_{365}^{20} -56.6$ (с 1.05, CHCl₃), $([\alpha]_D^{20} -13.10$ (с 0.5, CHCl₃ [14]); *ee* 96% [хиральный ВЭЖХ анализ, условия те же, что для (R)-2, *t_R*, мин: 7.2 (минорный), 17.3 (основной)]. **Гидрохлорид (S)-1-(3,4-диметилфенокси)-3-морфолинопропан-2-ола, (S)-3·HCl:** т.пл. 168–171°C; $[\alpha]_D^{20} -35.0$ (с 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_{365}^{20} -111.5$ (с 1.0, CHCl₃); $[\alpha]_D^{20} -23.3$ (с 1.0, EtOH), $[\alpha]_{365}^{20} -70.4$ (с 1.0, EtOH); *ee* 99% [хиральный ВЭЖХ анализ, условия те же, что для (R)-2, *t_R*, мин: 7.3 (минорный), 16.7 (основной)]. Спектральные характеристики такие же, как для (R)-3·HCl.

rac-1-(3,4-Диметилфенокси)-3-морфолинопропан-2-ол, rac-3. Выход 0.29 г (97%). Получали из оксирана rac-6 и морфолина. **Гидрохлорид rac-1-(3,4-диметилфенокси)-3-морфолинопропан-2-ола, rac-3·HCl:** т.пл. 148–151°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3229 (ОН), 2735, 2695, 2596, 2465 (NH⁺). Спектры ЯМР аналогичны спектрам для (R)-3·HCl.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murakami H. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 269, 273. doi 10.1007/s128_2006_072

2. Calcaterra A., D'Acquarica I. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 323. doi 10.1016/j.jpba.2017.07.008
3. Berger F.M., Hubbard C.V., Ludwig B.J. *Appl. Microbiol.* **1953**, *1*, 146. PMID 13041188
4. Hansch C., Lien E.J. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 653. doi 10.1021/jm00290a001
5. The Merck Index. 14th ed. Ed. M J.O'Neil. Merck and Co. Inc.: Whitehouse Station, NJ, USA, **2006**; entries 2178(a), 4555(b), 5850(c).
6. Agustian J., Kamaruddin A.H., Bhatia S. *Process Biochem.* **2010**, *45*, 1587. doi 10.1016/j.procbio.2010.06.022
7. Saddique F.A., Zahoor A.F., Yousaf M., Irfan M., Ahmad M., Mansha A., Khan Z.A., Naqvi S.A.R. *Turk. J. Chem.* **2016**, *40*, 193. doi 10.3906/kim-1504-65
8. Bredikhin A.A., Bredikhina Z.A. *Chem. Eng. Technol.* **2017**, *40*, 1211. doi 10.1002/ceat.201600649
9. Campo C., Llama E.F., Bermudez J.L., Sinisterra J.V. *Biocatal. Biotransform.* **2001**, *19*, 163. doi 10.3109/10242420109105262
10. Bredikhina Z.A., Kurenkov A.V., Krivolapov D.B., Bredikhin A.A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2015**, *26*, 577. doi 10.1016/j.tetasy.2015.04.005
11. Bredikhin A.A., Bredikhina Z.A., Kurenkov A.V., Gubaidullin A.T. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2017**, *28*, 1359. doi 10.1016/j.tetasy.2017.08.013
12. Bredikhin A.A., Zakharychev D.V., Gubaidullin A.T., Bredikhina Z.A. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 6627. doi 10.1021/acs.cgd.8b00874
13. Hothersall J.D., Black J., Caddick S., Vinter J.G., Tinker A., Baker J.R. *Brit. J. Pharmacol.* **2011**, *164*, 317. doi 10.1111/j.1476-5381.2011.01269.x
14. Araujo N., Ferreira da Silva A., Qing Y., Lifino M., Russell A.J., Small B., Wade-Martins R., Wynne G.M. Междунар. заявка WO 2015/004485 A1. **2015**.
15. Nelson W. L., Wennerstrom J. E., Sankar S.R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1006. doi 10.1021/jo00426a016
16. Bredikhin A.A., Zakharychev D.V., Bredikhina Z.A., Kurenkov A.V., Krivolapov D.B., Gubaidullin A.T. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 4196. doi 10.1021/acs.cgd.7b00510
17. Zaitsev A.B., Adolfsson H. *Synthesis.* **2006**, *11*, 1725. doi 10.1055/s-2006-942378
18. Heravi M.M., Zadsirjan V., Esfandyari M., Lashaki T.B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2017**, *28*, 987. doi 10.1016/j.tetasy.2017.07.004
19. Wang Z.M., Zhang X.L., Sharpless K.B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2267. doi 10.1016/S0040-4039(00)77590-3
20. Bredikhina Z.A., Kurenkov A.V., Antonovich O.A., Pashagin A.V., Bredikhin A.A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2014**, *25*, 1015. doi 10.1016/j.tetasy.2014.05.008
21. Byun H.S., He L.L., Bittman R. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 7051. doi 10.1016/s0040-4020(00)00494-4
22. Бредихина З.А., Савельев Д.В., Бредихин А.А. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 233. [Bredikhina Z.A., Savel'ev D.V., Bredikhin A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 213.] doi 10.1023/A:1015561532507
23. Swamy K.C.K., Kumar N.N.B., Balaraman E., Kumar K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551. doi 10.1021/cr800278z
24. Ludwig, B.J., West W.A., Currie W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1935. doi 10.1021/ja01128a019
25. Yale H.L., Pribyl E.J., Braker W., Bergeim F.H., Lott W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3710. doi 10.1021/ja01164a107
26. Sayyed I.A., Thakur V.V., Nikalje M.D., Dewkar, G.K., Kotkar S.P., Sudalai A. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 2831. doi 10.1016/j.tet.2005.01.074
27. Polaske N.W., Szalai M.L., Shanahan C.S., McGrath D.V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4944. doi 10.1021/ol102081q
28. Trivedi R., Tunge J.A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5650. doi 10.1021/ol902291z
29. Clark R.J., Isaacs A., Walker J. *Brit. J. Pharmacol.* **1958**, *13*, 424. doi 10.1111/j.1476-5381.1958.tb00233.x

Non-Racemic Dimethylphenyl Ethers of Glycerol in the Synthesis of Physiologically Active Aminopropanols

Z. A. Bredikhina*, A. V. Kurenkov, and A. A. Bredikhin

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
RAS, 420088, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Akademika Arbuzova 8*

**e-mail: zemfira@iopc.ru*

Received December 27, 2018; revised March 1, 2019; accepted March 15, 2019

A series of six non-racemic dimethyl-substituted phenyl ethers of glycerol was synthesized by asymmetric dihydroxylation of the allyl ethers of the corresponding phenols. The presence of an *ortho*-substituent in the initial allyl ether reduces (to 34% *ee*), and the *meta*-substituent increases (to 86% *ee*) the enantioselectivity of the reaction. The enantiomeric glycerol ethers were used in the synthesis of physiologically active enantiopure amino alcohols and their derivatives.

Keywords: asymmetric dihydroxylation, glycerol ethers, enantiopure aminopropanols