ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 5, с. 700–717

УДК 547.82, 547.99

К 70-летнему юбилею академика РАН В.Н. Чарушина

АРИЛИРОВАНИЕ АДАМАНТАНАМИНОВ: XI.[1] СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТАЛИЗА КОМПЛЕКСАМИ ПАЛЛАДИЯ И МЕДИ В РЕАКЦИЯХ АДАМАНТАНАМИНОВ С ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 2-БРОМПИРИДИНА

© 2021 г. М. С. Ляхович[a], А. В. Мурашкина[a], С. П. Панченко[a], А. Д. Аверин[a, b, *], А. С. Абель[a], О. А. Малошицкая[a], Е. Н. Савельев[c], Б. С. Орлинсон[c], И. А. Новаков[c], И. П. Белецкая[a, b]

[a] *ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы 1/3*
**e-mail: alexaveron@yandex.ru*
[b] *ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН», 119071, Россия, Москва, Ленинский просп. 31/4*
[c] *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолГТУ, 400005, Россия, Волгоград, просп. Ленина 28*

Поступила в редакцию 15.04.2021 г.
После доработки 17.04.2021 г.
Принята к публикации 17.04.2021 г.

Проведено сравнение эффективности катализа комплексами нульвалентного палладия и одновалентной меди в реакциях адамантансодержащих аминов с рядом фтор- и трифторметилзамещенных 2-бромпиридинов с использованием ранее оптимизированных каталитических систем. Показано, что при отсутствии пространственных препятствий в исходных соединениях результаты катализа комплексами Cu(I) сопоставимы с таковыми в случае катализа комплексами Pd(0), а в ряде случаев выходы целевых продуктов *N*-гетероарилирования оказываются выше, что связано с образованием побочных продуктов *N*,*N*-дигетероарилирования в условиях палладиевого катализа. С другой стороны, в случае 2-бромпиридинов, содержащих в *орто*-положении фтор или трифторметильную группу, следует применять исключительно катализ комплексами палладия.

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

DOI: 10.31857/S0514749221050037

ВВЕДЕНИЕ

Важность фторсодержащих органических соединений для фармакологии трудно переоценить: не менее 20% медицинских препаратов содержит в своем составе фтор или трифторметильный заместитель [2]. Спектр действия данных соединений чрезвычайно широк, среди фторсодержащих лекарств много противовоспалительных и противораковых препаратов, антибиотиков, они могут обладать антипсихотической, анксиолитической и нейротропной активностью [3–5]. В связи с этим постоянно совершенствуются методы синтеза фторсодержащих производных [6, 7], среди кото-

[1] Сообщение X см. [1].

рых значительный интерес представляют фтор- и трифторметилзамещенные пиридины с аминоалкильными заместителями [8, 9]. Молекулы, содержащие в своей структуре адамантановый и пиридиновый фрагмент, также представляют интерес с точки зрения биологической активности. 2-Аминоадамантанзамещенное производное пирролопиридина Peficitinib используется в качестве средства для лечения ревматоидного артрита [10]. Комплекс адамантансодержащих пиридиновых хелаторов с Cu(II) проявляют противоопухолевую активность [11]. 1-(Адамантан-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этан-1-он оксимы обладают противогрибковыми свойствами по отношению к *S. Sclerotiorum* и *R. solani* [12]. Адамантансодержащие производные 2-аминопиридина способны ингибировать 11β-гидроксистероид дегидрогеназу тип 1 (11β-HSD1) [13–15], конъюгаты адамантана и 3-аминопиридина вызывают выработку антител к никотину [16].

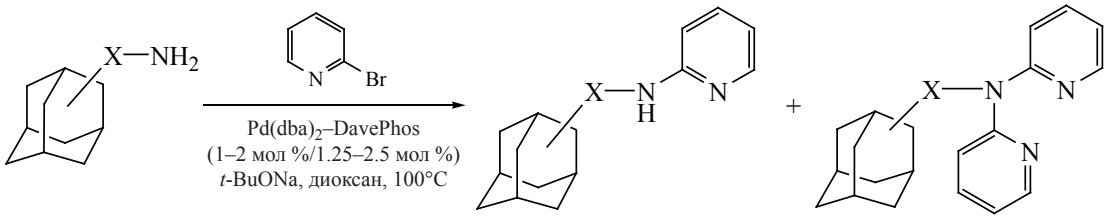
В настоящее время наблюдается широкое внедрение в практику органического синтеза реакций, катализируемых комплексами меди [17–21], что позволяет не только удешевить процессы путем замены дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов, но и осуществить ряд новых превращений. В связи с этим представляется актуальным проведение систематического сравнения возможностей катализа комплексами палладия и меди для образования связи углерод-азот. В рамках работ по изучению палладий- и медь-катализируемого гетероарилирования адамантансодержащих аминов [1, 22–24] нами оптимизированы каталитические системы для Pd(0)- и Cu(I)-катализируемого аминирования галогенпиридинов указанными аминами. В настоящей работе поставлена задача изучить образование 2-аминозамещенных фтор- и трифторметилпиридинов в реакциях соответствующих 2-бромпиридинов с рядом адамантансодержащих аминов и сравнить эффективность использования каталитических систем на основе нульвалентного палладия и одновалентной меди. Методологически вначале изучены реакции, катализируемые нульвалентным палладием, показаны возможности данного подхода, а на следующем этапе исследованы возможности использования в тех же превращениях катализатора с одновалентной медью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами установлено, что в большинстве случаев оптимальная каталитическая система на основе палладия в гетероарилировании адамантансодержащих аминов 2-бромпиридином и его производными – $Pd(dba)_2$/DavePhos (dba – дибензилиденацетон, DavePhos – 2-дициклогексилфосфино-2'-диметиламинобифенил), в некоторых случаях сходные результаты можно получить при использовании вместо DavePhos родственных бифенильных фосфиновых лигандов – JohnPhos (2-ди-*трет*-бутилфосфинобифенил) или Cy-JohnPhos (2-дициклогексилфосфинобифенил) [25]. С другой стороны, только одна каталитическая система на основе меди оказалась эффективной для тех же целей – CuI–2-изобутирилциклогексанон. Опираясь на эти данные, мы исследовали каталитическое гетероарилирование ряда адамантансодержащих аминов **1–5**, отличающихся взаимным расположением адамантанового каркаса и аминогруппы, с 2-бром-3-фтор- и 2-бром-5-фторпиридинами, а также с 2-бромпиридинами, содержащими трифторметильные группы в положениях 3, 4, 5 и 6 пиридинового цикла. Первоначально было проверено, что 2-бромпиридин действительно эффективно взаимодействует с данными аминами в присутствии каталитической системы $Pd(dba)_2$–DavePhos (схема 1). Реакции проводили с использованием 1–2 мол % катализатора при мольном соотношении амин–2-бромпиридин 1.25:1 для подавления побочного процесса *N*,*N*-дигетероарилирования.

Обнаружено, что во всех случаях, кроме реакции с амином **1**, выходы целевых продуктов моногетероарилирования **7–10** оказались высокими, причем в трех случаях (соединения **8–10**) они превысили 90%. Такой результат оказался возможным за счет подавления образования соответствующих *N*,*N*-дипиридилпроизводных. В случае амина **1** выход соединения **6** был умеренным (49%), а дипиридинильного производного **6a** получилось заметно больше, чем в других случаях (21%). При введении в реакцию наиболее пространственно затрудненного амина **4** использовали 2 мол % катализатора, при этом выход соединения **9** был близок к количественному. Можно сделать вывод о том, что за счет стерического фактора в определенной

Схема 1

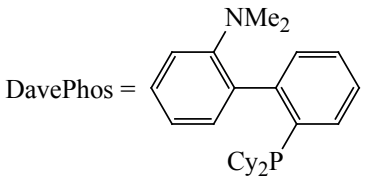


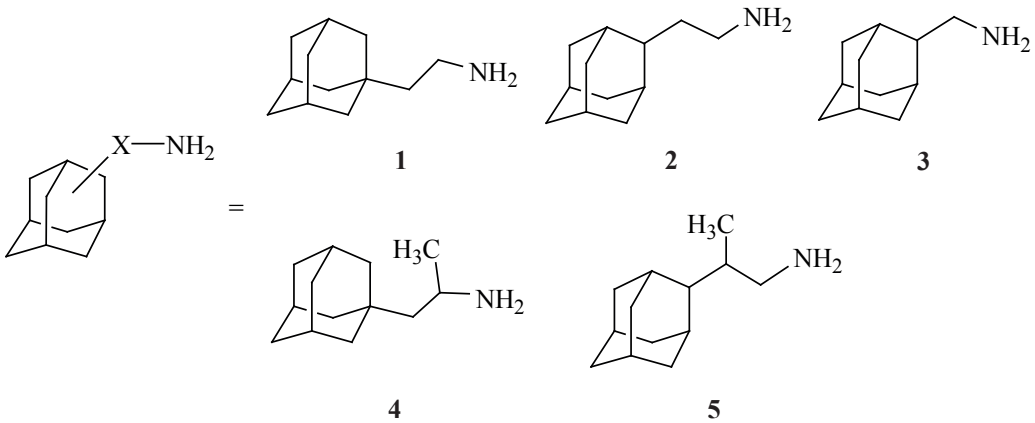
1–5
1.25 экв

6–10

6a, 21%
7a, 14%

6, X = 1-CH_2CH_2 (49%, 1/1.25 мол %)
7, X = 2-CH_2CH_2 (86%, 1/1.25 мол %)
8, X = 2-CH_2 (96%, 1/1.25 мол %)
9, X = 1-$CH_2CH(CH_3)$ (97%, 2/2.5 мол %)
10, X = 2-$CH(CH_3)CH_2$ (93%/ 1/1.25 мол %)





1 **2** **3**

4 **5**

степени увеличивается селективность протекания моногетероарилироования.

В реакциях Pd(0)-катализируемого гетероарилирования с рядом фтор- и трифторметилзамещенных 2-бромпиридинов в первую очередь были детально исследованы пространственно наименее затрудненные амины **1** и **2** (схема 2).

Данные амины были введены в реакции с 2-бром-3-фтор- и 2-бром-5-фторпиридинами, а также с изомерными 2-бром(трифторметил)пиридинами, содержащими трифторметильную группу в положениях 3, 4, 5, 6. В качестве основной каталитической системы использовали $Pd(dba)_2$–DavePhos. Взаимодействие амина **1** с 2-бром-3-фторпиридином в присутствии 4 мол % данной системы привело к 85% выходу целевого продукта **11**, при этом в реакции с более пространственно затрудненным 2-бром-3-(трифторметил)пиридином выход продукта гетероарилирования **13** упал до 45%, хотя было использовано 4 мол % катализатора. Образования побочных продуктов *N*,*N*-дигетероарилирования в данных случаях не наблюдалось из-за стерических факторов, обусловленных наличием *орто*-заместителей. Напротив, в реакциях амина **1** с пространственно незатрудненными 2-бром-5-фторпиридином и 2-бром-4-(трифторметил)пиридином даже при использовании 1 мол % катализатора образовалось практически одинаковое количество целевых продуктов **12** и **14**

Схема 2

1, 1.25 экв
2, 1.25 экв
Pd(dba)2/L1–L2
(1–4 мол %/1.25–4.5 мол %)
t-BuONa, диоксан, 100°C
11–16
R = 3-F (11), 85% (L1, 4/4.5 мол %)
5-F (12), 69% (L1, 1/1.25 мол %)
3-CF3 (13), 45% (L1, 4/4.5 мол %)
4-CF3 (14), 69% (L1, 1/1.25 мол %)
5-CF3 (15), 33% (L1, 4/4.5 мол %)
6-CF3 (16), 47–50% (L1, 1–2/1.25–2.5 мол %)
59% (L2, 4/4.5 мол %, 0.33 экв 1)
17–22
R = 3-F (17), 61% (L3, 4/4.5 мол %)
5-F (18), 58% (L1, 1/1.25 мол %)
3-CF3 (19), 36% (L3, 4/4.5 мол %)
4-CF3 (20), 74% (L1, 1/1.25 мол %)
5-CF3 (21), 40-41% (L1, 1–2/1.25–2.5 мол %)
6-CF3 (22), 58% (L1, 2/2.5 мол %)
86% (L2, 4/4.5 мол %, 0.33 экв 2)
12a, 14a–16a
R = 5-F (12a), 11% (L1, 1/1.25 мол %, 1.25 экв 1)
4-CF3(14a), 10% (L1, 1/1.25 мол %, 1.25 экв 1)
5-CF3 (15a), 77% (L2, 4/4.5 мол %, 0.33 экв. 1)
6-CF3 (16a), 10% (L1, 2/2.5 мол %, 1.25 экв 1)
12% (L2, 4/4.5 мол %, 0.33 экв 1)
18a, 20a–22a
R = 5-F (18a), 20% (L1, 1/1.25 мол %, 1.25 экв 2)
4-CF3 (20a), 9% (L1, 1/1.25 мол %, 1.25 экв 2)
5-CF3 (21a), 60% (L2, 4/4.5 мол %, 0.33 экв 2)
6-CF3 (22a), 11–12% (L1, 2–4/2.5–4.5 мол %, 1.25 экв 2)
7% (L2, 4/4.5 мол %, 0.33 экв 2)
L1 = DavePhos
L2 = pau-BINAP
L3 = Cy-Josiphos

(по 69%) и соответствующих побочных продуктов диарилирования **12a** и **14a** (10–11%). Иначе протекает реакция с изомерным 2-бром-5-(трифторметил)пиридином: в присутствии 1 мол % $Pd(dba)_2$–DavePhos выход целевого соединения **15** был невелик (33%), при этом образовалось заметное количество диарилированного продукта **15a** (17%). Попытка проведения реакции при увеличении того же катализатора до 4 мол % привела к падению выхода целевого соединения до 14%, а выход побочного продукта диарилирования возрос до 28%. Не помогло и использования альтернативного донорного дифосфинового лиганда на основе ферроцена Cy-Josiphos (выход **15** составил 24%). Проведение реакции с 3 экв пиридина в присутствии каталитической системы с лигандом *рац*-BINAP (4 мол % катализатора) дало возможность провести процесс более селективно и получить соединение **15a** в качестве основного с 77% выходом.

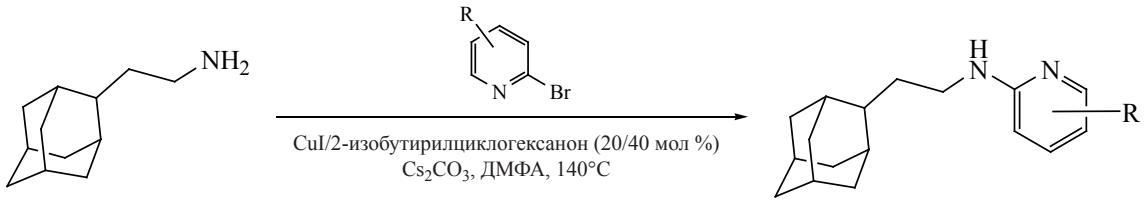
Реакция амина **1** с 2-бром-6-(трифторметил)-пиридином продемонстрировала, что выход целевого соединения **16** примерно одинаков при использовании 1 или 2 мол % катализатора (47 и 50%, соответственно), только во втором случае увеличивается количество продукта диарилирования **16a** с 8 до 18%, в то время как при 4 мол % $Pd(dba)_2$–DavePhos заметно уменьшается выход обоих продуктов **16** и **16a** (33 и 8%, соответственно). Это, возможно, связано с более активным протеканием других побочных процессов, отличных от *N*-гетероарилирования амина. Интересно, что при проведении реакции с избытком пиридина и в присутствии лиганда BINAP при 4 мл % катализатора, тем не менее, с хорошим выходом образуется монопиридинилпроизводное **16** в качестве основного (59%), а выход дипиридинильного производного составляет всего 12%.

В двух реакциях изомерного амина **2** с пространственно затрудненными пиридинами был опробован Cy-Josiphos, но его эффективность оказалась хуже, выходы соответствующих продуктов **17** и **19** составили 61 и 36%, соответственно. Применение 1 мол % оптимальной каталитической системы $Pd(dba)_2$–DavePhos позволило синтезировать продукты моноарилирования **18** и **20** в реакции амина **2** с 2-бром-5-фторпиридином и 2-бром-4-(трифторметил)пиридином с выходами 58 и 74%. Оказалось, что при высокой конверсии амина в продукты арилирования, наблюдаемой в обоих случаях, в реакции с 2-бром-5-фторпиридином образовалось несколько больше продукта диарилирования **18a** (20%) по сравнению с соединением **20a** (9%).

Отмеченные выше проблемы при введении в реакцию изомерных трифторметил-замещенных 2-бромпиридинов характерны и для реакций с амином **2**. Так, в случае 2-бром-5-(трифторметил)пиридина как 1, так и 2 мол % катализатора дают возможность получить целевое соединение **21** лишь с умеренным выходом порядка 40%, в то время как использование 4 мол % катализатора снижает выход обоих продуктов, **21** и **21a**, до 32 и 11%, соответственно. Получение продукта диарилирования **21a** с неплохим выходом 60% возможно в случае применения лиганда BINAP и трехкратного избытка данного бромпиридина. Интересно, что в реакциях с изомерным 2-бром-6-(трифторметил)-пиридином выход целевого соединения **22** в целом оказался выше и составил 58% при использовании 2 мол % катализатора, однако, наибольший выход (86%) достигнут в реакции, в которой ожидалось образование преимущественно дипиридинилпроизводного при использовании 3 экв бромпиридина. Такое поведение 2-бром-6-(трифторметил)-пиридина, наблюдаемое в реакциях с адамантансодержащими аминами **1** и **2**, пока что не находит разумного объяснения.

В целях сравнения эффективности катализа комплексами нульвалентного палладия и одновалентной меди были проведены реакции амина **2** с 2-бром-5-фторпиридином и изомерными 2-бром(трифторметил)пиридинами (схема 3). В качестве каталитической системы использовали CuI–2-изобутирилциклогексанон (20:40 мол %), ранее хорошо зарекомендовавшую себя в реакциях с адамантансодержащими аминами. Взаимодействие проводили в ДМФА при 140°C в присутствии основания карбоната цезия. Было обнаружено, что во всех случаях выходы целевых продуктов **18**, **20-22** превышают таковые при использовании палладиевого катализа, причем для соединений **18** и **21** – значительно (58 и 84%, 41 и 81%, соответственно). Это может быть объяснено отсутствием протекания ряда побочных процессов

Схема 3



2 **18**, **20–22**

R = 5-F (**18**), 84%
4-CF_3 (**20**), 79%
5-CF_3 (**21**), 81%
6-CF_3 (**22**), 89%

в присутствии комплекса меди, в первую очередь, *N*,*N*-диарилирования и, вероятно, иных каталитических реакций, отличных от аминирования, в которых могут участвовать активные 2-бромпиридины.

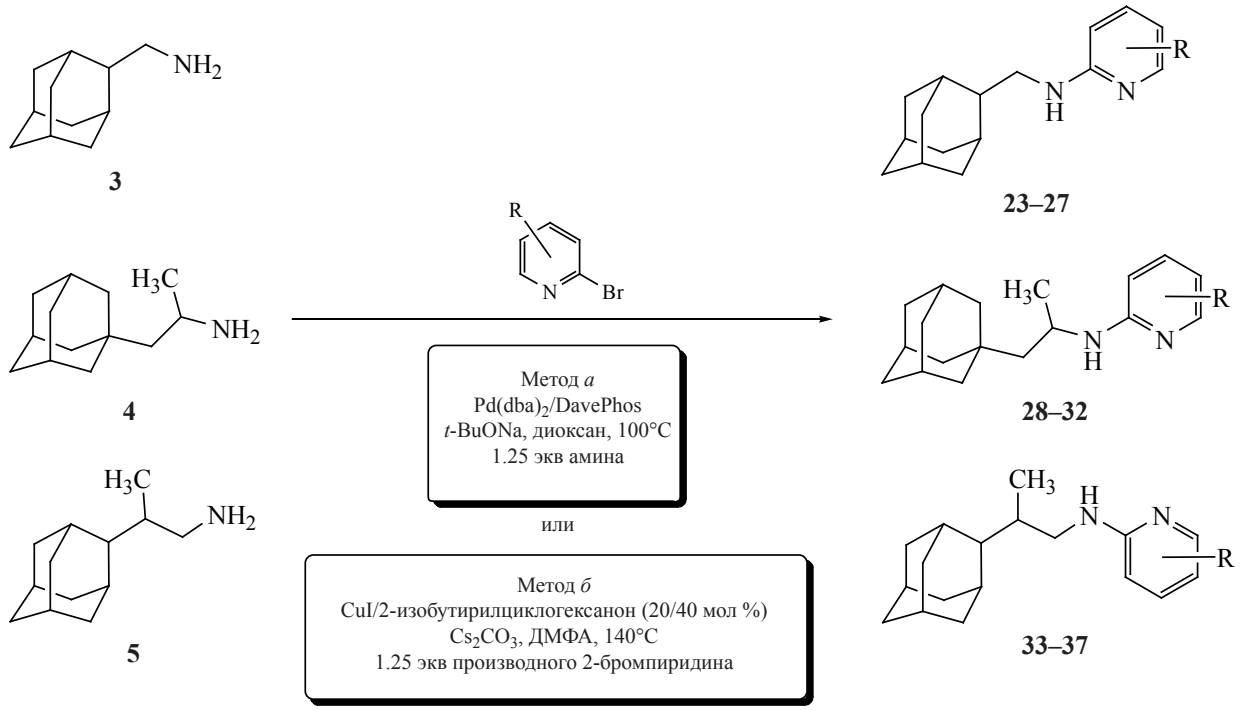
Более пространственно затрудненные амины **3–5** исследованы в реакциях с изомерными 2-бромфторпиридинами и 2-бром(трифторметил)-пиридинами в условиях палладиевого и медного катализа (схема 3). Реакции с более стерически затрудненным 2-бром-3-фторпиридином проводили только в присутствии каталитической системы $Pd(dba)_2$–DavePhos (4:4.5 мол %), поскольку реакционная способность галогенаренов, содержащих в *орто*-положении атом фтора, в условиях катализа одновалентной медью сильно снижена. Выходы соответствующих продуктов **23**, **28** и **33** составили 76, 47 и 63%, что в целом несколько ниже, чем в реакциях менее пространственно затрудненных аминов **1** и **2** с данным производным пиридина. Взаимодействие с изомерным 2-бром-5-фторпиридином проводили в условиях катализа комплексом меди, при этом выходы продуктов гетероарилирования **24**, **29** и **34** составили 65–75%. В случае реакции амина **4** с данным бромпиридином показано, что использование в качестве растворителя ДМСО вместо ДМФА позволяет снизить температуру реакции до 110°C при определенном росте выхода продукта **29** до 75%.

Можно отметить и другие закономерности исследованных реакций. Амин **3** обеспечил наилучшее образование продуктов гетероарилирования, при этом в реакции с 2-бром-6-(трифторметил)-пиридин достигнуто рекордное значение выхода 97% для соединения **27**, использование наиболее стерически затрудненного амина **4** закономерно привело к общему понижению выходов продуктов реакций **29–32** до 53–67%. В нескольких случаях проведено сравнение эффективности двух каталитических методов. Так, при взаимодействии амина **3** с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином использование $Pd(dba)_2$–DavePhos (2:2.5 мол %) позволило увеличить выход продукта **25** с 64 до 81%, увеличение выхода в условиях палладиевого катализа с 56 до 75% наблюдалось и для соединения **30**. С другой стороны, катализ комплексами Cu(I) и Pd(0) в реакции амина **4** с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином привел практически к одинаково умеренным выходам соединения **31** порядка 50%. Сравнение результатов, полученных в данной серии экспериментов, с таковыми, полученными при использовании палладиевого катализа, позволяет оценить общую закономерность: при гетероарилировании адамантанаминов производными 2-бромпиридина катализ комплексами нульвалентного палладия предпочтителен при введении в реакцию более пространственно затрудненных 2-бром-3-фторпиридинов и в особенности 2-бром-3-(трифторметил)пиридина, а также изомерного 2-бром-4-(трифторметил)пиридина, в случае других изомеров – 5- и 6-(трифторметил)-производных – лучшие результаты достигаются в условиях катализа одновалентной медью, а выходы продуктов гетероарилирования с 2-бром-5-фторпиридином сравнимы для обоих типов каталитических систем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400,

Схема 4



R = 3-F (**23**), 76% (*а*, 4/4.5 мол %)
5-F (**24**), 75% (*б*)
4-CF_3 (**25**), 81% (*а*, 2/2.5 мол %)
64% (*б*)
5-CF_3 (**26**), 69% (*б*)
6-CF_3 (**27**), 97% (*б*)

R = 3-F (**28**), 47% (*а*, 4/4.5 мол %)
5-F (**29**), 67% (*б*)
4-CF_3 (**30**), 75% (*а*, 2/2.5 мол %)
56% (*б*)
5-CF_3 (**31**) 51% (*а*, 2/2.5 мол %)
53% (*б*)
6-CF_3 (**32**), 67% (*б*)

R = 3-F (**33**), 63% (*а*, 4/4.5 мол %)
5-F (**34**), 65% (*б*)
4-CF_3 (**35**), 52% (*б*)
5-CF_3 (**36**), 71% (*б*)
6-CF_3 (**37**), 69% (*б*)

100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (δ_H 7.25, δ_C 77.00 м.д.), спектры регистрировали в $CDCl_3$. Спектры ^{19}F регистрировали на приборе Agilent-400MR (рабочая частота 376.4 МГц, химические сдвиги приведены относительно стандарта CCl_3F), спектры регистрировали в $CDCl_3$. 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. Амины **1–5** получали по методам, описанным в работах [25–29], $Pd(dba)_2$ получали по описанной методике [30]. Диоксан абсолютировали перегонкой над на-

трием, ДМФА перегоняли над гидридом кальция. Синтезы целевых соединений проводили в сосудах Шленка с использованием прибора для параллельного синтеза Radleys Carousel 12 Plus.

***N*-пиридинилпроизводные адамантанаминов 6–33.** *а*. В сосуд Шленка, входящего в состав прибора для параллельного синтеза, предварительно заполненный аргоном, снабженный магнитной мешалкой, помещают $Pd(dba)_2$ (1–4 мол %) и лиганд DavePhos (1.25–4.5 мол %), затем добавляют 0.2 ммоль соответствующего арилгалогенида и 2 мл абс. диоксана и перемешивают в течение 1–2 мин. Далее в токе аргона помещают в реактор 0.25 ммоль соответствующего амина и 0.3 ммоль (32 мг) *трет*-бутилата натрия. Реакционную смесь перемешивают при нагревании при температуре 110°C в течение 8 ч. По завершении реакций реакционную смесь отбирают из реактора, отделяя от неорганического осадка, осадок промывают дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фазы упаривают в вакууме, остаток растворяют в дихлорметане (5 мл), экстрагируют водой (5 мл), органический слой сушат над молекулярными ситами 4Å и тщательно упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.).

б. В сосуд Шленка, входящего в состав прибора для параллельного синтеза, предварительно заполненный аргоном, снабженный магнитной мешалкой, помещают иодид меди (I) (20 мол %, 19 мг) и лиганд 2-изобутирилциклогексанон (40 мол %, 33 мкл), добавляют 0.625 ммоль соответствующего арилгалогенида и 1 мл ДМФА, 0.5 ммоль соответствующего амина, 0.63 ммоль (212 мг) карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают при перемешивании при температуре 140°C в течение 24 ч. По завершении реакций реакционную смесь отбирают из реактора, отделяя от неорганического осадка, осадок промывают дихлорметаном (5–10 мл), объединенные органические фракции упаривают в вакууме, остаток растворяют в дихлорметане (5 мл), экстрагируют водой (5 мл), органический слой сушат над молекулярными ситами 4Å и тщательно упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.). Дополнительная очистка осуществляется с помощью хроматографирования на силикагеле последовательностью элюентов петролейный эфир – CH_2Cl_2 1:1, CH_2Cl_2, CH_2Cl_2 – MeOH 200:1–100:1.

Спектральные данные соединений **6**, **6a**, **7**, **8**, **10** описаны в статье [31], соединения **9** – в сообщении [25].

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-*N*-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин (7a).** Получен в качество второго продукта при синтезе соединения **7** по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (112 мг) с 2-бромпиридином (79 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (3.3 мг), DavePhos (2.5 мг). Выход 14%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.51–1.54 м [2H, H(Ad)], 1.70–1.79 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 4.15–4.18 м (2H, CH_2N), 6.82 д.д [2H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 7.0, $^3J_{HH}$ 5.1 Гц], 7.08 д [2H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 8.5 Гц], 7.50 д.д.д [2H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 8.5, $^3J_{HH}$ 7.0, $^4J_{HH}$ 1.9 Гц], 8.32 д.д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HH}$ 1.9 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 334.206 $[M + H]^+$. $C_{22}H_{28}N_3$. *M* + H 334.228.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-фторпиридин-2-амин (11).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 115–117°C. Выход 85%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.44 м (2H, $AdCH_2$), 1.56–1.58 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.61–1.72 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.95 уш.с [3H, CH_2 (Ad)], 3.41–3.47 м (2H, CH_2N), 4.38 уш.с (1H, NH), 6.46 д.д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.8, $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HF}$ 3.7 Гц], 7.08 д.д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HF}$ 7.8, $^3J_{HH}$ 7.8, $^4J_{HH}$ 1.3 Гц], 7.89 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.1 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH_2(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 36.0 ($AdCH_2$), 37.0 [3C, CH_2(Ad)], 42.5 [3C, CH_2(Ad)], 44.2 (CH_2N), 111.3 [C^5(Py)], 119.6 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 16.1 Гц], 142.7 д [C^6(Py), $^4J_{CF}$ 5.9 Гц], 147.1 д [C^3(Py), $^1J_{CF}$ 252.1 Гц], 148.8 д [C^1(Py), $^2J_{CF}$ 11.8 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.1895 $[M + H]^+$. $C_{17}H_{24}FN_2$. *M* + H 275.1924.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-фторпиридин-2-амин (12).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.36–1.40 м (2H, $AdCH_2$), 1.56–1.58 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.61–1.72 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.95 уш.с [3H, CH_2 (Ad)], 3.18–3.23 м [2H, CH_2N], 4.53 уш.с (1H, NH), 6.34 д.д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 9.1, $^4J_{HF}$ 3.4 Гц], 7.22 д.д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 9.1, $^3J_{HF}$ 8.0, $^4J_{HH}$ 3.0 Гц], 7.92 д [1H, H^6(Py), $^4J_{HH}$ 3.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 31.9 [C(Ad)],

36.1 ($AdCH_2$), 37.0 [3C, CH_2(Ad)], 37.7 [3C, CH_2(Ad)], 42.5 [3C, CH_2(Ad)], 43.8 [CH_2N], 106.9 д [C^3(Py), $^3J_{CF}$ 3.0 Гц], 125.9 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 20.8 Гц], 133.6 д [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 25.6 Гц], 152.9 д [C^5(Py), $^1J_{CF}$ 249.0 Гц], 155.4 [C^1(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –143.90 д.д ($^3J_{HF}$ 8.0, $^4J_{HF}$ 3.4 Гц). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.1950 [*M* + H]$^+$. $C_{17}H_{24}FN_2$. *M* + H 275.1924.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-фтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)пиридин-2-амин (12a).** Получен в качестве второго продукта в синтезе соединения **12** по общей методике *a*. Выход 11%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.44 м (2H, $AdCH_2$), 1.51–1.53 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.62–1.72 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.95 уш.с [3H, CH (Ad)], 4.09–4.13 м (2H, CH_2N), 7.01 д.д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 9.0, $^4J_{HF}$ 3.7 Гц], 7.27 д.д.д [2H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 9.0, $^3J_{HF}$ 7.6, $^4J_{HH}$ 3.0 Гц], 8.15 д [2H, H^6(Py), $^4J_{HH}$ 3.0 Гц].

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (13).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-3-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 104–105°C. Выход 45%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.41–1.45 м (2H, $AdCH_2$), 1.58 уш.с [6H, CH_2 (Ad)], 1.63–1.73 м [6H, CH_2(Ad)], 1.96 уш.с [3H, CH_2(Ad)], 3.51–3.56 м (2H, CH_2N), 4.80 уш.с (1H, NH), 6.63 д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.3, $^3J_{HH}$ 4.8 Гц], 7.68 д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 7.3 Гц], 8.29 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 4.8 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH_2(Ad)], 32.1 [C(Ad)], 37.0 [3C, CH_2(Ad)], 37.2 к ($AdCH_2$, J_{CF} 4.6 Гц), 42.5 [3C, CH_2(Ad)], 43.8 (CH_2N), 110.9 [C^5(Py)], 124.0 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 271.5 Гц), 135.8 уш.с [C^4(Py)], 150.3 уш.с [C^6(Py)], 153.8 уш.с [C^2(Py)]. Сигнал C^3(Py) однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –64.01. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.1863 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. *M* + H 325.1892.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (14).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.44 м (2H, $AdCH_2$), 1.56 уш.с [6H, CH_2(Ad)], 1.63–1.74 м [6H, CH_2(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH_2(Ad)], 3.26–3.31 м (2H, CH_2N), 5.08 уш.с (1H, NH), 6.56 уш.с [1H, H^3(Py)], 6.73 д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 5.3 Гц], 8.17 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 31.9 [C(Ad)], 37.0 [3C, CH_2(Ad)], 37.3 ($AdCH_2$), 42.4 [3C, CH_2(Ad)], 43.4 (CH_2N), 103.0 [C^5(Py)], 107.5 [C^3(Py)], 122.6 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 273.2 Гц), 140.7 к [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 33.0 Гц], 147.1 [C^6(Py)], 158.0 [C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –66.77. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.202 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. *M* + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-4-(трифторметил)-*N*-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (14a).** Получен в качестве второго продукта в синтезе соединения **14** по общей методике *a*. Выход 10%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.44–1.48 м (2H, $AdCH_2$), 1.58–1.60 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.62–1.73 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.24–4.28 м (2H, CH_2N), 7.08 д [2H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 5.2 Гц], 7.38 уш.с [2H, H^3(Py)], 8.47 д [2H, H_6(Py), $^3J_{HH}$ 5.2 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 37.1 [3C, CH(Ad)], 41.4 ($AdCH_2$), 42.1 [3C, CH_2(Ad)], 43.9 (CH_2N), 110.2 [2C, C^5(Py)], 112.6 [2C, C^3(Py)], 120.3 к (2C, CF_3, $^1J_{CF}$ 273.8 Гц), 139.5 к [2C, C^4(Py), $^2J_{CF}$ 33.4 Гц], 149.3 [2C, C^6(Py)], 157.0 [2C, C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.217 [*M* + H]$^+$. $C_{24}H_{26}F_6N_3$. *M* + H 470.203.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (15).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 98–100°C. Выход 33%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.38–1.42 м (2H, $AdCH_2$), 1.55 уш.с [6H, CH_2 (Ad)], 1.62–1.73 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.96 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.26–3.32 м (2H, CH_2N), 5.00 уш.с (1H, NH), 6.39 д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.8 Гц], 7.58 д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 8.3, $^4J_{HH}$ 2.1 Гц], 8.29 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 37.0 [3C, CH_2(Ad)], 37.1 ($AdCH_2$), 42.4 [3C, CH_2(Ad)], 43.6 (CH_2N), 105.9 [C^3(Py)], 115.1 к [C^5(Py), $^2J_{CF}$ 33.7 Гц], 124.3 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 270.6 Гц), 134.8 [C^4(Py)], 145.1 [C^6(Py)], 159.9 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.193 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. *M* + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-(трифторметил)-*N*-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пири-

дин-2-амин (15а). Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (173 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 77%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.44–1.49 м (2H, $AdCH_2$), 1.59–1.61 м [6H, CH_2(Ad)], 1.65–1.75 м [6H, CH_2(Ad)], 1.98 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.27–4.31 м (2H, CH_2N), 7.27 д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.8 Гц], 7.76 д.д [2H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 8.8, $^4J_{HH}$ 2.4 Гц], 8.59 д.к [2H, H^6(Py), $^4J_{HH}$ 2.4, $^4J_{HF}$ 0.9 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH(Ad)], 32.1 [C(Ad)], 37.1 [3C, CH_2(Ad)], 41.3 ($AdCH_2$), 42.2 [3C, CH_2(Ad)], 44.0 (CH_2N), 113.9 [2C, C^3(Py)], 119.9 к [2C, C^4(Py), $^2J_{CF}$ 33.3 Гц], 123.8 к (2C, CF_3, $^1J_{CF}$ 270.6 Гц), 134.4 [2C, C^4(Py)], 145.7 [2C, C^6(Py)], 158.7 [2C, C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.194 $[M + H]^+$. $C_{24}H_{26}F_6N_3$. M + H 470.203.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (16).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (173 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 59%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.38–1.42 м (2H, $AdCH_2$), 1.55–1.57 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.62–1.74 м [6H, CH_2(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.24–3.29 м (2H, CH_2N), 4.70 уш.с (1H, NH), 6.53 д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.6 Гц], 6.90 д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.3 Гц], 7.54 т [1H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH(Ad)], 31.9 [C(Ad)], 36.6 ($AdCH_2$), 37.0 [3C, CH_2(Ad)], 42.5 [3C, CH_2(Ad)], 43.7 (CH_2N), 108.6 [C^3(Py)], 109.5 [C^5(Py)], 121.4 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 274.8 Гц), 138.3 [C^4(Py)], 146.3 к [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 33.7 Гц], 158.6 [C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –61.27. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.195 $[M + H]^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. M + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-6-(трифторметил)-*N*-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (16а).** Получено в качестве второго продукта при синтезе соединения **16** по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (2.3 мг), DavePhos (2.0 мг). Светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 69–71°C. Выход 18%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.46–1.50 м (2H, $AdCH_2$), 1.59–1.61 м [6H, CH_2 (Ad)], 1.64–1.74 м [6H, CH_2(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.28–4.32 м (2H, CH_2N), 7.24 д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 7.5 Гц], 7.42 д [2H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 8.5 Гц], 7.69 т [2H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 8.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 37.1 [3C, CH_2(Ad)], 41.1 ($AdCH_2$), 42.0 [3C, CH_2(Ad)], 43.7 (CH_2N), 113.0 [2C, C^3(Py)], 116.8 [2C, C^5(Py)], 121.3 к (2C, CF_3, $^1J_{CF}$ 274.0 Гц), 138.2 [2C, C^4(Py)], 146.4 к (2C, C^6(Py), $^2J_{CF}$ 34.8 Гц], 156.1 [2C, C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –61.81. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.212 $[M + H]^+$. $C_{24}H_{26}F_6N_3$. M + H 470.203.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-3-фторпиридин-2-амин (17).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), Cy-JosiPhos (4.9 мг). Выход 61%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.68–1.91 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 3.42–3.47 м (2H, CH_2N), 4.54 уш.с (1H, NH), 6.46 д.д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 7.8, $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HF}$ 3.5 Гц), 7.08 д.д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HF}$ 11.4, $^3J_{HH}$ 7.8, $^4J_{HH}$ 1.4 Гц], 7.87 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.1 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.2 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.7 [CH_2(Ad)], 38.3 [CH_2(Ad)], 39.1 [2C, CH_2(Ad)], 39.6 ($AdCH_2$), 42.0 (CH_2N), 111.3 [C^5(Py)], 119.6 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 16.0 Гц], 142.7 д [C^6(Py), $^4J_{CF}$ 5.9 Гц], 147.1 д [C^3(Py), $^1J_{CF}$ 251.2 Гц], 148.8 д [C^2(Py), $^2J_{CF}$ 11.8 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.207 $[M + H]^+$. $C_{17}H_{24}FN_2$. M + H 275.192.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-фторпиридин-2-амин (18).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 64–66°C. Выход 58%. По методике *б* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 84%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.66–1.88 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 3.16–3.21 м (2H, CH_2N), 4.46 уш.с (1H, NH), 6.31 д.д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 9.0, $^4J_{HF}$ 2.5 Гц], 7.12–7.20 м [1H, H^4(Py)], 7.92 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.3 [CH_2(Ad)], 38.2 [CH_2(Ad)], 39.0 [2C, CH_2(Ad)], 41.2 ($AdCH_2$), 41.9 (CH_2N), 106.5 [C^3(Py)], 125.1 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 20.6 Гц], 134.5 д [C^6(Py), $^2J_{CF}$

24.7 Гц], 153.1 д [C^5(Py), $^1J_{CF}$ 240.7 Гц], 155.7 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.1948 [*M* + H]$^+$. $C_{17}H_{24}FN_2$. *M* + H 275.1924.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-фтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)пиридин-2-амин (18а).** Получен в качестве второго продукта при синтезе соединения **18** по общей методике *а*. Выход 20%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.64–1.89 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 4.03–4.07 м (2H, CH_2N), 7.00 д.д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH} = {}^4J_{HF}$ 2.8 Гц], 7.22–7.29 м [2H, H^4(Py)], 8.14 уш.с [2H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.8 [CH(Ad)], 28.0 [CH(Ad)], 30.7 [CH_2(Ad)], 31.5 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 38.1 [CH_2(Ad)], 38.7 [2C, CH_2(Ad)], 42.1 ($AdCH_2$), 47.8 (CH_2N), 114.9 [2C, C^3(Py)], 124.6 д [2C, C^4(Py), $^2J_{CF}$ 20.3 Гц], 135.1 д [2C, C^6(Py), $^2J_{CF}$ 24.5 Гц], 153.7 [2C, C^2(Py)], 154.9 д [2C, C^5(Py), $^1J_{CF}$ 251.2 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 370.216 [*M* + H]$^+$. $C_{22}H_{26}F_2N_3$. *M* + H 370.209.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (19).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-3-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), Cy-JosiPhos (4.9 мг). Выход 36%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.4 Гц], 1.65–1.89 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 3.43–3.48 м (2H, CH_2N), 4.81 уш.с (1H, NH), 6.56 д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.6, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц], 7.60 д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 7.6 Гц], 8.24 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.3 [CH_2(Ad)], 38.3 [CH_2(Ad)], 39.1 [2C, CH_2(Ad)], 40.1 ($AdCH_2$), 42.1 (CH_2N), 108.3 к [C^3(Py), $^2J_{CF}$ 30.4 Гц], 110.8 [C^5(Py)], 124.4 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 271.5 Гц), 134.8 к [C^4(Py), $^3J_{CF}$ 5.3 Гц], 151.6 [C^6(Py)], 154.7 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 305.1867 [*M* – F]$^+$. $C_{18}H_{24}F_2N_2$. *M* – F 305.1829.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (20).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 76–79°C. Выход 74%. По методике *б* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 79%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.55 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.4 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–1.80 м [3H, H(Ad)], 1.80–1.89 м [8H, H(Ad), $AdCH_2$], 3.26–3.31 м (2H, CH_2N), 5.10 уш.с (1H, NH), 6.56 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.73 д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 5.3 Гц], 8.18 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.1 [CH_2(Ad)], 38.2 [CH_2(Ad)], 39.0 [2C, CH_2(Ad)], 40.9 ($AdCH_2$), 41.8 (CH_2N), 103.1 [C^3(Py)], 107.5 [C^4(Py)], 122.6 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 274.0 Гц), 140.9 к [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 33.4 Гц], 148.6 д [C^6(Py)], 158.0 [C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –65.50. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.1914 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. *M* + H 325.1892.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-4-(трифторметил)-*N*-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (20а).** Получен в качестве второго продукта при синтезе соединения **20**. Выход 9%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.54 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.71–1.90 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 4.19–4.23 м (2H, CH_2N), 7.09 д [2H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 5.1 Гц], 7.38 уш.с [2H, H^3(Py)], 8.48 д [2H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.1 Гц].

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (21).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Выход 41%. По методике *б* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)-пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 81%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.55 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.1 Гц], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–1.79 м [3H, H(Ad)], 1.80–1.90 м [8H, H(Ad), $AdCH_2$], 3.27–3.32 м (2H, CH_2N), 5.13 уш.с (1H, NH), 6.41 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.59 д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 8.9, $^4J_{HH}$ 2.3 Гц], 8.30 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.2 [CH_2(Ad)], 38.2 [CH_2(Ad)], 39.0 [2C, CH_2(Ad)], 40.6 ($AdCH_2$), 41.9 (CH_2N), 105.7 [C^3(Py)], 115.2 к [C^5(Py), $^2J_{CF}$ 32.9 Гц], 124.4 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 269.8 Гц), 134.7 [C^4(Py)], 145.6 к [C^6(Py), $^3J_{CF}$ 4.2 Гц], 160.2 [C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –61.28. Масс-

спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.198 $[M + H]^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. *M* + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-(трифторметил)-*N*-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (21a).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (172.5 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 60%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 13.8 Гц], 1.61–1.90 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 4.21–4.25 м (2H, CH_2N), 7.29 д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.8 Гц], 7.76 д.д [2H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 8.8, $^4J_{HH}$ 2.5 Гц], 8.50 уш.с [2H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 30.6 [CH_2(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 38.2 [CH_2(Ad)], 39.0 [2C, CH_2(Ad)], 42.2 ($AdCH_2$), 47.6 (CH_2N), 113.8 [2C, C^3(Py)], 120.0 к [2C, C^5(Py), $^2J_{CF}$ 33.0 Гц], 121.7 к [2C, CF_3, $^1J_{CF}$ 271.1 Гц), 134.3 д [2C, C^4(Py)], 145.6 [2C, C^6(Py)], 158.7 [2C, C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –68.49. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.214 $[M + H]^+$. $C_{24}H_{26}F_6N_3$. *M* + H 470.203

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (22).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (172.5 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 86%. По методике *б* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-6-(трифторметил) пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 89%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.54 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.3 Гц], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–1.78 м [3H, H(Ad)], 1.79–1.89 м [8H, H(Ad), $AdCH_2$], 3.25–3.29 м (2H, CH_2N), 4.87 уш.с (1H, NH), 6.52 д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.5 Гц], 6.90 д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.3 Гц], 7.53 т [1H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH_2(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.3 [CH_2(Ad)], 38.3 [CH_2(Ad)], 39.1 [2C, CH_2(Ad)], 40.6 ($AdCH_2$), 41.8 (CH_2N), 108.6 [C^3(Py)], 109.2 [C^5(Py)], 121.4 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 274.8 Гц), 138.3 [C^4(Py)], 146.3 к [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 34.0 Гц], 158.6 [C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –68.66. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.177 $[M + H]^+$. $C_{18}H_{24}F_3N_2$. *M* + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-6-(трифторметил)-*N*-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (22a).** Получен в качестве второго продукта при синтезе соединения **22** по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 12%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.6 Гц], 1.67–1.92 м [15H, H(Ad), $AdCH_2$], 4.23–4.27 м (2H, CH_2N), 7.24 д [2H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 7.5 Гц], 7.41 д [2H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 8.5 Гц], 7.69 т [2H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 8.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.2 [CH(Ad)], 31.6 [3C, CH_2(Ad)], 31.8 [CH_2(Ad)], 32.3 [CH_2(Ad)], 38.3 [CH_2(Ad)], 39.1 [2C, CH_2(Ad)], 42.2 ($AdCH_2$), 47.3 (CH_2N), 113.4 [2C, C^3(Py)], 116.9 [2C, C^5(Py)], 121.1 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 274.2 Гц), 138.2 [2C, C^4(Py)], 146.4 к [2C, C^6(Py), $^2J_{CF}$ 34.8 Гц], 156.3 [2C, C^2(Py)]. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д.: –68.57. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.188 $[M + H]^+$. $C_{24}H_{26}F_6N_3$. *M* + H 470.203.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-3-фторпиридин-2-амин (23).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **3** (41 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 76%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.56 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.9 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.81–1.96 м [9H, H(Ad)], 3.58 д.д (2H, CH_2N, $^3J_{HH}$ 7.5, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц), 4.51 уш.с (1H, NH), 6.45 д.д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.8, $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HF}$ 3.5 Гц], 7.08 д.д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HF}$ 11.5, $^3J_{HH}$ 7.8, $^4J_{HH}$ 1.5 Гц], 7.87 д.д.д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HH}$ 1.4, $^5J_{HF}$ 1.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.3 [CH(Ad)], 30.2 [2C, CH(Ad)], 31.7 [2C, CH_2(Ad)], 38.2 [CH_2(Ad)], 38.9 [2C, CH_2(Ad)], 44.3 (CH_2N), 44.5 [CH_2(Ad)], 111.2 [C^5(Py)], 119.6 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 15.2 Гц], 142.7 д [C^6(Py), $^4J_{CF}$ 6.8 Гц], 147.1 д [C^3(Py), $^1J_{CF}$ 252.1 Гц], 149.9 д [C^2(Py), $^2J_{CF}$ 11.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 261.1793 $[M + H]^+$. $C_{16}H_{22}FN_2$. *M* + H 261.1767.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-5-фторпиридин-2-амин (24).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **3** (83 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 75%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.56 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.3 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.81–1.94 м [9H, H(Ad)], 3.33 д (2H, CH_2Ad, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 4.45 уш.с (1H, NH), 6.34 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.18 д.д. [1H, H^4(Py), $^3J_{HH} = {}^3J_{HF}$ 8.3 Гц], 7.94 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.9 (Ad), 28.2 (Ad),

30.2 (2C, Ad), 31.7 (2C, Ad), 38.1 (Ad), 38.9 (2C, Ad), 44.3 (Ad), 45.2 (CH_2N), 107.0 уш.с [C^3(Py)], 125.6 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 20.3 Гц], 134.5 уш.д [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 27.5 Гц], 155.9 [C^2(Py)], 156.5 д [C^5(Py), $^1J_{CF}$ 262.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 261.1735 [*M* + H]$^+$. $C_{16}H_{22}FN_2$. *M* + H 261.1767.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (25).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **3** (83 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 64%. По общей методике **А** взаимодействием амина **3** (41 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (45 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (2.3 мг), DavePhos (1.9 мг) получен с выходом 81%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.58 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.5 Гц], 1.72–1.77 м [4H, H(Ad)], 1.83–1.96 м [9H, H(Ad)], 3.40 д.д (2H, CH_2N, $^3J_{HH}$ 7.5, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц), 4.80 уш.с (1H, NH), 6.54 с [1H, H^3(Py)], 6.71 [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 5.2 Гц], 8.19 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.2 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.8 (Ad), 28.2 (Ad), 30.2 (2C, Ad), 31.7 (2C, Ad), 38.1 (Ad), 38.8 (2C, Ad), 44.2 (Ad), 44.5 (CH_2N), 101.9 уш.с [C^3(Py)], 107.8 уш.с [C^5(Py)], 123.1 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 273.0 Гц), 139.5 к [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 33.7 Гц], 149.3 уш.с [C^6(Py)], 159.3 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 311.1689 [*M* + H]$^+$. $C_{17}H_{22}F_3N_2$. *M* + H 311.1735.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (26).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **3** (83 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.57 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.4 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.80–1.95 м [9H, H(Ad)], 3.42 уш.д (2H, CH_2N, $^3J_{HHнабл}$ 6.7 Гц), 5.02 уш.с (1H, NH), 6.43 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.55 д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 8.7 Гц], 8.36 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.5 (Ad), 28.5(Ad), 29.8 (2C, Ad), 31.3 (2C, Ad), 37.7 (Ad), 38.4 (2C, Ad), 43.8 (Ad), 44.1 [CH_2N), 105.4 уш.с [C^3(Py)], 124.3 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 268.9 Гц), 133.9 [C^4(Py)], 145.6 уш.с [C^6(Py)], 160.2 [C^2(Py)], сигнал C^5(Py) однозначно не отнесен из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 311.1702 [*M* + H]$^+$. $C_{17}H_{22}F_3N_2$. *M* + H 311.1735.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (27).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **3** (83 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 97%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.58 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.74 уш.с [4H, H(Ad)], 1.82–1.95 м [9H, H(Ad)], 3.39 д.д (2H, CH_2N, $^3J_{HH}$ 7.0, $^3J_{HH}$ 5.9 Гц), 4.76 уш.с (1H, NH), 6.51 д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.4 Гц], 6.89 д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.3 Гц], 7.52 т [1H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.8 (Ad), 28.1 (Ad), 30.1 (2C, Ad), 31.7 (2C, Ad), 38.0 (Ad), 38.8 (2C, Ad), 44.4 (Ad), 44.5 (CH_2N), 108.3 [C^3(Py)], 109.0 [C^5(Py)], 121.6 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 274.2 Гц), 138.1 [C^4(Py)], 146.4 к [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 33.7 Гц], 158.8 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 311.1793 [*M* + H]$^+$. $C_{17}H_{22}F_3N_2$. *M* + H 311.1735.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-3-фторпиридин-2-амин (28).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **4** (48 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 47%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.09 д.д (1H, $AdCH_2$, $^2J_{HH}$ 14.2, $^3J_{HH}$ 6.3 Гц), 1.17 д.д (1H, $AdCH_2$, $^2J_{HH}$ 14.2, $^3J_{HH}$ 4.2 Гц), 1.17 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.1 Гц), 1.54 уш.с [6H, CH_2(Ad)], 1.57–1.67 м [6H, CH_2(Ad)], 1.81–1.96 м [3H, CH(Ad)], 3.02–3.10 м (1H, CHN), 4.30 уш.с (1H, NH), 6.42 д.д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.9, $^3J_{HH}$ 4.9, $^4J_{HF}$ 4.5 Гц], 7.06 д.д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HF}$ 11.4, $^3J_{HH}$ 7.9, $^4J_{HH}$ 1.4 Гц], 7.87 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 4.9 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.8 (CH_3), 28.6 [3C, CH(Ad)], 32.5 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH_2(Ad)], 41.9 ($AdCH_2$), 42.8 [3C, CH_2(Ad)], 52.7 (CHN), 110.8 [C^5(Py)], 119.5 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 15.2 Гц], 142.8 д [C^6(Py), $^4J_{CF}$ 5.9 Гц], 146.9 д [C^3(Py), $^1J_{CF}$ 252.1 Гц], 147.9 д [C^2(Py), $^2J_{CF}$ 11.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.2058 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{26}FN_2$. *M* + H 289.2080.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-5-фторпиридин-2-амин (29).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **4** (97 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 67%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.14 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.1 Гц), 1.24–1.29 м (2H, $AdCH_2$), 1.52 уш.с [6H, CH_2(Ad)], 1.57–1.67 м [6H, CH_2(Ad)],

1.90 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.81 уш.с (1H, CHN), 4.22 уш.с (1H, NH), 6.28 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.16 д.д. [1H, H^4(Py), $^3J_{HH} = {}^3J_{HF}$ 7.8 Гц], 7.94 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.4 (CH_3), 28.8 [2C, CH(Ad)], 32.4 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH_2(Ad)], 42.9 [3C, CH_2(Ad)], 43.4 ($AdCH_2$), 52.6 (CHN), 106.7 уш.с [C^3(Py)], 125.1 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 20.5 Гц], 134.7 д [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 22.1 Гц], 153.0 уш.д [C^5(Py), $^1J_{CF}$ 236.6 Гц], 154.6 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.213 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{26}FN_2$. *M* + H 289.208.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (30).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **4** (97 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 56%. По общей методике *а* взаимодействием амина **4** (48 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (45 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (2.3 мг), DavePhos (1.9 мг) получен с выходом 75%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.18 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.3 Гц), 1.31 д (2H, $AdCH_2$, $^3J_{HH}$ 5.9 Гц), 1.54 уш.с [6H, CH_2(Ad)], 1.59–1.69 м [6H, CH_2(Ad)], 1.93 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.95 септ. (1H, CHN, $^3J_{HHнабл}$ 6.6 Гц), 4.51 уш.д (1H, NH, $^3J_{HHнабл}$ 7.8 Гц), 6.48 с [1H, H^3(Py)], 6.69 [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 5.2 Гц], 8.20 д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 5.2 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.3 (CH_3), 28.6 [2C, CH(Ad)], 32.5 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH_2(Ad)], 42.9 [3C, CH_2(Ad)], 43.1 ($AdCH_2$), 52.6 (CHN), 102.3 [C^3(Py)], 107.4 [C^5(Py)], 123.2 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 272.8 Гц), 139.5 к [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 33.2 Гц], 149.7 [C^6(Py)], 157.9 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.191 [*M* + H]$^+$. $C_{19}H_{26}F_3N_2$. *M* + H 339.205.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (31).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **4** (97 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 53%. По общей методике *а* взаимодействием амина **4** (48 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (45 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (2.3 мг), DavePhos (1.9 мг) получен с выходом 51%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.20 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.3 Гц), 1.30–1.36 м (2H, $AdCH_2$), 1.53 уш.с [6H, CH_2(Ad)], 1.58–1.69 м [6H, CH_2(Ad)], 1.93 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.95 уш.с (1H, CHN), 5.07 уш.с (1H, NH), 6.41 д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.3 Гц], 7.59 д [1H, H^4(Py), $^3J_{HH}$ 8.3 Гц], 8.28 с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.1 (CH_3), 28.4 [2C, CH(Ad)], 32.3 [C(Ad)], 36.7 [3C, CH_2(Ad)], 42.5 [3C, CH_2(Ad)], 42.7 ($AdCH_2$), 52.2 (CHN), 106.0 уш.с [C^3(Py)], 124.8 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 269.1 Гц), 133.9 [C^4(Py)], 146.0 [C^6(Py)], 159.2 [C^2(Py)], сигнал C^5(Py) однозначно не отнесен из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.188 [*M* + H]$^+$. $C_{19}H_{26}F_3N_2$. *M* + H 339.205.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (32).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **4** (97 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 67%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.17 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.4 Гц), 1.26 д.д (1H, $AdCH_2$, $^2J_{HH}$ 14.4, $^3J_{HH}$ 4.3 Гц), 1.32 д.д (1H, $AdCH_2$, $^2J_{HH}$ 14.4, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 1.53 уш.с [6H, CH_2(Ad)], 1.58–1.68 м [6H, CH_2(Ad)], 1.92 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.86–3.97 м (1H, CHN), 4.57 д (1H, NH, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 6.47 д [1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.4 Гц], 6.85 д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.3 Гц], 7.49 т [1H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.2 (CH_3), 28.5 [2C, CH(Ad)], 32.4 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH_2(Ad)], 42.8 [3C, CH_2(Ad)], 42.9 ($AdCH_2$), 52.5 (CHN), 108.1 [C^3(Py)], 109.3 [C^5(Py)], 121.7 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 274.0 Гц), 137.8 [C^4(Py)], 146.6 к [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 33.0 Гц], 157.5 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.214 [*M* + H]$^+$. $C_{19}H_{26}F_3N_2$. *M* + H 339.205.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-3-фторпиридин-2-амин (33).** Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **5** (48 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии $Pd(dba)_2$ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 63%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.97 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.7 Гц), 1.40 д [1H, H(Ad), $^3J_{HH}$ 10.7 Гц], 1.47–1.57 м [2H, H(Ad)], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.76–1.95 м [7H, H(Ad)], 2.01–2.05 м [1H, H(Ad)], 2.05–2.12 м (1H, AdCH), 3.18 д.д.д (1H, CH_2N, $^2J_{HH}$ 12.8, $^3J_{HH}$ 8.0, $^3J_{HH}$ 5.8 Гц), 4.56 уш.с (1H, NH), 6.45 д.д.д [1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.7, $^3J_{HH}$ 4.9, $^4J_{HF}$ 3.4 Гц], 7.09 д.д.д [1H, H^4(Py), $^3J_{HF}$ 11.5, $^3J_{HH}$ 7.7, $^4J_{HH}$ 1.4 Гц], 7.86 д.д.д [1H, H^6(Py), $^3J_{HH}$ 4.9, $^4J_{HH}$ 1.4, $^5J_{HF}$ 1.0 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.0 (CH_3), 27.7 (Ad), 27.9

(Ad), 29.1 (Ad), 29.2 (Ad), 31.7 (Ad), 32.1 (Ad), 32.5 (Ad), 38.2 (Ad), 39.1 (Ad), 39.3 (Ad), 44.8 (CH_2N), 47.4 (Ad), 111.2 [C^5(Py)], 119.5 д [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 15.2 Гц], 142.7 д [C^6(Py), $^4J_{CF}$ 5.9 Гц], 147.4 д [C^3(Py), $^1J_{CF}$ 251.2 Гц], 149.1 д [C^2(Py), $^2J_{CF}$ 11.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.215 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{26}FN_2$. *M* + H 289.208.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-5-фторпиридин-2-амин (34).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 65%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.94 уш.с (3H, CH_3), 1.38 д [1H, H(Ad), $^3J_{HH}$ 9.4 Гц], 1.48–1.56 м [2H, H(Ad)], 1.71 уш.с [4H, H(Ad)], 1.75–2.03 м [9H, H(Ad), AdCH], 2.95 уш.с (1H, CH_2N), 3.32 уш.с (1H, CH_2N), 4.65 уш.с (1H, NH), 6.42 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.18 уш.с [1H, H^4(Py)], 8.00 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.6 (CH_3), 27.3, 27.5, 28.7, 28.9, 31.3, 31.7, 31.8, 37.8, 38.7, 38.9, 46.4, 46.9, 106.5 уш.с [C^3(Py)], 124.6 уш.с [C^4(Py)], 133.8 уш.с [C^6(Py)], 155.8 [C^2(Py)], сигнал C^5(Py) однозначно не отнесен из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.221 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{26}FN_2$. *M* + H 289.208.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (35).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 75%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.97 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 1.39 д [1H, H(Ad), $^3J_{HH}$ 10.8 Гц], 1.49–1.57 м [2H, H(Ad)], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–2.07 м [9H, H(Ad), AdCH], 2.96–3.04 м (1H, CH_2N), 3.42 д (1H, CH_2N, $^2J_{HH}$ 12.2 Гц), 4.94 уш.с (1H, NH), 6.54 уш.с [1H, H^3(Py)], 6.70 уш.с [1H, H^5(Py)], 8.19 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.0 (CH_3), 27.6, 27.8, 29.0, 29.3, 31.6, 32.0, 32.1, 38.1, 39.0, 39.2, 46.1, 47.1, 101.9 уш.с [C^3(Py)], 107.6 уш.с [C^5(Py)], 123.0 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 272.9 Гц), 139.5 к [C^4(Py), $^2J_{CF}$ 32.9 Гц], 149.4 [C^6(Py)], 159.4 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.187 [*M* + H]$^+$. $C_{19}H_{26}F_3N_2$. *M* + H 339.205.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (36).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 71%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.95 уш.с (3H, CH_3), 1.34–2.05 м [16H, H(Ad), AdCH], 2.99 уш.с (1H, CH_2N), 3.41 уш.с (1H, CH_2N), 5.20 уш.с (1H, NH), 6.52 уш.с [1H, H^3(Py)], 7.58 уш.с [1H, H^4(Py)], 8.01 уш.с [1H, H^6(Py)]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 16.0 (CH_3), 27.6, 27.8, 29.0, 29.3, 31.6, 32.1, 32.2, 38.1, 39.0, 39.2, 46.0, 47.2, 134.3 [C^4(Py)], 145.7 [C^6(Py)], 160.7 [C^2(Py)], сигналы C^3(Py), C^5(Py) и CF_3 однозначно не отнесены из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.195 [*M* + H]$^+$. $C_{19}H_{26}F_3N_2$. *M* + H 339.205.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (37).** Получен по общей методике *б* взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.94 д (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 1.37 д [1H, H(Ad), $^3J_{HH}$ 10.5 Гц], 1.48–1.56 м [2H, H(Ad)], 1.71 уш.с [4H, H(Ad)], 1.73–2.08 м [9H, H(Ad), AdCH], 2.93 уш.с (1H, CH_2N), 3.46 уш.д (1H, CH_2N, $^2J_{HHнабл}$ 11.7 Гц), 4.89 уш.с (1H, NH), 6.50 д (1H, H^3(Py), $^3J_{HH}$ 8.4 Гц], 6.86 д (1H, H^5(Py), $^3J_{HH}$ 7.2 Гц], 7.48 т [1H, H^4(Py), $^3J_{HHнабл}$ 7.8 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.9 (CH_3), 27.6, 27.9, 29.0, 29.2, 31.6, 32.0, 32.1, 38.1, 39.0, 39.2, 46.0, 47.1, 108.4 [C^3(Py)], 109.2 [C^5(Py)], 121.7 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 273.7 Гц), 138.0 [C^4(Py)], 146.4 к [C^6(Py), $^2J_{CF}$ 33.5 Гц], 158.9 [C^2(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.216 [*M* + H]$^+$. $C_{19}H_{26}F_3N_2$. *M* + H 339.205.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования показано, что оптимальная каталитическая система для гетероарилирования адамантансодержащих аминов замещенными 2-бромпиридинами – $Pd(dba)_2$–DavePhos, причем в случае отсутствия пространственных препятствий в реагентах предпочтительно использовать 1 мол % катализатора для минимизации процесса образования *N*,*N*-дипиридинилпроизводных, а при увеличении стерических затруднений в реагентах следует увеличить количество катализатора до 2–4 мол %. Максимальные выходы по данному способу в наиболее благоприятных ситуациях достигают 90 и более процентов. В случае небольших

стерических препятствий конкурентоспособно медь-катализируемое гетероарилирование при использовании каталитической системы CuI–2-изобутирилциклогексанон, однако для достижения хороших выходов требуется использование 20:40 мол %. При этом в лучших случаях выходы могут превышать 80%, а реакции с участием пространственно незатрудненного амина **2** привели к продуктам гетероарилирования с выходами 79–89%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ляхович М.С., Мурашкина А.В., Аверин А.Д., Абель А.С., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 829–840. [Lyakhovich M.S., Murashkina A.V., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 737–747.] doi 10.1134/S1070428019060010
2. Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D., Donnelly J.D., Meanwell N.A. *J. Med. Chem*. **2015**, *58*, 8315–8359. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
3. Swallow S. *Prog. Med. Chem*. **2015**, *54*, 65–133. doi 10.1016/bs.pmch.2014.11.001
4. Knight D. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. **2004**, *5*, 557–562.
5. Kang S., Min H.-J., Kang M.-S., Jung M.-G., Kim S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 1748–1751. doi 10.1016/j.bmcl.2013.01.055
6. Nenajdenko V.G., Muzalevskiy V.M., Shastin A.V. *Chem. Rev*. **2015**, *115*, 973–1050. doi 10.1021/cr500465n
7. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьякова Е.В., Платонова, П.В. Никульшина, А.С. Виноградова Я.В. Зонова В.М. Карпова Т.В. Меженкова В.Е., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарева А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. *Усп. хим*. **2019**, *88*, 425–569. [Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov, V.E., Nikul'shin, P.V., Vinogradov A.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dil'man A.D., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D.V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Ya., Obydennov D.L., Usachev S.A. *Russ. Chem. Rev*. **2019**, *88*, 425–569] doi 10.1070/RCR4871
8. Hutchinson J. H., Rowbottom M.W., Lonergan D., Darlington J., Prodanovich P., King C.D., Evans J.F., Bain G. *ACS Med. Chem. Lett*. **2017**, *8*, 423–427. doi 10.1021/acsmedchemlett.7b00014
9. Evecen M., Kara M., Idil O., Tanak H. *J. Mol. Struct*. **2017**, *1137*, 206–215. doi 10.1016/j.molstruc.2017.02.060
10. Kivitz A.J., Gutierrez-Ureña S.R., Poiley J., Genovese M.C., Kristy R., Shay K., Wang X., Garg J.P., Zubrzycka-Sienkiewicz A. *Arthritis Rheumatol*. **2017**, *69*, 709–719. doi 10.1002/art.39955
11. Leovac V.M., Rodić M.V., Jovanović L.S., Joksović M.D., Stanojković T., Vujčić M., Sladić D., Marković V., Vojinović-Ješić L.S. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2015**, *2015*, 882–895. doi 10.1002/ejic.201403050
12. Liu S., Qian P., Wan F.-X., Shi Y.-H., Jiang L. *J. Chin. Chem. Soc*. **2019**, *66*, 330–334. doi 10.1002/jccs.201800259
13. Ryu J.H., Kim S., Han H.Y., Son H.J., Lee H.J., Shin Y.A., Kim J.-S., Park H.-g. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2015**, *25*, 695–700. doi 10.1016/j.bmcl.2014.11.074
14. 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*, 149–164. doi 10.1021/jm0609364

15. Sorensen B., Rohde J., Wang J., Fung S., Monzon K., Chiou W., Pan L., Deng X., Stolarik D., Frevert E.U., Jacobson P., Link J.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2006**, *16*, 5958–5962. doi 10.1016/j.bmcl.2006.08.129
16. Collins K.C., Janda K.D. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 593–600. doi 10.1021/bc500016k
17. Sambiagio C., Marsden S.P., Blacker A.J., McGowan P.C. *Chem. Soc. Rev*. **2014**, *43*, 3525–3550. doi 10.1039/C3CS60289C
18. Okano K., Tokuyama H., Fukuyama T. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 13650–13663. doi 10.1039/C4CC03895A
19. Junge K., Wienhöfer G., Beller M., Tlili A., Evano G., Taillefer M., Kempe R., Malbertz C., Klankermayer J. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Three Volumes*. 3rd Edn. Eds. B. Cornils, W.A. Herrmann, M. Beller, R. Paciello. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. **2017**, 691–808. doi 10.1002/9783527651733.ch10
20. Shaughnessy K.H., Ciganek E., De Vasher R.B., Denmark S.E. *Copper-Catalyzed Amination of Aryl and Alkenyl Electrophiles*. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. **2017**.
21. Neetha M., Saranya S., Ann Harry N., Anilkumar G. *ChemistrySelect*. 2020, *5*, 736–753. doi 10.1002/slct.201904436
22. Abel A.S., Averin A.D., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2017**, *49*, 5067–5080. doi 10.1055/s-0036-1590860
23. Abel A.S., Kotovshchikov Y.N., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Heterocycles*. **2019**, *99*, 1342–1354. doi 10.3987/COM-18-S(F)64
24. Lyakhovich M.S., Averin A.D., Grigorova O.K., Roznyatovsky V.A., Maloshitskaya O.A., Beletskaya I.P. *Molecules*. **2020**, *25*, 1084–1103. doi 10.3390/molecules25051084
25. 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**, *2007*, 2215–2221. doi 10.1055/s-2007-983760
26. Новиков С.С., Хардин А.П., Радченко С.С., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Блинов В.Ф., Горелов В.И., Замах В.П. Пат. СССР 682507 (**1978**). *С.А*. **1979**, *91*, P193887e.
27. Новаков И.А., Радченко С.С., Бирзниекс К.А., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. *Хим.-фарм. ж*. **1987**, *21*, 454–458. [Novakov I.A., Kulev I.A., Radchenko S.S., Birznieks K.A., Boreko E.I., Vladyko G.V., Korobchenko L.V. *Pharm. Chem. J*. **1987**, *21*, 287–291.] doi 10.1007/BF00767400
28. Попов Ю.В., Мохов В.М., Танкабекян Н.А. *ЖПХ*. **2013**, *86*, 435–440.
29. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Шилин А.К. Пат. RU 2495020 C1 (**2013**). РФ.
30. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. *J. Organomet. Chem*. **1974**, *65*, 253–266. doi 10.1016/S0022-328X(00)91277-4
31. 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*, 319–326. [Abel A.S., Averin A.D., Anokhin M.V., Maloshitskaya O.A., Butov G.M., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 301–308.] doi 10.1134/S1070428015030021

Arylation of Adamantaneamines: XI. Comparison of the Efficiency of the Catalysis by Palladium and Copper Complexes in the Reactions of Adamantaneamines with Fluorine-containing Derivatives of 2-Bromopyridine

M. S. Lyakhovich[a], A. V. Murashkina[a], S. P. Panchenko[a], A. D. Averin[a, b, *], A. S. Abel[a], O. A. Maloshitskaya[a], E. N. Savelyev[c], B. S. Orlinson[c], I. A. Novakov[c], and I. P. Beletskaya[a, b]

[a] *Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow 119991 Russia*
**e-mail: alexaveron@yandex.ru*
[b] *A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS, Leninskii prosp., 31/4, Moscow, 119991 Russia*
[c] *Volgograd State Technical University, prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia*

Received April 15, 2021; revised April 17, 2021; accepted April 17, 2021

Using previously optimized catalytic systems the comparison of the efficiency of the catalysis by Pd(0) and Cu(I) in the reactions of adamantaneamines with fluoro- and trifluoromethyl-substituted 2-bromopyridines was carried out. The reactions revealed that in the case of the absence of the steric hindrances in the starting compounds the results of the copper-catalyzed reactions are comparable with that of the palladium-catalyzed processes. In some cases the yields of the target *N*-heteroarylated compounds in copper-catalyzed reactions were found to be even higher what can be explained by the formation of side *N*,*N*-diheteroarylated products under palladium-catalyzed conditions. Alternatively, I the case of 2-bromopyridines with *ortho*-substituents like fluorine or trifluoromethyl group only palladium catalyzed reactions are efficient.

Keywords: adamantane, amines, pyridine, amination, homogeneous catalysis, palladium and copper complexes