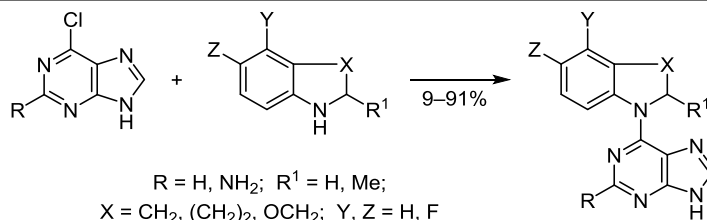


Синтез конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 фрагменты гетероциклических аминов

Дмитрий А. Груздев^{1*}, Вера В. Мусяк¹, Евгений Н. Чулаков¹,
Галина Л. Левит¹, Виктор П. Краснов¹

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

Поступило 16.07.2015
Принято 12.08.2015



Синтезирован ряд новых *N*-(пурин-6-ил)- и *N*-(2-аминопурин-6-ил)производных гетероциклических аминов. Установлено, что предпочтительным методом синтеза *N*-(пурин-6-ил)производных гетероциклических аминов, который позволяет получать целевые соединения с приемлемыми выходами, является некаталитическая реакция 6-хлорпурина с аминами, а более удобным способом получения *N*-(2-аминопурин-6-ил)производных – взаимодействие 2-амино-6-хлорпурина и гетероциклических аминов в воде в присутствии серной кислоты.

Ключевые слова: 2-амино-6-хлорпурин, 6-хлорпурин, ароматическое нуклеофильное замещение, гетероциклические амины, катализ.

Пуриновые основания играют ключевую роль в важнейших процессах, происходящих в живых системах.¹ Модификация структуры пуриновых оснований, а также синтез нуклеозидов и нуклеотидов на их основе привели к открытию большого числа биологически активных соединений,² в том числе и используемых в медицинской практике для лечения онкологических и вирусных заболеваний. Среди производных 6-аминопурина выявлены соединения, обладающие противоопухолевой активностью.^{3–5}

Синтез (пурин-6-ил)производных ароматических, алифатических и гетероциклических аминов, как правило, осуществляют из соответствующих 6-галогенпуринов реакцией ароматического нуклеофильного замещения в условиях кислотного^{5–9} или основного^{4,10,11} катализа или же без дополнительных активаторов/катализаторов,^{6,12–14} а также реакцией Бухвальда–Хартвига.^{15,16}

Цель настоящей работы состояла в синтезе новых конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих фрагменты гетероциклических аминов. Полученные конъюгаты представляют интерес как потенциально биологически активные соединения, а также как основа для получения модифицированных нуклео-

зидов. В качестве исходных соединений мы использовали 6-хлорпурины **1a,b** и гетероциклические амины **2a–f** (рис. 1).

Реакция 6-хлорпуринов с первичными и вторичными алифатическими аминами в полярных растворителях (бутанол, этанол, диметилформамид) в присутствии третичного амина является распространенным методом получения производных 6-аминопурина. Однако

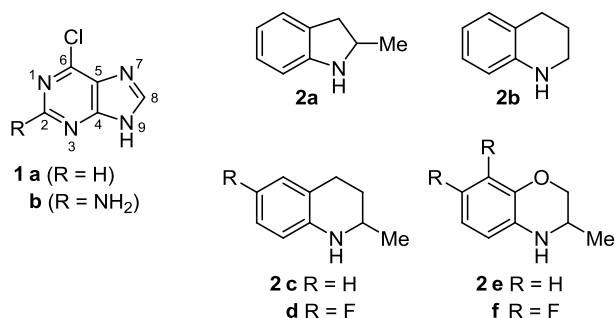
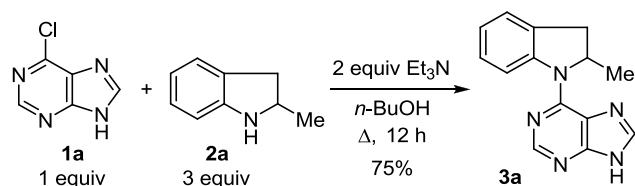


Рисунок 1. Исходные 6-хлорпурины **1a,b** и гетероциклические амины **2a–f** в синтезе конъюгатов пурина и 2-аминопурина.

взаимодействие хлорпуринов **1a,b** с аминами **2c,f** при нагревании в *n*-бутаноле или диметилацетамиде в присутствии ди(изопропил)этиламина или триэтиламина не приводило к целевым соединениям даже в том случае, когда гетероциклические амины были взяты в большом избытке (2–3 экв.). Исключением было нуклеофильное замещение хлора в пурине **1a** 2-метил-индолином (**2a**) в кипящем бутаноле в присутствии триэтиламина, которое приводило к целевому соединению **3a** с выходом 75% (схема 1).

Схема 1

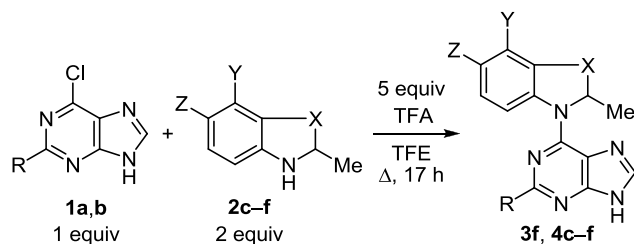


Как известно, анилин и его производные отличаются меньшей основностью и нуклеофильностью, чем алифатические амины.^{17,18} Поэтому нуклеофильное замещение галогена в галогенпуринах под действием арил-аминов протекает с большим трудом, причем присутствие электронодонорной аминогруппы в пуриновом цикле (в случае 2-амино-6-хлорпурина (**1b**)) дополнительно затрудняет замещение галогена.¹⁹

Еще в 1940–1950-х гг. было показано, что нуклеофильное замещение галогена в ароматических гетероциклах предпочтительно проводить в кислой среде.^{20–22} Позднее было установлено, что 6-галогензамещенные пуриновые нуклеозиды быстрее реагируют со слабонуклеофильными ариламинами в условиях кислотного катализа.²³ В присутствии кислоты происходит протонирование атомов азота пуриновой системы, что делает ее электронодефицитной и облегчает замещение галогена. При этом количество кислоты должно быть таким, чтобы в реакционной смеси присутствовали пурин в протонированной форме и амин в непротонированной форме. В то же время избыток кислоты приводит к возрастанию доли нереакционноспособной протонированной формы амина.

Для получения соединений **3, 4 a–f** мы исследовали нуклеофильное замещение хлора в пуринах **1a,b** в условиях кислотного катализа. Было реализовано два известных способа взаимодействия пуринов **1a,b** и аминов **2a–f**: в 2,2,2-трифторэтанол (TFE) в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA)^{24–26} (табл. 1) и в воде в присутствии H₂SO₄^{5–9} (табл. 2).

Ранее в результате реакции (*R*)- и (*S*)-энантиомеров 3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**2f**) с 2-амино-6-хлорпурином (**1b**) при кипячении в TFE в присутствии TFA соответствующие (*R*)- и (*S*)-энантиомеры соединения **4f** были получены с умеренными выходами 26%* (табл. 1). Взаимодействие пурин **1b** с

Таблица 1. Синтез (пурин-6-ил)производных **3f, 4c–f**

Пурин	R	Амин	X	Y	Z	Продукт реакции	Выход,* %
1a	H	(<i>RS</i>)- 2f	OCH ₂	F	F	(<i>RS</i>)- 3f	–
1a	H	(<i>RS</i>)- 2f	OCH ₂	F	F	(<i>RS</i>)- 3f	15**
1b	NH ₂	(<i>RS</i>)- 2c	(CH ₂) ₂	H	H	(<i>RS</i>)- 4c	–
1b	NH ₂	(<i>RS</i>)- 2d	(CH ₂) ₂	H	F	(<i>RS</i>)- 4d	9
1b	NH ₂	(<i>RS</i>)- 2e	OCH ₂	H	H	(<i>RS</i>)- 4e	–
1b	NH ₂	(<i>R</i>)- 2f	OCH ₂	F	F	(<i>R</i>)- 4f	26***
1b	NH ₂	(<i>S</i>)- 2f	OCH ₂	F	F	(<i>S</i>)- 4f	26***

* Здесь и в табл. 2, 3 приведены выходы соединений **3, 4** после их выделения и очистки.

** Кипячение в *n*-BuOH.

*** Eletskaia, B. Z.; Konstantinova, I. D.; Paramonov, A. S.; Esipov, R. S.; Gruzdev, D. A.; Vigorov, A. Yu.; Levit, G. L.; Miroshnikov, A. I.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* 2015, in press.

рацемическими аминами **2c–e** в этих же условиях не привело к получению целевых соединений **4c–e** с приемлемыми выходами. Только в случае 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2d**) выход конъюгата **4d** составил 9%, образования конъюгатов с нефторированными аминами **4c,e** не происходило (по данным ТСХ в реакционной смеси оставались непрореагировавшие амины и пурин **1b**). По-видимому, в присутствии большого избытка TFA (2.5 экв. по отношению к аминам **2c–e**) увеличивается доля протонированной формы аминов **2c–e**, более основных по сравнению с амином **2f**, что препятствует их взаимодействию с 2-амино-6-хлорпурином (**1b**).

Следует отметить, что проведение реакции 6-хлорпурина (**1a**) с амином **2f** при кипячении в TFE в присутствии TFA также не привело к получению соответствующего конъюгата, из реакционной смеси были выделены исходные амин **2f** и пурин **1a**. Замена растворителя на более высококипящий *n*-бутанол позволила получить конъюгат **3f** с невысоким выходом (15%). Реакции 6-хлорпурина (**1a**) с аминами **2a–e** в системах TFA/TFE и TFA/*n*-BuOH не проводили.

Использование способа, основанного на реакции между 6-хлорпуринами **1a,b** и аминами **2a–c,e,f** в водном растворе H₂SO₄, позволило в ряде случаев получить конъюгаты **3** и **4** с выходами от умеренных до высоких. Синтез конъюгатов 2-аминопурина **4** проводили в условиях, аналогичных описанным в литературе⁶ (0.9 экв. H₂SO₄). Эти условия оказались непригодными для синтеза конъюгатов пурин **3c,e,f** (выходы

* Eletskaia, B. Z.; Konstantinova, I. D.; Paramonov, A. S.; Esipov, R. S.; Gruzdev, D. A.; Vigorov, A. Yu.; Levit, G. L.; Miroshnikov, A. I.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* 2015, in press.

Таблица 2. Синтез (пурин-6-ил)производных **3**, **4 а–с,е,ф**

Пурин	R	Амин	R ¹	X	Y	H ₂ SO ₄ , экв.	Продукт реакции	Выход, %
1a	H	(<i>RS</i>)- 2a	Me	CH ₂	H	0.9	(<i>RS</i>)- 3a	91
1a	H	2b	H	(CH ₂) ₂	H	0.5	3b	48
1a	H	(<i>RS</i>)- 2c	Me	(CH ₂) ₂	H	0.5	(<i>RS</i>)- 3c	12
1a	H	(<i>RS</i>)- 2e	Me	OCH ₂	H	0.5	(<i>RS</i>)- 3e	17
1a	H	(<i>RS</i>)- 2f	Me	OCH ₂	F	0.5	(<i>RS</i>)- 3f	10
1b	NH ₂	(<i>RS</i>)- 2a	Me	CH ₂	H	0.9	(<i>RS</i>)- 4a	88
1b	NH ₂	2b	H	(CH ₂) ₂	H	0.9	4b	62
1b	NH ₂	(<i>RS</i>)- 2c	Me	(CH ₂) ₂	H	0.9	(<i>RS</i>)- 4c	34
1b	NH ₂	(<i>RS</i>)- 2e	Me	OCH ₂	H	0.9	(<i>RS</i>)- 4e	38
1b	NH ₂	(<i>S</i>)- 2f	Me	OCH ₂	F	0.9	(<i>S</i>)- 4f	30

целевых соединений составляли менее 10%). Уменьшение количества H₂SO₄ до 0.5 экв. позволило увеличить выходы до 10–17%. Выходы продуктов взаимодействия 6-хлорпурина (**1a**) с 2-метилиндолином (**2a**) и 1,2,3,4-тетрагидрохинолином (**2b**) были высокими (91 и 48% соответственно) вне зависимости от количества H₂SO₄ в реакционной смеси. В табл. 2 представлены наилучшие результаты.

Синтез соединений **3b,с,е,ф** из 6-хлорпурина (**1a**) в водном растворе H₂SO₄ в большинстве случаев протекал с более низкими выходами, по сравнению с соответствующими (2-аминопурин-6-ил)аминами **4a–с,е,ф**. По-видимому, это связано с тем, что в кислых условиях нуклеофильное замещение хлора в 6-хлорпурине (**1a**) сопровождается побочным процессом разрушения пуриновой системы. Как известно, незамещенные по положению 2 производные пурина в кислой среде склонны к разложению с раскрытием пиримидинового или имидазольного цикла и образованию производных 4-аминоимидазола^{27–30} или 4-аминопиримидина.^{31,32}

Реакция пурина **1b** с 2-метилиндолином (**2a**) при кипячении в разбавленной серной кислоте привела к соответствующему *N*-(2-аминопурин-6-ил)-2-метилиндолину (**4a**) с высоким выходом (88%). Выходы (2-аминопурин-6-ил)производных нефторированных метилхинолина **4c** и метилбензоксазина **4e** составили 34 и 38% соответственно. Более низкий выход (34%) *N*-(2-аминопурин-6-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**4c**), по сравнению с аналогом **4b** (62%), по-видимому, обусловлен стерическими затруднениями, создаваемыми метильной группой. Взаимодействие пурина **1b** с (*S*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазином ((*S*)-**2f**) привело к образованию

Таблица 3. Синтез (пурин-6-ил)производных **3a–с,ф** в отсутствие катализатора

Амин (экв.)	R	X	Y	Метод, время реакции	Продукт реакции	Выход, %
(<i>RS</i>)- 2a (1)	Me	CH ₂	H	I, 7 ч	(<i>RS</i>)- 3a	91
2b (1)	H	(CH ₂) ₂	H	I, 20 ч	3b	34
(<i>RS</i>)- 2c (1)	Me	(CH ₂) ₂	H	I, 20 ч	(<i>RS</i>)- 3c	–
(<i>RS</i>)- 2a (5)	Me	CH ₂	H	II, 3 мин	(<i>RS</i>)- 3a	48
2b (5)	H	(CH ₂) ₂	H	II, 30 мин	3b	48
(<i>RS</i>)- 2c (5)	Me	(CH ₂) ₂	H	II, 1 ч	(<i>RS</i>)- 3c	22
(<i>RS</i>)- 2f (5)	Me	OCH ₂	F	II, 30 мин	(<i>RS</i>)- 3f	20
(<i>S</i>)- 2f (5)	Me	OCH ₂	F	II, 30 мин	(<i>S</i>)- 3f	23

соединения (*S*)-**4f** с выходом 30% и аналогично проведению реакции в TFE в присутствии TFA* не сопровождалось рацемизацией (*ee* 99.7% по данным хиральной ВЭЖХ).

Более высокие выходы производных 2-метилиндолина **3a** и **4a**, по сравнению с (пурин-6-ил)производными 2-метилтетрагидрохинолина **2c** и 3-метилдигидробензоксазина **2e**, вероятно, связаны с тем, что амин **2a** является менее основным по сравнению с аминами **2c,е**. Из литературных данных известно, что основность 1,2,3,4-тетрагидрохинолина выше основности индолина.³³ Как следствие, равновесие между протонированной и непротонированной формами амина **2a** в условиях реакции в большей степени смещено в сторону непротонированной формы.

Поскольку нам не удалось получить конъюгаты пурина **3** с достаточно высокими выходами, мы применили еще один способ их получения – синтез целевых соединений реакцией нуклеофильного замещения хлора в хлорпуринах в отсутствие катализатора (табл. 3). В литературе с этой целью используют нагревание нуклеофила (амина) и хлорпурина в полярном растворителе (ДМФА,¹² *n*-BuOH⁶ или др.) или сплавление реагентов без растворителя.^{13,14}

Как видно по табл. 3, конъюгат пурина и 2-метилиндолина (соединение **3a**) получен с высоким выходом (91%) при нагревании в растворе ДМФА в течение 7 ч. При нагревании пурина **1a** и амина **2a** без растворителя реакция проходила за 3 мин, однако выход продукта **3a**

* Eletskaia, B. Z.; Konstantinova, I. D.; Paramonov, A. S.; Esipov, R. S.; Gruzdev, D. A.; Vigorov, A. Yu.; Levit, G. L.; Miroshnikov, A. I.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* 2015, in press.

после выделения и очистки составлял 48%. По-видимому, более низкий выход обусловлен сложностью отделения целевого соединения от избытка гетероциклического амина. Получить соединение **3c** (конъюгат пурина и 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **2c**) с выходом 22% удалось только при нагревании реагентов при 150 °С в течение 1 ч в отсутствие растворителя, а нагревание 6-хлорпурина (**1a**) и амина **2c** в ДМФА при 80 °С в течение 20 ч не приводило к целевому соединению **3c**.

Нагревание пурина **1a** и амина **2f** при 150 °С в течение 0.5 ч позволило несколько повысить выход соединения **3f**, по сравнению с реакцией в разбавленной серной кислоте (20% vs 10%). Следует отметить, что в случае реакции между 6-хлорпурином (**1a**) и (*S*)-энантимером амина **2f** (*ee* >99%) соединение (*S*)-**3f** было получено в оптически чистом виде (по данным ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе) с выходом 23%.

Попытки использовать метод, заключающийся в нагревании реагентов в отсутствие растворителя, для синтеза конъюгатов 2-амино-6-хлорпурина (**1b**) с гетероциклическими аминами не привели к получению целевых соединений **4**. По-видимому, наличие электронодонорной аминогруппы в положении 2 пуриновой системы приводит к значительной дезактивации соединения **1b** в реакциях со слабонуклеофильными аминами.

Таким образом, показано, что результат реакции нуклеофильного замещения хлора между 6-хлор- или 2-амино-6-хлорпурином и гетероциклическими аминами – производными индолина, тетрагидрохинолина и [1,4]-бензоксазина – как в условиях кислотного или основного катализа, так и в отсутствие катализатора существенно зависит от структуры нуклеофила, а также от наличия аминогруппы в положении 2 пуринового фрагмента. В целом предпочтительным методом синтеза (пурин-6-ил)производных гетероциклических аминов, который позволяет получать целевые соединения с удовлетворительными выходами, является проведение взаимодействия реагентов без катализатора, а для получения (2-аминопурин-6-ил)производных – нагревание 2-амино-6-хлорпурина и гетероциклических аминов в воде в присутствии серной кислоты.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F зарегистрированы на приборах Bruker Avance 500 (500 и 470 МГц соответственно, соединения **3a,b**, **4c,d**) или Bruker DRX 400 (400 и 376 МГц соответственно, остальные соединения). Спектры ЯМР ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance 500 (125 МГц, все соединения). В качестве растворителя использован ДМСO-*d*₆, в качестве внутренних стандартов – ТМС (для ядер ¹H и ¹³C) и С₆F₆ (для ядер ¹⁹F). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker maXis Impact HD, ионизация электрораспылением с прямым вводом образца (газ-носитель – N₂, скорость потока 4 л/ч) при положительном режиме. Элементный анализ проведен на анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе SMP3

(Barloworld Scientific, UK). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ООО Имид, Россия). Флеш-хроматография проведена на Silica gel 60 (230–400 меш) (Alfa Aesar, UK). ВЭЖХ соединения (*S*)-**3f** выполнена на приборе Knauer Smartline-1100 (колонка Chiralcel OD-H (250 × 4.6 мм, 5 мкм), элюент гексан-*i*-PrOH–MeOH, 10:0.8:0.2, скорость потока 1.0 мл/мин, УФ детектирование при 220 нм), соединения (*S*)-**4f** – на приборе Agilent 1200 (колонка Kromasil Cellucoat (150 × 4.6 мм, 5 мкм), элюент MeCN–H₂O, 25:75, скорость потока 0.8 мл/мин, УФ детектирование при 316 нм).

1,2,3,4-Тетрагидрохинолин (**2b**),³⁴ (*RS*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**2c**),³⁴ (*RS*)-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**2d**),³⁵ (*RS*)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (**2e**),³⁶ (*RS*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (**2f**),³⁷ (*S*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин³⁸ получены по известным методикам. Другие реагенты коммерчески доступны. Соединения (*R*)-**4f** и (*S*)-**4f** описаны ранее.* Растворители очищены по стандартным методикам.

N-(Пурин-6-ил)-2-метилиндолин (**3a**). К раствору 400 мг (3.0 ммоль) амина **2a** и 202 мг (2.0 ммоль) Et₃N в 4 мл *n*-BuOH добавляют 155 мг (1.0 ммоль) 6-хлорпурина (**1a**). Реакционную смесь кипятят в течение 12 ч, затем упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 188 мг (75%), розоватый порошок, т. пл. 255–256 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, д, *J* = 6.2, CH₃); 2.80 (1H, д, *J* = 15.7) и 3.48 (1H, д, д, *J* = 15.8, *J* = 9.1, 3-CH₂); 5.85–5.91 (1H, м, 2-CH); 7.01 (1H, д, д, д, *J* = 7.4, *J* = 7.3, *J* = 0.6, H-5); 7.23 (1H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 7.8, H-6); 7.32 (1H, д, *J* = 7.3, H-4); 8.30 (1H, с, H-2'); 8.43 (1H, с, H-8'); 8.63 (1H, д, *J* = 8.1, H-7); 13.24 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.2; 35.6; 56.3; 117.7; 118.9; 122.5; 125.1; 126.8; 131.1; 139.7; 142.5; 150.6; 151.5; 151.8. Найдено, %: C 66.76; H 5.23; N 27.60. С₁₄H₁₃N₅. Вычислено, %: C 66.92; H 5.21; N 27.87.

3-Метил-N-(пурин-6-ил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (**3f**). К раствору 270 мг (1.46 ммоль) амина **2f** и 0.28 мл (3.65 ммоль) TFA в 2 мл *n*-BuOH добавляют 113 мг (0.73 ммоль) 6-хлорпурина (**1a**). Смесь кипятят при перемешивании в течение 8 ч, затем упаривают. Остаток перемешивают с 7 мл EtOH при кипячении в течение 10 мин, полученный раствор фильтруют. Фильтрат упаривают, остаток очищают флеш-хроматографией (элюент CHCl₃–MeOH, 95:5). Выход 33 мг (15%), зеленоватый порошок, т. пл. 237–239 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.39 (3H, д, *J* = 6.8, CH₃); 4.22 (1H, д, д, *J* = 11.0, *J* = 2.4) и 4.46 (1H, д, д, *J* = 11.0, *J* = 1.0, 2-CH₂); 5.74–5.79 (1H, м, 3-CH); 6.91 (1H, д, д, д, *J* = 9.8, *J* = 9.5, *J* = 8.4, H-5); 7.56 (1H, д, д, д, *J* = 9.5, *J* = 5.4, *J* = 2.4, H-6); 8.36 (1H, с, H-2'); 8.39 (1H, с, H-8'); 13.36 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C,

* Eletskaia, B. Z.; Konstantinova, I. D.; Paramonov, A. S.; Esipov, R. S.; Gruzdev, D. A.; Vigorov, A. Yu.; Levit, G. L.; Miroshnikov, A. I.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* 2015, in press.

δ , м. д. (J , Гц): 15.5; 48.3; 69.6; 106.5 (д, $J = 18.1$); 119.2 (д, д, $J = 7.5$, $J = 3.8$); 120.4; 122.1; 135.9 (д, д, $J = 10.1$, $J = 3.0$); 139.0 (д, д, $J = 242.7$, $J = 15.4$); 140.6; 145.9 (д, д, $J = 240.2$, $J = 9.9$); 151.3; 151.6; 152.7. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 1.2 (1F, д, д, д, $J = 21.8$, $J = 8.4$, $J = 2.4$, F-8); 18.6 (1F, д, д, д, $J = 21.8$, $J = 10.4$, $J = 5.4$, F-7). Найдено, m/z : 304.1004 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, m/z : 304.1010.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4d)**. К раствору 410 мг (2.48 ммоль) амина **2d** в 8 мл TFE добавляют 210 мг (1.24 ммоль) 2-амино-6-хлорпурина (**1b**) и 0.47 мл (6.20 ммоль) TFA. Смесь кипятят при перемешивании в течение 17 ч, затем упаривают. К остатку добавляют 10 мл MeOH, смесь фильтруют через слой основного Al_2O_3 с последующим элюированием MeOH (10 \times 10 мл). Объединенный метанольный раствор упаривают, остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 –MeOH от 10:0 до 9:1). Выход 33 мг (9%), бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, д, $J = 6.6$, CH_3); 1.66–1.71 (1H, м) и 2.02–2.09 (1H, м, 3- CH_2); 2.69 (1H, д, д, д, $J = 16.9$, $J = 5.7$, $J = 5.6$) и 2.79 (1H, д, д, д, $J = 16.9$, $J = 9.3$, $J = 6.2$, 4- CH_2); 5.51–5.57 (1H, м, 2-CH); 5.77 (2H, с, NH_2); 6.89 (1H, д, д, д, $J = 9.0$, $J = 8.7$, $J = 3.0$, H-7); 6.98 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 3.0$, H-5); 7.37 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 5.4$, H-8); 7.75 (1H, с, H-8'); 12.27 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.3; 23.2; 28.8; 49.4; 112.1 (д, $J = 22.4$); 113.9 (д, $J = 21.6$); 114.4; 127.1 (уш. с); 131.8 (д, $J = 7.5$); 133.9 (д, $J = 2.1$); 136.0; 153.4; 154.5; 157.8 (д, $J = 239.3$); 159.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 41.8 (д, д, д, $J = 9.3$, $J = 8.7$, $J = 5.4$, F-6). Найдено, m/z : 299.1416 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_6$. Вычислено, m/z : 299.1415.

Синтез *N*-(пурин-6-ил)аминов 3a–c,e,f кипячением в разбавленной H_2SO_4 (общая методика). К смеси 1.55 ммоль амина **2a–c,e,f** и 20 мл H_2O добавляют 1.16 ммоль (в случае амина **2a**) или 0.65 ммоль (в случае аминов **2b,c,e,f**) конц. H_2SO_4 , смесь перемешивают при 60–70 °С до полного растворения амина. Затем добавляют 200 мг (1.29 ммоль) 6-хлорпурина (**1a**) и кипятят полученную смесь в течение 6 ч, охлаждают и при перемешивании добавляют водный раствор NH_4OH до pH 8–9. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой (3 \times 3 мл). Соединение **3a** не требует дальнейшей очистки, соединения **3b,c,e,f** очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 –MeOH, 95:5).

2-Метил-*N*-(пурин-6-ил)индолин (3a). Выход 295 мг (91%). Физико-химические характеристики и спектры ЯМР аналогичны приведенным выше.

***N*-(Пурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3b)**. Выход 156 мг (48%), желтый порошок, т. пл. 93–95 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.93–1.98 (2H, м, 3- CH_2); 2.81 (2H, т, $J = 6.7$, 4- CH_2); 4.47–4.49 (2H, м, 2- CH_2); 7.00–7.03 (1H, м, H-6); 7.08–7.11 (1H, м, H-7); 7.17 (1H, д, $J = 7.3$, H-5); 7.46 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.24 (1H, с, H-2'); 8.30 (1H, с, H-8'); 13.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.4; 25.1; 46.5; 120.4; 123.3; 124.5; 124.9; 128.7; 130.1; 139.4; 139.6; 151.3; 152.4;

153.1. Найдено, m/z : 252.1244 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 252.1249.

2-Метил-*N*-(пурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3c). Выход 41 мг (12%), желтый порошок, т. пл. 203–204 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, д, $J = 6.5$, CH_3); 1.68–1.75 (1H, м) и 2.09–2.18 (1H, м, 3- CH_2); 2.71 (1H, д, д, д, $J = 16.4$, $J = 11.3$, $J = 5.7$) и 2.81 (1H, д, д, д, $J = 16.2$, $J = 9.4$, $J = 6.6$, 4- CH_2); 5.57–5.64 (1H, м, 2-CH); 6.99–7.03 (1H, м, H-6); 7.07–7.11 (1H, м, H-7); 7.18 (1H, д, $J = 7.1$, H-5); 7.37 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 8.22 (1H, с, H-2'); 8.27 (1H, с, H-8'); 13.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.5; 23.2; 29.3; 50.2; 120.3; 123.2; 125.2 (2C); 128.2; 130.1; 137.3; 139.5; 151.4; 152.3; 153.0. Найдено, m/z : 266.1403 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 266.1406.

3-Метил-*N*-(пурин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин (3e). Выход 59 мг (17%), зеленоватый порошок, т. пл. 184–185 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, д, $J = 6.7$, CH_3); 4.15 (1H, д, д, $J = 10.9$, $J = 2.2$) и 4.30 (1H, д, д, $J = 10.9$, $J = 1.1$, 2- CH_2); 5.65–5.70 (1H, м, 3-CH); 6.85 (1H, д, д, д, $J = 7.6$, $J = 7.6$, $J = 1.3$, H-6); 6.91 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.3$, H-8); 6.99 (1H, д, д, д, $J = 7.6$, $J = 7.6$, $J = 1.1$, H-7); 7.71 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, H-5); 8.32 (1H, с, H-2'); 8.36 (1H, с, H-8'); 13.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.6; 48.5; 69.0; 116.3; 119.6; 120.5; 123.8; 124.2; 124.5; 140.2; 145.6; 151.3; 151.7; 152.6. Найдено, m/z : 268.1195 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, m/z : 268.1198.

3-Метил-*N*-(пурин-6-ил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин (3f). Выход 39 мг (10%), желтоватый порошок, т. пл. 240–241 °С. Спектральные данные идентичны приведенным выше.

Синтез *N*-(2-аминопурин-6-ил)аминов 4a–c,e,f кипячением в разбавленной H_2SO_4 (общая методика). Смесь 1.64 ммоль амина **2a–c,e,f**, 232 мг (1.37 ммоль) 2-амино-6-хлорпурина (**1b**) и 70 мкл (1.23 ммоль) конц. H_2SO_4 в 20 мл H_2O нагревают до растворения реагентов и кипятят при перемешивании в течение 6 ч, затем охлаждают и при перемешивании добавляют водный раствор NH_4OH до pH 8–9. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой (3 \times 3 мл). Продукт реакции очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 –MeOH, 95:5).

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-2-метилиндолин (4a)**. Выход 321 мг (88%), бесцветный порошок, т. пл. 251–253 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, д, $J = 6.1$, CH_3); 2.74 (1H, д, $J = 15.9$) и 3.41 (1H, д, д, $J = 15.9$, $J = 9.2$, 3- CH_2); 5.80–5.87 (1H, м, 2-CH); 6.05 (2H, с, NH_2); 6.93–6.97 (1H, м, H-6); 7.14–7.18 (1H, м, H-5); 7.25 (1H, д, $J = 7.3$, H-4); 7.82 (1H, с, H-8'); 8.71 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 12.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3; 35.5; 55.6; 113.1; 117.9; 121.8; 124.7; 126.7; 130.6; 136.2; 142.9; 150.9; 154.1; 159.5. Найдено, m/z : 267.1357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_6$. Вычислено, m/z : 267.1353.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4b)**. Выход 226 мг (62%), бесцветный порошок, т. пл. 207–209 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.88–1.94 (2H, м, 3- CH_2); 2.79 (2H, т, $J = 6.7$, 4- CH_2); 4.32–4.35 (2H, м, 2- CH_2); 5.82 (2H, с, NH_2); 6.94 (1H, д, д, д, $J = 7.6$,

$J = 7.4$, $J = 1.0$, Н-6); 7.05 (1H, д. д. д, $J = 8.1$, $J = 7.4$, $J = 1.3$, Н-7); 7.11 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.41 (1H, д, $J = 8.1$, Н-8); 7.76 (1H, с, Н-8'); 12.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.4; 26.2; 46.3; 114.8; 122.5; 124.3; 124.9; 128.6; 129.3; 136.0; 140.2; 153.6; 154.6; 159.4. Найдено, m/z : 267.1351 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_6$. Вычислено, m/z : 267.1353.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4с)**. Выход 131 мг (34%), желтоватый порошок, т. пл. 205–207 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, д, $J = 6.6$, CH_3); 1.69–1.75 (1H, м) и 2.02–2.09 (1H, м, 3- CH_2); 2.70 (1H, д. д. д, $J = 16.6$, $J = 5.6$, $J = 5.3$) и 2.80 (1H, д. д. д, $J = 16.6$, $J = 10.2$, $J = 6.6$, 4- CH_2); 5.44–5.50 (1H, м, 2- CH); 5.78 (2H, с, NH_2); 6.94 (1H, д. д. д, $J = 7.4$, $J = 7.4$, $J = 0.9$, Н-6); 7.03–7.06 (1H, м, Н-7); 7.13 (1H, д, $J = 7.4$, Н-5); 7.35 (1H, д, $J = 8.1$, Н-8); 7.76 (1H, с, Н-8'); 12.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.3; 23.0; 28.9; 49.6; 114.8; 122.3; 125.0; 125.1; 128.1; 129.1; 136.1; 137.8; 153.5; 154.6; 159.4. Найдено, m/z : 281.1506 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_6$. Вычислено, m/z : 281.1509.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин (4е)**. Выход 147 мг (38%), бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, д, $J = 6.7$, CH_3); 4.10 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 2.2$) и 4.26 (1H, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.2$, 2- CH_2); 5.54–5.60 (1H, м, 3- CH); 5.93 (2H, с, NH_2); 6.82 (1H, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 7.0$, $J = 1.7$, Н-6); 6.87 (1H, д. д, $J = 8.2$, $J = 1.7$, Н-8); 6.92 (1H, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 7.0$, $J = 1.4$, Н-7); 7.73 (1H, д. д, $J = 8.2$, $J = 1.4$, Н-5); 7.85 (1H, с, Н-8'); 12.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7; 48.2; 69.0; 114.5; 116.1; 119.7; 123.1; 124.6; 124.8; 136.7; 145.3; 152.2; 154.8; 159.4. Найдено, m/z : 283.1305 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, m/z : 283.1302.

(*S*)-*N*-(2-Аминопурин-6-ил)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин ((*S*)-4f). Выход 131 мг (30%). Физико-химические характеристики и спектры ЯМР аналогичны записанным ранее.* ВЭЖХ: ee 99.7% ($\tau_{(S)-4f}$ 15.9 мин, $\tau_{(R)-4f}$ 12.8 мин).

Синтез *N*-(пурин-6-ил)аминов 3а,в нагреванием в ДМФА (общая методика I). К раствору 200 мг (1.29 ммоль) 6-хлорпурина (1а) в 2 мл ДМФА добавляют 1.29 ммоль соответствующего амина. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 7 ч (амин 2а) или 20 ч (амин 2б), затем выливают в 100 мл ледяной воды, добавляют 5% водный раствор NaHCO_3 до pH 8, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой (3×10 мл). Продукт 3а не требует дальнейшей очистки. Для выделения соединения 3б фильтрат экстрагируют EtOAc (3×25 мл), органический слой промывают раствором NaCl (25 мл) и сушат над MgSO_4 . Остаток после упаривания очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 – MeOH 95:5).

2-Метил-*N*-(пурин-6-ил)индолин (3а). Выход 295 мг (91%). Физико-химические характеристики и спектры ЯМР идентичны приведенным выше.

***N*-(Пурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3b)**. Выход 110 мг (34%). Физико-химические характеристики и спектры ЯМР идентичны приведенным выше.

Синтез *N*-(пурин-6-ил)аминов 3а–с, f сплавлением (общая методика II). Смесь 155 мг (1.00 ммоль) 6-хлорпурина 1а и 5.00 ммоль амина 2а–с, f перемешивают при 150 °С (продолжительность реакции в каждом случае указана в табл. 3). К образовавшемуся расплаву добавляют 3 мл CHCl_3 . В случае соединения 3а образуется осадок, который отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2×1 мл); дальнейшая очистка не требуется. В остальных случаях (соединения 3б,с, f) раствор упаривают, остаток подвергают флеш-хроматографии на силикагеле (элюент CHCl_3 – MeOH , 95:5).

***N*-(Пурин-6-ил)-2-метилиндолин (3а)**. Выход 120 мг (48%). Физико-химические характеристики и спектры ЯМР идентичны приведенным выше.

***N*-(Пурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3b)**. Выход 120 мг (48%). Физико-химические характеристики и спектры ЯМР идентичны приведенным выше.

2-Метил-*N*-(пурин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3с). Выход 58 мг (22%). Физико-химические и спектральные характеристики идентичны приведенным выше.

3-Метил-*N*-(пурин-6-ил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин (3f). Выход 61 мг (20%), желтоватый порошок, т. пл. 240–241 °С. Спектральные данные идентичны приведенным выше.

(*S*)-3-Метил-*N*-(пурин-6-ил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин ((*S*)-3f). Выход 70 мг (23%), светло-коричневый порошок, т. пл. 182–184 °С, $[\alpha]_D -18.6$ (с 1, MeOH). ВЭЖХ: $ee >99\%$ ($\tau_{(S)-3f}$ 9.9 мин, $\tau_{(R)-3f}$ 10.8 мин). Спектры ЯМР идентичны спектрам соединения (*RS*)-3f.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 14-13-01077).

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

Список литературы

- Rosemeyer, H. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 361.
- Legraverend, M.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3987.
- Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Bames, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science* **1998**, *281*, 533.
- Chang, Y.-T.; Gray, N. S.; Rosania, G. R.; Sutherland, D. P.; Kwon, S.; Norman, T. C.; Sarohia, R.; Leost, M.; Meijer, L.; Schultz, P. G. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 361.
- Canela, M.-D.; Liekens, S.; Camarasa, M.-J.; Priego, E. M.; Pérez-Pérez, M.-J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 421.
- Berger, J.; Flippin, L. A.; Greenhouse, R.; Jaime-Figueroa, S.; Liu, Y.; Miller, A. K.; Putman, D. G.; Weinhardt, K. K.; Zhao, S.-H. US Patent 5958934; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 243281.
- Ciszewski, L.; Waykole, L.; Prashad, M.; Repić, O. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 799.
- Chen, G.; Cushing, T. D.; Fisher, B.; He, X.; Li, K.; Li, Z.; McGee, L. R.; Pattaropong, V.; Faulder, P.; Seganish, J. L.; Shin, Y. WO Patent 2009158011; *Chem. Abstr.* **2009**, *152*, 119631.

* Eletskaia, B. Z.; Konstantinova, I. D.; Paramonov, A. S.; Esipov, R. S.; Gruzdev, D. A.; Vigorov, A. Yu.; Levit, G. L.; Miroshnikov, A. I.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, in press.

9. Xie, L.; Wang, X.; Lee, K.-H. WO Patent 2013178075; *Chem. Abstr.* **2013**, *160*, 7466.
10. Kochergin, P. M.; Persanova, L. V.; Aleksandrova, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 455. [*Химия гетероцикл. соединений* **2000**, 529.]
11. Weigele, M.; Shakespeare, W.; Sawyer, T. K.; Sundaramoorthi, R.; Bohacek, R.; Wang, Y.; Metcalf III, C. A. WO Patent 2001044260; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 46049.
12. Ester, K. G.; Josef, K. A.; Bacon, E. R.; Carabateas, P. M.; Rumney IV, S.; Pilling, G. M.; Krafte, D. S.; Volberg, W. A.; Dillon, K.; Dugrenier, N.; Briggs, G. M.; Caniff, P. C.; Gorczyca, W. P.; Stankus, G. P.; Ezrin, A. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2582.
13. Bordon Pallier, F.; Haesslein, J. L. FR Patent 2851248; *Chem. Abstr.* **2004**, *141*, 206968.
14. Novosjolova, I.; Bizdēna, E.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3629.
15. Demange, L.; Oumata, N.; Quinton, J.; Bouaziz, S.; Lozach, O.; Meijer, L.; Galons, H. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1735.
16. Houz , S.; Hoang, N.-T.; Lozach, O.; Le Bras, J.; Meijer, L.; Galons, H.; Demange, L. *Molecules* **2014**, *19*, 15237.
17. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, 2012.
18. Wade, L. G., Jr. *Organic Chemistry*, 8th ed.; Prentice Hall: Upper Saddle River, New Jersey, 2013.
19. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2010.
20. Banks, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1127.
21. Banks, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1131.
22. Chapman, N. B.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1190.
23. Liu, J.; Robins, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5962.
24. Whitfield, H. J.; Griffin, R. J.; Hardcastle, I. R.; Henderson, A.; Meneyrol, J.; Mesguiche, V.; Sayle, K. L.; Golding, B. T. *Chem. Commun.* **2003**, 2802.
25. Wong, C.; Griffin, R. J.; Hardcastle, I. R.; Northen, J. S.; Wang, L.-Z.; Golding, B. T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2457.
26. Carbain, B.; Coxon, C. R.; Lebraud, H.; Elliott, K. J.; Matheson, C. J.; Meschini, E.; Roberts, A. R.; Turner, D. M.; Wong, C.; Cano, C.; Griffin, R. J.; Hardcastle, I. R.; Golding, B. T. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 2311.
27. Carter, C. E. *J. Biol. Chem.* **1956**, 223, 139.
28. Garrett, E. R.; Mehta, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8532.
29. Wong, J. L.; Fuchs, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1974**, 1284.
30. Fujii, T.; Saito, T.; Hisata, H.; Shinbo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3326.
31. L nnberg, H.; Lehikoinen, P. *Nucl. Acids Res.* **1982**, *10*, 4339.
32. L nnberg, H.; Heikkinen, E. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1984**, *38*, 673.
33. Ahlbrecht, H.; D ber, E. O.; Epszajn, J.; Marcinkowski, R. M. K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1157.
34. Oldham, W.; Johns, I. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3289.
35. Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1240.
36. Hayakawa, I.; Hiramitsu, T.; Tanaka, Y. EU Patent 0047005; *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 55821b.
37. Charushin, V. N.; Gorbunov, E. B.; Rusinov, G. L.; Likholobov, V. A.; Rodionov, V. A. RU Patent 2434005; *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 683753.
38. Charushin, V. N.; Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Korolyova, M. A.; Kodess, M. I.; Chupakhin, O. N.; Kim, M. H.; Lee, H. S.; Park, Y. J.; Kim, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2691.