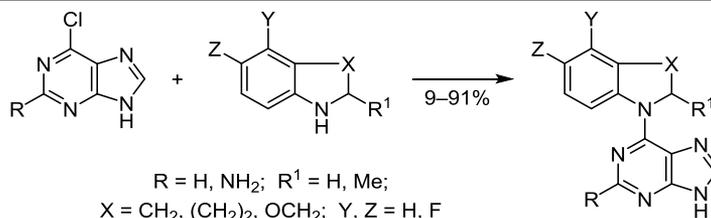


Синтез конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 фрагменты гетероциклических аминов

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

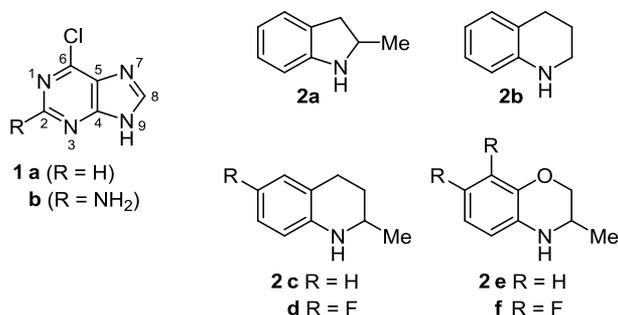
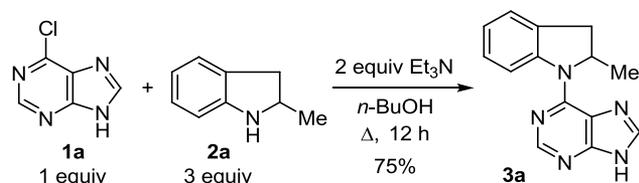


Рисунок 1. Исходные 6-хлорпурины **1a,b** и гетероциклические амины **2a–f** в синтезе конъюгатов пурина и 2-аминопурина.

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

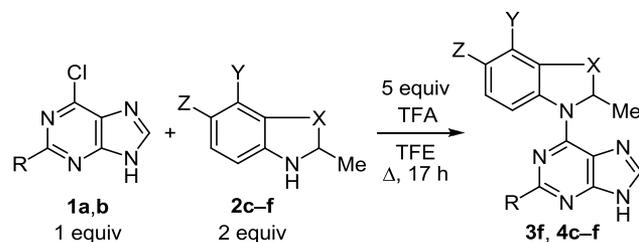


Как известно, анилин и его производные отличаются меньшей основностью и нуклеофильностью, чем алифатические амины.^{17,18} Поэтому нуклеофильное замещение галогена в галогенпуринах под действием арил-аминов протекает с большим трудом, причем присутствие электронодонорной аминогруппы в пуриновом цикле (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 слабо-нуклеофильными 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 пурина **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 пурина **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*)-энантиомером 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 (1Н, д. д. д, $J = 8.1$, $J = 7.4$, $J = 1.3$, Н-7); 7.11 (1Н, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.41 (1Н, д, $J = 8.1$, Н-8); 7.76 (1Н, с, Н-8'); 12.30 (1Н, 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 (3Н, д, $J = 6.6$, CH_3); 1.69–1.75 (1Н, м) и 2.02–2.09 (1Н, м, 3- CH_2); 2.70 (1Н, д. д. д, $J = 16.6$, $J = 5.6$, $J = 5.3$) и 2.80 (1Н, д. д. д, $J = 16.6$, $J = 10.2$, $J = 6.6$, 4- CH_2); 5.44–5.50 (1Н, м, 2- CH); 5.78 (2Н, с, NH_2); 6.94 (1Н, д. д. д, $J = 7.4$, $J = 7.4$, $J = 0.9$, Н-6); 7.03–7.06 (1Н, м, Н-7); 7.13 (1Н, д, $J = 7.4$, Н-5); 7.35 (1Н, д, $J = 8.1$, Н-8); 7.76 (1Н, с, Н-8'); 12.28 (1Н, 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-2Н-[1,4]бензоксазин (4е)**. Выход 147 мг (38%), бесцветный аморфный порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3Н, д, $J = 6.7$, CH_3); 4.10 (1Н, д. д, $J = 10.9$, $J = 2.2$) и 4.26 (1Н, д. д, $J = 10.9$, $J = 1.2$, 2- CH_2); 5.54–5.60 (1Н, м, 3- CH); 5.93 (2Н, с, NH_2); 6.82 (1Н, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 7.0$, $J = 1.7$, Н-6); 6.87 (1Н, д. д, $J = 8.2$, $J = 1.7$, Н-8); 6.92 (1Н, д. д. д, $J = 8.2$, $J = 7.0$, $J = 1.4$, Н-7); 7.73 (1Н, д. д, $J = 8.2$, $J = 1.4$, Н-5); 7.85 (1Н, с, Н-8'); 12.38 (1Н, 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-2Н-[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 \times 10 мл). Продукт 3а не требует дальнейшей очистки. Для выделения соединения 3б фильтрат экстрагируют EtOAc (3 \times 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 \times 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-2Н-[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-2Н-[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.