

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ *орто*-(1-ЦИКЛОАЛКЕНИЛ)АНИЛИНОВ: III.¹ СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 4*H*-3,1-БЕНЗОКСАЗИНОВ НА ОСНОВЕ α -АМИНОКИСЛОТ

© 2020 г. Ш. М. Салихов^{a, *}, Р. Р. Зарипов^{b, **}, И. Б. Абдрахманов^a

^a ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: Salikhov@anrb.ru

^b ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»,
450001, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. 50-летия Октября 34
**e-mail: zramil87@mail.ru

Поступила в редакцию 08 июня 2020 г.

После доработки 19 июня 2020 г.

Принята к публикации 26 июня 2020 г.

Предлагается новый подход синтеза оптически активных 4*H*-3,1-бензоксазинов на основе α -аминокислот. Образованию целевых продуктов предшествуют реакция взаимодействия *орто*-(циклопент-1-енил)-анилина и *N*-Вос-(*R*)-аминокислот, снятие *N*-защитной группы и гетероциклизация действием HCl(_г).

Ключевые слова: бензоксазины, *орто*-(циклопент-1-енил)анилин, α -аминокислоты, внутримолекулярная гетероциклизация.

DOI: 10.31857/S0514749220090189

Известно, что гетероциклические бензоксазины проявляют различные виды фармакологической и биологической активности [1–6]. Они применяются в медицине в качестве противосудорожных и противовирусных препаратов, проявляют транквилизирующее, анальгетическое, спазмолитическое, седативное действие, при низкой токсичности [7–11]. Ранее нами был разработан простой метод синтеза 3,1-бензоксазинов и 3,1-бензотиазинов на основе *о*-(циклопент-1-енил)анилина **1** – продукта amino-перегруппировки Кляйзена и подробно изучен механизм образования таких продуктов в газовой и конденсированной фазе [12–18].

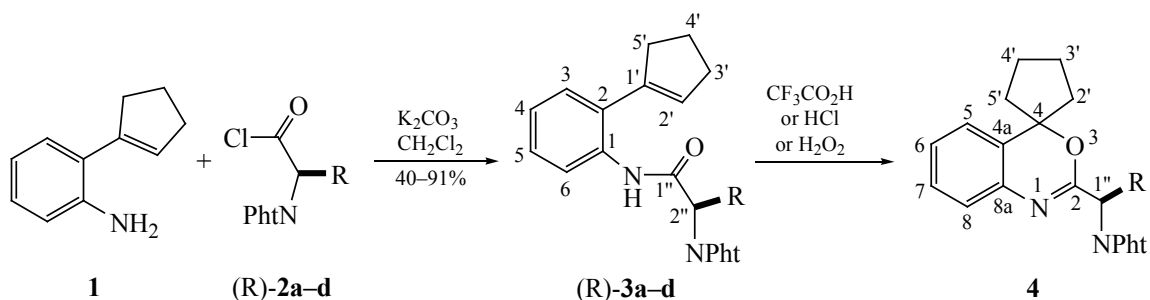
В последнее время одним из актуальных направлений в медицинской химии являются «ги-

бридные многофункциональные лекарства», представляющие собой соединение двух фармакофоров в одну молекулу. Часто в качестве дополнительного фармакофора используются аминокислоты [19–21]. Методы синтеза 3,1-бензоксазинов на основе природных α -аминокислот в литературе не описаны. С целью получения гетероциклических производных 3,1-бензоксазинов, модифицированных остатками аминокислот, в качестве карбонильной компоненты в данной работе были использованы фталоил (Pht)- или *трет*-бутоксикарбонил Вос-защищенные по аминогруппе оптически активные α -аминокислоты: (*R*)-валин, (*R*)-норлейцин, (*R*)-лейцин и (*R*)-метионин.

Вначале сплавлением фталевого ангидрида с соответствующими α -аминокислотами по [22] с дальнейшей обработкой с SOCl₂ были синтезиро-

¹ Сообщение II см. [1].

Схема 1.



2, R = *i*-Pr (**a**); R = *i*-Bu (**b**); R = (CH₂)₂SMe (**c**); R = *n*-Bu (**d**);
3, R = *i*-Pr (**a**); R = *i*-Bu (**b**); R = (CH₂)₂SMe (**c**); R = *n*-Bu (**d**).

ваны хлорангидриды **(R)-2a-d**. Взаимодействие **(R)-2a-d** с *ortho*-(циклопент-1-енил)анилином **1** в присутствии K₂CO₃ и дальнейшая обработка реакционной массы 10%-ным водным раствором NaHCO₃ привели к образованию амидов **(R)-3a-d**, обладающих оптической активностью (схема 1). Энантиомерная чистота продуктов не определялась.

В поисках вариантов внутримолекулярной гетероциклизации амидов **3a-d** в качестве электрофильных агентов были использованы HCl, CF₃COOH или H₂O₂. Оказалось, что во всех случаях образование целевых 3,1-бензоксазинов **4** не происходит, вероятно, это связано с электронным влиянием фталоильной защитной группы.

После снятия защитной группы удалось достичь образования 3,1-бензоксазинового гетероцикла. Использование классических методов с применением гидразина или NaBH₄ не дало положительных результатов. Стадия снятия фталоильной защиты аминогруппы нагреванием в моноэтаноламине при 80°C в течение 2 ч протекала гладко

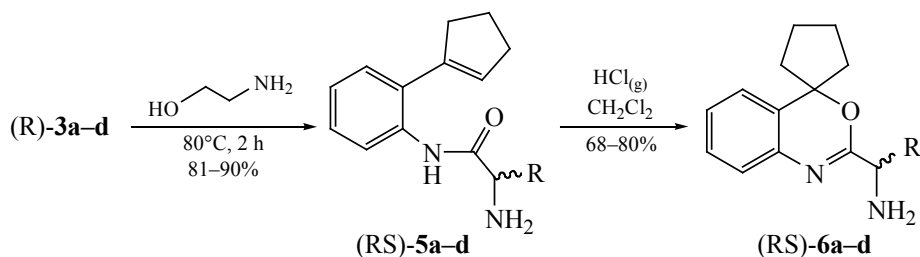
с образованием амидов **(RS)-5a-d** с высокими выходами (81–90%). Однако, оказалось, что при этом происходила рацемизация продуктов реакции по центру C^{2''}, на что указывало отсутствие угла вращения.

Гетероциклизацию амидов **(RS)-5a-d** осуществляли в кислых условиях барботированием газообразного HCl в CH₂Cl₂. После обработки реакционной массы 10% водным раствором NaHCO₃ были выделены рацемические 3,1-бензоксазины **(RS)-6a-d** с выходами 68–80% (схема 2). Механизмы образования таких гетероциклов подробно обсуждались в [13].

Альтернативным способом получения 3,1-бензоксазинов с сохранением R-конфигурации центра C^{1''} оказалось использование в качестве N-защитной группы *трет*-бутоксикарбонила (Boc), которую можно легко удалить в условиях кислотного гидролиза.

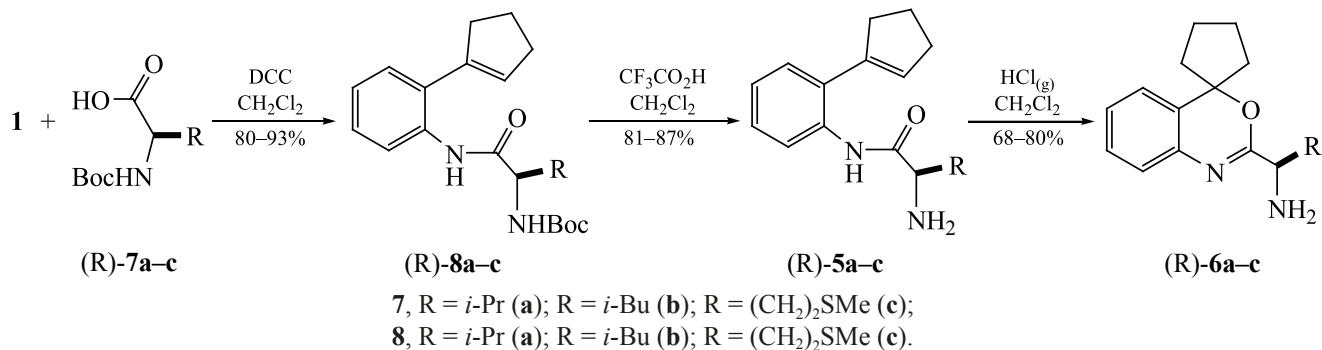
Вос-аминокислоты **(R)-7a-c**, полученные по [23], в результате конденсации с *o*-(циклопент-1-енил)анилином **1** в присутствии *N,N'*-дихло-

Схема 2.



5, R = *i*-Pr (**a**); R = *i*-Bu (**b**); R = (CH₂)₂SMe (**c**); R = *n*-Bu (**d**);
6, R = *i*-Pr (**a**); R = *i*-Bu (**b**); R = (CH₂)₂SMe (**c**); R = *n*-Bu (**d**).

Схема 3.



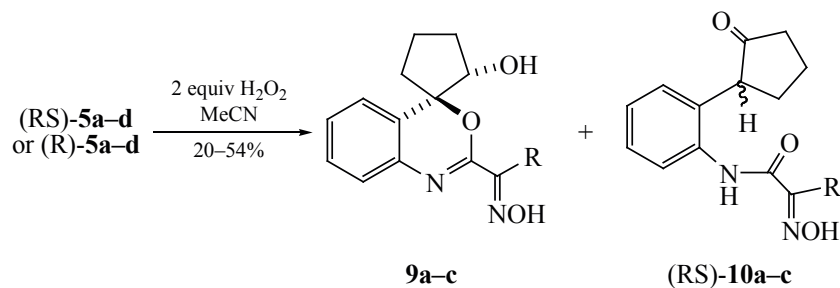
гексилкарбодиимида (DCC) привели к соответствующим амидам **(R)-8a-c**. Попытка гетероциклизации полученных амидов действием газообразного HCl_(г) не увенчалась успехом, а обработка с CF₃COOH привела только к снятию Восзащитной группы с образованием амидов **(R)-5a-c**. Дальнейшее взаимодействие **(R)-5a-c** с HCl_(г) в CH₂Cl₂ и последующая обработка 10%-ным раствором NaHCO₃ привели к целевым оптически активным 3,1-бензоксазинам **(R)-6a-c** с выходами 68–80% (схема 3).

Структуры синтезированных соединений полностью охарактеризованы методами ЯМР ¹H и ¹³C (COSY, HSQC, HMBC). Анализ спектров ЯМР соединения **(S)-6a** показал, что в спектре ЯМР ¹³C

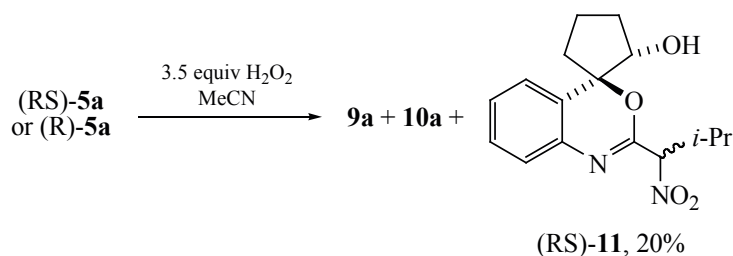
наблюдаются характеристичные сигналы атомов углерода C^{1'} (δ_C 60.2), C⁴ (δ_C 88.7) и C² (δ_C 163.9). А в спектре ЯМР ¹H сигналы протонов H^{1'} регистрируются при 3.22 м.д. с ³J_{1'-2'} 5.0 Гц.

Окислительная гетероциклизация амидов **5a-d** действием H₂O₂ протекала по различным направлениям с образованием смеси оптически неактивных продуктов. Так, взаимодействие **(RS)-5a-d** или **(R)-5a-d** с 2 экв H₂O₂ в MeCN при pH 8 приводило к возникновению гетероциклических *N*-оксимов **9a-c** и рацемических кетонов **(RS)-10a-c** в виде смеси, в соотношении 9:1, что было установлено по данным спектров ЯМР ¹H (схема 4). Попытки препаративного разделения смеси оксимов **9** и кетонов **10** с помощью хроматографии

Схема 4.



9, R = *i*-Pr (a); R = *i*-Bu (b); R = *n*-Bu (c);
10, R = *i*-Pr (a); R = *i*-Bu (b); R = *n*-Bu (c).



были безуспешными. Вероятно, неполное окисление аминогруппы в оксимную [24] в бензоксазинах **9a–c** происходило одновременно с гетероциклизацией, а образование кетонов **10a–c** – результат конкурентной реакции окисления двойной связи. Попытки гетероциклизации серосодержащего амида **5c** в аналогичных условиях сопровождались образованием сложной смеси неразделимых продуктов.

При гетероциклизации амида (RS)-**5a** или (R)-**5a** с 3.5 экв H₂O₂ в аналогичных условиях в реакционной смеси, кроме ожидаемых оксимов **9a** и **10a**, обнаружен рацемический 3,1-бензоксазин (RS)-**11**, в котором аминогруппа подвергнута окислению до нитрогруппы.

Строение соединений было подтверждено данными ЯМР и хроматомасс-спектрологии. Так, в спектре ЯМР ¹³C бензоксазина **9b** наблюдаются характеристичные сигналы атомов углерода C^{2'} (δ_C 75.7), C⁴ (δ_C 90.6), C^{1''} (δ_C 153.9) и C^{2'} (δ_C 154.7). А в спектре ЯМР ¹³C кетона **10b** регистрируются характеристичные сигналы атомов углерода C^{1'} (δ_C 51.5), C^{2''} (δ_C 154.7), C^{1''} (δ_C 162.4) и C^{2'} (δ_C 220.6), что согласуется с литературными данными [25–27].

На основе *орто*-(циклопент-1-енил)анилина **1** и *N*-Вос-аминокислот получены новые оптически активные 3,1-бензоксазины, перспективные в плане изучения их биологических свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц (500, 125 и 51 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры соединений записаны на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP при температуре источника ионов 200°C и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. Для аналитической ТСХ использованы пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (Краснодар, Россия). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey–Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

(2R)-*N*-(2-Циклопент-1-ен-1-илфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-

3-метилбутанамид (3a). К раствору 860 мг (3.2 ммоль) хлорангидрида **2a** и 662 мг (4.8 ммоль) K₂CO₃ в 15 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляли 514 мг (3.2 ммоль) *орто*-(циклопент-1-енил)анилина **1**, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль методом ТСХ, элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1) осадок отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (2×10 мл), фильтрат промывали H₂O (2×10 мл), 10% водным раствором Na₂CO₃ (1×10 мл) и органическую фазу сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 113.3 г (73%), коричневое масло, [α]_D²⁰ +30.2 (с 0.0036, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.94 д (3H, CH₃, ³J_{5''–3''} 6.7), 1.22 д (3H, CH₃, ³J_{4''–3''} 6.7), 1.99–2.09 м (2H, H^{5'A}, H^{5'B}), 2.53–2.58 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 2.63–2.67 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.96–3.04 м (1H, H^{3''}), 4.55 д (1H, H^{2''}, ³J_{2''–3''} 11.1), 5.83 т (1H, H^{2'}, ³J_{2'–3'} 1.9), 7.11 т (1H, H⁴, ³J_{4–5} 7.6, ³J_{4–3} 7.6), 7.19 д.д (1H, H³, ³J_{3–4} 7.6, ³J_{3–5} 1.2), 7.25 д.д.д (1H, H⁵, ³J_{5–6} 8.2, ³J_{5–4} 7.6, ⁴J_{5–3} 1.2), 7.79–7.83 м (2H, Ph_t), 7.91–7.94 м (2H, Ph_t), 8.27 д (1H, 6-CH, ³J_{6–5} 8.2), 8.70 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.53 (C^{5''}), 20.09 (C⁴), 23.46 (C^{5'}), 27.20 (C^{3''}), 37.80 (C^{3'}), 37.01 (C^{4'}), 63.64 (C^{2''}), 121.35 (C⁶), 123.71 (C_{Ph_t}), 124.12 (C⁴), 127.57 (C⁵), 127.94 (C³), 129.51 (C²), 131.24 (C^{2'}), 131.34 (C¹), 134.49 (C_{Ph_t}), 134.54 (C_{Ph_t}), 140.13 (C^{1'}), 166.49 (C^{1''}), 168.15 (C_{Ph_t}). Найдено, %: С 74.25; Н 6.21; N 7.15. C₂₄H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 74.22; Н 6.18; N 7.21.

(2R)-*N*-(2-Циклопент-1-ен-1-илфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-4-метилпентанамид (3b) получали по методике синтеза соединения **3a** из 1.902 г (6.8 ммоль) хлорангидрида **2b** и 1.076 г (6.8 ммоль) *орто*-(циклопент-1-енил)анилина **1**. Выход 2.48 г (91%), коричневое масло, [α]_D²⁰ +10.3 (с 0.0028, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.98 д (3H, CH₃, ³J_{5''–3''} 5.8), 1.07 д (3H, CH₃, ³J_{4''–3''} 5.8), 1.38–1.41 м (1H, H^{2''A}), 1.80–1.83 м (1H, H^{2''B}), 1.83–1.86 м (1H, H^{3''}), 1.98–2.04 м (2H, H^{5'}), 2.53–2.59 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 2.58–2.63 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 4.21 д.д (1H, H^{1''}, ³J_{1''–2''a} 7.9, ³J_{1''–2''b} 1.9), 5.86 т (1H, H^{2'}, ³J_{2'–3'} 2.0), 7.18 д.д (1H, H⁴, ³J_{4–5} 7.6, ³J_{4–3} 7.6), 7.21 д.д (1H, H³, ³J_{3–4} 7.6, ⁴J_{3–5} 1.3), 7.23 д.д.д (1H, H⁵, ³J_{5–6} 8.2,

$^3J_{5-4}$ 7.6, $^3J_{5-3}$ 1.3), 7.80–7.84 м (2H, Pht), 7.92–7.96 м (2H, Pht), 8.31 д (1H, H⁶, $^3J_{6-5}$ 8.2), 8.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.18 (C^{4''}), 23.27 (C^{3'}), 23.87 (C^{5''}), 24.61 (C^{2''}), 25.19 (C^{3''}), 33.17 (C^{4'}), 36.31 (C^{5'}), 45.25 (C^{2'}), 59.46 (C^{1'}), 120.91 (C^{6'}), 123.12 (C^{4'}), 123.91 (C_{Pht}), 127.57 (C^{5'}), 127.98 (C^{3'}), 129.12 (C^{2'}), 131.02 (C^{2'}), 132.12 (C^{1'}), 134.56 (C_{Pht}), 135.27 (C_{Pht}), 141.12 (C^{1'}), 167.81 (C=O), 168.24 (C_{Pht}). Найдено, %: С 68.52; Н 5.67; N 6.69. C₂₄H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 68.57; Н 5.71; N 6.66.

(2R)-N-(2-Циклопент-1-ен-1-илфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-4-(метилтио)бутанамид (3c) получали по методике синтеза соединения **3a** из 2.57 г (9.2 ммоль) хлорангидрида **2c** и 1.46 г (9.2 ммоль) *орто*-(циклопент-1-енил)анилина **1**. Выход 2.32 г (60%), коричневое масло, $[\alpha]_D^{20} +20.5$ (с 0.0046, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 1.65–1.74 м (1H, H^{3'A}), 1.76–1.83 м (1H, H^{3'B}), 2.06 с (3H, CH₃), 2.12–2.17 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.46–2.58 м (4H, H^{5'A}, H^{5'B}, H^{4''A}, H^{4''B}), 2.58–2.65 м (2H, H^{3''A}, H^{3''B}), 5.12 д.д (1H, H^{2''}, $^3J_{2''-3''a}$ 9.3, $^3J_{2''-3''a}$ 5.7), 5.63 т (1H, H^{2'}, $^3J_{2'-3'}$ 1.9), 7.03 т (1H, H⁴, $^3J_{4-3}$ 7.6, $^3J_{4-5}$ 7.6), 7.09 д.д (1H, H³, $^3J_{3-4}$ 7.6, $^3J_{3-5}$ 1.3), 7.20 д.д.д (1H, H⁵, $^3J_{5-6}$ 8.2, $^3J_{5-4}$ 7.6, $^3J_{5-3}$ 1.3), 7.75–7.78 м (2H, Pht), 7.86–7.90 м (2H, Pht), 8.14 уш.с (1H, NH), 8.32 д (1H, H⁶, $^3J_{6-5}$ 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.37 (C^{6''}), 23.24 (C^{3'}), 27.30 (C^{3''}), 31.03 (C^{4''}), 33.54 (C^{4'}), 36.93 (C^{5'}), 53.77 (C^{2''}), 120.37 (C^{6'}), 123.74 (C_{Pht}), 123.98 (C^{4'}), 127.58 (C^{3'}), 127.72 (C^{5'}), 128.34 (C^{2'}), 130.69 (C^{2'}), 131.50 (C_{Pht}), 134.13 (C^{1'}), 134.64 (C_{Pht}), 140.59 (C^{1'}), 166.13 (C=O), 167.67 (C_{Pht}). Найдено, %: С 74.52; Н 6.41; N 6.99. C₂₅H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 74.62; Н 6.46; N 6.96.

(2R)-N-(2-Циклопент-1-ен-1-илфенил)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)гексанамид (3d) получали по методике синтеза соединения **3a** из 1.30 г (4.65 ммоль) хлорангидрида **2d** и 0.74 г (4.65 ммоль) *орто*-(циклопент-1-енил)анилина **1**. Выход 0.749 г (40%), коричневое масло, $[\alpha]_D^{20} +10.7$ (с 0.0032, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 0.92 т (3H, CH₃, 3J 6.9), 1.26–1.46 м (4H, H^{4''A}, H^{4''B}, H^{5''A}, H^{5''B}), 1.79–1.92 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.26–2.33 м (3H, H^{3''A}, H^{5'A}, H^{5'A}), 2.36–2.42 м (1H, H^{3''B}), 2.57–2.63 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 4.95 д.д (1H, H^{2''}, $^3J_{2''-3''A}$ 10.8, $^3J_{2''-3''B}$ 5.4), 5.75 т (1H, H^{2'},

$^3J_{2'-3'}$ 1.8), 7.09 т (1H, H⁴, $^3J_{4-5}$ 7.5, $^3J_{4-3}$ 7.5), 7.15 д.д (1H, H³, $^3J_{3-4}$ 7.5, $^4J_{3-5}$ 1.4), 7.26 д.д.д (1H, H⁵, $^3J_{5-6}$ 8.3, $^3J_{5-4}$ 7.5, $^4J_{5-3}$ 1.4), 7.80–7.84 м (2H, Pht), 7.92–7.96 м (2H, Pht), 8.30 уш.с (1H, NH), 8.38 д (1H, H⁶, $^3J_{6-5}$ 8.3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.83 (C^{6''}), 22.14 (C^{5''}), 23.31 (C^{4'}), 27.98 (C^{3''}), 28.51 (C^{4''}), 33.60 (C^{5'}), 36.95 (C^{3'}), 55.32 (C^{2''}), 120.50 (C^{6'}), 123.69 (C_{Pht}), 123.94 (C^{4'}), 127.60 (C^{3'}), 127.72 (C^{5'}), 130.73 (C^{2'}), 131.51 (C_{Pht}), 134.28 (C^{2'}), 134.55 (C_{Pht}), 140.63 (C^{1'}), 166.66 (C=O), 167.86 (C_{Pht}). Найдено, %: С 74.52; Н 6.41; N 6.99. C₂₅H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 74.62; Н 6.46; N 6.96.

2-Амино-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)-3-метилбутанамид (5a). а. К 100 мг (0.26 ммоль) амида **3a** добавляли 200 мг (3.27 ммоль) моноэтилоламина и смесь нагревали в течение 2 ч при температуре 80°C. После окончания реакции (контроль методом ТСХ) в реакционную массу добавляли 10 мл H₂O и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход (RS)-**5a** 62 мг (93%), коричневое масло.

б. К раствору 90 мг (0.25 ммоль) амида **7a** в 5 мл CH₂Cl₂ добавляли 0.13 мл (1.75 ммоль) CF₃COOH и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь обрабатывали 10%-ным раствором NaHCO₃, экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), органическую фазу сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход (R)-**5a** 55 мг (85%), коричневое масло. Для (R)-**5a**: $[\alpha]_D^{20} +18.7$ (с 0.0018, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (*J*, Гц): 0.91 д (3H, CH₃, 3J 5.0), 1.09 д (3H, CH₃, 3J 5.0), 2.04–2.11 м (2H, H^{5'A}, H^{5'B}), 2.48–2.52 м (1H, H^{3''}), 2.59–2.63 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.69–2.74 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 3.44 д (1H, H^{2''}, $^3J_{2''-3''}$ 3.1), 5.96 т (1H, H^{2'}, 3J 2.0), 7.10 т.д (1H, H⁴, $^3J_{4-5}$ 7.6, $^3J_{4-3}$ 7.6, $^4J_{4-6}$ 0.9), 7.23 д.д (1H, H³, $^3J_{3-4}$ 7.6, $^4J_{3-5}$ 1.5), 7.29 д.д.д (1H, H⁵, $^3J_{5-6}$ 8.2, $^3J_{5-4}$ 7.6, $^3J_{5-3}$ 1.5), 8.45 д (1H, H⁶, $^3J_{6-5}$ 8.2), 9.97 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.93 (C^{5''}), 19.83 (C^{4''}), 23.63 (C^{5'}), 30.83 (C^{3''}), 33.79 (C^{4'}), 36.75 (C^{3'}), 60.78 (C^{2''}), 120.18 (C^{6'}), 123.47 (C^{4'}), 127.66 (C^{5'}),

127.98 (C³), 128.69 (C²), 130.83 (C²), 134.87 (C¹), 140.30 (C¹), 172.39 (C=O). Найдено, %: C 74.52; H 8.49; N 10.87. C₁₆H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 74.41; H 8.52; N 10.85.

2-Амино-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)-3-метилпентанамид (5b) получали аналогично по методу *a* из 2.71 г (6.73 ммоль) амида **3b** и 5.42 г (88.85 ммоль) моноэтанолоamina [выход 1.48 г (81%)], или по методу *b* из 1.34 г (0.4 ммоль) амида **8b** и 2.87 г (25.2 ммоль) CF₃COOH [выход 0.83 г (85%)]. Коричневое масло. Для (R)-**5b**: [α]_D²⁰ +32.5 (*c* 0.0026, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.96 д (3H, CH₃, ³J_{6''-4''} 5.9), 1.00 д (3H, CH₃, ³J_{5''-4''} 5.9), 1.39–1.47 м (1H, H^{3''A}), 1.73–1.83 м (2H, H^{3''B}, H^{4''}), 2.00–2.06 м (2H, H^{5''A}, H^{5''B}), 2.55–2.59 м (2H, H^{4''A}, H^{4''B}), 2.66–2.70 м (2H, H^{3''A}, H^{3''B}), 3.50 д.д. (1H, H^{2''}, ³J_{2''-3''a} 7.8, ³J_{2''-3''b} 2.0), 5.92 т (1H, H^{2''}, ³J 1.9), 7.02 т (1H, H⁴, ³J₄₋₅ 7.5, ³J₄₋₃ 7.5), 7.19 д (1H, H³, ³J₃₋₄ 7.5), 7.23 д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 8.2, ³J₅₋₄ 7.5), 8.40 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.2), 9.94 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.36 (C^{6''}), 23.47 (C^{5''}), 23.62 (C^{5''}), 24.99 (C^{4''}), 33.79 (C^{4''}), 36.70 (C^{3''}), 44.00 (C^{3''}), 54.30 (C^{2''}), 120.14 (C⁶), 123.44 (C⁴), 127.64 (C⁵), 127.97 (C³), 128.64 (C²), 130.88 (C²), 135.00 (C¹), 140.25 (C¹), 173.53 (C=O). Найдено, %: C 51.93; H 10.72; N 13.51. C₉H₂₂N₂OS. Вычислено, %: C 52.42; H 10.67; N 13.59.

2-Амино-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)-4-(метилсульфанил)бутанамид (5c) получали аналогично по методу *a* из 0.70 г (1.66 ммоль) амида **3c** и 1.40 г (3.33 ммоль) моноэтанолоamina [выход 0.41 г (85%)], или по методу *b* из 0.350 г (0.89 ммоль) амида **8c** и 0.720 г (6.27 ммоль) CF₃COOH [выход 0.226 г (87%)]. Коричневое масло. Для (R)-**5c**: [α]_D²⁰ +54.0 (*c* 0.0073, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.78–1.85 м (1H, H^{3''A}), 1.98–2.04 м (2H, H^{5''A}, H^{5''B}), 2.10 с (3H, CH₃), 2.23–2.30 м (1H, H^{3''B}), 2.53–2.58 м (2H, H^{4''A}, H^{4''B}), 2.60–2.69 м (4H, H^{4''A}, H^{4''B}, H^{3''A}, H^{3''B}), 3.61 д.д. (1H, H^{2''}, ³J_{2''-3''b} 8.3, ³J_{2''-3''a} 4.3), 5.91 т (1H, H^{2''}, ³J_{2'-3'} 2.0), 7.05 т (1H, H⁴, ³J₄₋₅ 7.6, ³J₄₋₃ 7.6), 7.18 д.д. (1H, H³, ³J₃₋₄ 7.6, ⁴J₃₋₅ 1.3), 7.22 д.д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 8.2, ³J₅₋₄ 7.6, ⁴J₅₋₃ 1.3), 8.36 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.2), 9.90 уш.с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.28 (C^{5''}), 23.59 (C^{5''}), 30.67 (C^{4''}), 33.80 (C^{4''}), 33.87 (C^{3''}), 36.72 (C^{3''}), 54.97 (C^{2''}), 120.16 (C⁶), 123.63 (C⁴), 127.63 (C⁵), 128.01 (C³), 128.73 (C²), 130.96 (C²), 134.77

(C¹), 140.17 (C¹), 172.47 (C=O). Найдено, %: C 74.91; H 8.72; N 10.27. C₁₇H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 75.00; H 8.82; N 10.29.

(RS)-2-Амино-N-(2-циклопент-1-ен-1-илфенил)гексанамид (5d) получали аналогично по методу *a* из 1.50 г (3.73 ммоль) амида (RS)-**3d** и 3.0 г (49.18 ммоль) моноэтанолоamina. Выход 0.89 г (88%), коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.91 т (3H, CH₃, ³J 3.0), 1.32–1.42 м (4H, H^{4''A}, H^{4''B}, H^{5''A}, H^{5''B}), 1.53–1.59 м (1H, H^{3''A}), 1.89–1.95 м (1H, H^{3''B}), 1.99–2.05 м (2H, H^{5''A}, H^{5''B}), 2.53–2.58 м (2H, H^{4''A}, H^{4''B}), 2.65–2.70 м (2H, H^{3''A}, H^{3''B}), 3.45 д.д. (1H, H^{2''}, ³J_{2''-3''a} 8.2, ³J_{2''-3''b} 4.0), 5.92 т (1H, H^{2''}, ³J 2.0), 7.03 т (1H, H⁴, ³J₄₋₃ 7.5, ³J₄₋₅ 7.5), 7.18 д.д. (1H, H³, ³J₃₋₄ 7.5, ⁴J₃₋₅ 1.2), 7.21 д.д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 8.1, ⁴J₅₋₄ 7.5, ⁴J₅₋₃ 1.2), 8.40 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.1), 9.92 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.01 (C^{6''}), 22.56 (C^{5''}), 23.60 (C^{5''}), 27.98 (C^{4''}), 33.77 (C^{4''}), 34.71 (C^{3''}), 36.69 (C^{3''}), 55.93 (C^{2''}), 120.18 (C⁶), 123.46 (C⁴), 127.59 (C⁵), 128.70 (C³), 130.87 (C²), 134.94 (C¹), 140.21 (C¹), 173.18 (C=O). Найдено, %: C 74.86; H 8.69; N 10.32. C₁₇H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 75.00; H 8.82; N 10.29.

2-Метил-1-спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2-илпропан-1-амин (6a). Через раствор 0.540 г (2.1 ммоль) амида **5a** в 20 мл CH₂Cl₂ барботировали газообразный HCl. После окончания реакции (контроль методом ТСХ) раствор обрабатывали 5% раствором NaHCO₃ (2×10 мл), промывали H₂O (2×10 мл), сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент петролейный эфир–этилацетат, 7:1). Выход 0.043 г (80%), коричневое масло. Для (R)-**6a**: [α]_D²⁰ +20.1 (*c* 0.0025, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.96 д (3H, CH₃, ³J_{4''-2''} 6.7), 1.02 д (3H, CH₃, ³J_{3''-2''} 6.7), 1.83–2.07 м (7H, H^{2''}, H^{2''A}, H^{5''A}, H^{3''A}, H^{3''B}, H^{4''A}, H^{4''B}), 2.16–2.24 м (2H, H^{2''B}, H^{5''B}), 3.22 д (1H, ³J_{1''-2''} 5.0, H^{1''}), 7.06 д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 7.2, ³J₅₋₆ 1.2), 7.15 м (2H, H⁶, H⁷), 7.22 д (1H, H⁸, ³J₈₋₇ 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.22 (C^{4''}), 19.97 (C^{3''}), 23.95 (C^{3''}), 23.98 (C^{4''}), 31.75 (C^{2''}), 40.81 (C^{2''}), 41.65 (C^{5''}), 60.25 (C^{1''}), 88.67 (C⁴), 122.33 (C⁵), 124.47 (C⁶), 126.40 (C⁷), 128.33 (C⁸), 128.94 (C^{4a}), 138.58 (C^{8a}), 163.97 (C²). Найдено, %: C 74.33; H 8.56; N 10.41. C₁₆H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 74.41; H 8.52; N 10.85.

3-Метил-1-спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2-илбутан-1-амин (6b). Получали аналогично из 0.40 г (1.47 ммоль) амида **5b** при барботировании газообразным HCl. Выход 0.27 г (68%), коричневое масло. Для (R)-**6b**: $[\alpha]_D^{20} +10.1$ (*c* 0.0052, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.92 д (3H, CH₃, ³J_{4''-3''} 6.7), 1.05 д (3H, CH₃, ³J_{5''-3''} 6.7), 1.81–2.02 м (9H, H^{3''}, H^{2'A}, H^{2'B}, H^{3'A}, H^{3'B}, H^{4'A}, H^{4'B}, H^{5'A}, H^{5'B}), 2.58–2.61 м (2H, H^{2'A}, H^{2''B}), 3.38 д.д. (1H, H^{1''}, ³J_{1''-2''a} 7.4, ³J_{1''-2''b} 5.6), 7.03 д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 7.2, ³J₅₋₆ 1.2), 7.17–7.21 м (2H, H⁶, H⁷), 7.24 д (1H, H⁸, ³J₈₋₇ 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.13 (C^{4''}), 19.86 (C^{3''}), 23.91 (C^{5'}), 24.02 (C^{2'}), 31.74 (C^{2''}), 40.89 (C^{3'}), 41.73 (C^{4'}), 60.46 (C^{1''}), 88.74 (C⁴), 122.55 (C⁵), 124.51 (C⁶), 125.45 (C⁷), 129.14 (C⁸), 128.91 (C^{4a}), 133.35 (C^{8a}), 161.93 (C²). Найдено, %: C 72.37; H 6.58; N 8.15. C₂₁H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 72.00; H 6.28; N 8.00.

3-(Метилсульфанил)-1-спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2-илпропан-1-амин (6c) получали аналогично из 0.078 г (0.27 ммоль) амида **5c** при барботировании газообразным HCl. Выход 0.056 г (72%), коричневое масло. Для (R)-**6c**: $[\alpha]_D^{20} +40.4$ (*c* 0.0032, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 1.90–2.22 м (10H, H^{2'A}, H^{2'B}, H^{3'A}, H^{3'B}, H^{4'A}, H^{4'B}, H^{5'A}, H^{5'B}, H^{2''A}, H^{2''B}), 2.13 с (3H, CH₃), 2.64–2.72 м (2H, H^{3''A}, H^{3''B}), 3.61 д.д. (1H, H^{1''}, ³J_{1''-2''a} 7.8, ³J_{1''-2''b} 5.8), 7.10 д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 7.2, ⁴J₅₋₇ 1.2), 7.17–7.20 м (2H, H⁶, H⁸), 7.25 т.д. (1H, H⁷, ³J₇₋₆ 7.5, ³J₇₋₈ 7.5, ³J₇₋₅ 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.38 (C^{5''}), 23.97 (C^{2' + C^{5'}}), 30.61 (C^{3''}), 34.06 (C^{2''}), 40.66 (C^{3'}), 41.21 (C^{4'}), 53.52 (C^{1''}), 89.10 (C⁴), 122.37 (C⁵), 124.33 (C⁶), 126.77 (C⁸), 128.47 (C⁷), 128.87 (C^{4a}), 138.26 (C^{8a}), 163.87 (C²). Найдено, %: C 74.37; H 8.58; N 10.55. C₁₇H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 74.41; H 8.52; N 10.85.

1-Спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2-илпентан-1-амин [(RS)-6d] получали аналогично из 0.15 г (0.55 ммоль) амида (RS)-**5d** при барботировании газообразным HCl. Выход 0.11 г (74%), коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.92 т (3H, CH₂, ³J_{5''-4''} 7.2), 1.34–1.47 м (4H, H^{3''A}, H^{3''B}, H^{4''A}, H^{4''B}), 1.55–1.62 м (1H, H^{2''}), 1.75–2.08 м (7H, H^{2''B}, H^{2''A}, H^{3''A}, H^{3''B}, H^{4''A}, H^{4''B}, H^{5''A}), 2.18–2.24 м (2H, H^{2''B}, H^{5''B}), 3.41 д.д. (1H, H^{1''}, ³J_{1''-2''a} 7.2, ³J_{1''-2''b} 6.0), 7.05 д.д. (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 7.4, ⁴J₅₋₇ 1.3), 7.15–7.18 м (2H, H⁶, H⁷), 7.25 д.д. (1H, H⁸,

³J₈₋₇ 7.1, ⁴J₈₋₆ 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.02 (C^{5''}), 22.25 (C^{4''}), 23.96 (C^{3' + C^{4'}}), 28.02 (C^{3''}), 34.59 (C^{2''}), 40.59 (C^{2'}), 40.59 (C^{5'}), 54.76 (C^{1'}), 122.30 (C⁵), 124.44 (C⁶), 126.48 (C⁷), 128.24 (C⁸), 138.71 (C^{4a}), 143.95 (C^{8a}), 164.56 (C¹). Найдено, %: C 74.33; H 8.56; N 10.41. C₁₇H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 74.41; H 8.52; N 10.85.

N'-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)-3-метилбутанамид (8a). К раствору 3.50 г (16.1 ммоль) Вос-аминокислоты **7a** в 15 мл CH₂Cl₂ добавляли 2.56 г (16.1 ммоль) орто-(циклопент-1-енил)анилина **1**, 4.21 г (20.4 ммоль) дициклогексилкарбодиимида (DCC), 2.8 мл (20.4 ммоль) ТЭА и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль методом ТСХ, элюент бензол) реакционную смесь отфильтровывали, фильтрат промывали 5% раствором NaHCO₃ (2×10 мл), H₂O (2×10 мл), органическую фазу сушили MgSO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент петролейный эфир–этилацетат, 7:1). Выход 4.80 г (83%), коричневое масло, $[\alpha]_D^{20} +35.5$ (*c* 0.0061, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.91 д (3H, CH₃, ³J 5.0), 0.97 д (3H, CH₃, ³J 5.0), 1.42 с (9H, Вос), 2.23–2.26 м (1H, H^{3''}), 1.97–2.01 м (2H, H^{3''A}, H^{3''B}), 2.53–2.58 м (2H, H^{4''A}, H^{4''B}), 2.59–2.63 м (2H, H^{5''A}, H^{5''B}), 4.01–4.05 м (1H, H^{2''}), 5.18–5.26 м (1H, NH), 5.84 т (1H, H^{2'}, ³J 2.0), 7.02 т (1H, H⁴, ³J₄₋₅ 7.6, ⁴J₄₋₃ 7.6), 7.12–7.18 м (2H, H³, H⁵), 8.17 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.2), 8.22 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.59 (C^{5''}), 19.26 (C^{4''}), 23.35 (C^{3'}), 28.23 (Вос), 31.50 (C^{3''}), 33.83 (C^{4'}), 36.83 (C^{5'}), 60.94 (C^{2''}), 80.16 (Вос), 120.92 (C⁶), 123.99 (C⁴), 127.55 (C⁵), 127.78 (C³), 128.77 (C²), 130.75 (C^{2'}), 134.24 (C¹), 140.35 (C^{1'}), 153.50 (C=O), 169.70 (C=O). Найдено, %: C 70.42; H 8.27; N 7.65. C₂₁H₃₀N₂O₃. Вычислено, %: C 70.39; H 8.37; N 7.82.

N'-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)-3-метилпентанамид (8b) получали аналогично из 2.98 г (12.9 ммоль) Вос-аминокислоты **7b** и 2.05 г (12.9 ммоль) орто-(циклопент-1-енил)анилина **1**. Выход 3.84 г (80%), коричневое масло, $[\alpha]_D^{20} +26.1$ (*c* 0.0023, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.97 д (3H, CH₃, ³J_{5''-4''} 5.0), 0.98 д (3H, CH₃, ³J_{6''-4''} 5.0), 1.46 с (9H,

Вос), 1.54–1.59 м (1H, H^{3A}), 1.71–1.76 м (1H, H⁴), 1.80–1.85 м (1H, H^{3B}), 2.02–2.08 м (2H, H^{5A}, H^{5B}), 2.60–2.64 м (2H, H^{4A}, H^{4B}), 2.65–2.69 м (2H, H^{3A}, H^{3B}), 4.25–4.30 м (1H, H²), 5.18 уш.с (1H, NH), 5.90 т (1H, H², ³J₂₋₃ 2.0), 7.07 д.д (1H, H⁴, ³J₄₋₅ 7.6, ³J₄₋₃ 7.6), 7.18–7.24 м (2H, H³, H⁵), 8.32 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.3), 8.45 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.91 (C⁶), 23.14 (C⁵), 23.38 (C⁵), 24.90 (C⁴), 28.29 (Вос), 33.88 (C⁴), 36.87 (C³), 41.33 (C³), 54.22 (C²), 80.14 (Вос), 123.89 (C⁴), 127.63 (C⁵), 128.67 (C³), 128.77 (C²), 130.82 (C²), 134.52 (C¹), 140.36 (C¹), 155.77 (C=O), 170.65 (C=O). Найдено, %: С 70.63; Н 8.42; N 7.41. C₂₂H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: С 70.96; Н 8.60; N 7.52.

N'-(трет-Бутоксикарбонил)-N-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)-4-(метилсульфанил)-бутанамид (8с) получали аналогично из 3.50 г (14.1 ммоль) Вос-аминокислоты **7с** и 2.24 г (14.1 ммоль) *орто*-(циклопент-1-енил)анилина **1**. Выход 5.10 г (93%), коричневое масло, [α]_D²⁰ +54.0 (с 0.0053, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.45 с (9H, Вос), 1.97–2.06 м (3H, H^{3A}, H^{5A}, H^{5B}), 2.11 с (3H, S-CH₃), 2.17–2.24 м (1H, H^{3B}), 2.55–2.70 м (6H, H^{4A}, H^{4B}, H^{3A}, H^{3B}, H^{4A}, H^{4B}), 4.38–4.44 м (1H, H²), 5.29 д (1H, NH, ³J_{NH-2} 4.7), 5.90 т (1H, H², ³J₂₋₃ 1.8), 7.07 т (1H, H⁴, ³J₄₋₃ 7.5, ³J₄₋₅ 7.5), 7.18 д (1H, H³, ³J₃₋₄ 7.5), 7.23 т (1H, H⁵, ³J₅₋₆ 7.5, ³J₅₋₄ 7.5), 8.31 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 7.5), 8.42 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.70 (S-CH₃), 24.75 (C⁵), 29.68 (Вос), 31.71 (C⁴), 32.73 (C³), 35.29 (C⁴), 38.34 (C³), 55.93 (C²), 121.88 (C⁶), 125.41 (C⁴), 129.06 (C³), 129.26 (C⁵), 132.46 (C²), 135.71 (C¹), 141.60 (C²), 170.81 (C=O). Найдено, %: С 64.53; Н 7.83; N 7.12. C₂₁H₃₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 64.61; Н 7.69; N 7.17.

2-[(1E)-N-Гидрокси-2-метилпропанамидо-ил]спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2'-ол (9а) и (2E)-2-(гидроксиимино)-3-метил-N-[2-(2-оксоциклопентил)-фенил]бутанамид (10а). К раствору 0.20 г (0.78 ммоль) амида **5а** в 10 мл CH₃CN по каплям добавляли 89 мкл (1.56 ммоль) 50%-го водного раствора H₂O₂. Далее добавляли 1%-ный раствор NaOH до pH 8. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре, затем разбавляли 15 мл CHCl₃, промывали 10% водным раствором Na₂S₂O₃ (1×10 мл) и H₂O (1×10 мл) и сушили

MgSO₄. После выпаривания растворителя при пониженном давлении продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Получили 0.11 г (50%) смеси бензоксазина **9а** и кетона **10а** в соотношении 9:1.

Соединение 9а. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.30 д (3H, CH₃, ³J₃₋₂ 7.0), 1.33 д (3H, CH₃, ³J₄₋₂ 7.0), 1.73–1.81 м (1H, H^{4A}), 1.93–2.02 м (2H, H^{5A}, H^{5B}), 2.11–2.17 м (1H, H^{3A}), 2.20–2.27 м (1H, H^{4B}), 2.48–2.55 м (1H, H^{3B}), 3.61–3.67 м (1H, H²), 4.12 д.т (1H, H², ³J_{2-3a} 5.2, ³J_{2-3b} 1.2, ⁴J_{2-4a} 1.2), 7.13–7.30 м (4H, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.48 (C⁴), 18.59 (C³), 20.53 (C⁵), 26.25 (C²), 31.56 (C⁴), 34.74 (C³), 76.0 (C²), 90.94 (C⁴), 124.66 (C^{4a}), 125.61 (C⁶), 126.23 (C⁵), 126.62 (C⁸), 127.64 (C⁷), 130.83 (C^{8a}), 153.91 (C¹), 157.92 (C²).

Соединение 10а. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.29 д (3H, CH₃, ³J₅₋₃ 7.0), 1.32 д (3H, CH₃, ³J₄₋₃ 7.0), 1.96–2.01 м (1H, H^{5A}), 2.13–2.20 м (1H, H^{5B}), 2.25–2.41 м (4H, H^{3A}, H^{3B}, H^{4A}, H^{4B}), 3.52–3.56 м (2H, H¹, H³), 7.15–7.28 м (3H, H⁵, H⁷, H⁸), 7.67 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.0), 9.35 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.39 (C⁴), 18.53 (C⁵), 21.16 (H⁵), 29.20 (C³), 28.69 (C⁴), 38.45 (C³), 51.52 (C¹), 124.37 (C⁴), 125.22 (C⁶), 125.32 (C³), 127.09 (C⁵), 129.33 (C²), 131.42 (C¹), 157.63 (C²), 162.36 (C=O), 220.77 (C=O).

2-[(1E)-N-Гидрокси-3-метилбутанимидо-ил]спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2'-ол (9b) и (2E)-2-(гидроксиимино)-4-метил-N-[2-(2-оксоциклопентил)фенил]пентанамид (10b) получали аналогично из 0.156 г (0.57 ммоль) амида **5b** при добавлении по каплям 66 мкл (1.15 ммоль) 50%-ной перекиси водорода. Получили 0.061 г (35%) смеси бензоксазина **9b** и кетона **10b** в соотношении 5:1.

Соединение 9b. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 0.96 д (3H, CH₃, ³J₄₋₃ 6.6), 0.98 д (3H, CH₃, ³J₅₋₃ 6.6), 1.77–1.83 м (1H, H^{4A}), 1.97–2.06 м (2H, H^{5A}, H^{5B}), 2.12–2.19 м (2H, H^{3A}, H³), 2.23–2.30 м (1H, H^{4B}), 2.52–2.58 м (1H, H^{3B}), 2.66–2.72 м (2H, H^{2A}, H^{2B}), 4.12 д.т (1H, H², ³J_{2-3a} 4.5, ³J_{2-3b} 1.2, ⁴J_{2-4b} 1.2), 7.23–7.36 м (4H, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸), 10.41 уш.с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.45 (C⁵), 22.77 (C⁵), 22.85 (C⁴), 26.75 (C³), 31.43

(C⁴), 32.90 (C^{2"}), 34.27 (C^{3'}), 75.75 (C^{2'}), 90.64 (C⁴), 124.82 (C^{4a}), 125.16 (C⁶), 125.45 (C⁵), 127.08 (C⁸), 129.40 (C⁷), 139.46 (C^{8a}), 153.98 (C^{1"}), 154.70 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 (9) [M]⁺.

Соединение 10b. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 0.95 д (3H, CH₃, ³J_{7"-5"} 6.5), 0.97 д (3H, CH₃, ³J_{6"-5"} 6.5), 1.96–2.03 м (2H, H^{5'A}, H^{5'B}), 2.17–2.23 м (1H, H^{4"}), 2.28–2.44 м (4H, H^{3'A}, H^{3'B}, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.59–2.62 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 3.54 т (1H, H^{1'}, ³J_{1'-5'a} 9.7, ³J_{1'-5'b} 9.7), 7.15 т (1H, H⁴, ³J₄₋₃ 7.3, ³J₄₋₅ 7.3), 7.18 д.д (1H, H³, ³J₃₋₄ 7.3, ⁴J₃₋₅ 1.2), 7.27–7.29 м (1H, H⁵), 7.73 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.0), 9.47 уш.с (1H, NH), 9.82 уш.с (1H, N–OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.19 (C⁵), 22.78 (C^{6"}), 22.82 (C^{5"}), 26.57 (C^{4"}), 28.65 (C⁴), 32.06 (C^{3"}), 38.42 (C^{3"}), 51.53 (C^{1'}), 125.51 (C⁴), 126.57 (C³), 127.68 (C⁵), 130.57 (C²), 136.04 (C¹), 154.70 (C^{2"}), 162.45 (C^{1"}), 220.59 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 (12) [M]⁺.

2-[(1E)-N-Гидроксипентанимидоил]спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2'-ол (9с) и (2E)-2-(гидроксиимино)-N-[2-(2-оксоциклопентил)-фенил]гексанамида (10с) получали аналогично из 0.15 г (0.55 ммоль) амида **5с** при добавлении по каплям 63 мкл (1.1 ммоль) 50%-ной перекиси водорода. Получили 0.09 г (54%) смеси бензоксазина **9с** и кетона **10с** в соотношении 9:1.

Соединение 9с. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 0.94 т (3H, CH₃, ³J_{5"-4"} 7.3), 1.37–1.44 м (2H, H^{4"A}, H^{4"B}), 1.54–1.61 м (2H, H^{3"A}, H^{3"B}), 1.77–1.82 м (1H, H^{4'A}), 1.97–2.05 м (2H, H^{5'A}, H^{5'B}), 2.11–2.17 м (1H, H^{3'A}), 2.21–2.28 м (1H, H^{4'B}), 2.51–2.57 м (1H, H^{3'B}), 2.73–2.79 м (2H, H^{2"A}, H^{2"B}), 4.11 д.т (1H, H^{2'}, ³J_{2'-3'a} 4.5, ³J_{2'-3'b} 1.6, ⁴J_{2'-4'b} 1.6), 7.25–7.35 м (4H, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸), 10.41 уш.с (1H, N–OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.90 (C^{5"}), 20.48 (C^{5'}), 22.82 (C^{4"}), 22.99 (C^{2"}), 28.35 (C^{3"}), 31.43 (C^{4'}), 34.32 (C^{3'}), 51.54 (C^{1"}), 75.75 (C^{2'}), 90.65 (C⁴), 124.81 (C^{5a}), 125.19 (C⁶), 125.50 (C⁵), 127.13 (C⁸), 129.45 (C⁷), 139.48 (C^{8a}), 155.02 (C²), 153.65 (C^{1"}).

Соединение 10с. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 1.25 т (3H, CH₃, ³J_{6"-5"} 7.2), 1.31–1.44 м (2H, H^{5'A}, H^{5'B}), 1.48–1.52 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 1.98–2.02 м (2H, H^{5'A}, H^{5'B}), 2.13–2.21 м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.29–3.39 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 2.66–2.69 м (2H, H^{3'A}, H^{3'B}), 3.53 т (1H, H^{1'}, ³J_{1'-5'a} 9.1, ³J_{1'-5'b} 9.1), 7.15 т (1H, H⁴, ³J₄₋₅ 7.4, ³J₄₋₆ 7.4), 7.18 д (1H, H³, ³J₃₋₄

7.4), 7.26–7.29 м (1H, H⁵), 7.73 д (1H, H⁶, ³J₆₋₅ 8.0), 9.52 уш.с (1H, NH), 9.77 уш.с (1H, N–OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.90 (C^{6"}), 21.21 (C^{5'}), 23.00 (C^{5"}), 23.30 (C^{3"}), 28.24 (C^{4"}), 32.00 (C^{4'}), 38.50 (C^{3'}), 51.54 (C^{1'}), 125.23 (C⁴), 126.09 (C⁶), 126.51 (C³), 127.70 (C⁵), 130.19 (C²), 136.05 (C¹), 155.38 (C^{2"}), 162.26 (C^{1"}), 220.77 (C²).

2-[(1R,S)-2-Метил-1-нитропропил]спиро[3,1-бензоксазин-4,1'-циклопентан]-2'-ол (11) получали аналогично из 0.068 г (0.26 ммоль) амида **5а** при добавлении по каплям 52 мкл (0.91 ммоль) 50%-ной перекиси водорода. Получили 0.016 г (20%) нитросоединения **11** и 0.018 г (24%) смеси бензоксазина **9а** и кетона **10а**.

Соединение 11. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 1.04 [1.10] д (3H, CH₃, ³J_{3"-2"} 7.0), 1.10 [1.16] д (3H, CH₃, ³J_{4"-2"} 7.0), 1.76–1.81 [1.77–1.82] м (1H, H^{3'A}), 1.91–2.02 [1.90–2.01] м (2H, H^{4'A}, H^{4'B}), 2.06–2.10 [2.07–2.11] м (1H, H^{5'A}), 2.18–2.25 [2.17–2.24] м (1H, H^{3'B}), 2.47–2.55 [2.48–2.56] м (1H, H^{5'B}), 2.73–2.77 [2.74–2.78] м (1H, H^{2"}), 7.22–7.30 [7.23–7.31] м (3H, H⁵, H⁶, H⁸), 7.35 м (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.31 [18.76] (C^{4"}), 19.37 [19.38] (C^{3"}), 20.51 [20.35] (C^{4'}), 29.30 [29.38] (C^{2"}), 31.18 [31.24] (C^{3'}), 34.61 [34.62] (C^{5'}), 76.14 [75.89] (C^{2'}), 91.45 [91.16] (C⁴), 95.91 [95.28] (C^{1"}), 125.02 [125.21] (C^{5a}), 125.87 [125.88] (C⁶), 126.46 [126.23] (C⁵), 126.85 [126.66] (C⁸), 128.03 [128.32] (C⁷), 129.81 [129.43] (C^{8a}), 153.60 [152.75] (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (15) [M]⁺. Найдено, %: С 66.79; Н 6.82; N 9.65. С₁₆H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 66.66; Н 6.94; N 9.72.

БЛАГОДАРНОСТИ

Химический анализ соединений выполнен на оборудовании ЦКП «Химия» Уфимского института химии УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А20-120012090029-0 и АААА-А19-119011790021-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zaripov R.P., Salikhov Sh.M., Abdrahmanov I.B., Mustaфин A.G. *Vestn. Bashkir. un-ta.* **2013**, *18*, 1009–1018.
- Saunthwal R.K., Patel M., Kumar S., Verma A.K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 677–681. doi 10.1016/j.tetlet.2014.12.058
- Dong J.-L., Wei P.-S., Yu L.-S.-H., Xie J.-W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2219–2226. doi 10.1021/acs.joc.7b03120
- Boissier J.R., Simon P., Zaczinska M., Fichelle J. *Therapie.* **1972**, *27*, 325–331.
- Kruse H.J., Kuch H. *Arzneim.-Forsch.* **1986**, *36*, 1320–1329.
- Chinkov N., Warm A., Carreira E.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957–2961. doi 10.1002/anie.201006689
- Zhang P., Terefenko E.A., Fensome A., Zhang Z., Zhu Y., Cohen J., Winneker R., Wrobel J., Yardley J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 787–790. doi 10.1016/S0960-894X(02)00025-2
- Zhang Z., Olland A.M., Zhu Y., Cohen J., Berroddin T., Chippari S., Appavu C., Li S., Wilhem J., Chopra R., Fensome A., Zhang P., Wrobel J., Unwalla R.J., Lyttle C.R., Winneker R.C. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 28468–28475. doi 10.1074/jbc.M504144200
- Charmantray F., Demeunynck M., Carrez D., Croisy A., Lansiaux A., Bailly C., Colson P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 967–977. doi 10.1021/jm020389w
- Tahri A., Hu L., Surleraux D.L., Wigerinck P.T. Пат. 7465727, **2008**. США.
- Gala F., D'Auria M.V., De Marino S., Sepe V., Zollo F., Smith C.D., Keller S.N., Zampella A. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 51–56. doi 10.1016/j.tet.2008.10.076
- Казарьянц С.А., Салихов Ш.М., Абдрахманов И.Б., Иванова С.Р. *Башкир. хим. ж.* **2009**, *16*, 19–24.
- Салихов Ш.М., Зарипов Р.Р., Латыпова Л.Р., Абдрахманов И.Б. *ХГС.* **2019**, *55*, 660–664. [Salikhov Sh.M., Zaripov R.R., Latypova L.R., Abdrahmanov I.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 660–664.] doi 10.1007/s10593-019-02513-6
- Salikhov Sh.M., Zaripov R.R., Krasko S.A., Latypova L.R., Gubaidullin N.M., Abdrahmanov I.B., Zaiikov G.E., Sofina S.Yu. *Vestn. Kazan. tehnologich. un-ta.* **2014**, *17*, 211–215.
- Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Абдрахманов И.Б. *ХГС.* **2002**, *38*, 367–371. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Abdrahmanov I.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 331–335.] doi 10.1023/A:1015643505772
- Галкин Е.Г., Ерастов А.С., Вырыпаев Е.М., Фурлей И.И., Абдрахманов И.Б., Салихов Ш.М., Красько С.А. *ХГС.* **2013**, *7*, 1160–1165. [Galkin E.G., Erastov A.S., Vyrypaev E.M., Furlei I.I., Abdrahmanov I.B., Salikhov Sh.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1082–1086.] doi 10.1007/s10593-013-1346-6
- Галкин Е.Г., Ерастов А.С., Вырыпаев Е.М., Фурлей И.И., Салихов Ш.М., Абдрахманов И.Б., Зарипов Р.Р. *ХГС.* **2013**, *7*, 1166–1170. [Galkin E.G., Erastov A.S., Vyrypaev E.M., Furlei I.I., Salikhov Sh.M., Abdrahmanov I.B., Zaripov R.R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1087–1091.] doi 10.1007/s10593-013-1347-5
- Казарьянц С.А., Ерастов А.С., Галкин Е.Г., Вырыпаев Е.М., Салихов Ш.М., Абдрахманов И.Б. *ХГС.* **2011**, *3*, 432–440. [Kazaryants S.A., Erastov A.S., Galkin E.G., Vyrypaev E.M., Salikhov Sh.M., Abdrahmanov I.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 355–362.] doi 10.1007/s10593-011-0764-6
- Bendale A.R., Shah R., Narkhede S.B., Jadhav A.G., Vidyasagar G. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, *3*, 841–851.
- Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Musiyak V.V., Nizova I.A., Gruzdev D.A., Matveeva T.V., Levit G.L., Kravchenko M.A., Skornyakov S.N., Bekker O.B., Danilenko V.N., Charushin V.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2645–2648. doi 10.1016/j.bmcl.2016.04.017
- Gruzdev D.A., Chulakov E.N., Levit G.L., Kravchenko M.A., Krasnov V.P., Charushin V.N. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 547–549. doi 10.1016/j.mencom.2017.11.002
- Гринштейн Дж., Виниц М. *Химия аминокислот и пептидов.* М.: Мир. **1965**.
- Peter G.M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.* 5th Edn. New York: John Wiley & Sons Inc. **2014**.
- Schümperli M.T., Hammond C., Hermans I. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1108–1117. doi 10.1021/cs300212q
- Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН, Сер. хим.* **2000**, 118–120. [Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrahmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 122–124.]
- Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Дьяченко Д.И., Фатыхов А.А., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, 118–121.

[Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Dyachenko D.I., Fattykhov A.A., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 124–127.]

27. Breitmaier E., Voelter W. *Carbon ^{13}C NMR Spectroscopy: High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. **1990**.

Intramolecular Heterocyclization of *ortho*-(1-Cycloalkenyl)anilines: III. Synthesis of Optically Active 4*H*-3,1-Benzoxazine Derivatives Based on α -Aminoacids

Sh. M. Salikhov^{a, *}, R. R. Zaripov^{b, **}, and I. B. Abdrakhmanov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Republic of Bashkortostn, Ufa, pr. Oktyabrya 71

*e-mail: Salikhov@anrb.ru

^b Bashkir State Agrarian University, 450001, Russia, Republic of Bashkortostn, Ufa, ul. 50 let Oktyabrya 34

**e-mail: zramil87@mail.ru

Received June 8, 2020; revised June 19, 2020; accepted June 26, 2020

A new approach is proposed for the synthesis of optically active 3,1-benzoxazines based on α -amino acids. The formation of the target products is preceded by the reaction of the interaction of *ortho*-(cyclopent-1-enyl)aniline and *N*-Boc-(R)-amino acids, the removal of the N-protective group and heterocyclization by the action of HCl_(g).

Keywords: benzoxazines, *ortho*-(cyclopent-1-enyl)aniline, α -aminoacids, intramolecular heterocyclization