

УДК 547.67 + 547.822.5

# АРИЛИРОВАНИЕ АДАМАНТАМИНОВ: X<sup>1</sup>. КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КОМПЛЕКСАМИ ПАЛЛАДИЯ И МЕДИ ГЕТЕРОАРИЛИРОВАНИЕ АДАМАНТАНСОДЕРЖАЩИХ АМИНОВ БРОМПИРИДИНАМИ

© 2019 г. М. С. Ляхович<sup>a</sup>, А. В. Мурашкина<sup>a</sup>, А. Д. Аверин<sup>a, b, \*</sup>, А. С. Абель<sup>a</sup>,  
О. А. Малошицкая<sup>a</sup>, Е. Н. Савельев<sup>c</sup>, Б. С. Орлинсон<sup>c</sup>, И. П. Белецкая<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Химический факультет,  
119991, Россия, г. Москва, Ленинские Горы 1, стр. 3

\*e-mail: averin@org.chem.msu.ru

<sup>b</sup> ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН»,  
119071, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 31, к. 4

<sup>c</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,  
400005, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина 28

Поступила в редакцию 23 апреля 2019 г.

После доработки 25 апреля 2019 г.

Принята к публикации 25 апреля 2019 г.

Проведено сравнение эффективности комплексов нульвалентного палладия и одновалентной меди в реакциях аминирования 2-бромпиридина, а также его фторсодержащих производных, с использованием (1-адамантилметил)амин и 2-(1-адамантилокси)этанамин. Продемонстрирована возможность применения двух типов каталитических систем для получения *N*-пиридилпроизводных указанных аминов при использовании 2-бром-3-фтор- и 2-бром-5-фторпиридинов, а также 2-бромпиридинов, содержащих трифторметильную группу в положениях 4, 5 и 6 гетероароматического ядра. Установлено, что в Pd(0)-катализируемых реакциях наиболее эффективным лигандом является DavePhos, однако в случае 2-бром-4-(трифторметил)пиридина и 2-бром-5-(трифторметил)пиридина наблюдается образование значительного количества продуктов *N,N*-диарилирования. Использование катализа комплексами Cu(I) позволяет в значительной степени подавить протекание данного процесса.

**Ключевые слова:** адамантан, амины, пиридин, аминирование, гомогенный катализ, комплексы палладия и меди.

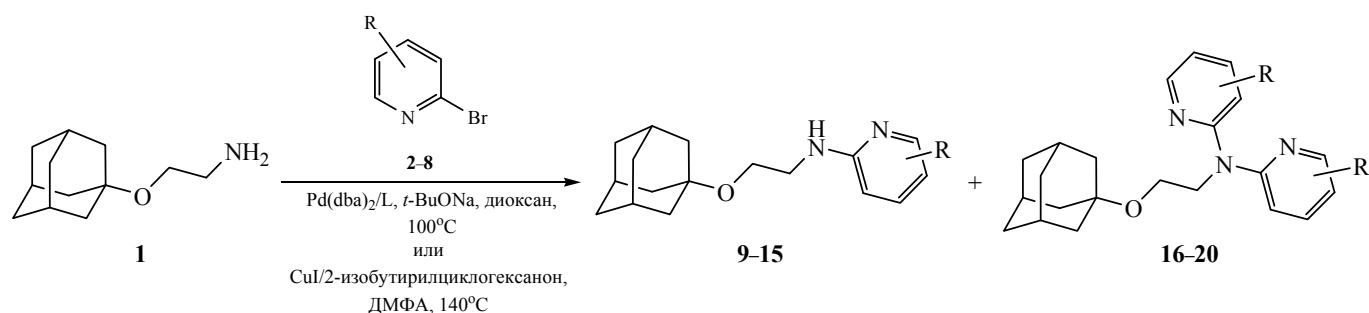
**DOI:** 10.1134/S0514749219060016

Актуальность исследований различных арил- и гетероарилпроизводных адамантана связана с разнообразной биологической активностью данных соединений. Некоторые из них, такие как хлодантан [2] или ладастен [3] уже используются в качестве иммуностимулятора и нейростимулирующего агента, соответственно, другие выступают в качестве антималярийных [4] или противогерпесных [5] препаратов. Нельзя переоценить роль

фторсодержащих соединений в создании новых медикаментов, чаще всего такие соединения содержат фтор или трифторметильную группу в ароматическом или гетероароматическом ядре [6]. Это связано с тем, что атомы фтора модулируют такие функции препаратов, как кислотность [7], стабилизируют определенные конформации [8], модифицируют гидрофобные взаимодействия и водородные связи [9], липофильность [10], растворимость [11], что важно для селективного связывания молекулы с определенной мишенью.

<sup>1</sup> Сообщение IX см. [1].

## Схема 1.

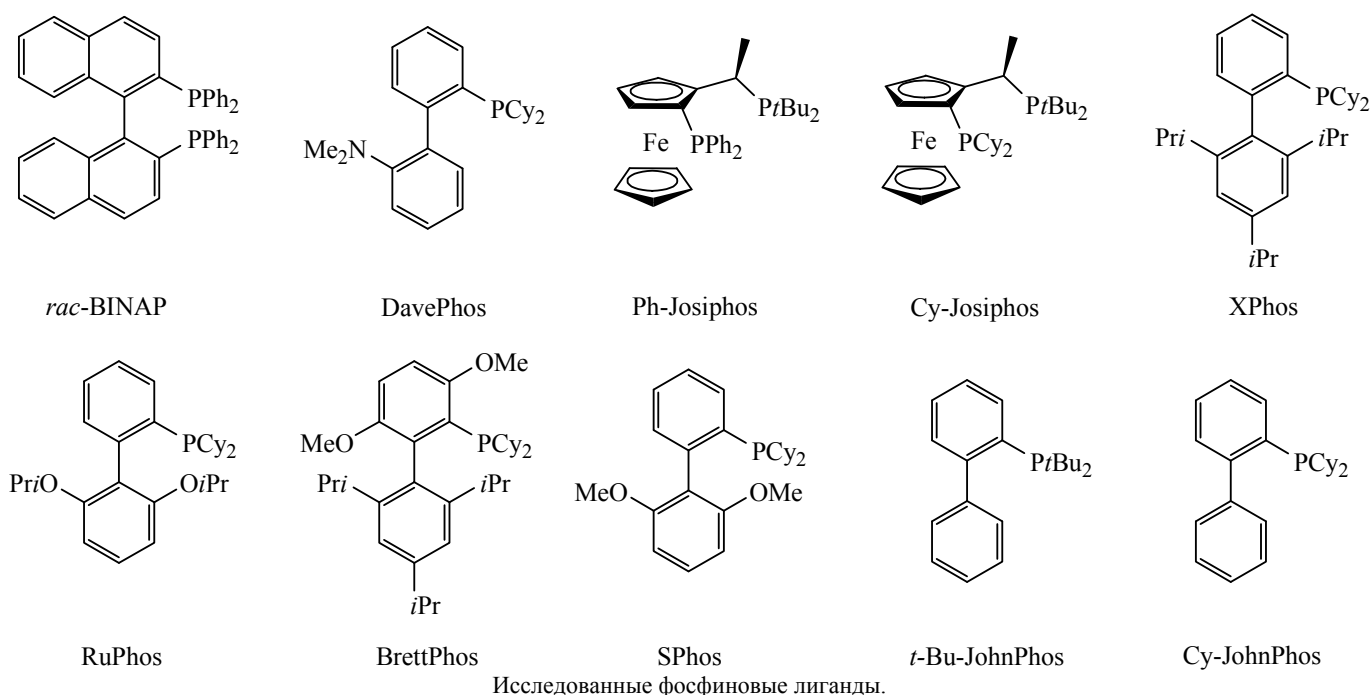


R = H (**2, 9, 16**), 3-F (**3, 10**), 5-F (**4, 11, 17**), 3-CF<sub>3</sub> (**5, 12**), 4-CF<sub>3</sub> (**6, 13, 18**), 5-CF<sub>3</sub> (**7, 14, 19**), 6-CF<sub>3</sub> (**8, 15, 20**).

Описаны производные адамантана, содержащие фторароматические [12–15] и трифторметилароматические [16–19] фрагменты. Соединения, объединяющие в своем составе адамантановый каркас и (трифторметил)пиридиновый заместитель, исследованы в качестве ингибиторов 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 [20].

Наши исследования в области получения арил- и гетероарилпроизводных адамантанов связаны с каталитическими реакциями (гетеро)арилирования разнообразных адамантансодержащих аминов. Большое внимание уделялось Pd(0)-катализируемым процессам для этих целей, в том числе и для получения макроциклических соединений [21–25], а в последнее время широко развивается метод Cu(I)-катализируемого аминирования [26–28]. В связи с

этим становится актуальным проведение исследований по сравнению эффективности обоих каталитических методов для синтеза *N*-(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов. В настоящей работе мы выбрали два амина, 2-(1-адамантилокси)этанамин (**1**) и (1-адамантилметил)амин (**21**), отличающиеся пространственными препятствиями у аминогруппы и наличием в первом случае оксиэтиламинового фрагмента, способного к образованию хелатов с катионами металлов, в качестве модельных аминов. В качестве гетероарилгалогенидов использовали 2-бромпиридин и его фтор- и трифторметильные производные с различным положением фторсодержащего заместителя в гетероароматическом ядре. Такой выбор обусловлен, с одной стороны, достаточно высокой реакционной способностью 2-



бромпиридина, с другой стороны, доступностью соответствующих фторпроизводных, в которых электронные и стерические факторы заместителей модулируют способность 2-бромпиридинов вступать в реакции каталитического аминирования.

Первоначально проводили Pd(0)-катализируемые реакции амина **1** с незамещенным бромпиридином (**2**), его 3- и 5-фторпроизводными **3** и **4**, а также с изомерными 2-бром(трифторметил)пиридинами **5–8** (схема 1). Взаимодействие осуществляли с использованием 1.25 экв. амина для возможного подавления побочных реакций *N,N*-дигетероарилрования, часто уменьшающих выход целевых продуктов [21]. В качестве источника палладия использовали традиционный комплекс Pd(dba)<sub>2</sub> (dba = дибензилиденацетон), в реакции с 2-бромпиридином исследовали широкий круг фосфиновых лигандов (см. рисунок) для выбора оптимальной каталитической системы. В качестве основания применяли *трет*-бутилат натрия, реакции вели в кипящем диоксане (C = 0.1 M) в течение 12 ч (время, заведомо необходимое для окончания процесса каталитического аминирования при использовании оптимизированных каталитических систем). Результаты экспериментов приведены в табл. 1. При использовании наиболее универсального лиганда BINAP при любой загрузке каталитической системы (1–4 мол. %) наблюдалось преимущественное образование продукта *N,N*-дигетероарилрования **16**, в то время как целевой продукт моногетероарилрования **9** получался с неудовлетворительным выходом 20–27% (оп. 1–3).

При переходе от BINAP к донорному лиганду DavePhos наблюдалось преимущественное образование целевого продукта **9**, а побочное соединение **16** получалось в незначительном количестве (оп. 4–6). Наилучший результат (88% соединения **9**) достигнут при использовании минимального (1 мол. %) количества катализатора (оп. 6). Благоприятное влияние циклогексильных заместителей у атома фосфора в лиганде отмечено и при сравнении эффективности лигандов Ph-Josiphos и Cy-Josiphos: во втором случае выход продукта **9**, хотя и был не столь высоким (53%) все же заметно превосходил результат, полученный с первым из указанных лигандов (оп. 7 и 8). Ряд других лигандов, содержащих дициклогексилфосфиновый фрагмент, оказались малоэффективными, очевидно, из-за больших пространственных препятствий в данных молекулах, обусловленных наличием других заместителей (оп. 9–12), хотя они и могут быть

использованы в других реакциях каталитического аминирования, в частности, в реакциях макроциклизации [29]. Наличие *трет*-бутильного заместителя в лиганде также не способствует протеканию реакции (оп. 13). При использовании Cy-Josiphos, монодентатного аналога DavePhos (оп. 14), образование продукта **9** ожидаемо прошло с высоким выходом (оп. 15). В результате установлено, что оптимальной каталитической системой является Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos, при этом при отсутствии пространственных препятствий у атома брома следует использовать 1 мол. % катализатора. Действительно, в реакции с 2-бром-5-фторпиридином (**4**) в указанных условиях получен целевой продукт **11** с отличным выходом 95% (оп. 16), а при использовании изомерного 2-бром-3-фторпиридина (**3**) количество катализатора увеличили до 4 мол. %, чтобы обеспечить 75% выход соединения **10** (оп. 15).

Эти же условия были применены и для аминирования еще более пространственно затрудненного 2-бром-3-(трифторметил)пиридина (**5**), что привело к 65% выходу продукта **12** (оп. 17). Взаимодействие со стерически незатрудненным изомером **6** требует меньшей загрузки катализатора, причем больший выход соединения **13** (74%) обеспечивается 1 мол. % катализатора (оп. 19), а при увеличении загрузки до 2 мол. % происходит некоторое уменьшение выхода до 63% (оп. 18), что, вероятно, связано с протеканием побочных процессов, отличных от аминирования. Попытка получения преимущественно продукта *N,N*-дигетероарилрования за счет использования лиганда BINAP, увеличенного количества катализатора (4 мол.%) и избытка бромпиридина (3 экв.) привело лишь к преобладанию данного соединения **18** над продуктом моногетероарилрования **13**, но выходы обоих были невысоки (оп. 20). В присутствии 1 мол. % каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos образование продуктов аминирования изомерных бром(трифторметил)пиридинов **7** и **8** прошло с умеренными выходами 58 и 55%, соответственно (оп. 22, 25), при увеличении загрузки катализатора до 2 мол. % выходы уменьшались, при этом следует отметить, что в случае пиридина **7** образование *N,N*-дипиридинильного продукта **19** проходило в заметно большей степени, чем изомерного соединения **20**. С другой стороны, в условиях, которые должны были бы благоприятствовать образованию указанных продуктов, в случае пиридина **7** соответствующее соединение **19**

**Таблица 1.** Pd(0)-катализируемое гетероарилирование 2-(1-адамантилокси)этанамин (1) бромпиридинами.

Опыт	Производное пиридина	Лиганд L, Pd(dba) <sub>2</sub> /L, мол. %	Продукт	Выход, %
1	2	BINAP, 4/4.5	9 16	27 70
2	2	BINAP, 2/2.5	9 16	20 45
3	2	BINAP, 1/1.25	9 16	21 49
4	2	DavePhos, 4/4.5	9 16	80 14
5	2	DavePhos, 2/2.5	9 16	83 15
6	2	DavePhos, 1/1.25	9 16	88 12
7	2	Ph-Josiphos, 2/2.5	9 16	15 11
8	2	Cy-Josiphos, 2/2.5	9 16	53 9
9	2	XPhos, 2/2.5	9 16	9 4
10	2	RuPhos, 2/2.5	9 16	35 30
11	2	BrettPhos, 2/2.5	9 16	20 60
12	2	SPhos, 2/2.5	9 16	25 58
13	2	tBu-JohnPhos, 2/2.5	9 16	21 10
14	2	Cy-JohnPhos, 2/2.5	9 16	84 9
15	3	DavePhos, 4/4.5	10	75
16	4	DavePhos, 1/1.25	11 17 <sup>a</sup>	95 5
17	5	DavePhos, 4/4.5	12	65
18	6	DavePhos, 2/2.5	13 18	63 14
19	6	DavePhos, 1/1.25	13 18	74 14
20	6 <sup>b</sup>	BINAP, 4/4.5	13 18	19 38
21	7	DavePhos, 2/2.5	14 19	30 17
22	7	DavePhos, 1/1.25	14 19	58 29
23	7 <sup>b</sup>	BINAP, 4/4.5	14 19	36 46
24	8	DavePhos, 2/2.5	15 20	47 5
25	8	DavePhos, 1/1.25	15 20	55 10
26	8 <sup>b</sup>	BINAP, 4/4.5	15 20	86 9

<sup>a</sup> Соединение 17 зафиксировано в спектре ЯМР <sup>1</sup>H в качестве примеси к основному соединению 11.

<sup>b</sup> Использовали 3 экв. соответствующего бромпиридина.

**Таблица 2.** Cu(I)-катализируемое гетероарилирование 2-(1-адамантилокси)этанамин (1) бромпиридинами.

Опыт	Производное пиридина	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, мол%	Продукт	Выход, %
1	2	10/20	9	47
2	2	20/40	9	64
3	3	10/20	10	43
4	3	20/40	10	75
5	4	10/20	11	50
6	4	20/40	11	66
7	6	10/20	13	58
8	6	20/40	13	62
9	7	10/20	14 19	65 10
10	8	10/20	15 20	58 6

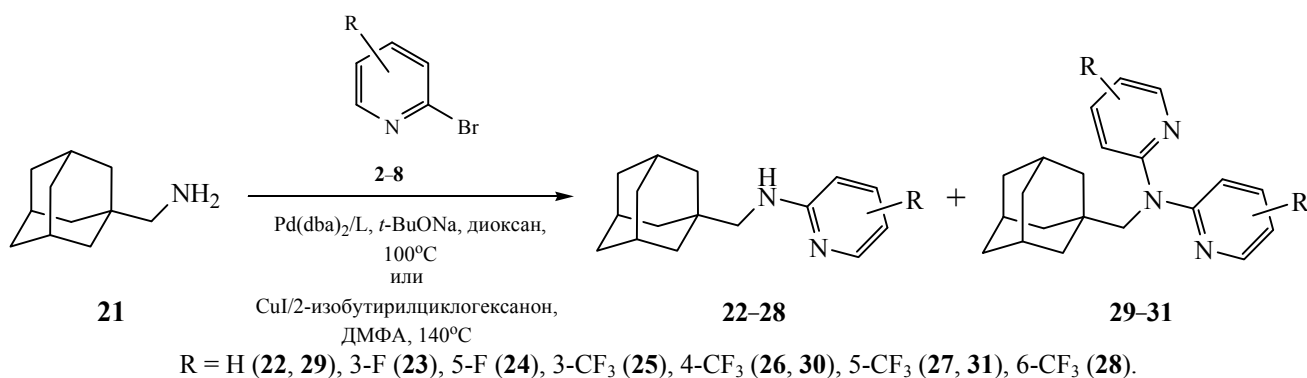
образовалось с умеренным выходом 46% (оп. 23), а в реакции с пиридином **8** эти же условия способствовали получению продукта моногетероарилирования **15** с высоким выходом (86%, оп. 26). Полученные данные показывают, что взаимное расположение атома брома и трифторметильной группы в замещенных пиридинах оказывает принципиальное и не всегда предсказуемое влияние на протекание Pd(0)-катализируемого аминирования данных соединений.

Дальнейшее исследование включало в себя серию реакций амина **1** с указанными производными 2-бромпиридина в условиях катализа комплексами одновалентной меди. Из наших предыдущих исследований следует, что оптимальной каталитической системой для аминирования 2- и 3-иодпиридинов является CuI/2-изобутирилциклогексанон, при этом было показано, что эффективность 2-иодпиридина выше, чем 2-бромпиридина [26], при этом использование других лигандов практически нецелесообразно. В данном исследовании мы воспользовались этими данными и варьировали количество катализатора (10 или 20 мол. %). Реакции проводили в течение 24 ч с использованием эквимольных количеств реагентов, в ДМФА ( $C = 0.5$  M) при 140°C, в качестве основания применяли карбонат цезия. Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что использование 20 мол. % катализатора по сравнению со стандартными 10 мол. % благоприятно влияет на выход целевых продуктов **9–11**, **13** для исследованных фторсодержащих бромпиридинов,

при этом наилучший выход достигает 75% именно в случае 2-бром-3-фторпиридина, у которого есть определенные пространственные препятствия у атома брома (оп. 4). С другой стороны, еще более стерически нагруженный 2-бром-3-(трифторметил)-пиридин в данную реакцию не вводили, поскольку дополнительные исследования показали, что наличие трифторметильной группы в *орто*-положении к атому уже в очень сильной степени снижает эффективность медь-катализируемого аминирования. Бромпиридины **7** и **8** оказались более реакционноспособными, так, они единственные среди всех обеспечили образование соответствующих продуктов *N,N*-дигетероарилирования **19** и **20**, правда, в очень незначительных количествах (оп. 9 и 10). В связи с этим реакции с данными бромпиридинами в присутствии 20 мол. % катализатора не проводили во избежание увеличения доли этих побочных продуктов. В целом реакции аминирования, катализируемые комплексами меди, не склонны приводить к продуктам такого строения. Сравнивая результаты палладий- и медь-катализируемого аминирования, следует отметить, что второй процесс вполне конкурентоспособен и позволяет получать соединения **10**, **13–15** со сравнимыми выходами, хотя и требует большей загрузки катализатора и более жестких условий реакции.

В оптимизированных условиях для Pd(0)- и Cu(I)-катализируемого аминирования проведены реакции с амином **21**, который отличается большими стерическими затруднениями при аминогруппе

Схема 2.

Таблица 3. Каталитическое гетероарилрование (1-адамантилметил)амина (**21**) бромпиридинами.

Опыт	Производное пиридина	Каталитическая система, мол%	Продукт	Выход, %
1	<b>2</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 1/1.25	<b>22</b> <b>29</b>	95 5
2	<b>2</b>	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, 20/40	<b>22</b>	40
3	<b>3</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 4/4.5	<b>23</b>	69
4	<b>3</b>	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, 20/40	<b>23</b>	35
5	<b>4</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 1/1.25	<b>24</b>	73
6	<b>4</b>	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, 20/40	<b>24</b>	61
7	<b>5</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 4/4.5	<b>25</b>	37
8	<b>5</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 8/9	<b>25</b>	46
9	<b>6</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 1/1.25	<b>26</b> <b>30</b>	45 12
10	<b>6</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 2/2.5	<b>26</b> <b>30</b>	43 13
11	<b>6</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 4/4.5	<b>26</b> <b>30</b>	40 47
12	<b>6</b>	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, 20/40	<b>26</b>	46
13	<b>7</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 1/1.25	<b>27</b> <b>31</b>	28 17
14	<b>7</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 2/2.5	<b>27</b> <b>31</b>	30 19
15	<b>7</b>	Pd(dba) <sub>2</sub> /DavePhos, 4/4.5	<b>27</b> <b>31</b>	27 20
16	<b>7</b>	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, 20/40	<b>27</b>	59
17	<b>8</b>	CuI/2-изобутирил-циклогексанон, 20/40	<b>28</b>	49

(схема 2). Результаты экспериментов приведены в табл. 3.

В целом процессы подчиняются следующей простой закономерности: с ростом пространственных препятствий подавляется образование продуктов *N,N*-дигетероарилрования, однако и выходы целевых соединений также в определенной степени падают. В реакции с 2-бромпиридином

выход продукта **22** в палладий-катализируемом процессе был практически количественным, с другой стороны, медь-катализируемое аминирование прошло заметно хуже, чем с амином **1** (оп. 2). 2-Бром-3-фторпиридин оказался еще менее реакционноспособным в Cu(I)-катализируемом процессе (оп. 4), в то время как с изомерным 2-бром-5-фторпиридином аналогичная реакция прошла примерно так же успешно, как и в случае амина **1** (оп. 6). При

использовании наиболее стерически нагруженного бромпиридина **5** для увеличения выхода целевого соединения **25** потребовалось использовать 8 мол. % палладиевого катализатора (оп. 8). Необычно проходило аминирование 2-бром(трифторметил)пиридинов **6** и **7**: вне зависимости от загрузки каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos (1, 2, 4 мол. %) выходы целевых соединений **26** и **27** были невелики, в значимых количествах образовывались продукты дигетероарилрования **30** и **31** (оп. 9–11 и 13–15). В этих случаях в определенной степени решить проблему удалось с использованием Cu(I) катализа, при этом полностью отсутствовало образование продуктов **30** и **31**, а выходы целевых соединений **26** и **27** составили 46 и 59%, соответственно (оп. 12 и 16). В тех же условиях аминирование 2-бромпиридина **8** привело к 49% выходу соединения **28** (оп. 17).

Таким образом, в ходе проведенного исследования показано, что оптимальной каталитической системой для гетероарилрования адамантансодержащих аминов замещенными 2-бромпиридинами является Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos, причем в случае отсутствия пространственных препятствий в реагентах предпочтительно использовать 1 мол. % катализатора для минимизации процесса образования *N,N*-дипиридинилпроизводных, при увеличении стерических затруднений следует увеличить количество катализатора до 4 или даже 8 мол. %. Максимальные выходы по данному способу в наиболее благоприятных ситуациях достигают 95%. В случае небольших стерических препятствий конкурентоспособно медь-катализируемое гетероарилрование при использовании каталитической системы CuI/2-изобутирилциклогексанон, однако для достижения хороших или приемлемых выходов (до 75%) требуется использование 20 мол. % катализатора.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400 и 100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (δ<sub>H</sub> 7.25, δ<sub>C</sub> 77.00 м.д.), спектры регистрировали в CDCl<sub>3</sub>. Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200, ПЭГ-300 и ПЭГ-400 в качестве внутренних стандартов. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель

марки «Merck» (40/60). Коммерчески доступные 2-бромпиридин, 2-бром-3-фторпиридин, 2-бром-5-фторпиридин, 2-бром-3-(трифторметил)пиридин, 2-бром-4-(трифторметил)пиридин, 2-бром-5-(трифторметил)пиридин, 2-бром-6-(трифторметил)пиридин, *трет*-бутилат натрия, карбонат цезия, иодид меди(I), фосфиновые лиганды, 2-изобутирилциклогексанон вводили в реакции без дополнительной очистки. Амин **1** получали по методу, описанному в работе [30], амин **21** синтезировали по методу, описанному в работе [21]. Pd(dba)<sub>2</sub> получали по описанной ранее методике [31]. Диоксан абсолютировали последовательно перегонкой над щелочью и натрием, ДМФА перегоняли над гидридом кальция. Синтезы целевых соединений проводили в сосудах Шленка с использованием прибора для параллельного синтеза Radleys Carousel 12 Plus.

***N*-пиридинилпроизводные адамантансодержащих аминов (9–20, 22–31).** а. В сосуд Шленка в прибор для параллельного синтеза помещали Pd(dba)<sub>2</sub> (1–8 мол. %, 2.9–23 мг), фосфиновый лиганд (1.25–9 мол. %), производное пиридина (0.5 ммоль), добавляли 5 мл диоксана, адамантансодержащий амин (0.625 ммоль) и *трет*-бутилат натрия (0.75 ммоль, 72 мг). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 12 ч, охлаждали до комнатной температуры, отделяли органическую фазу, осадок промывали дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фазы упаривали в вакууме, растворяли в дихлорметане (5 мл), экстрагировали водой (3×5 мл), органический слой сушили над молекулярными ситами 4Å и тщательно упаривали в вакууме (1 мм рт.ст.).

б. В сосуд Шленка в прибор для параллельного синтеза помещали CuI (10 или 20 мол. %, 9.5 или 19 мг), 2-изобутирилциклогексанон (20 или 40 мол. % 17 или 34 мг), производное пиридина (0.5 ммоль), добавляли 1 мл ДМФА, адамантансодержащий амин (0.5 ммоль) и карбонат цезия (0.75 ммоль, 250 мг). Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 140°C в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры, отделяли органическую фазу, осадок промывали дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фазы упаривали в вакууме, растворяли в дихлорметане (5 мл), экстрагировали водой (3×5 мл), органический слой сушили над молекулярными ситами 4Å и тщательно упаривали в вакууме (1 мм рт.ст.). Спектральные характеристики соединений **9** и **16** соответствуют таковым, описанным в сообщении [21], соединений **22** и **29** – в сообщении [26].

***N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-3-фторпирин-2-амин (10).** Получили по методу *a* взаимодействием амина **1** (0.625 ммоль, 122 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (0.5 ммоль, 89 мг) в присутствии Pd(dba)<sub>2</sub> (11.5 мг, 4 мол. %), DavePhos (9 мг, 4.5 мол. %). Выход 109 мг (75%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.55–1.65 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 1.73 уш.с [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 2.13 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.58–3.62 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 5.03 уш.с (1H, NH), 6.45–6.49 м [1H, H<sup>5</sup>(Py)], 7.10 д.д [1H, H<sup>4</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> 11.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц], 7.86 д [1H, H<sup>6</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.6 Гц]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 30.4 [3CH(Ad)], 36.3 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 41.3 (CH<sub>2</sub>N), 41.5 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 58.6 (CH<sub>2</sub>O), 72.3 [C(Ad)], 111.5 [C<sup>5</sup>(Py)], 119.8 д [C<sup>4</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 5.9 Гц], 142.5 [C<sup>6</sup>(Py)], 147.2 д [C<sup>3</sup>(Py), <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 252.1 Гц], 148.5 д [C<sup>2</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 11.8 Гц]. Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z* 291.1842 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O. Вычислено (*M*+H) 291.1873.

***N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-5-фторпирин-2-амин (11).** Получили по методу *a* взаимодействием амина **1** (0.625 ммоль, 122 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (0.5 ммоль, 89 мг) в присутствии Pd(dba)<sub>2</sub> (2.9 мг, 1 мол. %), DavePhos (2.3 мг, 1.25 мол. %). Выход 138 мг (95%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.54–1.65 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 1.71–1.73 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 2.13 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.37 к (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.0 Гц), 3.59 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 4.79 уш.с (1H, NH), 6.36 д.д [1H, 2H, H<sup>3</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.6, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> 2.9 Гц], 7.16 д.д.д [1H, H<sup>4</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> 8.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.5 Гц], 7.93 уш.с [1H, H<sup>6</sup>(Py)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 30.4 [3CH(Ad)], 36.3 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 41.5 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 43.0 (CH<sub>2</sub>N), 58.4 (CH<sub>2</sub>O), 72.3 [C(Ad)], 107.6 [C<sup>3</sup>(Py)], 125.1 д [C<sup>4</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 21.1 Гц], 134.4 д [C<sup>6</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 24.5 Гц], 153.3 д [C<sup>5</sup>(Py), <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 244.5 Гц], 155.6 [C<sup>2</sup>(Py)]. Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z* 291.1829 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O. Вычислено (*M* + H) 291.1873.

***N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-3-(трифторметил)пирин-2-амин (12).** Получили по методу *a* взаимодействием амина **1** (0.625 ммоль, 122 мг) с 2-бром-3-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии Pd(dba)<sub>2</sub> (11.5 мг, 4 мол. %), DavePhos (9 мг, 4.5 мол. %). Выход 110 мг (65%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.56–1.66 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 1.72–1.74 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 2.13 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.61–3.63 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 5.43 уш.с (1H, NH), 6.58 д.д [1H, H<sup>3</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц], 7.62 д [1H, H<sup>4</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Гц], 8.23 д [1H, H<sup>6</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.1 Гц]. Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z* 341.1786 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено (*M* + H) 341.1841.

***N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-4-(трифторметил)пирин-2-амин (13).** Получили по методу *a* взаимодействием амина **1** (0.625 ммоль, 122 мг) с

2-бром-4-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии Pd(dba)<sub>2</sub> (2.9 мг, 1 мол. %), DavePhos (2.3 мг, 1.25 мол. %). Выход 126 мг (74%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.55–1.65 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 1.73 уш.с [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 2.13 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.45 к (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц), 3.60 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц), 5.18 уш.с (1H, NH), 6.58 уш.с [1H, P<sup>3</sup>(Py)], 6.70 д [1H, H<sup>2</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц], 8.18 д [1H, H<sup>6</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 30.4 [3CH(Ad)], 36.3 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 41.5 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 42.4 (CH<sub>2</sub>N), 58.3 (CH<sub>2</sub>O), 72.4 [C(Ad)], 103.1 [C<sup>3</sup>(Py)], 107.8 [C<sup>5</sup>(Py)], 123.0 к (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 273.2 Гц), 139.4 к (C<sup>4</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 33.7 Гц), 149.3 [C<sup>6</sup>(Py)], 159.0 [C<sup>2</sup>(Py)]. Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z* 341.1887 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено (*M* + H) 341.1841.

***N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-5-(трифторметил)пирин-2-амин (14).** Получили по методу *b* взаимодействием амина **1** (0.5 ммоль, 98 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии CuI (9.5 мг, 10 мол. %), 2-изобутирилциклогексанона (17 мг, 20 мол. %). Выход 111 мг (65%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.53–1.63 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 1.72–1.74 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 2.14 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.47 к (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 3.61 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.2 Гц), 5.30 уш.с (1H, NH), 6.42 д [1H, H<sup>3</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.8 Гц], 7.55 д.д [1H, H<sup>4</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 2.5 Гц], 8.31 уш.с [1H, H<sup>6</sup>(Py)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 30.4 [3CH(Ad)], 36.3 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 41.4 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 42.2 (CH<sub>2</sub>N), 58.2 (CH<sub>2</sub>O), 72.4 [C(Ad)], 106.5 [C<sup>3</sup>(Py)], 115.2 к [C<sup>5</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 33.0 Гц], 124.5 к (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 269.8 Гц), 134.0 [C<sup>4</sup>(Py)], 145.8 [C<sup>6</sup>(Py)], 160.3 [C<sup>2</sup>(Py)]. Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z* 341.1803 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено (*M* + H) 341.1841.

***N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-6-(трифторметил)пирин-2-амин (15).** Получили по методу *b* взаимодействием амина **1** (0.5 ммоль, 98 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии CuI (9.5 мг, 10 мол. %), 2-изобутирилциклогексанона (17 мг, 20 мол. %). Выход 98 мг (58%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.56–1.66 м [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 1.73 уш.с [6H, CH<sub>2</sub>(Ad)], 2.13 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.46 к (2H, CH<sub>2</sub>N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц), 3.60 т (2H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.3 Гц), 5.09 уш.с (1H, NH), 6.53 д [1H, H<sup>3</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.5 Гц], 6.89 д [1H, P<sup>5</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Гц], 7.48 т [1H, H<sup>4</sup>(Py), <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.9 Гц]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 30.3 [3CH(Ad)], 36.2 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 41.4 [3CH<sub>2</sub>(Ad)], 42.2 (CH<sub>2</sub>N), 58.2 (CH<sub>2</sub>O), 72.3 [C(Ad)], 108.5 [C<sup>3</sup>(Py)], 110.3 [C<sup>5</sup>(Py)], 121.5 к (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 274.0 Гц), 137.7 [C<sup>4</sup>(Py)], 146.2 к [C<sup>6</sup>(Py), <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 33.4 Гц], 158.5 [C<sup>2</sup>(Py)]. Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z* 341.1790 [*M* + H]<sup>+</sup>.



$C_{18}H_{24}F_3N_2O$ . Вычислено ( $M + H$ ) 341.1841. В качестве минорного продукта при получении соединения **15** образовался *N*-[2-(1-адамантил-окси)этил]-6-(трифторметил)-*N*-[6-трифторметил]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (**20**). Зафиксирован спектрально в качестве примеси к основному соединению. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.57–1.65 м [12H,  $CH_2(Ad)$ ], 2.07 уш.с [3H,  $CH(Ad)$ ], 3.77 т [2H,  $CH_2O$ ,  $^3J_{HH}$  6.1 Гц], 4.33 т (2H,  $CH_2N$ ,  $^3J_{HH}$  6.1 Гц), 7.25 д [2H,  $H^3(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  8.2 Гц], 7.55 д [2H,  $H^5(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  8.6 Гц], 7.67 т [2H,  $H^4(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  8.0 Гц].

*N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-4-(трифторметил)-*N*-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (**18**). Получили по методу *a* взаимодействием амина **1** (0.5 ммоль, 98 мг) с 2-бром-4-(фторметил)пиридином (1.5 ммоль, 339 мг) в присутствии  $Pd(dba)_2$  (11.5 мг, 4 мол. %), BINAP (12.5 мг, 4.5 мол. %). Выход 92 мг (38%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.52–1.64 м [12H,  $CH_2(Ad)$ ], 2.06 уш.с [3H,  $CH(Ad)$ ], 3.70 т (2H,  $CH_2O$ ,  $^3J_{HH}$  5.2 Гц), 4.34 т (2H,  $CH_2N$ ,  $^3J_{HH}$  5.2 Гц), 7.08 д [2H,  $H^5(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  5.1 Гц], 7.65 уш.с [2H,  $H^3(Py)$ ], 8.43 д [2H,  $H^6(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  5.1 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 30.3 [3 $CH(Ad)$ ], 36.3 [3 $CH_2(Ad)$ ], 41.3 [3 $CH_2(Ad)$ ], 50.1 ( $CH_2N$ ), 58.2 ( $CH_2O$ ), 72.4 [C( $Ad$ )], 111.5 [2 $C^3(Py)$ ], 112.7 [2 $C^5(Py)$ ], 122.7 к (2 $CF_3$ ,  $^1J_{CF}$  273.5 Гц), 139.5 к [2 $C^4(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  33.7 Гц], 148.7 [2 $C^6(Py)$ ], 157.6 [2 $C^2(Py)$ ].

*N*-[2-(1-Адамантилокси)этил]-5-(трифторметил)-*N*-[5-трифторметил]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (**19**). Получили по методу *a* взаимодействием амина **1** (0.5 ммоль, 98 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (1.5 ммоль, 339 мг) в присутствии  $Pd(dba)_2$  (11.5 мг, 4 мол. %), BINAP (12.5 мг, 4.5 мол. %). Выход 112 мг (46%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.53–1.66 м [12H,  $CH_2(Ad)$ ], 2.07 уш.с [3H,  $CH(Ad)$ ], 3.72 т (2H,  $CH_2O$ ,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц), 4.37 т (2H,  $CH_2N$ ,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц), 7.45 д [2H,  $H^3(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  8.9 Гц], 7.77 д.д [2H,  $H^4(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  8.9,  $^4J_{HH}$  2.4 Гц], 8.55 уш.с [2H,  $H^6(Py)$ ]. Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 30.3 [3 $CH(Ad)$ ], 36.3 [3 $CH_2(Ad)$ ], 41.4 [3 $CH_2(Ad)$ ], 49.9 ( $CH_2N$ ), 58.0 ( $CH_2O$ ), 72.4 [C( $Ad$ )], 114.8 [2 $C^3(Py)$ ], 120.2 к [2 $C^5(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  33.1 Гц], 123.8 к (2 $CF_3$ ,  $^1J_{CF}$  271.3 Гц), 134.3 к [2 $C^4(Py)$ ,  $^3J_{CF}$  3.3 Гц], 145.2 к [2 $C^6(Py)$ ,  $^3J_{CF}$  4.3 Гц], 159.2 [2 $C^2(Py)$ ]. Масс-спектр MALDI-TOF:  $m/z$  486.1935 [ $M + H$ ] $^+$ .  $C_{24}H_{26}F_6N_3O$ . Вычислено ( $M + H$ ) 486.1980.

*N*-(1-Адамантиламин)-3-фторпиридин-2-амин (**23**). Получили по методу *a* взаимодействием амина **21** (0.625 ммоль, 103 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (0.5 ммоль, 89 мг) в присутствии  $Pd(dba)_2$

(11.5 мг, 4 мол. %), DavePhos (9 мг, 4.5 мол. %). Выход 90 мг (69%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.56–1.58 м [6H,  $CH_2(Ad)$ ], 1.65–1.73 м [6H,  $CH_2(Ad)$ ], 1.98 уш.с [3H,  $CH(Ad)$ ], 3.20 д (2H,  $CH_2N$ ,  $^3J_{HH}$  6.1 Гц), 4.62 уш.с (1H, NH), 6.44 д.д.д [1H,  $H^5(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  7.8,  $^3J_{HH}$  4.9,  $^4J_{HF}$  3.5 Гц], 7.09 д.д.д [1H,  $H^4(Py)$ ,  $^3J_{HF}$  11.5,  $^3J_{HH}$  7.8,  $^4J_{HH}$  1.5 Гц], 7.85 д [1H,  $H^6(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  4.9 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.3 [3 $CH(Ad)$ ], 33.8 [C( $Ad$ )], 37.0 [3 $CH_2(Ad)$ ], 40.4 [3 $CH_2(Ad)$ ], 52.2 ( $CH_2N$ ), 111.1 [C $^5(Py)$ ], 119.7 д [C $^4(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  16.0 Гц], 142.6 д [C $^6(Py)$ ,  $^4J_{CF}$  6.7 Гц], 147.0 д [C $^3(Py)$ ,  $^1J_{CF}$  251.2 Гц], 149.3 д [C $^2(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  11.0 Гц]. Масс-спектр MALDI-TOF:  $m/z$  261.1740 [ $M + H$ ] $^+$ .  $C_{16}H_{22}FN_2$ . Вычислено ( $M + H$ ) 261.1767.

*N*-(1-Адамантиламин)-5-фторпиридин-2-амин (**24**). Получили по методу *a* взаимодействием амина **21** (0.625 ммоль, 103 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (0.5 ммоль, 89 мг) в присутствии  $Pd(dba)_2$  (2.9 мг, 1 мол. %), DavePhos (2.3 мг, 4.5 мол. %). Выход 95 мг (73%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.55 уш.с [6H,  $CH_2(Ad)$ ], 1.62–1.74 м [6H,  $CH_2(Ad)$ ], 1.99 уш.с [3H,  $CH(Ad)$ ], 2.92 д (2H,  $CH_2N$ ,  $^3J_{HH}$  5.8 Гц), 4.47 уш.с (1H, NH), 6.34 д.д [1H,  $H^3(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  9.1,  $^4J_{HF}$  3.3 Гц], 7.17 д.д.д [1H,  $H^4(Py)$ ,  $^3J_{HH}$ ,  $^3J_{HF}$  9.1, Гц,  $^4J_{HH}$  3.0 Гц], 7.91 уш.д [1H,  $H^6(Py)$ ,  $^3J_{набл}$  2.0 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.3 [3 $CH(Ad)$ ], 33.9 [C( $Ad$ )], 37.0 [3 $CH_2(Ad)$ ], 40.5 [3 $CH_2(Ad)$ ], 54.8 ( $CH_2N$ ), 106.4 [C $^3(Py)$ ], 125.1 д [C $^4(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  21.1 Гц], 134.4 д [C $^6(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  24.5 Гц], 153.1 д [C $^5(Py)$ ,  $^1J_{CF}$  241.1 Гц], 156.3 [C $^2(Py)$ ]. Масс-спектр MALDI-TOF:  $m/z$  261.1804 [ $M + H$ ] $^+$ .  $C_{16}H_{22}FN_2$ . Вычислено ( $M + H$ ) 261.1767.

*N*-(1-Адамантиламин)-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (**25**). Получили по методу *a* взаимодействием амина **21** (0.625 ммоль, 103 мг) с 2-бром-3-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии  $Pd(dba)_2$  (23 мг, 8 мол. %), DavePhos (18 мг, 9 мол. %). Выход 71 мг (46%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.52–1.54 м [6H,  $CH_2(Ad)$ ], 1.60–1.72 м [6H,  $CH_2(Ad)$ ], 1.96 уш.с [3H,  $CH(Ad)$ ], 3.24 д (2H,  $CH_2N$ ,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц), 4.91 уш.с (1H, NH), 6.53 д.д [1H,  $H^5(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  7.7,  $^3J_{HH}$  5.1 Гц], 7.60 д.д [1H,  $H^4(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  7.7,  $^4J_{HH}$  1.0 Гц], 8.21 д [1H,  $H^6(Py)$ ,  $^3J_{HH}$  5.1 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.2 [3 $CH(Ad)$ ], 33.7 [C( $Ad$ )], 36.9 [3 $CH_2(Ad)$ ], 40.3 [3 $CH_2(Ad)$ ], 52.5 ( $CH_2N$ ), 108.0 к [C $^3(Py)$ ,  $^2J_{CF}$  31.1 Гц], 124.5 к ( $CF_3$ ,  $^1J_{CF}$  271.5 Гц), 134.9 к [C $^4(Py)$ ,  $^3J_{CF}$  5.3 Гц], 151.5 [C $^6(Py)$ ], 156.0 [C $^2(Py)$ ].

*N*-(1-Адамантиламин)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (**26**). Получили по методу *b* взаимодействием амина **21** (0.5 ммоль, 83 мг) с 2-бром-4-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в

присутствии CuI (19 мг, 20 мол. %), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг, 40 мол. %). Выход 72 мг (46%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.54–1.57 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.61–1.75 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.99 уш.с [3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ], 2.99 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.1 Гц), 4.88 уш.с (1H, NH), 6.55 уш.с [1H,  $\text{H}^3(\text{Py})$ ], 6.68 д [1H,  $\text{H}^5(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.2 Гц], 8.16 д [1H,  $\text{H}^6(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.2 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.2 [3CH(Ad)], 33.9 [C(Ad)], 36.8 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 40.3 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 53.8 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 102.1 [ $\text{C}^3(\text{Py})$ ], 107.4 [ $\text{C}^5(\text{Py})$ ], 123.0 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  273.9 Гц), 139.7 к [ $\text{C}^4(\text{Py})$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  24.9 Гц], 149.2 [ $\text{C}^6(\text{Py})$ ], 159.6 [ $\text{C}^2(\text{Py})$ ].

**N-(1-Адамантиламин)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (27).** Получили по методу б взаимодействием амина **21** (0.5 ммоль, 83 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии CuI (19 мг, 20 мол. %), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг, 40 мол. %). Выход 91 мг (59%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.53–1.56 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.60–1.73 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.97 уш.с [3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ], 3.01 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3 Гц), 5.01 уш.с (1H, NH), 6.40 д [1H,  $\text{H}^3(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.0 Гц], 7.53 д.д [1H,  $\text{H}^4(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.0,  $^4J_{\text{HH}}$  2.1 Гц], 8.27 уш.с [1H,  $\text{H}^6(\text{Py})$ ]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.9 [3CH(Ad)], 33.8 [C(Ad)], 36.5 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 40.0 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 53.1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 106.0 [ $\text{C}^3(\text{Py})$ ], 113.8 к [ $\text{C}^5(\text{Py})$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  31.5 Гц], 124.4 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  270.4 Гц), 133.5 [ $\text{C}^4(\text{Py})$ ], 145.4 [ $\text{C}^6(\text{Py})$ ], 160.9 [ $\text{C}^2(\text{Py})$ ].

**N-(1-Адамантиламин)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (28).** Получили по методу б взаимодействием амина **21** (0.5 ммоль, 83 мг) с 2-бром-6-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии CuI (19 мг, 20 мол. %), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг, 40 мол. %). Выход 76 мг (49%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.52 уш.с [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.56–1.71 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.94 уш.с [3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ], 2.95 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.7 Гц), 4.90 уш.с (1H, NH), 6.51 д [1H,  $\text{H}^3(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.3 Гц], 6.83 д [1H,  $\text{H}^5(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.3 Гц], 7.45 т [1H,  $\text{H}^4(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.7 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.2 [3CH(Ad)], 33.9 [C(Ad)], 36.8 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 40.3 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 53.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 108.2 [ $\text{C}^3(\text{Py})$ ], 109.0 [ $\text{C}^5(\text{Py})$ ], 121.8 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  273.9 Гц), 137.9 [ $\text{C}^4(\text{Py})$ ], 146.2 к [ $\text{C}^6(\text{Py})$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  33.7 Гц], 159.2 [ $\text{C}^2(\text{Py})$ ].

**N-(1-Адамантиламин)-4-(трифторметил)-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (30).** Получили по методу а взаимодействием амина **21** (0.625 ммоль, 103 мг) с 2-бром-4-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии Pd(dba) $_2$  (11.5 мг, 4 мол. %), DavePhos (9 мг, 4.5 мол. %). Выход 107 мг (47%). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.47–1.50 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.63–1.76 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.90 уш.с [3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ], 4.09 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.09 д [2H,  $\text{H}^5(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.2 Гц], 7.33 уш.с [2H,  $\text{H}^3(\text{Py})$ ], 8.46 д [2H,  $\text{H}^6(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5.2 Гц]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.4 [3CH(Ad)], 33.9 [C(Ad)], 36.8 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 41.3 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 59.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 111.1 [2 $\text{C}^5(\text{Py})$ ], 112.9 [2 $\text{C}^3(\text{Py})$ ], 122.7 к (2 $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  273.1 Гц), 139.5 к [ $\text{C}^4(\text{Py})$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  33.4 Гц], 149.1 [2 $\text{C}^6(\text{Py})$ ], 158.9 [2 $\text{C}^2(\text{Py})$ ].

**N-(1-Адамантиламин)-5-(трифторметил)-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (31).** Получили по методу а взаимодействием амина **21** (0.625 ммоль, 103 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (0.5 ммоль, 113 мг) в присутствии Pd(dba) $_2$  (11.5 мг, 4 мол. %), DavePhos (9 мг, 4.5 мол. %). Выход 45 мг (20%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.46–1.48 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.58–1.72 м [6H,  $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 1.88 уш.с [3H,  $\text{CH}(\text{Ad})$ ], 4.11 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.21 д [2H,  $\text{H}^3(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.9 Гц], 7.73 д.д [2H,  $\text{H}^4(\text{Py})$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.9,  $^4J_{\text{HH}}$  2.5 Гц], 8.56 уш.с [2H,  $\text{H}^6(\text{Py})$ ]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.2 [3CH(Ad)], 33.9 [C(Ad)], 36.8 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 41.3 [3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$ ], 59.1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 114.8 [2 $\text{C}^3(\text{Py})$ ], 120.0 к [2 $\text{C}^5(\text{Py})$ ,  $^2J_{\text{CF}}$  33.0 Гц], 123.7 к (2 $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}}$  272.0 Гц), 134.2 [2 $\text{C}^4(\text{Py})$ ], 145.4 [2 $\text{C}^6(\text{Py})$ ], 160.4 [2 $\text{C}^2(\text{Py})$ ].

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-03-00888.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин А.Д., Панченко С.П., Абель А.С., Малошицкая О.А., Бутов Г.М., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1755. [Averin A.D., Panchenko S.P., Abel' A.S., Maloshitskaya O.A., Butov G.M., Savel'ev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beleckaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.*, **2017**, *53*, 1788.] doi 10.1134/S1070428017120028
2. Baxter A., Bent J., Bowers K., Braddock M., Brough S., Fagura M., Lawson M., McInally T., Mortimore M., Robertson M., Weaver R., Webborn P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4047. doi 10.1016/j.bmcl.2003.08.034
3. Левина М.Н. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.* **2005**, *139*, 316. [Levina M.N. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **2005**, *139*, 337.] doi 10.1007/s10517-005-0288-0
4. Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. *Хим.-фарм. ж.* **1987**, *21*, 931. [Kovtun V.Y., Plahotnik V.M. *Pharm. Chem. J.* **1987**, *21*, 555.] doi 10.1007/BF00759430

5. Banie H., Sinha A., Thomas R.J., Sircar J.C., Richards M.L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5984. doi 10.1021/jm0704907
6. Meanwell M.N., Eastman K.J., Gillis E.P. Tactical Applications of Fluorine in Drug Design and Development. In: Fluorine in Heterocyclic Chemistry Vol. 1, 5-Membered Heterocycles and Macrocycles, Ed. Nenajdenko V. Springer International Publishing: Cham, 2014, 1. doi 10.1007/978-3-319-04346-3
7. Hansch C., Leo A., Taft R.W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165. doi 10.1021/cr00002a004
8. O'Hagan D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3689. doi 10.1021/jo300044q
9. Barbarich N.J., Rithner C.D., Miller S.M., Anderson O.P., Strauss S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4280. doi 10.1021/ja983552e
10. Wan Z.-K., Chenail E., Xiang J., Li H.-Q., Ipek M., Bard J., Svenson K., Mansour N.S., Xu X., Suri V., Hahm S., Xing Y., Johnson C.E., Li X., Qadri A., Panza D., Perreault M., Tobin J.F., Saiah E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5449. doi 10.1021/jm900639u
11. Ishikawa M., Hashimoto Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539. doi 10.1021/jm101356p
12. Scherman M.S., North E.J., Jones V., Hess T.N., Grzegorzewicz A.E., Kasagami T., Kim I.-H., Merzlikin O., Lenaerts A.J., Lee R.E., Jackson M., Morisseau C., McNeil M.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3255. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.058
13. Al-Omar M.A., Al-Abdullah E.S., Shehata I.A., Habib E.E., Ibrahim T.M., El-Emam A.A. *Molecules.* **2010**, *15*, 2526. doi 10.3390/molecules15042526
14. Yu X., Zhang M., Annamalai T., Bansod P., Narula G., Tse-Dinh Y.-C., Sun D. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 515. doi 10.1016/j.ejmech.2016.09.053
15. O'Brien-Brown J., Jackson A., Reekie T.A., Barron M.L., Werry E.L., Schiavini P., McDonnell M., Munoz L., Wilkinson S., Noll B., Wang S., Kassiou M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 433. doi 10.1016/j.ejmech.2017.02.060
16. Udagawa S., Sakami S., Takemura T., Sato M., Arai T., Nitta A., Aoki T., Kawai K., Iwamura T., Okazaki S., Takahashi T., Kaino M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1617. doi 10.1016/j.bmcl.2013.01.090
17. Rohde J.J., Pliushchev M.A., Sorensen B.K., Wodka D., Shuai Q., Wang J., Fung S., Monzon K.M., Chiou W.J., Pan L., Deng X., Chovan L.E., Ramaiya A., Mullally M., Henry R. F., Stolarik D.F., Imade H.M., Marsh K.C., Beno D.W.A., Fey T.A., Droz B.A., Brune M.E., Camp H.S., Sham H.L., Frevert E.U., Jacobson P.B., Link J.T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149. doi 10.1021/jm0609364
18. Berglund S., Egner B.J., Graden H., Graden J., Morgan D.G.A., Inghardt T., Giordanetto F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4274. doi 10.1016/j.bmcl.2009.05.066
19. Brogi S., Corelli F., Di Marzo V., Ligresti A., Mugnaini C., Pasquini S., Tafi A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 547. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.034
20. Tice C.M., Zhao W., Krosky P.M., Kruk B.A., Berbaum J., Johnson J.A., Bukhtiyarov Y., Panemangalore R., Scott B.B., Zhao Y., Bruno J.G., Howard L., Togias J., Ye Y.J., Singh S.B., McKeever B.M., Lindblom P.R., Guo J., Guo R., Nar H., Schuler-Metz A., Gregg R.E., Leftheris K., Harrison R.K., McGeehan G.M., Zhuang L., Claremon D.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 6725. doi 10.1016/j.bmc.2010.07.055
21. Averin A.D., Ranyuk E.R., Golub S.L., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis.* **2007**, 2215. doi 10.1055/s-2007-983760
22. Averin A.D., Ranyuk E.R., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Mendeleev Comm.* **2009**, *19*, 136. doi 10.1016/j.mencom.2009.05.007
23. Kobelev S.M., Averin A.D., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Butov G.M., Novakov I.A., Denat F., Guillard R., Beletskaya I.P. *Arkivoc.* **2012**, *vii*, 196. doi 10.3998/ark.5550190.0013.713
24. Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Molecules.* **2013**, *18*, 2096. doi 10.3390/molecules18022096
25. Abel A.S., Averin A.D., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis.* **2017**, *49*, 5067. doi 10.1055/s-0036-1590860
26. Абель А.С., Аверин А.Д., Анохин М.В., Малошицкая О.А., Бутов Г.М., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 319. [Abel' A.S., Averin A.D., Anohin M.V., Maloshitskaya O.A., Butov G.M., Savel'ev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beleckaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 301.] doi 10.1134/S1070428015030021
27. Панченко С.П., Абель А.С., Аверин А.Д., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2016**, *65*, 1550. [Panchenko S.P., Abel' A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savel'ev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beleckaya I.P. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 1550.] doi 10.1007/s11172-016-1481-1
28. Панченко С.П., Абель А.С., Аверин А.Д., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1471. [Panchenko S.P., Abel' A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savel'ev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beleckaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1497.] doi 10.1134/S1070428017100025
29. Chernichenko N.M., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 425. doi 10.2174/1570178615666171222151821
30. Gopalan B., Thomas A., Shah D.M. PCT Int. Appl. WO 2006090244 (2006); *C.A.* **2006**, *145*, 292604.
31. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253. doi 10.1016/S0022-328X(00)91277-4

# Arylation of Adamantaneamines: X. Catalyzed by Pd- and Cu-Complexes Heteroarylation of Adamantaneamines with Bromopyridines

M. S. Lyakhovich<sup>a</sup>, A. V. Murashkina<sup>a</sup>, A. D. Averin<sup>a, b, \*</sup>, A. S. Abel<sup>a</sup>, O. A. Maloshitskaya<sup>a</sup>, E. N. Savelyev<sup>c</sup>, B. S. Orlinson<sup>c</sup>, and I. P. Beletskaya<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> *Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, 119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory 1, str. 3*  
*\*e-mail: averin@org.chem.msu.ru*

<sup>b</sup> *A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS, 119071, Russia, Moscow, Leninskij pr. 31, k. 4*

<sup>c</sup> *Volgograd State Technical University, 400005, Russia, Volgograd, pr. im. Lenina 28*

Received April 23, 2019; revised April 25, 2019; accepted April 25, 2019

The comparison of the efficiency of Pd(0)- and Cu(I)-complexes in the amination of  $\beta$ -bromopyridine and its fluorine-containing derivatives was accomplished. For this purpose two amines, ( $\alpha$ -adamantylmethyl)amine and  $\beta$ -( $\alpha$ -adamantylloxy)ethanamine were used. The possibility of the application of both catalytic systems for the synthesis of *N*-pyridinyl derivatives was shown when using 2-bromo-3-fluoro- and 2-bromo-5-fluoropyridines as well as 4-, 5-, and 6-(trifluoromethyl)substituted  $\beta$ -bromopyridines. In Pd(0)-catalyzed reactions DavePhos ligand was found to be most efficient though with 4- and 5-(trifluoromethyl)substituted  $\beta$ -bromopyridines the intensive formation of *N,N*-diarylated products was noted. The employment of the catalysis with Cu(I)-complexes allows to suppress this undesirable process.

**Keywords:** adamantane, amines, pyridine, amination, homogeneous catalysis, Pd(0) and Cu(I)-complexes