

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Устименко Юлия Павловна

**СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ПИНОПИРИДИНОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ОКСИМА
ПИНОКАРВОНА**

Диссертация
на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. – *органическая химия*

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор

Ткачев Алексей Васильевич

Новосибирск, 2021

Посвящается памяти дедушки – Устименко Анатолия Павловича...

Моей семье и близким – за любовь, поддержку и веру в меня.

Оглавление

Список сокращений	5
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Методы синтеза пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов	13
1.1.1. Двухкомпонентные реакции аминопиразола с α,β -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами	13
1.1.2 Двухкомпонентные реакции образования пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов из β -дикарбонильных соединений.....	18
1.1.3. Реакции с раскрытием цикла	21
1.1.4 Трехкомпонентные реакции образования пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов.....	24
1.2 Синтез пиридиновых производных с использованием реакций С-Н активации	28
1.2.1 С-Н активация α,β -непредельных оксимов	29
1.2.2. С-Н активация оксимов арилалкилкетонов.....	35
1.2.2.1 Rh(I) и Rh(III)-катализируемые реакции.....	35
1.2.2.2. Ru(II)-катализируемые реакции.....	40
1.2.2.3. Co(III)-катализируемые реакции	43
1.3 Реакции 4,5-диазафлуоренона с электронодонорными ароматическими соединениями....	47
1.4 Выводы по обзору литературы.....	50
Глава 2. Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона (Обсуждение результатов)	52
2.1 Пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридины	52
2.1.1 Синтез пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов	53
2.1.2 Оптимизация синтеза 3,6,6-триметил-1-(пиридин-2-ил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]хинолина и изучение рацемизации.....	55
2.1.3 Строение нопинан-аннелированных пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов	59
2.1.4 Комплексообразующие свойства пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов	60
2.2 Использование каталитических реакций С-Н активации в синтезе пинопиридинов	62

2.2.1 Синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона	62
2.2.1.1 Синтез ряда нопинан-аннелированных пиридинов	62
2.2.1.2 Структура нопинан-аннелированных пиридинов.....	63
2.2.2 Синтез пинопиридинов из <i>O</i> -метилового эфира оксима пинокарвона и арилалкенов с использованием палладиевого катализатора	65
2.2.2.1 Подбор условий для синтеза нопинан-аннелированных пиридинов	65
2.2.2.2 Структура нопинан-аннелированных пиридинов.....	68
2.2.3 Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания оксима пинокарвона и арилиодидов	68
2.2.3.1 Оптимизация арирования оксима пинокарвона	69
2.2.3.2 Структура арированных эфиров оксимов	73
2.2.3.3 Механизм реакции кросс-сочетания метилового эфира оксима пинокарвона с арилиодидами	74
2.3 Синтез хиральных <i>спиро</i> -дипинодiazофлуоренов	80
2.3.1 Синтез ряда дипинодiazофлуоренов	80
2.3.2 Структура дипинодiazофлуоренов.....	80
2.3.3 Фотолюминесцентные свойства дипинодiazофлуоренов	83
Глава 3. Экспериментальная часть	85
Выводы.....	109
Список литературы	110
Приложение 1	120
Приложение 2	121

Список сокращений

ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМФА – диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ТГФ – тетрагидрофуран

НМП – N-метилпирролидон

СВЧ (MW) – сверхвысокочастотное излучение

РСА – рентгеноструктурный анализ

РФА – рентгенофазовый анализ

DFT – теория функционала плотности

ТБАБ – тетрабутиламмоний бромид

ДАВСО – диазобициклооктан

ДБУ – диазобициклоундецен

TBS – *трет*-бутилсилильная группа

$[\text{RhCl}(\text{coe}_2)]_2$ – димер хлоробис(циклооктен)родия (I)

Bn – бензил

Cy – циклогексил

Cyp – циклопентил

s-Bu – втор-бутил

o-tol – *o*-толил

$[\text{RhCr}^t\text{Cl}_2]_2$ – димер (1,4-ди-*трет*-бутилциклопентадиенил)родия (III) хлорид

Cr^t – 1,4-ди-*трет*-бутилциклопентадиенил

Cr^{CF_3} – 1,2,3,4-тетраметил-5-(трифторметил)циклопентадиенил

Cr^* – 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил

$[\text{RhCr}^*\text{Cl}_2]_2$ – димер дихлоро(пентаметилциклопентадиенил)родия (II)

CsOPiv – пивалат цезия

$[\text{CoCr}^*(\text{CO})\text{I}_2]$ – (1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил)карбонилкобальта (III) иодид

Введение

Актуальность темы исследования.

Особую группу интересных во многих отношениях вторичных метаболитов растений представляют собой терпеновые соединения. Во-первых, широкое распространение терпенов в природе и их лёгкая доступность позволяют рассчитывать на них как на удобные исходные вещества в органическом синтезе. Во-вторых, многие терпены выделяются из природных источников в энантимерно чистом виде, что позволяет, с одной стороны, рассматривать их в качестве первичных источников хиральности в энантиоселективном синтезе, с другой стороны, даёт возможность синтеза на их основе разнообразных производных в оптически чистой форме, что важно в синтезе биологически активных веществ. Особый интерес на протяжении многих лет прикован к разработке методов синтеза азотсодержащих производных терпенов, поскольку соединения такого типа представляют интерес как биологически активные вещества, лиганды для энантиоселективного металлокомплексного катализа и для создания хиральных люминесцентных материалов, реагенты для расщепления рацематов и хироспецифического анализа, полупродукты для тонкого органического синтеза.

α -Пинен является самым распространённым монотерпеновым углеводородом и выделяется из продуктов переработки растительного сырья в виде обоих энантиомеров. По этой причине α -пинен является одним из самых перспективных исходных соединений для построения молекул новых производных различного назначения. В силу доступности природных исходных соединений с пиненовым остовом, относящихся к возобновляемому органическому сырью, развитие с их использованием новых синтетических подходов к практически важным гетероциклам азинового ряда является актуальным направлением тонкого органического синтеза, вносящим вклад в развитие фундаментальных аспектов органической химии с привлечением преимуществ «зелёной химии».

Среди синтетических производных пинанового ряда особый интерес представляют так называемые пинопиридины. Ранее в диссертационной работе к.х.н. Васильева Е.С. вводилось определение данного термина. Пинопиридины – группа разнообразных по структуре соединений, в молекулах которых пиридиновый цикл аннелирован с пинановым или нопинановым остовом (Схема 1). Строго говоря, молекула пинопиридина имеет в своей структуре пиридиновое ядро, конденсированное не с молекулой пинана, а с молекулой нопинана – 10-*нор*-пинан. Поэтому полное наименование такой молекулы – «нопинан-аннелированный пиридин» [1].

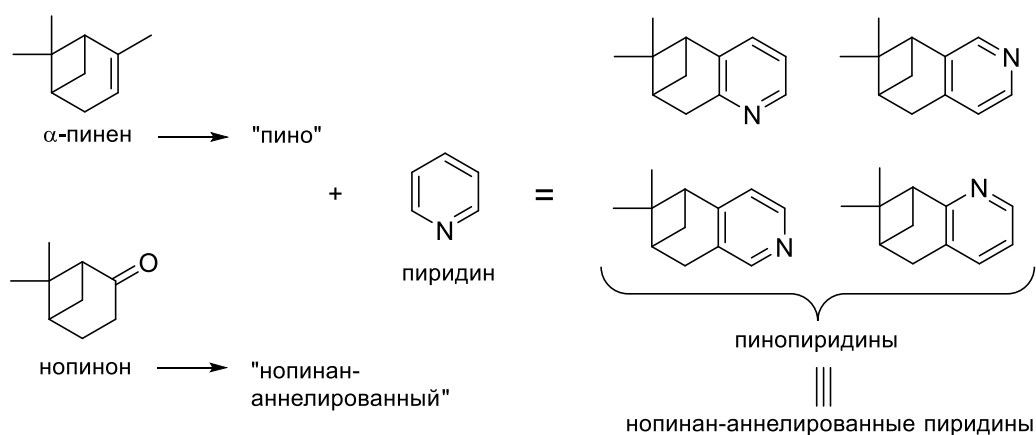


Схема 1

Степень разработанности темы. На сегодняшний день известны подходы к получению пинопиридинов при взаимодействии оксима пинокарвона с кетоэфирами, карбонильными соединениями и енаминами. Реакции с участием 1-арил-5-аминопиразолов в качестве енаминового фрагмента ранее не изучались.

В литературе описаны примеры получения пиридинов из α,β -непредельных оксимов и алкинов/алкенов с помощью C-H активации. В то время как использование оксимов, содержащих хиральные остовы, например терпеновые, практически не исследовано.

Известны примеры металл-катализируемого арилирования оксимов. Большая часть работ посвящена функционализации Csp^2 -H связи в оксимах арилалкилкетонов. Реакции с участием α,β -непредельных циклических оксимов с экзоциклической кратной связью не известны.

Описаны взаимодействия незамещенных диазофлуоренонов с фенолами и нафтолами при кислотном катализе с образованием спироциклических соединений. Вовлечение в подобные превращения замещенных диазофлуоренонов для получения хиральных спиродипинодиазофлуоренов не исследовалось.

В целом, заявленная в работе тема ориентирована на расширение области применения указанных синтетических подходов с привлечением доступных природных субстратов. Изучение поведения этих природных остовов в выбранных условиях обеспечивает выявление и разработку новых методов направленного синтеза хиральных азаетероциклов.

Цель и задачи работы. Цель настоящего исследования заключается в разработке методов синтеза новых хиральных пинопиридинов из оксима пинокарвона – перспективного простейшего азотсодержащего производного, легко получаемого из α -пинена по реакции нитрозохлорирования/дегидрохлорирования.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Разработка методов получения новых хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов.

2. Синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и симметричных и несимметричных алкинов с использованием катализатора Уилкинсона.
3. Разработка каталитической системы с использованием палладиевого катализатора для синтеза пинопиридинов из *O*-метилового эфира оксима пинокарвона и арилалкенов.
4. Изучение реакционной способности *O*-метилового эфира оксима пинокарвона в реакциях C-C сочетания с арилиодидами.
5. Синтез ряда хиральных дипинодиазафлуоренов с различными ароматическими фенолами и нафтолами.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. В ходе научного исследования разработан общий метод синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов путем конденсации оксима пинокарвона с 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминами при катализе солями железа (III) и микроволновой активации. На этой основе синтезированы и полностью структурно охарактеризованы новые хиральные 1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины.

Показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона.

Показана возможность синтеза пинопиридинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе PdCl₂/AgNO₃/MeCN.

Проведена палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами, и обнаружено, что эта реакция сопровождается перегруппировкой пинанового фрагмента в 2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен.

Разработаны методы сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазафлуорена и замещённых ксантенов.

Фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе α -пинена, одного из самых распространенных продуктов возобновляемого растительного сырья.

Практическая ценность заключается в разработке методик синтеза новых хиральных нопинан-аннелированных пиридинов, которые представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза.

Методология и методы исследования. Работа выполнена с применением современных методов органического синтеза, в частности, реакций конденсации, металл-катализируемых реакций и реакций катализируемых суперкислотами. Синтез ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридинов был осуществлен с использованием современного исследовательского микроволнового реактора. Выделение и очистка продуктов осуществлялась методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, тонкослойной и колоночной хроматографий, а также с использованием

полупрепаративного ВЭЖХ. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , температура плавления (ДСК), ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения (EI-HRMS), элементный анализ, поляриметрия, запись спектров флуоресценции, рентгеноструктурный анализ (РСА). Механизм реакции Мизороки-Хека исследован с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) и квантово-химических расчетов. Молекулярное моделирование выполнено методом функционала плотности (DFT) с использованием пакета ORCA (ver. 4.1.0). В качестве гибридного обменно-корреляционного функционала выбран PBE0. Расчеты проведены в следующих базисных наборах: aug-cc-pVDZ, def2-TZVP, def2-ECP, def2/J. Коррекцией дисперсии выполнена в рамках схемы D3BJ. Влияние растворителя учитывалось с использованием модели PCM.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка методов синтеза новых хиральных соединений с использованием оксима пинокарвона в качестве исходного соединения.
2. Методы получения новых хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов.
3. Синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и симметричных и несимметричных алкинов с использованием катализатора Уилкинсона.
4. Синтез пинопиридинов по реакции *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилалкенами в присутствии новой каталитической системы на основе палладия.
5. Превращения *O*-метилового эфира оксима пинокарвона в условиях каталитического кросс-сочетания с арилиодидами. Установление предположительного механизма реакции, сопровождающейся скелетной изомеризацией.
6. Синтез новых гибридных спироциклических дипинодиазафлуоренов.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур и тщательностью проведения эксперимента. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа, температурой плавления (ДСК), УФ- и ИК-спектроскопии, поляриметрии, спектрами флуоресценции. Были выращены монокристаллы представителя каждого из рядов пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, арилированных оксимов, а также дипинодиазафлуореновых производных и методом РСА установлены их молекулярные структуры. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters).

Работа выполнена по Приоритетному направлению V.44 «Фундаментальные основы химии» в рамках бюджетного проекта V.44.5.8.(0302-2016-0002) «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» и при финансовой поддержке со стороны РФФИ (№ 17-43-540857, № 18-33-00243 и № 19-33-50081) и РНФ (№ 18-73-00148).

По теме диссертации опубликованы 4 статьи [2–5] в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 8 тезисов докладов. Основные результаты работы представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», г. Новосибирск, 5 – 9 июня 2017 г.; Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», г. Иркутск, 27 – 30 августа 2017 г.; Всероссийская молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии», пос. Шерегеш Кемеровской обл., 12 – 16 марта 2018 г.; кластер конференций «InorgChem 2018», г. Астрахань, 16 – 23 сентября 2018 г.; XX Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых – Химия и химическая технология в XXI веке, г. Томск, 20 – 23 мая 2019 г.; International Conference Catalysis and organic synthesis ICCOS-2019, г. Москва, 15 – 20 сентября 2019 г.; Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», г. Москва, 12 – 23 апреля 2021 г.; XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, 17 – 20 мая 2021 г.

Личный вклад соискателя. Представленные в работе результаты получены автором при его непосредственном участии. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных задач. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, структурную идентификацию продуктов с использованием спектральных данных и выращивание монокристаллов для РСА. Также внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Регистрация спектров (ЯМР, ИК, УФ, флуоресценции, измерение угол удельного вращения, МС и ХМС) осуществлена сотрудниками НИОХ СО РАН на базе Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН, данные элементного анализа и температуры плавления получены сотрудниками лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН.

Регистрация спектров по металл-катализируемым реакциям (ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения) осуществлена сотрудниками Лаборатории металлокомплексных и

наноразмерных катализаторов ИОХ РАН инж.-иссл. Фахрутдиновым А.Н., к.х.н. Бурькиной Ю.В., асп. Денисовой Е.А.

Очистка соединений, полученных в реакции кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилалкенами, проводилась с использованием полупрепаративного ВЭЖХ сотрудником Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН к.х.н. Ластовкой А.В.

Квантовохимические расчёты выполнены д.х.н., профессором Ткачевым Алексеем Васильевичем.

Регистрация и интерпретация рентгеноструктурных данных осуществлена сотрудником группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН Рыбаловой Т.В. и сотрудниками Лаборатории кристаллохимии ИНХ СО РАН к.х.н. Комаровым В.Ю., к.х.н. Сухих Т.С. и к.х.н. Глинской Л.А.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 121 странице машинописного текста, содержит 67 схем, 17 рисунков, 18 таблиц. Диссертация состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения полученных результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка литературы (105 литературных источника) и двух приложений.

Благодарности. Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю д.х.н., профессору Ткачеву Алексею Васильевичу за всестороннюю поддержку в научной работе.

Особая благодарность:

Всему коллективу лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН – особенно с.н.с., к.х.н. Агафонцеву Александру Михайловичу, внесшему огромный вклад в освоение диссертантом практических навыков и теоретических представлений о современной органической химии при выполнении и написании этой работы; к.х.н. Васильеву Евгению Сергеевичу, к.х.н. Бизяеву Сергею Николаевичу и Домрачеву Дмитрию Васильевичу – за полезные научные дискуссии, помощь и дружескую атмосферу.

Академику РАН Ананикову Валентину Павловичу – за предоставленную возможность стажировки в возглавляемой им Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН. Особая благодарность к.х.н. Дегтяревой Евгении Сергеевне – за научное руководство и обучение современным методам каталитического синтеза, а также всему коллективу этой Лаборатории – за полезные научные дискуссии и поддержку.

Сотрудникам Химического исследовательского центра коллективного пользования НИОХ СО РАН под руководством к.ф.-м.н. Половяненко Д.Н. – за высокий уровень выполненных спектральных исследований, а также коллективу Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН под руководством к.х.н. Тиховой В.Д.

Сотруднику Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН к.х.н. Ластовке Анастасии Валерьевне – за очистку ряда соединений, полученных в палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания оксима пинокарвона с арилиодидами.

Сотрудникам Лаборатории синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН к.х.н. Кокиной Татьяне Евгеньевне и к.х.н. Брылёвой Юлии Анатольевне – за плодотворное научное сотрудничество по синтезу и изучению свойств комплексных соединений, полученных из новых хиральных лигандов терпенового ряда.

Сотрудникам Лаборатории фотохимии ИХКГ СО РАН д.х.н., профессору Плюснину Виктору Федоровичу и м.н.с. Михайлису Александру Викторовичу – за плодотворное научное сотрудничество по изучению люминесцентных свойств комплексных соединений, полученных из новых хиральных лигандов терпенового ряда.

Сотрудникам лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН к.х.н. Пантелеевой Елене Валерьевне и к.х.н. Селивановой Галине Аркадьевне – за ценные научные советы, всестороннюю поддержку и помощь.

Также автор очень благодарна своим мужу, маме, бабушке и друзьям, которые поддерживали её во время осуществления данной работы.

Глава 1. Обзор литературы

В Литературном обзоре к.х.н. Васильева Е.С. приводится подробное описание различных вариантов синтеза пинопиридинов, включая молекулы, содержащие фрагменты 2-фенилпиридина, хинолина, 2-замещенных пиридинов (кроме фенил- и пиридилзамещенных), 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина [1]. Поэтому в данном литературном обзоре было интересно рассмотреть новые методы построения пиридинового ядра, которые применялись в работе.

Диссертационное исследование объединяет различные подходы к синтезу и модификации пинопиридинов: 1) синтез хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и изучение их рацемизации; 2) синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона; 3) синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и стиролов с использованием катализаторов на основе палладия; 4) арилирование оксима пинокарвона с помощью палладий-катализируемой реакции C-H активации; 5) синтез хиральных *стиро*-диазафлуоренонов. В соответствии с этим в литературный обзор мы решили включить следующие разделы: 1) методы синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов; 2) синтез пиридиновых производных с использованием металл-катализируемых реакций; 3) взаимодействие 4,5-диазафлуоренона с π -избыточными ароматическими системами.

1.1 Методы синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Синтетические подходы к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам концептуально разделены на две основные группы: (А) использование в качестве исходных соединений замещенных пиразолов, на которые аннелируется пиридиновое кольцо, и (Б) – использование замещенных пиридинов, на которые аннелируется пиразольный цикл (Рисунок 1) [6]. В данном обзоре будет рассмотрен только путь А, поскольку именно данный путь использовался в диссертационном исследовании.

1.1.1. Двухкомпонентные реакции аминопиразола с α,β -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами

Двухкомпонентные реакции, ведущие к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам, базируются на взаимодействии 5-аминопиразола с α,β -непредельными карбонильными соединениями или их аналогами (Схема 2).

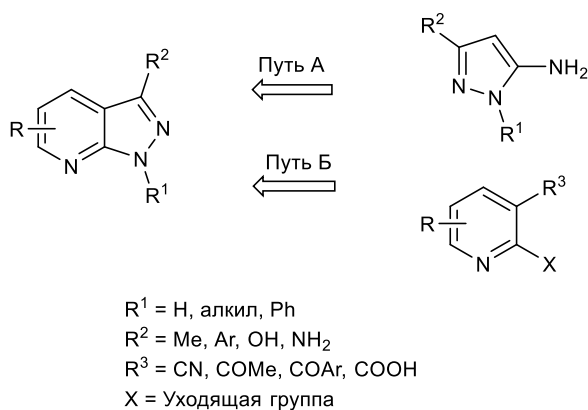


Рисунок 1. Общие подходы к построению пиразоло[3,4-*b*]пиридинового ядра.

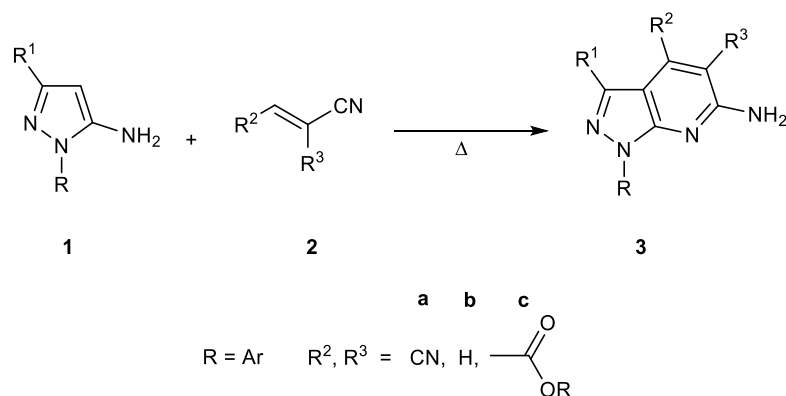


Схема 2

Предположительный механизм реакции представлен на схеме 3. В результате присоединения по Михаэлю 5-аминопиразола **1** к алкену **2** на первой стадии образуется промежуточное соединение **A**. Затем происходит внутримолекулярная циклизация с образованием дигидропиридина **B** и его таутомера **C**, дальнейшее окисление которого даёт продукт реакции **3**. Чаще всего окислителем выступает кислород воздуха [7].

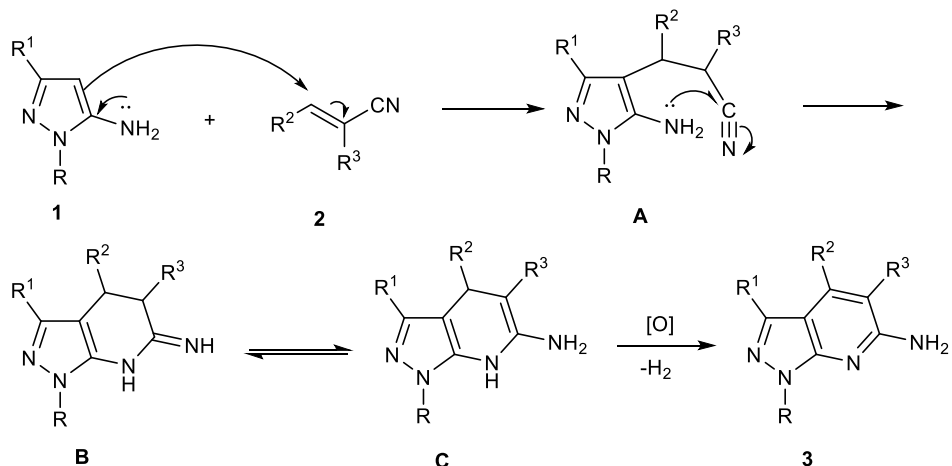


Схема 3

Одними из наиболее простых и часто встречающихся методов получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов являются реакции гетероциклизации 1-арил-5-аминопиразолов **4** с α,β -

ненасыщенными кетонами **5** или их предшественниками, такими как β-диметил-аминокетоны (основания Манниха) **6**, бензилиденные и метоксиметиленовые производные кислоты Мельдрума **7** (Схема 4) [8].

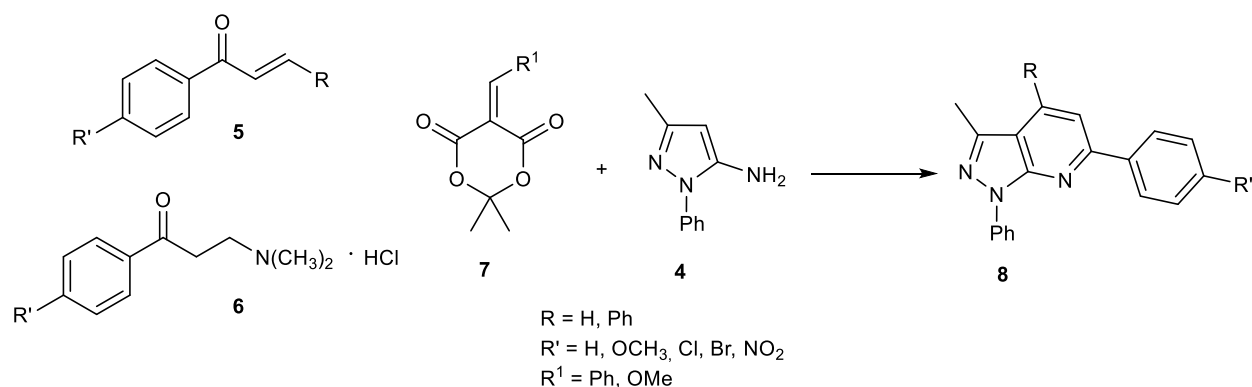


Схема 4

Использование бензилиденмалонных производных **9** и **10** описано в статье [9]. Реакция проводилась при кипячении в абсолютном EtOH в присутствии триэтиламина. Продукты **11a-d** и **12a-d** получены с высокими выходами 60÷82 % (Схема 5).

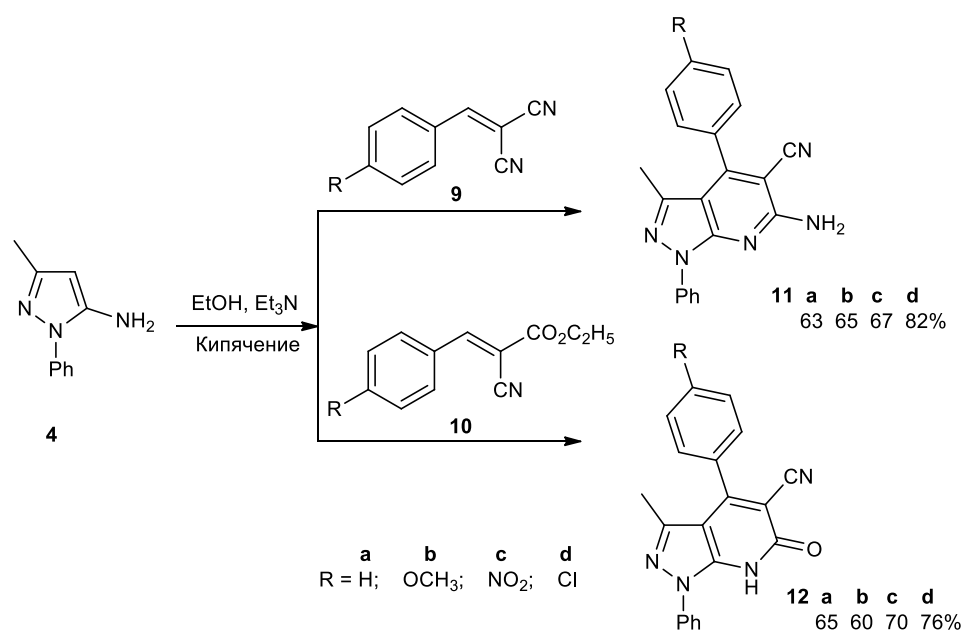


Схема 5

Взаимодействие 5-аминопиразола **4** с замещенными бензилиденмалондинитрилами **9** также описано в работе [7], но в этом случае в качестве растворителя использована вода в присутствии катализатора межфазного переноса 1-додекансульфоната натрия или триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ). Установлено, что 1-додекансульфонат натрия является более эффективным катализатором, чем ТЭБАХ, позволяющим сократить время реакции и увеличить выходы продуктов. Реакцию проводили при 90 °С в течение 5–22 ч. Выходы продуктов **11** составили 63-81 %.

Варьирование условий реакции циклоконденсации 5-аминопиразолов с таким бидентатным 1,3-электрофилом, как этоксиметилиденомалонитрил **13**, приводит к региоизомерным пиразоло[3,4-*b*]пиридинам **15a-c** и **16a-d** [10].

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **15a-c** образуются с выходами 40-53 % при проведении реакции в кипящем MeOH в течение 20 ч (Схема 6). Предшественниками **15a-c** являются соединения **14a-c**, возникающие в результате аза-присоединения по Михаэлю аминопиразола **4** к двойной связи соединения **13**.

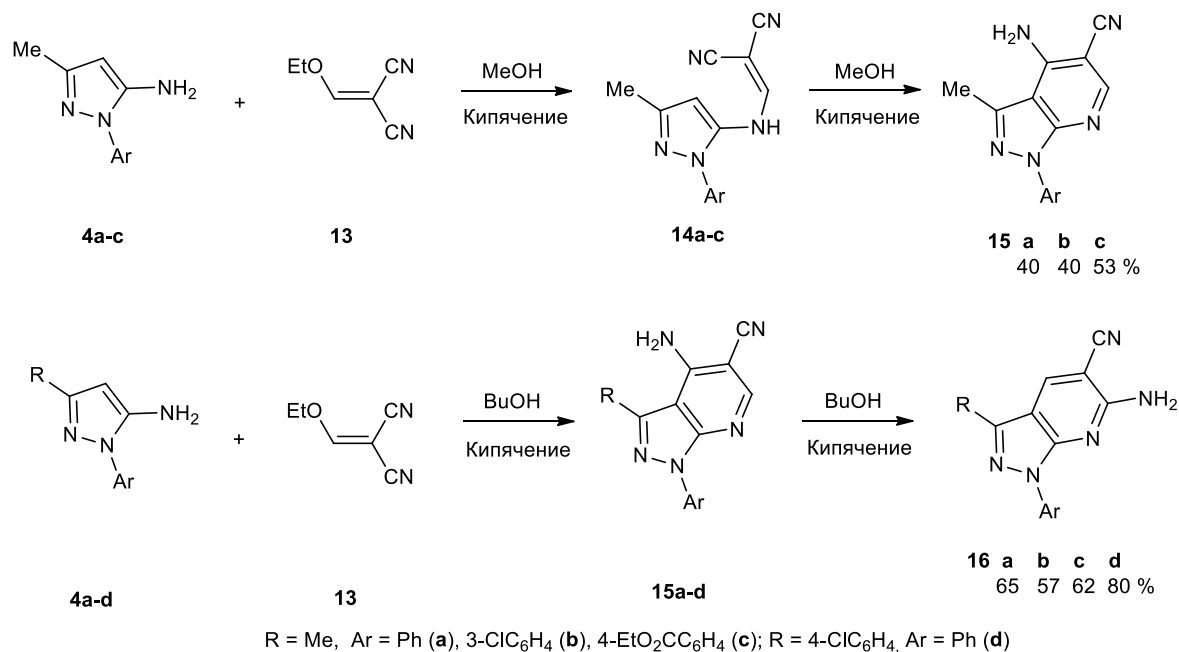


Схема 6

В то же время, реакция в кипящем бутиловом спирте в течение 20 ч приводит к пиразолопиридинам **16a-d** с выходами 57-80 %. Также было показано, что соединения **15a-d** при нагревании в кипящем бутаноле превращаются в региоизомерные им пиразоло[3,4-*b*]пиридины **16a-d**.

По-видимому, пиразоло[3,4-*b*]пиридин **15** является продуктом кинетического контроля, который далее изомеризуется в термодинамически более устойчивое соединение **16**. Это предположение подтверждено данными зависимости соотношения региоизомеров от времени реакции (Таблица 1), иллюстрирующими возрастание селективности образования **16** из **15** при увеличении времени.

Авторы [10] предположили, что изомеризация включает последовательно протекающие стадии: раскрытие пиридинового кольца с расщеплением C-C связи в β-положении соединения **15**, прототропную изомеризацию, [1,3]-сдвиг -CH=C(CN)C=NH группы и замыкание кольца с образованием новой C-N связи (Схема 7).

Таблица 1. Соотношение региоизомеров **15** и **16**, образующихся при кипячении аминопиразолов **4** и этоксиметилиденомалонитрила **13** в бутаноле в зависимости от времени реакции [10].

Время (мин)	Соотношение региоизомеров (%) ^a		
	15a:16a	15b:16b	15c:16c
30	91:9	94:6	93.5:6.5
100	76:24	50:50	77:23
160	67:33	31:69	54:46
250	31:69	11:89	36:64
330	12:88	6:94	18.5:81.5
400	10:90	3.5:96.5	10:90
550	5.5:94.5	1.5:98.5	3.5:96.5

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ¹H

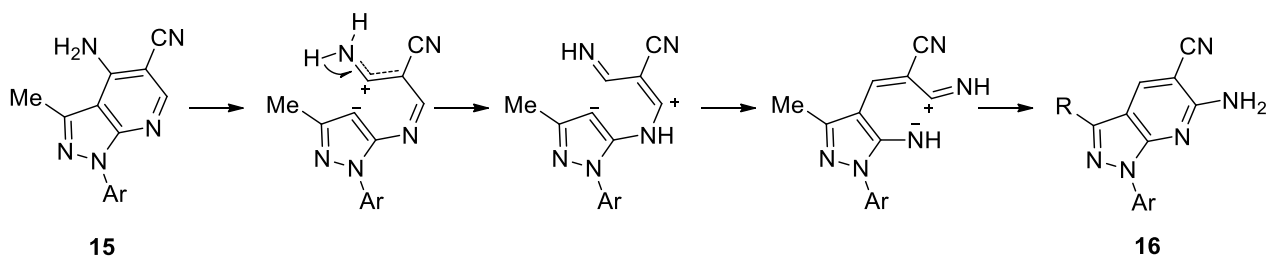


Схема 7

Функционализированный этиламиноакрилатной группой 5-аминопиразол **17** был использован для получения пиридона **18** и пиразоло[3,4-*b*]пиридина **19** (Схема 8) [11]. Кипячение соединения **17** в нитробензоле в присутствии безводного AlCl₃ привело к циклизации и образованию пиридона **18** с выходом 38 %. Последующее нагревание соединения **18** в смеси POCl₃ и PCl₅ – к пиразоло[3,4-*b*]пиридину **19** с выходом 41 %. Нагревание соединения **17** в POCl₃ позволяет сразу осуществлять его циклизацию в пиразоло[3,4-*b*]пиридин **19** с выходом 41 %.

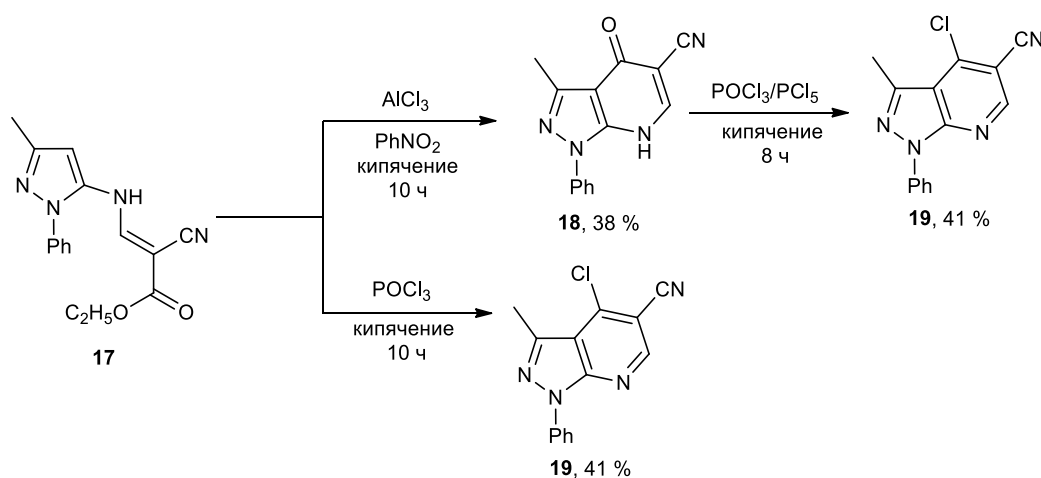


Схема 8

1.1.2 Двухкомпонентные реакции образования пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из β -дикарбонильных соединений

Циклоконденсации аминопиразолов с бидентатными 1,3-электрофилами широко используются для получения бициклических азотных гетероциклов, а именно – пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Для получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов в качестве исходных реагентов используют 1,3-кетоефиры, а также симметричные 1,3-дикетоны [6]. Использование несимметричных 1,3-дикетонов в синтезе пиразоло[3,4-*b*]пиридинов встречается крайне редко, так как возможно образование двух региоизомерных продуктов [12, 13].

Из литературных данных известно, что взаимодействие аминопиразола с 1,3-кетоефирами протекает региоселективно с образованием единственного изомера пиразоло[3,4-*b*]пиридина [14, 15]. В работе [16] предположили, что селективность реакции 5-амино-3-метил-фенилпиразолов **20** с производными ацетоуксусного эфира **21** обеспечивается первоначальным ацилированием с образованием промежуточного соединения **A**, которое далее циклизуется в пиридон **22** (Схема 9). В результате проведения данной реакции удалось получить пиридоны **22** с выходами 45-93 %.

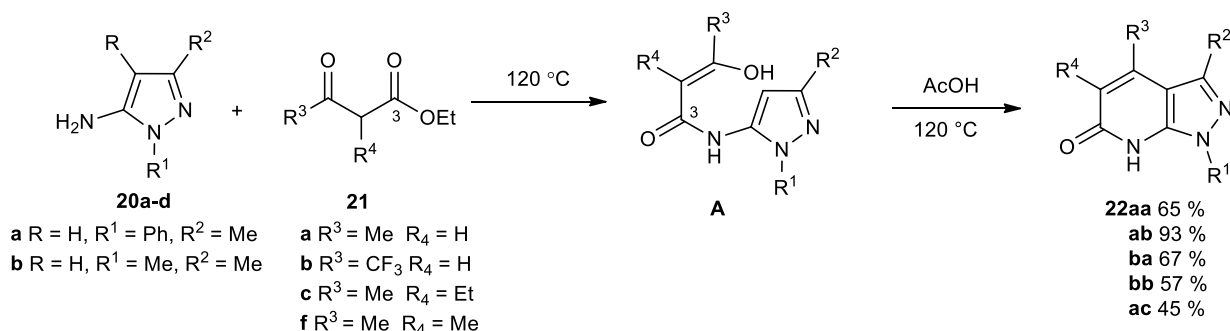


Схема 9

Однако, в случае конденсации 5-амино-1,3-диметилпиразола **20b** с трифторацетоуксусным эфиром **21b** обнаружили смесь пиридонов **22d** и **23**, которые находятся в таутомерном равновесии с соответствующими гидроксипиридинами (Схема 10) [16]. По данным ЯМР-спектров в ДМСО-*d*₆ соотношение продуктов **22d:23**, которое составило 85:15 %. По-видимому, скорости ацилирования аминопиразола **20b** и его присоединения по активированной трифтометильным заместителем карбонильной группе кетоефира **21b** сопоставимы.

В этой же работе была проведена конденсация β -дикетонов **24** с 5-аминопиразолами **20**. Реакция протекает при нагревании эквимольных количеств обоих компонентов при 150–160 °С в уксусной кислоте с отгонкой воды. Все пиразоло[3,4-*b*]пиридины **25** получены с высокими выходами 61-98 % (Схема 11) [16].

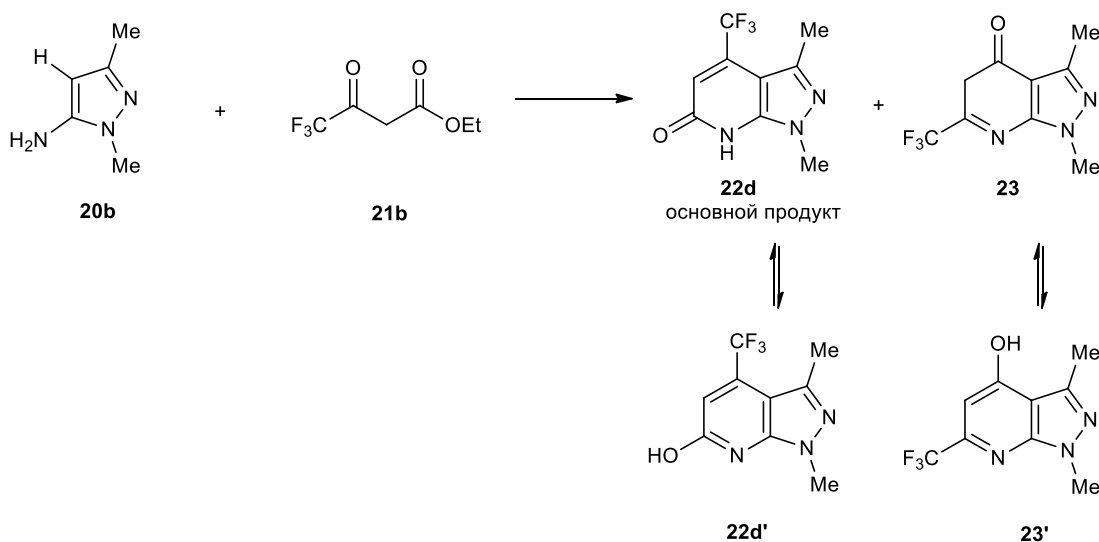


Схема 10

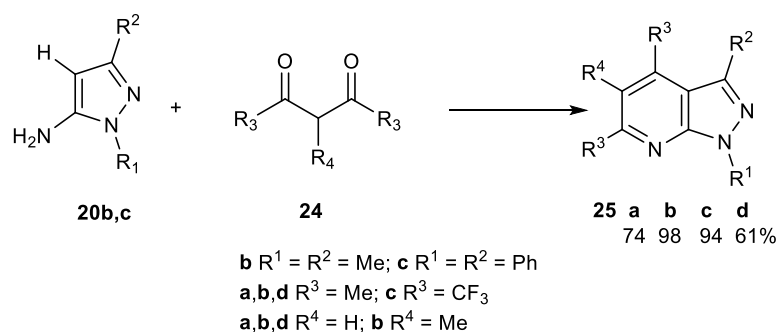


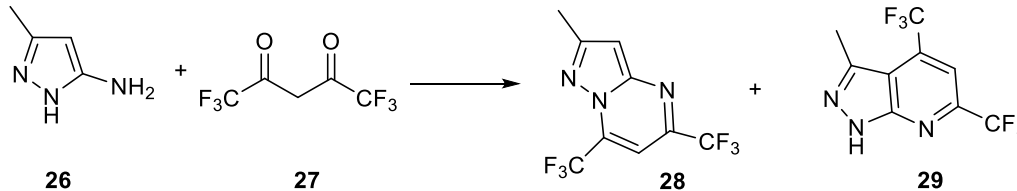
Схема 11

Еще один интересный пример реакции с β -дикетонами описан в работе [13]. В зависимости от реакционных условий удастся получить различные продукты: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **28** и пиразоло[3,4-*b*]пиримидин **29**. Проведение реакции аминопиразола **26** с гексафторацетилацетоном **27** при 80 °С в EtOH в присутствии Et₃N в качестве катализатора приводит к образованию обоих продуктов в соотношении **28**:**29** = 7:93 %. Продукт **29** выделен с выходом 73 % (опыт 1, Таблица 2). Использование ДМСО при комнатной температуре приводит к единственному изомеру **28**, выделенному с выходом 42 % (опыт 2, Таблица 2). При нагревании аминопиразола **26** с гексафторацетилацетоном **27** в уксусной кислоте образуется смесь изомеров **28** и **29** в соотношении 1:1 (опыт 3, Таблица 2), в то время как снижение температуры приводит к уменьшению образования пиразоло[3,4-*b*]пиримидина **29** (опыт 4, Таблица 2).

Авторы предположили, что промежуточным соединением в данной реакции является диол **30**. Действительно, при взаимодействии аминопиразола **26** с гексафторацетилацетоном **27** в EtOH при 20 °С удалось выделить соединение **30**. Дальнейшая дегидратация диола **30** при комнатной температуре в EtOH в присутствии каталитических количеств Et₃N или CF₃CO₂H приводит к единственному изомеру **28** с выходом 40 % (опыты 1-2, Таблица 3). В то же время нагревание

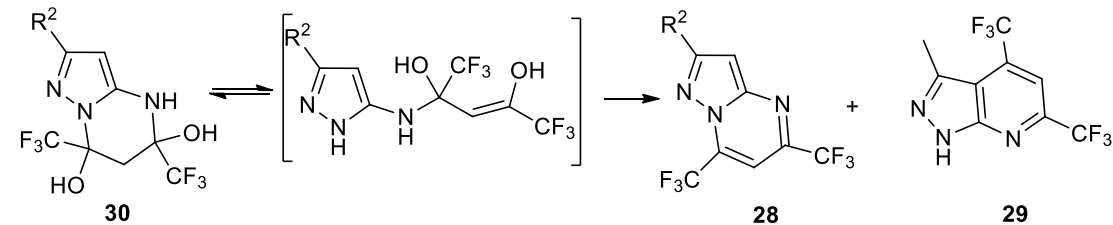
диола **30** без растворителя сдвигает процесс в сторону образования пиразоло[3,4-*b*]пиридина **29** с выходом 76 % (опыт 5, Таблица 3). В ДМСО при комнатной температуре соединение **30** стабильно, и гетероциклы **28** и **29** не образуются (опыт 4, Таблица 3). Дегидратация протекает только при нагревании до 120 °С с образованием смеси изомеров **28** и **29** с преобладанием первого (опыт 3, Таблица 3). Таким образом, наибольшее влияние на образование и соотношение изомерных гетероциклов **28** и **29** оказывают растворитель и катализатор.

Таблица 2. Соотношение продуктов **28:29**, образующихся в различных реакционных условиях.

			
Опыт	Реакционные условия	Соотношение 28:29 (%) ^a	
1	EtOH, Et ₃ N (катализатор), 80 °С, 1 ч	7	93
2	ДМСО, 20 °С, 24 ч	100	0
3	AcOH, 120 °С	50	50
4	AcOH, 20 °С	80	20

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ¹H

Таблица 3. Соотношение продуктов **28:29**, образующихся в различных реакционных условиях.

			
Опыт	Реакционные условия	Соотношение 28:29 (%) ^a	
1	EtOH, Et ₃ N (катализатор), 20 °С, 24 ч	100	0
2	EtOH, CF ₃ CO ₂ H (катализатор), 20 °С, 24 ч	100	0
3	ДМСО, 120 °С, 24 ч	78	22
4	ДМСО, 20 °С, 24 ч	0	0
5	без растворителя, 30 мин, 100 °С	5	95

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ¹H

При взаимодействии аминопиразолов **31** с арилмалонатами **32** и **33** в условиях микроволнового нагрева при 250 °С удалось получить пиридоны **34** с высокими выходами 58-95 % (Схема 12) [17]. Также в данной работе удалось значительно сократить время реакции до 15 минут.

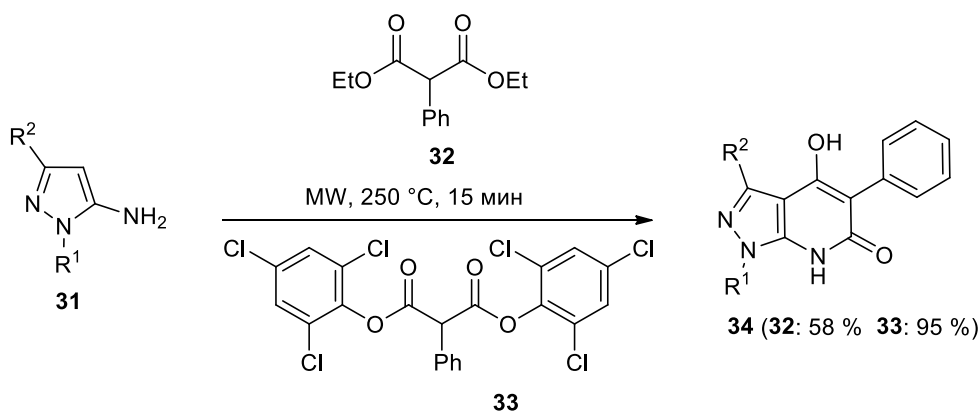


Схема 12

1.1.3. Реакции с раскрытием цикла

Интересным методом получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов являются реакции с раскрытием циклов. В этих реакциях фрагмент α,β -непредельного карбонильного соединения или его аналогов формируется *in situ* за счет раскрытия какого-либо гетероциклического фрагмента второго реагента. В статье [18] описывается эффективный синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **37** из 5-аминопиразолов **35** и индол-3-карбоксальдегидов **36** с раскрытием пятичленного цикла индольной ароматической системы (Схема 13).

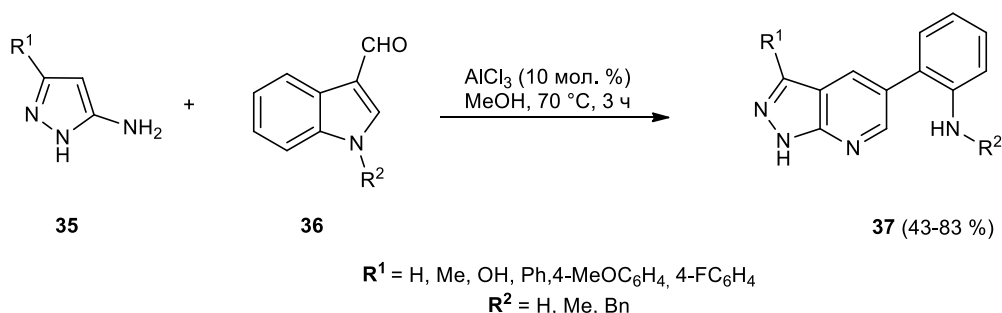


Схема 13

Реакцию проводили в присутствии AlCl_3 (10 мол. %) при кипячении в MeOH в течение 3 ч. Соединения **37** были получены с хорошими выходами и высокой региоселективностью. Вероятный механизм этих реакций включает образование имина **A** с последующей внутримолекулярной циклизацией либо через перициклическую перегруппировку промежуточного продукта **A**, либо через нуклеофильное присоединение С-4 пиразола к иминиевому электрофилу **B** для получения тетрациклического промежуточного продукта **C** (Схема 14). Последний затем подвергается реароматизации, что приводит к открытию индольного кольца с образованием пиразоло[3,4-*b*]пиридинового ядра **37**.

В работе [19] продемонстрирован эффективный подход к высоко функционализированным пиразоло[3,4-*b*]пиридинам **40**. Авторы предположили, что реакция протекает по механизму

домино-реакции Михаэля (Схема 15). Превращение проводили с помощью микроволнового нагрева в течение 30-50 минут в ТГФ без катализатора.

В ходе реакции образуется промежуточный пиразолил-енамино-бета-дикетон **A**, который далее внутримолекулярно циклизуется в результате атаки атома С-4 аминопиразола по карбонильной группе с образованием соединения **B**. После дегидратации **B** получают пиразоло[3,4-*b*]пиридины **40** с выходами до 70 %.

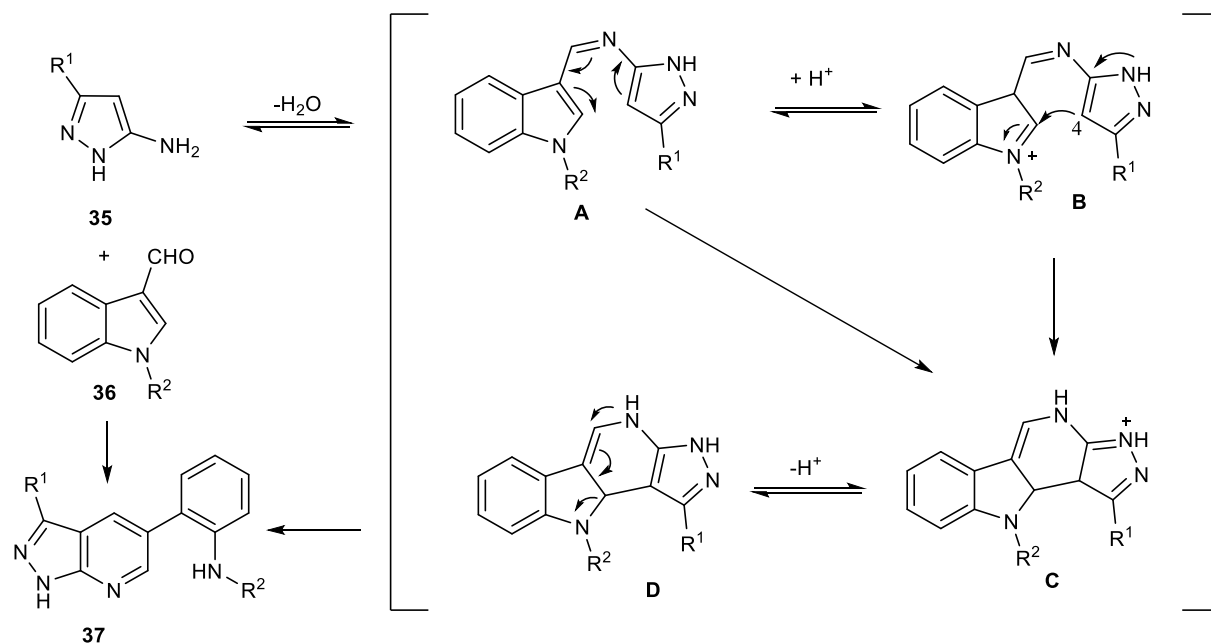


Схема 14

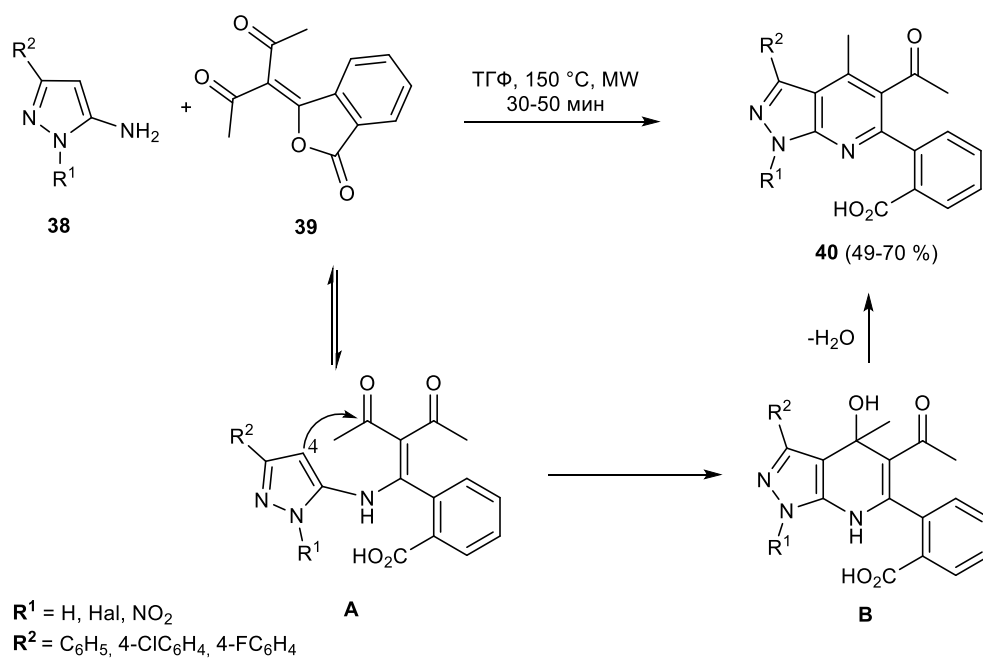


Схема 15

В статье [20] описан новый эффективный метод синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **43** из 5-аминопиразолов **41** и замещенных хромонов **42** в присутствии фосфорной кислоты (Схема 16). Выходы полученных соединений **43** составили 53-86 %.

Реакция, вероятно, инициируется протонированием карбонильного кислорода **42**. Далее происходит атака атома С-4 аминопиразола **41** по атому С-2 хромоновой системы с раскрытием цикла и образованием интермедиата **С** (Схема 17). Последний затем циклизуется в пиразоло[3,4-*b*]пиридин **43**.

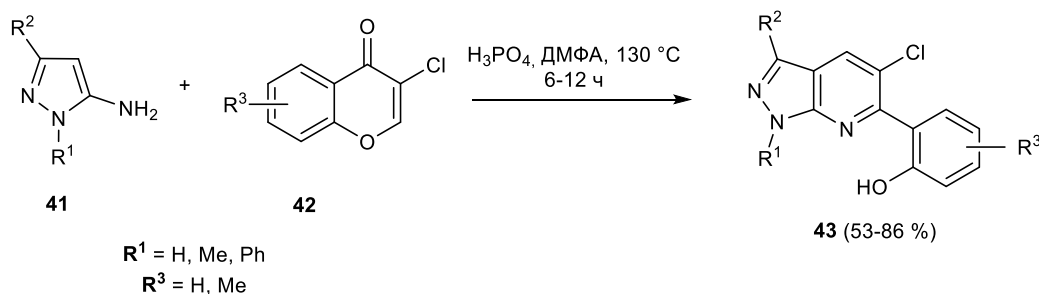


Схема 16

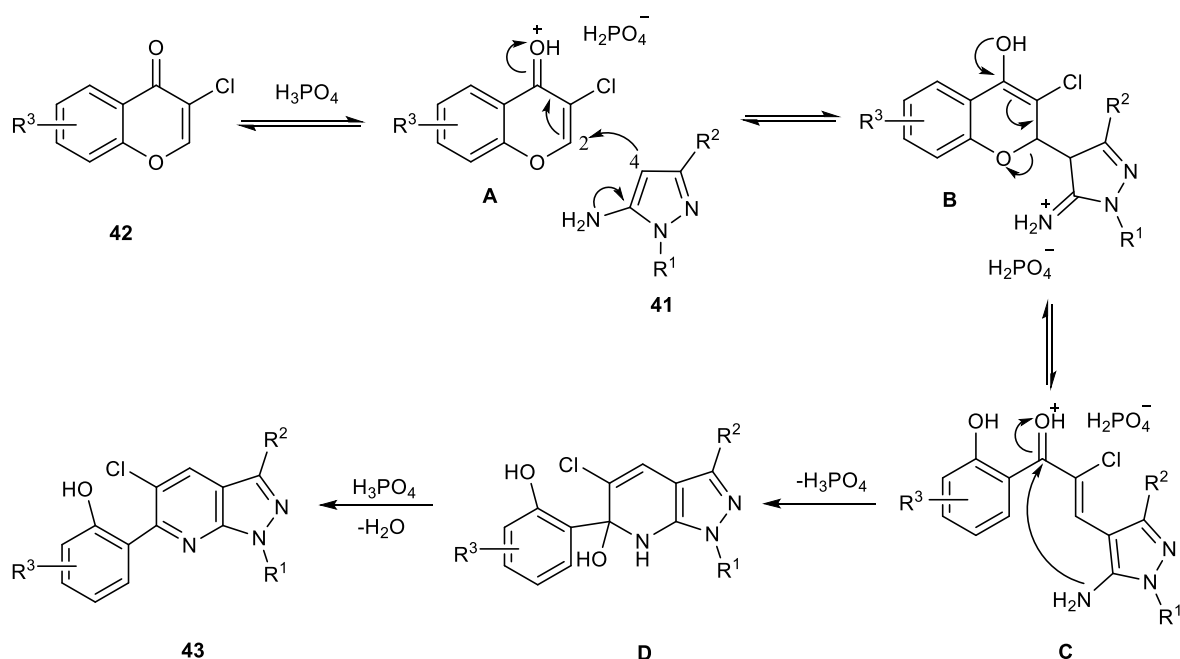


Схема 17

Важно отметить, что при использовании 3-хлорхромона наблюдалась лучшая селективность и более высокие выходы по сравнению с использованием 3-бром- и 3-йодхромона. В случае 3-бромхромона снижение селективности приводит к образованию смеси различных продуктов. 3-Иодхромон теряет атом иода во время реакции, и получаются продукты, идентичные тем, которые были получены при использовании 3-незамещенного хлорхромона **42**.

1.1.4 Трехкомпонентные реакции образования пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Основная стратегия построения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов с помощью трехкомпонентных реакций заключается в одновременном введении в реакционную смесь аминопиразолов, альдегидов и С-Н активных соединений.

В статье [21] описывается трехкомпонентная реакция 5-аминопиразола **4** с ароматическими альдегидами и малондинитрилом в ионной жидкости (1-бутил-3-метил-имидазол тетрафторбората – [bmim][BF₄]) при различных температурах. При комнатной температуре получены соединения **46** с выходами 80-95 %, а при 80 °С пиразолопиридины **47** с выходами 50-93 % (Схема 18). После выделения продукта ионную жидкость регенерировали и только после пятикратного использования наблюдали небольшое уменьшение выходов продуктов **46** и **47**.

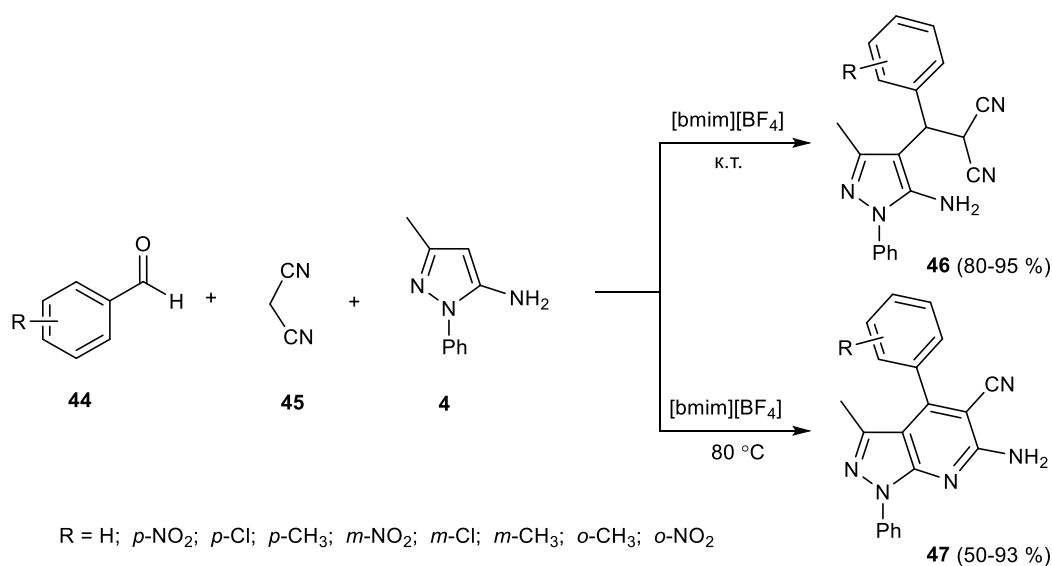


Схема 18

Также в работе [21] сравнили эффективность ионной жидкости и таких растворителей как EtOH, толуол и ТГФ. Установили, что в случае использования ионной жидкости удастся уменьшить время реакции, варьируя температуру провести процесс селективно и с высокими выходами целевого продукта. В то время как использование EtOH, толуола и ТГФ при 80 °С приводит к образованию смеси соединений **46** и **47**. Такой промотирующий эффект [bmim][BF₄] может быть связан с кислотностью протона во втором положении имидазолиевого фрагмента, и его способностью образовывать водородные связи (Рисунок 2). Образование О-Н водородной связи между [bmim]⁺ и карбонильным кислородом и N-Н водородной связи между [bmim]⁺ и азотом цианогруппы увеличивают полярность и реакционную способность карбонильной и цианогруппы.

В статье [22] были синтезированы пиразоло[3,4-*b*]пиридины **52** с помощью трехкомпонентной реакции альдегида **48**, 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола **4** и 1*H*-бензимидазолов **49a-g** (Схема 19). Взаимодействие этих реагентов при кипячении в уксусной кислоте (метод А) приводит к соединениям-предшественникам **50a-g**, которые ароматизируются за счет отщепления *N,N*-диметиланилина, образуя 4-незамещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины **52a-f** с выходом 69-95 %.

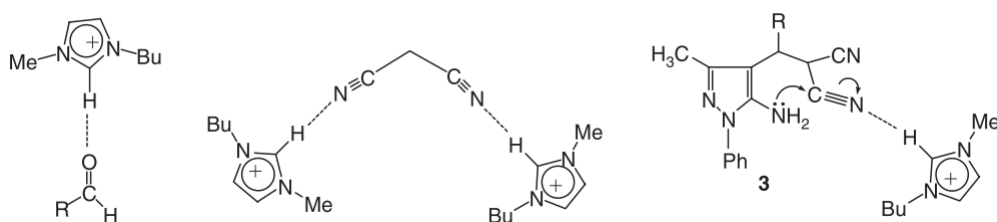


Рисунок 2. Предположительный механизм влияния 1-бутил-3-метил-имидазол тетрафторбората на исходные реагенты.

Реакция протекает гладко даже в случае соединения **49f**, которое содержит фурильный заместитель нестабильный в кислой среде. С другой стороны, в случае 1*H*-бензимидазола **49g**, содержащего заместитель с нитрогруппой (4-NO₂C₆H₄), способной служить окислителем, при проведении реакции по методу А происходит окисление **50g** и основным продуктом оказывается **53g** (выход 50 %). Добавление в реакционную смесь нитробензола в качестве окислительного агента (метод В) приводит к соединениям **53a-g** с выходами 52-82 % (Схема 19).

Авторами статьи [23] предложена методика трехкомпонентного синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **56**, где в качестве растворителя использовалась вода. Реакцию проводили при температуре 90 °С в течение 8 ч. В результате были получены пиразоло[3,4-*b*]пиридины **56** с высокими выходами 95-98 % (Схема 20). Немаловажным преимуществом данной методики является получение индивидуальных продуктов без дополнительной очистки.

В статье [24] описана трехкомпонентная реакция, реализующаяся с использованием микроволнового излучения и приводящая к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам **59**. Реакционную смесь из бензальдегида **57**, цианотиоацетамида **58** и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола **4** в EtOH с добавлением каталитического количества пиперидина нагревали в СВЧ (250 Вт, температура 80 °С) (Схема 21).

Авторы [24] сравнили использование микроволнового и конвекционного нагревов. Выяснили, что использование микроволнового нагрева поразительно сокращает время реакции с 7-10 ч до 8-15 минут и заметно увеличиваются выходы продуктов с 58-72 % до 81-91 %. Аналогичные выводы представлены в работе [25]. В этом случае в качестве катализаторов использовали уксусную кислоту и триэтиламин.

В работах [26, 27] описан синтез ряда 3'-индолил замещенных гетероциклов **62**, при микроволновом нагреве. Показано, что данный метод носит общий характер, он применим не только для ароматических альдегидов с электроноакцепторными или электронодонорными заместителями, но и к гетероциклическим и алифатическим альдегидам (Схема 22). Реакции, с участием электроноакцепторных ароматических альдегидов протекали быстро и с более высокими выходами продуктов, в то время как альдегиды с электронодонорными заместителями, а также гетероциклические и алифатические альдегиды, требуют более длительного времени реакции и приводят к более низким выходам.

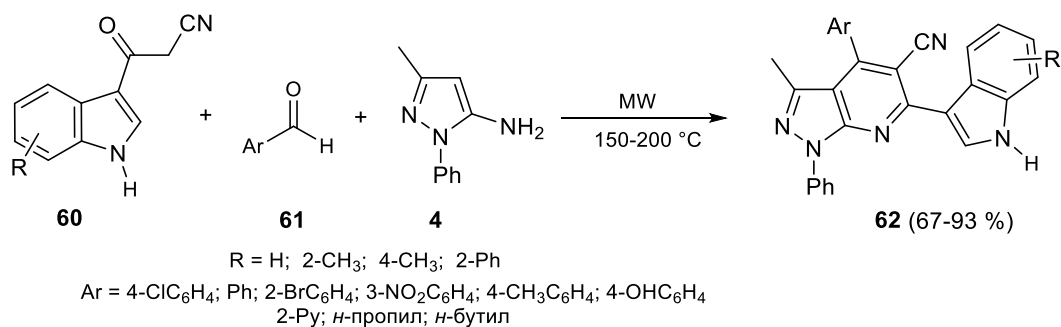


Схема 22

Другой вариант трехкомпонентного синтеза заключается в использовании СН-активного соединения **63**, аминопиразола **4** и 1,2-дикетона **64**, что приводит к получению пиразоло[3,4-*b*]пиридина **65** (Схема 23) [28].

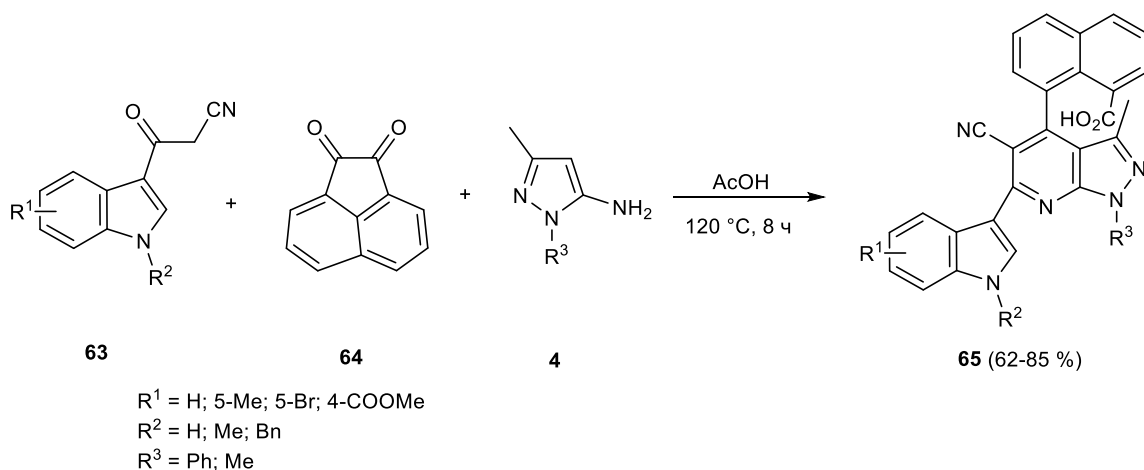


Схема 23

Предположительный механизм образования соединения **65** показан на схеме 24. На первой стадии конденсируются соединения **63** и **64** с образованием интермедиата **A**. Затем, по реакции Михаэля происходит присоединение аминопиразола **4** к интермедиату **A**, с последующей внутримолекулярной нуклеофильной циклизацией, протекающей через соединение **C**, с образованием **D**. После отщепления воды, образуется **E**. В присутствии окислителя, такого как кислород, **E** окисляется и превращается в **65**.

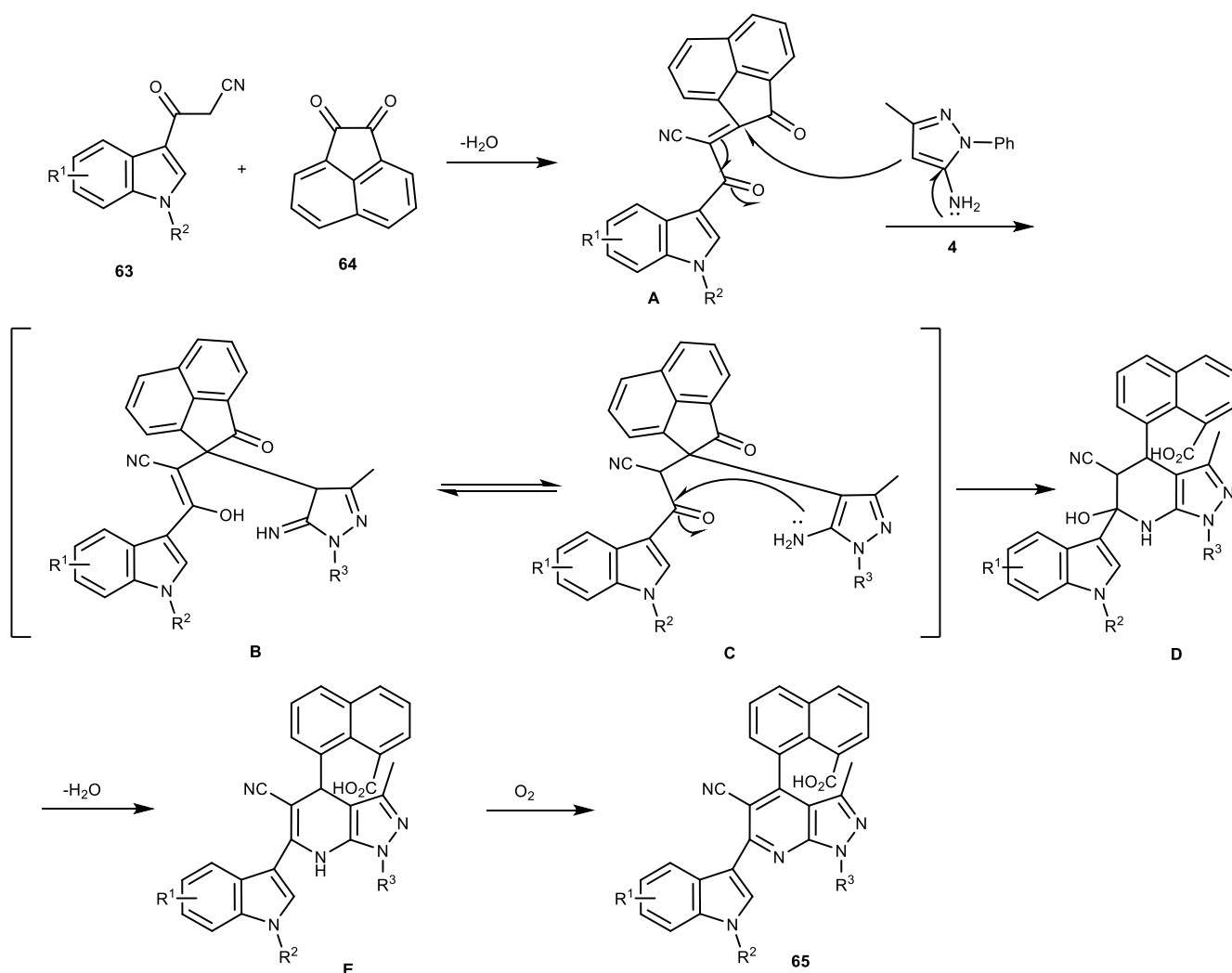


Схема 24

Аналогичные варианты с использованием трехкомпонентного синтеза описаны в обзоре [6].

1.2 Синтез пиридиновых производных с использованием реакций C-H активации

Данный раздел литературного обзора посвящен рассмотрению нового подхода к синтезу пиридинов – использование металл-катализируемых реакций C-H активации α,β -непредельных и ароматических оксимов.

Металл-катализируемая функционализация C-H связей в настоящее время является эффективной стратегией для модификации органических молекул в виду отсутствия необходимости предварительно функционализировать исходные субстраты. Данный подход позволяет уменьшить количество стадий, время процесса, снизить образование побочных продуктов. Подход к металл-катализируемой реакции C-H функционализации в обобщенном виде изображен на схеме 25.

На первой стадии происходит внедрение металла по связи С-Н (С-Н активация) с образованием металлокомплекса. Дальнейшее взаимодействие данного комплекса со вторым субстратом приводит к функционализации С-Н связи. У этого подхода есть ограничения: 1) низкая реакционная способность С-Н связей и 2) низкая селективность в молекулах, содержащих несколько С-Н связей, способных координироваться с металлом. Для устранения этих ограничений используют: 1) различную реакционную способность С-Н связей в зависимости от строения субстрата; 2) направляющие группы; 3) подходящие лиганды.

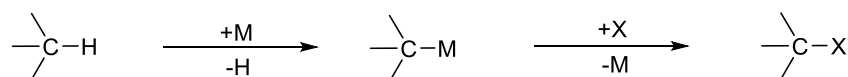


Схема 25

1.2.1 С-Н активация α,β -непредельных оксимов

В данном разделе литературного обзора рассмотрена С-Н активация у β -атома углерода в α,β -непредельных оксимах и дальнейшее их взаимодействие с алкинами и алкенами.

В работе [29] предложили одностадийный метод синтеза полизамещенных пиридинов из α,β -ненасыщенных оксимов и алкинов через Rh^{I} -катализируемую С-Н активацию оксимов. Реакцию проводили в присутствии 3 мол % $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ в толуоле при 130 °С в течение 3 ч (Схема 26). Использовался широкий ряд алкинов: интернальные симметричные и несимметричные, а также терминальные. Выходы продуктов изменялись от 51 до 92 %. Наиболее интересными представляются реакции с несимметричными интернальными и терминальными алкинами. Так, 1-фенил-2-триметилсилилацетилен **67a** прореагировал с оксимом **66a** с получением единственного региоизомера **68a'** с выходом 80 %. Аналогично прореагировал фенилацетилен **67b** с образованием одного региоизомерного продукта **68a'** с выходом 51 %. При изучении взаимодействия с несимметричными алкинами наблюдалось образование двух региоизомеров. В реакции оксима **66b** с 1-фенил-1-пропином **67c** получены региоизомерные пиридины с выходами 48 (**68c**) и 30 % (**68c'**); с 1-фенил-1-бутином (**67d**) – 58 (**68d**) и 17 % (**68d'**).

В работе [29] приводится предположительный механизм этой реакции (Схема 27). Первая стадия включает координацию атома азота оксима **66** к родию с последующим окислительным внедрением родия по связи С-Н и образованием гидрометаллоцикла **B**. Далее происходит координация алкина **67** к родию, сопровождающаяся внедрением алкина по связи $\text{Rh}-\text{H}$ с образованием интермедиата **D**. Последующее восстановительное элиминирование катализатора дает продукт присоединения **E**. Далее продукт **E** подвергается 6π -электроциклизации и элиминированию воды с образованием пиридина **68**.

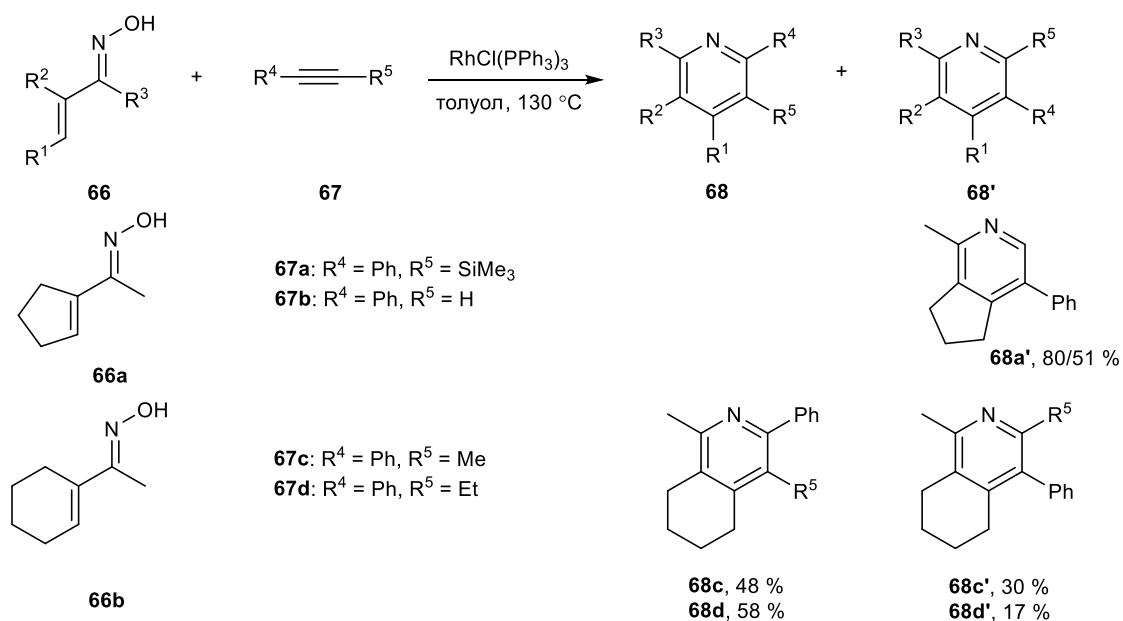


Схема 26

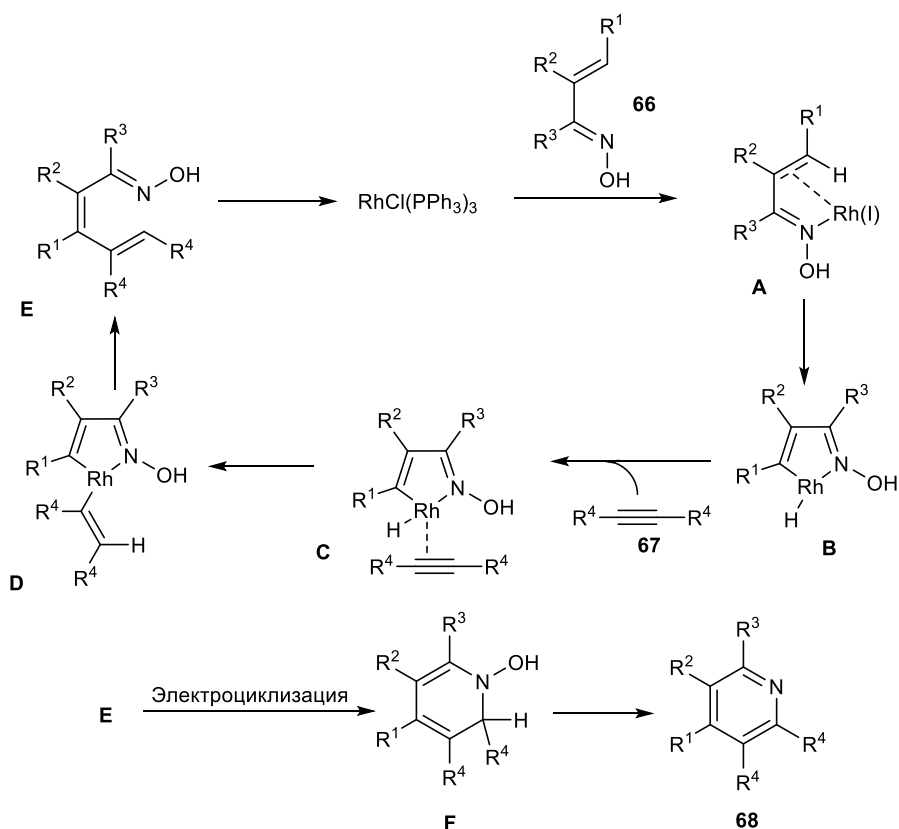


Схема 27

Другой пример C-H активации α,β -ненасыщенных оксимов для реакции с терминальными алкинами в присутствии $[\text{RhCl}(\text{coe}_2)]_2$ был описан в работе [30]. Обнаружено значительное влияние лиганда на региоселективность процесса. Так, при использовании $\text{P}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ в качестве лиганда удалось получить региоизомеры **71** и **71'** в соотношении 3:1 (Схема 28).

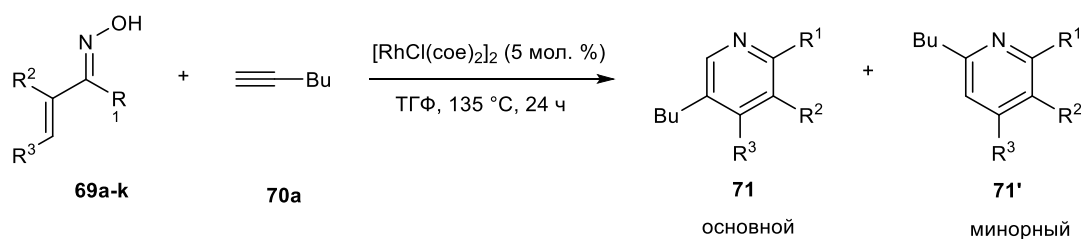


Схема 28

При расширении ряда замещенных пиридинов заметили, что в случае оксимов без заместителей в α- и β-положении (**69b** и **69c**) образовывался единственный региоизомер (Таблица 4). Оксимы с заместителями в α-положении давали пиридины с хорошими суммарными выходами и региоселективностью, зависящей от строения α-заместителя (опыты 4-6). Реакции оксимов с заместителями только в β-положении протекали с более низкой селективностью (опыты 7-10).

Таблица 4. Влияние заместителей в оксиме **69** на региоселективность реакции.

Опыт	Оксим 69	R ¹	R ² (α)	R ³ (β)	Соотношение 71:71'	Выход (%)
1	a	Me	Me	Me	3.2:1	73
2	b	Me	H	H	1:0	39
3	c	Me	Me	H	1:0	54
4	d	Me	Et	H	4.8:1	60
5	e	Me	<i>i</i> -Pr	H	6.0:1	72
6	f	Me	Ph	H	2.3:1	52
7	g	Me	H	Me	4.8:1	52
8	h	Me	H	<i>i</i> -Pr	3.6:1	59
9	i	Me	H	Ph	1.6:1	53
10	j	Et	H	Me	2.5:1	69
11	k	H	Me	H	2.4:1	20

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ¹H

Также изучили влияние заместителей в терминальных алкинах на региоселективность этой реакции (Таблица 5). В случае бутил- (**70a**), фенил- (**70b**) и бензилацетилена (**70c**) наблюдали образование единственного региоизомера **72** с выходами около 60 %. Использование разветвленных алкинов (опыты 4 и 5) приводило к региоизомерным пиридинам в соотношении 3:1.

В статье [31] предложены более мягкие условия синтеза пиридинов при взаимодействии алифатических оксимов и несимметричных интернальных алкинов (Схема 29). Так, при взаимодействии оксима и алкина в присутствии K₂CO₃ и [RhCp[†]Cl₂]₂ при 45 °C удалось получить региоизомеры **76** и **76'** в соотношении 4:1 с суммарным выходом 87 %. Для сравнения, использование катализатора Уилкинсона [29, 32] приводит к такому же суммарному выходу продуктов, но характеризуется меньшей селективностью – соотношение изомеров **76** и **76'**

составляет 1.6:1. Важно отметить, что использование $[\text{RhCp}^t\text{Cl}_2]_2$ дает преимущественно региоизомер, противоположный тому, который обычно наблюдается в реакции С-Н активации с использованием Rh^{III} . Использование электронодефицитных лигандов (Cp^{CF_3}) в катализаторе приводит к снижению выходов и региоселективности. Повышенная селективность, обеспечиваемая Cp^t , вероятно, обусловлена стерическими взаимодействиями. Чтобы проверить влияние лиганда на региоселективность, в реакцию вводились различные оксими. Алкилзамещенные пиридины были получены с высокими выходами и региоселективностью при использовании Cp^t лиганда. Дополнительно, β -арилзамещенные оксими проявляют высокую селективность при использовании Cp^* лиганда, а также β -арильные группы дают возможность получить противоположный региоизомер с высокой селективностью. В случае, когда в β -положении оксима находятся акцепторные заместители, Cp^* является лучшим лигандом, который позволяет достичь отличных выходов и региоселективности (соотношение продуктов до 10:1).

Таблица 5. Влияние заместителя в алкине **70** на региоселективность реакции.

<p>Reaction scheme: Oxime 69c (with methyl and ethyl groups) reacts with alkyne 70 (with R group) in the presence of $[\text{RhCl}(\text{coe})_2]_2$ (5 mol %) in THF at 135 °C for 24 h. The products are pyridine 72 (labeled 'основной') and pyridine 72' (labeled 'минорный').</p>				
Опыт	Алкин 70	R	72:72' ^a	Выход, %
1	a	<i>n</i> -Bu	1:0	54
2	b	Ph	1:0	63
3	c	Bn	1:0	61
4	d	Cy	3.0:1	70
5	e	CH ₂ Cy	3.2:1	84

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ¹H

На схеме 30 рассмотрен предположительный механизм, обеспечивающий высокую селективность протекания реакции при использовании Cp^t лиганда. В данном случае внедрение алкина контролируется стерикой и приводит к семичленному циклу **С**. Заключительной стадией является восстановительное элиминирование катализатора с образованием целевого продукта **76**.

В статье [33] описывается несколько примеров взаимодействия β -арилзамещенного оксима с несимметричными алкинами в каталитической системе $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2 - \text{CsOPiv}$. В данном случае наблюдалась более низкая региоселективность, чем в описанном выше превращении с использованием K_2CO_3 , что может говорить о ключевой роли основания в каталитическом процессе.

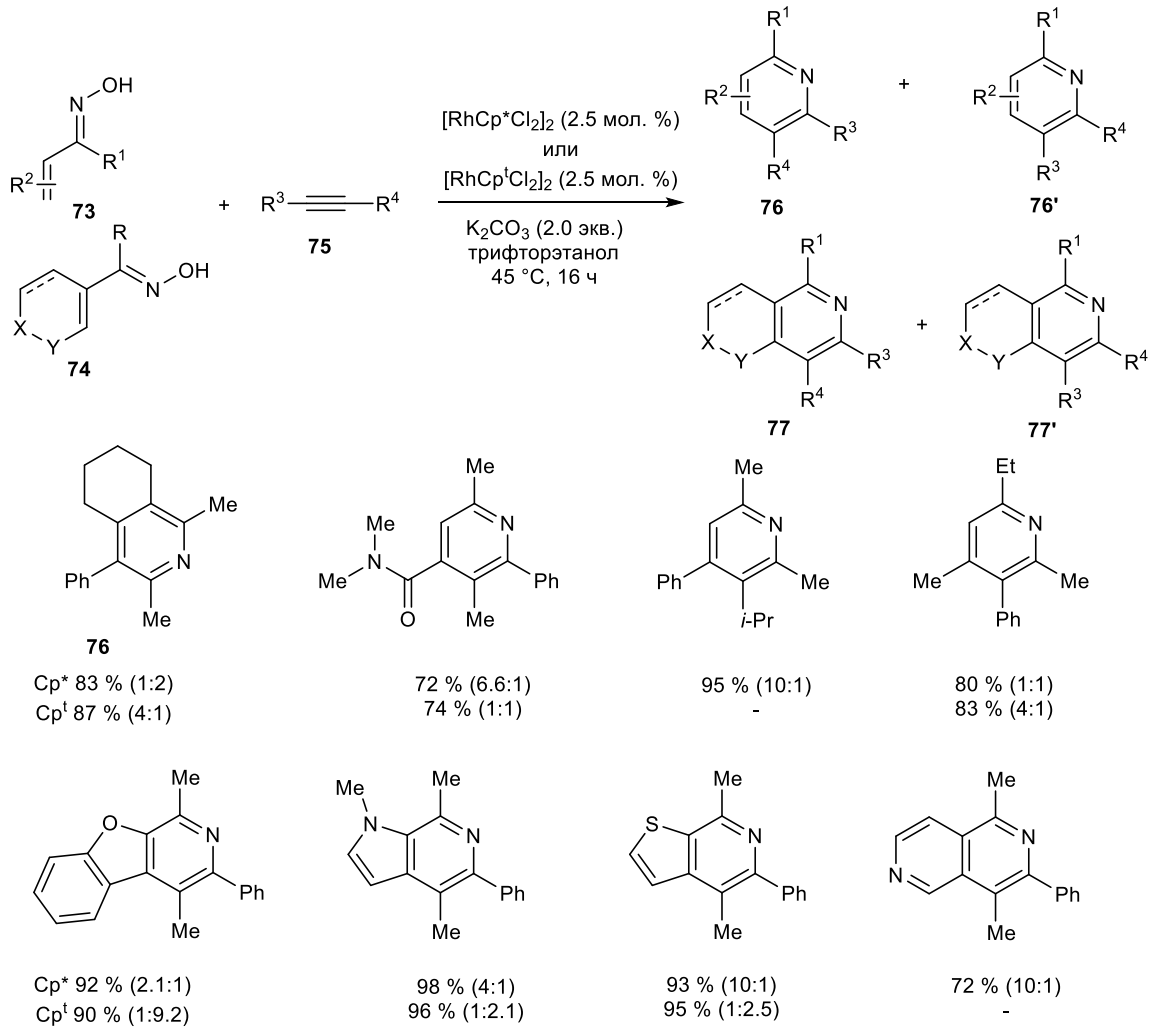


Схема 29

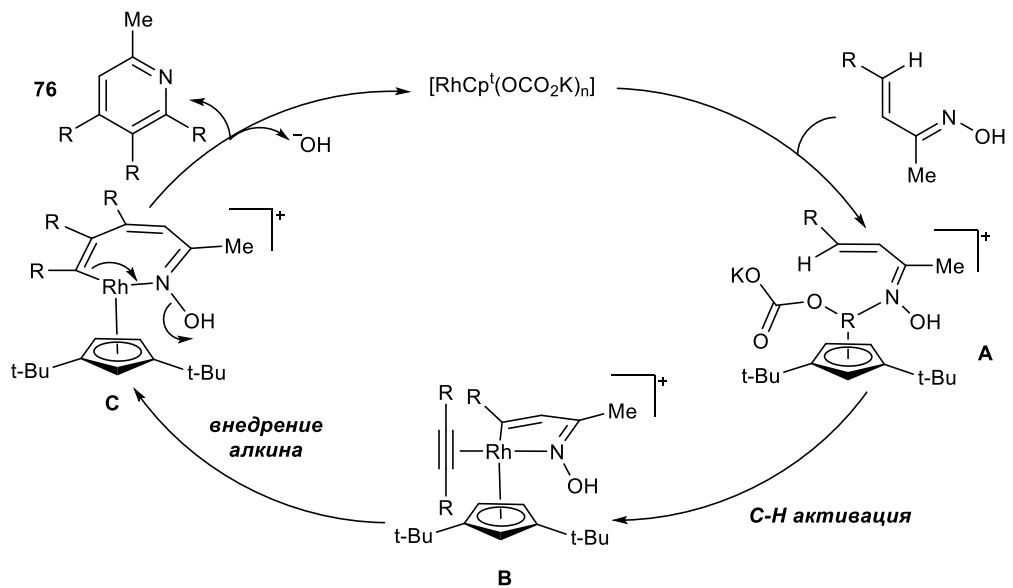


Схема 30

Несмотря на существенные достижения в данной области, невысокая региоселективность и ограниченный ряд вовлеченных терминальных алкинов все еще ограничивают этот метод. В работе [34] предположили, что использование алкена вместо алкина с внешним окислителем, поможет снять эти ограничения и послужить хорошей альтернативой в синтезе замещенных пиридинов. Оптимизацию данной реакции проводили на оксиме **78a** и этилакрилате **79a** в присутствии $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ и AgOAc в качестве окислителя (Схема 31). С оксимом и его *O*-ацетильным производным не удавалось получить желаемый продукт. Вместо этого происходила внутримолекулярная циклизация с образованием изоксазола **81**. И только при взаимодействии *O*-пивалоилового эфира оксима с этилакрилатом удалось получить пиридин **80aa** с выходом 30 %. Важно отметить, что в данном случае получался единственный региоизомер.

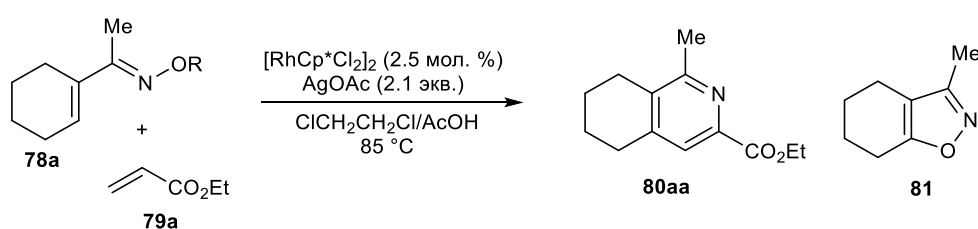


Схема 31

В данной работе исследовали реакционную способность алифатических замещенных *O*-пивалоилоксимов и заметили, что при отсутствии заместителя в β -положении выходы целевых пиридинов резко возрастают (Схема 32). Во всех случаях наблюдалась 100%-ная региоселективность. При изучении влияния заместителей в алкенах, было установлено, что электроноакцепторные и ароматические заместители обеспечивают отличные выходы и высокая региоселективность. При проведении реакции со стиролом также наблюдалась высокая региоселективность, однако полученный пиридин **80b** подвергался C-H активации и вовлекался в последующее превращение с образованием продукта **81**. В отличие от этого, реакции стирола с оксимом **78c** даёт единственный продукт **80c**, что, вероятно, связано с объемом орто-заместителя в оксиме. В данную реакцию вступают также и β -замещенные акрилаты (*Z* и *E* изомеры) в качестве алкеновой компоненты.

Взаимодействие с электронодонорными алкенами приводит к двум региоизомерным продуктам (Таблица 6).

Предположенный авторами [34] механизм реакции приведен на схеме 33. После образования каталитического комплекса **A**, обратимая C-H активация оксима приводит к металлокомплексу **B**. Отщепление ацетатного лиганда от **B** приводит к катионному комплексу **C**, который может находиться в равновесии с хелатным комплексом **C'**. Координация алкена с последующим внедрением образует комплекс **D**. Последующее депротонирование метила в α -положении к атому азота дает комплекс **E**. Далее происходит синхронный процесс образования связи C-N и

разрыва связи N-O с образованием дигидропродукта **Г**. Стадия β-элиминирования приводит к ароматическому продукту **80** и восстановительному элиминированию родиевого комплекса **Н**, который далее окисляется Ag(I), регенерируя катализатор.

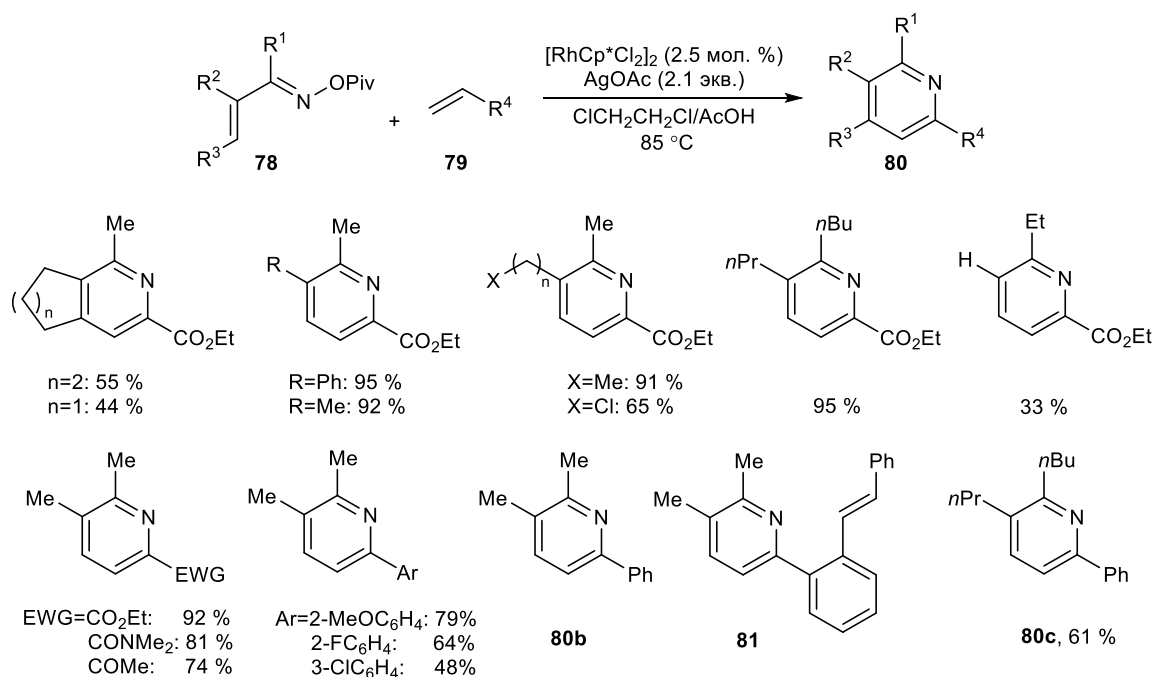


Схема 32

Таблица 6. Влияние заместителя в алкеновой компоненте на региоселективность.

Опыт	R	80:80' ^a	Выход, %
1	CH ₂ OPh	2.2:1	66
2	<i>n</i> -Hex	1:1.3	72
3	Суп	1.3:1	67
4	Су	7.2:1	69
5	<i>s</i> -Bu	3.4:1	50
6	<i>t</i> -Bu	<1:20	17

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ¹H

1.2.2. C-H активация оксимов арилалкилкетонов

1.2.2.1 Rh(I) и Rh(III)-катализируемые реакции

В работе [32] рассмотрено взаимодействие оксимов арилалкилкетонов с симметричными и несимметричными алкинами (Схема 34). При оптимизации модельной реакции наиболее эффективным катализатором оказался катализатор Уилкинсона $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ в количестве 3 мол %. В работе рассмотрены такие вопросы, как влияние заместителей в оксиме на

региоселективность реакции и выходы продуктов. Так, для оксима 3-метоксиацетофенона **82c** возможны два пути С-Н активации по С-2 и по С-6, но активация идет только по С-6 из-за стерического эффекта метоксигруппы в С-3. Влияние стерического эффекта заместителя R² в оксиме ацетофенона **82a** оказалось не столь существенным: с увеличением объема заместителя выходы снижаются с 89 до 84 %. На примере оксимов **82i** и **82j** была продемонстрирована применимость гетероциклических оксимов в данной каталитической реакции. Выходы полученных продуктов во всех случаях составили около 85 %.

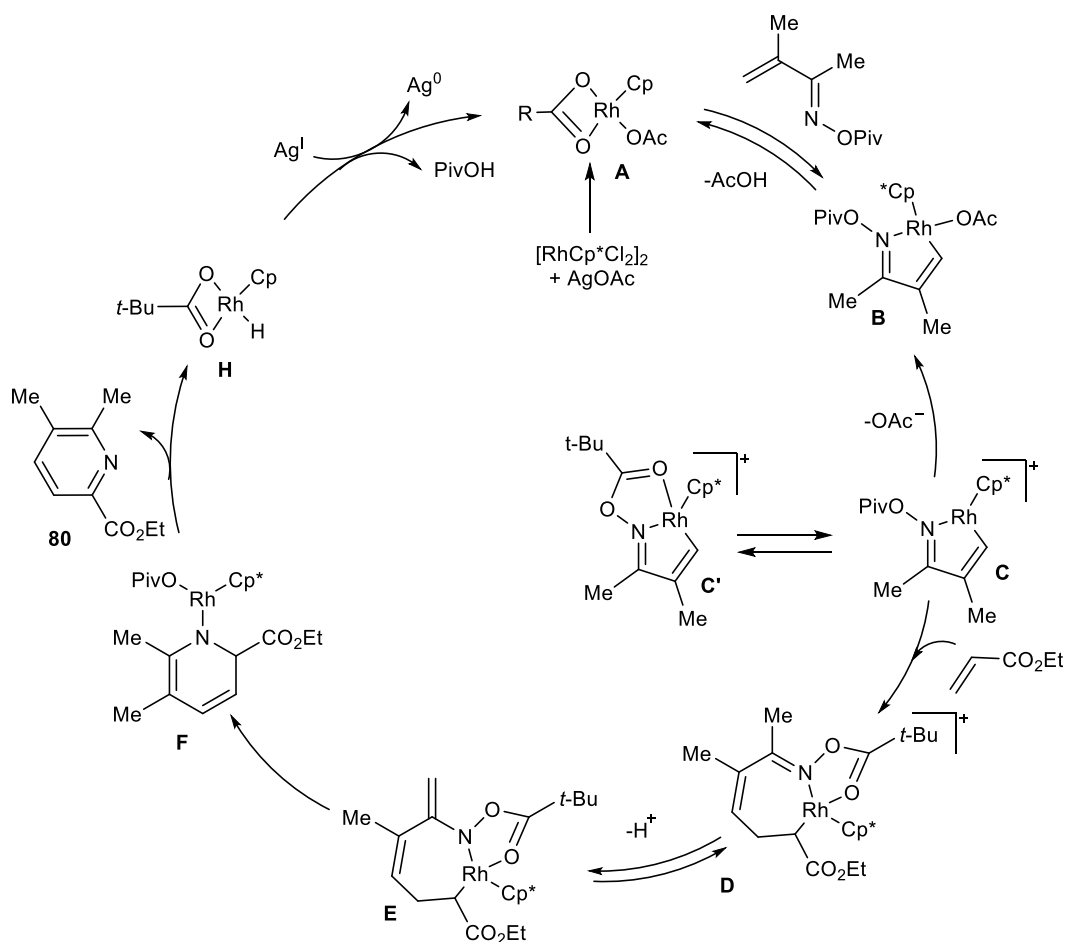


Схема 33

Наиболее интересные результаты достигнуты с использованием несимметричных интернальных алкинов **83e** и **83f** (Схема 34). Показано, что при взаимодействии оксима **82a** и алкина **83e** при 130 °С в течение 16 ч образуется единственный региоизомер **84ae** с выходом 78 %. Такая же региоселективность наблюдалась и в реакции оксима **82a** с алкином **83f** с образованием продукта **84af** с выходом 74 %. Проверили взаимодействие терминального алкина **83g** с оксимом **82a**, выход изохинолина **84ag** составил 45 %. Относительно низкий выход этого продукта обусловлен протеканием конкурентной реакции циклотримеризации алкина **83g**. Важно, что получили один региоизомер, в котором фенильный заместитель находился у С-4 изохинолинового фрагмента. Наблюдаемое различие в региоселективности образования

продуктов **84** обусловлено, вероятно, выбором направления внедрения алкина по Rh-H или Rh-C связям и последующим восстановительным элиминированием. Механизм данной реакции аналогичен механизму, рассмотренному ранее на схеме 27.

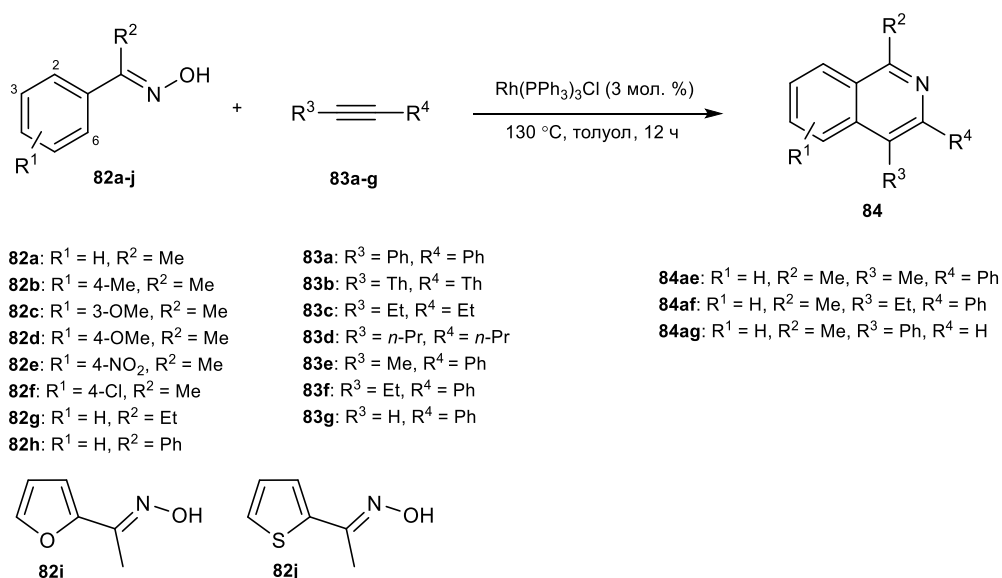


Схема 34

Наиболее интересные результаты достигнуты с использованием несимметричных интернальных алкинов **83e** и **83f** (Схема 34). Показано, что при взаимодействии оксима **82a** и алкина **83e** при 130 °С в течение 16 ч образуется единственный региоизомер **84ae** с выходом 78 %. Такая же региоселективность наблюдалась и в реакции оксима **82a** с алкином **83f** с образованием продукта **84af** с выходом 74 %. Проверили взаимодействие терминального алкина **83g** с оксимом **82a**, выход изохинолина **84ag** составил 45 %. Относительно низкий выход этого продукта обусловлен протеканием конкурентной реакции циклотримеризации алкина **83g**. Важно, что получили один региоизомер, в котором фенильный заместитель находился у C-4 изохинолинового фрагмента. Наблюдаемое различие в региоселективности образования продуктов **84** обусловлено, вероятно, выбором направления внедрения алкина по Rh-H или Rh-C связям и последующим восстановительным элиминированием. Механизм данной реакции аналогичен механизму, рассмотренному ранее на схеме 27.

При изучении взаимодействия между *O*-ацетилоксимом ацетофенона с интернальными алкинами в работе [35] использовалась эффективная каталитическая система [Cr^{*}RhCl₂]₂ – NaOAc (Схема 35). Было показано, что Rh^I (катализатор Уилкинсона RhCl(PPh₃)₃) не работает в данной реакции. При оптимизации модельной реакции установили, что сам по себе катализатор [Cr^{*}RhCl₂]₂ в MeOH не катализирует образование продукта, только при добавлении со-катализатора NaOAc (30 мол %) удается достичь выхода целевого продукта 82 % при 60 °С. В данных каталитических условиях был получен широкий ряд замещенных изохинолинов с

высокими выходами. Взаимодействие несимметричного алкина **86b** происходит региоселективное с образованием единственного изомера **87ab**. Аналогично, 3-фенил-2-пропин-1-ол (**86c**) привел к образованию изохинолина **87ac** с высокой региоселективностью (9:1), но с умеренным выходом. Выход в реакции с **86c** удалось улучшить до 65 % (14:1), защитив гидроксильную группу TBS. Также в данной работе было изучено влияние на реакционную способность различных донорных и акцепторных заместителей в бензольном кольце *O*-ацетилоксима ацетофенона.

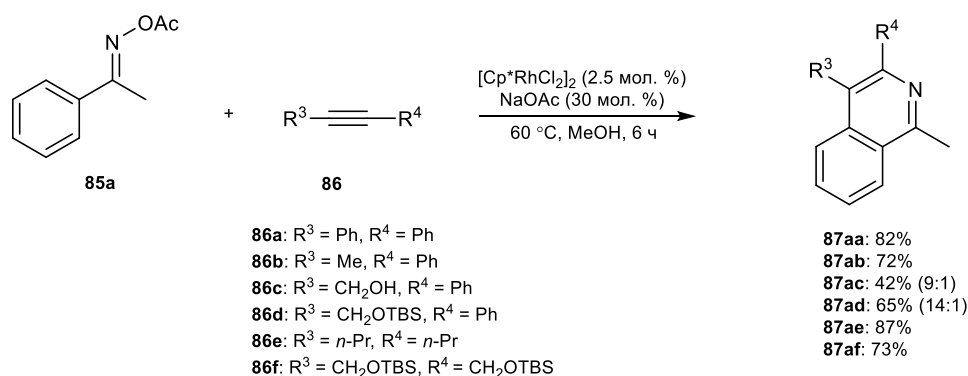


Схема 35

На схеме 36 представлен предположительный механизм образования продукта **87**. Координация металла по sp²-гибридизованному атому азота *O*-ацетилоксима **85** с последующей орто-С-Н активацией приводят к интермедиату **A**, в который по связи орто-С-Rh далее внедряется алкин **86** с образованием винил-родиевого интермедиата **B**. Далее **B** превращается в семичленный циклический иминиевый катион **C**. Следующая стадия – восстановительное элиминирование металла из **C**, приводящее к катиону **D**, взаимодействие которого с Rh^I даёт продукт **87** и регенерирует катализатор в Rh^{III} (путь А). Также возможен альтернативный путь, когда за счет согласованного окислительно-восстановительного процесса из интермедиата **C** сразу образуются продукт **87** и Rh^{III}, минуя интермедиат **D** (путь В).

Рассмотренные примеры Rh^I и Rh^{III} катализируемых реакций С-Н активации с использованием алкинов являются мощным инструментом для синтеза замещенных изохинолинов. Однако, имеется ряд ограничений использования данных методик, а именно – низкая региоселективность и ограниченный ряд вовлекаемых алкинов. В ряде работ [36–38] рассмотрен подход, который позволяет решить проблему региоселективности. Для этого вместо алкинов использовали 1,3-диены, винилацетаты, акрилаты и акриламиды.

Авторы [36] предположили, что использование 1,3-диенов в тандеме с оксимом может открыть доступ к региоселективному синтезу изохинолинов и пиридинов через С-Н/Н-Н циклизацию и миграцию двойной связи. В данной статье в качестве исходных субстратов использовали α,β-непредельные *O*-пивалатные эфиры оксимов и оксимы арилалкилкетонов.

Каталитическая система включала использование предшественника катализатора $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, AgSbF_6 в качестве добавки, PivOH (Схема 37). Продукты были получены с умеренными и высокими выходами.

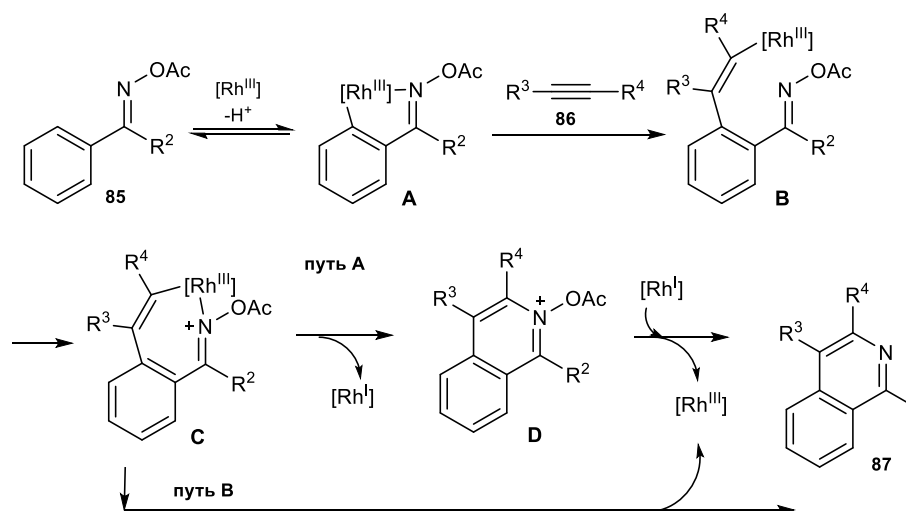


Схема 36

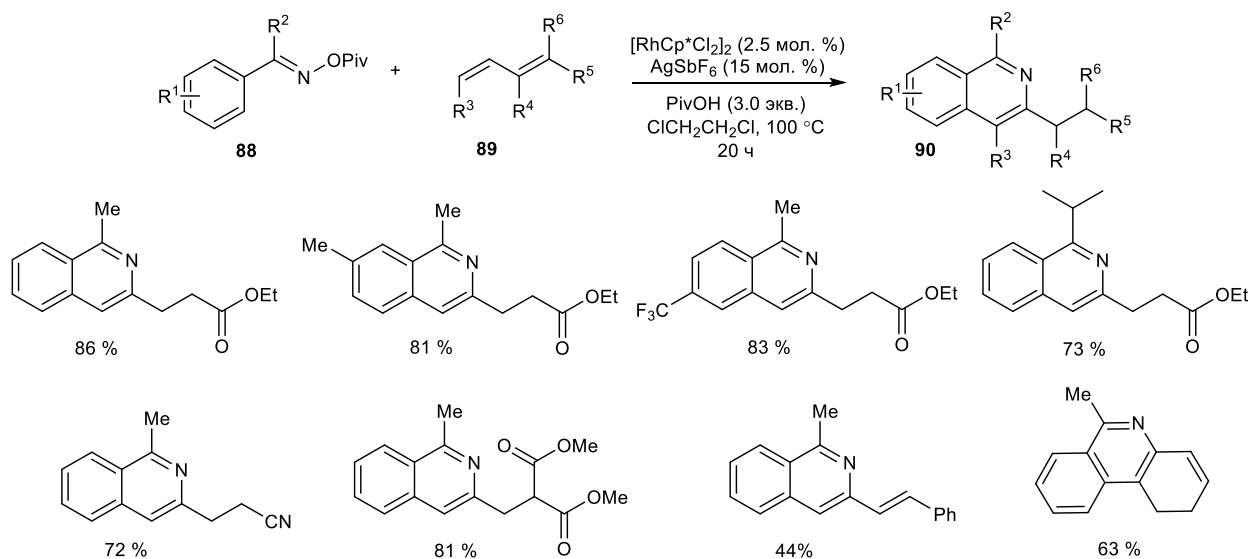


Схема 37

Предположительный механизм данной реакции включает в себя образование активного Rh^{III} катализатора (Схема 38), C-H активацию оксима с образованием пятичленного металлоцикла **A**, затем внедрение 1,3-диена с образованием семичленного металлоцикла **B**. Далее этот комплекс участвует в синхронном процессе образования связи C-N и разрыве связи N-O с сопутствующей координацией двойной связи и образованием комплекса **C**, который может превращаться в таутомер **C'**. Последующее β -гидридное отщепление приводит к π -аллильному гидридному комплексу **D**. Наконец, образуется изохинолин за счет изомеризации комплекса **D**, которая может быть вызвана ароматизацией.

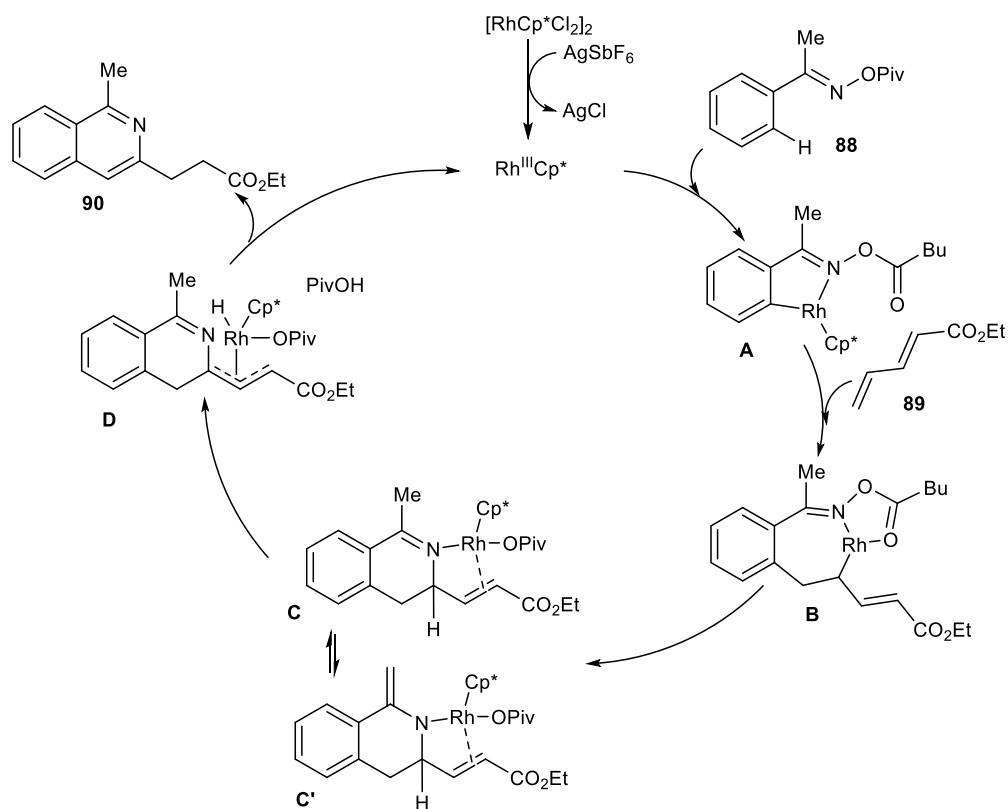


Схема 38

В работе [37] показали использование винилацетатов в Rh^{III} -катализируемой C-H активации оксимов с получением изохинолинов (Схема 39). Реакцию проводили с *O*-ацетилоксимом в присутствии $[\text{Cp}^* \text{RhCl}_2]_2$ и AgOAc в качестве добавки. Были получены продукты с умеренными и высокими выходами.

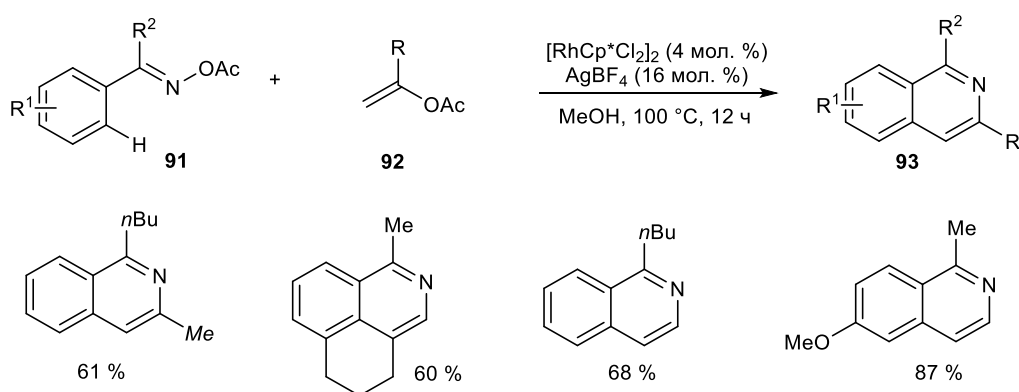


Схема 39

1.2.2.2. Ru(II)-катализируемые реакции

В статье [39] изучена Ru^{II} -катализируемая реакция с оксимами арилалкилкетонов и симметричными и несимметричными алкинами. При оптимизации данной реакции наиболее эффективным оказался каталитический комплекс $[\text{RuCl}_2(n\text{-цимол})]_2$ (5 мол. %) и KPF_6 в качестве со-катализатора. Высокая каталитическая активность ожидалась за счет образования *in situ* Ru^{II} -

катионных частиц. Важно отметить, что при взаимодействии оксимов с несимметричными интернальными алкинами была достигнута высокая региоселективность и высокие выходы (Схема 40). Более того, катализатор оказался инертным к таким полезным функциональным группам, как сложные эфиры, кетоны, свободные гидроксильные группы, галогенированные арильные и алкильные группы. К сожалению, использование данного катализатора в реакциях с участием терминальных алкинов привело лишь к следовым количествам продуктов.

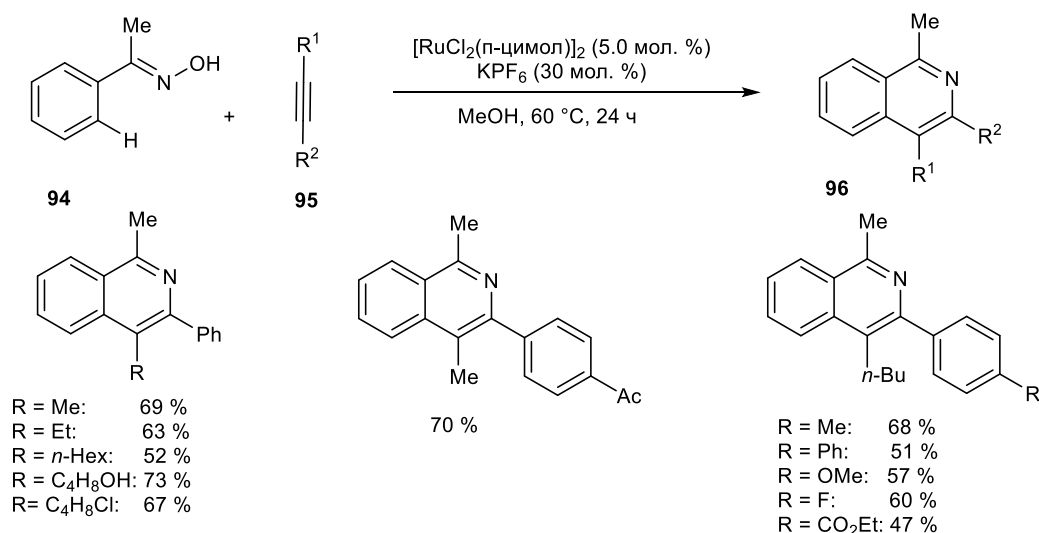


Схема 40

Основываясь на механистических исследованиях, авторы [39] предложили каталитический цикл (Схема 41), реализующийся через образование семичленного металлоцикла **B**, с последующим восстановительным элиминированием, в результате которого образуется продукт **96** и происходит регенерация рутениевого катализатора.

В статье [40] также описывается использование $[\text{RuCl}_2(\textit{n-cymol})]_2$ (2.5 мол %) и NaOAc в качестве добавки (Схема 42). Данная каталитическая система обеспечила высокую региоселективность в отношении несимметричных интернальных и терминальных алкинов.

Предположительный механизм реакции представлен на схеме 43. Диссоциация димерной формы рутениевого комплекса до мономера с последующим обменом лиганда с NaOAc приводит к образованию рутений-ацетатного интермедиата **A**. Координация атома азота оксима **97** с рутений-ацетатным интермедиатом и орто-металлирование с образуют промежуточный пятичленный цикл **B**. Далее происходит региоселективное внедрение алкина по связи Ru-C в интермедиате **B** с образованием промежуточного семичленного цикла **C**. Последующее образование связи C-N и разрыв связи N-O в интермедиате **C** в присутствии MeOH или AcOH дает продукт **99** и регенерирует комплекс рутения **A** для следующего каталитического цикла.

Точная причина высокой региоселективности этой каталитической системы не очевидна. Возможной причиной может служить реализация в промежуточном соединении **С** внутримолекулярная координация фенильной группы с металлическим рутением, стабилизирующей этот интермедиат.

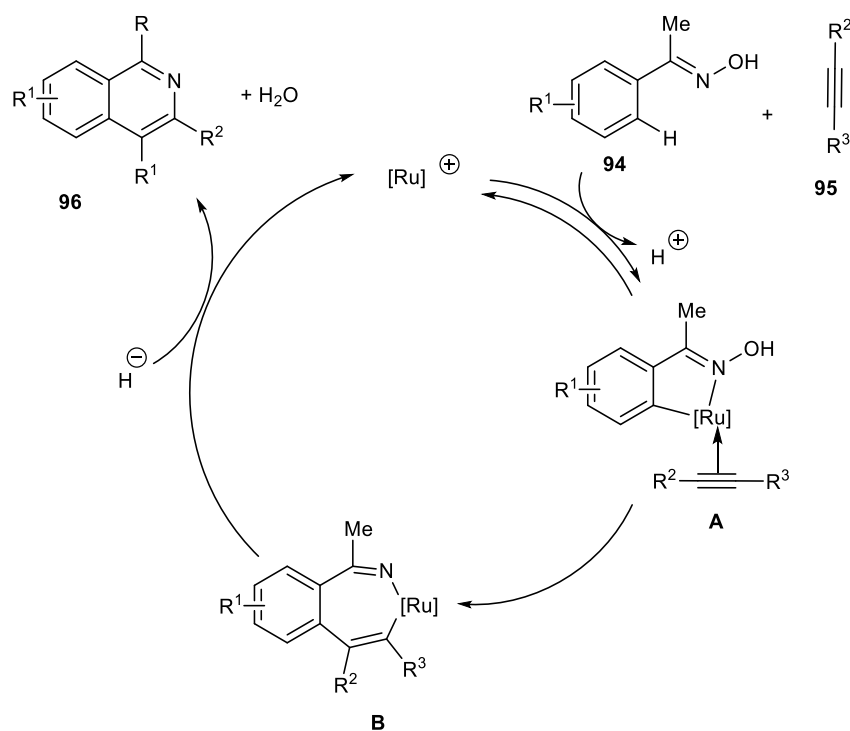


Схема 41

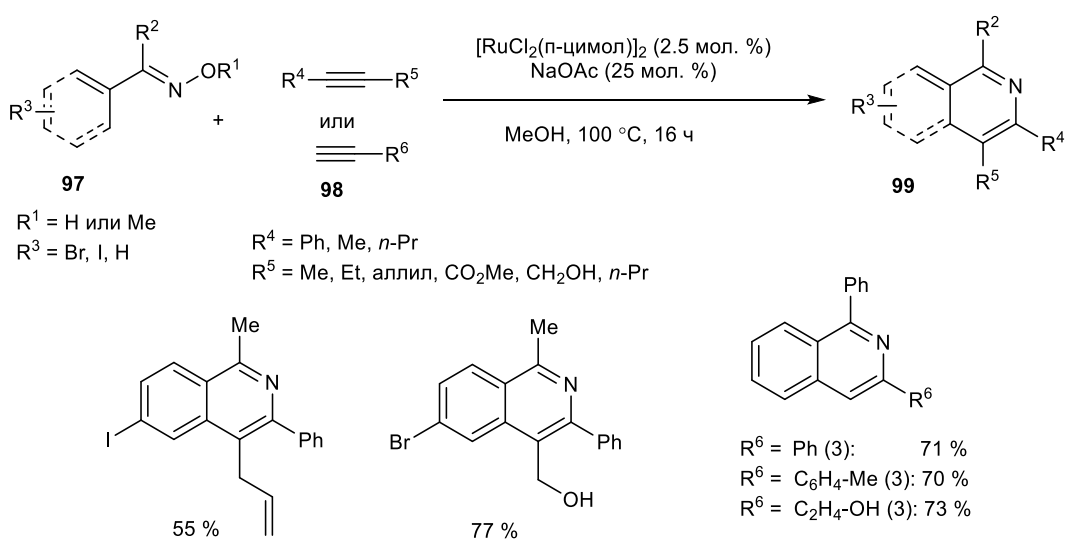


Схема 42

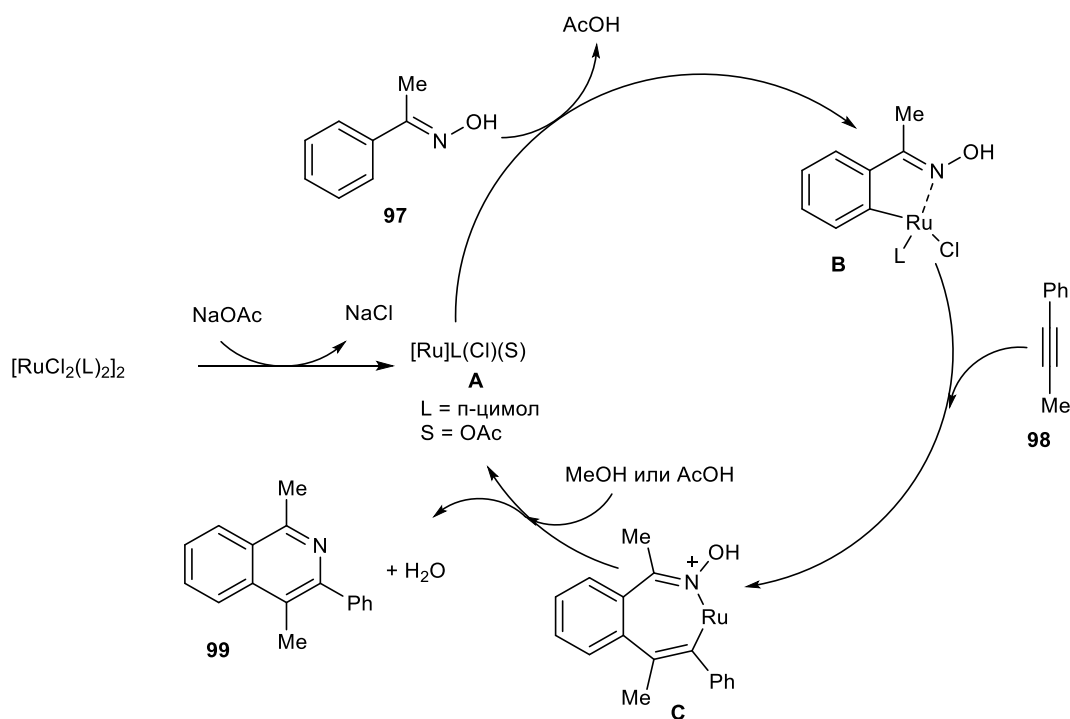


Схема 43

1.2.2.3. Co(III)-катализируемые реакции

Многие статьи по C-H активации с участием направляющих групп посвящены поиску эффективного катализатора, который позволял бы достигать максимальных выходов и региоселективности. Наиболее часто используемым каталитическим комплексом является $\text{Cr}^*\text{Rh}^{\text{III}}$, однако, высокая стоимость данного катализатора может быть препятствием для будущего крупномасштабного применения. Комплекс $\text{Cr}^*\text{Co}^{\text{III}}$ оказался отличной альтернативой родиевым катализаторам [41–43].

В работе [41] описывается региоселективная C-H активация *O*-ацилоксимов арилалкилкетонов, катализируемая $\text{Cr}^*\text{Co}^{\text{III}}$. В присутствии данного катализатора C-H активация различных несимметричных *O*-ацилоксимов протекает селективно по менее стерически затрудненному положению. В реакцию вступают как терминальные, так и интернальные алкины с образованием соответствующих продуктов с выходом более 90%. Реакции с участием терминальных алкинов, катализируемые системой $\text{Cr}^*\text{Co}^{\text{III}}$, протекали с высокой селективностью (от 15:1 до 20:1), в то время как использование соответствующего $\text{Cr}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ катализатора приводило к низкой региоселективности или выходам.

Проблематичность региоселективности проявляется, когда C-H активация проходит на оксимах мета-замещенных ацетофенонах. Лишь немногие субстраты, несущие метильные или алкоксигруппы, реагировали достаточно селективно по определенному положению. В статье предположили, что стерическое отталкивание между лигандом Cr^* и субстратом будет больше в случае с $\text{Cr}^*\text{Co}^{\text{III}}$, чем с $\text{Cr}^*\text{Rh}^{\text{III}}$, так как ионный радиус кобальта меньше, чем у родия. Таким

образом, $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ будет более эффективно дифференцироваться между двумя орто-положениями в несимметричных оксимах мета-замещенных ацетофенонах.

При оптимизации реакции в качестве модельных субстратов выбрали *O*-ацилоксим мета-хлор-замещенного ацетофенона **100** и терминальный алкин **101**, что позволило отслеживать направление циклизации (Таблица 7). Наиболее эффективной оказалась каталитическая система $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ (10 мол %), AgSbF_6 (20 мол %) и KOAc (20 мол %). Суммарный выход продуктов составил 82 % с соотношением изомеров 17:1 (опыт 1). Замечено, что при варьировании основания изменяется селективность. Так, в случае CsOAc удалось достичь соотношения изомеров 19:1, но при этом выход составил 63 % (опыт 4).

В данной работе показали, что оценили каталитическая активность комплекса $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ в выбранных условиях превращений намного ниже, чем комплекса кобальта. Наибольший выход продуктов для родиевого комплекса составил 28 % с селективностью 1:1.3 (опыт 8, Таблица 7).

Таблица 7. Оптимизация реакции оксима **100** и алкина **101**.

Опыт	Катализатор	Основание	Соотношение 102:102'	Выход (%)
1	$[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$	KOAc	17:1	82
2	$[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$	K_2CO_3	13:1	71
3	$[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$	CsOPiv	17:1	64
4	$[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$	CsOAc	19:1	63
5	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	KOAc	1:1.3	11
6	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	K_2CO_3	1:1.6	9
7	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	CsOPiv	1:1.3	13
8	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	CsOAc	1:1.3	28

^aСоотношение продуктов определяли по данным ЯМР ^1H

С помощью $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ удалось получить ряд продуктов с высокой региоселективностью >20:1 и выходами 45–97 %, проварьировав оксимы и алкины (Схема 44).

Исследование механизма превращения с привлечением дейтеробмена выявили избирательность дейтерирования в присутствии кобальтового катализатора по сравнению с родиевым. Авторы предложили несколько путей реакции с общим началом (Схема 45). На первой стадии идёт координация оксима с кобальтом и дальнейшая С-Н активация по орто-положению, приводящая к наименее стерическому затрудненному пятичленному металлоциклу **A**. Внедрение алкина приводит к интермедиату **B**. Далее возможны следующие варианты: путь а) восстановительное элиминирование катализатора и завязывание связи С-Н с образованием катиона **C** с его последующим восстановлением за счет Co^{I} ; путь б) синхронный процесс

образования связи C-N и разрыв N-O, приводящий к продукту **102** и регенерации катализатора; путь с) включающий формальное окислительное присоединение OAc к Co^{III} с образованием семичленного металлоцикла **D** с Co^{IV} , который подвергается восстановительному элиминированию с образованием **102**. Авторам сложно определить по какому именно пути протекает реакция, но они показали, что путь б π -электроциклизации не реализуется, потому что при проведении реакции с данным интермедиатом в таких же реакционных условиях продукт получить не удалось.

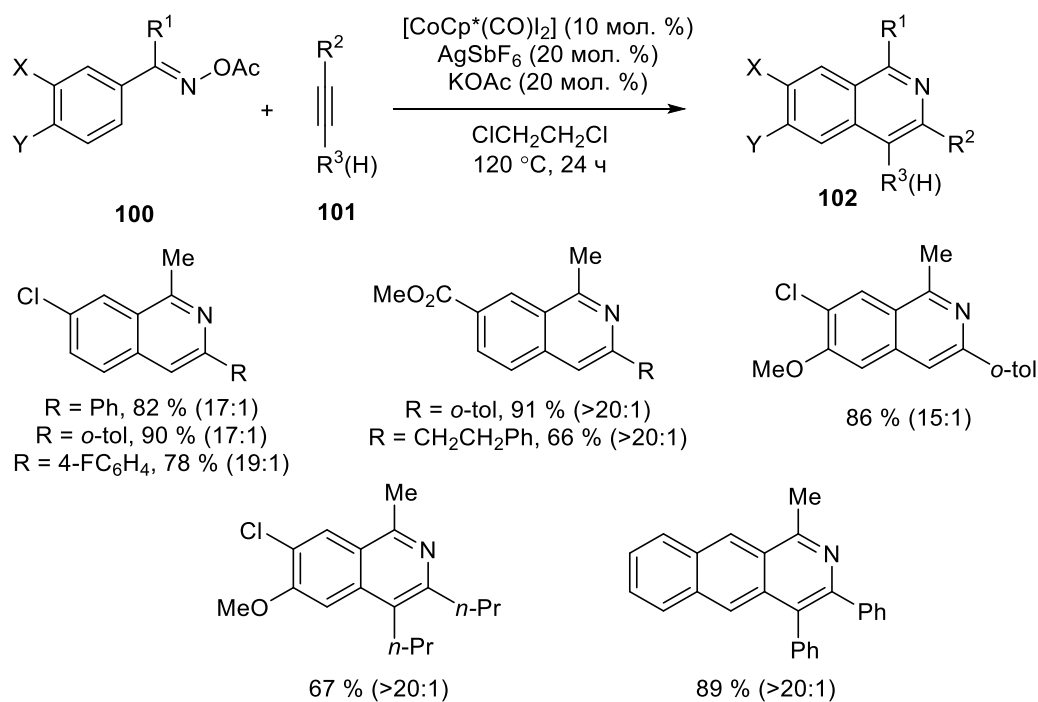


Схема 44

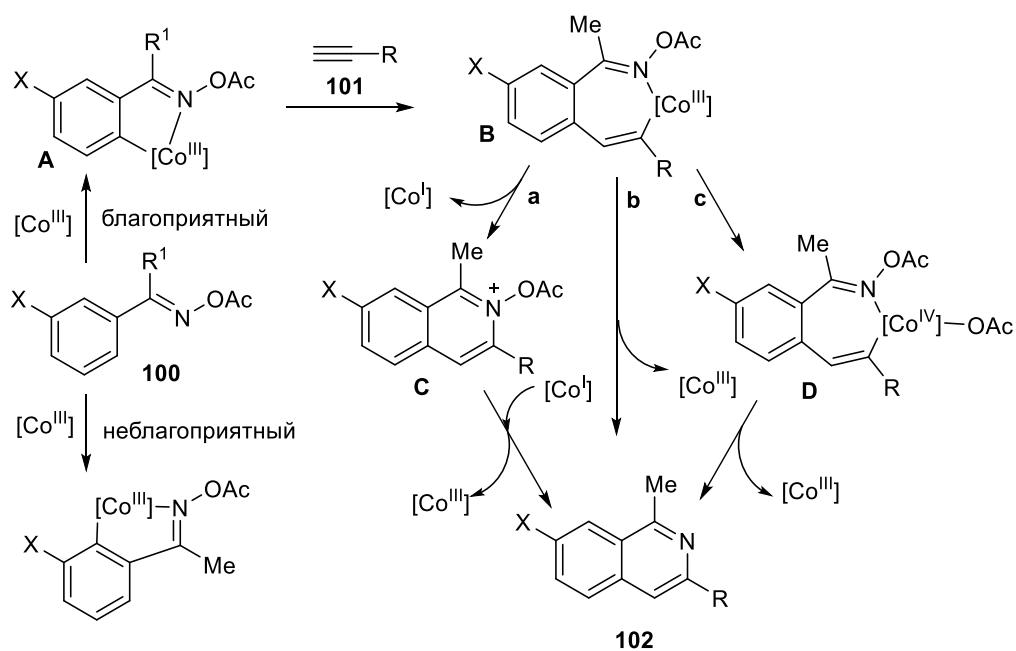


Схема 45

В исследовании [42] использовали тот же предшественник катализатора – $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$, но при оптимизации условий удалось добиться существенного снижения времени реакции с 24 ч до 15 минут и возможности проведения реакции в атмосфере воздуха. С-Н активация протекала наиболее эффективно с AgSbF_6 и NaOAc в качестве добавок (Схема 46). Эффективность С-Н активации данной каталитической системой можно объяснить образованием катиона Co^{III} в качестве катализатора.

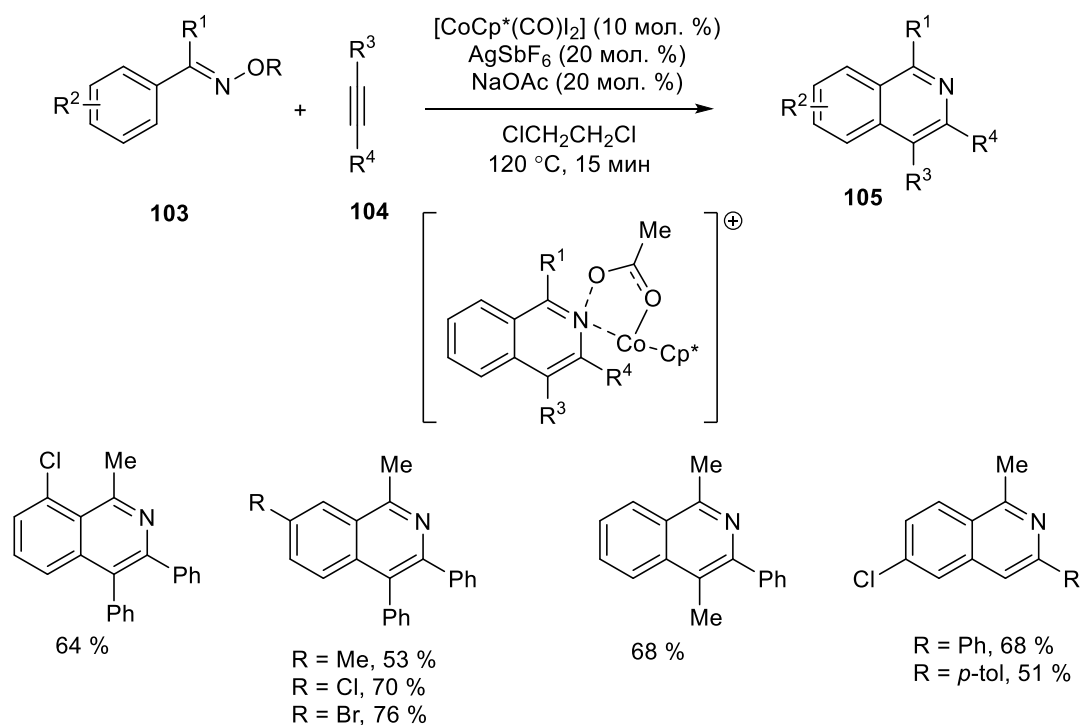


Схема 46

Еще один пример использования $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ в качестве предшественника катализатора описывается в работе [43]. Авторы этой работы утверждают, что добавление соли серебра снижает выходы в данных реакционных условиях ($80\text{ }^\circ\text{C}$, трифторэтанол, NaOAc). Был проварьирован ряд замещенных оксимов (с ароматическими и гетероциклическими заместителями) (Схема 47). Незамещенные по атому кислорода орто- и пара-функционализированные арилоксимы давали продукты с хорошими выходами. Использование *O*-метил- и *O*-ацетилоксимов привело к резкому снижению выходов до 20 %, что говорит об участии гидроксильной группы в каталитическом цикле.

В данной работе также был проведен одореакторный трехкомпонентный синтез. В качестве исходных реагентов использовали ацетофенон, гидросиламин и толан (Схема 48). Это взаимодействие включало *in situ* конденсацию ацетофенона с гидросиламином в арилоксим и Co^{III} -катализируемую С-Н активацию с образованием продукта **109** с выходом 72 %. Также представлен предположительный механизм реакции, в котором ключевым интермедиатом является семичленный катионный металлоцикл.

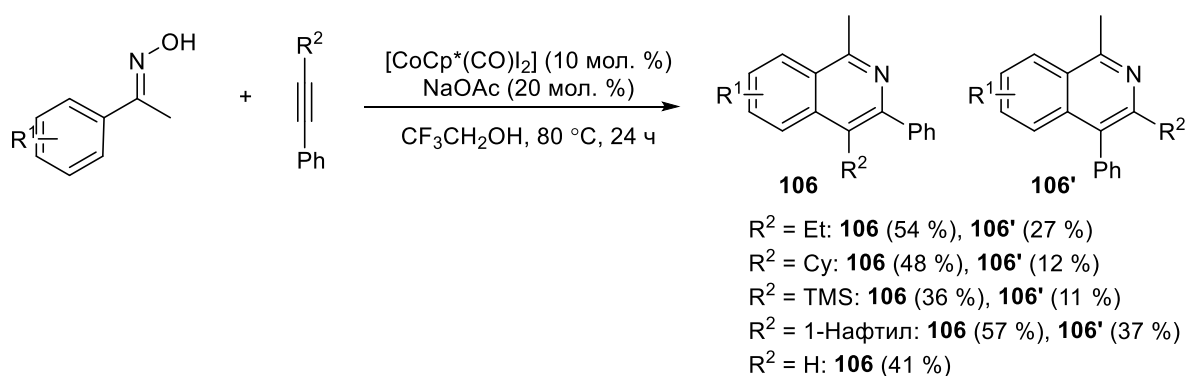


Схема 47

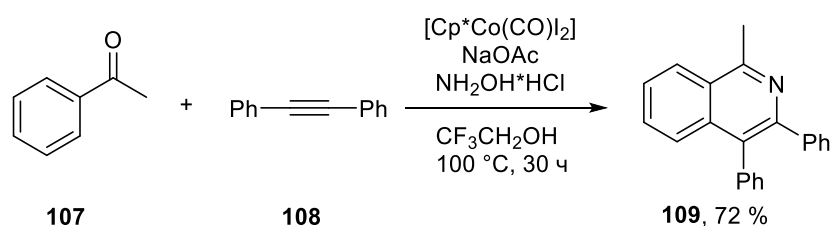


Схема 48

1.3 Реакции 4,5-диазафлуоренона с электронодонорными ароматическими соединениями

π -Сопряженные системы, включающие фрагмент диазафлуорена, играют важную роль в органической электронике (органические светодиоды [44–47], солнечные батареи [48, 49], запоминающие устройства [50]).

4,5-Диазафлуореноновые системы являются электрофильной компонентой по карбонильной группе и способны вступать в реакцию электрофильного ароматического замещения в присутствии различных кислот в качестве катализаторов. В ряде работ описываются примеры взаимодействия 4,5-диазафлуоренона **110** с анилинами и фенолами. В случае анилиновых производных [51, 52] реакция протекает только в присутствии суперкислот с выходами около 60 % (Таблица 8, строчка 1-2).

При использовании фенола реакция протекает с различными кислотами (минеральными, кислотами Льюиса и суперкислотами) [53–55], но наилучший результат удалось достигнуть в присутствии метансульфоновой кислоты и 3-меркаптопропионовой кислоты в качестве со-катализатора. В данном случае выход продукта **112** составил 82 % (строчка 5, Таблица 8).

В работе [56] показана роль 3-меркаптопропионовой кислоты при взаимодействии флуоренона **113** с эфирами фенола **114** (Схема 49).

Предположительный механизм реакции представлен на схеме 50. Роль 3-меркаптопропионовой кислоты заключается в образовании интермедиата А. Для того чтобы избежать гидролиза интермедиата А, используют избыток серной кислоты. В данном исследовании серная кислота показала себя как наиболее эффективный катализатор, но из приведённых в статье данных не ясно проводились ли эксперименты с другими кислотами в таких же условиях как с серной кислотой.

Таблица 8. Взаимодействие 4,5-диазафлуоренона **110** с анилинами и фенолом.

№	R ¹	R ²	Реакционные условия	Выход, %	Ссылка
1	NH ₂	H	CF ₃ SO ₃ H, PhNH ₂ , 155 °C, 24 ч	59	[51]
2	NH ₂	CH ₃	CF ₃ SO ₃ H, PhNH ₂ , 155 °C, 24 ч	60	[52]
3	OH	H	HCl (газообразная), PhOH, 50 °C, 3 ч	40	[55]
4	OH	H	ZnCl ₂ , HCl, PhOH, 50 °C, 8 ч	55	[53]
5	OH	H	CH ₃ SO ₃ H, HSCH ₂ CH ₂ CO ₂ H, PhCl, 90 °C, 7 ч	82	[54]

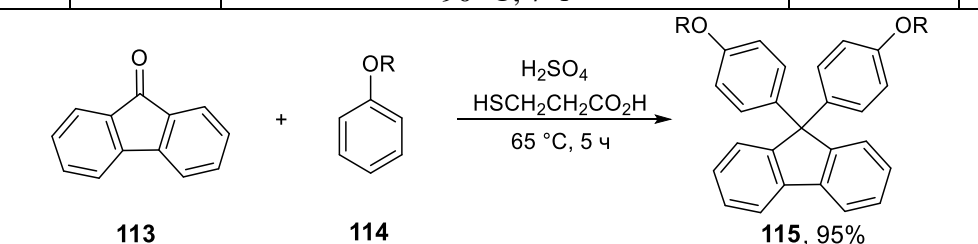


Схема 49

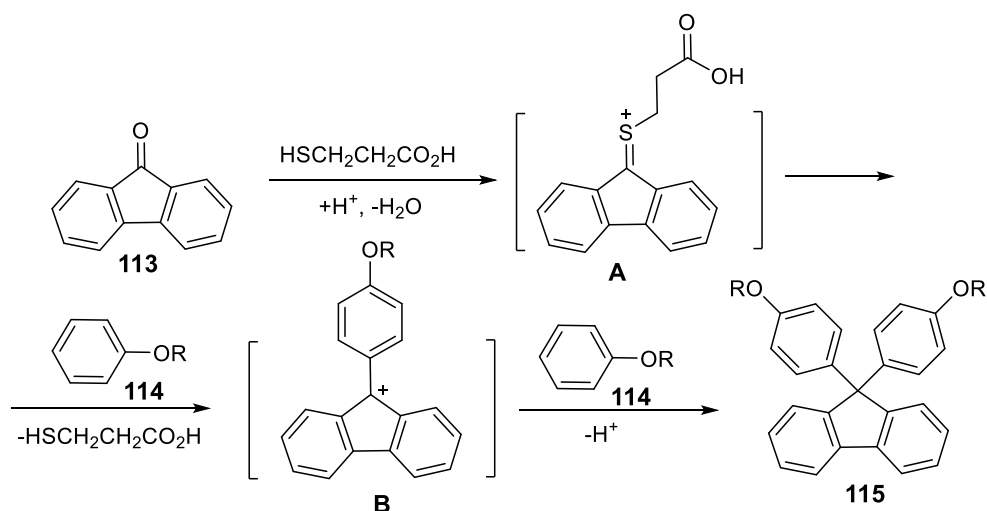


Схема 50

Следующим примером получения диазафлуореновых производных являются реакции с использованием реактива Гриньяра. Целенаправленный подбор структуры реактивов Гриньяра или литийорганических соединений ведёт к флуореновым спиртам, строение которых позволяет вовлекать их в последующее внутримолекулярное кислотнo-катализируемое замещение с образованием спироциклических продуктов (Схема 51) [57–61].

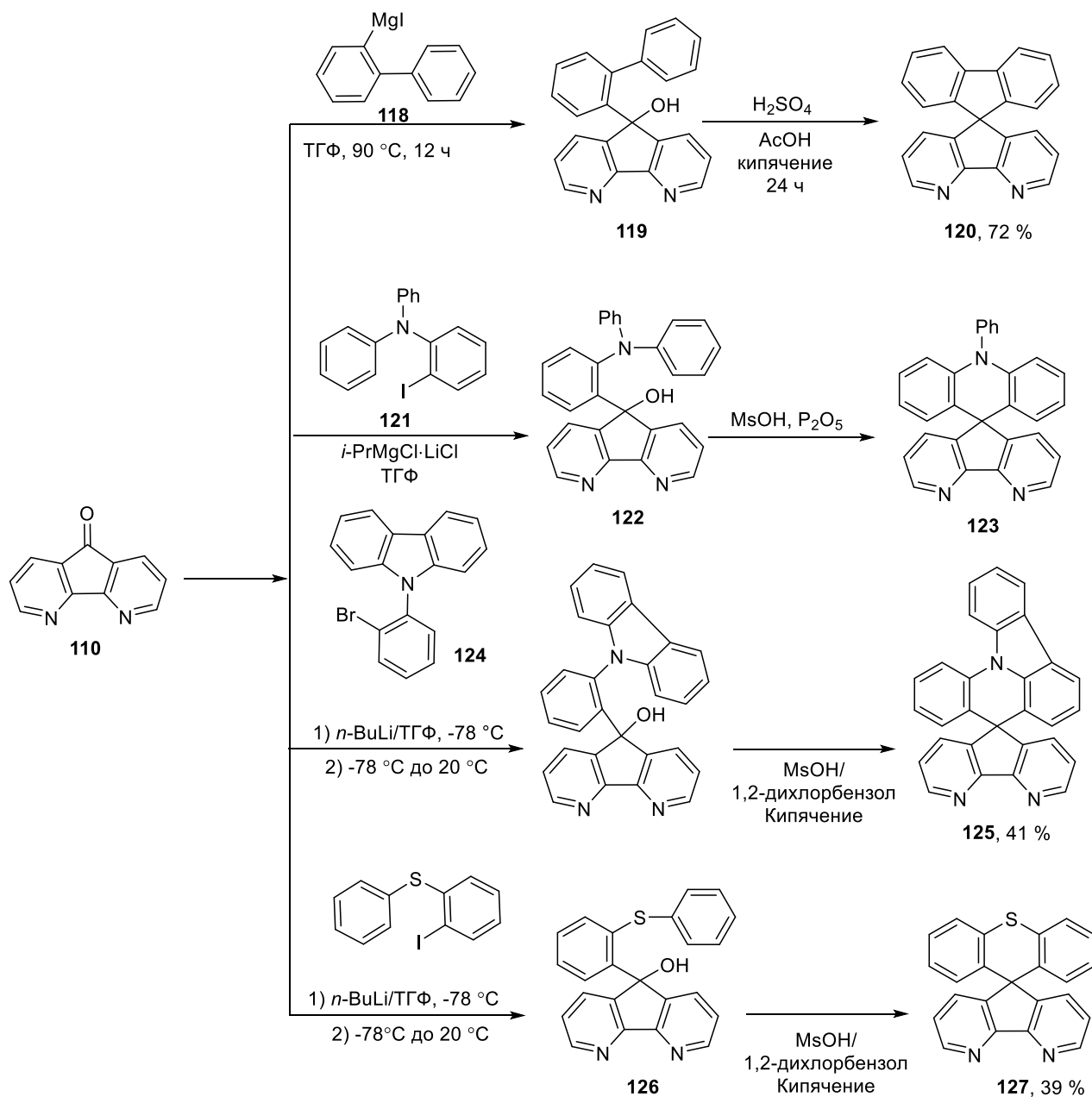


Схема 51

В статье [62] описывается синтез спироциклических диазафлуореновых продуктов **129**, с помощью суперэлектрофильной реакции с фенолами (Схема 52). Предположительный механизм включает многократное протонирование диазафлуоренона **110** с первоначальным образованием суперэлектрофильного карбониевого иона **A**. Далее протекает электрофильное ароматическое замещение и элиминирование воды, что приводит к образованию интермедиата **C**. Как видно из

резонансной структуры **D**, существует значительный положительный заряд на атоме углерода, связанном с OH-группой, и это определяет направление нуклеофильной атаки с образованием промежуточного соединения **E**. Далее происходит дегидратация и внутримолекулярное электрофильное замещение с замыканием в целевой спиропродукт **129**.

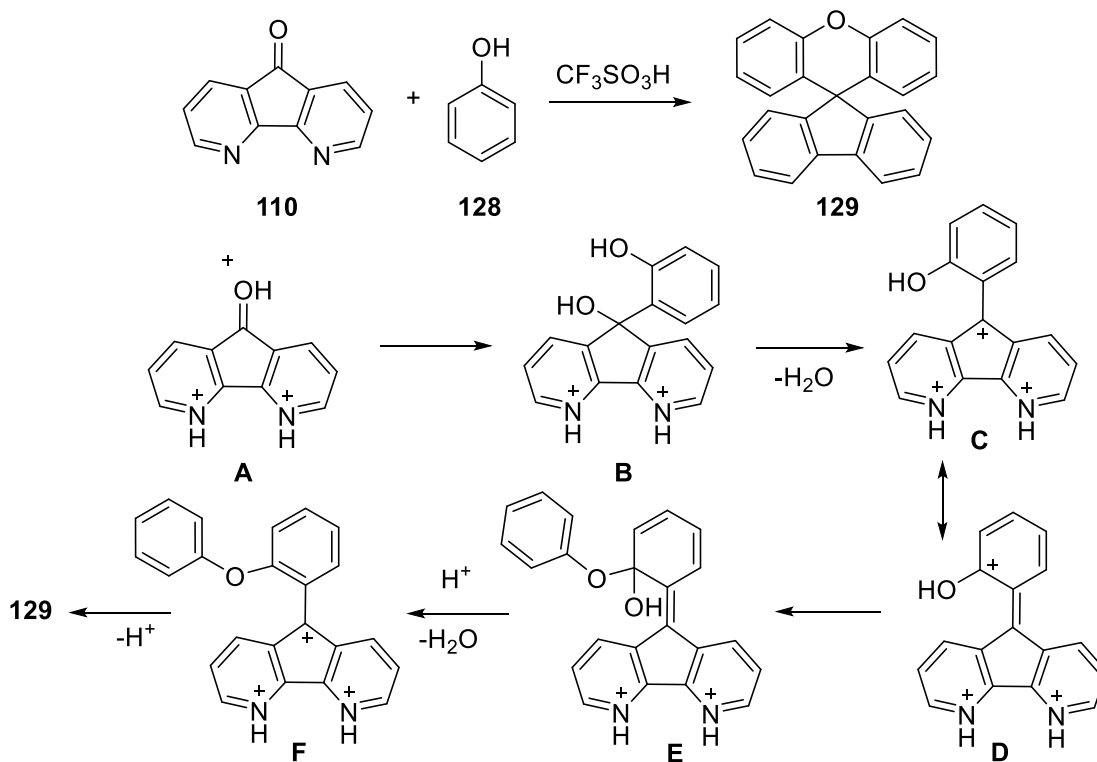


Схема 52

1.4 Выводы по обзору литературы

По результатам литературного обзора можно сделать следующие выводы:

1. К настоящему моменту разработан ряд методов получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. В основном, такими методами являются двух- и трехкомпонентные реакции циклизации 1-арил-5-аминопиразолов с β -карбонильными соединениями, алифатическими и ароматическими альдегидами. В методах синтеза варьируются растворители и условия реакции. Наиболее интересные результаты получены в условиях микроволнового излучения, в этом случае удалось значительно сократить время реакции и увеличить выходы.

2. Получение пиридинов с использованием реакций C-N активации является актуальной синтетической задачей. α,β -Непредельные оксимы и оксимы арилалкилкетонов являются удобными субстратами в синтезе пиридинов и изохинолинов. За счет использования различных катализаторов и добавок удастся контролировать региоселективность реакции. Но до сих пор остается не исследованной роль заместителя при атоме кислорода оксимной группы. Несмотря на схожесть оксимных субстратов, в ряде работ встречаются противоречивые данные

о необходимости использования самих оксимов либо их эфиров. К настоящему моменту механизм данного процесса до конца не ясен. Наиболее интересными результатами являются работы, демонстрирующие высокую региоселективность с использованием несимметричных алкинов. Также очень интересны работы с использованием алкенов.

3. Несмотря на широкое использование 4,5-диазафлуореновых производных в катализе и исследованиях медицинской направленности, незаслуженно мало внимания уделено их хиральным аналогам. 4,5-Диазафлуореновая система по сравнению с флуореном обладает разнообразными возможностями для координации ионов металлов. Поэтому представляет интерес синтез и изучение свойств дипинодиазафлуоренов, содержащих в структуре хиральный фрагмент, в частности, дипинодиазафлуоренов.

Глава 2. Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона (Обсуждение результатов)

Гибридные молекулы, содержащие структурный фрагмент пинана и пиридина, представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза [63, 64], как хиральные вспомогательные реагенты для осуществления разнообразных энантиоселективных превращений [65, 66], а также могут широко использоваться для создания фотолюминесцентных молекул [67, 68], которые успешно применяются в исследованиях биологических систем [69].

2.1 Пиразоло[3,4-*b*]пиридины

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины с различными заместителями рассматриваются как перспективные соединения для разработки новых лекарственных препаратов [6]. Они обладают широким спектром биологической активности, включая анальгетическую, противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую и другие [70, 71]. В то же время, в литературе встречаются всего несколько примеров их хиральных аналогов [2, 5].

Известны методы получения пинопиридинов взаимодействием оксима пинокарвона с кетоэфирами [72], карбонильными соединениями, енаминами [73, 74]. Поскольку 5-аминопиразолы содержат в своей структуре енаминовый фрагмент, мы решили исследовать их взаимодействие с оксимом пинокарвона с целью разработки метода получения новых хиральных производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих аннелированный к пиридиновому ядру монотерпеновый фрагмент (Схема 53).

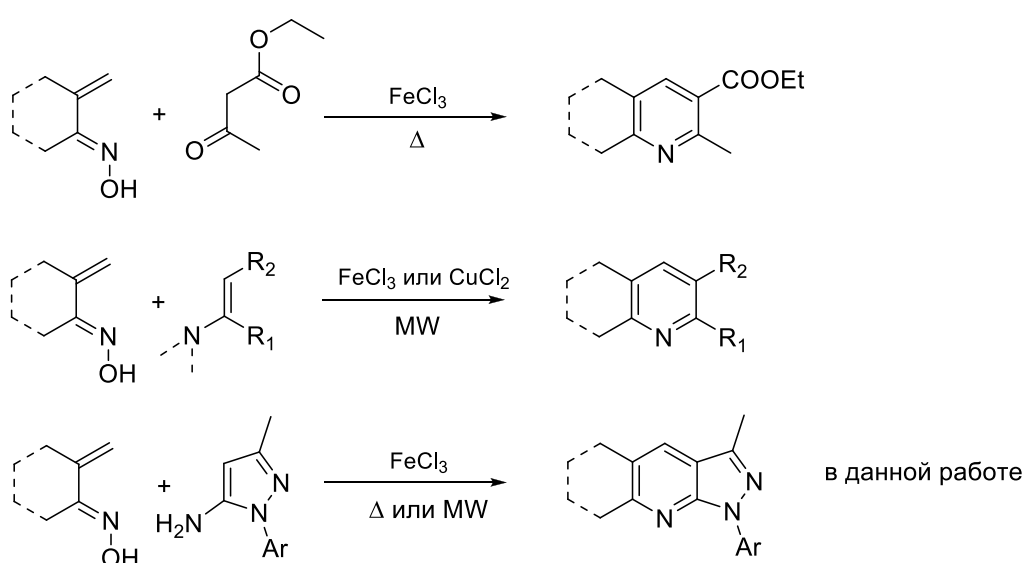


Схема 53

2.1.1 Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов необходимо было получить исходные аминопиразолы **131a-e**. Ряд замещенных аминопиразолов **131a-e** получен конденсацией соответствующих арилгидразинов **130a-e** с 3-аминокрононитрилом по методике приведенной в статье [75]. Аминопиразолы **131a** и **131e** были описаны ранее [76, 77], **131b-d** получены впервые. Выходы составили 30–90 % (Схема 54).

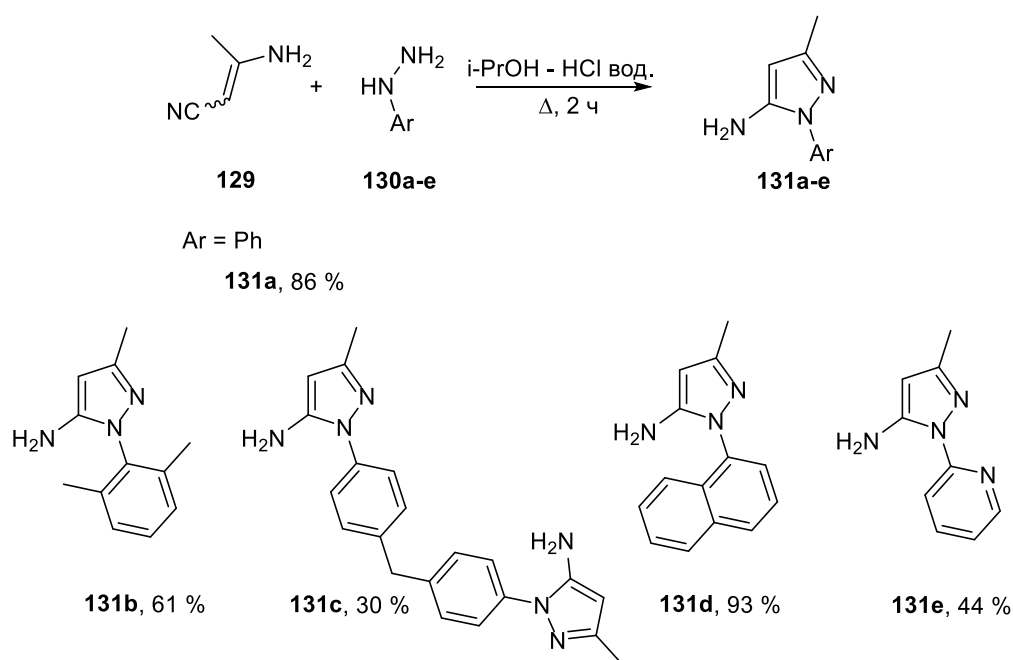


Схема 54

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **133a-e** были получены из соответствующих 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов **131a-e** и оксима пинокарвона **132** (Схема 55). Первоначально реакцию проводили при 120 °С с использованием FeCl₃·6H₂O в качестве катализатора, без растворителя [72]. Продукты очищали методом колоночной хроматографии, выходы соединений **133a-e** составили от 15 до 35 %. Такие низкие выходы могут быть обусловлены тем, что аминопиразолы **131a-e** образуют с FeCl₃·6H₂O прочные комплексы, которые нам не удалось разрушить в ходе обработки реакционной смеси. В связи с этим мы начали изучать возможность синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов без использования хлорида железа.

Из литературных данных известно, что микроволновое излучение широко используется для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов [26, 78–80]. Поэтому было интересно провести конденсацию оксима пинокарвона **102** с 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолами **101a-e** в условиях микроволнового излучения. В связи с тем, что реакцию проводили без катализатора, температуру пришлось повысить до 170-210 °С. Проводя мониторинг реакционной смеси ТСХ, мы выяснили, что деструкция оксима пинокарвона в этих условиях происходит быстрее, чем образуются продукты

реакции **103a-e**, и в то же время, большой избыток оксима пинокарвона не увеличивает выход. Так, не было замечено существенной разницы в выходах при добавлении двухкратного и четырехкратного избытка оксима пинокарвона. В результате этого исследования установлено, что для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **133** без использования растворителя в условиях микроволнового излучения температура 180 °С является оптимальной: при более низких температурах реакции протекают медленно, тогда как более высокие температуры приводят к быстрому разрушению оксима **132**.

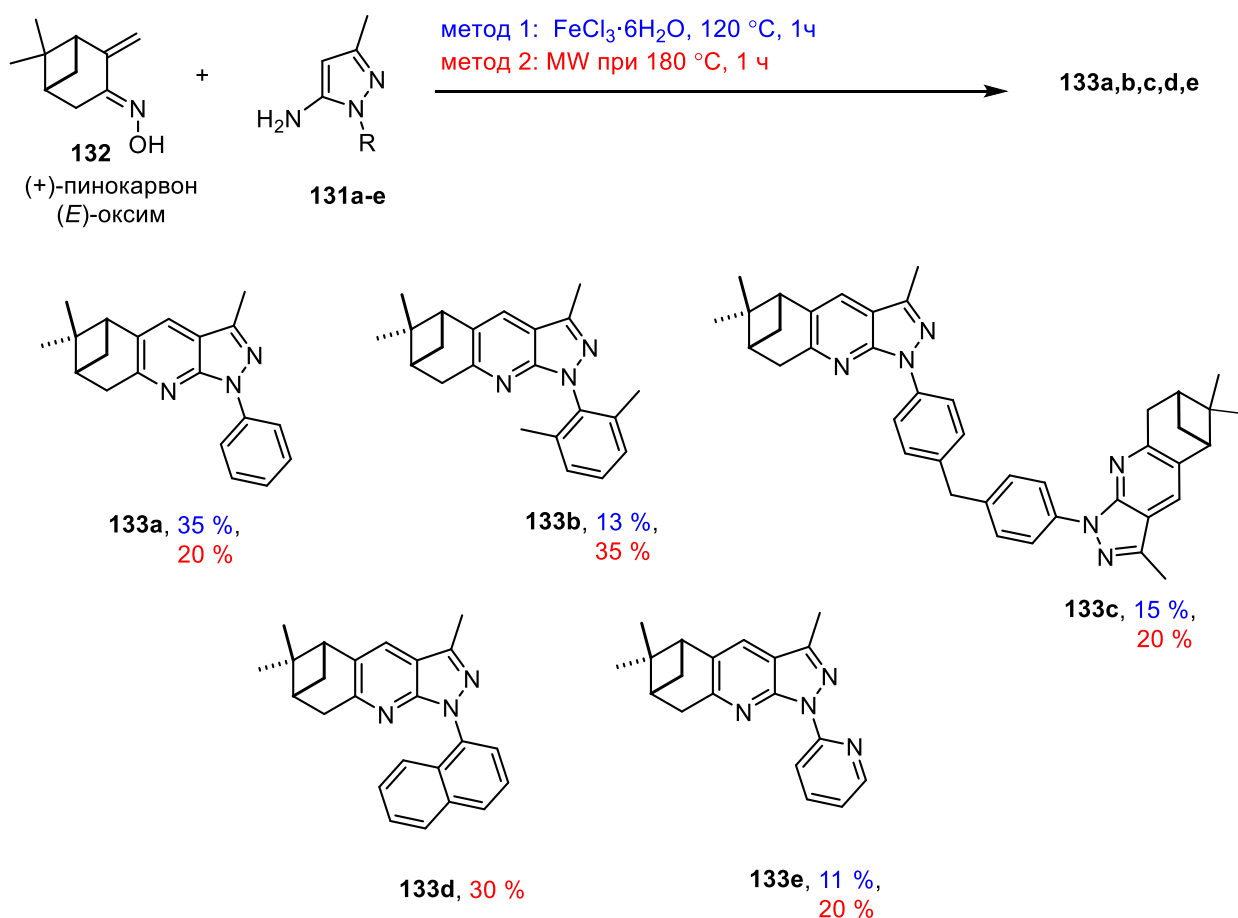


Схема 55

В результате данной оптимизации не удалось достичь существенного увеличения выходов продуктов. Поэтому было решено изучить влияние заместителей при оксимной группе на продуктивность реакции. Мы предположили, что введение в молекулу **132** тозилатной или ацетатной групп позволит создать большой положительный заряд на атоме углерода сопряженной двойной связи оксима пинокарвона, что облегчит протекание михаэлевского присоединения на первой стадии. Также эта модификация могла бы облегчить ароматизацию на последней стадии (Схема 56).

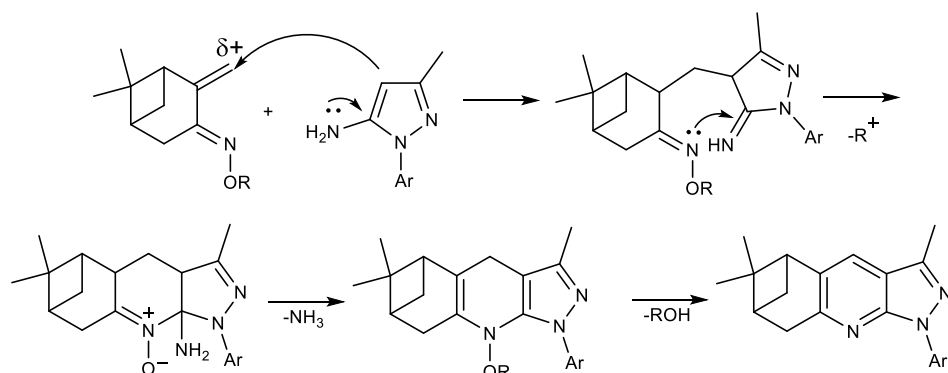


Схема 56

К сожалению, взаимодействие ацилированных и тозилированных оксимов пинокарвона с аминопиразолом **131a** не привело к целевому продукту. Возможно, это связано с дальнейшим выведением аминопиразола из гетероциклизации за счёт ацилирования или тозилирования.

2.1.2 Оптимизация синтеза 3,6,6-триметил-1-(пиридин-2-ил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолина и изучение рацемизации

Для нас наибольший интерес представляло соединение **133e**, так как предполагалось, что с ним лучше всего будут образовываться комплексы с фотолюминесцентными свойствами. Для того, чтобы увеличить выход данного соединения, провели реакцию на носителях. В качестве носителей были выбраны силикагель и безводный сульфат натрия. Вещество наносили в растворе и упаривали досуха. В случае силикагеля нам удалось увеличить выход продукта до 25 %. Согласно спектральным характеристикам, полученное соединение **133e** было чистым. Но оказалось, что оно, имеет другой угол оптического вращения, чем соединение **133e**, полученное по реакции без использования носителя (Таблица 9). Нужно было выяснить, с чем это связано: с рацемизацией оксима в ходе реакции или оптической чистотой исходного оксима.

Согласно литературным данным, известен случай рацемизации конденсированных производных пинопиридина в относительно мягких условиях (в присутствии CuCl_2 при комнатной температуре) [81]. На схеме 57 представлен предположительный механизм рацемизации, описанный в этой статье. Так, по мнению авторов, самым важным этапом является переход от структуры **b** к **c**, в которой возможно образование второго катионного центра при C2. Катион пиридиния в данной схеме взаимодействует с протоном как с электрофилом, что представляется маловероятным процессом. Когда два атома азота разных пиридиновых циклов оказываются с одной стороны, образуется водородная связь между водородом пиридиния и атомом азота второго цикла. Это важно, так как положительный заряд катиона пиридиния может быть передан ароматическому кольцу, что помогает провести электрофильное присоединение еще одного H^+ . Резонансные структуры **d** и **e** дикатиона **c**, вероятно, подвергаются катионной

перегруппировке, которая приводит к рацемизированной структуре **g**. Структуры **b** и **i** были найдены в сокристаллической структуре.

Таблица 9. Экспериментальные данные оптимизации метода синтеза соединения **133e** и данные о его оптической чистоте.

Эксперимент	Носитель	Выход, %	$[\alpha]$, ($\lambda = 589$ нм)
MW, 180 °C, 1 ч, 132: 131e – 2:1	-	20	-84
MW, 180 °C, 1 ч, 132: 131e – 2:1 (нанесли в CHCl_3)	SiO_2	25	-35
MW, 180 °C, 1 ч, 132: 131e – 2:1 (нанесли в CHCl_3)	Na_2SO_4	20	-21
MW, 180 °C, 1 ч, 132: 131e – 2:1 (нанесли в C_6H_6)	Na_2SO_4	15	-41
MW, 180 °C, 1 ч, 132: 131e – 2:1 (нанесли в CCl_4)	Na_2SO_4	16	-26

Представленный механизм вызывает ряд вопросов. Первый вопрос касается образования соединения **c**. Ведь второе протонирование скорее всего пойдёт по второму атому азота, а в данном случае наблюдается протонирование пара-положения пиридинового ядра. Второй вопрос касается образования структуры **e**. Для того, чтобы образовался карбокатион необходимо оторвать гидрид-ион, но на схеме этого не отражено. Вдобавок, непонятно куда пропал положительный заряд из пиридинового ядра и сколько электронов содержит эта система. Представленный механизм вызывает сомнения.

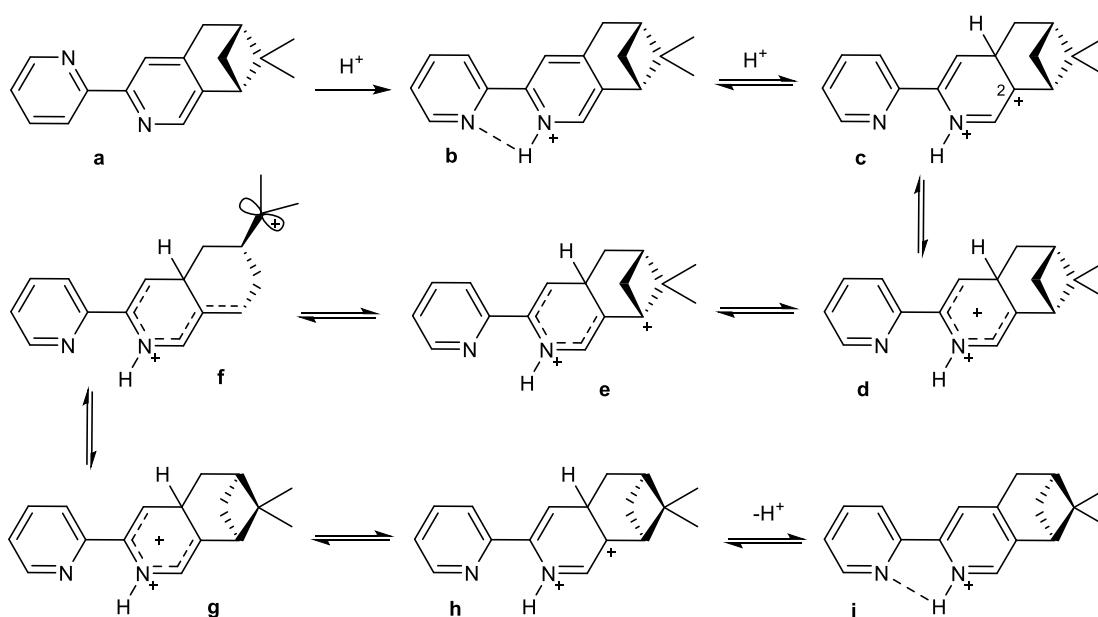


Схема 57

Для проверки механизма, описанного в литературе, мы провели следующий эксперимент. Оксим пинокарвона и аминопиразол перемешивали в смеси тяжелой воды и MeCN с добавлением силикагеля. Подвижные атомы водорода оксимной и аминогруппы должны были заместиться на атомы дейтерия. Затем упарили растворитель и провели реакцию в условиях микроволнового нагрева при 180 °C (Схема 58). Если бы в нашем случае рацемизация протекала по механизму, описанному выше (Схема 57), мы бы наблюдали образование продукта **133e''**. Однако, мы обнаружили только соединение **133e'**, что свидетельствует об отсутствии рацемизации либо об её протекании по иному механизму.

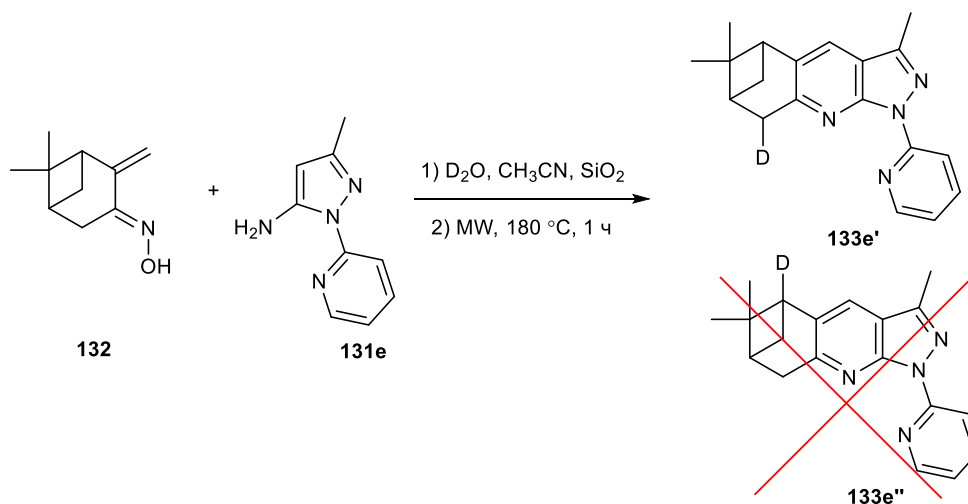


Схема 58

Для того, чтобы окончательно решить вопрос о рацемизации или её отсутствии, нам было необходимо найти метод определения оптической чистоты, так как измерение удельного угла вращения не дает точных данных об энантиомерном избытке. Нам были доступны хиральная газовая хроматография и ВЭЖХ, но с помощью данных методов разделить энантиомеры не удалось. Помимо хроматографических методов оценить относительное содержание энантиомеров возможно с помощью ЯМР-спектроскопии, для чего необходимо добавить хиральный реагент, который образует пару диастереомерных комплексов с энантиомерными пинопиридинами. В качестве хиральных добавок использовали L(+)-винную кислоту, (+)-диэтилтарtrat и β-циклодекстрин. Наиболее подходящим реагентом оказался β-циклодекстрин.

Циклодекстрины являются кольцевыми молекулами, но благодаря отсутствию свободного вращения на уровне связей между глюкопиранозными фрагментами они имеют форму не цилиндра, а усеченного конуса. Полость циклодекстрина покрыта водородными атомами, придающими ей гидрофобные свойства, тогда как наружная поверхность является гидрофильной, благодаря ОН-группам. В водном растворе молекулы воды в полости циклодекстрина могут быть заменены аполярными молекулами или аполярными фрагментами молекул, приводящими к обратимому образованию комплекса «гость-хозяин» [82]. Включение в

полость циклодекстрина гостевой молекулы способствует приобретению ею новых физико-химических свойств, среди которых наиболее очевидным становится повышение растворимости в воде.

Для того, чтобы пиразолопиридин **133e** образовывал с β -циклодекстрином комплекс включения, его необходимо было перевести в водорастворимую форму. С этой целью получили гидрохлорид пиразолопиридина **133e**. На рисунке 3 представлены два ЯМР-спектра для соединения **133e**, полученного из оптически активного оксима (верхний спектр) и оксима с низкой оптической активностью (нижний спектр). По соотношению интегральных интенсивностей определили соотношение энантиомеров в продукте **133e**. Для верхнего образца соотношение энантиомеров составило 97:3 (93 % е.е.), для нижнего – 57:43 (14 % е.е.). В результате анализа синтезированных образцов установили, что энантиомерная чистота синтезированного продукта пиразолопиридина в точности соответствует энантиомерной чистоте исходного оксима. В ходе конденсации энантиомерная чистота не меняется.

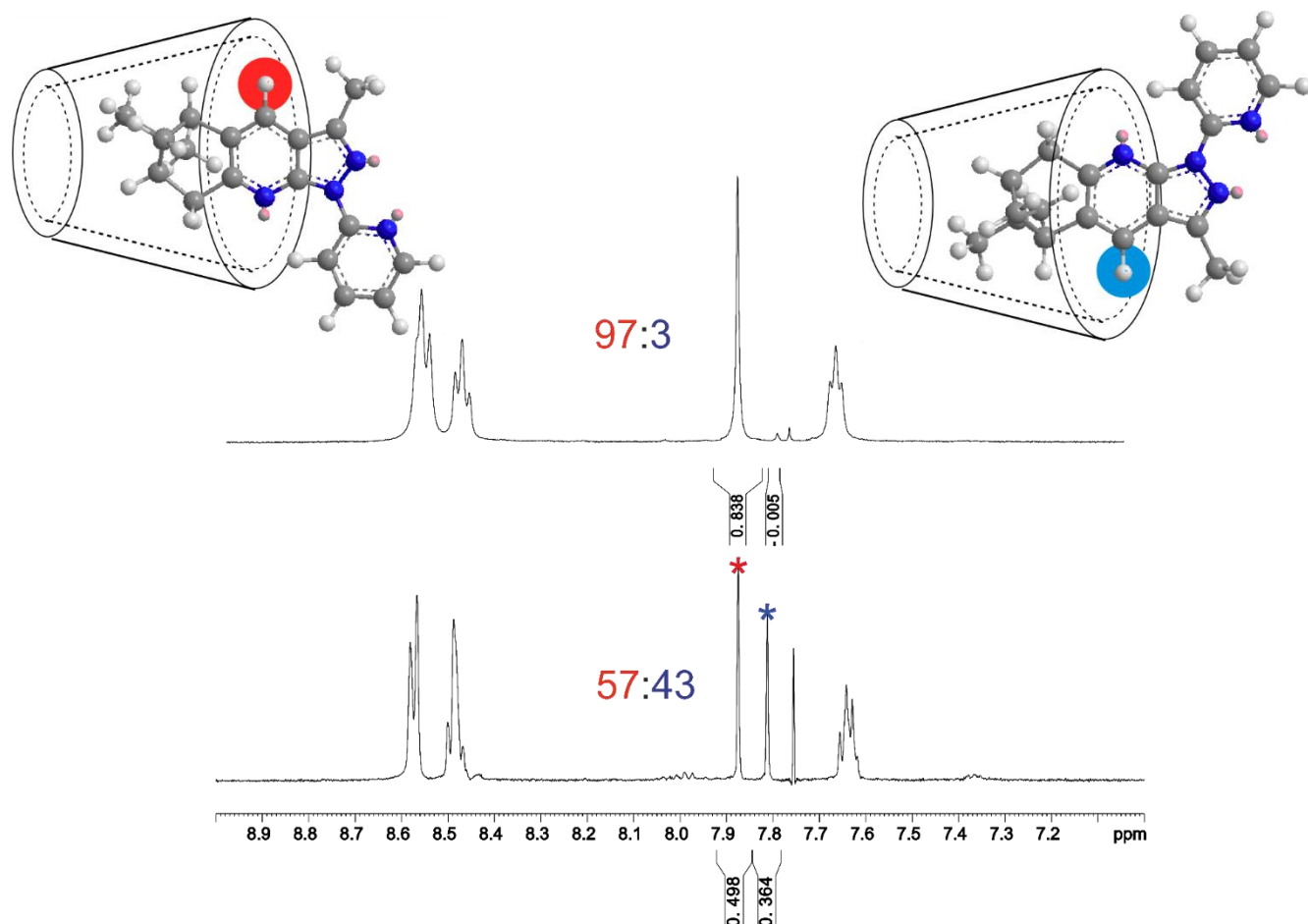


Рисунок 3. Спектры ЯМР ^1H комплексов включения β -циклодекстрина с пиразоло[3,4-*b*]пиридином **133e**.

Таким образом, эксперименты с оксимом пинокарвона известной оптической чистоты и β -циклодекстриновыми комплексами продуктов **133e** показали, что в использованных условиях проведения реакции не происходит рацемизация продукта, его оптическая чистота определяется

оптической чистотой исходного оксима. Рацемизация происходит на этапе синтеза оксима пинокарвона.

2.1.3 Строение нопинан-аннелированных пиризоло[3,4-*b*]пиридинов

Строение нопинан-аннелированных производных **133a-e** было установлено из анализа молекулярных спектров (ЯМР-спектроскопии ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии). Анализ спектров ЯМР ^{13}C показал, что экспериментальные химические сдвиги не совпадают с рассчитанными по аддитивной схеме (Таблица 10). Поэтому было решено провести расчет значений химических сдвигов соединений **133a-e** методом DFT (расчеты проводил д.х.н., профессор А.В. Ткачев). После обработки результатов было установлено, что расчеты и экспериментальные данные хорошо совпадают (см. Приложение 1, 2).

Таблица 10. Экспериментальные химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C для соединений **133a-e**.

<i>i</i>	δC^i , м.д.				
	133a^a	133b^a	133c^a	133d^b	133e^a
1	47.19	47.12	47.12	47.05	46.98
2	135.04	136.79	134.96	135.30	135.80
3	157.47	157.89	157.50	158.34	157.88
4	37.29	37.07	37.23	37.10	37.18
5	40.18	40.02	40.10	39.91	39.98
6	39.94	39.93	41.10	39.71	39.74
7	32.70	32.53	32.66	32.39	32.42
8	21.57	21.90	21.57	21.35	21.42
1	26.24	26.17	26.22	25.94	26.04
10	124.75	124.62	124.70	124.84	124.96
11	114.56	112.15	114.37	113.01	115.12
12	150.30	150.86	150.12	151.74	150.41
13	141.37	140.87	141.23	141.80	143.35
14	12.46	12.57	12.48	12.43	12.47
15	140.14	137.14	137.64	134.91	151.45
16	120.39	134.32	120.68	125.00	114.98
17	128.71	128.26	129.37	125.19	137.65
18	124.70	128.79	138.19	123.90	120.09
19		128.26	39.91	134.65	148.71
20		134.32		128.60	
21		18.12		126.11	
22		18.16		126.47	
23				127.94	
24				130.28	

^b в CDCl_3 - CCl_4 1:1 v/v; ^c в CDCl_3

Во всех пинановых производных использована общепринятая для природной структуры пинана нумерация (Рисунок 4) [83].

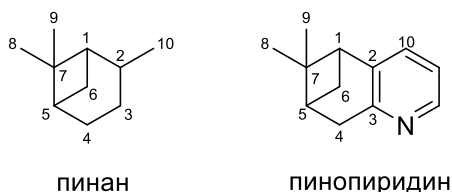


Рисунок 4. Нумерация пинана и пинопиридина.

Таким образом, мы установили, что все синтезированные соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду. Для соединения **133e** был выполнен РСА, который подтвердил наши выводы о строении, полученные из анализа молекулярных спектров (Рисунок 5).

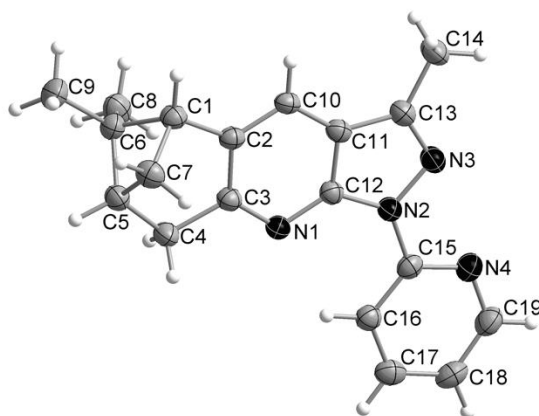


Рисунок 5. Строение пиразоло[3,4-*b*]пиридина **133e** по данным РСА.

2.1.4 Комплексообразующие свойства пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Благодаря подходящему расположению донорных атомов азота пиразоло[3,4-*b*]пиридин **133e** способен выступать в качестве хелатного лиганда, образуя комплексные соединения, которые могут проявлять циркулярно-поляризованную люминесценцию. В лаборатории синтеза комплексных соединений ИХХ СО РАН удалось получить комплексы данного соединения с Sm, Tb и Eu. Для комплекса с $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ выполнен РСА (Рисунок 6), в котором ион лантаноида десятикоординирован с тремя хелатными бидентатными лигандами нитрат-ионов и двумя бидентатными N,N-донорными лигандами **133e**. Для Eu, Tb и Sm был выполнен РФА. По данным РФА видно, что все комплексы изоструктурны (Рисунок 7).

Далее полученные комплексы исследовали в лаборатории фотохимии ИХКГ СО РАН, где были выявлены параметры люминесценции. Для этих комплексов наблюдается люминесценция как в растворе (Рисунок 8), так и в твердой фазе (Рисунок 9). Для свободного лиганда **133e** наблюдается более слабая люминесценция. Квантовый выход для комплексов в растворе и в твердой фазе увеличивается в порядке $\text{Sm} < \text{Eu} < \text{Tb}$. Комплекс с Tb обладает наилучшим квантовым выходом как в растворе MeCN ($\varphi_f = 0.736$), так и в твердой фазе ($\varphi_f = 0.890$).

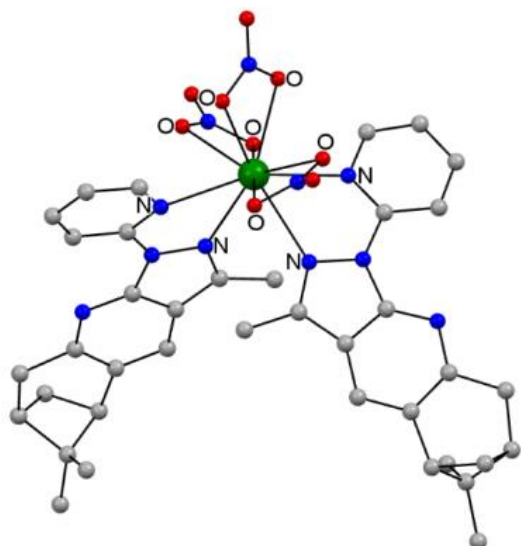


Рисунок 6. Строение комплекса $[\text{Eu}(\text{L}^1)_2(\text{NO}_3)_3]$ по данным PCA ($\text{L}^1 = 133\text{e}$).

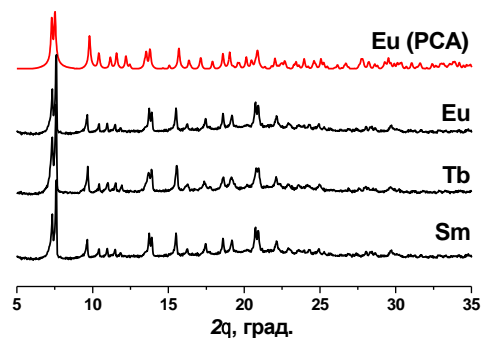


Рисунок 7. РФА спектры для комплексов с Eu, Tb и Sm.

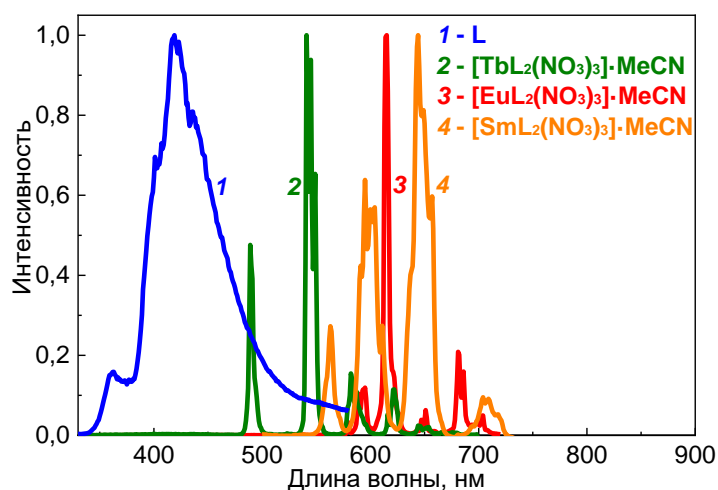


Рисунок 8. Спектры люминесценции лиганда (1), комплексов с Tb^{3+} (2), Eu^{3+} (3), Sm^{3+} (4) в растворе при возбуждении длиной волны 300 нм.

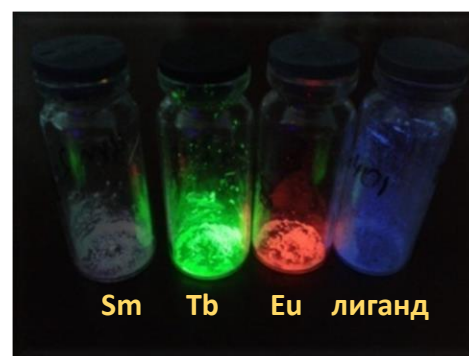


Рисунок 9. Свечение комплексов в сравнении с лигандом при облучении УФ светом при 360 нм.

Таким образом, при выполнении данной части диссертационной работы: 1) удалось получить ряд новых пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих пиненовый фрагмент; 2) подобрана удобная методика для определения оптической чистоты пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, использующая ЯМР-спектроскопию диастереомерных комплексов включения этих соединений с β -циклодекстрином; 3) получены комплексы новых хиральных пиразолопиридинов с Eu, Tb, и Sm и изучены их люминесцентные свойства (сотрудниками ИНХ и ИХКГ СО РАН).

2.2 Использование каталитических реакций C-H активации в синтезе пинопиридинов

2.2.1 Синтез пинопиридинов из оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона

Гидрирование и изомеризация терпенов изучались на протяжении многих лет с целью получения промежуточных продуктов для синтеза фармацевтических препаратов [84]. В том числе известны примеры гидрирования терпенов с использованием катализатора Уилкинсона [85].

2.2.1.1 Синтез ряда нопинан-аннелированных пиридинов

Недавно стали появляться статьи, посвященные получению пиридинов из α,β -непредельных оксимов и алкинов/алкенов с помощью C-H активации [34, 36, 37]. Но неизвестны примеры с использованием более сложных терпеновых оксимов.

В работе [29] описана методика получения пиридинов из α,β -непредельных оксимов и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона. Мы решили применить эту методику к взаимодействию оксима пинокарвона и различных симметричных и несимметричных алкинов (Схема 59).

При взаимодействии оксима пинокарвона **132** с небольшим избытком симметричных алкинов **134** в присутствии 3 мол. % $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ в толуоле при нагревании до 130 °C в закрытой пробирке в течение 24 ч достигается полная конверсия по оксиму. При масштабировании реакции в четыре раза до 1 ммоль оксима в тех же условиях его конверсия в среднем составляет 50 %. В случае с терминальным алкином **134.3** достигается полная конверсия, но наблюдается образование двух региоизомеров в соотношении 1:1.

В случае интернальных несимметричных алкинов также наблюдается образование двух продуктов реакции с общим выходом около 30 %, которые не во всех случаях удалось разделить хроматографически. Наличие донорных или акцепторных заместителей существенно не влияет на выходы продуктов. Из полученных данных по соотношению региоизомеров в реакционной смеси можно сказать, что строение алкина практически не влияет на региоселективность.

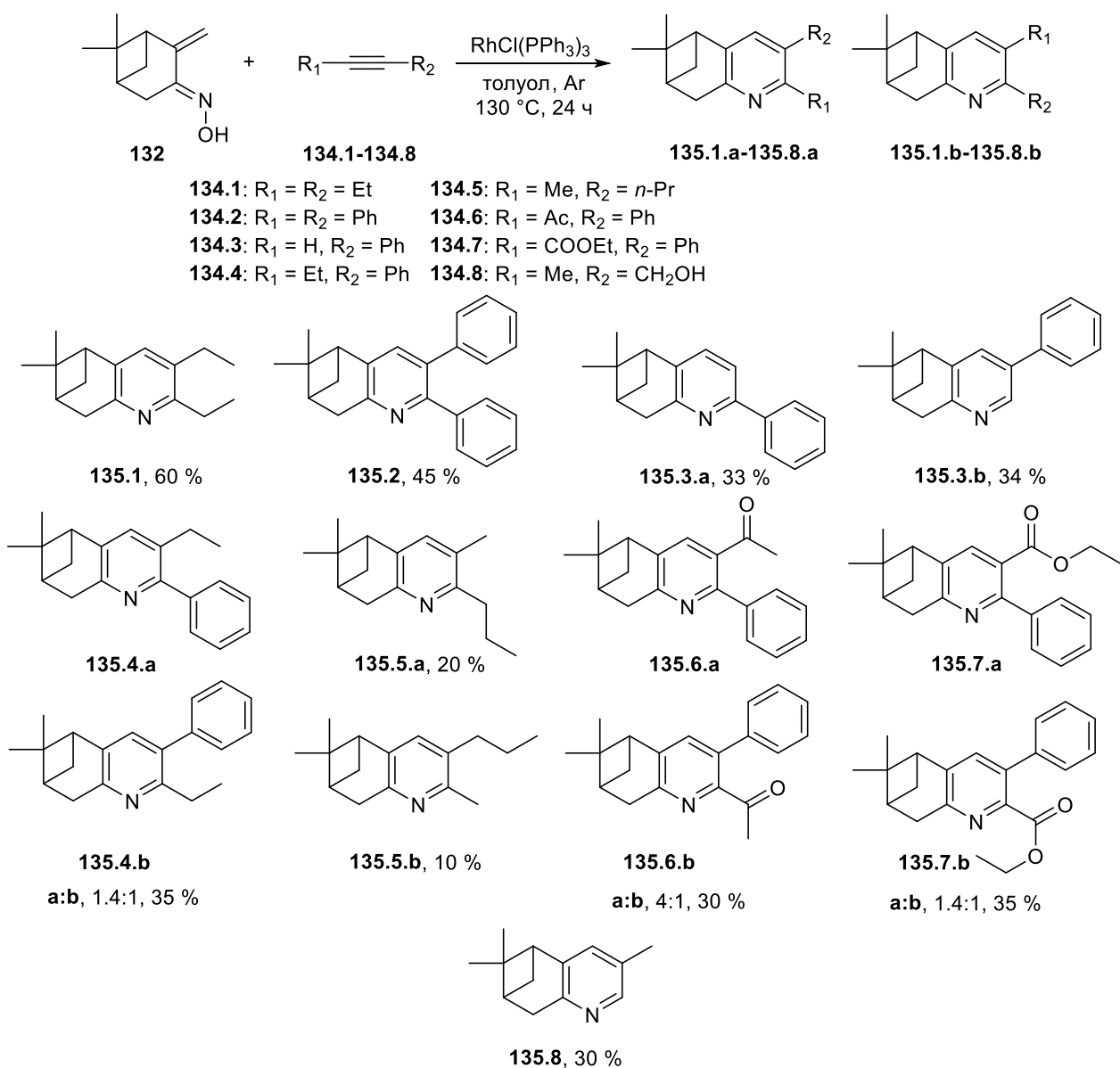
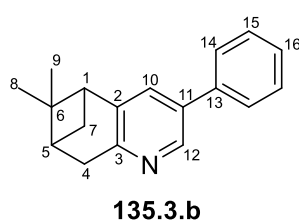


Схема 59

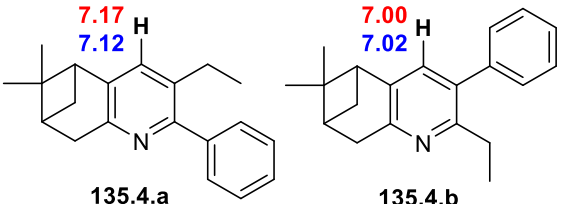
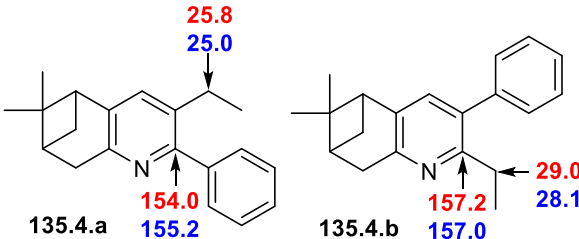
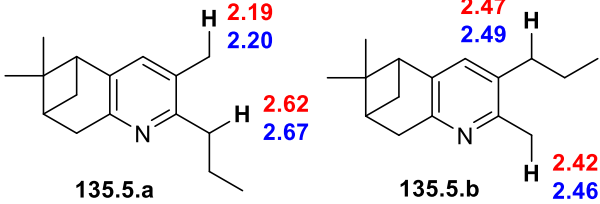
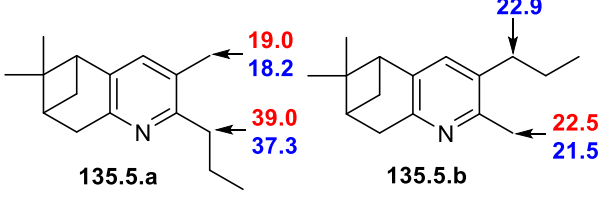
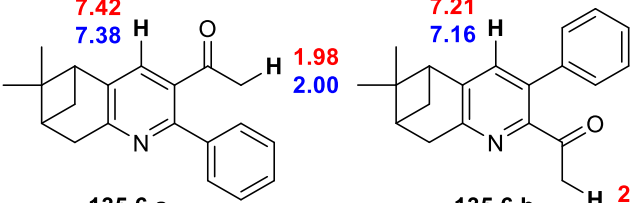
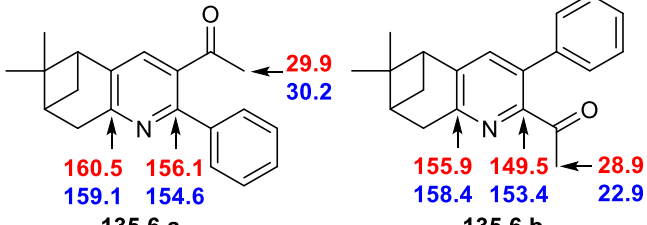
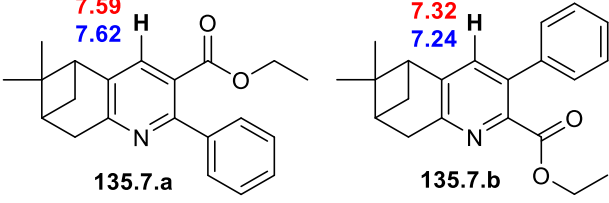
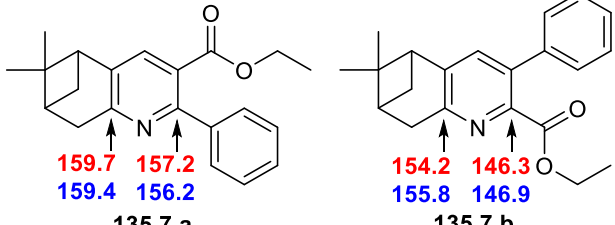
2.2.1.2 Структура нопинан-аннелированных пиридинов

Строение соединений **135** установлено из анализа молекулярных спектров (спектроскопии ЯМР ¹³C и ¹H, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии).

Для известного соединения **135.3.a** данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C совпали с литературными [86]. В спектре ¹H соединения **135.3.b** наблюдался характерный набор сигналов пинанового фрагмента. Сигналы при 7.37 м.д. и 8.56 м.д. в виде дублетов с константами дальнего взаимодействия $J = 2.2$ Гц соответствуют H-10 и H-12.



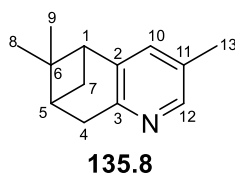
В случае соединений **135.5.a** и **135.5.b**, когда удалось разделить региоизомеры и записать ЯМР-спектры для чистых региоизомеров, а не для их смесей, мы не могли установить только на основании ЯМР какому региоизомеру относится конкретный ЯМР-спектр. В остальных случаях смесь региоизомеров разделить не удалось и, соответственно, не представлялось возможным соотнести набор сигналов к каждому региоизомеру. Для решения этой задачи нами были произведены расчеты параметров спектров ЯМР методом DFT (PBE0/def2-TZVP в CHCl₃, SCF GIAO метод). Сравнивая результаты расчетных и экспериментальных данных, мы смогли однозначно соотнести набор спектральных данных к соответствующему региоизомеру (Таблица 11 и Таблица 12).

Таблица 11. Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов по данным ЯМР ¹ H	Таблица 12. Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов по данным ЯМР ¹³ C
 <p>135.4.a 135.4.b</p>	 <p>135.4.a 135.4.b</p>
 <p>135.5.a 135.5.b</p>	 <p>135.5.a 135.5.b</p>
 <p>135.6.a 135.6.b</p>	 <p>135.6.a 135.6.b</p>
 <p>135.7.a 135.7.b</p>	 <p>135.7.a 135.7.b</p>

Значения, выделенные **красным** – расчетные, **синим** – экспериментальные

При проведении реакции с 2-бутин-1-олом **134.8** происходит потеря молекулы формальдегида по реакции ретро-Фаворского с образованием 3-метилпиридина **135.8**. Это может говорить о том, что реакция ретро-Фаворского протекает быстрее, чем исходный алкин **134.8**

взаимодействует с оксимом пинокарвона. Методами ЯМР ^1H и ХМС в реакционной смеси второго изомера не было обнаружено.



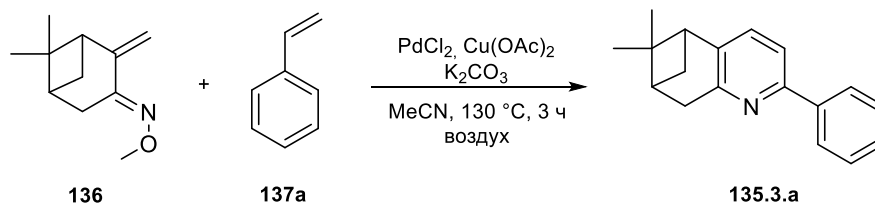
2.2.2 Синтез пинопиридинов из *O*-метилового эфира оксима пинокарвона и арилалкенов с использованием палладиевого катализатора

Ранее были описаны примеры Pd-катализируемой C-H активации терпенов [87, 88]. В целях разработки методов синтеза хиральных лигандов, содержащих терпеновые фрагменты, мы провели Pd-катализируемую реакцию C-H активации *O*-метилового эфира оксима пинокарвона.

2.2.2.1 Подбор условий для синтеза нопинан-аннелированных пиридинов

На сегодняшний день существует только несколько примеров, посвященных алкенированию эфиров α,β -непредельных оксимов с помощью C-H активации на родиевых катализаторах [29–32].

Мы решили попробовать разработать эффективную каталитическую систему на основе соединений палладия (Схема 60).



В качестве модельных субстратов выбрали метиловый эфир оксима пинокарвона **136** и стирол **137a**. При проведении этой реакции без катализатора продукта обнаружено не было. Образование целевого продукта **135.3.a** (10 %) наблюдали при использовании каталитической системы: PdCl₂, K₂CO₃ (основание), Cu(OAc)₂ в MeCN на воздухе (в атмосфере аргона наблюдались только следовые количества продукта **135.3.a**). Реакцию проводили в закрытой пробирке. Выбор растворителя был обусловлен растворимостью PdCl₂ в MeCN, а именно – образованием устойчивого и растворимого комплекса Pd(MeCN)₂Cl₂. Поварьировав ряд предшественников катализатора (PdCl₆(NH₄)₂, PdCl₂·DPPE ([1,2-бис(дифенилфосфино)этан]дихлорпалладий (II)), PdCl₂·DPPB (1,4-бис(дифенилфосфино)бутан-

палладий (II) хлорид), Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂), мы обнаружили, что наиболее эффективный предшественник катализатора – это PdCl₂. Далее был проведен подбор основания. При добавлении органических оснований (Py, ДБУ, NEt₃) продукта не наблюдали. В качестве неорганического основания проварьировали Cs₂CO₃, KOAc, NaOAc, Na₂CO₃, K₃PO₄, лучше всего сработал K₂CO₃ (выход **135.3.a** 15 %).

Для реакций C-H активации известно, что окислительные добавки могут существенно повлиять на выходы, поэтому мы использовали следующие добавки: Cu(OAc)₂, CuBr₂, CuCl₂, (NH₄)₂S₂O₈, AgNO₃, AgSbF₆, AgOTf, AgBF₄. Лучшей из них оказался AgNO₃ (20 %). Использование различных лигандов (PPh₃, DPPB, DPPF (1,1'-бис-(дифенилфосфин)-ферроцена), фенантролин, бипиридин, Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)) не привело к увеличению выходов. При использовании в качестве исходных субстратов оксима пинокарвона и его сложных эфиров (-OAc, -OPiv) были получены следовые количества продукта **135.3.a**. При варьировании растворителей в случае использования толуола, 1,4-диоксана, ТГФ и MeOH продукта не наблюдалось. При использовании ДМФА выход был 7 % и ДМСО – 15 %. При проведении реакции в MeCN выход составил 20 %.

Далее варьировали количество катализатора и AgNO₃. При загрузке 10 мол. % PdCl₂ и 1 экв. AgNO₃ выход составил 20 %, тогда как увеличение количества добавки привело к увеличению выхода всего на 2 % (Таблица 13).

Таблица 13. Оптимизация загрузок каталитической системы.

PdCl ₂ (экв.)	AgNO ₃ (экв.)	Выход 135.3.a , % ^[a]	Оксим 136 , % ^[a]	Стирол 137a , % ^[a]
0.1	-	0	70	97
0.1	0.1	2	70	90
0.1	0.5	11	50	75
0.1	1	20	35	70
0.1	3	22	10	50
-	1	0	77	100
0.05	1	8	52	82

^[a]Выходы определены по данным ¹H ЯМР

Увеличение продолжительности реакции с 3 до 20 ч при 130 °C не привело к увеличению выхода (Таблица 14). При этом стоит отметить, что конверсия оксима **136** была неполная и в реакционной смеси осталось 13 % оксима пинокарвона. Дальнейшее увеличение продолжительности реакции было неэффективным, по-видимому, **136** быстрее расходуется в побочных процессах, чем в целевой реакции. Проведение реакции при 100 °C в течение 20 ч позволило достичь выход в 18 %, при этом осталось больше исходного оксима, поэтому

дальнейшие реакции проводили при температуре 100 °С. По совокупности приведённых данных оптимальными реакционными условиями являются: оксим (0.25 ммоль), стирол (0.50 ммоль), PdCl₂ (0.025 ммоль), AgNO₃ (0.25 ммоль), MeCN (1 мл), температура 100 °С в течение 20 ч на воздухе.

Таблица 14. Оптимизация температуры и времени реакции.

PdCl ₂ (0.1 экв.) AgNO ₃ (1 экв.) MeCN	Выход 135.3.a , % ^[a]	Оксим 136 , % ^[a]	Стирол 137a , % ^[a]
80 °С, 3 ч	0	71	85
80 °С, 20 ч	8	55	74
100 °С, 3 ч	5	54	84
100 °С, 20 ч	18	39	73
130 °С, 3 ч	20	35	68
130 °С, 20 ч	20	13	48

^[a]Выходы определены по данным ¹H ЯМР

Используя оптимальные условия в реакциях с участием стирольных реагентов получили ряд пинопиридинов с замещёнными ароматическими фрагментами в альфа-положении пиридинового цикла (Схема 61). Выходы продуктов составили от 11 до 20 % и не зависели от природы заместителя в ароматическом кольце. Низкие выходы обусловлены неполной конверсией по оксиму. При колоночной хроматографии реакционной смеси удалось выделить только оксим, стирол и целевой продукт.

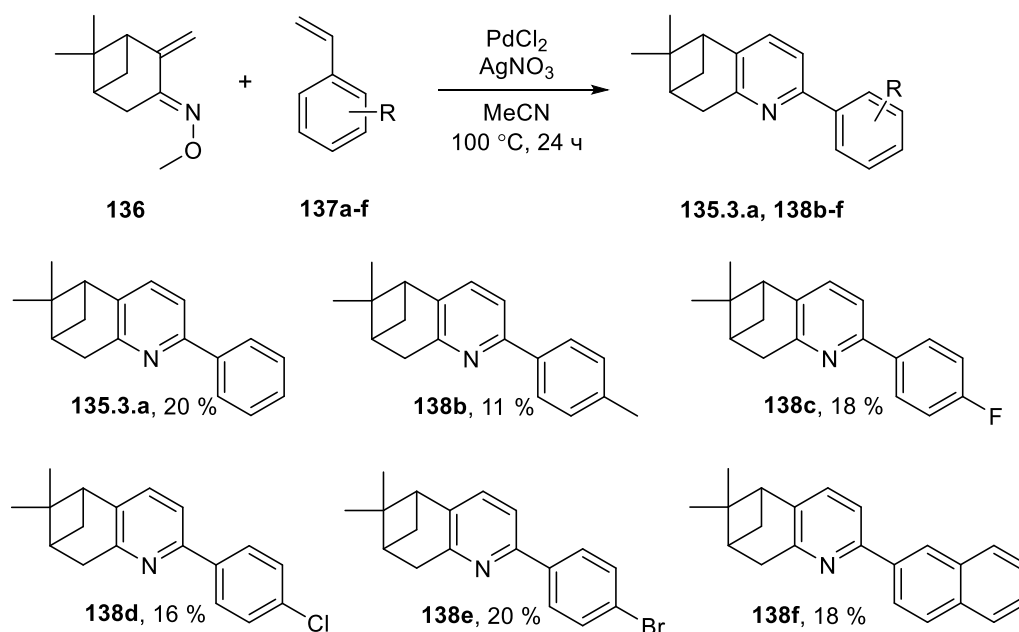
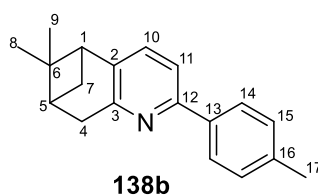


Схема 61

2.2.2.2 Структура нопинан-аннелированных пиридинов

Структура соединений **138b-f** установлена из анализа молекулярных спектров (спектроскопии ЯМР ^{13}C и ^1H , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии).

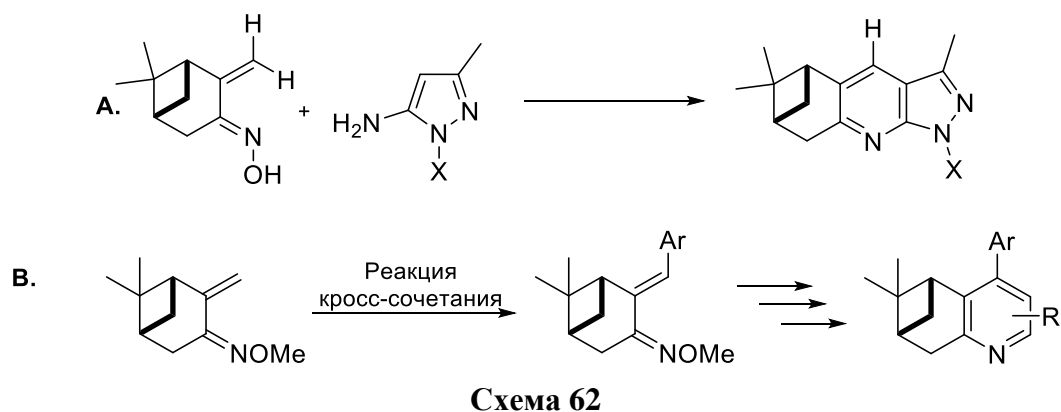
В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C для ряда соединений **138** наблюдался характерный набор сигналов пинопиридинового ядра. Варьирование заместителей в ароматическом кольце стирола не повлияло на значения химических сдвигов пинопиридинового ядра. В спектре ЯМР ^1H для соединения **138b** наблюдали два дублета при 7.23 ($J = 7.8$ Гц) и 7.36 ($J = 7.8$ Гц), которые соответствовали протонам Н-10 и Н-11. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **138b** наблюдаются сигналы двух ароматических атомов углерода С-10 и С-11 при 133.45 м.д. и 116.81 м.д. Сигнал при 154.70 м.д. соответствует четвертичному атому углерода С-12. Это говорит о том, что заместитель присоединен в α -положение пиридинового ядра.



2.2.3 Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания оксима пинокарвона и арилиодидов

Известны различные варианты арилирования двойных связей: с помощью С-Н активации [89] и реакций кросс-сочетания [90]. Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания между алкенами и арилиодидами (реакция Мизороки-Хека) – один из основных методов арилирования олефинов [91]. Реакция Мизороки-Хека является отличным инструментом для создания природных полициклических продуктов [92].

Все синтезированные ранее пинопиридины несут в 4-ом положении пиридинового кольца только атом водорода (Схема 62). Мы хотели разработать метод, который позволит получать пиридины с различными заместителями в 4-ом положении. На первом этапе планировали функционализировать оксим пинокарвона по реакции Мизороки-Хека. На втором этапе планировали провести реакцию конденсации. Предлагаемый нами подход позволил бы создать широкий набор новых соединений, синтез которых другими способами недоступен или очень затруднен.



2.2.3.1 Оптимизация арилирования оксима пинокарвона

Изначально при взаимодействии с арилоидом использовался оксим пинокарвона. В этом случае наблюдались только следовые количества продукта. Мы предположили, что гидроксильная группа оксима пинокарвона может депротонироваться в условиях реакции, образуя связь O-Pd, что по литературным данным препятствует образованию нужного металлокомплекса [93]. Тогда мы решили использовать *O*-метилловый эфир оксима пинокарвона **136**.

При проведении реакции с *O*-метилловым эфиром оксима пинокарвона **136** обнаружили, что происходит неизвестный ранее тип перегруппировки пинанового остова с раскрытием циклобутанового фрагмента (Рисунок 10). Полученный продукт Pd-катализируемой реакции **136** с арилоидом (**139**) представлял собой *O*-метилоксим 2-бензил-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (**140**) и *O*-метилоксим 2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен-1-она (*изо*-**136**).

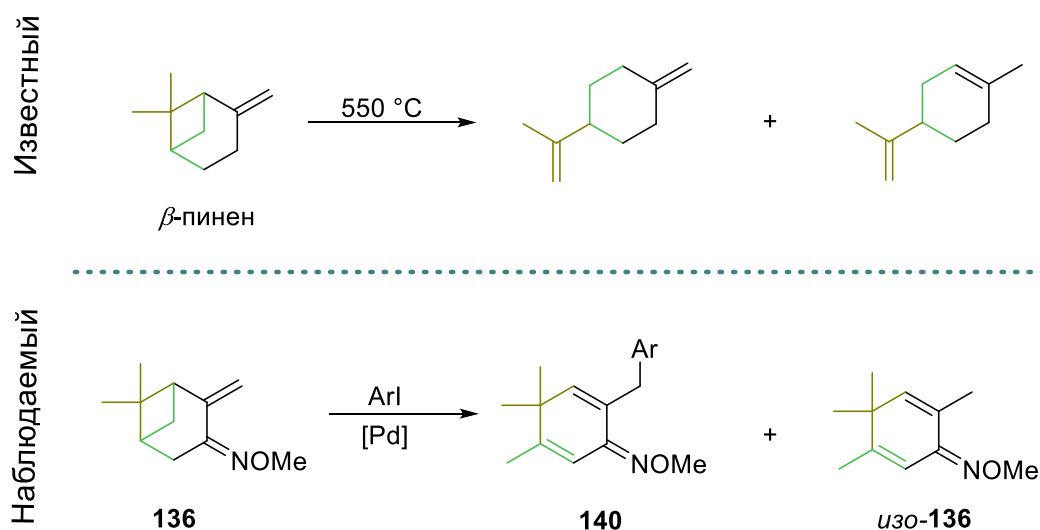
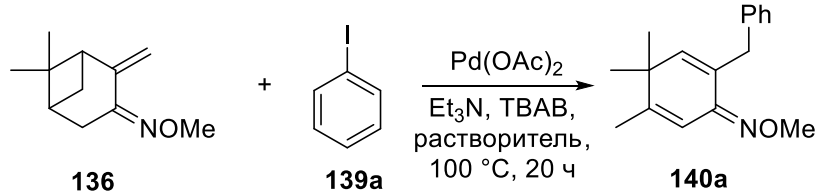


Рисунок 10. Сравнение термической и каталитической реакции раскрытия пинановой системы.

Образование целевого соединения **140a** (7 %) и дифенила (24 %), как основного побочного продукта, наблюдали в каталитической системе с Pd(OAc)₂ и Et₃N в качестве основания (выход 1, Таблица 15). Важно отметить, что данная реакция не идет в отсутствие катализатора.

В реакциях кросс-сочетания хорошо себя зарекомендовали добавки солей тетраалкиламмония, поэтому мы добавили тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ), что позволило увеличить выход **140a** до 19 % (выход 2, Таблица 15). Также провели реакцию на воздухе и заметили, что выход продукта увеличился незначительно (24 %), но значительно увеличилось образование дифенила (выход 3, Таблица 15). Таким образом, дальнейшие эксперименты проводились в инертной атмосфере, чтобы избежать реакции гомосочетания.

Таблица 15. Оптимизация модельной реакции.

			
Опыт	Растворитель	Выход 140a , % ^[b]	Выход Ph-Ph, % ^[b]
1 ^[c]	ДМСО	7	24
2	ДМСО	19	9
3 ^[d]	ДМСО	24	75
4	ДМФА	41	53
5	НМП	32	40
6	MeCN	39	49
7	Толуол	8	83
8	EtOH	32	9

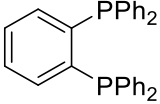
^[a]Реакцию проводили с **136**, **139a**, Pd(OAc)₂, ТБАБ и Et₃N в растворителе, в атмосфере аргона при 100 °С в течение 20 ч. ^[b]Выходы определены по данным ¹H ЯМР. ^[c]без добавления ТБАБ. ^[d]Реакция в атмосфере воздуха.

Выбор растворителя является одним из ключевых параметров оптимизации в реакциях кросс-сочетания. Использование апротонных растворителей, таких как ДМФА, НМП, MeCN, привело к полной конверсии иодбензола и образованию продукта **140a** и дифенила (опыты 4-6, Таблица 15). В толуоле наблюдалось небольшое количество продукта и 83 % дифенила. В результате наиболее оптимальным оказался EtOH, так как в нем было получено 32 % **140a** и минимальное количество дифенила (9 %).

При изучении возможного влияния лигандов на продуктивность модельной реакции обнаружили, что добавление PPh₃, 1,2-бис(дифенилфосфин)этан (DBBE), 1,4-бис(дифенилфосфин)бутан (DPPB), 1,2-бис(дифенилфосфанил)бензол, 1,4-диарил-1,4-диазадиен (Ar = 2,4,6-триметилфенил (DD-Mes), 2,6-диизопропилфенил (DD-*i*Pr), 2,6-ди-трет-бутилфенил (DD-*t*Bu)) и BIAN (бис(имино)аценафтен) были добавлены в количестве 7.5 мол. % привело к

следовым количеством целевого продукта **140a** (Таблица 16), поэтому в дальнейшем исследовании эти лиганды не использовали.

Таблица 16. Оценка влияния лиганда на модельную реакцию.

Лиганд	Выход 140a , %	Выход Ph-Ph, %	Лиганд	Выход 140a , %	Выход Ph-Ph, %
PPh ₃	4	28	DD-Mes	8	13
DPPB	5	34	DD- <i>i</i> Pr	5	22
DPPE	5	13	DD- <i>t</i> Bu	6	21
	0	0	BIAN	0	0

Далее изучили влияние различных оснований на продуктивность модельной реакции (Таблица 17). Варьирование органических оснований не привело к увеличению выхода продукта. Наиболее эффективные основания показаны на схеме 63. Необходимо отметить, что в реакциях с участием Na₂CO₃ и NaOAc появляется побочный продукт *изо*-**136**. Наилучший результат достигается с использованием NaOAc.

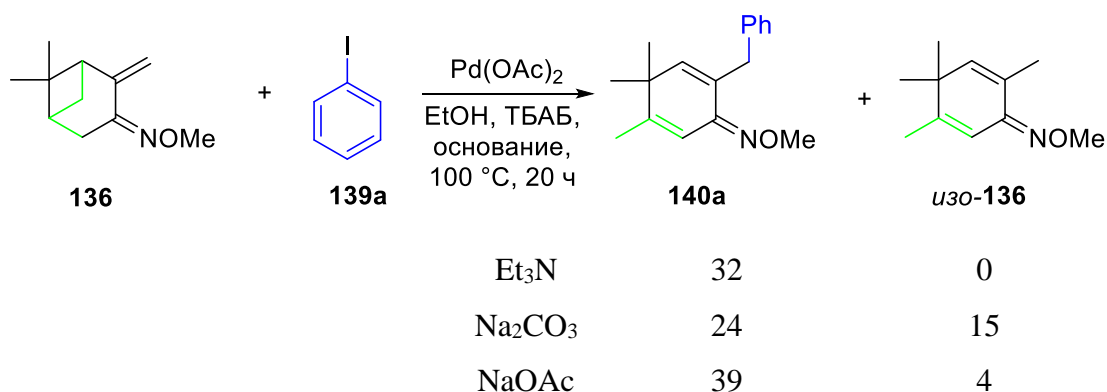


Схема 63

Таблица 17. Оценка влияния основания на модельную реакцию.

Основание	Выход 140a , %	Выход <i>изо</i> - 136 , %	Выход Ph-Ph, %
NEt ₃	32	0	9
EtN(<i>i</i> -Pr) ₂	20	2	9
Пиридин	0	-	-
DABCO	12	0	84
ДБУ	12	-	85
Na ₂ CO ₃	24	15	4
NaOAc	39	4	6

Для улучшения растворимости NaOAc в EtOH в качестве дополнительного растворителя использовали воду. Наилучший выход **140a** (44 %) был получен в смеси растворителей EtOH:H₂O

= 9:1. Дальнейшие эксперименты показали, что чем выше содержание воды, тем больше образуется побочного продукта *изо-136*.

Увеличение температуры реакции со 100 до 130 °C приводило к деструкции исходного оксима. Однако при увеличении времени реакции до 72 ч при температуре 100 °C удалось получить продукт **140a** с выходом 62 %. Важно отметить, что дальнейшее увеличение времени реакции становится неэффективным. Это говорит о том, что катализатор теряет свою активную форму в ходе реакции. Для того, чтобы обеспечить присутствие активной формы катализатора в реакционной смеси, решили разделить загрузку катализатора и ТБАБ на 3 порции. Мы добавляли по 1.5 мол. % Pd(OAc)₂ и 0.33 экв. ТБАБ в EtOH каждые 24 ч. Таким образом, удалось получить **140a** с выходом 74 %.

Опираясь на оптимизированные реакционные условия для модельной реакции, синтезировали ряд соединений **140**, содержащих замещенный ароматический фрагмент (Схема 64).

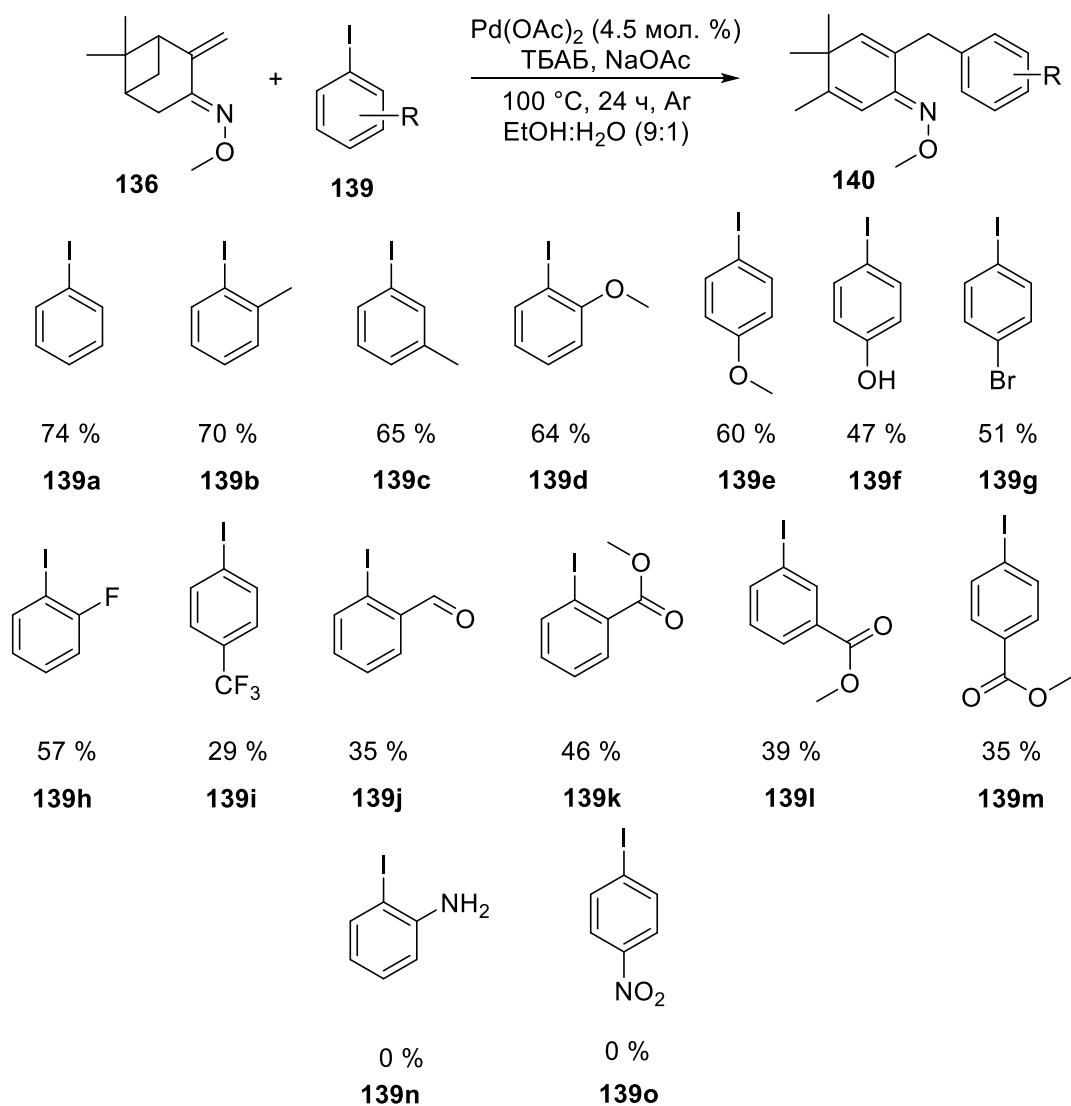


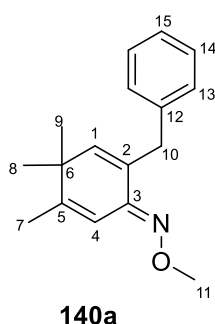
Схема 64

В случае арилиодидов с электронодонорными заместителями удалось выделить продукты с высокими выходами 50–70 %. В случае 4-иодфенола **140f** содержание продукта составило 47 %. Возможно, это связано с тем, что гидроксигруппа незащищена. Данная гидроксильная группа может выступать в качестве нуклеофила и замещать иод с образованием полиэфиров. Продукты **140g-m** реакций арилиодидов с электроноакцепторными заместителями выделены с хорошими и умеренными выходами. Положение заместителя в иодбензоле не сильно влияет на выходы продуктов. Реакция 1-бром-4-иодбензола протекала селективно по связи Ar-I, выход продукта **140g** составил 51 %. Однако, в случае 2-амино- и 4-нитро-замещенных арилиодидов продукты не были получены. Другие арилгалогены (Ph-Br, Ph-Cl) не активны в данных реакционных условиях.

2.2.3.2 Строение арилированных эфиров оксимов

Строение соединений **140** установлено из анализа молекулярных спектров (спектроскопии ЯМР ^{13}C и ^1H , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии).

Варьирование заместителей в ароматическом кольце ароматического фрагмента не сильно влияло на значения химических сдвигов циклогексадиенового ядра. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **140** наблюдался характерный набор сигналов данного фрагмента. Так в спектре ЯМР ^1H соединения **140a** синглет при 1.08 м.д. соответствует двум магнитно эквивалентным метильным группам Н-8 и Н-9; дублет метильной группы Н-7 при 1.87 м.д. с константой 1.4 Гц на Н-4; синглет при 3.87 м.д. соответствует Н-11 метокси группы; квартет при 6.61 м.д. соответствует алкеновому атому водорода Н-4 ($J = 1.4$ Гц). Единственный сигнал, у которого меняется химический сдвиг, когда в арилиодиде появляется заместитель, отличный от Н и F, – это триплет Н-1 ($J = 1.2$ Гц). В спектре ЯМР ^{13}C для соединения **140a** наблюдаются сигналы метильных групп при 26.95 м.д. С-8,9 и 61.67 м.д. С-11; сигналы четвертичных атомов углерода С-6, С-2 и С-3 и при 38.87, 130.37 и 148.92 м.д. После раскрытия четырёхчленного цикла изменилась гибридизация углеродных атомов С-1, С-4 и С-5 с sp^3 на sp^2 и появились характерные сигналы алкеновых атомов углерода при 142.14, 112.32 и 153.04 м.д., соответственно. Появился сигнал метильной группы при 18.86 м.д., соответствующий С-7.



Для соединения **140f** был выращен монокристалл и выполнен РСА (Рисунок 11), который подтвердил установленное по спектральным данным строение и позволил с большей уверенностью полагать, что все синтезированные соединения **140a-m** принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду.

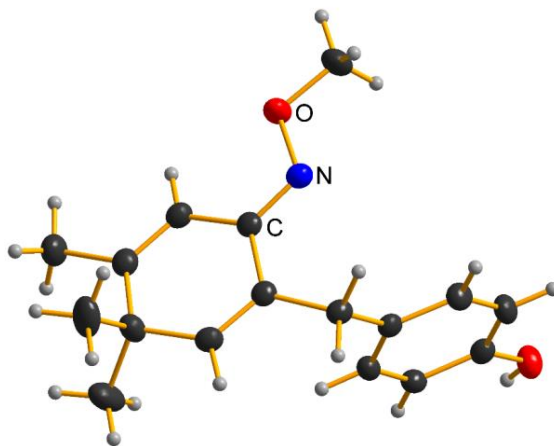


Рисунок 11. Молекулярная структура соединения **140f**.

2.2.3.3 Механизм реакции кросс-сочетания метилового эфира оксима пинокарвона с арилиодидами

Механизм каталитического арилирования эфира оксима пинокарвона был исследован с использованием ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) (данные по ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения получены сотрудниками Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН к.х.н. Е.С. Дегтяревой и к.х.н. Ю.В. Бурькиной, возглавляемой академиком РАН В.П. Ананиковым). Для того, чтобы определить к чему координируется Pd к эфиру оксима или арилиодиду, увеличили количество $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до 20 мол. %. При мониторинге реакционной смеси, полученной с участием иодбензола **139a**, никаких изменений химических сдвигов оксима и арилиодида в ЯМР ^1H спектре не наблюдали. Важно отметить, что произошло активное выпадение осадка черного цвета. Эксперимент показал, что использование высоких загрузок палладия недопустимо для исследуемого процесса, таким образом, все дальнейшие исследования проводились с загрузкой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до 5 мол. %. Поэтому дальнейшие механистические исследования реакции были выполнены с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-MS) и тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS), что позволило исследовать реакционную смесь с низким содержанием палладия и обнаруживать Pd-содержащие промежуточные соединения в ходе реакции.

Взаимодействие соединений **136** и **139k** с использованием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мол. %) и NaOAc (1 экв.) в EtOH было выбрано в качестве модели для масс-спектрометрического исследования ESI-MS. На первом этапе каталитическую систему смешали с исходными субстратами: (А)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ с **136** и (В) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ с **139k**, и записали масс-спектры (Рисунок 12А и В соответственно). В растворах **А** и **В** было обнаружено большое количество Pd-содержащих ионов. После этого зарегистрировали масс-спектр свежеприготовленной реакционной смеси **136** и **139k** с $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$, в котором был обнаружен новый набор Pd-содержащих сигналов (Рисунок 12С). Отсутствие комплексов Pd – арилиодид **139k** (зеленый цвет линий, Рисунок 12В) и сохранение некоторых комплексов Pd с оксимом **136** (оранжевый цвет линий, Рисунок 12А) подтверждает предположение о более сильном взаимодействии Pd с оксимом, чем с ArI **139k**. Соответствующие сигналы были интерпретированы как ионы $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2]^+$ ($[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{MeO}]^+$, $[\text{M}+\text{OAc}-\text{CH}_3]^+$, $[\text{M}+\text{EtO}]^+$) (Таблица 18). *O*-метиловому эфиру оксима пинокарвона соответствует брутто-формула $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($m/z = 179.13$), остатку молекулы арилиодида без иода – $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2$ ($m/z = 179.13$), продукту – $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ($m/z = 313.16$).

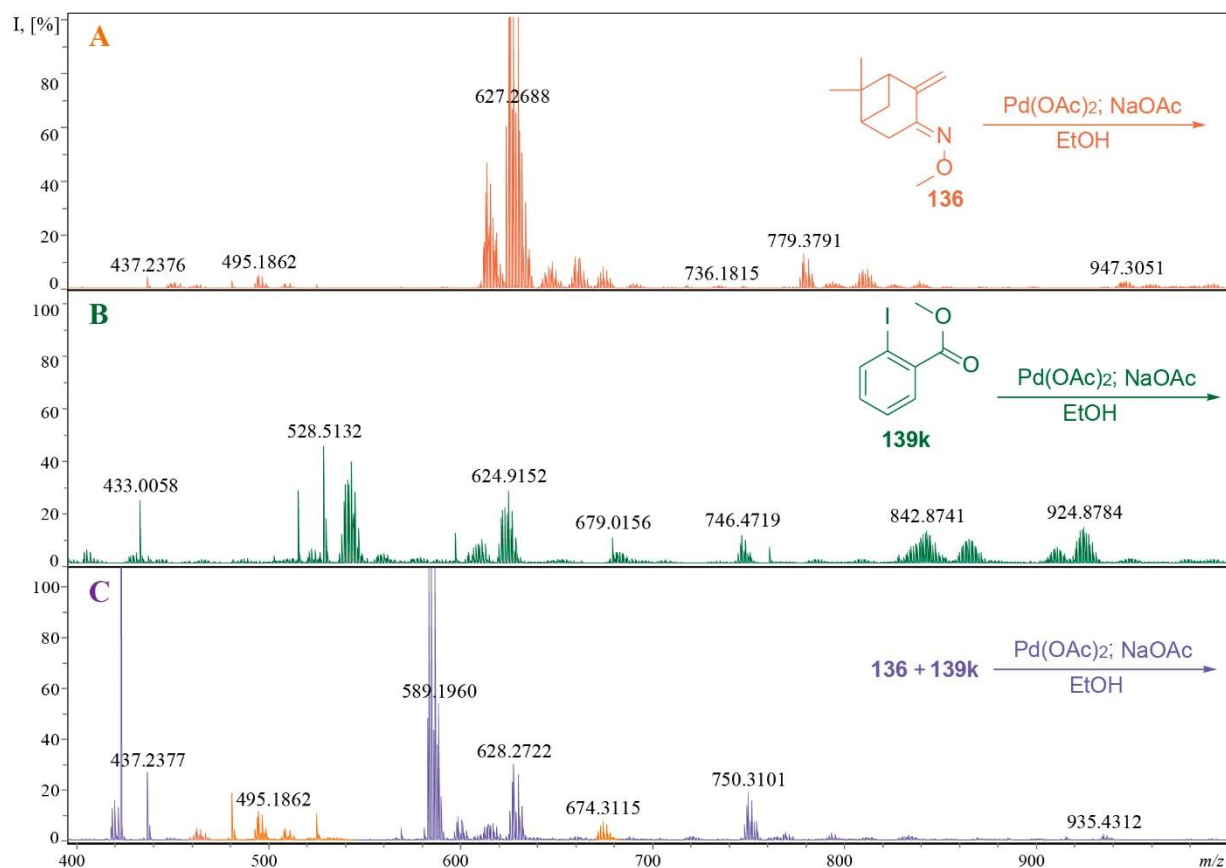


Рисунок 12. Масс-спектры высокого разрешения (ESI-MS): (А) Спектр оксима **136** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ в EtOH. (В) Спектр арилиодида **139k** с $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ в EtOH. (С) Спектр оксима **136** с арилиодидом **139k** в каталитической системе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ в EtOH.

Среди новых комплексов (фиолетовый цвет линий на рисунке 12С) были обнаружены ионы, соответствующие взаимодействию Pd с одной или двумя молекулами **136** и с одной арильной группой **139k**: $m/z = 420.07$, что соответствует $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$ и $m/z = 585.19$, 599.21 , что соответствует комплексам $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$ (Таблица 18).

Чтобы получить дополнительную информацию о структуре интермедиатов, был применен метод тандемной масс-спектрометрии ESI-MS/MS. Комплекс $m/z = 585.19$ был выбран для эксперимента ESI-MS/MS методом диссоциации, индуцированной столкновениями (CID). Выбранное значение энергии столкновения составляло 25 эВ. В масс-спектре были обнаружены сигналы, соответствующие потере **136**, C_6H_4COOMe и Me.

Зная о составе возможных комплексов палладия, мы проанализировали модельную реакцию между **136** и **139k** в EtOH с использованием каталитической системы $Pd(OAc)_2/NaOAc/$ ТБАБ с помощью ESI-(+)MS. Несмотря на высокую интенсивность сигнала, соответствующего ТБАБ-комплексам, были обнаружены Pd-содержащие ионы: $m/z = 420.0769, 495.1843, 585.1944$, содержащие $Pd(C_{11}H_{17}NO)_{1-2}(C_6H_4COOMe)_{0-1}$.

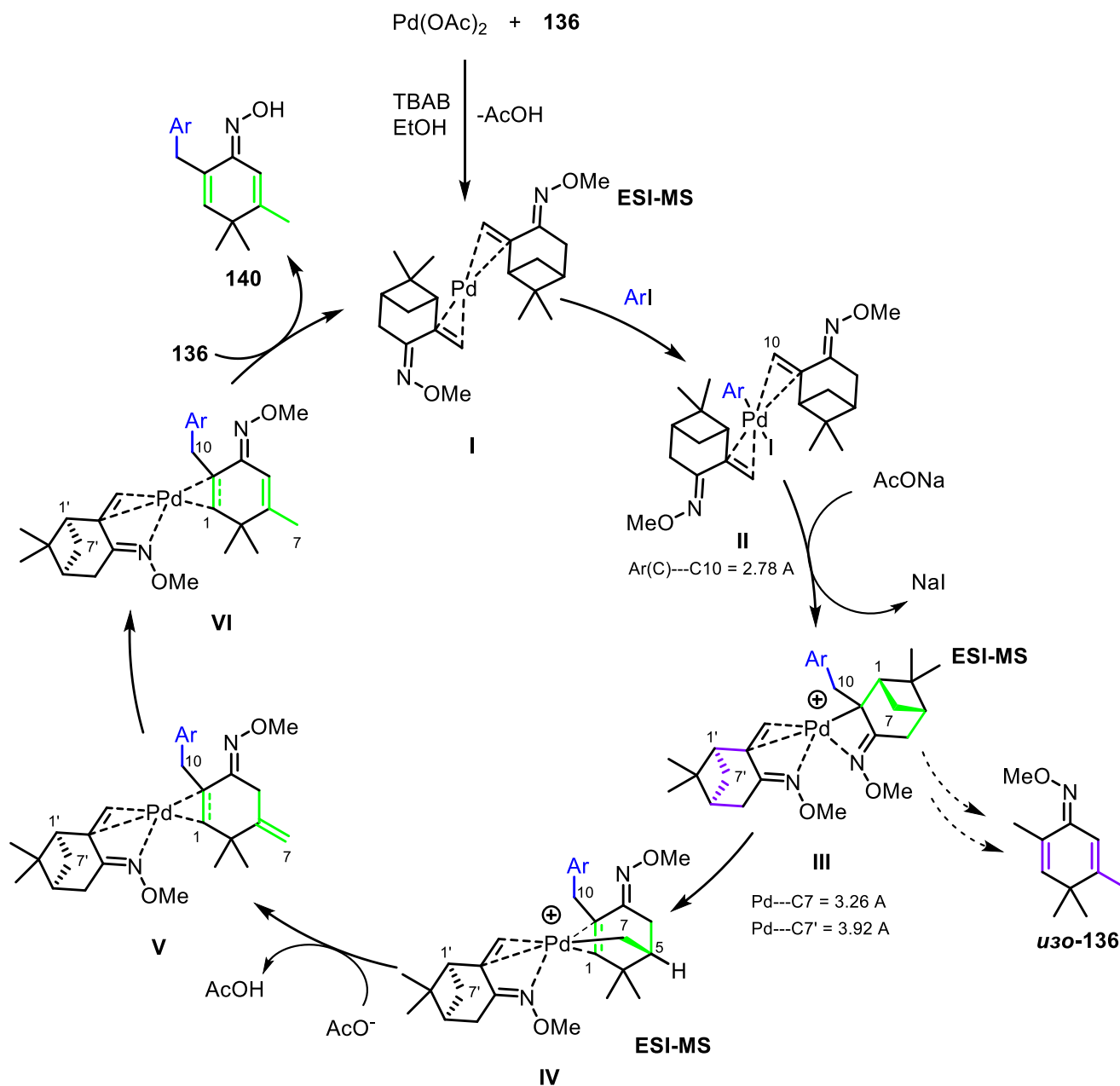
Таким образом, масс-спектрометрические исследования показали, что в системе $Pd(OAc)_2 - ArI - O$ -метоксиоксим (**136**) образуются частицы следующего состава:

Таблица 18. Ионы, зарегистрированные в масс-спектрах.

Брутто-формула	m/z
$[Pd(C_{11}H_{17}NO)_2]^+ = [M]^+$	464.16
$[M+MeO]^+$	495.18
$[M+OAc-CH_3]^+$	538.20
$[M+EtO]^+$	509.19
$[Pd(C_{11}H_{17}NO)(C_6H_4COOMe)]^+$	420.07
$[Pd(C_{11}H_{17}NO)_2(C_6H_4COOMe)]^+$	599.21
$[Pd(C_{29}H_{39}N_2O_4)]^+$	585.19

С учётом данных изучения реакционных смесей методами масс-спектрометрии и с использованием квантово-химических расчетов предложена следующая схема механизма реакции (Схема 65). На первой стадии $Pd(OAc)_2$ восстанавливается до Pd(0) в среде EtOH/вода. Важно отметить, что эта стадия требует значительного избытка ТБАБ, чтобы избежать агломерации Pd(0). Далее Pd(0) координируется к двум молекулам *O*-метилового эфира оксима с образованием димерного комплекса **I**. Затем происходит окислительное присоединение ArI к комплексу **I** с образованием интермедиата **II**. На следующей стадии осуществляется перегруппировка с переносом фенильной группы с атома Pd на атом C10 пинанового фрагмента с образованием интермедиата **III**. Мы полагаем, что NaOAc играет свою роль не только во время восстановительного элиминирования иода, но он необходим для дополнительного обмена иода на ацетат с образованием растворимых кластеров палладия и для увеличения скорости перехода от интермедиата **II** в **III**.

Структура **III** характеризуется различными расстояниями от атома Pd до атомов C7 и C7' разных пинановых фрагментов. Если атом Pd внедряется в ближайшую в пространстве связь C1-C7 с образованием связей C1-Pd и C7-Pd, то это ведёт к структуре **IV** и, в конечном счёте, к продукту **140**. Если же перенос атома Pd происходит на атом C7', то образуется изомеризованный оксим *изо*-**136**.



Под действием ацетат-аниона катионный комплекс **IV** подвергается депротонированию и перегруппировке в нейтральный комплекс **V**. Комплексы **III**, **IV** и **V** стабилизируются дополнительной координацией Pd с атомом азота метилоксимной группы второй молекулы **136**, которая может служить лигандом. Возможность превращения **III** → **IV** → **V** оценивалась квантово-химическими расчетами (Рисунок 13). Для ускорения расчетов фрагменты одной

молекулы **136** были усечены. В результате внедрение палладия в терпеновый мостик происходит через небольшой активационный барьер ($\Delta G \neq (\text{IIIa} \rightarrow \text{IIIa-TS}) = 14,8$ ккал / моль). Еще более выгодна стадия депротонирования, протекающая под действием ацетата ($\Delta G \neq (\text{IVa} \rightarrow \text{IVa-TS}) = 10,2$ ккал / моль).

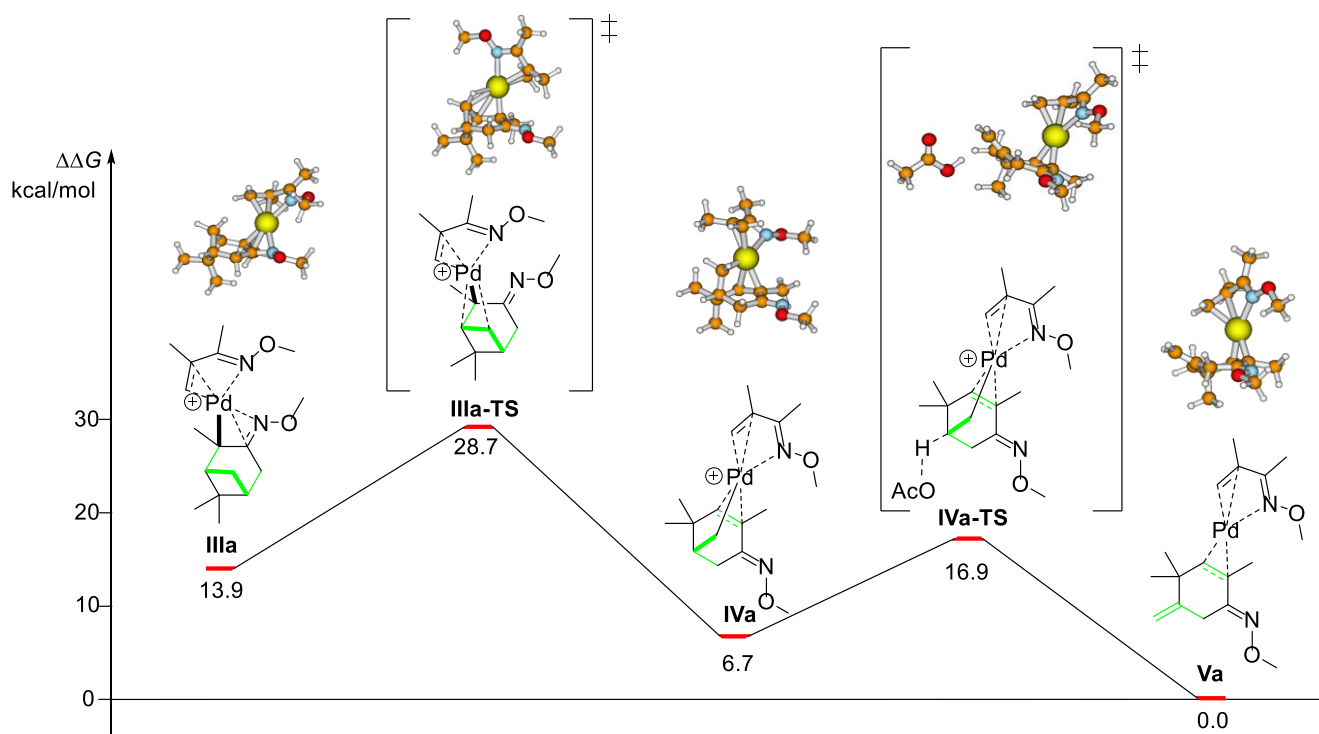


Рисунок 13. Профиль свободной энергии для стадий внедрения (**III** \rightarrow **IV**) и депротонирования (**IV** \rightarrow **V**) с оптимизированными структурами комплексов и переходных состояний. Молекулы комплексов были упрощены с сохранением геометрии координационных центров (**IIIa**, **IVa** и **Va** соответственно). Уровни энергии включают влияние растворителя EtOH.

Каталитический цикл замыкается после восстановительного элиминирования молекулы продукта **140** из интермедиата **V** или **VI**, которое происходит за счет координации новой молекулы субстрата **136**, тем самым регенерируя катализатор Pd(0) (**I**).

Переход из структуры **III** в **IV** с миграцией атома палладия, ответственный за необычную перегруппировку пинанового остова, показан на схеме 66. Первичным продуктом депротонирования является вещество с 1,1-дизамещённой двойной связью, которое в ходе реакции должно превращаться в продукт с трёхзамещённой двойной связью, структура которого надёжно установлена. Такая изомеризация возможна либо на стадии Pd-комплекса, либо уже после лигандного обмена, но в обоих случаях обе стадии дают выигрыш в энергии:

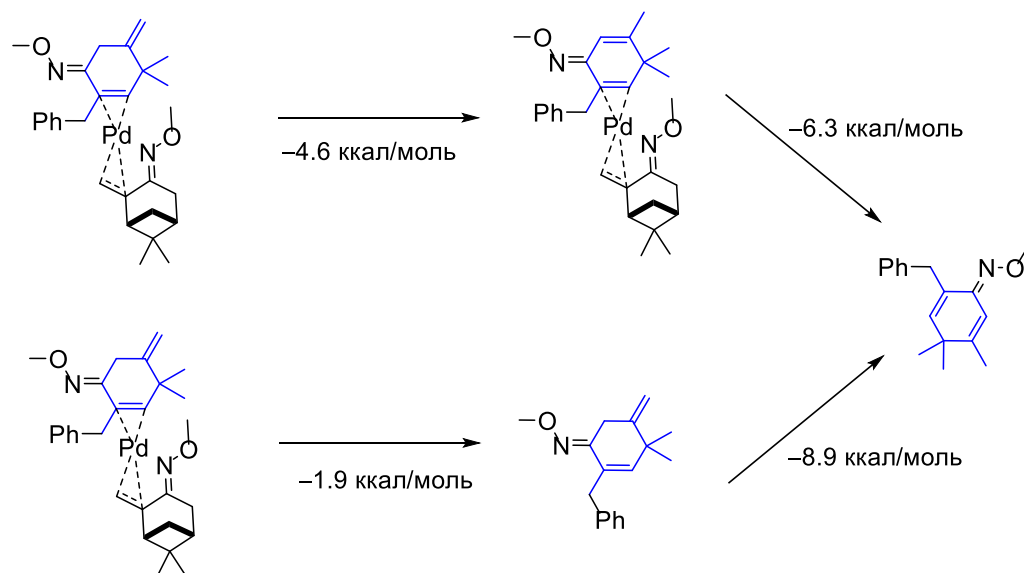


Схема 66

Предполагаемый механизм не противоречит расчётным данным изменения свободной энергии системы при движении по каталитическому циклу (Рисунок 14):

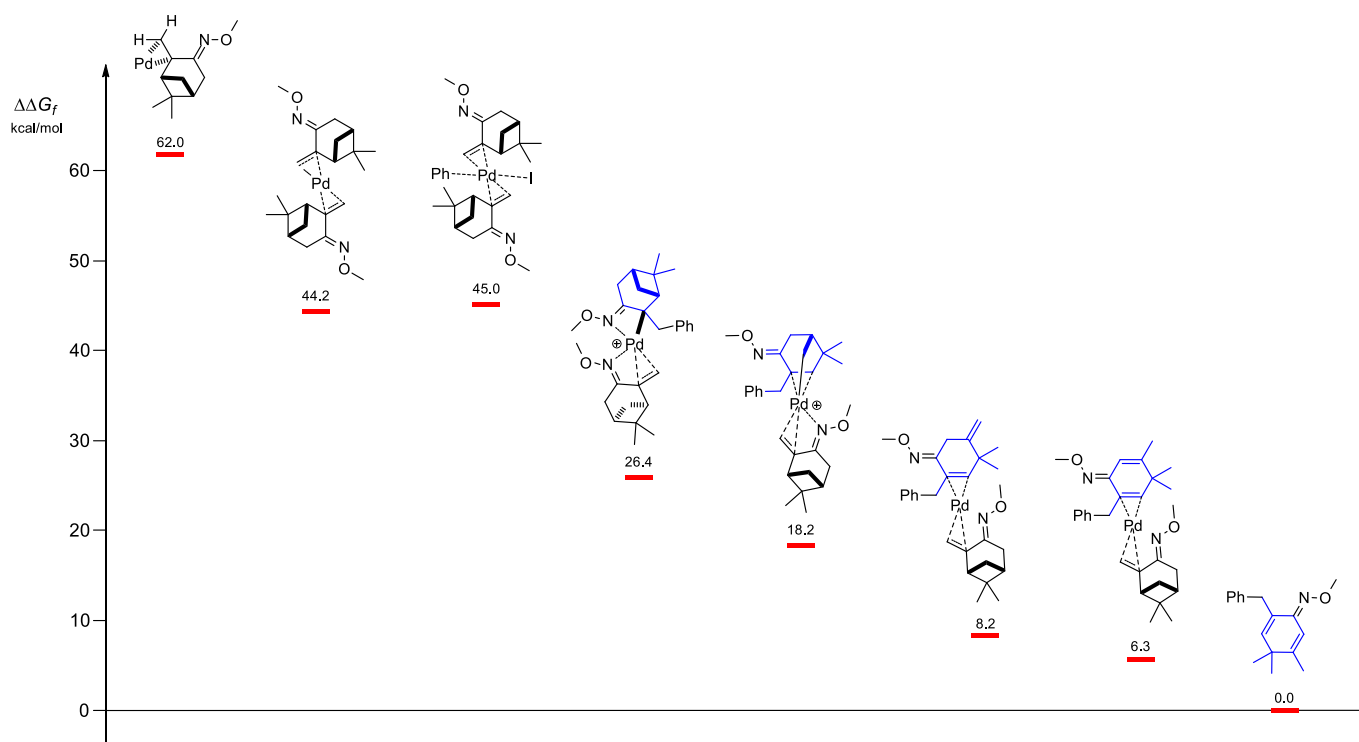


Рисунок 14. Оценка изменения свободной энергии Гиббса при движении по каталитическому циклу.

2.3 Синтез хиральных *спиро*-дипинодiazофлуоренов

Производные 4,5-диазафлуорена представляют интерес как перспективные лиганды для каталитических реакций [94, 95], флуоресцентные хемосенсоры [96], световые молекулярные двигатели [97] и биологически активные соединения [98]. Несмотря на широкое использование 4,5-диазафлуореновых производных, незаслуженно мало внимания уделено их хиральным аналогам [99, 100]. Поэтому представлял интерес синтез и изучение свойств данных соединений.

2.3.1 Синтез ряда дипинодiazофлуоренов

Известно превращение, когда незамещённый диазафлуоренон реагирует с фенолами и нафтолами в стехиометрическом соотношении 1:2 при катализе трифторметансульфокислотой с образованием продуктов *спиро*-архитектуры, содержащих ксантеновый и диазафлуореновый фрагменты [62]. В этой же работе обсуждается механизм реакции, представляющий собой каскад катионидных превращений. Данный метод позволяет конструировать ароматические донорно-акцепторные *спиро*-связанные системы, чья способность участвовать в фотоиндуцированном переносе электронов и другие необычные физико-химические свойства вызывают интерес исследователей по всему миру [101].

В данной работе хиральный диазафлуоренон **141** вводили в реакцию с избытком фенола или нафтола в присутствии избытка трифторметансульфокислоты и *n*-хлорбромбензола в качестве растворителя. При этом были получены *спиро*-продукты **142** стехиометрии 1:2 (Схема 67).

Наилучшие выходы продуктов *спиро*циклизации получены для 1-нафтола (**142d** 90 %) и резорцина (**142c** 75 %) Гидрохинон давал продукт с хорошим выходом (**142b** 50 %), незамещённый фенол и 1,6-дигидроксинафталин – с умеренными выходами (18 и 30 % соответственно). Не удалось найти желаемого продукта в реакционных смесях с пирокатехином, гваяколом, *O*-метилгидрохиноном, флюороглюцином, 1,1'-бинафтолом и 8-гидроксихинолином. Таким образом, хороший выход получен в реакциях с умеренно π -избыточными ароматическими системами.

2.3.2 Строение дипинодiazофлуоренов

Для соединения **142c** в группе рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН получены данные его кристаллической структуры (Рисунок 15).

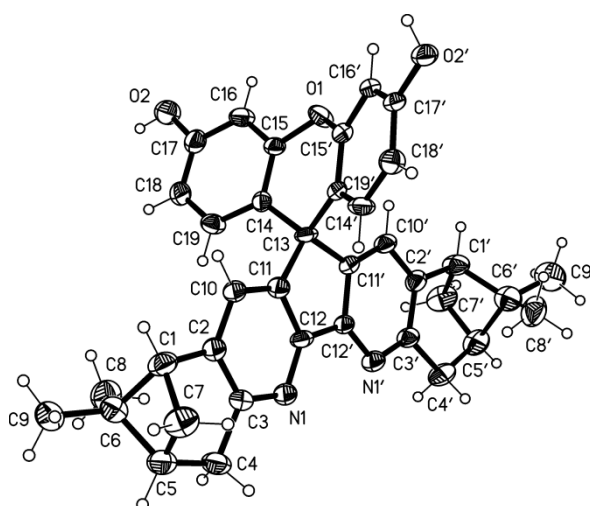
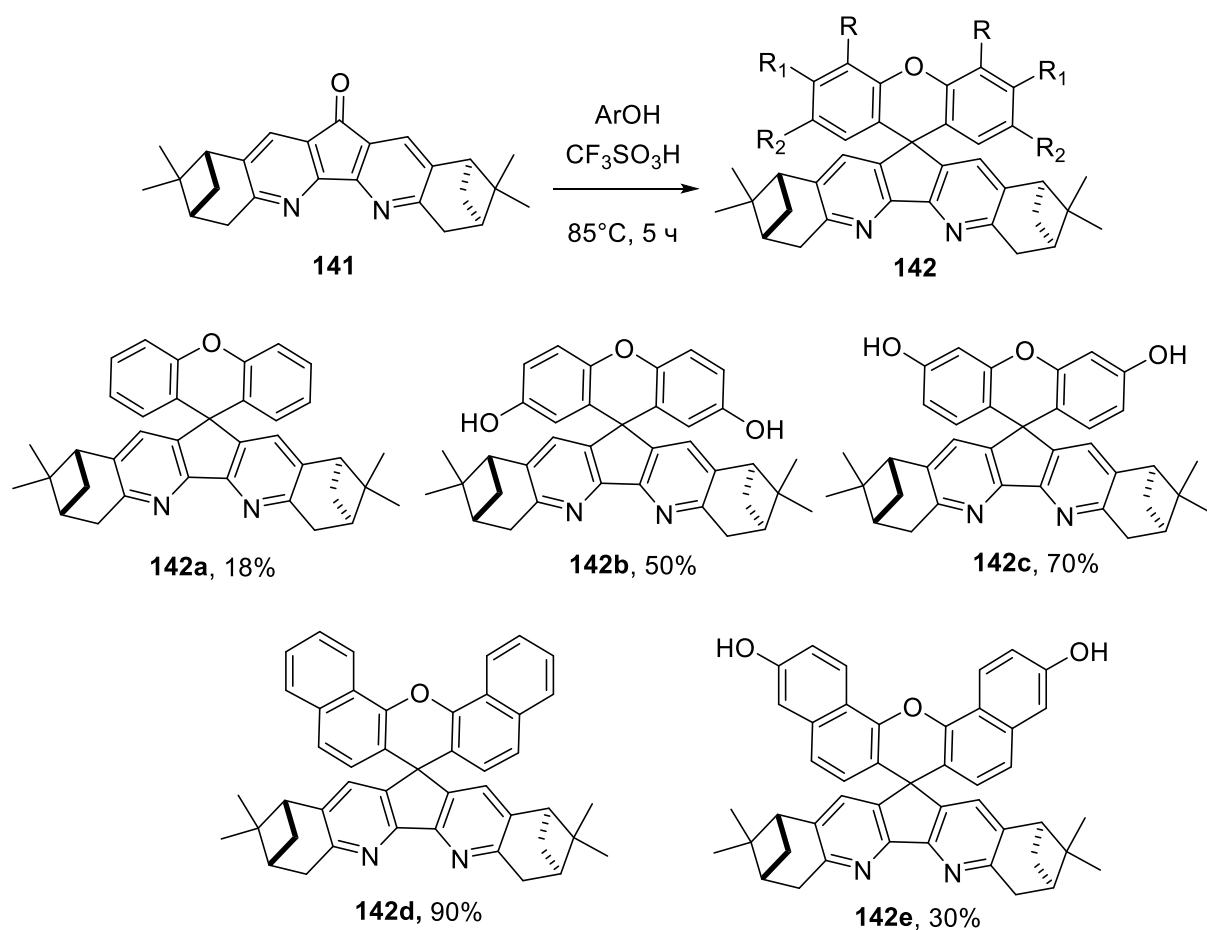


Рисунок 15. Молекулярная структура и нумерация атомов соединения **142с**.

Синтезированные молекулы имеют формальную симметрию C_2 с поворотной осью, проходящей через середину связи C12-C12', атом C13 и ксантеновый атом O. Именно этим объясняется "половинный" набор сигналов в спектрах ЯМР. Самой устойчивой формой ксантенового фрагмента является изогнутая форма (как в данных PCA). В растворе существует быстрый в шкале времени ЯМР вырожденный обмен двух тождественных изогнутых форм (Рисунок 16). В результате такого обмена фрагменты C1-C2-C3-C4- и C1'-C2'-C3'-C4'- становятся

идентичными. Сравнение спектров ЯМР соединения **142c** (для которого есть данные РСА) со спектрами остальных продуктов позволяет заключить, что все они имеют одинаковую спироциклическую конструкцию. Подтверждением этому являются практически идентичные спектральные параметры диазафлуоренового фрагмента и наличие во всех соединениях четвертичного sp^3 -гибридного атома углерода C-13 (в спектрах ЯМР ^{13}C – малоинтенсивный сигнал в области 48.3-51.1 м.д.).

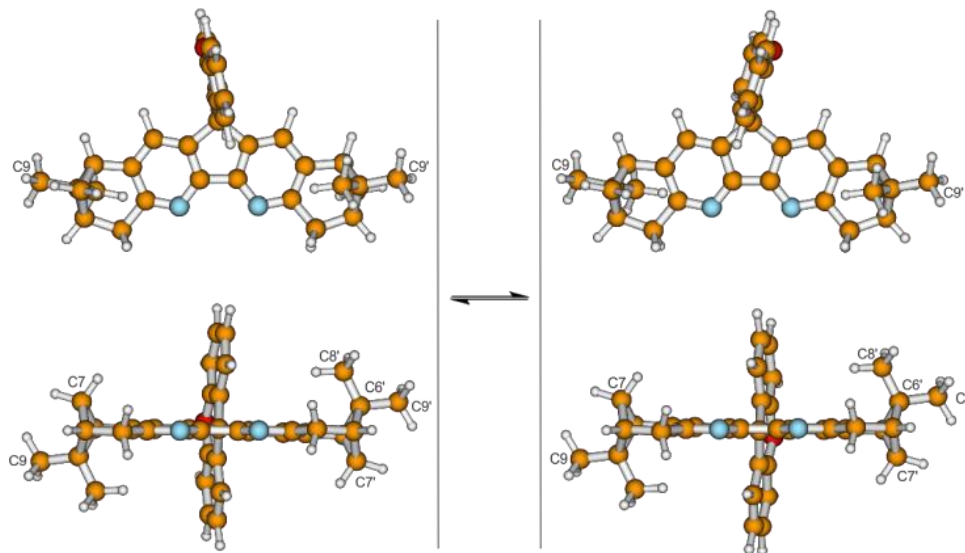
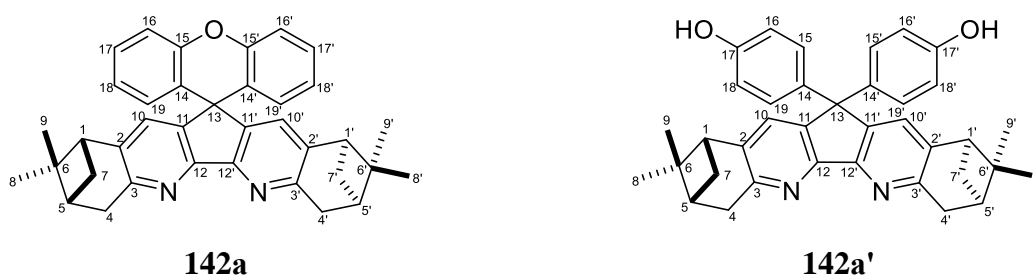
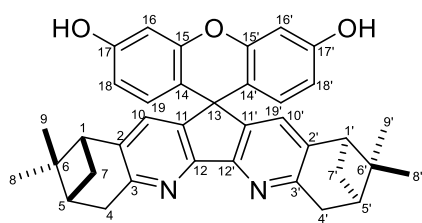
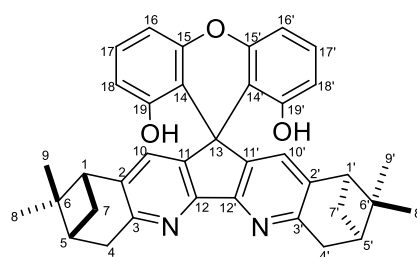


Рисунок 16. Предполагаемый обменный процесс в растворе соединения **142c**. Геометрия оптимизирована методом DFT.

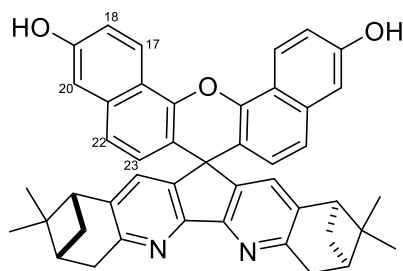
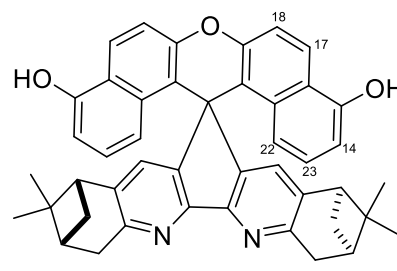
В спектре ЯМР 1H соединения **142a** наблюдаются три мультиплета соответствующие H-18, H-16 и H-17,19 при 6.45 м.д., 6.79 м.д. и 7.19 м.д. Если бы при взаимодействии с фенолом мы получили альтернативную структуру **142a'**, то в 1H спектре наблюдали бы два дублета в виде АВ-системы. Помимо этого, в ИК-спектрах удалось бы зарегистрировать гидроксильную группу. Возможно, нам удалось получить структуру **142a'**, но не удалось выделить в виду её высокой полярности. Этим можно объяснить умеренный выход полученного соединения **142a**.



В спектре ЯМР 1H соединения **142c** наблюдаются следующие сигналы: дублет при 6.08 м.д. ($J = 8.6$ Гц) соответствует H-16; дублет дублетов при 6.29 м.д. ($J = 8.6$ и 2.5 Гц) атому H-18; дублет при 6.58 м.д. ($J = 2.4$ Гц) соответствует H-19. В случае образования соединения **142c'** для H-16 и H-18 наблюдали бы дублеты, а для H-17 триплет. Из-за стерического эффекта данное соединение скорее всего не образуется, что согласуется с высоким выходом продукта **142c**.

**142c****142c'**

Строение соединения **142e** соответствует электрофильному замещению в β -положении 1,6-дигидроксинафталина. Это подтверждает следующий набор сигналов в спектре ЯМР ^1H : дублеты при 6.42 м.д. ($J = 8.7$ Гц) и 7.11 м.д. ($J = 8.7$ Гц) соответствующие Н-23 и Н-22; дублет при 7.25 м.д. ($J = 2.2$ Гц) соответствующий Н-20; дублет дублетов при 7.52 м.д. с константами $J = 9.0$ и 2.2 Гц для Н-18; дублет при 8.76 м.д. ($J = 9.0$ Гц) соответствующий Н-17. В случае образования соединения **142e** будет наблюдаться другая мультиплетность сигналов (Н-23 должен быть триплетом).

**142e****142e'**

2.3.3 Фотолюминесцентные свойства дипинодизаофлуоренов

Растворы всех полученных веществ обладают фотолюминесценцией. Общий их вид почти не меняется при варьировании ксантеновой части и представляет собой широкую полосу в области 360-370 нм. На рисунке 17 приведён спектр возбуждения и люминесценции вещества **142e** в CHCl_3 .

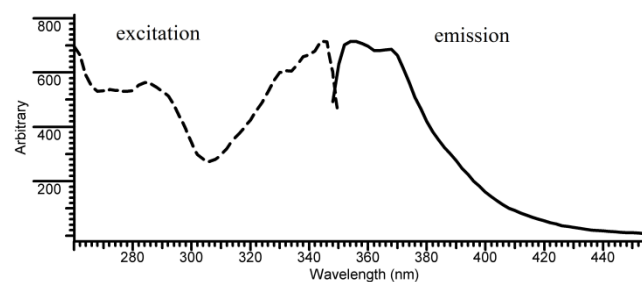


Рисунок 17. Спектр фотолюминесценции вещества **142e** в хлороформе. Спектр возбуждения показан пунктиром.

Полученные вещества представляют собой в твердом состоянии сольваты с CHCl_3 (по данным РСА для **142c** и спектров ЯМР, записанных без CDCl_3), которые быстро разрушаются на воздухе (кристаллы после удаления маточного раствора мутнеют и растрескиваются на воздухе).

Таким образом, нами получена серия хиральных *спиро*-диазафлуоренов, обладающих фиолетовой фотолюминесценцией в растворе.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектрально-аналитические методы

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записывали на приборах фирмы «Bruker» AV-300 (300.1, 75.5 и 282.4 МГц для ^1H , ^{13}C и ^{19}F соответственно) и AV-400 (400.1 и 100.6 МГц для ^1H и ^{13}C), DRX-500 (500.1, 125.8 и 470.4 МГц для ^1H , ^{13}C и ^{19}F соответственно) и AV-600 (600.3 и 150.95 МГц для ^1H и ^{13}C соответственно). Химические сдвиги (δ) для ядер ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно ТМС, сигналы растворителей использованы, как внутренние стандарты ($\delta_{\text{H}} = 2.05$ м.д., $\delta_{\text{C}} = 29.8$ и 206.3 м.д. для $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $\delta_{\text{H}} = 2.50$ м.д., $\delta_{\text{C}} = 39.5$ м.д. для ДМСО- d_6 , $\delta_{\text{H}} = 7.26$ м.д., $\delta_{\text{C}} = 77.2$ м.д. для CDCl_3), внешний стандарт для ядра ^{19}F – C_6F_6 ($\delta_{\text{F}} = -162.9$ м.д.). Температуры плавления определяли на приборе Mettler Toledo FP900 Thermosystem методом дифференциальной сканирующей калориметрии. ИК спектры регистрировали на приборе Vector-22, образцы готовились методом прессованной таблетки с KBr (0.25%). УФ спектры регистрировали на приборе Cary 5000 в EtOH. Очистку соединений **140b-i** от примесей проводили на полупрепаративном ВЭЖХ Agilent Technologies 1100 Series с диодно-матричным детектором на колонке C8 (4,6×250 мм, 5.0 мкм) в смеси MeOH:H₂O в качестве элюента со скоростью подвижной фазы 1,2 мл/мин и УФ-детектированием при 260 нм. Элементный анализ для атомов C, H, N проводился на приборе Euro EA 3000, атом F определяли методом спектрофотометрии. Спектры флуоресценции измеряли на флуоресцентном спектрофотометре «Varian Cary Eclipse». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «PolAAR 3005». Рентгеноструктурные исследования проводили на монокристалльном дифрактометре Bruker D8 Venture, используя Mo- K_{α} излучение ($\lambda=0.71073\text{Å}$). Точную массу молекулярного иона определяли методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Scientific DFS с ионизацией электронным ударом (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Мониторинг реакционных смесей для установления механизма палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания оксима пинокарвона с арилиодидами осуществлялся с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) на масс-спектрометре «Bruker solarix XR FT/ICR», оснащенном сверхпроводящим магнитом 15 Тл, ячейкой анализатора «Paracell» и электроспреем при атмосферном давлении (ИЭР, ESI). Измерения проводили в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс m/z 300–2500 Да. В качестве внешнего калибранта использовали свежеприготовленный раствор трифлата натрия (0.1 мг/мл). Анализируемый этанольный раствор вводили со скоростью 2 мкл/мин. В качестве газа-распылителя (2 бар) и газаносителя (8.0 л/мин, 275 °C) применяли азот.

Квантово-химические расчеты методом функционала плотности выполнены с использованием пакета ORCA (ver. 4.1.0). Гибридный обменно-корреляционный функционал

PBE0 выбран потому, что он дает хорошие результаты в расчетах гетероатомных производных терпенов. Расчеты проведены в следующих базисных наборах: aug-cc-pVDZ, def2-TZVP с использованием вспомогательного базиса def2/J, def2-ECP и коррекцией дисперсии в рамках схемы D3BJ. Влияние растворителя учитывалось с использованием модели PCM. Для ускорения расчетов применена аппроксимация RIJCOSX. Параметры экранирования в расчетах химических сдвигов вычислены с использованием калибровочноинвариантных атомных орбиталей (Gauge Including Atomic Orbitals – GIAOs).

Эксперименты с использованием микроволнового излучения проводили в реакторе «Discover System S-Class (CEM corp., USA)».

Хроматографические методы

Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на пластинах Sorbfil (алюминиевая фольга с закреплённым слоем силикагеля и УФ-индикатором). Для визуализации использовались следующие растворы:

а) реагент Драгендорфа (в 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0,85 г основного нитрата висмута и прибавляют 40 мл воды, к этой жидкости прибавляют раствор 8 г иодида калия в 20 мл воды), промакивание пластины в небольшой порции раствора

б) раствор хлорного железа (10 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + 100 мл 95%-ного EtOH), опрыскивание пластины с последующим нагревом до 100-150 °С

в) раствор нингидрина (0.5 г нингидрина + 3 мл ледяной AcOH + 100 мл 95%-ного EtOH).

Для адсорбционной колоночной хроматографии использовали силикагель с размером частиц 50–160 мкм производства ООО «ИМИД».

Реактивы и материалы

Все растворители (тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, MeCN, EtOAc, MeOH, изопропиловый спирт, 95%-водный EtOH, пиридин, ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксан, петролейный эфир т. кип. 40-70 °С (далее везде «петролейный эфир»), бензол, толуол, *n*-ксилол, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , НМП использовали свежеперегнанными.

Неорганические вещества (натрий металлический, едкий натр, хлорид натрия, сульфат натрия безводный, карбонат калия безводный, хлорид кальция безводный, хлорид железа (III) шестиводный (все – РЕАХИМ), карбонат цезия безводный, ацетат калия безводный, ацетат натрия безводный, ортофосфат калия безводный, ацетат меди, бромид меди (II), хлорид меди (II), диметилсульфат, тетрабутиламмоний гидросульфат, аммония пероксидисульфат, трифлат цинка, иодид калия, хлорид лития, хлорид никеля (II), ацетат никеля (II), нитрат серебра (I) (все Sigma Aldrich), концентрированный 25%-ный водный раствор аммиака, концентрированную 35-38%-ную соляную кислоту, концентрированную 98%-ную серную кислоту квалификации «ч», «ч.д.а.», «х.ч.») использовали без дополнительной очистки.

Коммерчески доступные органические реагенты – гидразингидрат («х.ч.»), фенилгидразин гидрохлорид (РЕАХИМ), 2,6-диметилфенилгидразин гидрохлорид (РЕАХИМ), 2-хлорпиридин (Fluka AG), бис(4-гидразинфенил)метан дигидрохлорид, 1-нафтилгидразин гидрохлорид, (+)-диэтилтарtrat, L(+)-винная кислота (все РЕАХИМ), 2,2'-бипиридин (Panreac), β-циклодекстрин, трис(трифенилфосфин)родия (I) хлорид, 3-гексин, дифенилацетилен, фенилацетилен, 1-фенил-1-бутин, 2-гексин, 1,1-диэтоксид-бут-2-ин, 4-фенил-3-бутин-2-он, этил 3-фенилпропионат, 2-бутин-1-ол, стирол, 1-метил-4-винилбензол, 1-фтор-4-винилбензол, 1-бром-4-винилбензол, 1-хлор-4-винилбензол, 2-винилнафталин, тетрабутиламмоний бромид, иодбензол, 2-иодтолуол, 3-иодтолуол, 2-иоданизол, 4-иоданизол, 4-иодфенол, 1-бром-4-иодбензол, 1-фтор-2-иодбензол, 1-иод-4-иодбензотрифторид, 2-иодбензальдегид, метил 2-иодбензоат, метил 3-иодбензоат, метил 4-иодбензоат, 1-иод-4-нитробензол, 2-иоданилин, фенол, гидрохинон, резорцин, 1-нафтол, диазабициклоундецен, трифенилфосфин, 1,4-бис(дифенилфосфин)бутан (DPPB), 1,2-бис(дифенилфосфин)-этан (DPPE), 1,2-бис(дифенилфосфино)бензол, фенантролин, бипиридин, Ксанфос, 1,4-диарил-1,4-диазадиеп (Ar = 2,4,6-триметилфенил (DD-Mes), 2,6-диизопропилфенил (DD-*i*Pr), 2,6-ди-трет-бутилфенил (DD-*t*Bu)) и бис(имино)аценафтен (BIAN), PdCl₂, PdCl₆(NH₄)₂, PdCl₂·DPPE, PdCl₂·DPPB, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ (все Sigma Aldrich).

Хлористый нитрозил получали по реакции водного раствора нитрита натрия с соляной кислотой и до момента использования хранили в запаянных ампулах.

Синтез хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

(+)-**Пинокарвон (*E*)-оксим (132)**, Т.пл. 124°C (перекристаллизация из петролейного эфира) и $[\alpha]_D^{23} + 14$ (*c* 0.85, CHCl₃) [73], был получен по соответствующей методике нитрозохлорирования-дегидрохлорирования при добавлении раствора NOCl в CH₂Cl₂ (-)-α-пинена с последующей обработкой Et₃N. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ¹H с литературными данными [102].

3-Аминокротононитрил (129) (1:1 смесь *E*- и *Z*-изомеров) были получены светло-желтые кристаллы с выходом 84% в смеси MeCN и петролейного эфира как описано в литературе [75]. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ¹H с литературными данными [103].

2-Гидразинилпиридин (130e). Смесь 2-хлорпиридина (20 мл, 0.212 моль) и гидразингидрата (80 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч при перемешивании. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры с последующим добавлением EtOH (50 мл). После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавляли EtOH (4 × 50 мл) и отгоняли растворитель под вакуумом, для того чтобы убрать остатки исходного гидразинагидрата. Осадок растворяли в диэтиловом эфире (50 мл) и хранили раствор при -18 °C в течение

24 ч. Выпавшие светло-фиолетовые кристаллы отфильтровывали и промывали холодным (-18°C) диэтиловым эфиром (20 мл). Продукт сушили в эксикаторе над P_2O_5 , выход составил 76%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ^1H с литературными данными [104].

Общая методика синтеза 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов

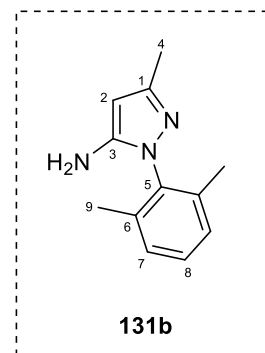
Раствор 3-аминокротонитрила (**129**) (1.15 г, 0.014 моль в изопропанол (6 мл) добавляли по капельно к кипящему раствору соответствующего замещенного гидразина **130** (a, b, d или e) (0.014 моль) в смеси воды (6 мл) и вод. конц. HCl (0.66 мл, 0.0154 моль). Затем добавляли дополнительную порцию вод. конц. HCl (20 мл) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали и обрабатывали вод. 40% KOH (50 мл). Экстрагировали толуолом (3×25 мл). Объединенный органический экстракт осушали над безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Продукты выделяли из реакционной смеси колоночной хроматографией (SiO_2 , EtOAc -петролейный эфир 3:1 v/v).

Синтез ди(4-(5-амино-3-метил-1*H*-пиразолил-1)фенил)метан (**131c**).

Раствор 3-аминокротонитрила (**129**) (0.984 г, 0.012 моль) в изопропанол (6 мл) добавляли по капельно к кипящему раствору бис(4-гидразинилфенил)метан дигидрохлорида (**130c**) (1.37 г, 0.004 моль). Затем добавляли дополнительную порцию вод. конц. HCl (20 мл) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали и обрабатывали вод. 40% KOH (50 мл). Экстрагировали толуолом (3×25 мл). Объединенный органический экстракт осушали над безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Продукты выделяли из реакционной смеси колоночной хроматографией (SiO_2 , EtOAc -петролейный эфир 1:1 v/v).

5-Амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол (131a**)**. Выход 2 г, 86% (лит. [76] 70%). Строение полученного соединения установлено сравнением спектра ЯМР ^1H с литературными данными [76].

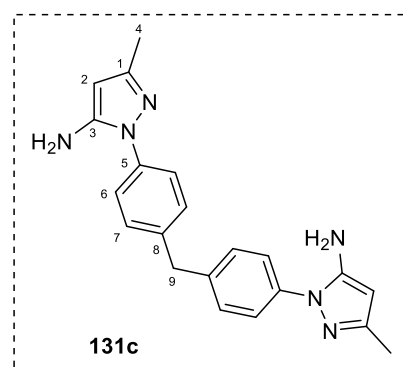
5-Амино-1-(2,6-диметилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол (131b**)**. Выход 1.7 г, 61%. Светло-желтые кристаллы. $R_f = 0.62$ (петролейный эфир: EtOAc 8:1). Т.пл. $100-101^{\circ}\text{C}$ (петролейный эфир). Вычислено (m/z): 201.1261 $[\text{M}]^{+}$, $(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3)^{+}$. Найдено (m/z): 201.1260. ИК спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3405 и 3284 (N-H). УФ (c 9.95×10^{-5} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 263 (2.94), 249 (3.95), 229 (4.29). ЯМР ^1H (400.13 МГц, CDCl_3 – CCl_4 1:1 v/v, δ , м.д.): 2.02 (с, 6H, H-9), 2.16 (с, 3H, H-4), 3.36 (уш.с, $^1J_{15\text{N-H}} = 78.7$, 2H, $-\text{NH}_2$), 5.28 (с, 1H, H-2), 7.06 (м, 2H, H-7), 7.15 (м, 1H, H-8). ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, CDCl_3 – CCl_4 1:1 v/v, δ , м.д.): 14.12



($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.6$ Гц, C-4), 17.47 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 127.5$ Гц, C-9), 88.21 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 172.9$ Гц, C-2), 128.15 (C-7), 129.07 (C-8), 135.64 (C-5), 137.70 (C-6), 145.34 (C-3), 148.63 (C-1).

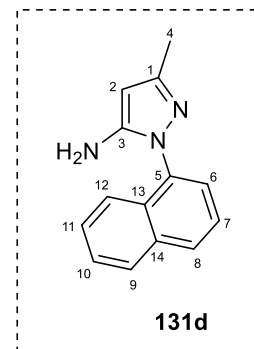
Ди(4-(5-амино-3-метил-1H-пиразолил-1)фенил)метан (131c). Выход 1.5 г, 30%. Светло-желтые кристаллы. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир:EtOAc 7:3).

Т.пл. 194-196°C (петролейный эфир – EtOAc 1:1 v/v). Вычислено (m/z): 358.1901 $[\text{M}]^+$, ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6$) $^+$. Найдено (m/z): 358.1900. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3446, 3396, 3346, 3299 (N–H). УФ (c 1.10×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 251 (4.43). ЯМР ^1H (400.13 МГц, CDCl_3 – CCl_4 1:1 v/v, δ , м.д.): 2.20 (с, 6H, H-4), 3.72 (уш. с, 4H, –NH₂), 4.01 (с, 2H, H-9), 5.41 (с, 2H, H-2), 7.23 (м, 4H, H-7), 7.43 (м, 4H, H-6). ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, CD_3CN , δ , м.д.): 14.08 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 127.2$ Гц, C-4), 41.36 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 128.4$ (C-9), 91.24 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 173.5$ (C-2), 124.42 (C-6), 130.67 (C-7), 138.69 (C-5), 140.70 (C-8), 147.66 (C-3), 149.74 (C-1).

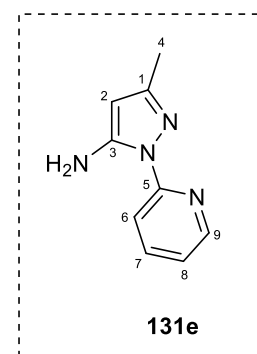


5-Амино-3-метил-1-нафтил-1H-пиразол (131d). Выход 2.9 г, 93%. Вязкое желтое масло.

$R_f = 0.58$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Вычислено (m/z): 223.1104 $[\text{M}]^+$, ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$) $^+$. Найдено (m/z): 223.1098. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3430 и 3300 (N–H). УФ (c 1.00×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 282 (3.84), 222 (4.67). ЯМР ^1H (400.13 МГц, CDCl_3 – CCl_4 1:1 v/v, δ , м.д.): 2.25 (с, 3H, H-4), 3.5 (уш. с, 2H, –NH₂), 5.42 (с, 1H, H-2), 7.44-7.58 (м, 5H, H-6, H-7, H-9, H-10, H-11), 7.84-7.92 (м, 2H, H-8 и H-12). ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, CDCl_3 – CCl_4 1:1 v/v, δ , м.д.): 14.07 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 126.9$ Гц, C-4), 89.19 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 173.6$ Гц, C-2), 123.73, 125.18, 125.40, 126.54, 127.12, 127.98 и 129.14 (C-6, C-7, C-7, C-9, C-10, C-11 и C-12), 130.47 (C-13), 134.41 (C-14), 134.56 (C-5), 146.56 (C-3), 149.12 (C-1).



5-Амино-3-метил-1-(2-пиридил)-1H-пиразол (131e). Выход 1.1 г, 44%. Кристаллы коричневого цвета. $R_f = 0.54$ (петролейный эфир:EtOAc 7:3). Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР ^1H с литературными данными [77]. ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, CDCl_3 – CCl_4 1:1 v/v, δ , м.д.): 14.07 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 127.0$ Гц, C-4), 89.72 ($^1\text{J}_{\text{C-H}} = 173.6$ Гц, C-2), 113.38 (C-6), 118.85 (C-8), 138.23 (C-7), 146.18 (C-9), 149.07 (C-3), 150.53 (C-1), 154.74 (C-5).



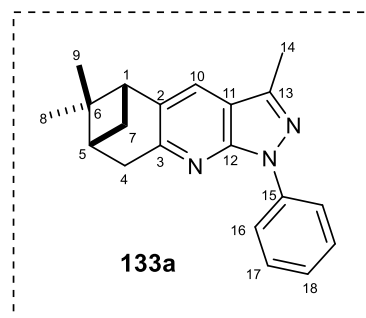
Общая методика синтеза 1-арил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридинов

Метод 1. Смесь $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.108 г, 0.0004 моль), оксима пинокарвона **132** (0.330 г, 0.002 моль), соответствующих 1-арил-5-аминопиразолов **131a-e** (0.002 моль) и MeCN (10 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Отгоняли растворитель и полученную реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 1М вод. HCl (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали органическую фазу 1М вод. HCl (2×10 мл). Объединенную водную фазу обрабатывали конц. вод. NH₃ до pH 9 (3-5 мл) и тартратом натрия (0.5 г). Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл), объединенные экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель упаривали. Полученную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10→40% градиент EtOAc в петролейном эфире).

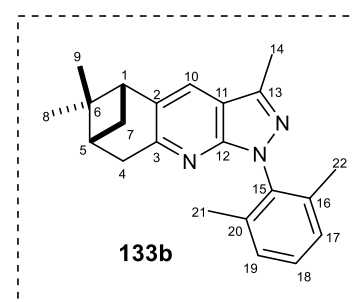
Метод 2. Смесь оксима пинокарвона **132** и соответствующего 1-арил-5-аминопиразола **131a-e** (2:1 моль/моль) нагревали при перемешивании в микроволновом реакторе (1 ч при 180°C). Затем реакционную смесь растворяли в бензоле и раствор наносили на хроматографическую колонку (SiO₂) и хроматографировали градиентной системой (10→40% градиент EtOAc в петролейном эфире).

(5R,7R)-3,6,6-Триметил-1-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]хинолин (133a). Выход: 21 мг, 35% (Метод 1); 12 мг, 20% (Метод 2). Желтые кристаллы. $R_f = 0.70$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Т.пл.130-131°C (перекристаллизация из MeCN). $[\alpha]_{589}^{25} - 30$ (c 0.29, CHCl₃). Вычислено (m/z): 303.17300 [M]⁺, (C₂₀H₂₁N₃)⁺. Найдено (m/z): 303.1728. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3030 (C_{Ar-H}). УФ (c 1.10×10⁻⁴ М в EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 323 (3.74), 262 (4.40), 205 (4.41).



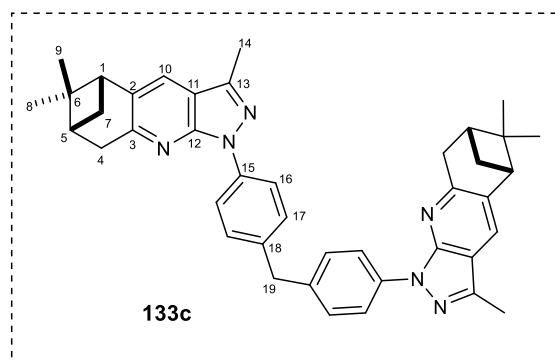
ЯМР ¹H (400.13 МГц, CDCl₃-CCl₄ 1:1 v/v, δ , м.д.): 0.64 (с, 3H, H-8), 1.29 (д, J = 9.7 Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.41 (с, 3H, H-9), 2.38 (ддт, J = 6.0, 6.0, и 3.0 Гц, 1H, H-5), 2.57 (с, 3H, H-14), 2.72 (ддд, J = 9.7, 5.8, и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.87 (дд, J = 5.8 и 5.8 Гц, 1H, H-1), 3.24 (д, J = 3.0 Гц, 2H, H-4), 7.22 (м, 1H, H-18), 7.47 (с, 1H, H-10), 7.48 (м, 2H, H-17), 8.29 (м, 2H, H-16). ЯМР ¹³C (125.75 МГц, CDCl₃-CCl₄ 1:1 v/v, δ , м.д.): 157.47 (C-3), 150.30 (C-12), 141.37 (C-13), 140.14 (C-15), 135.04 (C-2), 128.71 (C-17), 124.75 (C-10), 124.70 (C-18), 120.39 (C-16), 114.56 (C-11), 47.19 (C-1), 40.18 (C-5), 39.94 (C-6), 37.29 (C-4), 32.70 (C-7), 26.24 (C-9), 21.57 (C-8), 12.46 (C-14).

(5R,7R)-1-(2,6-Диметилфенил)-3,6,6-триметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]хинолин (133b). Выход: 9 мг, 13% (Метод 1); 23 мг, 35% (Метод 2). Светло-желтое масло. $R_f = 0.63$ (петролейный эфир:EtOAc 8:2). $[\alpha]_{589}^{29} - 31$ (c 0.546 г/мл, CHCl₃). Вычислено (m/z): 331.2043 [M]⁺, (C₂₂H₂₅N₃)⁺. Найдено (m/z): 331.2038. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3030 (C_{Ar-H}). УФ (c 8.42×10⁻⁵ М в EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 316 (3.74), 273 (3.72), 216 (4.33). ЯМР ¹H (400.13 МГц, CDCl₃-CCl₄



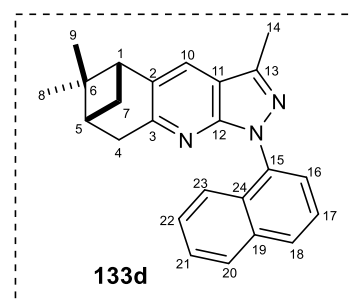
1:1 v/v, δ , м.д.): 0.63 (с, 3H, H-8), 1.32 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.42 (с, 3H, H-9), 1.95 (с, 3H, H-21), 1.96 (с, 3H, H-22), 2.35 (ддт, $J = 6.0, 6.0,$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 2.57 (с, 3H, H-14), 2.71 (ддд, $J = 9.7, 5.8,$ и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.86 (дд, $J = 5.8$ и 5.8 Гц, 1H, H-1), 3.10 (д, $J = 3.0$ Гц, 2H, H-4), 7.13 (м, 2H, H-17 и H-19), 7.22 (м, 1H, H-18), 7.44 (с, 1H, H-10). ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ 1:1 v/v, δ , м.д.): 157.89 (C-3), 150.86 (C-12), 140.87 (C-13), 137.14 (C-15), 136.79 (C-2), 134.32 (C-16), 134.32 (C-20), 128.79 (C-18), 128.26 (C-17), 128.26 (C-19), 124.62 (C-10), 112.15 (C-11), 47.12 (C-1), 40.02 (C-5), 39.93 (C-6), 37.07 (C-4), 32.53 (C-7), 26.17 (C-9), 21.90 (C-8), 18.16 (C-22), 18.12 (C-21), 12.57 (C-14).

Бис(4-((5*R*,7*R*)-3,6,6-триметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-1-ил)фенил)метан (133с). Выход: 18 мг, 15% (Метод 1); 25 мг, 20% (Метод 2). Светло-желтое масло. $R_f = 0.42$ (петролейный эфир:EtOAc 7:3). $[\alpha]_{589}^{28} - 63$ (с 0.29, CHCl_3). Вычислено (m/z): 618.3466 $[\text{M}]^{+}$, $(\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_6)^{+}$. Найдено (m/z): 618.3463. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3037 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$). УФ (с 1.00×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 326 (2.96), 269 (3.61) ЯМР ^{13}C



(125.75 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ 1:1 v/v, δ , м.д.): 157.47 (C-3), 150.12 (C-12), 141.23 (C-13), 138.19 (C-18), 137.64 (C-15), 134.96 (C-2), 129.37 (C-17), 124.70 (C-10), 120.68 (C-16), 114.37 (C-11), 47.12 (C-1), 41.10 (C-6), 40.10 (C-5), 39.91 (C-19), 37.23 (C-4), 32.66 (C-7), 26.22 (C-9), 21.57 (C-8), 12.48 (C-14).

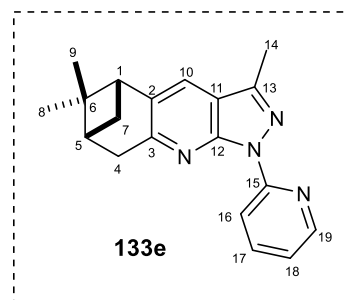
(5*R*,7*R*)-3,6,6-Триметил-1-(нафтил-1)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин (133d). Выход 21 мг, 30% (Метод 2). Желтое масло. $R_f = 0.60$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). $[\alpha]_{589}^{29} - 34$ (с 0.89, CHCl_3). Вычислено (m/z): 353.1887 $[\text{M}]^{+}$, $(\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3)^{+}$. Найдено (m/z): 353.1884. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3050 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$). УФ (с 1.00×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 313 (3.83), 284 (3.99),



222 (4.65). ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.65 (с, 3H, H-8), 1.30 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.42 (с, 3H, H-9), 2.33 (дддд, $J = 6.0, 6.0, 2.9$ и 2.9 Гц, 1H, H-5), 2.63 (с, 3H, H-14), 2.73 (дддд, $J = 9.7, 6.1, 5.3$ и 0.6 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.91 (дд, $J = 6.1$ и 5.4 Гц, 1H, H-1), 3.11 (м, 2H, H-4), 7.41 (ддд, $J = 8.7, 6.8$ и 1.3 Гц, 1H, H-22), 7.48 (ддд, $J = 8.4, 6.8$ и 1.3 Гц, 1H, H-21), 7.55 (с, 1H, H-10), 7.57 (дд, $J = 8.3$ и 7.3 Гц, 1H, H-17), 7.69 (дд, $J = 7.3$ и 1.2 Гц, 1H, H-16), 7.70 (дддд, $J = 8.3, 1.2, 0.8$ и 0.8 Гц, 1H, H-18), 7.90 (дм, $J = 8.7, W_{1/2} = 2.8$ Гц, 1H, H-23). 7.91 (дм, $J = 8.4, W_{1/2} = 2.6$ Гц, 1H, H-20). ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ 1:1 v/v, δ , м.д.): 158.34 (C-3), 151.74 (C-12), 141.80 (C-13), 134.91 (C-15), 135.30 (C-2), 134.65 (C-19), 130.28 (C-24), 128.60 (C-20), 127.94 (C-23), 126.47 (C-

22), 126.11 (C-21), 125.19 (C-17), 124.84 (C-10), 125.00 (C-16), 123.90 (C-18), 113.01 (C-11), 47.05 (C-1), 39.91 (C-5), 39.71 (C-6), 37.10 (C-4), 32.39 (C-7), 25.94 (C-9), 21.35 (C-8), 12.43 (C-14).

(5*R*,7*R*)-3,6,6-Триметил-1-(пиридин-2-ил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин (133e). Выход: 6.7 мг, 11% (Метод 1); 12 мг, 20% (Метод 2). Светло-желтые кристаллы. $R_f = 0.40$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Т.пл. 134-140°C (перекристаллизация из петролейного эфира). $[\alpha]_{589}^{29} - 82$ (c 0.57, CHCl₃). Вычислено (m/z): 304.1683 [M]⁺, (C₁₉H₂₀N₄)⁺. Найдено (m/z): 304.1682. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3060 (C_{sp}-H). УФ (c 9.94 × 10⁻⁵ М в EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 315 (3.81), 284 (4.11), 257 (4.22). ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃-CCl₄ 1:1 v/v, δ , м.д.): 0.61 (с, 3H, H-8), 1.26 (д, J = 9.8 Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.39 (с, 3H, H-9), 2.36 (ддт, J = 6.0, 6.0 и 2.9 Гц, 1H, H-5), 2.57 (с, 3H, H-14), 2.70 (ддд, J = 9.8, 5.8 и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.83 (дд, J = 5.8 и 5.7 Гц, 1H, H-1), 3.23 (д, J = 2.9 Гц, 2H, H-4), 7.09 (м, 1H, H-18), 7.43 (с, 1H, H-10), 7.78 (м, 1H, H-17), 8.56 (м, 2H, H-16 и H-19). ЯМР ¹³C (125.75 МГц, CDCl₃-CCl₄ 1:1 v/v, δ , м.д.): 157.88 (C-3), 151.45 (C-15), 150.41 (C-12), 148.71 (C-19), 143.35 (C-13), 137.65 (C-17), 135.80 (C-2), 124.96 (C-10), 120.09 (C-18), 115.12 (C-11), 114.98 (C-16), 46.98 (C-1), 39.98 (C-5), 39.74 (C-6), 37.18 (C-4), 32.42 (C-7), 26.04 (C-9), 21.42 (C-8), 12.47 (C-14).



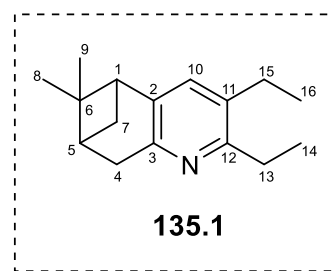
Синтез пинопиридинов ряда замещенных тетрагидрохинолинов при конденсации оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона

Общая методика синтеза соединений 135.1-135.9

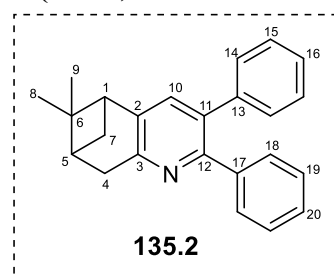
В пробирку DURAN на 20 мл с септой поместили якорь магнитной мешалки и RhCl(PPh₃)₃ (0.03 ммоль, 3.0 мол %), пробирку продували аргоном и при постоянном токе газа прибавляли раствор оксима пинокарвона (1.0 ммоль) и соответствующего алкина (1.1 ммоль) в толуоле (2 мл). Пробирку закрыли крышкой, поместили в масляную баню с температурой 130 °C и перемешивали содержимое магнитной мешалкой в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали в вакууме водоструйного насоса через слой целита на фильтре Шотта, остаток на фильтре промывали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенный фильтрат сконцентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле градиентным элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc.

2,3-Диэтил-6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.1). Выход: 14 мг (60 %). Бесцветное масло. $R_f = 0.36$ (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Найдено, m/z : 228.1746 [M-H]⁺. (C₁₆H₂₂N)⁺. Вычислено, m/z : 228.1747. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2965, 2923, 2871, 1562, 1465, 1440. УФ спектр (EtOH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 211 (3.68), 227 (3.74), 260 (3.11), 291 (3.47). Найдено, %: C 82.2;

H 11.5; N 5.4. C₁₆H₂₂N. Вычислено, %: C 83.79; H 10.11; N 6.11. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 6.93 (с, 1H, H-10), 3.02 (д, *J* = 2.8 Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.75 (м, 2H, H-13), 2.66 (дд, *J* = 5.7 и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.61 (м, 1H, *pro-S*-H-7), 2.57 (м, 2H, H-15), 2.31 (ддт, *J* = 6.0, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.36 (с, 3H, H-9), 1.23 (м, 4H, H-14, *pro-R*-H-7), 1.18 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H, H-16), 0.60 (с, 3H, H-8). ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 157.59 (C-12), 152.97 (C-3), 138.89 (C-2), 133.21 (C-10), 132.35 (C-11), 45.91 (C-1), 40.21 (C-6), 39.42 (C-5), 35.95 (C-4), 31.95 (C-13), 27.86 (C-7), 25.99 (C-9), 24.62 (C-15), 21.19 (C-8), 15.00 (C-16), 14.43 (C-14).



6,6-Диметил-2,3-дифенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.2). Выход: 15 мг (45 %). Желтое масло. *R_f* = 0.51 (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Найдено, *m/z*: 324.1749 [M-H]⁺. (C₂₄H₂₂N)⁺. Вычислено, *m/z*: 324.1747. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3057 (ν_{C_{sp}-H}), 2971, 2923, 2869, 1448, 1429, 1398, 763, 746 и 700 (C₆H₅). УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 211 (4.45), 229 (4.31), 259 (3.96), 293 (3.99). Найдено, %: C 86.3; H 7.7; N 4.3. C₂₄H₂₃N.

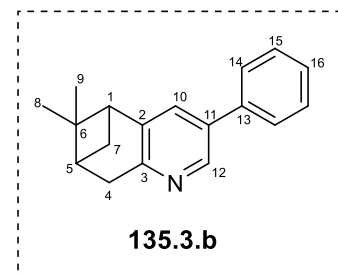


Вычислено, %: C 88.57; H 7.12; N 4.30. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.33 (м, 2H, H-16, 20), 7.19 (м, 9H, H-10, 14, 15, 18, 19), 3.20 (д, *J* = 2.9 Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.82 (дд, *J* = 5.7 и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.72 (ддд, *J* = 9.7, 6.0 и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.41 (ддт, *J* = 6.0, 5.9, 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.43 (с, 3H, H-9), 1.37 (д, *J* = 9.6 Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.74 (с, 3H, H-8). ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 155.48 (C-3), 153.91 (C-12), 140.44 (C-2), 140.24 (C-13, 17), 135.27 (C-10), 132.40 (C-11), 129.85 (C-15, 15'), 129.55 (C-19, 19'), 127.99 (C-14, 14'), 127.69 (C-18, 18'), 127.09 (C-16), 126.59 (C-20), 45.97 (C-1), 40.16 (C-5), 39.50 (C-6), 36.31 (C-4), 31.92 (C-7), 25.96 (C-9), 21.40 (C-8).

6,6-Диметил-2-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.3.a). Выход: 81 мг, 33%. Желтые кристаллы. *R_f* = 0.60 (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Т.пл. 110 °С (CHCl₃). Найдено, *m/z*: 248.1432 [M-H]⁺. (C₁₈H₁₈N)⁺. Вычислено, *m/z*: 248.1434. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3059 (ν_{C_{sp}-H}), 2981, 2962, 2939, 2865, 1567, 1440, 1421, 779, 740 и 696 (C₆H₅). УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 254 (4.18), 285 (4.09). Найдено, %: C 86.6; H 8.3; N 5.7. C₁₈H₁₉N. Вычислено, %: C 86.70; H 7.68; N 5.62. ЯМР спектры ¹H и ¹³C продукта совпадают с литературными данными [86].

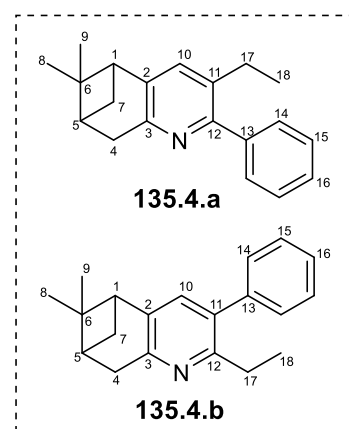
6,6-Диметил-3-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.3.b). Выход: 84 мг (34 %). Желтые кристаллы. *R_f* = 0.20 (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Т.пл. 69.3 °С (CHCl₃). Найдено, *m/z*: 248.1435 [M-H]⁺. (C₁₈H₁₈N)⁺. Вычислено, *m/z*: 248.1434. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3061 (ν_{C_{sp}-H}), 3006, 2973, 2931, 2865, 1461, 1386, 908, 759 и 696 (C₆H₅). УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 250 (4.11), 280 (3.97). Найдено, %: C 86.1; H 8.3; N 5.5. C₁₈H₁₉N. Вычислено, %: C 86.70; H

7.68; N 5.62. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.56 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-12), 7.54 (м, 2H, H-14), 7.42 (м, 2H, H-15), 7.37 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-10), 7.33 (м, 1H, H-16), 3.13 (д, $J = 2.8$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.79 (дд, $J = 5.7$ и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.69 (ддд, $J = 9.7$, 6.0 и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.37 (ддт, $J = 6.0$, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.29 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.66 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.63 (C-3), 144.75 (C-12), 141.51 (C-2), 138.09 (C-13), 133.21 (C-11), 131.31 (C-10), 128.72 (C-15), 127.40 (C-16), 126.79 (C-14), 46.39 (C-1), 40.00 (C-5), 39.33 (C-6), 35.99 (C-4), 31.77 (C-7), 25.87 (C-9), 21.15 (C-8).



3-Этил-6,6-диметил-2-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.4.a) и 3-этил-6,6-диметил-3-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин

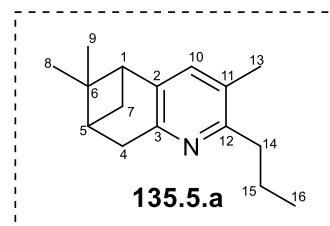
(135.4.b). Выход: 97 мг (35 %). (соотношение **135.4.a:135.4.b** в реакционной смеси 1.4:1, по ЯМР ^1H). Желтое масло. $R_f = 0.46$ (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Найдено, m/z : 276.1748 $[\text{M}-\text{H}]^+$. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}$) $^+$. Вычислено, m/z : 276.1747. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3059 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2971, 2925, 2871, 1465, 1434, 971, 748 и 700 (C_6H_5). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 240 (4.02), 284 (3.71). В ходе хроматографической очистки соединения **135.4.a** и **135.4.b** разделить не удалось. Разные фракции были обогащены тем или иным изомером, в результате чего удалось описать два набора сигналов.



Изомер 1: ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.44 (м, 2H, H-14), 7.39 (м, 2H, H-15), 7.32 (м, 1H, H-16), 7.12 (с, 1H, H-10), 3.11 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.76 (м, 1H, H-1), 2.68 (м, 1H, *pro-S*-H-7), 2.56 (м, 1H, H-17), 2.35 (ддт, $J = 6.0$, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.31 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.10 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, H-18), 0.68 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 155.22 (C-12), 153.44 (C-3), 140.80 (C-2), 140.34 (C-13), 133.62 (C-10), 133.03 (C-11), 128.93 (C-15), 127.92 (C-14), 127.24 (C-16), 46.09 (C-1), 40.18 (C-5), 39.45 (C-6), 36.03 (C-4), 31.89 (C-7), 25.99 (C-9), 25.07 (C-17), 21.28 (C-8), 15.24 (C-18).

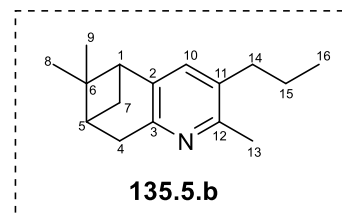
Изомер 2: ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.39 (м, 3H, H-14, 16), 7.29 (м, 2H, H-15), 7.02 (с, 1H, H-10), 3.13 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.73 (м, 3H, H-1, *pro-S*-H-7 и H-17), 2.37 (ддт, $J = 6.0$, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.38 (с, 3H, H-9), 1.30 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, *pro-R*-H-7), 1.15 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, H-18), 0.67 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 157.00 (C-12), 154.91 (C-3), 140.23 (C-2), 138.75 (C-13), 134.72 (C-10), 132.91 (C-11), 129.04 (C-15), 128.07 (C-14), 126.91 (C-16), 45.80 (C-1), 40.11 (C-5), 39.44 (C-6), 35.98 (C-4), 31.90 (C-7), 28.10 (C-17), 25.93 (C-9), 21.29 (C-8), 14.73 (C-18).

3,6,6-Триметил-2-пропил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (135.5.a). Выход: 46 мг (20 %). Желтое масло. $R_f = 0.42$ (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Найдено, m/z : 228.1748 $[M-H]^+$. $(C_{16}H_{22}N)^+$. Вычислено, m/z : 228.1747. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2921, 2869, 1564, 1442. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 225 (3.78), 269 (3.57), 275 (3.74), 280 (3.82), 284 (3.80), 288 (3.69). Найдено, %: С 82.5; Н 10.7; N 6.2. $C_{16}H_{23}N$.



Вычислено, %: С 83.79; Н 10.11; N 6.11. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 6.87 (с, 1H, H-10), 3.00 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.67 (м, 2H, H-14), 2.60 (м, 2H, *pro-S*-H-7 и H-1), 2.29 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 2.20 (с, 3H, H-13), 1.63 (м, 2H, H-15), 1.34 (с, 3H, H-9), 1.20 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.95 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, H-16), 0.58 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 156.94 (C-12), 152.90 (C-3), 138.66 (C-2), 134.84 (C-10), 126.52 (C-11), 45.73 (C-1), 40.17 (C-5), 39.34 (C-6), 37.39 (C-14), 35.90 (C-4), 31.89 (C-7), 25.92 (C-9), 22.63 (C-15), 21.13 (C-8), 18.23 (C-13), 14.11 (C-16).

2,6,6-Триметил-3-пропил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (135.5.b). Выход: 23 мг (10 %). Желтое масло. $R_f = 0.15$ (петролейный эфир:EtOAc 16:1). Найдено, m/z : 228.1746 $[M-H]^+$. $(C_{16}H_{22}N)^+$. Вычислено, m/z : 228.1747. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2921, 2869, 1564, 1442. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 225 (3.78), 269 (3.57), 275 (3.74), 280 (3.82), 284 (3.80), 288 (3.69). Найдено, %: С 82.5; Н 10.7; N 6.2. $C_{16}H_{23}N$. Вычислено, %: С 83.79; Н 10.11; N 6.11.

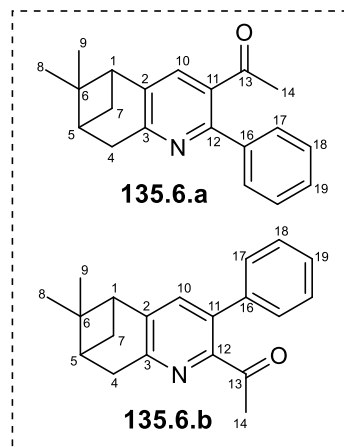


ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 6.90 (с, 1H, H-10), 3.01 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.62 (м, 2H, H-1 и *pro-S*-H-7), 2.49 (м, 2H, H-14), 2.46 (с, 3H, H-13), 2.31 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.56 (м, 2H, H-15), 1.36 (с, 3H, H-9), 1.22 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.94 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, H-16), 0.60 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 152.83 (C-12), 152.65 (C-3), 138.89 (C-2), 133.77 (C-10), 131.70 (C-11), 45.85 (C-1), 40.20 (C-5), 39.36 (C-6), 35.92 (C-14), 34.41 (C-4), 32.02 (C-7), 25.98 (C-9), 22.96 (C-14), 21.54 (C-13), 21.13 (C-8), 13.92 (C-16).

3-Ацетил-6,6-диметил-2-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (135.6.a) и 2-ацетил-6,6-диметил-3-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин (135.6.b). Выход: 88 мг (30 %). (соотношение изомеров **135.6.a**:**135.6.b** в реакционной смеси 4:1, по ЯМР 1H). Желтое масло. $R_f = 0.40$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Найдено, m/z : 290.1540 $[M-H]^+$. $(C_{20}H_{20}ON)^+$. Вычислено, m/z : 290.1539. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3059 (ν_{C-H}), 2971, 2925, 2869, 1698 и 1686 (C=O), 1590, 1542, 1428, 1400, 1353, 1267, 748 и 701 (C_6H_5). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 227 (4.25), 264 (4.03), 289 (3.91). Найдено, %: С 81.9; Н 7.1; N 4.6. $C_{20}H_{21}NO$. Вычислено, %: С 82.44; Н 7.26; N 4.81. В ходе хроматографической очистки соединения **135.6.a** и **135.6.b** разделить не удалось.

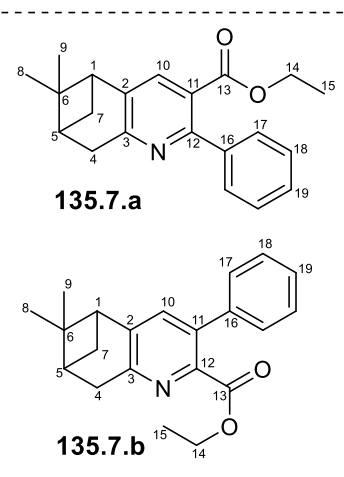
Разные фракции были обогащены тем или иным изомером, в результате чего удалось описать два набора сигналов.

Изомер 1: ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.52 (м, 2H, H-17), 7.42 (м, 2H, H-18), 7.38 (с, 1H, H-10), 7.35 (м, 1H, H-19), 3.17 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.84 (дд, $J = 5.6$ и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.70 (ддд, $J = 9.7$, 6.0 и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.38 (ддт, $J = 6.0$, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 2.00 (с, 3H, H-14), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.28 (д, $J = 9.7$ Гц, 2H, *pro-R*-H-7), 0.67 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 204.06 (C-13), 159.15 (C-3), 154.67 (C-12), 140.35 (C-2), 139.92 (C-16), 133.02 (C-11), 132.66 (C-10), 129.02 (C-17), 128.54 (C-18), 128.26 (C-19), 45.85 (C-1), 39.88 (C-5), 39.39 (C-6), 36.62 (C-4), 31.73 (C-7), 30.21 (C-14), 25.80 (C-9), 21.30 (C-8).



Изомер 2: ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.85 (м, 2H, H-17), 7.76 (м, 1H, H-19), 7.44 (м, 2H, H-18), 7.16 (с, 1H, H-10), 3.15 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.70 (м, 2H, *pro-S*-H-7 и H-1), 2.48 (с, 3H, H-14), 2.38 (ддт, $J = 6.0$, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.38 (с, 3H, H-9), 1.29 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, *pro-R*-H-7), 0.67 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 197.50 (C-13), 158.40 (C-3), 153.41 (C-12), 138.40 (C-2), 137.39 (C-16), 133.23 (C-10), 133.10 (C-19), 130.37 (C-11), 129.84 (C-17), 128.49 (C-18), 45.79 (C-1), 39.96 (C-5), 39.39 (C-6), 36.51 (C-4), 31.88 (C-7), 25.82 (C-9), 22.90 (C-14), 21.23 (C-8).

6,6-Диметил-2-фенил-3-(этилкарбоксилат)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.7.a) и 6,6-диметил-3-фенил-2-(этилкарбоксилат)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.7.b). Выход: 114 мг (35 %). (соотношение изомеров **135.7.a**:**135.7.b** в реакционной смеси 1.4:1, по ЯМР ^1H) Желтое масло. $R_f = 0.43$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Найдено, m/z : 321.1726 $[\text{M}]^+$. $(\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N})^+$. Вычислено, m/z : 321.1723. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3061 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2975, 2927, 1716 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1438, 1247 и 1100 (C-O-C), 740 и 700 (C_6H_5). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 227 (4.16), 280 (3.70). Найдено, %: C 77.0; H 7.1; N 4.0. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 78.47; H 7.21; N 4.36. В ходе хроматографической очистки соединения **135.7.a** и **135.7.b** разделить не удалось. Разные фракции были обогащены тем или иным изомером, в результате чего удалось описать два набора сигналов.



Изомер 1: ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.62 (с, 1H, H-10), 7.49 (м, 2H, H-17), 7.38 (м, 3H, H-18, 16), 4.09 (м, 2H, H-14), 3.17 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.85 (дд, $J = 5.7$ и 5.7

Гц, 1H, H-1), 2.71 (м, 1H, *pro-S*-H-7), 2.38 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.41 (с, 3H, H-9), 1.29 (д, $J = 9.8$ Гц, 2H, *pro-R*-H-7), 1.00 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, H-15), 0.68 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.45 (C-13), 159.43 (C-3), 156.25 (C-12), 140.38 (C-2), 140.07 (C-16), 134.19 (C-10), 128.41 (C-18), 127.97 (C-19), 127.88 (C-17), 123.72 (C-11), 61.08 (C-14), 45.80 (C-1), 39.85 (C-5), 39.36 (C-6), 36.61 (C-4), 31.69 (C-7), 25.78 (C-9), 21.28 (C-8), 13.48 (C-15).

Изомер 2: ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.34 (м, 5H, H-17, 18, 19), 7.24 (с, 1H, H-10), 4.15 (м, 2H, H-14), 3.21 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.81 (дд, $J = 5.6$ и 5.6 Гц, 1H, H-1), 2.70 (ддд, $J = 9.7, 6.0$ и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.39 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.29 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.02 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, H-15), 0.68 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.43 (C-13), 155.82 (C-3), 146.97 (C-12), 138.77 (C-2), 134.88 (C-16), 132.94 (C-17), 129.90 (C-18), 128.16 (C-19), 127.79 (C-10), 127.50 (C-11), 61.33 (C-14), 46.32 (C-1), 39.92 (C-5), 39.33 (C-6), 35.99 (C-4), 31.53 (C-7), 25.83 (C-9), 21.28 (C-8), 13.54 (C-15).

3,6,6-Триметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.8). Выход: 56 мг (30 %).

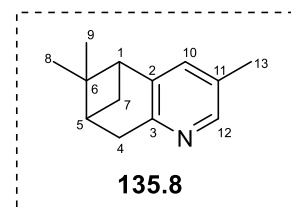
Желтое масло. $R_f = 0.27$ (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Найдено, m/z :

186.1276 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $(\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N})^+$. Вычислено, m/z : 186.1277. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

2925, 2869, 1704, 1469, 1268, 713. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 223

(3.90), 276 (3.54), 279 (3.53), 284 (3.47). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):

8.14 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H-12), 7.01 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H-10), 3.04 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.64 (м, 2H, *pro-S*-H-7 и H-1), 2.31 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 2.23 (с, 3H, H-13), 1.36 (с, 3H, H-9), 1.20 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.59 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.32 (C-3), 145.94 (C-12), 141.39 (C-2), 134.21 (C-10), 129.69 (C-11), 46.20 (C-1), 39.97 (C-5), 39.32 (C-6), 35.45 (C-4), 31.77 (C-7), 25.92 (C-9), 21.12 (C-8), 18.02 (C-13).



Синтез пинопиридинов ряда замещенных тетрагидрохинолинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с алкенами с использованием палладиевого катализатора

Общая методика синтеза соединений 138b-f

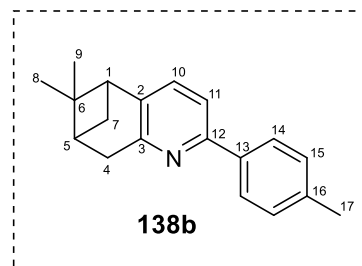
В пробирку DURAN на 5 мл с септой поместили якорь магнитной мешалки и *O*-метиловый эфир оксима пинокарвона (0.25 ммоль), PdCl_2 (0.025 ммоль, 10 мол %), AgNO_3 (0.25 ммоль) и соответствующий алкен (0.28 ммоль) в MeCN (1 мл). Пробирку закрыли крышкой, поместили в масляную баню с температурой 100°C и перемешивали реакционную смесь магнитной мешалкой в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали в вакууме водоструйного насоса через слой целита на фильтре Шотта, остаток на фильтре промывали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенный фильтрат сконцентрировали в вакууме,

остаток хроматографировали на силикагеле градиентным элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc или толуолом.

O-метилловый эфир оксима пинокарвона (136) получен по методике описанной в статье [105].

6,6-Диметил-2-фенил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (135.3.a). Выход: 12 мг (20 %). Желтые кристаллы.

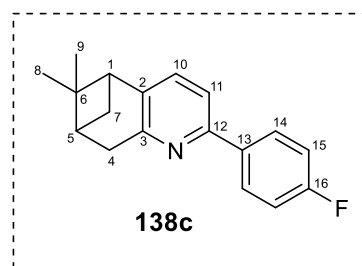
6,6-Диметил-2-(*n*-толил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (138b). Выход: 7 мг (11 %). Желтые кристаллы. $R_f = 0.80$ (толуол). Найдено, m/z : 262.1592 $[M-H]^+$. $(C_{19}H_{20}N)^+$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3028 ($\nu_{C_{Ar}-H}$), 2938, 2865, 1579, 1444, 1421, 813 (*para*- C_6H_4). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 257 (4.23), 288 (4.15). Вычислено, m/z : 262.1590. Найдено, %: C 84.6; H 8.0; N 4.7. $C_{19}H_{21}N$. Вычислено, %: C 86.64; H 8.04; N 5.32.



ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.83 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H-14), 7.36 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-11), 7.23 (м, 3H, H-10, 15), 3.16 (д, $J = 2.7$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.76 (дд, $J = 5.7$ и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.68 (ддд, $J = 9.5$, 6.0 и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.37 (м, 4H, H-5, 17), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.29 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.67 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 156.54 (C-3), 154.70 (C-12), 139.95 (C-2), 137.95 (C-13), 137.03 (C-16), 133.45 (C-10), 129.23 (C-15), 126.47 (C-14), 116.81 (C-11), 46.14 (C-1), 40.14 (C-5), 39.43 (C-6), 36.63 (C-4), 31.91 (C-7), 25.96 (C-9), 21.24 (C-8), 21.13 (C-17).

2-(4-Фторфенил)-6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (138c) Выход: 12 мг (18 %). Желтое масло. $R_f = 0.72$ (петролейный эфир:EtOAc 16:1).

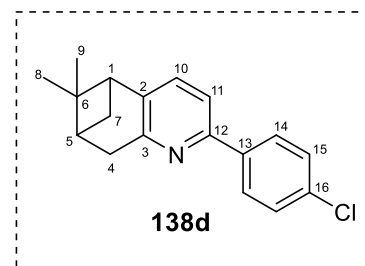
Найдено, m/z : 266.1344 $[M-H]^+$. $(C_{18}H_{17}NF)^+$. Вычислено, m/z : 266.1340. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3067 ($\nu_{C_{Ar}-H}$), 2973, 2937, 1600, 1508, 1444, 1222 (C-F), 1155, 817 (*para*- C_6H_4). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 254 (4.13), 283 (4.03). Найдено, %: C 78.3; H 7.5; N 5.5.



$C_{18}H_{18}NF$. Вычислено, %: C 80.87; H 6.79; N 5.24. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.92 (м, 2H, H-14), 7.33 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-11), 7.24 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-10), 7.10 (м, 2H, H-15), 3.15 (д, $J = 2.7$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.77 (дд, $J = 5.6$ Гц, 1H, H-1), 2.68 (ддд, $J = 9.6$, 6.0 и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.38 (ддт, $J = 6.0$, 5.9 и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.28 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.66 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 163.00 (д, $^1J_{C-F} = 246.9$ Гц, C-16), 162.01 (C-3), 156.77 (C-12), 153.67 (C-2), 136.01 (д, $^4J_{C-F} = 2.8$ Гц, C-13), 133.55 (C-10), 128.34 (д, $^3J_{C-F} = 8.2$ Гц, C-14), 116.83 (C-11), 115.36 (д, $^2J_{C-F} = 21.5$ Гц, C-15), 46.12 (C-1), 40.10 (C-5), 39.42 (C-6), 36.62 (C-4), 31.88 (C-7), 25.94 (C-9), 21.22 (C-8).

2-(4-Хлорфенил)-6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (138d). Выход: 14 мг (16 %). Желтое масло. $R_f = 0.75$ (петролейный эфир:EtOAc 16:1).

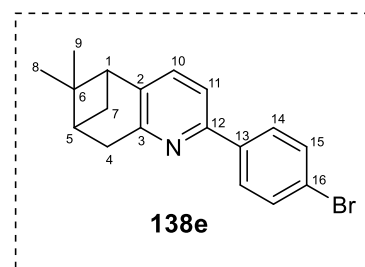
Найдено, m/z : 282.1039 $[M-H]^+$. $(C_{18}H_{17}NCl)^+$. Вычислено, m/z : 282.1044. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3056 ($\nu_{C_{Ar}-H}$), 2927, 2865, 1581, 1490, 1444, 1427, 1089 (C-Cl), 1011, 814 (*para*- C_6H_4). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 259 (4.11), 287 (4.08). Найдено, %: C 76.8; H 7.6; N 5.5.



$C_{18}H_{18}NCl$. Вычислено, %: C 76.18; H 6.39; N 4.94. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.89 (м, 2H, H-14), 7.39 (м, 2H, H-15), 7.35 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-11), 7.24 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-10), 3.15 (д, $J = 2.7$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.77 (дд, $J = 5.7$ и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.68 (ддд, $J = 9.4, 6.0$ и 5.6 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.38 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.28 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.66 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 156.89 (C-3), 153.38 (C-12), 140.68 (C-2), 138.27 (C-13), 134.12 (C-16), 133.54 (C-10), 128.65 (C-14), 127.86 (C-15), 116.92 (C-11), 46.15 (C-1), 40.07 (C-5), 39.41 (C-6), 36.61 (C-4), 31.85 (C-7), 25.92 (C-9), 21.23 (C-8).

2-(4-Бромфенил)-6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (138e). Выход: 13 мг (20 %). Желтое масло. $R_f = 0.53$ (толуол). Т.пл. 80.6 °C ($CHCl_3$).

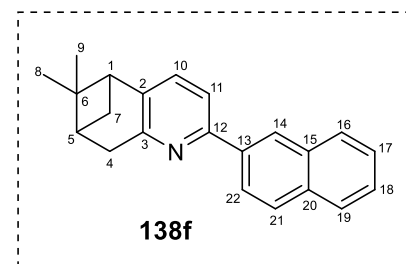
Найдено, m/z : 326.0537 $[M-H]^+$. $(C_{18}H_{17}NBr)^+$. Вычислено, m/z : 326.0539. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3051 ($\nu_{C_{Ar}-H}$), 2927, 1581, 1444, 1425, 1072, 1006, 813 (*para*- C_6H_4), 607, 521 (C-Br). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 260 (4.13), 288 (4.12). Найдено, %: C 66.4; H 6.9; N 4.8.



$C_{18}H_{18}NBr$. Вычислено, %: C 65.86; H 5.53; N 4.27. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.82 (м, 2H, H-14), 7.54 (м, 2H, H-15), 7.35 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-11), 7.24 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H-10), 3.15 (д, $J = 2.7$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.77 (дд, $J = 5.7$ и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.68 (ддд, $J = 9.4, 6.0, 5.6$ Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.38 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.40 (с, 3H, H-9), 1.28 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.66 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 156.94 (C-3), 153.41 (C-12), 140.75 (C-2), 138.75 (C-13), 133.53 (C-10), 131.60 (C-15), 128.18 (C-14), 122.44 (C-16), 116.88 (C-11), 46.21 (C-1), 40.12 (C-5), 39.42 (C-6), 36.64 (C-4), 31.86 (C-7), 25.94 (C-9), 21.24 (C-8).

6,6-Диметил-2-(2-нафтил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (138f). Выход: 14 мг (18 %). Желтое масло. $R_f = 0.77$ (толуол). Найдено, m/z : 299.1672 $[M]^+$. $(C_{22}H_{21}N)^+$. Вычислено, m/z : 299.1669. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

3056 ($\nu_{C_{Ar}-H}$), 2925, 2869, 1727, 1577, 1442, 1265, 815, 744, 476. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 216 (4.52), 224 (4.41), 238 (4.35), 253 (4.48), 275 (4.14), 283 (4.12), 304 (4.21). Найдено, %: C 86.1; H 8.3;



N 4.3. $C_{22}H_{21}N$. Вычислено, %: C 88.25; H 7.07; N 4.68. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.43 (с, 1H, H-14), 8.10 (дд, $J = 8.6, 1.7$ Гц, 1H, H-22), 7.91 (м, 2H, H-16, 19), 7.84 (м, 1H, H-21), 7.54 (д, J

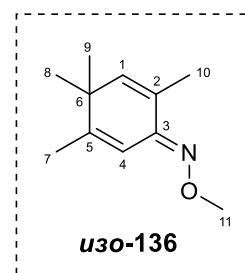
= 7.8 Гц, 1H, H-11), 7.46 (м, 2H, H-17, 18), 7.29 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-10), 3.22 (д, $J = 2.7$ Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.80 (дд, $J = 5.7$ и 5.7 Гц, 1H, H-1), 2.71 (ддд, $J = 9.7, 6.0$ и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.41 (ддт, $J = 6.0, 5.9$ и 3.0 Гц, 1H, H-5), 1.42 (с, 3H, H-9), 1.33 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.70 (с, 3H, H-8). ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 156.86 (C-3), 154.51 (C-12), 140.45 (C-2), 137.16 (C-13), 133.57 (C-10), 133.49 (C-20), 133.21 (C-15)), 128.53 (C-22), 128.17 (C-14), 127.51 (C-21), 125.97 (C-16, 19), 125.66 (C-18), 124.65 (C-17), 117.46 (C-11), 46.21 (C-1), 40.15 (C-5), 39.47 (C-6), 36.70 (C-4), 31.92 (C-7), 25.97 (C-9), 21.28 (C-8).

Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона и арилиодидов

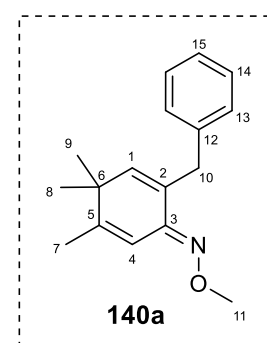
Общая методика синтеза соединений 140а-о

Метилловый эфир оксима пинокарвона (**136**) (0.5 ммоль, 0.089 г), иодбензол (1 ммоль), ТБАБ (0.35 ммоль, 0.113 г), NaOAc (1 ммоль, 0.082 г) и Pd(OAc)₂ (1.5 мол %, 0.0075 ммоль, 0.0017 г) поместили в пробирку DURAN на 5 мл с септой в смеси растворителей EtOH и дистиллированной воды (EtOH:H₂O – 9:1, 2 мл). Смесь продували аргоном. Реакцию проводили при 100°C при перемешивании в течение 24 ч. Затем добавляли 1.5 мол % Pd(OAc)₂ и 0.35 экв. ТБАБ и повторяли процедуру через 24 ч (общее время реакции 72 ч). Затем упаривали растворитель. Продукты **140d**, **f**, **j**, **k**, **l**, **m** очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 (0.015-0.040 мм), используя толуол в качестве элюента. Другие продукты отфильтровывали через небольшой слой силикагеля и промывали несколько раз толуолом. Упаривали растворитель, затем продукты **140a-c**, **e**, **g-i** очищали на препаративной ТСХ пластинке с закрепленным слоем на силикагеле 60 PF254, Merck, используя бензол в качестве элюента.

***O*-метилловый эфир (*E*)-оксима 2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен-1-она (изо-136')**. Желтое масло. $R_f = 0.75$ (бензол). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.62 (уш.с, 1H, H-4), 5.76 (уш.с, 1H, H-1), 3.91 (с, 3H, H-11), 1.89 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, H-7,10), 1.12 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.70 (C-5), 150.50 (C-3), 141.95 (C-1), 128.19 (C-2), 112.49 (C-4), 61.85 (C-11), 39.00 (C-6), 27.28 (C-8,9), 19.15 (C-7), 17.17 (C-10).



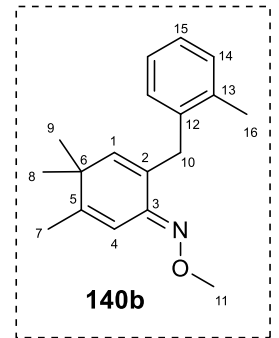
***O*-метилловый эфир (*E*)-оксима 2-бензил-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140а)**. Выход: 94 мг, 74%. Желтое масло. $R_f = 0.69$ (бензол). Вычислено (m/z): 255.1618 [M]⁺, (C₁₇H₂₁ON)⁺. Найдено (m/z): 255.1620. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 2964, 2935, 1465, 1056, 898, 700. УФ (c 1.12 × 10⁻⁴ М в EtOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (4.35), 205 (4.26), 210 (4.15), 240 (3.95), 254 (4.05), 269 (4.13). Вычислено (%): C, 79.96; H, 8.29; N,



5.49. Найдено (%): С, 78.65; Н, 8.31; N, 5.13. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.28 – 7.22 (м, 4Н, Н-13,14), 7.19 – 7.16 (м, 1Н, Н-15), 6.61 (д, $J = 1.1$ Гц, 1Н, Н-4), 5.60 (с, 1Н, Н-1), 3.89 (с, 3Н, Н-11), 3.61 (уш.с, 2Н, Н-10), 1.89 (д, $J = 1.1$ Гц, 3Н, Н-7), 1.09 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.29 (С-5), 149.20 (С-3), 142.41 (С-1), 140.45 (С-12), 130.66 (С-2), 129.54 (С-13), 128.17 (С-14), 125.86 (С-15), 112.61 (С-4), 61.94 (С-11), 39.15 (С-6), 36.22 (С-10), 27.23 (С-8,9), 19.12 (С-7).

О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(2-метилбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140b). Выход: 93 мг, 70%. Желтое масло. $R_f = 0.83$ (бензол).

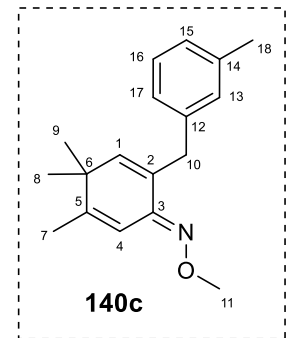
Вычислено (m/z): 269.1774 $[\text{M}]^+$, $(\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ON})^+$. Найдено (m/z): 269.1777. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964, 2933, 1463, 1056, 898, 744. УФ (c 1.0×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 214 (4.04), 254 (4.04), 271 (4.12). Вычислено (%): С, 80.26; Н, 8.61; N, 5.20. Найдено (%): С, 81.83; Н, 9.30; N, 5.16. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.17 – 7.14 (м, 4Н, Н-14,15,16,17), 6.68 (д, $J = 1.2$ Гц, 1Н, Н-4), 5.31 (т, $J = 1.5$ Гц, 1Н, Н-1), 3.93 (с, 3Н, Н-11), 3.62 (д, $J = 1.6$ Гц, 2Н, Н-



10), 2.26 (с, 3Н, Н-18), 1.91 (д, $J = 1.5$ Гц, 3Н, Н-7), 1.06 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.32 (С-5), 149.52 (С-3), 141.68 (С-1), 138.13 (С-13), 137.20 (С-12), 130.45 (С-14), 130.10 (С-17), 129.85 (С-2), 126.29 (С-15), 125.87 (С-16), 112.61 (С-4), 61.91 (С-11), 39.11 (С-6), 33.47 (С-10), 27.11 (С-8,9), 19.43 (С-18), 19.07 (С-7).

О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(3-метилбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140c). Выход: 87 мг, 65%. Желтое масло. $R_f = 0.54$ (бензол).

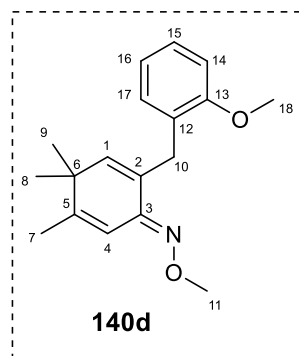
Вычислено (m/z): 269.1774 $[\text{M}]^+$, $(\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ON})^+$. Найдено (m/z): 269.1771. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964, 2933, 1463, 1056, 898, 744. УФ (c 1.0×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 215 (4.10), 249 (4.03), 272 (4.12). Вычислено (%): С, 80.26; Н, 8.61; N, 5.20. Найдено (%): С, 81.47; Н, 8.86; N, 5.10. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.17 (т, $J = 7.5$ Гц, 1Н, Н-16), 7.08 (уш.с, 1Н, Н-13), 7.05 (д, $J = 7.5$ Гц, 1Н, Н-17 или Н-15), 7.01 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-15 или Н-



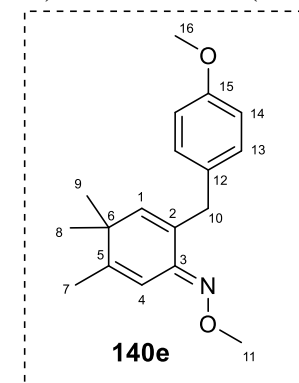
17), 6.63 (д, $J = 1.2$ Гц, 1Н, Н-4), 5.62 (с, 1Н, Н-1), 3.91 (с, 3Н, Н-11), 3.60 (уш.с, 2Н, Н-10), 2.34 (с, 3Н, Н-18), 1.91 (д, $J = 1.4$ Гц, 3Н, Н-7), 1.11 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 153.14 (С-5), 149.22 (С-3), 142.31 (С-1), 140.37 (С-14), 137.55 (С-12), 130.74 (С-2), 130.39 (С-13), 128.02 (С-16), 126.59 (С-17 или С-15), 126.55 (С-15 или С-17), 112.69 (С-4), 61.90 (С-11), 39.13 (С-6), 36.09 (С-10), 27.23 (С-8,9), 21.55 (С-18), 19.06 (С-7).

О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(2-метоксибензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140d). Выход: 90 мг, 64%. Желтое масло. $R_f = 0.65$ (толуол). Вычислено (m/z):

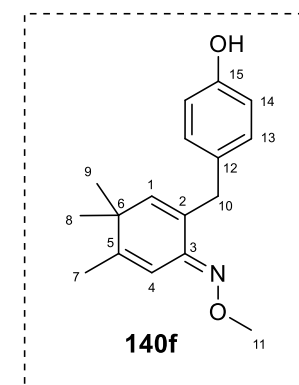
285.1723 [M]⁺, (C₁₈H₂₃O₂N)⁺. Найдено (*m/z*): 285.1722. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 2962, 2935, 1492, 1465, 1438, 1243, 1054, 896, 752. УФ (*c* 1.0 × 10⁻⁴ М в EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 201 (4.39), 222 (4.05), 246 (4.05), 272 (4.19), 279 (4.14), 201 (4.39). Вычислено (%): С, 75.76; Н, 8.12; N, 4.91. Найдено (%): С, 76.37; Н, 8.47; N, 4.74. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.22 – 7.16 (м, 2H, H-15,17), 6.93 – 6.82 (м, 2H, H-16,14), 6.64 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H, H-4), 5.49 (уш.с, 1H, H-1), 3.90 (с, 3H, H-11), 3.79 (с, 3H, H-18), 3.61 (уш.с, 2H, H-10), 1.89 (д, *J* = 1.4 Гц, , 3H, H-7), 1.06 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 157.96 (C-13), 153.32 (C-5), 149.58 (C-3), 141.87 (C-1), 131.15 (C-12), 129.22 (C-2), 128.49 (C-17), 127.22 (C-15), 120.36 (C-16), 112.57 (C-4), 110.41 (C-14), 61.88 (C-11), 55.39 (C-18), 39.03 (C-6), 30.23 (C-10), 27.14 (C-8,9), 19.14 (C-7).



О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(4-метоксибензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140e). Выход: 61 мг, 39%. Желтое масло. *R_f* = 0.49 (бензол). Вычислено (*m/z*): 285.1723 [M]⁺, (C₁₈H₂₃O₂N)⁺. Найдено (*m/z*): 285.1726. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 2968, 2933, 2900, 1664, 1612, 1511, 1465, 1245, 1056, 889. УФ (*c* 1.0 × 10⁻⁴ М в EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 227 (4.16), 254 (4.11), 270 (4.18). Вычислено (%): С, 75.76; Н, 8.12; N, 4.91. Найдено (%): С, 77.34; Н, 8.32; N, 4.91. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.16 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H-13), 6.83 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H-14), 6.62 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H, H-4), 5.59 (с, 1H, H-1), 3.90 (с, 3H, H-11), 3.80 (с, 3H, H-16), 3.56 (уш.с, 2H, H-10), 1.89 (д, *J* = 1.5 Гц, 3H, H-7), 1.10 (д, *J* = 2.1 Гц, 6H, H-8,9). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 157.93 (C-15), 153.17 (C-5), 149.23 (C-3), 142.14 (C-1), 131.04 (C-12), 130.44 (C-13), 127.87 (C-2), 113.65 (C-14), 112.68 (C-4), 61.89 (C-11), 55.34 (C-16), 39.11 (C-6), 35.31 (C-10), 26.97 (C-8,9), 18.79 (C-7).



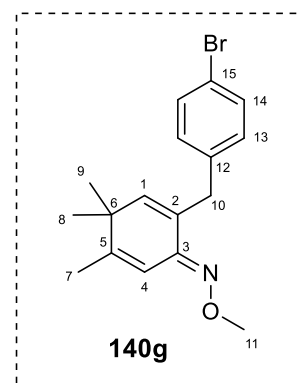
О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(4-гидроксибензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140f). Белые кристаллы. Выход: 63 мг, 47%. *R_f* = 0.16 (толуол). Т.пл. 121.1°C. Вычислено (*m/z*): 271.1567 [M]⁺, (C₁₇H₂₁O₂N)⁺. Найдено (*m/z*): 271.1566. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3203, 2960, 2919, 1664, 1612, 1511, 1446, 1255, 1222, 1172, 1049, 1016, 902, 815. УФ (*c* 1.0 × 10⁻⁴ М в EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 227 (4.11), 255 (4.11), 270 (4.18). Вычислено (%): С, 75.25; Н, 7.80; N, 5.16. Найдено (%): С, 75.30; Н, 8.20; N, 4.99. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.11 – 7.05 (м, 2H, H-13), 6.77 – 6.71 (м, 2H, H-14), 6.63 (д, *J* = 1.3 Гц, 1H, H-4), 5.59 (с, 1H, H-1), 5.41 (уш.с, 1H, ArOH), 3.90 (с, 3H, H-11), 3.54 (уш.с, 2H, H-10), 1.89 (д, *J* = 1.4 Гц, 3H, H-7), 1.09 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 153.79 (C-15), 153.60 (C-5), 149.51 (C-3), 142.48 (C-1), 132.25 (C-2),



130.82 (C-12), 130.59 (C-13), 115.09 (C-14), 112.59 (C-4), 61.85 (C-11), 39.12 (C-6), 35.26 (C-10), 27.16 (C-8,9), 19.11 (C-7).

О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(4-бромбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140g). Выход: 46 мг, 29%. Белые кристаллы. $R_f = 0.91$ (бензол).

Вычислено (m/z): 333.0723 $[M]^{+}$, $(C_{17}H_{20}ONBr)^{+}$. Найдено (m/z): 333.0720. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3440, 2960, 2929, 1486, 1469, 1380, 1056, 1014, 998, 894, 808, 499. УФ (c 1.0×10^{-4} M в EtOH): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 204 (4.44), 210 (4.31), 264 (4.27). ЯМР 1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.40–7.36 (м, 2H, H-14), 7.12 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H-13), 6.60 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H, H-4), 5.61 (с, 1H, H-1), 3.88 (с, 3H, H-11), 3.56 (уш.с, 2H, H-10), 1.89 (д, $J = 1.4$ Гц, 3H, H-7), 1.10 (с, 6H, H-8,9).

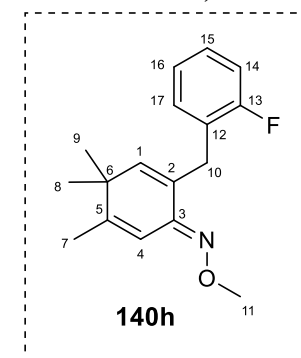


ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 153.37

(C-3), 148.93 (C-5), 142.59 (C-1), 139.52 (C-12), 131.21 (C-13,14), 130.24 (C-2), 119.66 (C-15), 112.54 (C-4), 61.97 (C-11), 39.18 (C-6), 35.82 (C-10), 27.22 (C-8,9), 19.14 (C-7).

О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(2-фторбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140h). Выход: 77 мг, 57%. Желтое масло. $R_f = 0.86$ (бензол).

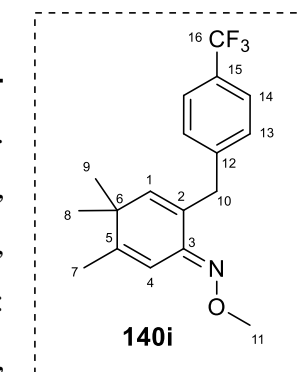
Вычислено (m/z): 273.1523 $[M]^{+}$, $(C_{17}H_{20}ONF)^{+}$. Найдено (m/z): 273.1519. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964, 2935, 1490, 1454, 1230, 1056, 1016, 900, 755. УФ (c 1.0×10^{-4} M в EtOH): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 203 (4.11), 205 (4.10), 255 (4.09), 264 (4.14), 268 (4.15). Вычислено (%): C, 74.70; H, 7.37; N, 5.12; F, 6.95. Найдено (%): C, 75.69; H, 7.65; N, 4.80; F, 7.1. ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.28–7.23 (м, 1H, H-17), 7.20–7.15 (м, 1H, H-15), 7.07–



6.97 (м, 2H, H-14,16), 6.62 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, H-4), 5.60 (уш.с, 1H, H-1), 3.90 (с, 3H, H-11), 3.65 (с, 2H, H-10), 1.89 (д, $J = 1.1$ Гц, 3H, H-7), 1.09 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 161.61 (д, $^1J_{C-F} = 245.6$ Гц, C-13), 153.26 (C-5), 149.08 (C-3), 142.33 (C-1), 131.82 (д, $^3J_{C-F} = 4.8$ Гц, C-17), 129.03 (C-2), 127.70 (д, $^3J_{C-F} = 8.1$ Гц, C-15), 127.25 (д, $^2J_{C-F} = 15.6$ Гц, C-12), 123.77 (д, $^4J_{C-F} = 3.6$ Гц, C-16), 115.15 (д, $^2J_{C-F} = 22.2$ Гц, C-14), 112.59 (C-4), 61.94 (C-11), 39.17 (C-6), 29.34 (д, $^3J_{C-F} = 2.9$ Гц, C-10), 27.18 (C-8,9), 19.08 (C-7). ЯМР ^{19}F (470 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 46.81 (ддд, $J = 8.8, 8.8, 5.5$ Гц, 1F).

О-метилловый эфир (E)-оксима 2-(4-(трифторметил)бензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140i). Выход: 46 мг, 29%.

Желтое масло. $R_f = 0.65$ (бензол). Вычислено (m/z): 323.1492 $[M]^{+}$, $(C_{18}H_{20}F_3ON)^{+}$. Найдено (m/z): 323.1489. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2966, 2939, 1326, 1160, 1120, 1068, 1054, 1020, 894. УФ (c 1.0×10^{-4} M в EtOH): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 202 (4.09), 216 (4.02), 253 (3.99), 270 (4.06). Вычислено (%): C,



66.86; H, 6.23; N, 4.33; F, 17.63. Найдено (%): C, 67.45; H, 6.65; N, 3.91; F, 17.03. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.51 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H-14), 7.35 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-13), 6.60 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, H-4), 5.67 (с, 1H, H-1), 3.87 (с, 3H, H-11), 3.66 (уш.с, 2H, H-10), 1.90 (д, $J = 1.5$ Гц, 3H, H-7), 1.12 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.40 (C-5), 148.80 (C-3), 144.81 (к, $^5J_{\text{C-F}} = 1.4$ Гц, C-12), 142.87 (C-1), 129.93 (C-2), 129.59 (C-13), 128.19 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Гц, C-15), 125.06 (к, $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$ Гц, C-14), 124.60 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 271$ Гц, C-16), 112.53 (C-4), 61.99 (C-11), 39.23 (C-6), 36.36 (C-10), 27.23 (C-8,9), 19.14 (C-7). ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -60.5 (с, 3F).

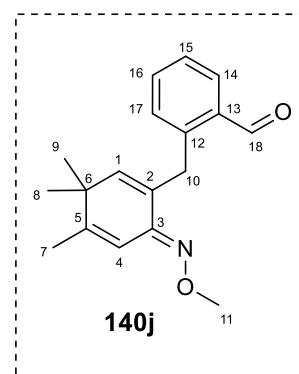
O-метилловый эфир (E)-оксима 2-(2-формилбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140j).

Выход: 49 мг, 35%. Желтое масло. $R_f = 0.37$ (толуол). Вычислено (m/z): 283.1567 $[\text{M}]^+$, $(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N})^+$.

Найдено (m/z): 283.1566. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964, 2935, 1693, 1598, 1463, 1440, 1286, 1209, 1054, 1016, 900, 759. УФ ($c 1.0 \times 10^{-4}$ М в EtOH):

λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 209 (4.35), 251 (4.28), 275 (4.11). Вычислено (%): C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94. Найдено (%): C, 71.86; H, 7.19; N, 3.96. ЯМР ^1H (500 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д.): 10.33 (с, 1H, H-18), 7.89 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-14), 7.50 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-16), 7.36 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-15), 7.31 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-17), 6.61 (с, 1H, H-4), 5.45 (с, 1H, H-1), 4.01 (с, 2H, H-10), 3.87 (с, 3H, H-11), 1.88 (с, 3H, H-7), 1.06 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.23 (C-18), 153.32 (C-3), 148.82 (C-5), 143.15 (C-1), 142.91 (C-12), 134.49 (C-13), 133.77 (C-16), 131.59 (C-14), 130.84 (C-2), 129.11 (C-15), 126.88 (C-17), 112.54 (C-4), 62.00 (C-11), 39.30 (C-6), 32.06 (C-10), 27.13 (C-8,9), 19.08 (C-7).



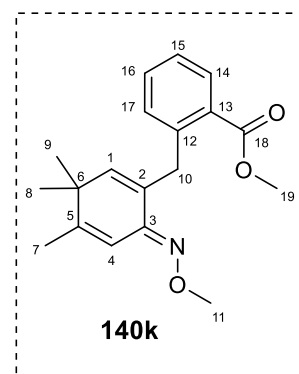
O-метилловый эфир (E)-оксима 2-(2-(метилкарбоксии)бензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140k).

Выход: 72 мг, 46%. $R_f = 0.47$ (толуол). Желтое масло. Вычислено (m/z): 313.1673 $[\text{M}]^+$, $(\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N})^+$. Найдено (m/z): 313.1677. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964,

2937, 1724, 1434, 1263, 1128, 1079, 1054, 898. УФ ($c 1.0 \times 10^{-4}$ М в EtOH):

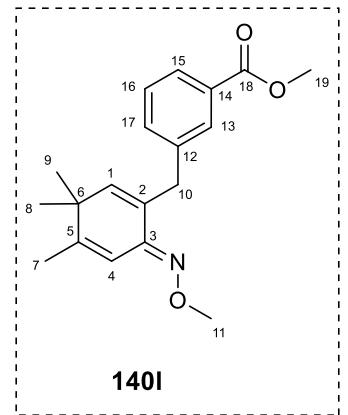
λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 202 (4.49), 236 (4.14), 272 (4.14). Вычислено (%): C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Найдено (%): C, 72.98; H, 7.83; N, 4.12. ЯМР ^1H (300 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д.): 7.83 (дд, $J = 7.7$ и 1.5 Гц, 1H, H-14), 7.44 – 7.37 (м, 1H, H-16), 7.32 – 7.23 (м, 2H, H-15,17), 6.61 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, H-4), 5.40 (с, 1H, H-1), 3.98 (уш.с, 2H, H-10), 3.87 (с, 3H, H-11), 3.82 (с, 3H, H-19), 1.88 (д, $J = 1.4$ Гц, 3H, H-7), 1.05 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.63 (C-18), 153.23 (C-5), 149.14 (C-3), 141.81 (C-1), 140.12 (C-12), 131.72 (C-16), 131.65 (C-17), 130.97 (C-13), 130.49 (C-2), 130.35 (C-14), 126.09 (C-15), 112.47 (C-4), 61.85 (C-11), 52.01 (C-19), 39.05 (C-6), 34.25 (C-10), 27.09 (C-8,9), 19.11 (C-7).



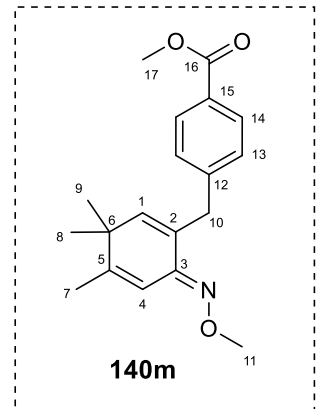
***O*-метиловый эфир (*E*)-оксима 2-(3-(метилкарбокси)бензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140l).** Выход: 61 мг, 39%.

Желтое масло. $R_f = 0.44$ (толуол). Вычислено (m/z): 313.1673 $[M]^+$, $(C_{19}H_{23}O_3N)^+$. Найдено (m/z): 313.1675. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2962, 2942, 1724, 1434, 1282, 1199, 1106, 1054, 900, 757, 730. УФ (c 1.0×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 202 (4.50), 237 (4.22), 271 (4.11). Вычислено (%): C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Найдено (%): C, 73.61; H, 8.03; N, 4.51. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.96 (т, $J = 1.4$ Гц, 1H, H-13), 7.86 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-15), 7.44 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-17), 7.33 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-16), 6.59 (с, 1H, H-4), 5.65 (с, 1H, H-1), 3.90 (с, 3H, H-11), 3.88 (с, 3H, H-19), 3.65 (уш.с, 2H, H-10), 1.88 (с, 3H, H-7), 1.08 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 167.51 (C-18), 153.33 (C-5), 148.81 (C-3), 142.65 (C-1), 140.87 (C-12), 134.06 (C-17), 130.66 (C-13), 130.21 (C-2), 129.92 (C-14), 128.15 (C-16), 127.21 (C-15), 112.49 (C-4), 61.95 (C-11), 52.15 (C-19), 39.17 (C-6), 36.23 (C-10), 27.20 (C-8,9), 19.13 (C-7).



***O*-метиловый эфир (*E*)-оксима 2-(4-(метилкарбокси)бензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она (140m).** Выход: 55 мг, 35%.

Желтое масло. $R_f = 0.34$ (толуол). Вычислено (m/z): 313.1673 $[M]^+$, $(C_{19}H_{23}O_3N)^+$. Найдено (m/z): 313.1669. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964, 2937, 1722, 1610, 1434, 1278, 1178, 1106, 1056, 1020, 900. УФ (c 1.0×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 243 (4.39), 271 (4.17). Вычислено (%): C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Найдено (%): C, 73.07; H, 7.95; N, 4.47. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.94 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H-14), 7.30 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-13), 6.59 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, H-4), 5.63 (с, 1H, H-1), 3.89 (с, 3H, H-11), 3.86 (с, 3H, H-17), 3.65 (уш.с, 2H, H-10), 1.89 (д, $J = 1.5$ Гц, 3H, H-7), 1.10 (с, 6H, H-8,9). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 167.39 (C-18), 153.34 (C-5), 148.82 (C-3), 146.21 (C-12), 142.78 (C-1), 129.93 (C-2), 129.50 (C-14), 129.38 (C-13), 127.81 (C-15), 112.48 (C-4), 61.94 (C-11), 52.09 (C-19), 39.18 (C-6), 36.45 (C-10), 27.19 (C-8,9), 19.13 (C-7).



Синтез хиральных спиро-дипинодиазофлуоренов

Соединение **141** было предоставлено Васильевым Е.С. Желтые кристаллы. $[\alpha]_{589}^{30} = 224$ (c 0.59, $CHCl_3$). Т. пл. 247 °С (бензол-EtOAc 1:1).

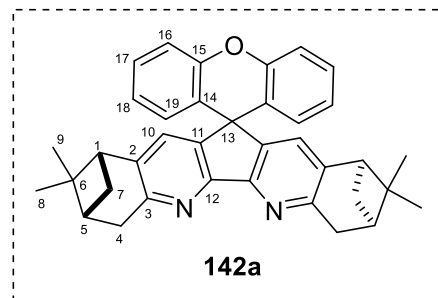
Общая методика синтеза дипинодиазофлуоренов

В ампулу ёмкостью 5 мл добавляли диазафлуоренон **141** (50 мг, 0.13 ммоль), соответствующий фенол или нафтол (0.65 ммоль), 1-бром-4-хлор-бензол (500 мг) и CF_3SO_3H

(0.12 мл, 1.3 ммоль). Перемешивали 5 ч при нагревании (85°C) в атмосфере воздуха (вещества **142a–d**) или в запаянной ампуле (вещество **142e**). Глубину протекания реакции контролировали ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли 5%-й водный раствор КОН и экстрагировали CH₂Cl₂, осушали над Na₂SO₄, упаривали. Продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: EtOAc: CH₂Cl₂ = 3:1:1).

(1R,3R,8R,10R)-2,2,9,9-Тетраметил-[1,3:8,10]диметано-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидроспиро[циклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин-12,9'-ксантен] (142a). Выход: 22 мг,

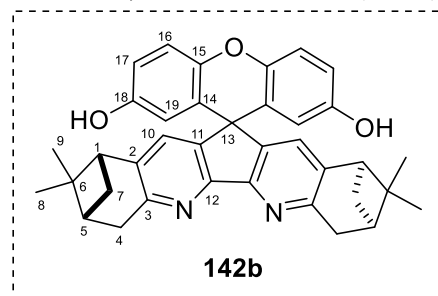
18%. Белые кристаллы. $R_f = 0.57$ (петролейный эфир:EtOAc:CH₂Cl₂ 8:1:1). $[\alpha]_{589}^{27} - 68$ (с 0.576, CHCl₃). Т. пл. 151.4 °C (CHCl₃). ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3434, 2923, 1479, 1444, 1394, 1284, 1245, 754. УФ (с 1.00×10⁻⁴ М в EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 200 (4.70), 242 (4.18), 282 (4.00), 288 (3.97), 328 (4.24), 337 (4.32), 344 (4.41). Вычислено (m/z): 522.2666 [M]⁺,



(C₃₇H₃₄N₂O)⁺. Найдено (m/z): 522.2664. Вычислено (%): C 76.46, H 6.36, N 4.78. Найдено (%): C 76.89, H 7.71, N 4.89. 3C₃₇H₃₄N₂O·CHCl₃·4H₂O. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м. д.): 0.60 (с, 6H, H-8), 1.25 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, *pro-R*-H-7), 1.32 (с, 6H, H-9), 2.01 (уш. с, сольватн. H₂O), 2.33 (дддд, $J = 6.0, 5.9, 3.0$ и 2.9 Гц, 2H, H-5), 2.60 (м, 4H, *pro-S*-H-7 и H-1), 3.28 (д, $J = 2.4$ Гц, 4H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 6.45 (м, 2H, H-18), 6.79 (м, 2H, H-16), 6.97 (с, 2H, H-10), 7.19 (м, 4H, H-17 и H-19). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м. д.): 21.04 (C-8), 25.89 (C-9), 31.81 (C-4), 36.62 (C-7), 39.30 (C-6), 39.88 (C-1), 46.94 (C-5), 49.61 (C-13), 116.78 (C-16), 123.16 (C-11), 123.32 (C-18), 127.60 (C-17), 128.26 (C-19), 129.88 (C-10), 142.08 (C-14), 146.41 (C-2), 151.52 (C-15), 154.73 (C-3), 157.95 (C-12). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 523 [M+H]⁺(40), 522 [M]⁺ (100), 507 (33), 479 (19), 435 (9).

(1R,3R,8R,10R)-2',7'-Дигидрокси-2,2,9,9-тетраметил--[1,3:8,10]-диметано-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидроспиро[циклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин-12,9'-ксантен] (142b).

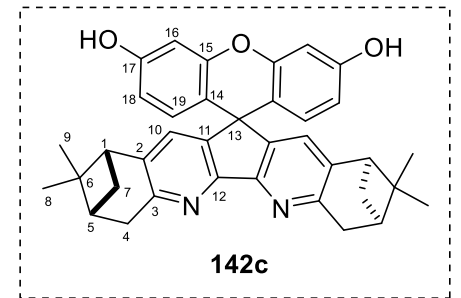
Выход: 48 мг, 66%. Белые кристаллы. $R_f = 0.51$ (петролейный эфир:EtOAc:CH₂Cl₂ 6:2:2). $[\alpha]_{589}^{27} - 80$ (с 0.576, MeOH). ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3378, 3278 (ОН), 2923, 1479, 1394, 1267, 1201, 800. УФ (с 4.80×10⁻⁴ М в EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 (3.77), 237 (3.37), 279 (3.06), 288 (3.05), 314 (3.12), 320 (3.20), 330 (3.35), 338 (3.38), 344 (3.44). Вычислено (m/z): 554.2564 [M]⁺,



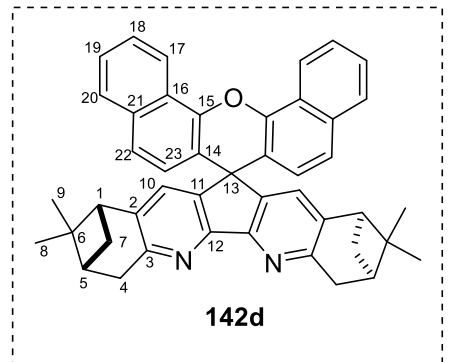
(C₃₇H₃₄N₂O₃)⁺. Найдено (m/z): 554.2560. Вычислено (%): C 70.66, H 5.56, N 4.38. Найдено (%): C 70.58, H 5.58, N 4.37. 3C₃₇H₃₄N₂O₃·2CHCl₃·H₂O. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, Ацетон-*d*₆, δ , м.д.): 0.64 (с, 6H, H-8), 1.24 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, *pro-R*-H-7), 1.38 (с, 6H, H-9), 2.39 (дддд, $J = 6.0, 5.9, 3.0$ и

2.9 Гц, 2H, H-5), 2.71 (дт, $J = 9.5, 6.0$ и 5.7 Гц, 2H, *pro-S*-H-7), 2.78 (дд, $J = 5.7$ Гц, 2H, H-1), 3.21 (д, $J = 2.9$ Гц, 4H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 5.85 (д, $J = 2.9$ Гц, 2H, H-19), 6.74 (дд, $J = 8.8$ и 2.9 Гц, 2H, H-17), 7.07 (с, 2H, H-10), 7.08 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H-16), 7.86 (с, 2H, 2-OH), 8.01 (с, сольватн. CHCl_3). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Ацетон- d_6 , δ , м.д.): 21.50 (C-8), 26.22 (C-9), 32.68 (C-4), 37.45 (C-7), 40.07 (C-6), 41.00 (C-1), 47.63 (C-5), 51.12 (C-13), 113.18 (C-17), 116.91 (C-19), 118.47 (C-16), 124.33 (C-11), 130.51 (C-10), 142.73 (C-14), 146.30 (C-2), 147.46 (C-15), 153.77 (C-18), 156.12 (C-3), 158.30 (C-12).

(1R,3R,8R,10R)-3',6'-Дигидрокси-2,2,9,9-тетраметил-[1,3:8,10]диметано-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидроспиро[циклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин-12,9'-ксантен] (142c). Выход: 51 мг, 71%. Белые кристаллы. $R_f = 0.48$ (петролейный эфир:EtOAc 7:3). $[\alpha]_{589}^{24} - 61$ (с 0.256, MeOH). Т. пл. 308.6 °C (CHCl_3). ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3378, 3278 (OH), 2925, 1612, 1500, 1454, 1396, 1247, 1162, 1101, 991, 754. УФ (с 1×10^{-4} М в MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 207 (4.77), 233 (4.46), 279 (4.06), 289 (3.99), 334 (4.23), 341 (4.28), 348 (4.36). Найдено, m/z : 554.2567 $[\text{M}]^+$, $(\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3)^+$. Вычислено, m/z : 554.2564. Найдено (%): C 65.20, H 5.44, N 3.92. $2\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{CHCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Вычислено (%): C 65.10, H 5.46, N 4.00. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.56 (6H, с, H-8); 1.17 (2H, д, $J = 9.5$, *pro-R*-H-7); 1.33 (6H, с, H-9); 2.33 (2H, дддд, $J = 6.0, 5.7, 3.1$ и 2.6 , H-5); 2.63 (2H, ддд, $J = 10.2, 6.0$ и 5.7 , *pro-S*-H-7); 2.75 (2H, дд, $J = 5.7, 5.7$, H-1); 3.11 (2H, дд, $J = 17.8, 2.5$, *pro-R*- или *pro-S*-H-4); 3.14 (2H, дд, $J = 17.8, 2.8$, *pro-S*- или *pro-R*-H-4); 6.08 (2H, д, $J = 8.6$, H-18); 6.29 (2H, дд, $J = 8.6, 2.5$, H-16); 6.58 (2H, д, $J = 2.4$, H-19); 7.01 (с, 2H, H-10); 8.30 (с, 1H, сольватн. CHCl_3); 9.64 (2H, с, 2-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.91 (C-8); 25.70 (C-9); 31.46 (C-4); 36.21 (C-7); 38.87 (C-6); 39.45 (C-1); 45.82 (C-5); 48.25 (C-13); 102.67 (C-16); 111.80 (C-18); 113.10 (C-14); 127.72 (C-19); 129.41 (C-10); 141.40 (C-11); 146.94 (C-2); 151.76 (C-15); 154.36 (C-3); 156.62 (C-17); 157.45 (C-12).



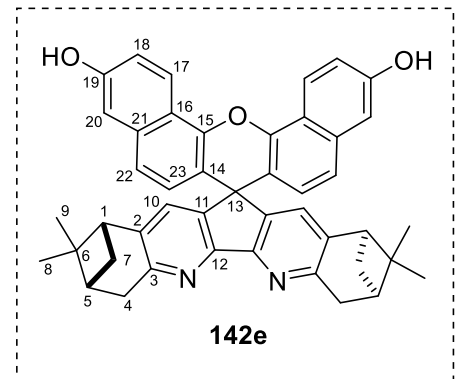
(1R,3R,8R,10R)-2,2,9,9-Тетраметил-[1,3:8,10]диметано-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидроспиро[циклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин-12,7'-дibenzo[*c,h*]ксантен] (142d). Выход: 77 мг, 90%. Оранжевые кристаллы. $R_f = 0.55$ (петролейный эфир:EtOAc: CH_2Cl_2 8:1:1). $[\alpha]_{589}^{25,6} - 39$ (с 0.191, CHCl_3). Т. пл. 284.9 °C (CHCl_3). Найдено, m/z : 622.2978 $[\text{M}]^+$, $(\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O})^+$. Вычислено, m/z : 622.2979. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3428, 2921, 1567, 1396, 1365, 1245, 1209, 1103, 794, 773. УФ (с 1.00×10^{-4} М в EtOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 217 (4.93), 223 (4.90), 280 (4.27), 286 (4.30), 291 (4.32), 315 (4.21), 328 (4.41), 336 (4.39), 343 (4.45).



Найдено (%): С 85.39, Н 6.13, N 4.47. Вычислено (%): С 86.78, Н 6.15, N 4.50. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.59 (6H, с, Н-8); 1.25 (2H, д, $J = 9.2$, *pro-R*-H-7); 1.29 (с, 6H, Н-9); 1.91 (уш,с. сольватн. H_2O), 2.34 (2H, дддд, $J = 6.1, 5.9, 3.2$ и 2.8 , Н-5); 2.54 (2H, дд, $J = 5.6$, Н-1); 2.58 (2H, дт, $J = 10.2, 6.0$ и 5.7 , *pro-S*-H-7); 3.32 (4H, д, $J = 2.9$, *pro-S*- и *pro-R*-H-4); 6.47 (2H, д, $J = 8.6$, Н-23); 6.98 (2H, с, Н-10); 7.30 (2H, д, $J = 8.6$, Н-18); 7.55 (2H, ддд, $J = 8.1, 7.0, 1.2$, Н-19); 7.69 (2H, ддд, $J = 8.2, 6.9, 1.1$, Н-22); 7.76 (2H, д, $J = 8.1$, Н-20); 8.74 (2H, д, $J = 8.3$, Н-17). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.03 (С-8), 25.89 (С-9); 31.81 (С-4); 36.78 (С-7); 39.35 (С-6); 40.02 (С-1); 47.03 (С-5); 49.71 (С-13); 116.53 (С-14); 121.53 (С-22); 123.20 (С-16); 124.45 (С-17); 125.05 (С-19); 126.27 (С-23); 126.71 (С-18); 127.55 (С-20); 130.43 (С-11); 133.52 (С-21); 142.22 (С-10); 146.19 (С-2); 147.31 (С-15); 155.07 (С-3); 158.24 (С-12).

(1R,3R,8R,10R)-3',11'-Дигидрокси-2,2,9,9-тетраметил-[1,3:8,10]диметано-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидроспиро[циклопента[2,1-*b*:3,4-

***b'*]дихинолин-12,7'-дибензо[*c,h*]ксантен] (142e).** Выход: 8 мг, 10%. Кристаллы кремового цвета. $R_f = 0.49$ (петролейный эфир:EtOAc:CH₂Cl₂ 6:2:2). $[\alpha]_{589}^{25} - 87$ (с 0.187, EtOH). Найдено, m/z : 654.2872 [M]⁺, (C₄₅H₃₈O₃N₂)⁺. Вычислено, m/z : 654.2877. ИК спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3370, 2970, 2920, 2869, 2230, 1890, 1640, 1594, 1555, 1478, 1470, 1425, 1395, 1258, 1215, 1186, 1070, 1100, 930, 860, 820, 798. УФ спектр (с



1.00×10^{-4} М в CHCl_3), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 238 (4.84), 285 (4.42), 331 (4.42), 339 (4.45), 346 (4.80). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 :Py-*d*₅ 3:1), δ , м.д. (J , Гц): 0.59 (3H, с, Н8(9)); 1.21 (1H, д, $J = 9.0$, *pro-R*-H-7); 1.26 (3H, с, Н-8(9)); 2.31 (2H, м, Н-5); 2.51 (1H, ддд, $J = 9.5, 5.6, 5.6$, *pro-R*-H-7); 2.56 (1H, дд, $J = 5.6, 5.6$, Н-1); 3.39 (2H, с, Н-4); 4.65 (ш, сольватн., $W_{1/2} = 200$ Гц H_2O); 6.42 (1H, д, $J = 8.7$, Н-23); 7.04 (1H, с, Н-10); 7.11 (1H, д, $J = 8.7$, Н-22); 7.25 (1H, д, $J = 2.2$, Н-20); 7.52 (дд, 1H, $J = 9.0, 2.2$, Н-18); 8.76 (1H, д, $J = 9.0$, Н-17); 11.82 (ш. $W_{1/2} = 180$ Гц, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 :Py-*d*₅ 3:1), δ , м.д.: 21.35 (С-8(9)); 26.22 (С-8(9)); 32.27 (С-4); 37.31 (С-7); 39.65 (С-6); 40.40 (С-1); 47.28 (С-5); 49.97 (С-13); 110.15 (С-20); 113.88 (С-14); 119.31 (С-16); 119.52 (С-22 или С-18); 122.29 (С-22 или С-18); 123.78 (С-17); 125.80 (С-23); 130.96 (С-10); 142.55 (С-2); 147.02 (С-11 или С-21); 148.21 (С-15); 155.71 (С-12); 157.71 (С-19); 158.25 (С-3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн, %): 654 [M]⁺ (93), 639 (32), 561 (37), 368 (19), 329 (33), 300 (97), 232 (36), 207 (82), 190 (54), 84 (100).

Выводы

1. Разработаны методы синтеза новых хиральных соединений с использованием оксима пинокарвона в качестве исходного соединения. Синтезировано 24 новых пинопиридинов, 13 производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена и 5 хиральных *спиро*-дипинодиазафлуоренов. Структура всех полученных соединений доказана с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов.

2. Обнаружено, что конденсация оксима пинокарвона с 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолами как при конвекционном, так и микроволновом нагреве приводит к образованию хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Показано, что синтезированные пиразоло[3,4-*b*]пиридины являются перспективными хиральными лигандами для координационной химии, поскольку образуются люминесцентные комплексы с лантаноидами.

3. Изучена возможность использования реакции С-Н активации оксима пинокарвона с алкинами в присутствии $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ катализатора и показано, что по этой реакции можно получать пинопиридины ряда замещенных 6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов, в которых характер заместителей при атомах С-2 и С-3 определяется природой используемого алкина.

4. Разработана новая каталитическая система на основе палладиевого катализатора ($\text{PdCl}_2/\text{AgNO}_3/\text{MeCN}$) для синтеза пинопиридинов из оксима пинокарвона и производных стирола с образованием 2-арилзамещенных 6,6-диметил-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов.

5. Найдена каталитическая система на основе палладиевого катализатора ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{ТБАБ}/\text{NaOAc}/\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$), позволяющая проводить сочетание *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами по реакции Мизороки-Хека. Обнаружена необычная перегруппировка пинанового остова с образованием производных 4,4,5-триметил-2-арилметилциклогексадиена. Предложен механизм этой новой перегруппировки, ключевым моментом которой является внедрение палладия по связи С1-С7 пинанового фрагмента.

6. Конденсацией дипинодиазафлуоренона с одно- и двухатомными фенолами и нафтолами синтезированы новые хиральные гибридные пинопиридины, молекулы которых содержат спироциклическое ядро спиро[циклопента[1,2-*b*:5,4-*b'*]дипиридин-5,9'-ксантена].

Список литературы

1. Васильев Е.С. Синтез замещённых нопинан-аннелированных пиридинов и их химические превращения: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Васильев Евгений Сергеевич. – Новосибирск, 2014. – 98 с.
2. Ustimenko, Y.P., Agafontsev, A.M., Komarov, V.Y., Tkachev, A. V. Synthesis of chiral nopinane annelated 3-methyl-1-aryl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines by condensation of pinocarvone oxime with 1-aryl-1H-pyrazol-5-amines // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – N. 6. – P. 584–586.
3. Kokina, T.E., Ustimenko, Y.P., Rakhmanova, M.I., Sheludyakova, L.A., Agafontsev, A.M., Plyusnin, P.E., Tkachev, A. V, Larionov, S. V. Luminescent Complexes of Zn(II) and Cd(II) with Chiral Ligands Containing 1,10-Phenanthroline and Natural Monoterpenoids (+)-3-Carene or (+)-Limonene Fragments // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2019. – V. 89. – N. 1. – P. 87–95.
4. Ustimenko, Y.P., Vasilyev, E.S., Bizyaev, S.N., Rybalova, T. V, Tkachev, A. V. Synthesis of chiral spirodiazaflorenes // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56. – N. 11. – P. 1429–1433.
5. Bryleva, Y.A., Ustimenko, Y.P., Plyusnin, V.F., Mikheilis, A. V., Shubin, A.A., Glinskaya, L.A., Komarov, V.Y., Agafontsev, A.M., Tkachev, A. V. Ln(III) complexes with a chiral 1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivative fused with a (–)- α -pinene moiety: synthesis, crystal structure, and photophysical studies in solution and in the solid state // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – N. 4. – P. 2276–2284.
6. Dodiya, D.K., Trivedi, A.R., Shah, V.B.K. and V.H. Advances in the Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]Pyridines // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – V. 16. – N. 3. – P. 400–417.
7. Shi, D.Q., Shi, J.W., Yao, H., Jiang, H., Wang, X.S. An efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives in aqueous media // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2007. – V. 54. – N. 5. – P. 1341–1345.
8. Quiroga, J., Trilleras, J., Insuasty, B., Abonía, R., Nogueras, M., Cobo, J. Regioselective formylation of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine systems using Vilsmeier-Haack conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – N. 17. – P. 2689–2691.
9. Quiroga, J., Alvarado, M., Insuasty, B., Moreno, R., Ravina, E., Estevez, I., De Almeida, R.H.S. Synthesis of 5-cyanopyrazolo[3,4-*b*]pyridines in the reaction of 5-amino-3-methyl-1-phenylpyrazole with arylidene derivatives of malonodinitrile and ethyl cyanoacetate // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – V. 36. – N. 5. – P. 1311–1316.
10. Petrov, A.A., Kasatochkin, A.N., Emelina, E.E., Haukka, M. Regioisomeric 4-amino- and 6-aminopyrazolo[3,4-*b*]pyridines: Synthesis and structure determination by NMR spectroscopy and X-ray diffraction // *Russ. Chem. Bull.* – 2012. – V. 61. – N. 4. – P. 891–896.

11. El-Emary, T.I. Synthesis of Newly Substituted Pyrazoles and Substituted Pyrazolo[3,4-*b*]Pyridines Based on 5-Amino-3-Methyl-1-Phenylpyrazole // *J. Chinese Chem. Soc.* – 2007. – V. 54. – N. 2. – P. 507–518.
12. Singh, S.P., Naithani, R., Aggarwal, R., Prakash, O. Synthesis of Some Novel Fluorinated Pyrazolo[3,4-*b*]Pyridines // *Synth. Commun.* – 2004. – V. 34. – N. 23. – P. 4359–4367.
13. Petrov, A.A., Emelina, E.E., Selivanov, S.I. α -Aminoazoles in synthesis of heterocycles: IV. Regiodirection of 3(5)-amino-5(3)-methylpyrazole reaction with hexafluoroacetylacetone // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 44. – N. 2. – P. 263–269.
14. Volochnyuk, D.M., Pushechnikov, A.O., Krotko, D.G., Sibgatulin, D.A., Kovalyova, S.A., Tolmachev, A.A. Electron-rich amino heterocycles for regiospecific synthesis of trifluoromethyl-containing fused pyridines // *Synthesis (Stuttg.)* – 2003. – V. 12. – N. 10. – P. 1531–1540.
15. Takahashi, M., Nagaoka, H., Inoue, K. Synthesis of Trifluoromethylated Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones from 6-Aminouracils and Trifluoromethylated Pyrazolo [3,4-*b*]pyridines from 5-Aminopyrazoles // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – V. 41. – P. 525–530.
16. Nam, N.L., Grandberg, I.I., Sorokin, V.I. Condensation of 1-Substituted 5-Aminopyrazoles with β -Dicarbonyl Compounds // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2003. – V. 39. – N. 7. – P. 937–942.
17. Rivkin, A., Adams, B. Solvent-free microwave synthesis of 4-hydroxy-3-phenylquinolin-2(1*H*)-ones and variants using activated arylmalonates // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – N. 14. – P. 2395–2398.
18. Lee, S., Park, S.B. An Efficient One-Step Synthesis of Heterobiaryl Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines via Indole Ring Opening // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – N. 22. – P. 5214–5217.
19. Charris-Molina, A., Castillo, J.-C., Macías, M., Portilla, J. One-Step Synthesis of Fully Functionalized Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines via Isobenzofuranone Ring Opening // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 23. – P. 12674–12681.
20. Miliutina, M., Janke, J., Hassan, S., Zaib, S., Iqbal, J., Lecka, J., Sévigny, J., Villinger, A., Friedrich, A., Lochbrunner, S., Langer, P. A domino reaction of 3-chlorochromones with aminoheterocycles. Synthesis of pyrazolopyridines and benzofuopyridines and their optical and ecto-5'-nucleotidase inhibitory effects // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – N. 5. – P. 717–732.
21. Zhang, X., Li, X., Fan, X., Wang, X., Wang, J., Qu, G. Controllable Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines or Substituted Malononitrile Derivatives Through Multi-Component Reactions in Ionic Liquid. // *Aust. J. Chem.* – 2009. – V. 62. – N. 40. – P. 382–388.
22. Dzvinchuk, I.B. Synthesis of 5-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-pyrazolo-[3,4-*b*]pyridines by the *p*-(dimethylamino)benzaldehyde modification of Hantzsch reaction // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2007. – V. 43. – N. 4. – P. 474–479.

23. Rahmati, A., Khalesi, Z. Catalyst free synthesis of fused pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrazolo[3,4-*b*]pyridines in water // *Chinese Chem. Lett.* – 2012. – V. 23. – N. 10. – P. 1149–1152.
24. Fan, X., Wang, X., Zhang, X., Li, X., Qu, G. A simple and efficient preparation of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives through an unexpected reaction of cyanothioacetamide under microwave irradiation // *Heteroat. Chem.* – 2008. – V. 19. – N. 7. – P. 694–699.
25. El-borai, M.A., Rizk, H.F., Abd-Aal, M.F., El-Deeb, I.Y. Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines under microwave irradiation in multi-component reactions and their antitumor and antimicrobial activities - Part 1 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 48. – P. 92–96.
26. Zhu, S.-L., Ji, S.-J., Zhao, K., Liu, Y. Multicomponent reactions for the synthesis of new 3'-indolyl substituted heterocycles under microwave irradiation // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – N. 16. – P. 2578–2582.
27. Quiroga, J., Trilleras, J., Sanchez, A.I., Insuasty, B., Abonia, R., Nogueras, M., Cobo, J. Regioselective Three-Component Synthesis of Indolylpyrazolo[3,4-*b*]pyridines Induced by Microwave and under Solvent-Free Conditions. // *Lett. Org. Chem.* – 2009. – V. 6. – N. 50. – P. 381–383.
28. Hao, Y., Xu, X.-P., Chen, T., Zhao, L.-L., Ji, S.-J. Multicomponent approaches to 8-carboxynaphthyl-functionalized pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – N. 4. – P. 724–728.
29. Parthasarathy, K., Jeganmohan, M., Cheng, C.-H. Rhodium-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives from α,β -Unsaturated Ketoximes and Alkynes // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – N. 2. – P. 325–328.
30. Martin, R.M., Bergman, R.G., Ellman, J.A. Synthesis of Pyridines from Ketoximes and Terminal Alkynes via C–H Bond Functionalization // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 5. – P. 2501–2507.
31. Hyster, T.K., Rovis, T. Pyridine synthesis from oximes and alkynes via rhodium(III) catalysis: Cp* and Cp^t provide complementary selectivity // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – N. 43. – P. 11846–11848.
32. Parthasarathy, K., Cheng, C.-H. Easy Access to Isoquinolines and Tetrahydroquinolines from Ketoximes and Alkynes via Rhodium-Catalyzed C–H Bond Activation // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – N. 24. – P. 9359–9364.
33. Too, P.C., Noji, T., Lim, Y.J., Li, X., Chiba, S. Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of Pyridines from α,β -Unsaturated Ketoximes and Internal Alkynes. – 2012. – V. 43. – N. 15. – P. 2789–2794.
34. Neely, J.M., Rovis, T. Rh(III)-Catalyzed Regioselective Synthesis of Pyridines from Alkenes and α,β -Unsaturated Oxime Esters // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – N. 1. – P. 66–69.

35. Too, P.C., Wang, Y.-F., Chiba, S. Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of Isoquinolines from Aryl Ketone O-Acyloxime Derivatives and Internal Alkynes // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N. 24. – P. 5688–5691.
36. Zhao, D., Lied, F., Glorius, F. Rh(III)-catalyzed C–H functionalization/aromatization cascade with 1,3-dienes: a redox-neutral and regioselective access to isoquinolines // *Chem. Sci.* – 2014. – V. 5. – N. 7. – P. 2869–2873.
37. Chu, H., Sun, S., Yu, J.-T., Cheng, J. Rh-catalyzed sequential oxidative C–H activation/annulation with geminal-substituted vinyl acetates to access isoquinolines // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – N. 68. – P. 13327–13329.
38. Chen, R., Qi, J., Mao, Z., Cui, S. Rh(III)-catalyzed C–H activation/cyclization of oximes with alkenes for regioselective synthesis of isoquinolines // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – N. 26. – P. 6201–6204.
39. Kornhaaß, C., Li, J., Ackermann, L. Cationic Ruthenium Catalysts for Alkyne Annulations with Oximes by C–H/N–O Functionalizations // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 20. – P. 9190–9198.
40. Chinnagolla, R.K., Pimparkar, S., Jeganmohan, M. Ruthenium-Catalyzed Highly Regioselective Cyclization of Ketoximes with Alkynes by C–H Bond Activation: A Practical Route to Synthesize Substituted Isoquinolines // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – N. 12. – P. 3032–3035.
41. Sun, B., Yoshino, T., Kanai, M., Matsunaga, S. Cp*Co(III) Catalyzed Site-Selective C–H Activation of Unsymmetrical O-Acyl Oximes: Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Terminal and Internal Alkynes // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – N. 44. – P. 12968–12972.
42. Wang, H., Koeller, J., Liu, W., Ackermann, L. Cobalt(III)-Catalyzed C–H/N–O Functionalizations: Isohyptic Access to Isoquinolines // *Chem. – A Eur. J.* – 2015. – V. 21. – N. 44. – P. 15525–15528.
43. Sen, M., Kalsi, D., Sundararaju, B. Cobalt(III)-Catalyzed Dehydrative [4+2] Annulation of Oxime with Alkyne by C–H and N–OH Activation // *Chem. – A Eur. J.* – 2015. – V. 21. – N. 44. – P. 15529–15533.
44. Li, J., Ding, D., Tao, Y., Wei, Y., Chen, R., Xie, L., Huang, W., Xu, H. A Significantly Twisted Spirocyclic Phosphine Oxide as a Universal Host for High-Efficiency Full-Color Thermally Activated Delayed Fluorescence Diodes // *Adv. Mater.* – 2016. – V. 28. – N. 16. – P. 3122–3130.
45. Thangthong, A., Prachumrak, N., Namuangruk, S., Jungsuttiwong, S., Keawin, T., Sudyoadsuk, T., Promarak, V. Synthesis, Properties and Applications of Biphenyl Functionalized 9,9-Bis(4-diphenylaminophenyl)fluorenes as Bifunctional Materials for Organic Electroluminescent Devices // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – N. 27. – P. 5263–5274.

46. Kim, K., Inagaki, Y., Kanehashi, S., Ogino, K. Incorporation of benzothiadiazole moiety at junction of polyfluorene–polytriarylamime block copolymer for effective color tuning in organic light emitting diode // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2017. – V. 134. – N. 41. – P. 1–9.
47. Oliva, J., Papadimitratos, A., de la Rosa Cruz, E., Zakhidov, A. Tuning Color Temperature of White OLEDs in Parallel Tandems // *Phys. Status Solidi Appl. Mater. Sci.* – 2017. – V. 214. – N. 11. – P. 1–8.
48. Wu, G., Zhang, Y., Kaneko, R., Kojima, Y., Sugawa, K., Chowdhury, T.H., Islam, A., Shen, Q., Akhtaruzzaman, M., Noda, T., Otsuki, J. Hole-Transport Materials Containing Triphenylamine Donors with a Spiro[fluorene-9,9'-xanthene] Core for Efficient and Stable Large Area Perovskite Solar Cells // *Sol. RRL.* – 2017. – V. 1. – N. 9. – P. 1–9.
49. Xu, B., Bi, D., Hua, Y., Liu, P., Cheng, M., Grätzel, M., Kloo, L., Hagfeldt, A., Sun, L. A low-cost spiro[fluorene-9,9'-xanthene]-based hole transport material for highly efficient solid-state dye-sensitized solar cells and perovskite solar cells // *Energy Environ. Sci.* – 2016. – V. 9. – N. 3. – P. 873–877.
50. Saragi, T.P.I., Londenberg, J., Salbeck, J. Photovoltaic and photoconductivity effect in thin-film phototransistors based on a heterocyclic spiro-type molecule // *J. Appl. Phys.* – 2007. – V. 102. – N. 4. – P. 2005–2008.
51. Zhang, S.J., Li, H., Gong, C.L., Wang, J.Z., Wu, Z.Y., Wang, F. Novel 4,5-diazafluorene-based Schiff base derivatives as Al³⁺ ions fluorescence turn-on sensors // *Synth. Met.* – 2016. – V. 217. – P. 37–42.
52. Li, H., Wang, J., Zhang, S., Gong, C., Wang, F. A novel off-on fluorescent chemosensor for Al³⁺ derived from a 4,5-diazafluorene Schiff base derivative // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8. – N. 56. – P. 31889–31894.
53. Li, H., Zhang, S., Gong, C., Liang, Y., Qi, Z., Li, Y. Novel high T_g, organosoluble poly(ether imide)s containing 4,5-diazafluorene unit: Synthesis and characterization // *Eur. Polym. J.* – 2014. – V. 54. – N. 1. – P. 128–137.
54. Liu, Z., Wen, F., Li, W. Synthesis and electroluminescence properties of europium (III) complexes with new second ligands // *Thin Solid Films.* – 2005. – V. 478. – N. 1–2. – P. 265–270.
55. Okuda, H., Koyama, Y., Kojima, T., Takata, T. 9,9-Diaryl-4,5-diazafluorene-based cardo polymer; Synthesis and characteristic properties // *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* – 2013. – V. 51. – N. 21. – P. 4541–4549.
56. Yamada, M., Sun, J., Suda, Y., Nakaya, T. Synthesis of Fluorenebisphenoxy Derivatives by Acid-sulfur Compound Catalyzed Condensation Reaction // *Chem. Lett.* – 1998. – V. 27. – N. 10. – P. 1055–1056.

57. Li, N., Chen, K., Fan, Z., Quan, Y., Chen, Q. Synthesis and Characterization of Bipolar Hosts Based on Triphenylamine and 4,5-Diazafluorene Through Friedel-Crafts Reaction // *Curr. Org. Synth.* – 2015. – V. 12. – N. 1. – P. 71–75.
58. Keshtov, M.L., Pozin, S.I., Marochkin, D. V., Perevalov, V.P., Petrovskii, P. V., Blagodatskikh, I. V., Khokhlov, A.R. Synthesis and photophysical properties of novel conjugated polymers with 4,5-diaza-9,9'-spirobifluorene fragments in the main chain // *Dokl. Chem.* – 2012. – V. 442. – N. 2. – P. 50–56.
59. Ohkuma, H., Nakagawa, T., Shizu, K., Yasuda, T., Adachi, C. Thermally activated delayed fluorescence from a spiro-diazafluorene derivative // *Chem. Lett.* – 2014. – V. 43. – N. 7. – P. 1017–1019.
60. Thiery, S., Tondelier, D., Geffroy, B., Jeannin, O., Rault-Berthelot, J., Poriel, C. Modulation of the Physicochemical Properties of Donor–Spiro–Acceptor Derivatives through Donor Unit Planarisation: Phenylacridine versus Indoloacridine—New Hosts for Green and Blue Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes (PhOLEDs) // *Chem. - A Eur. J.* – 2016. – V. 22. – N. 29. – P. 10136–10149.
61. Romain, M., Tondelier, D., Jeannin, O., Geffroy, B., Rault-Berthelot, J., Poriel, C. Properties modulation of organic semi-conductors based on a donor-spiro-acceptor (D-spiro-A) molecular design: New host materials for efficient sky-blue PhOLEDs // *J. Mater. Chem. C.* – 2015. – V. 3. – N. 37. – P. 9701–9714.
62. Lin, D., Wei, Y., Ou, C., Huang, H., Xie, L., Tang, L., Huang, W. Carbon Cationic Relay via Superelectrophiles: Synthesis of Spiro-diazafluorenes // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N. 24. – P. 6220–6223.
63. von Zelewsky, A., Mamula, O. The bright future of stereoselective synthesis of coordination compounds // *Dalt. Trans.* – 2000. – N. 3. – P. 219–231.
64. Chelucci, G., Thummel, R.P. Chiral 2,2'-Bipyridines, 1,10-Phenanthrolines, and 2,2':6',2' '-Terpyridines: Syntheses and Applications in Asymmetric Homogeneous Catalysis // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – N. 9. – P. 3129–3170.
65. Chelucci, G. Metal-complexes of optically active amino- and imino-based pyridine ligands in asymmetric catalysis // *Coord. Chem. Rev.* – 2013. – V. 257. – N. 11–12. – P. 1887–1932.
66. Malkov, A. V., Stewart-Liddon, A.J.P., Teplý, F., Kobr, L., Muir, K.W., Haigh, D., Kočovský, P. New pinene-derived pyridines as bidentate chiral ligands // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – N. 18. – P. 4011–4025.
67. Muller, G., Bünzli, J.-C.G., Riehl, J.P., Suhr, D., Zelewsky, A. von, Mürner, H. First diastereoselective formation of lanthanide triple helical complexes with a terdentate chiral C₂ symmetric ligand // *Chem. Commun.* – 2002. – N. 14. – P. 1522–1523.

68. Larionov, S. V, Bryleva, Y.A., Glinskaya, L.A., Plyusnin, V.F., Kupryakov, A.S., Agafontsev, A.M., Tkachev, A. V, Bogomyakov, A.S., Piryazev, D.A., Korolkov, I. V. Ln(III) complexes (Ln = Eu, Gd, Tb, Dy) with a chiral ligand containing 1,10-phenanthroline and (-)-menthol fragments: synthesis, structure, magnetic properties and photoluminescence // *Dalt. Trans.* – 2017. – V. 46. – N. 34. – P. 11440–11450.
69. Bünzli, J.-C.G., Eliseeva, S. V. Intriguing aspects of lanthanide luminescence // *Chem. Sci.* – 2013. – V. 4. – N. 5. – P. 1939–1949.
70. Duarte, C.D., Barreiro, E.J., Fraga, C.A.M. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2007. – V. 7. – N. 11. – P. 1108–1119.
71. Bare, T.M., McLaren, C.D., Campbell, J.B., Firor, J.W., Resch, J.F., Walters, C.P., Salama, A.I., Meiners, B.A., Patel, J.B. Synthesis and structure-activity relationships of a series of anxiolytic pyrazolopyridine ester and amide anxiolytic agents // *J. Med. Chem.* – 1989. – V. 32. – N. 12. – P. 2561–2573.
72. Chibiryaev, A.M., De Kimpe, N., Tkachev, A. V. Michael addition of ethyl acetoacetate to α,β -unsaturated oximes in the presence of FeCl_3 : a novel synthetic route to substituted nicotinic acid derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – N. 41. – P. 8011–8013.
73. Vasilyev, E.S., Agafontsev, A.M., Tkachev, A. V. Microwave-Assisted Synthesis of Chiral Nopinane-Annulated Pyridines by Condensation of Pinocarvone Oxime with Enamines Promoted by FeCl_3 and CuCl_2 // *Synth. Commun.* – 2014. – V. 44. – N. 12. – P. 1817–1824.
74. Vasilyev, E.S., Bagryanskaya, I.Y., Tkachev, A. V. Syntheses of chiral nopinane-annulated pyridines of C₂ and D₂-symmetry: X-ray structures of the fused derivatives of 4,5-diazafluorene, 4,5-diaza-9H-fluoren-9-one, and 9,9'-bi-4,5-diazafluorenylidene // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27. – N. 2. – P. 128–130.
75. Moir, J. XII.-Cyanohydroxypyridine derivatives from diacetonitrile. New derivatives of ψ -lutidostyryl // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1902. – V. 81. – P. 100–117.
76. Ganesan, A., Heathcock, C.H. Synthesis of unsymmetrical pyrazines by reaction of an oxadiazinone with enamines // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – N. 22. – P. 6155–6157.
77. Volochnyuk, D.M., Ryabukhin, S. V, Plaskon, A.S., Dmytriv, Y. V, Grygorenko, O.O., Mykhailiuk, P.K., Krotko, D.G., Pushechnikov, A., Tolmachev, A.A. Approach to the Library of Fused Pyridine-4-carboxylic Acids by Combes-Type Reaction of Acyl Pyruvates and Electron-Rich Amino Heterocycles // *J. Comb. Chem.* – 2010. – V. 12. – N. 4. – P. 510–517.
78. Shi, F., Zhang, Y., Tu, S.-J., Zhou, D.-X., Li, C.-M., Shao, Q.-Q., Cao, L.-J. A Green Approach to the Synthesis of Biologically Important Indeno[2,1-*e*]pyrazolo[5,4-*b*]pyridines via

Microwave-assisted Multi-component Reactions in Water // *Chinese J. Chem.* – 2008. – V. 26. – N. 7. – P. 1262–1266.

79. Wang, S., Ma, N., Zhang, G., Shi, F., Jiang, B., Lu, H., Gao, Y., Tu, S. An efficient and clean synthesis of indeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-] pyridin-5(1H)-one derivatives under microwave irradiation in water // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 47. – N. 6. – P. 1283–1286.

80. Jiang, B., Liu, Y.-P., Tu, S.-J. Facile Three-Component Synthesis of Macrocyclane-Fused Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Derivatives // *European J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – N. 16. – P. 3026–3035.

81. Wu, T., Zhang, X.P., You, X.Z. Stereo-chemical analysis of racemization of a chiral bipyridine // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – N. 48. – P. 26047–26051.

82. Nikitin, N. Cyclodextrins and their inclusion complexes (review) // *Probl. Biol. Med. pharmaceutical Chem.* – 2015. – V. 18. – P. 3.

83. Connelly, J.D., Hill, R.A. *Dictionary of Terpenoids.* – Chapman & Hall, 1991. – Vol. I-III. – 2156 pp.

84. Aguado, G.P., Moglioni, A.G., García-Expósito, E., Branchadell, V., Ortuño, R.M. Stereoselective Rh-catalyzed hydrogenation of cyclobutyl chiral enamides: Double stereodifferentiation vs catalyst-controlled diastereoselection // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – N. 23. – P. 7971–7978.

85. Tanielyan, S., Biunno, N., Bhagat, R., Augustine, R. Anchored Wilkinson Catalyst: Hydrogenation of β -Pinene // *Top. Catal.* – 2014. – V. 57. – N. 17–20. – P. 1564–1569.

86. Djukic, J.-P., Michon, C., Maise-François, A., Allagapen, R., Pfeffer, M., Dötz, K.H., De Cian, A., Fischer, J. Chiral “Metallo-Spiralenes”: Helical Molecules Conformationally Stabilised by an Organometallic Scaffold // *Chem. – A Eur. J.* – 2000. – V. 6. – N. 6. – P. 1064–1077.

87. Justicia, J., Oltra, J.E., Cuerva, J.M. Palladium mediated C-H activation in the field of terpenoids: Synthesis of rostratone // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – N. 22. – P. 4293–4296.

88. Liron, F., Oble, J., Lorion, M.M., Poli, G. Direct allylic functionalization through Pd-catalyzed C-H activation // *European J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – N. 27. – P. 5863–5883.

89. Vivek Kumar, S., Banerjee, S., Punniyamurthy, T. Transition metal-catalyzed coupling of heterocyclic alkenes via C–H functionalization: recent trends and applications // *Org. Chem. Front.* – 2020. – V. 7. – N. 12. – P. 1527–1569.

90. Carral-Menoyo, A., Sotomayor, N., Lete, E. Palladium-catalysed Heck-type alkenylation reactions in the synthesis of quinolines. Mechanistic insights and recent applications // *Catal. Sci. Technol.* – 2020. – V. 10. – N. 16. – P. 5345–5361.

91. Beletskaya, I.P., Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – N. 8. – P. 3009–3066.

92. Dounay, A.B., Overman, L.E. The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – N. 8. – P. 2945–2964.
93. Huang, H., Cai, J., Deng, G.-J. *O*-Acyl oximes: versatile building blocks for N-heterocycle formation in recent transition metal catalysis // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – N. 5. – P. 1519–1530.
94. Annibale, V.T., Song, D. Coordination chemistry and applications of versatile 4,5-diazafluorene derivatives // *Dalt. Trans.* – 2015. – V. 45. – N. 1. – P. 32–49.
95. Zheng, Y.L., Xiao, L., Xie, Q., Shao, L.M. Palladium-Catalyzed Synthesis of β,β -Diaryl α,β -Unsaturated Ketones // *Synth.* – 2019. – V. 51. – N. 6. – P. 1455–1465.
96. Chen, Z., Meng, G., Tang, H., Ye, Y., Sun, R., Chen, M., Wang, K.-M. A novel cationic iridium(III) complex with a thiorhodamine-based auxiliary ligand: application for luminescent and colorimetric detection of Hg^{2+} in an aqueous solution // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – N. 16. – P. 8312–8319.
97. Wezenberg, S.J., Chen, K.-Y., Feringa, B.L. Visible-Light-Driven Photoisomerization and Increased Rotation Speed of a Molecular Motor Acting as a Ligand in a Ruthenium(II) Complex. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2015. – V. 54. – N. 39. – P. 11457–11461.
98. Jäger, S., Gude, L., Arias-Pérez, M.-S. 4,5-Diazafluorene N-glycopyranosyl hydrazones as scaffolds for potential bioactive metallo-organic compounds: Synthesis, structural study and cytotoxic activity // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 81. – P. 405–413.
99. Vasilyev, E.S., Bizyaev, S.N., Komarov, V.Y., Tkachev, A. V. Syntheses of chiral fused 4,5-diazafluorene-bis(nopinane) derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – N. 5. – P. 584–586.
100. Vasilyev, E.S., Bizyaev, S.N., Komarov, V.Y., Gatilov, Y. V, Tkachev, A. V. Chiral C₂-Symmetric Diimines with 4,5-Diazafluorene Units. – 2019. – P. 1–14.
101. Luo, X., Li, J., Zhao, J., Gu, L., Qian, X., Yang, Y. A general approach to the design of high-performance near-infrared (NIR) D- π -A type fluorescent dyes // *Chinese Chem. Lett.* – 2019. – V. 30. – N. 4. – P. 839–846.
102. Tkachev, A. V. Nitroschlorination of terpenic compounds // *Russ. Khim. Zh. (Mendeleev Chem. Journal).* – 1998. – V. XLII. – P. 42–66.
103. Gallaher, K. L.; Lukco, D. and Grasselli, J.G. Investigations of the assignment of the 2190 cm^{-1} infrared band in polyfumaronitrile // *Can. J. Chem.* – 1985. – V. 63. – N. 7. – P. 1960–1966.
104. Padalkar, V. S.; Patil, V. S.; Phatangare, K. R.; Umape, P.G. and, Sekar, N. Efficient Synthesis of 3-Substituted 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridine by [Bis(Trifluoroacetoxy)iodo]benzene-Catalyzed Oxidative Intramolecular Cyclization of Heterocyclic Hydrazones // *Synth. Commun.* – 2011. – V. 41. – N. 6. – P. 925–938.

105. Kolesnik, V.D., Tkachev, A. V. Reaction of dibenzylphosphine oxide with α,β -unsaturated O-methyloximes // Russ. Chem. Bull. – 2003. – V. 52. – N. 3. – P. 624–629.

Приложение 1

Экспериментальные и расчетные химические сдвиги ^{13}C в (5*R*,7*R*)-3,6,6-триметил-1-(пиридин-2-ил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолине (**133e**).

<i>i</i>	Измеренное значение	Расчитаное значение по аддитивной схеме		Расчитаное значение по DFT ^a	
		δ_{C_i} , м.д.	$\delta_{\text{C}_i}(\text{расч.}) - \delta_{\text{C}_i}(\text{изм.})$	δ_{C_i} , м.д.	δ_{C_i} , м.д.
1	46.98	50.5	3.52	47.76	0.78
2	135.80	140.7	4.90	134.88	-0.92
3	157.88	156.5	-1.38	157.31	-0.57
4	37.18	37.1	-0.08	40.77	3.59
5	39.98	50.1	10.12	41.14	1.16
6	39.74	43.1	3.36	41.97	2.23
7	32.42	27.1	-5.32	34.37	1.95
8	21.42	22.2	0.78	21.04	-0.38
9	26.04	22.2	-3.84	26.16	0.12
10	124.96	133.9	8.94	125.02	0.06
11	115.12	123.9	8.78	116.80	1.68
12	150.41	157.6	7.19	148.16	-2.25
13	143.35	132.6	-10.75	145.91	2.56
14	12.47	14.0	1.53	15.35	2.88
15	151.45	151.5	0.05	155.23	3.78
16	114.98	112.4	-2.58	115.48	0.50
17	137.65	139.3	1.65	137.99	0.34
18	120.09	121.4	1.31	119.96	-0.13
19	148.71	148.0	-0.71	149.76	1.05
мае			4.04		1.42

^a PBE0/aug-cc-pVDZ-PCM (CHCl₃)

Приложение 2

Выбранные характерные экспериментальные и рассчитанные спин-спиновые взаимодействия атомов углерода 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинового фрагмента в (5*R*,7*R*)-3,6,6-триметил-1-(пиридин-2-ил)-5,7-метано-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолине (**133e**).

		Измеренное значение ^a $J_{C_i-H_j}$ (посчитанное значение ^b $J_{C_i-H_j}$), Гц							
C_i	H_j	H-1	H-4a	H-4b	H-5	H-7- <i>pro-R</i>	H-7- <i>pro-S</i>	H-10	3H-14
C-2		2.3 (-2.2)	3.2 (2.6)	3.2 (2.8)		4.7 (4.3)	6.2 (6.4)	<0.5 (-0.05)	
C-3		2.6 (5.0)	7.5 (-7.1)	7.5 (-7.6)	7.5 (8.2)			7.1 (6.6)	
C-10		4.8 (5.4)						160.9 (159.8)	
C-11								2.6 (2.1)	2.6 (3.3)
C-12								7.2 (6.9)	
C-13								2.2 (2.3)	6.9 (-7.1)

^a знак спин-спинового взаимодействия не определяли; ^b DFT PBE0/aug-cc-pVDZ