

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 И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ХИРАЛЬНЫХ ПИРИДИНОПИРАЗОЛОВ РЯДА  
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НОПИНАНА** (тема утверждена УС 16.09.16 г.)

Предлагаемая модифицированная тема:

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ХИРАЛЬНЫХ ПИНОПИРИДИНОВ,  
ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ОКСИМА ПИНОКАРВОНА**

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – *органическая химия*

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Ткачев Алексей Васильевич

Новосибирск, 2021

*Посвящается памяти дедушки – Устименко Анатолия Павловича (1947 – 2017)...*

*В благодарность моей семье и близким – за любовь, поддержку и веру в меня.*

## Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	9
1.1 Методы синтеза пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридинов .....	9
1.1.1. Двухкомпонентные реакции аминопиразола с $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами .....	10
1.1.2 Двухкомпонентные реакции с $\beta$ -дикарбонильными соединениями .....	14
1.1.3. Реакции с раскрытием цикла .....	17
1.1.4 Трехкомпонентные реакции .....	20
1.2 Синтез пиридиновых производных с использованием реакций C-H активации .....	25
1.2.1 C-H активация $\alpha,\beta$ -непредельных оксимов .....	25
1.2.2. C-H активация ароматических оксимов .....	32
1.3 Реакции 4,5-диазафлуоренона с $\pi$ -избыточной ароматической системой.....	46
1.4 Выводы по обзору литературы.....	50
Глава 2. Синтез новых азаетероциклов на основе сопряженного оксима пинокарвона (Обсуждение результатов).....	51
2.1 Пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридины .....	51
2.1.1 Синтез пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридинов .....	52
2.1.2 Оптимизация синтеза 103е и изучение рацемизации .....	54
2.1.3 Строение нопинан аннелированных пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридинов.....	58
2.1.4 Комплексообразующие свойства пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридинов .....	60
2.2 Использование каталитических реакций C-H активации для синтеза пинопиридинов .....	62
2.2.1 Синтез пинопиридинов с использованием катализатора Уилкинсона.....	62
2.2.2 Синтез пинопиридинов с использованием палладиевого катализатора.....	64
2.2.3 Палладий-катализируемая реакция C-H активации оксима пинокарвона .....	67
2.3 Синтез хиральных спиро-дипинодiazофлуоренов.....	83
2.3.1 Синтез ряда дипинодiazофлуоренов .....	83
2.3.2 Строение дипинодiazофлуоренов.....	84

2.3.3 Фотолюминесцентные свойства .....	86
Глава 3. Экспериментальная часть .....	88
3.2 Синтез хиральных пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридинов .....	90
3.2.1 Общая методика синтеза 1-арил- <i>1H</i> -пиразол-5-аминов (131a, b, d, e) .....	90
3.2.2 Общая методика синтеза 3-метил-1-арил- <i>1H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридинов 133a-e .....	92
3.3 Подходы к синтезу пинопиридинов с помощью реакций C-H активации.....	95
3.3.1 Общая методика синтеза пинопиридинов 135.1-135.9 при конденсации оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона.....	95
3.3.2 Общая методика синтеза пинопиридинов 138a-f при конденсации <i>O</i> -метилового эфира оксима пинокарвона с алкенами с использованием палладиевого катализатора.....	100
3.3.3 Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания между <i>O</i> -метилowym эфиром оксима пинокарвона и арилгалогенидами.....	103
3.4 Синтез хиральных спиро-дипинодiazофлуоренов.....	109
3.4.1 Общая методика синтеза соединений 142a-e .....	109
Выводы .....	113
Список сокращений .....	114
Список литературы .....	115

# 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 энантиомерно 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.

$\alpha$ -Пинен является самым распространённым монотерпеновым углеводородом и выделяется из продуктов переработки растительного сырья в виде обоих энантиомеров. По этой причине  $\alpha$ -пинен является одним из самых перспективных исходных соединений для построения молекул новых производных различного назначения. Среди синтетических производных пинанового ряда особый интерес представляют так называемые пинопиридины – группа разнообразных по структуре соединений, в молекулах которых пиридиновый цикл аннелирован с пинановым или нопинановым остовом.

**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  $\alpha$ -пинена по реакции нитрозохлорирования/дегидрохлорирования.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Разработка методов получения новых хиральных пиазоло[3,4-*b*]пиридинов из оксима пинокарвона и 5-аминопиазолов.
2. Изучение реакции оксима пинокарвона и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона.
3. Разработка каталитической системы с использованием палладиевого катализатора для синтеза пинопиридинов из оксима пинокарвона и алкенов.

4. Изучение реакционной способности оксима пинокарвона в реакциях сочетания с арилиодидами.

5. Синтез ряда хиральных дипинодиазафлуоренов с различными ароматическими фенолами.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В ходе научного исследования была разработана общая схема 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. В итоге были синтезированы и полностью структурно охарактеризованы новые 1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины.

Показана возможность синтеза пинопиридинов при конденсации оксима пинокарвона с ацетиленами с использованием катализатора Уилкинсона.

Показана возможность синтеза пинопиридинов при конденсации *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе PdCl<sub>2</sub>- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>CN с различными добавками.

Проведена палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания между *O*-метилловым эфиром оксима пинокарвона и арилгалогенидами и было обнаружено, что в присутствии палладиевых катализаторов конденсация сопровождается необычной перегруппировкой пинанового фрагмента.

Исследованы синтетические превращения дипинодиазафлуорена и разработаны методы сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазафлуорена и замещённых ксантенов.

**Степень достоверности и апробация работы.** Высокая 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 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), УФ- и ИК-спектроскопии. Для трёх соединений из ряда пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, арилированных оксимов и дипинодиазафлуореновых производных методом PCA установлены молекулярные структуры. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters).

Основные результаты работы были 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.

**Личный вклад соискателя.** Представленные в работе результаты получены автором, при его непосредственном участии или под его руководством. 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 их монокристаллов для РСА. Также внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Регистрация спектров (ЯМР, ИК, УФ, флуоресценция, поляриметр, МС и ХМС) осуществлена сотрудниками ЛФМИ 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, сканирующая электронная микроскопия, энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия) осуществлена сотрудниками Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН инж.-иссл. Фахрутдиновым А.Н., к.х.н. Бурыкиной Ю.В., асп. Денисовой Е.А., к.х.н. Кашиным А.С.

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

Регистрация и интерпретация рентгеноструктурных данных для синтезированных органических соединений 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.

**Публикации по теме работы.** По теме диссертации опубликовано 4 статьи [1–4] в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 6 тезисов докладов российских и международных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 68 схем, 20 рисунков, 16 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения полученных результатов (Глава 2),

экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка сокращений, списка литературы (105 литературных источника).

**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 терпеновых соединений НИОХ СО РАН – особенно с.н.с., к.х.н. Агафонцеву Александру Михайловичу, внесшему огромный вклад в практические и теоретические представления об органической химии при выполнении и написании этой работы; Васильеву Евгению Сергеевичу и Бизяеву Сергею Николаевичу – за полезные научные дискуссии, помощь и дружескую атмосферу.

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

Сотрудникам Химического исследовательского центра коллективного пользования НИОХ СО РАН под руководством Половяненко Д.Н. – за высокий уровень качества выполненных спектральных исследований, а также коллективу лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН под руководством Тиховой В.Д.

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 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 ее во время осуществления данной работы.

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).

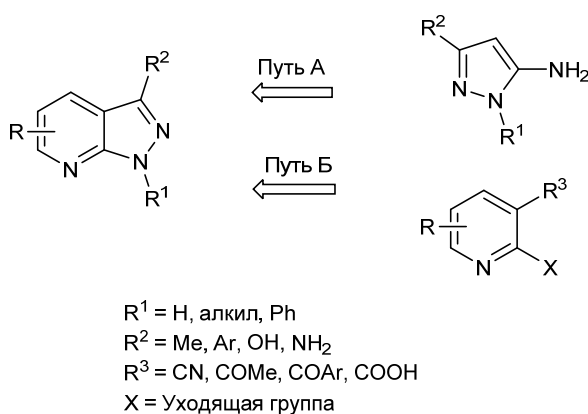


# Глава 1. Обзор литературы

Данное диссертационное исследование демонстрирует 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 спиро-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  $\pi$ -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) замещенные пиразолы, на которые аннелируется пиридиновое кольцо, и (Б) замещенные пиридины, на которые аннелируется пиразольное кольцо (Рисунок 1) [5]. В данном обзоре будет рассмотрен только путь А.

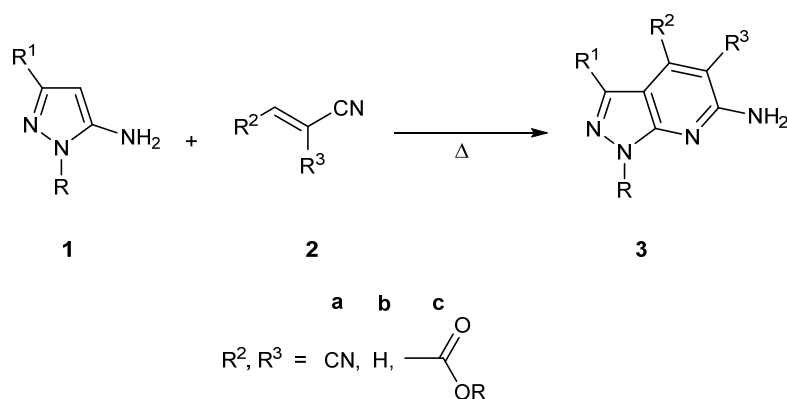


**Рисунок 1.** Общие подходы к построению пиразоло[3,4-*b*]пиридинового ядра.

Данный раздел содержит методы синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из замещенных пиразолов. Литературные источники классифицированы по количеству компонентов, вступающих в реакцию образования пиразоло[3,4-*b*]пиридинов: на двух- и трехкомпонентные.

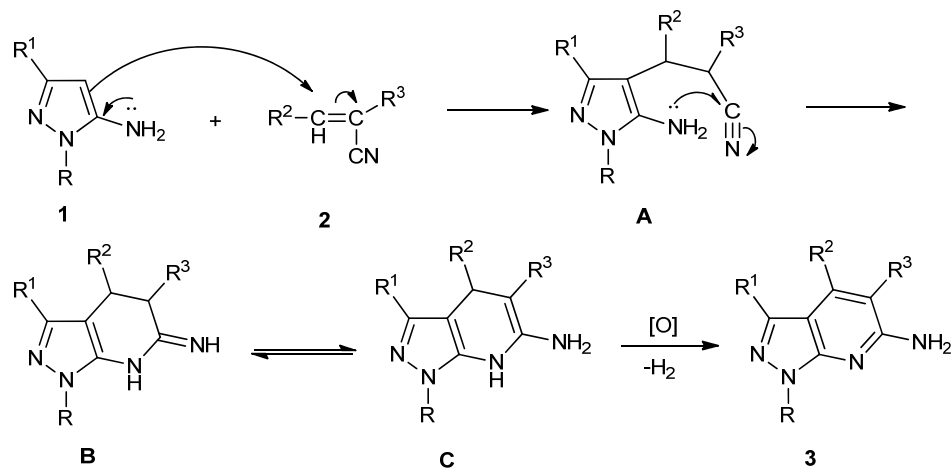
### 1.1.1. Двухкомпонентные реакции аминопиразола с $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями и их аналогами

Одним из путей образования пиразоло[3,4-*b*]пиридинов являются двухкомпонентные реакции, где одной компонентой является 5-аминопиразол, а второй –  $\alpha,\beta$ -непредельные карбонильные соединения или их аналоги (Схема 1).



**Схема 1**

Предположительный механизм реакции представлен на Схема 2. 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 дальнейшее окисление с образованием продукта реакции **3**. Чаще всего окислителем выступает кислород воздуха [6].

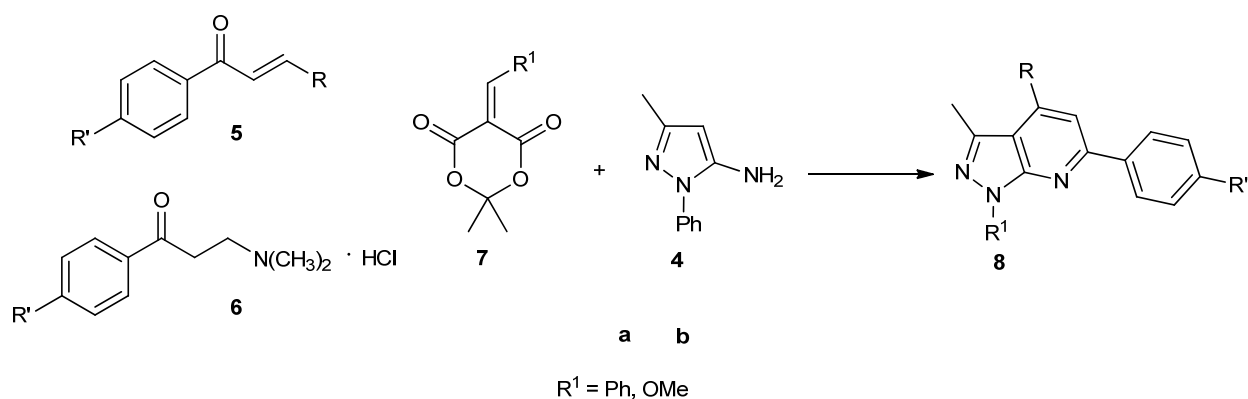


**Схема 2**

Одними из наиболее простых и часто встречающихся методов получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов являются реакции гетероциклизации 1-арил-5-аминопиразолов **4** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными кетонами **5** или их предшественниками, такими как  $\beta$ -диметил-аминокетоны

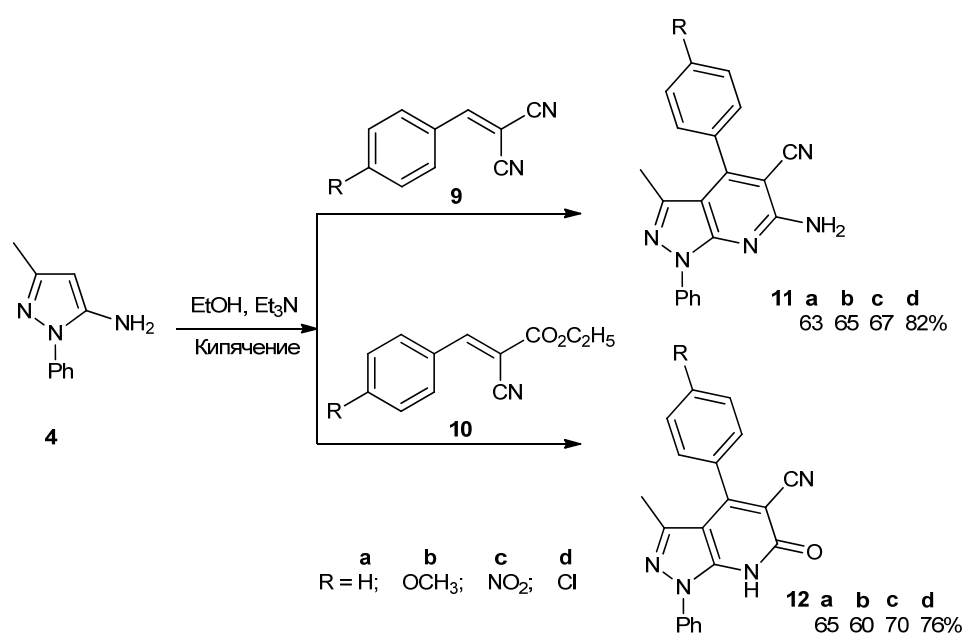
(основания Манниха) **6**, бензилиденовыми и метоксиметиленовыми производными кислотами Мельдрума **7** (

Схема 3) [7].



**Схема 3**

Использование бензилиденмалодинитрилов **9** и **10** для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов описано в статье [8]. Реакция проводится при кипячении в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина. Продукты **11a-d** и **12a-d** были получены с высокими выходами 60-82 % (Схема 4).



**Схема 4**

Эта же реакция 5-аминопиразола **4** с замещенными бензилиденмалодинитрилами **9** описываются и в работе [6], но в этом случае в качестве растворителя использована вода в присутствии катализатора межфазного переноса 1-додекансульфонат натрия или триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ). Экспериментально установлено, что 1-додекансульфонат натрия является более эффективным катализатором, чем ТЭБАХ, так как

удается сократить время реакции и увеличить выходы продуктов. Реакцию проводили при 90 °С в течение 5-22 часов. Выходы продуктов **11** составили 63-81 %.

В реакциях циклоконденсации 5-аминопиразолов с таким 1,3-диэлектрофилом, как этоксиметилиденмалонитрил **13** могут образовываться два региоизомерных пиразоло[3,4-*b*]пиридина **15a-c** и **16a-d** в зависимости от условий реакции [9].

Было установлено, что при проведении реакции в кипящем метаноле в течение 20 часов образуются пиразоло[3,4-*b*]пиридины **15a-c** с выходами 40-53 % (Схема 5). При этом изначально образуются соединения **14a-c**, возникающие в результате нуклеофильной атаки атома азота аминопиразола по атому углерода этоксиметилиденовой группы соединения **13**.

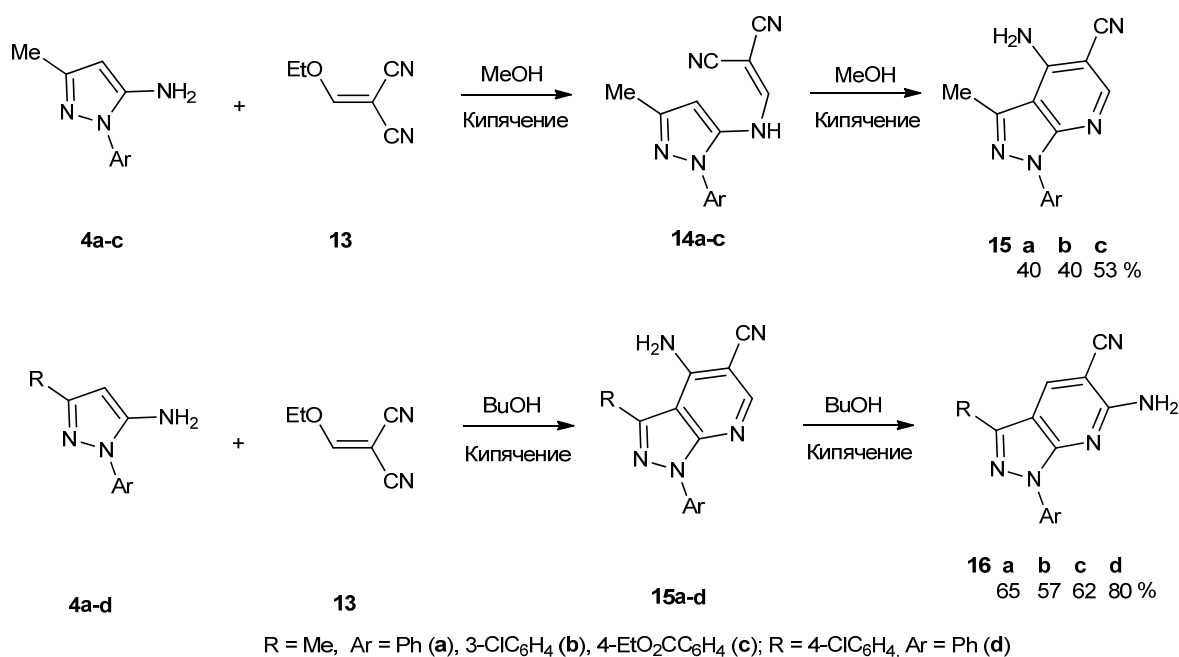


Схема 5

В то же время, при проведении реакции в кипящем бутиловом спирте в течение 20 часов удалось получить региоизомерные пиридины **16a-d** с выходами 57-80 %. Также было показано, что если нагревать соединения **15a-d** в кипящем бутаноле, то образуются пиразоло[3,4-*b*]пиридины **16a-d**.

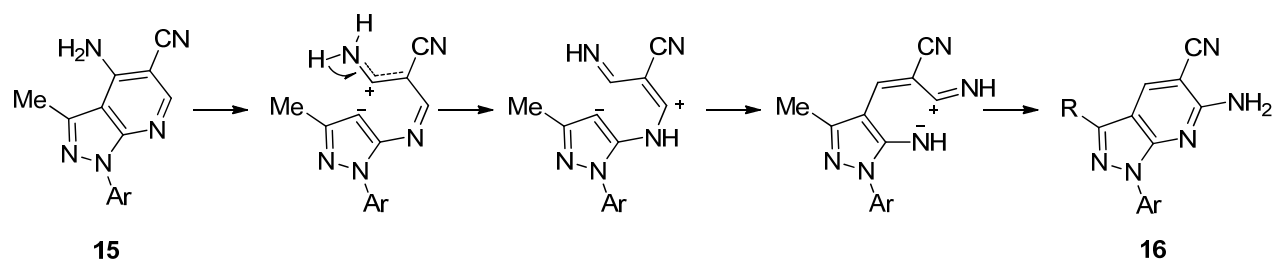
По-видимому, при нагревании исходных реагентов в кипящем бутаноле первоначально образуется пиразоло[3,4-*b*]пиридин **15** (продукт кинетического контроля), который далее изомеризуется в термодинамически более устойчивое соединение **16**. Это предположение было подтверждено данными, показанными в Таблица 1, которые указывают на селективное образование **16** из **15** при увеличении времени реакции.

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

Время (мин)	Соотношение региоизомеров (%) <sup>a</sup>		
	<b>15a:16a</b>	<b>15b:16b</b>	<b>15c:16c</b>
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

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H

Авторы предположили, что изомеризация включает реакцию последовательного раскрытия пиридинового кольца в соединении **15** с расщеплением С-С связи, прототропную изомеризацию, [1,3]-сдвиг -CH=C(CN)C=NH группы и замыкание кольца с образованием новой С-Н связи (Схема 6).



Этиламиноцианоакрилатная группа в пятом положении в соединении **17** была использована для получения пиридона **18** и пиразоло[3,4-*b*]пиридина **19** (Схема 7) [10]. Реакцию проводили при кипячении в нитробензоле в присутствии безводного AlCl<sub>3</sub>, что привело к циклизации и образованию пиридона **18** с выходом 38 %. При нагревании соединения **18** в смеси POCl<sub>3</sub> и PCl<sub>5</sub> образовывался пиразоло[3,4-*b*]пиридина **19** с выходом 41 %. Нагревание соединения **17** в POCl<sub>3</sub> также позволяет получить пиразоло[3,4-*b*]пиридин **19** по реакции Вильсмейера-Хаака с выходом 41 %.

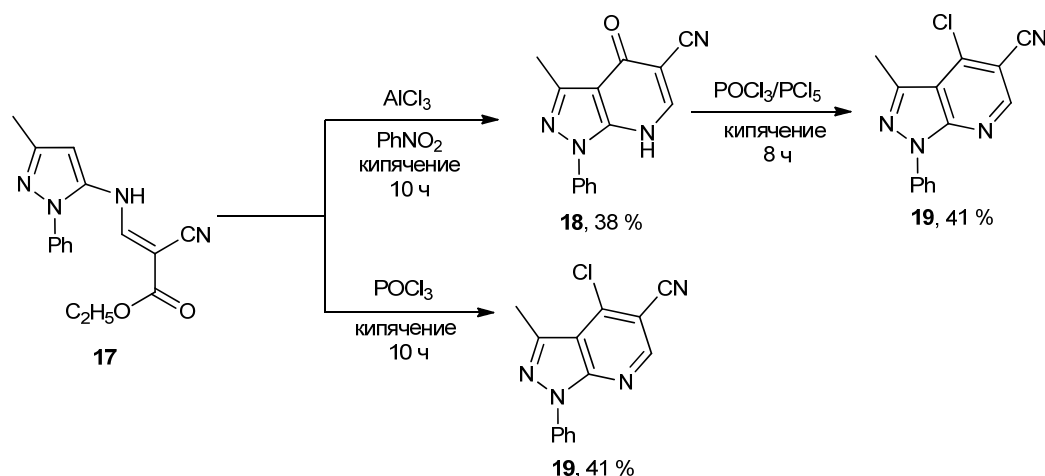


Схема 7

### 1.1.2 Двухкомпонентные реакции с $\beta$ -дикарбонильными соединениями

Циклоконденсации аминопиразолов с 1,3-диэлектрофилами 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 [5]. Использование несимметричных 1,3-дикетонов в синтезе пиразоло[3,4-*b*]пиридинов встречается крайне редко, так как возможно образование двух региоизомерных продуктов [11, 12].

Из литературных данных известно, что при взаимодействии аминопиразола с 1,3-кетоефирами реакция протекает региоселективно с образованием единственного изомера пиразоло[3,4-*b*]пиридина [13, 14]. В работе [15] предположили, что при взаимодействии 5-амино-3-метил-фенилпиразолов **20** и производных ацетоуксусного эфира **21** образуется промежуточное соединение **A** (Схема 8). В результате проведения данной реакции удалось получить пиридоны **22** с выходами 45-93 %.

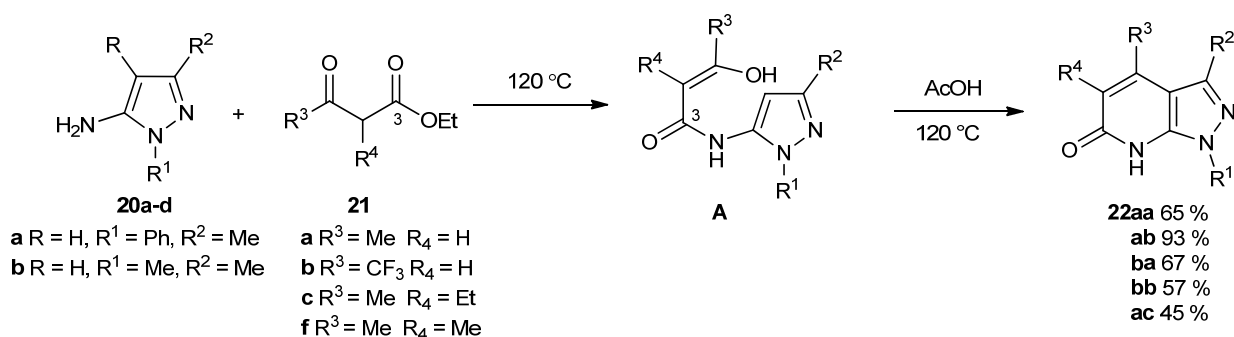


Схема 8

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 пиридинами (Схема 9) [15]. При записи ЯМР-спектров определили соотношение продуктов **22d**:**23**, которое составило 85:15 %.

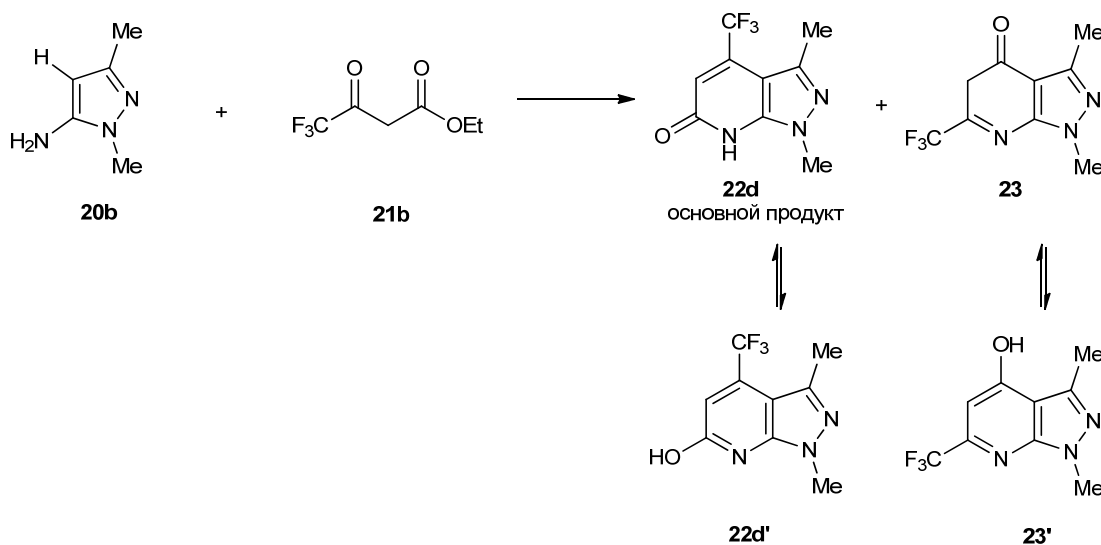


Схема 9

В этой же работе была проведена конденсация β-дикетонов **24** с 5-аминопиразолами **20**. Реакция протекает при нагревании эквимольного количества обоих компонентов при 150-160 °С с отгонкой воды. Все пиразоло[3,4-*b*]пиридины **25** получены с высокими выходами 61-98 % (Схема 10) [15].

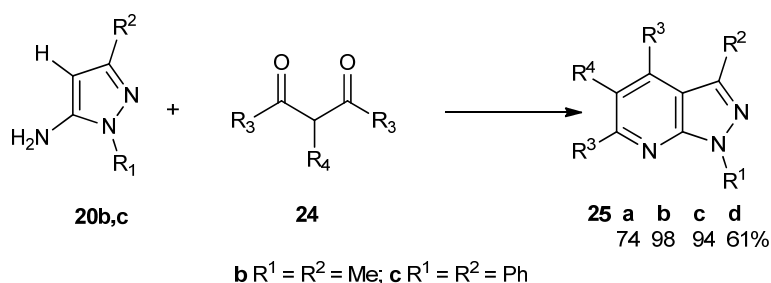


Схема 10

Еще один интересный пример реакции с β-дикетонами описан в работе [12]. В зависимости от реакционных условий удастся получить различные региоизомеры: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **28** и пиразоло[3,4-*b*]пиридин **29**. При проведении реакции при 80 °С в этаноле в присутствии Et<sub>3</sub>N в качестве катализатора соотношение **28**:**29** составило 7:93% с выходом продукта **29** 73 % (опыт 1, Таблица 2). Использование ДМСО при комнатной температуре приводит к образованию единственного изомера **28** 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*]пиридина **29** (опыт 4, Таблица 2).

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

Опыт	Реакционные условия	Соотношение <b>28:29</b> (%) <sup>a</sup>	
1	EtOH, Et <sub>3</sub> N (катализатор), 80 °С, 1 час	7	93
2	ДМСО, 20 °С, 24 часа	100	0
3	АсОН, 120 °С	50	50
4	АсОН, 20 °С	80	20

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H

Авторы предположили, что промежуточным соединением в данной реакции является диол **30**. Действительно, при взаимодействии аминопиразола **26** с гексафторацетилацетоном **27** в этаноле при 20 °С удалось выделить соединение **30**. Дальнейшая дегидратация диола **30** при комнатной температуре в этаноле в присутствии каталитических количеств Et<sub>3</sub>N или CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 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 реакция не проходит (опыт 4, Таблица 3). Дегидратация протекает только при нагревании до 120 °С с образованием смеси изомеров **28** и **29** (опыт 3, Таблица 3). Таким образом, наибольшее влияние на образование региоизомеров **28** и **29** оказывает температура.

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

Опыт	Реакционные условия	Соотношение <b>28:29</b> (%) <sup>a</sup>	
1	EtOH, Et <sub>3</sub> N (катализатор), 20 °С, 24 часа	100	0
2	EtOH, CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (катализатор), 20 °С, 24 часа	100	0
3	ДМСО, 120 °С, 24 часа	78	22
4	ДМСО, 20 °С, 24 часа	0	0
5	без растворителя, 30 минут, 100 °С	5	95

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H



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 11) [16]. Также в данной работе удалось значительно сократить время реакции до 15 минут.

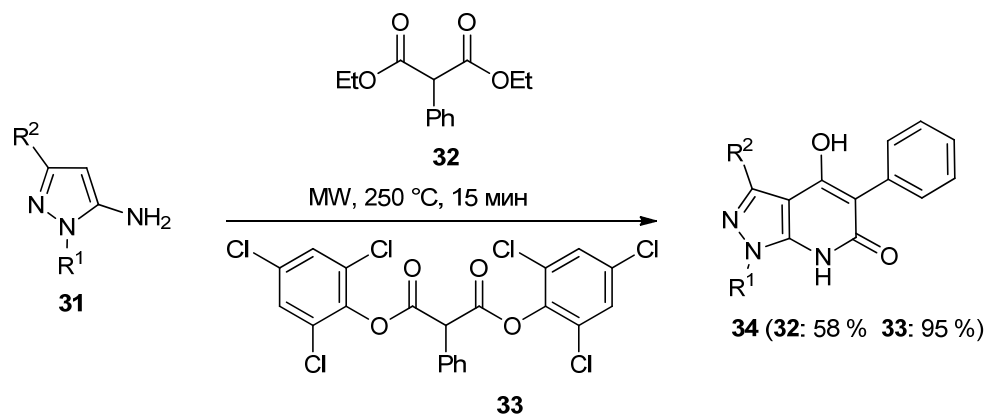


Схема 11

### 1.1.3. Реакции с раскрытием цикла

Интересным методом получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов являются реакции с раскрытием циклов. В статье [17] 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 12).

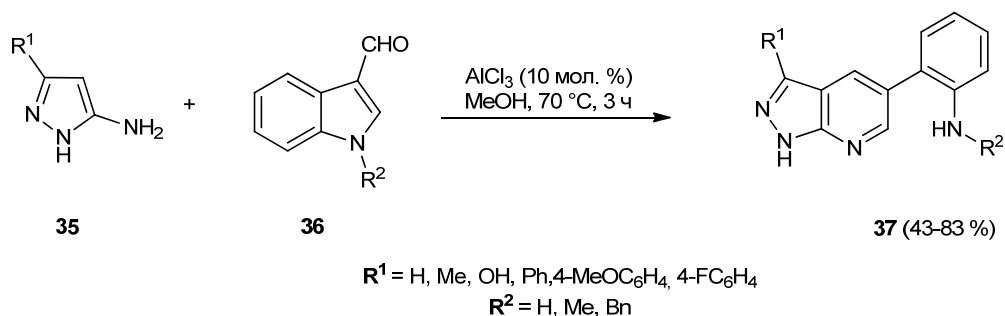


Схема 12

Реакцию проводили в присутствии AlCl<sub>3</sub> (10 мол. %) при кипячении в метаноле в течение 3 часов. Соединения **37** были получены с хорошими выходами и отличной региоселективностью. Вероятный механизм этих реакций включает образование имина **A** с последующей внутримолекулярной циклизацией либо через перициклическую перегруппировку промежуточного продукта **A**, либо через нуклеофильное присоединение C-4 пиразола к иминиевому электрофилу **B** для получения тетрациклического промежуточного продукта **C** (Схема 13). Последний затем подвергается реароматизации, что приводит к открытию индольного кольца с образованием пиразоло[3,4-*b*]пиридинового ядра **37**.

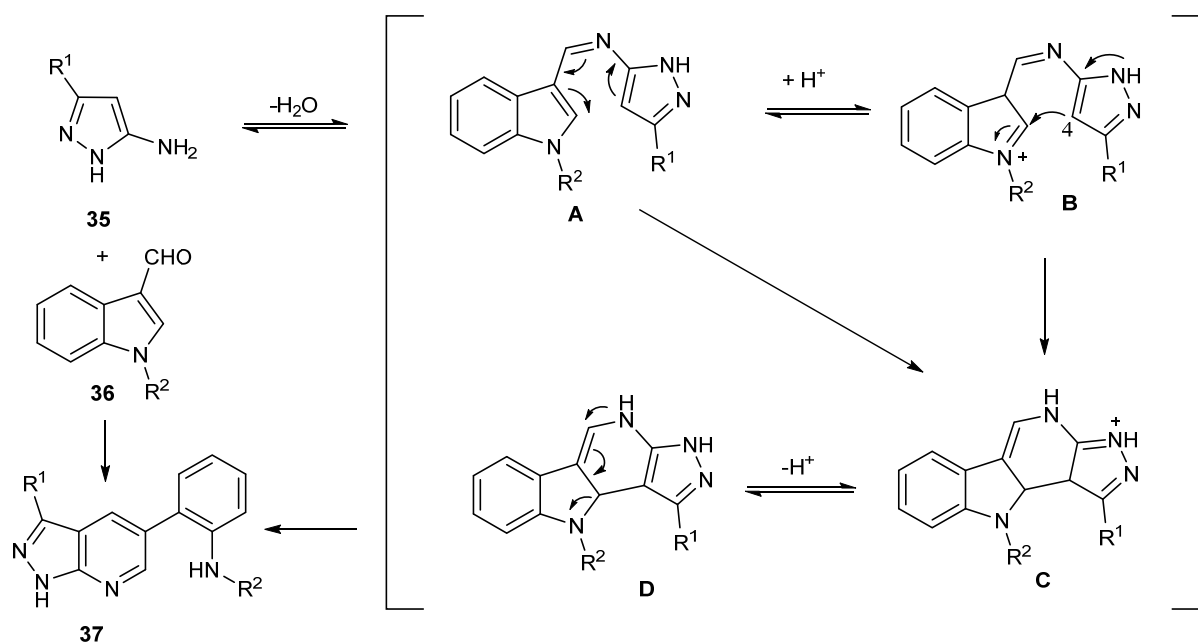


Схема 13

В следующей работе [18] был продемонстрирован эффективный доступ к высокофункционализированным пиазоло[3,4-*b*]пиридинам **40** за счет открытия гетероциклического кольца в  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединениях по домино-реакции Михаэля (Схема 14). Реакцию проводили с помощью микроволнового нагрева в течение 30-50 минут в ТГФ без катализатора.

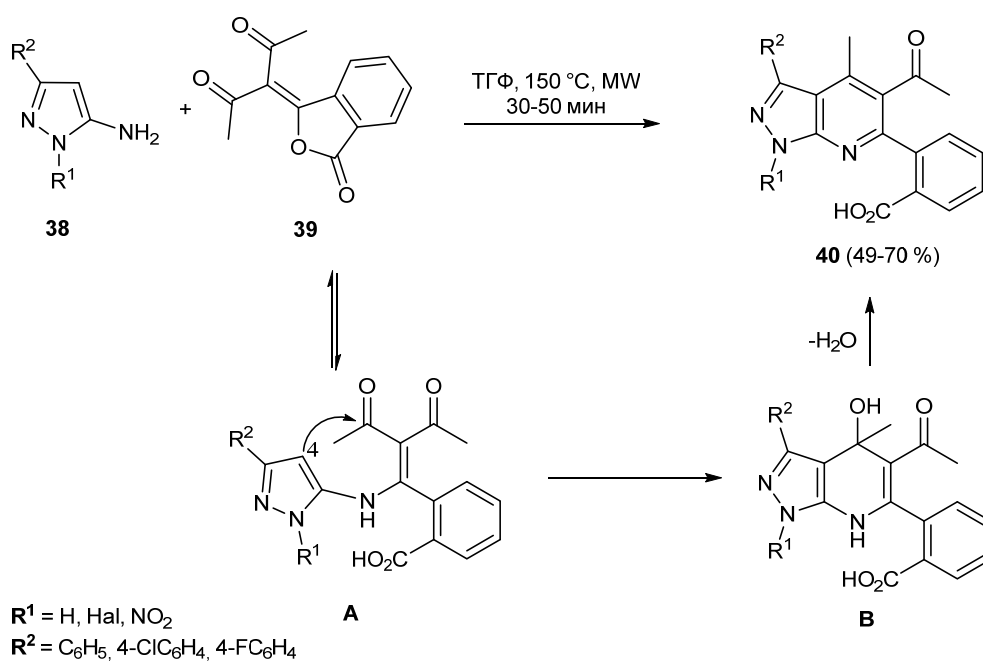
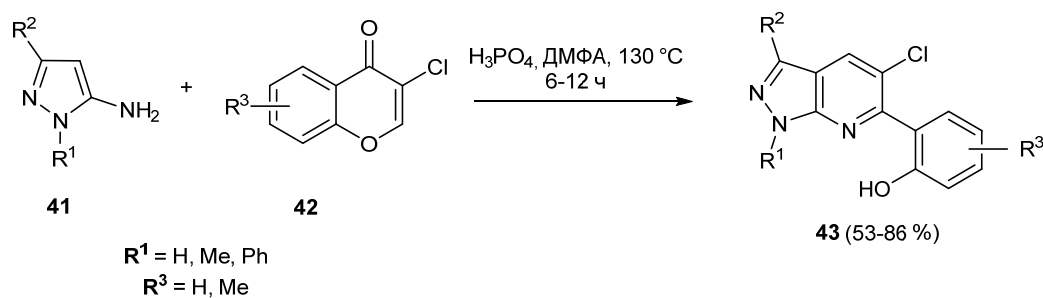


Схема 14

В ходе реакции образуется промежуточный пиазоллил-енамин **A**, который далее внутримолекулярно циклизуется в результате атаки атома С-4 аминопиазола по карбонильной

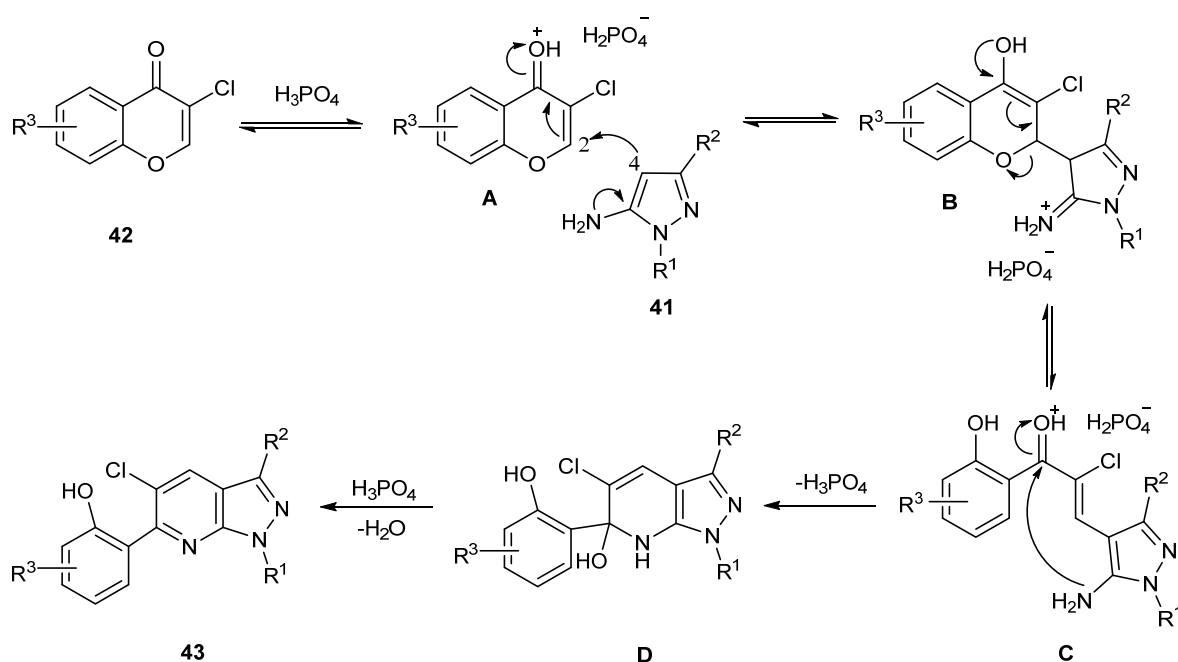
группе с образованием соединения **В**. После дегидратации **В** получают пиразоло[3,4-*b*]пиридин **40** с умеренными выходами (до 70 %).

В статье [19] был описан новый и эффективный метод синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **43** из 5-аминопиразолов **41** и замещенных хромонов **42** в присутствии фосфорной кислоты (Схема 15). Выход полученных соединений **43** составил 53-86 %.



**Схема 15**

Важно отметить, что при использовании 3-хлорохромона наблюдалась лучшая региоселективность и более высокие выходы по сравнению с использованием 3-бром- и 3-йодохромона. Реакция с 3-бромхромоном привела к снижению региоселективности и образованию смеси различных продуктов. Кроме того, 3-йодохромон теряет атом йода во время реакции и получаются продукты, идентичные тем, которые были получены при использовании 3-незамещенного хромона. 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 16). Последний затем циклизуется в пиразоло[3,4-*b*]пиридин **43**.



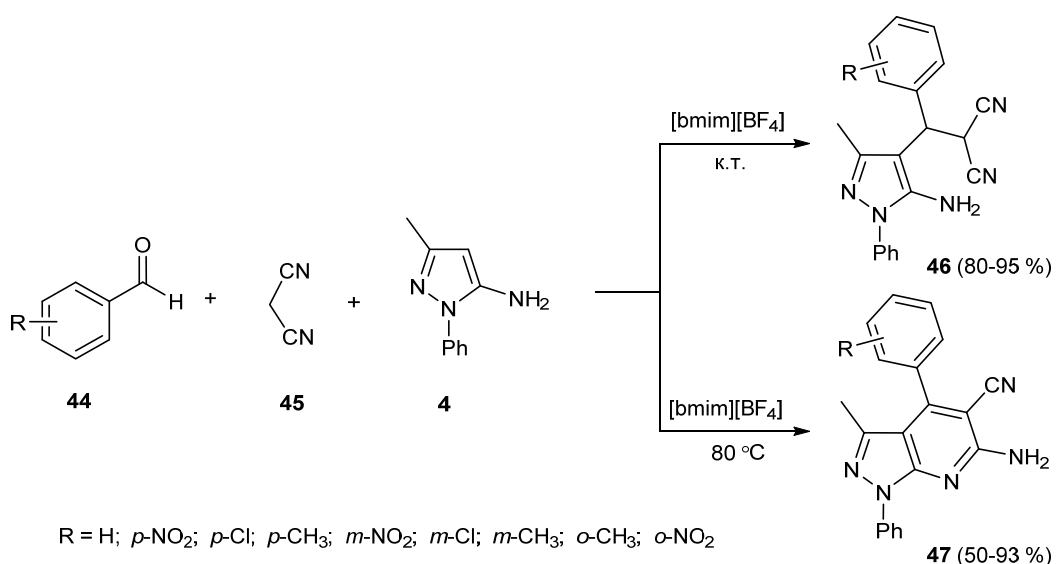
**Схема 16**

### 1.1.4 Трехкомпонентные реакции

Трехкомпонентные реакции в синтезе пиразоло[3,4-*b*]пиридинов позволяют уменьшить количество стадий, но при этом увеличивают выход побочных продуктов.

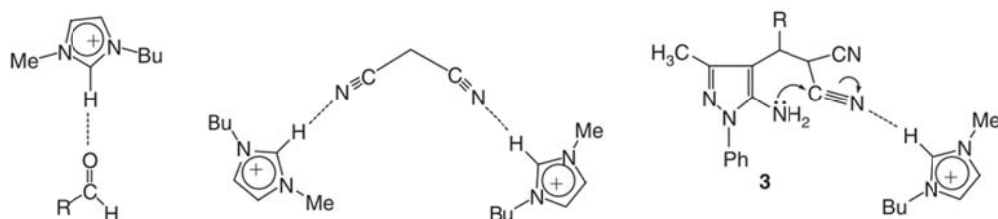
Основная стратегия построения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов с помощью трехкомпонентных реакций заключается в одновременном введении в реакционную смесь аминопиразолов, альдегидов и C-H активных соединений.

В статье [20] описывается трехкомпонентная реакция с ароматическими альдегидами, малондинитрилом и 5-аминопиразолом **4** в ионной жидкости (1-бутил-3-метил-имидазол тетрафторбората – [bmim][BF<sub>4</sub>]) при различных температурах. При комнатной температуре были получены соединения **46** с выходами 80-95 %, а при 80 °C соединения **47** с выходами 50-93 % (Схема 17). После выделения продукта ионная жидкость была регенерирована и только после пятикратного использования наблюдалось небольшое уменьшение выходов продуктов **46** и **47**.



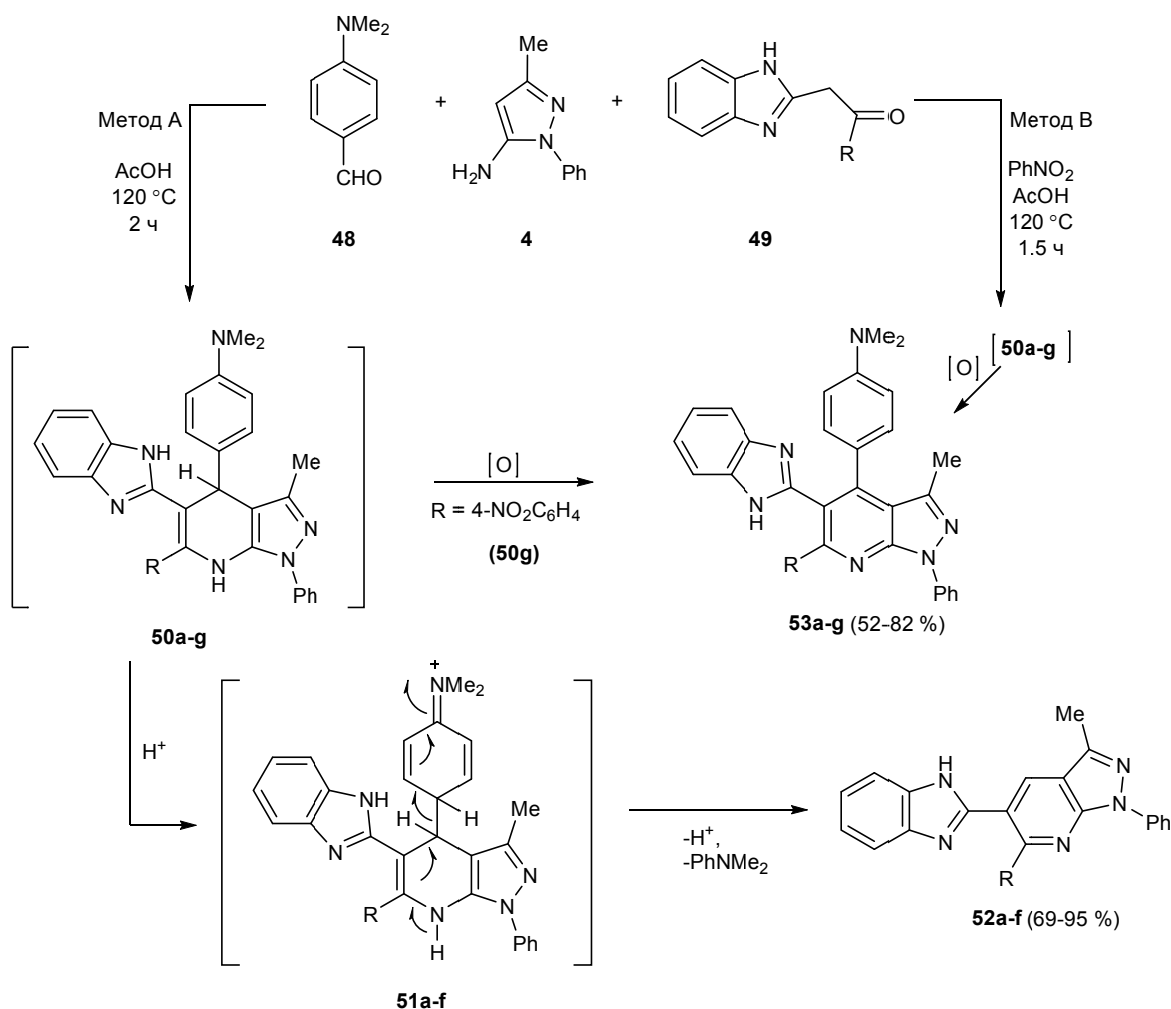
**Схема 17**

Также в работе [20] сравнили эффективность ионной жидкости и таких растворителей как этанол, толуол и ТГФ. Установили, что в случае использования ионной жидкости удастся уменьшить время реакции, провести процесс селективно и увеличить выходы. В то время как использование этанола, толуола и ТГФ при 80 °C приводит к образованию смеси продуктов **46** и **47**. Такой промотирующий эффект [bmim][BF<sub>4</sub>] может быть связан с кислотностью протона во втором положении имидазольного фрагмента, и его способностью образовывать водородные связи (Рисунок 2). Образование O-H водородной связи между [bmim]<sup>+</sup> и карбонильным кислородом и N-H водородной связи между [bmim]<sup>+</sup> и азотом циано группы увеличивают полярность и реактивную способность карбонильной и циано групп.



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

В статье [21] 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 18). Взаимодействие этих реагентов при кипячении в уксусной кислоте (метод А) не заканчивается образованием соединений **53**. Вместо этого происходит ароматизация соединений **50a-g**, за счет отщепления *N,N*-диметиланилина. При этом получают 4-незамещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины **52a-f** с выходом 69-95 %.



**49-53 a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>,  
**e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R = 2-фурил, **g** R = 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>

**Схема 18**

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** (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) при проведении реакции по методу А происходит окисление и основным продуктом является **53g** с выходом 50 %. При добавлении нитробензола (окислительный агент) в реакционную смесь (метод В) происходит образование соединений **53a-g** с выходами 52-82 % (Схема 18).

Авторами статьи [22] была предложена методика трехкомпонентного синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **56**, где в качестве растворителя была использована вода. Реакцию проводили при температуре 90 °С в течение 8 часов. В результате были получены пиразоло[3,4-*b*]пиридины **56** с высокими выходами 95-98 % (Схема 19). Немаловажным преимуществом данной методики является получение чистых продуктов без дополнительной очистки.

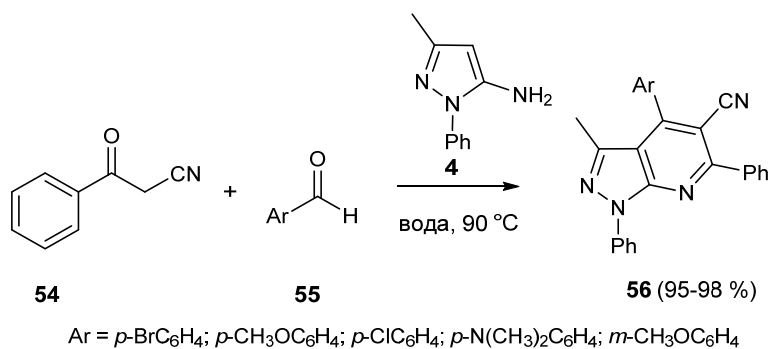


Схема 19

Еще одним простым и эффективным методом получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов является применение микроволнового излучения. В статье [23] описана трехкомпонентная реакция, приводящая к получению пиразоло[3,4-*b*]пиридина **59**. Реакционная смесь из бензальдегида **57**, цианотиоацетамида **58** и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола **4** в этаноле с добавлением каталитического количества пиперидина была помещена в СВЧ (250 Вт, температура 80 °С) (Схема 20).

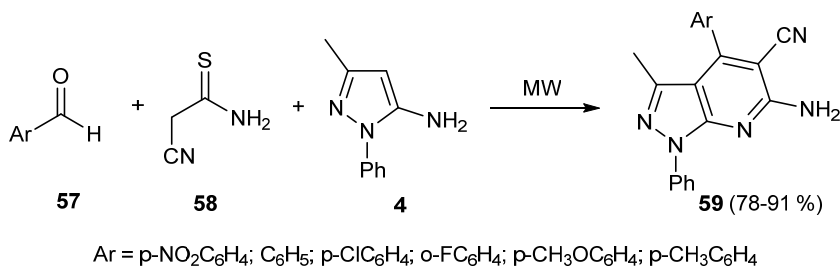
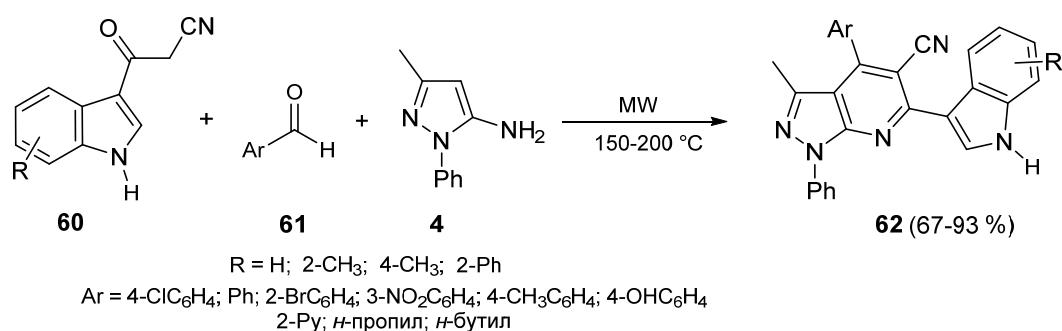


Схема 20

В статье [23] сравнили использование микроволнового и конвекционного нагревов. Выяснили, что использование микроволнового нагрева поразительно сокращает время реакции с 7-10 часов до 8-15 минут и заметно увеличиваются выходы продуктов с 58-72 % до 81-91 %.

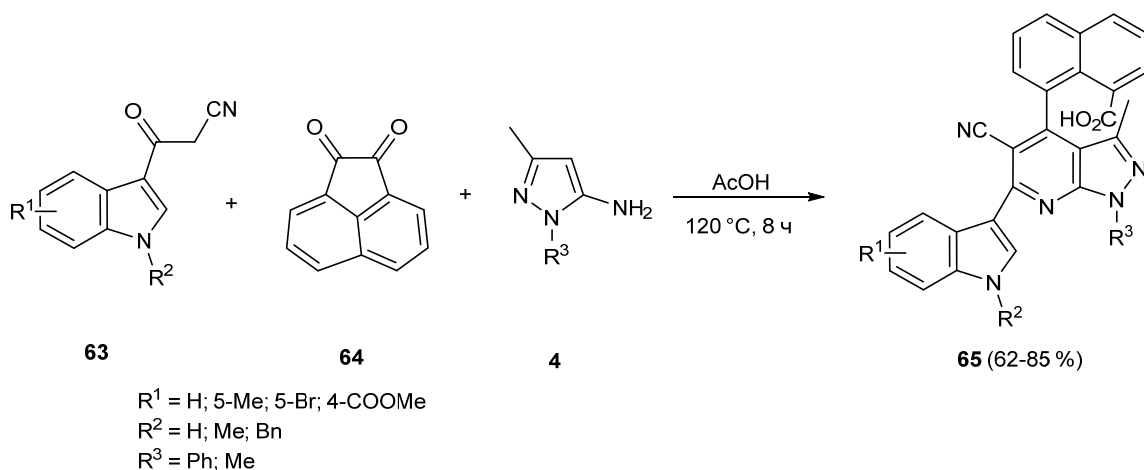
Аналогичные выводы представлены в работе [24]. В этом случае в качестве катализаторов использовали уксусную кислоту и триэтиламин.

В работах [25, 26] описан синтез ряда 3'-индолил замещенных гетероциклов **62**, полученных при микроволновом нагреве. Было показано, что данный метод может быть применен не только для ароматических альдегидов с электроноакцепторными или электронодонорными группами, но и к гетероциклическим и алифатическим альдегидам (Схема 21). Реакции, проводимые с ароматическими альдегидами, имеющие электроноакцепторные группы протекали быстро и давали более высокие выходы, в то время как электронодонорные группы в кольце, а также гетероциклические и алифатические альдегиды, требуют более длительного времени реакции и приводят к более низким выходам.



**Схема 21**

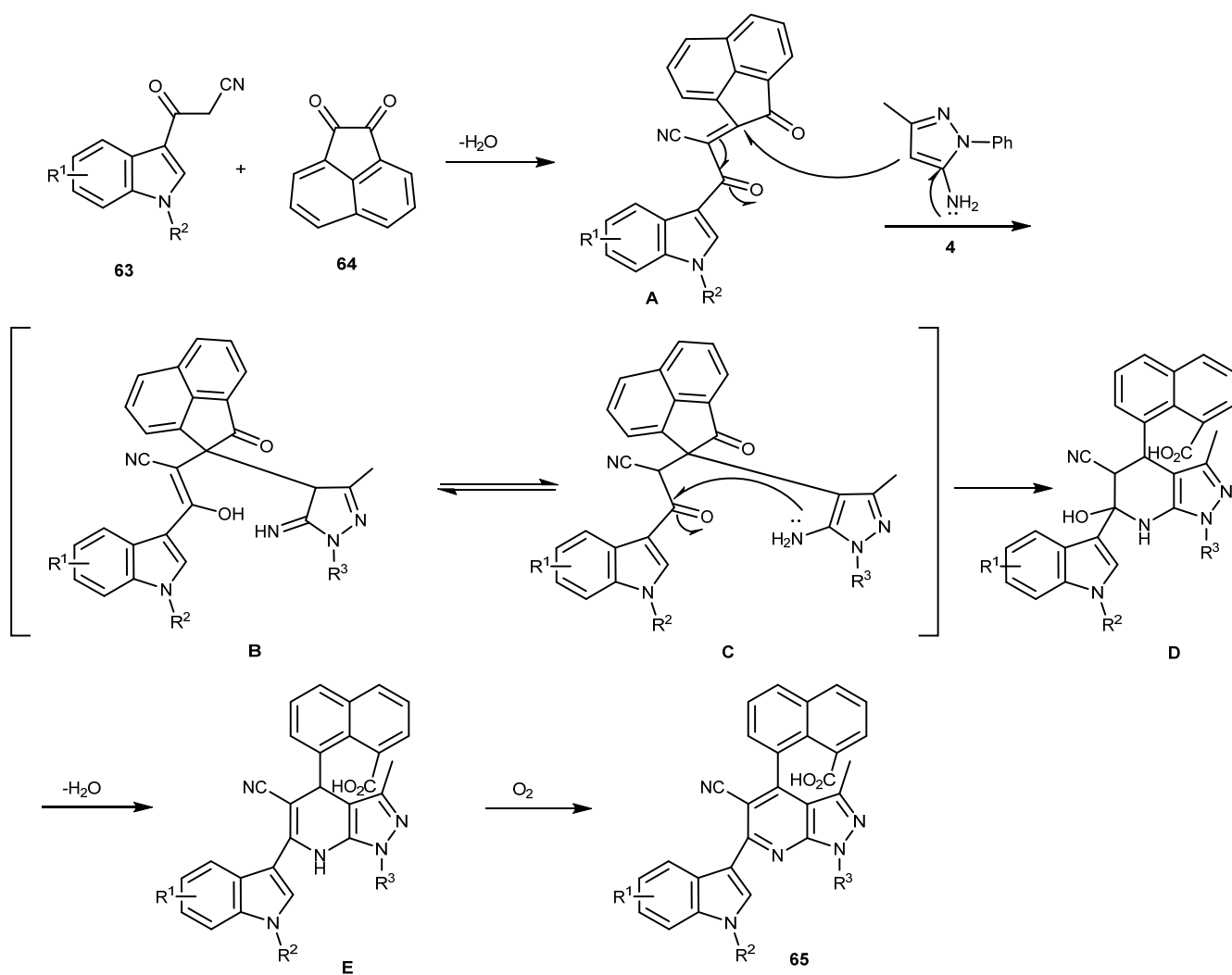
Другой вариант трехкомпонентного синтеза заключается в использовании СН-активного соединения **84**, аминопиразола **7** и 1,2-дикетона **85**, что приводит к получению пиразоло[3,4-*b*]пиридина **86** (Схема 22) [27].



**Схема 22**

Предположительный механизм образования соединения **65** показан на Схема 23. 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 23**

Аналогичные варианты с использованием трехкомпонентного синтеза описаны в обзоре [5].



## 1.2 Синтез пиридиновых производных с использованием реакций C-H активации

Данный раздел литературного обзора будет посвящен рассмотрению нового подхода к синтезу пиридинов – использование металл-катализируемых реакций C-H активации  $\alpha,\beta$ -непредельных и ароматических оксимов.

Металл-катализируемая функционализация C-H связей в настоящее время является привлекательной стратегией для модификации органических молекул, поскольку нет необходимости в предварительной функционализации исходных субстратов. Данный подход позволяет уменьшить количество стадий, время процесса, образование побочных продуктов. Общий подход к металл-катализируемой реакции C-H функционализации изображен на Схема 24.

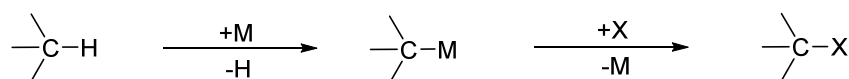


Схема 24

На первой стадии происходит внедрение металла по связи C-H (C-H активация) с образованием металлокомплекса. Дальнейшее взаимодействие данного комплекса со вторым субстратом приводит к функционализации C-H связи. Но у данного подхода есть два ограничения: 1) низкая реакционная способность C-H связей и 2) низкая селективность в молекулах, содержащих разнообразные C-H связи. Для устранения этих ограничений используют следующие подходы: 1) использование реакционной способности C-H связей в зависимости от строения субстрата; 2) использование направляющих групп; 3) использование подходящих лигандов.

### 1.2.1 C-H активация $\alpha,\beta$ -непредельных оксимов

В данном разделе литературного обзора будет рассмотрена C-H активация  $\alpha,\beta$ -непредельных оксимов и дальнейшем их взаимодействии с алкинами и алкенами.

В работе [28] предложили одностадийный метод синтеза полизамещенных пиридинов из  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных оксимов и алкинов через Rh(I)-катализируемую C-H активацию оксимов. Реакцию проводили в присутствии 3 мол %  $\text{RhCl(PPh}_3)_3$  в толуоле при 130 °C в течение 3 часов (Схема 25). В данной работе был использован широкий ряд алкинов: интернальные симметричные и несимметричные, а также терминальные. Реакции с данным алкинами привели к продуктам с выходами от 51 до 92 %. Но 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: 1-фенил-1-пропин **93c** прореагировал с образованием региоизомеров с выходами 48 (**68c**) и 30 % (**68c'**); 1-фенил-1-бутин (**67d**) – 58 (**68d**) и 17 % (**68d'**).

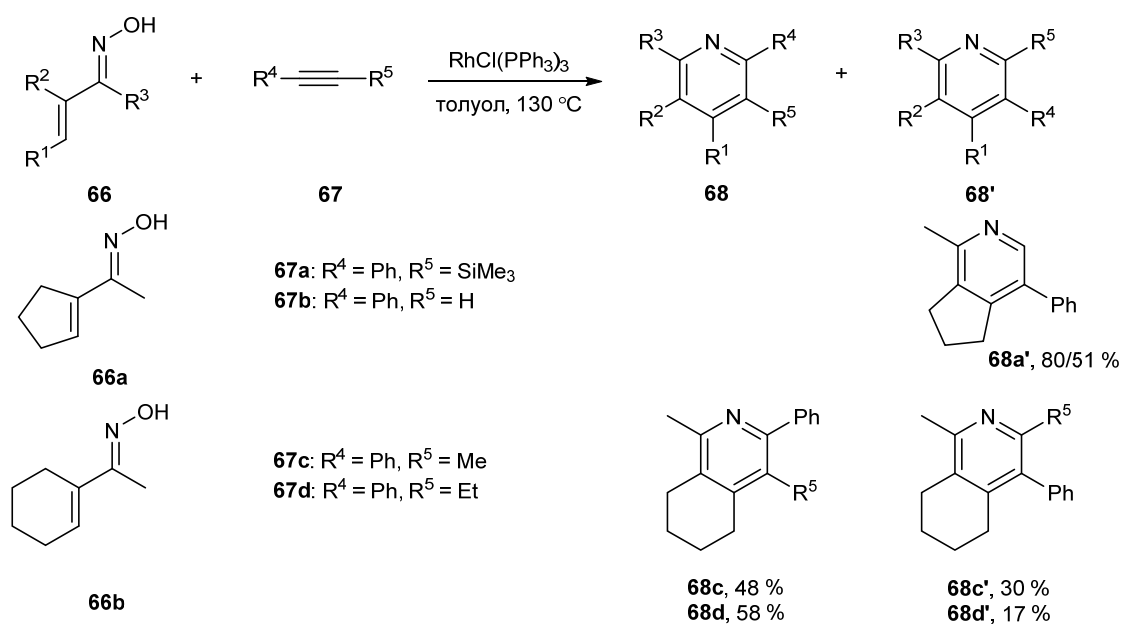


Схема 25

В работе [28] также приводится предположительный механизм реакции (Схема 26). Первая стадия включает координацию атома азота оксима **66** к родию с последующим окислительным внедрением родия по связи C-N с образованием гидрометаллоцикла **B**. Далее координированный алкин **67** внедряется по связи Rh-H с образованием интермедиата **D**. Последующее восстановительное элиминирование дает продукт присоединения **E**. Далее продукт **E** подвергается 6π-электроциклизации и элиминированию воды с образованием продукта **68**.

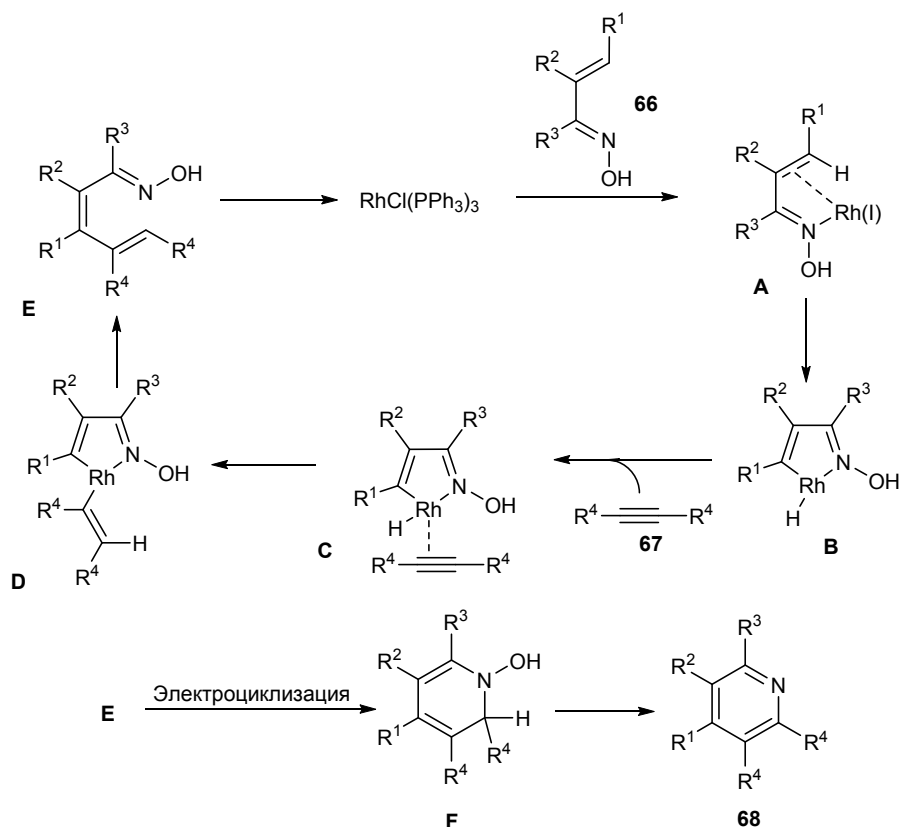


Схема 26

Другой пример C-H активации  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных оксимов с терминальными алкинами в присутствии  $[\text{RhCl}(\text{coe}_2)]_2$  был описан в работе [29]. На региоселективность процесса ключевое влияние оказывал лиганд. 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 27).

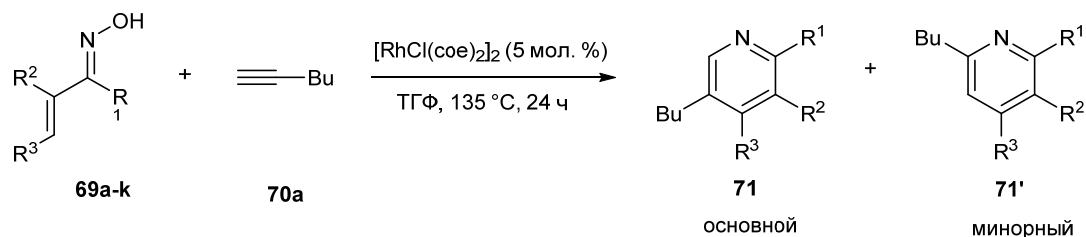


Схема 27

При расширении ряда замещенных пиридинов заметили, что в случае оксимов без заместителей в  $\alpha$  и  $\beta$ -положении (**69b** и **69c**) образовывался единственный региоизомер (Таблица 4). Оксимы с заместителями в  $\alpha$ -положении давали пиридины с хорошими выходами и региоселективностью в зависимости от строения  $\alpha$ -заместителя (опыты 4-6). Оксимы с заместителями только в  $\beta$ -положении приводили к продуктам с низкой региоселективностью (опыты 7-10).

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

Опыт	Оксим <b>69</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> (α)	R <sup>3</sup> (β)	Соотношение <b>71:71'</b>	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-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-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

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H

Также проверили влияние заместителей в терминальных алкинах на региоселективность (Таблица 5). В случае фенил (**70b**) и бензилацетилена (**70c**) наблюдали образование единственного региоизомера с выходами около 60 %. В случае разветвленных алкинов (опыты 4 и 5) образовывались региоизомеры в соотношении 3:1.

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

<p>Reaction scheme: Oxime <b>69c</b> (2-methyl-2-butene oxime) reacts with alkyne <b>70</b> (≡C-R) in the presence of [RhCl(coe)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (5 mol %) in THF at 135 °C for 24 h to yield pyridine <b>72</b> (major product) and pyridine <b>72'</b> (minor product).</p>				
Опыт	Алкин <b>70</b>	R	<b>72:72'</b> <sup>a</sup>	Выход, %
1	a	n-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 <sub>2</sub> Cy	3.2:1	84

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H

В статье [30] предложены более мягкие условия синтеза пиридинов при взаимодействии алифатических оксимов и несимметричных интернальных алкинов (Схема 28). Так при взаимодействии оксима и алкина в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и [RhCp<sup>†</sup>Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> при 45 °C удалось получить региоизомеры **76** и **76'** в соотношении 4:1 с выходом 87 %. Для сравнения, подход с катализатором Уилкинсона [28, 31] дает такой же выход, но с соотношением изомеров 1.6:1. Важно отметить, что использование [RhCp<sup>†</sup>Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> дает преимущественно региоизомер противоположный тому, который обычно наблюдается в C-H активации с использованием Rh(III). Использование электронодефицитных лигандов (Cp<sup>CF</sup><sub>3</sub>) в катализаторе приводит к

снижению выходов и региоселективности. Повышенная селективность, обеспечиваемая  $\text{Cr}^t$ , 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  $\text{Cr}^t$  лиганда. Напротив,  $\beta$ -арилзамещенные оксими проявляют высокую селективность при использовании  $\text{Cr}^*$  лиганда, а также  $\beta$ -арильные группы дают возможность получить противоположный региоизомер с высокой селективностью. В случае, когда в  $\beta$ -положение оксима находятся акцепторные заместители,  $\text{Cr}^*$  является лучшим лигандом, который позволяет достичь отличных выходов и региоселективности в соотношении до 10:1.

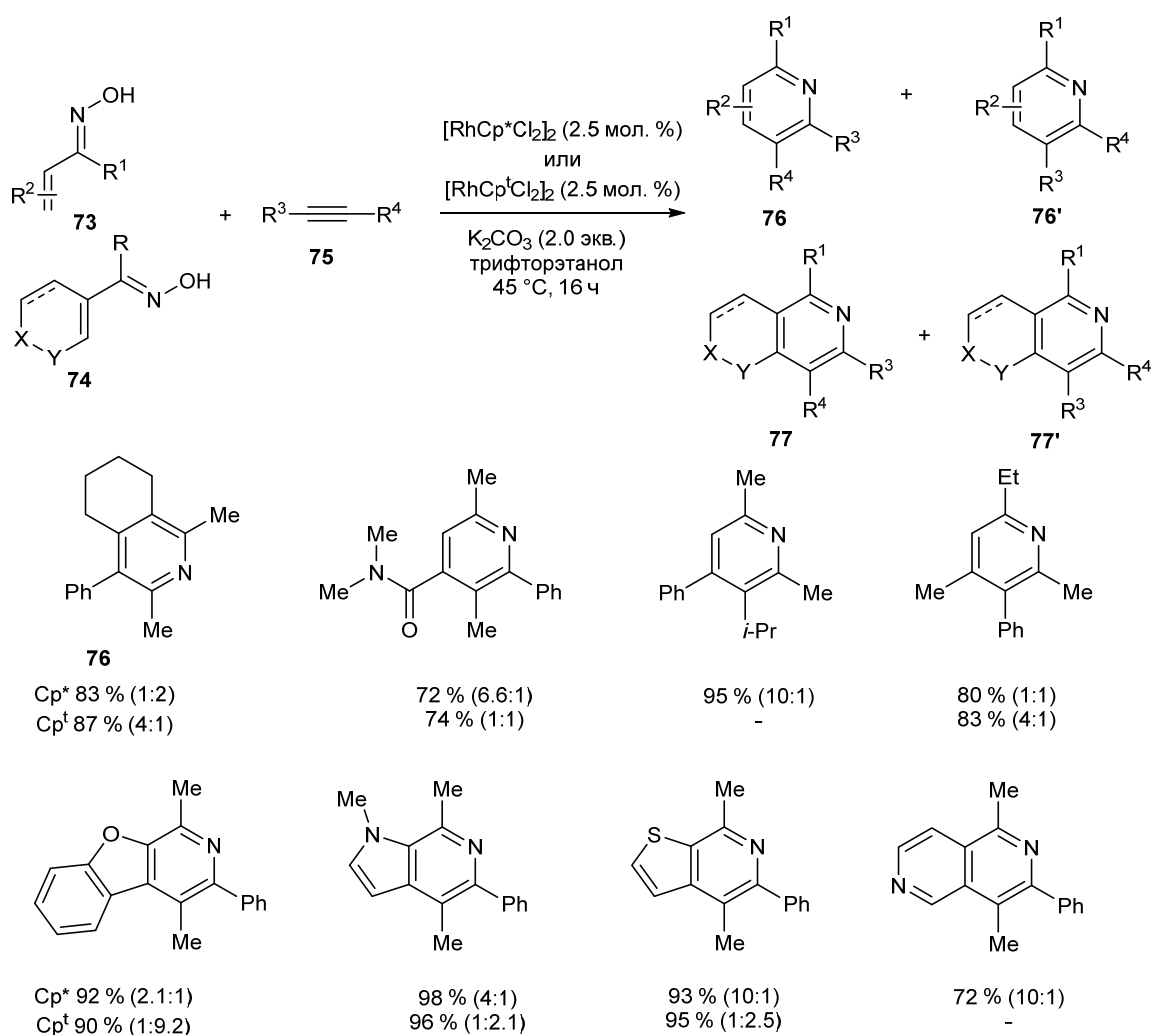
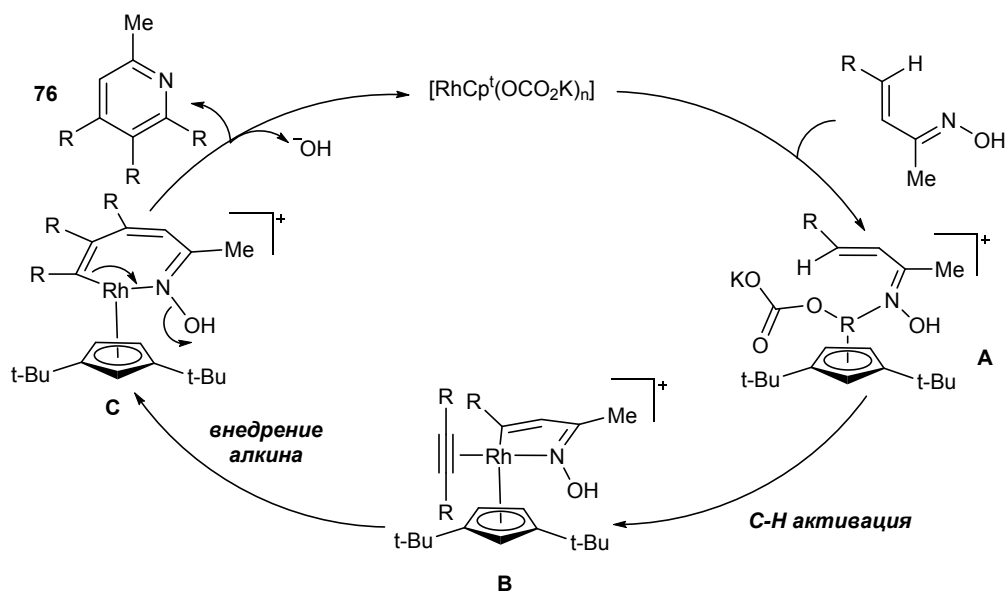


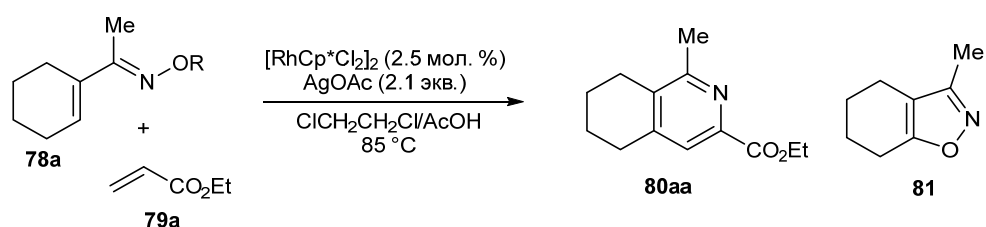
Схема 28

Также был рассмотрен предположительный механизм с  $\text{Cr}^t$  лигандом (Схема 29). В данном случае после внедрения алкина образуется семичленный цикл С. Заключительной стадией является восстановительное элиминирование, в результате которой образуется целевой продукт 76.



В статье [32] описывается несколько примеров взаимодействия  $\beta$ -арилзамещенного оксима с несимметричными алкинами в каталитической системе  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2 - \text{CsOPiv}$ . Но в данном случае наблюдалась более низкая региоселективность, чем в предыдущем случае, что может говорить о ключевой роли основания в каталитическом процессе.

Несмотря на все достижения в данной области, неполная региоселективность и ограниченный ряд вовлеченных терминальных алкинов все еще ограничивают этот метод. В работе [33] предположили, что использование алкена вместо алкина с внешним окислителем, потенциально может решить эти проблемы и предоставить альтернативный метод синтеза пиридина. Оптимизацию данной реакции проводили с оксимом **78a** и этилакрилатом **79a** в присутствии  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  и  $\text{AgOAc}$  в качестве окислителя (Схема 30). С оксимом и его *O*-ацетил производным не удавалось получить желаемый продукт. Вместо этого оксим подвергался внутримолекулярной циклизации 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.



В данной работе исследовали реакционную способность алифатических замещенных *O*-пивалоил оксимов и заметили, что при отсутствии в  $\beta$ -положение заместителя выходы резко

возрастают (Схема 31). Во всех случаях наблюдалась полная региоселективность. При изучении влияния заместителей в алкенах, было установлено, что в случае электроноакцепторных и ароматических заместителей наблюдались отличные выходы и превосходная региоселективность. При проведении реакции со стиролом также наблюдалась отличная региоселективность, однако полученный пиридин **80b** подвергался последующей С-Н активации с образованием продукта **81**. Но при проведении реакции стирола с оксимом **78c** наблюдали образование единственного продукта **80c**, что, вероятно, связано с объемом орто-заместителя в оксиме.

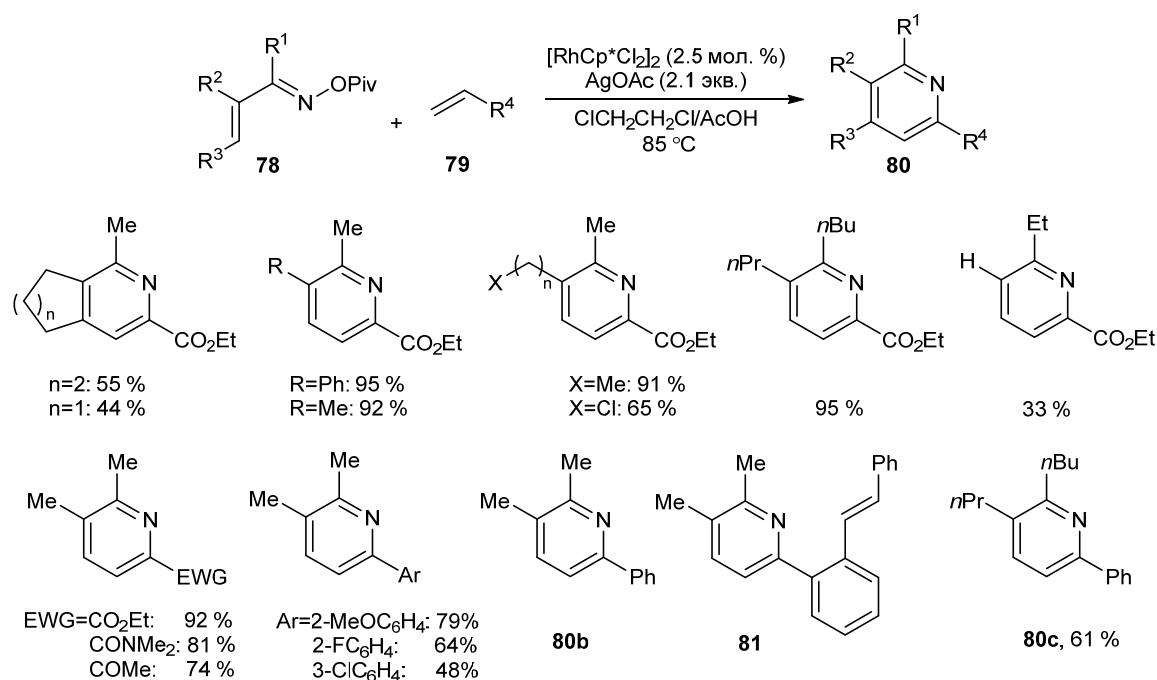


Схема 31

В случае с электронодонорными алкенами наблюдалось образование двух региоизомеров (Таблица 6). Также в данную реакцию могут вступать и β-замещенные акрилаты (*Z* и *E* изомеры) в качестве алкеновой компоненты.

Таблица 6. Влияние заместителя в алкеновой компоненте на региоселективность.

Опыт	R	106:106' <sup>a</sup>	Выход, %
1	CH <sub>2</sub> OPh	2.2:1	66
2	<i>n</i> Hex	1:1.3	72
3	Cyp	1.3:1	67
4	Cy	7.2:1	69
5	<i>s</i> Bu	3.4:1	50
6	<i>t</i> -Bu	<1:20	17

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H

Также в данной работе был описан предположительный механизм реакции (Схема 32). После образования каталитического комплекса **A**, обратимая С-Н активация приводит к металлокомплексу **B**. Диссоциация ацетатного лиганда приводит к катионному комплексу **C**, который может находиться в равновесии с хелатным комплексом **C'**. Происходит координация алкена с последующим внедрением с образованием комплекса **D**. Последующее депротонирование в  $\alpha$ -положении дает комплекс **E**. Далее происходит синхронный процесс образования связи С-Н и разрыва связи N-O с образованием **F**. Стадия  $\beta$ -гидридного элиминирования приводит к образованию продукта **80**. Восстановительное элиминирование комплекса **H** с последующим окислением Rh(I) регенерирует катализатор.

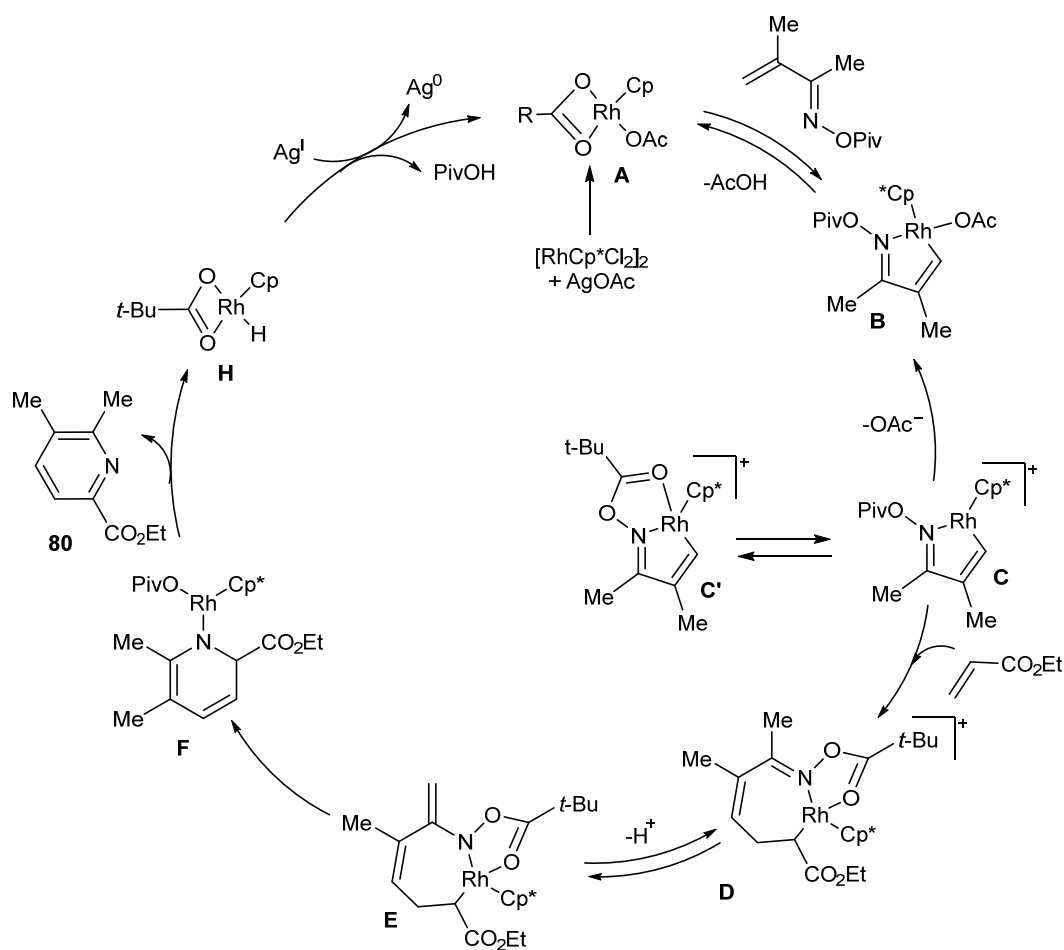


Схема 32

## 1.2.2. С-Н активация ароматических оксимов

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

В работе [31] рассмотрено взаимодействие ароматических оксимов с симметричными и несимметричными алкинами (Схема 33). При оптимизации модельной реакции наиболее эффективным катализатором оказался катализатор Уилкинсона ( $Rh(PPh_3)_3Cl$ ) в количестве 3 мол %. В работе были рассмотрены такие вопросы, как влияние заместителей на выходы и



региоселективность. Так в реакции с оксимом 3-метоксиацетофенона **82c** возможны два пути C-H активации по C-2 и C-6, но C-H активация идет только по C-6 из-за стерического эффекта метокси группы в C-3. Изучили влияния стерического эффекта заместителя R<sup>2</sup> в оксime ацетофенона **82a**. С увеличением объема заместителя выходы снизились с 89 до 84 %. В данной каталитической реакции была проверена реакционная способность гетероциклических оксимов **82i** и **82j**. Выходы полученных продуктов составили около 85 %.

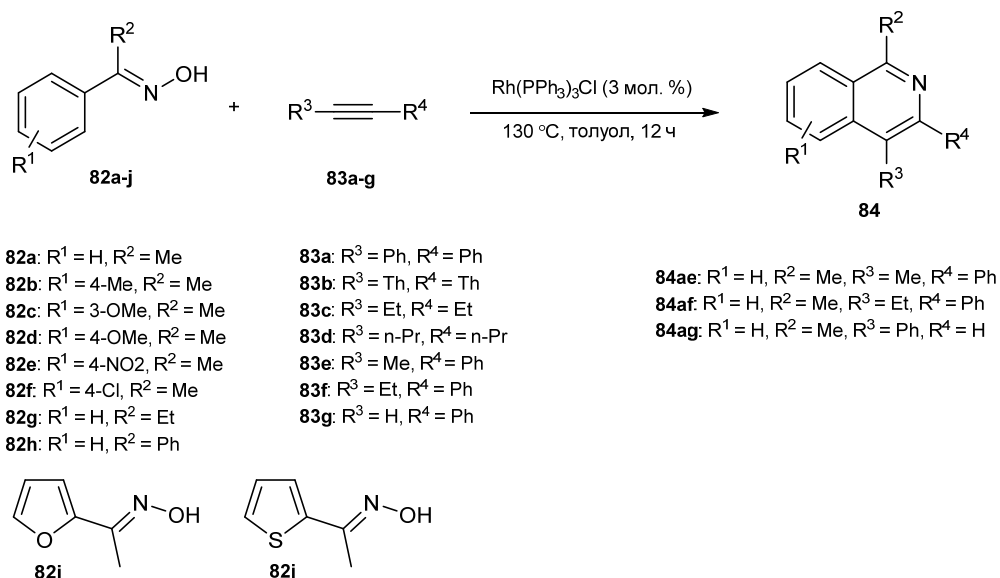


Схема 33

Наиболее интересные результаты достигнуты с использованием несимметричных интернальных алкинов **83e** и **83f** (Схема 33). Показано, что при взаимодействии оксима **82a** и алкина **83e** при 130 °C в течение 16 часов образуется единственный региоизомер **84ae** с выходом 78 %. Такая же региоселективность наблюдалась и в случае взаимодействия оксима **82a** с алкином **83f** с образованием продукта **84af** с выходом 74 %. Также проверили взаимодействие терминального алкина **83g** с оксимом **82a**, выход составил 45 %. Хотя в реакции был получен относительно низкий выход ожидаемого продукта (из-за конкурентной реакции циклотримеризации алкина **83g**), наблюдали только один региоизомер, в котором фенильный заместитель находился у C-4 изохинолинового фрагмента. Наблюдаемая разница в региоселективности продуктов **84** возникает вероятно с выбором внедрения алкина по Rh-H или Rh-C связям и последующим восстановительным элиминированием. Механизм данной реакции аналогичен с механизмом, рассмотренным ранее на Схема 26.

При изучении взаимодействия между *O*-ацетилоксимом ацетофенона с интернальным алкинами в работе [34] была представлена эффективная каталитическая система [Cp<sup>\*</sup>RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> – NaOAc (Схема 34). Было обнаружено что Rh(I) (катализатор Уилкинсона RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) не работает в данной реакции. При оптимизации модельной реакции обнаружили, что сам по себе

катализатор  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  в MeOH не приводит к образованию продукта, только при добавлении со-катализатора NaOAc (30 мол %) удается достичь 82 % при 60 °C. В данных каталитических условиях был получен широкий ряд замещенных изохинолинов с высокими выходами. Взаимодействие несимметричного алкина **86b** происходит региоселективно с получение 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.

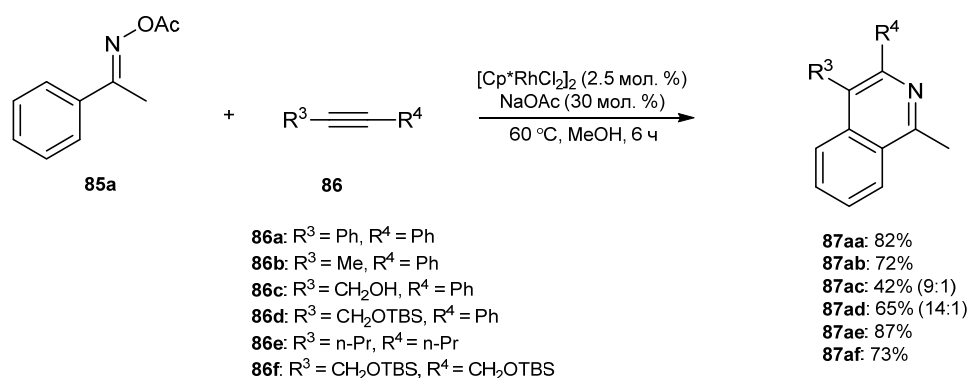


Схема 34

На Схема 35 представлен предположительный механизм образования продукта **87**. Происходит орто-С-Н активации *O*-ацетилоксима **85** благодаря  $\text{sp}^2$  гибридизированному атому азота оксима с образованием интермедиата **A**, в который далее внедряется алкин **86** с образованием винил-родиевого интермедиата **B**. Далее образуется интермедиат **C**, который представляет собой семичленный цикл иминиевого катиона. Следующая стадия - восстановительное элиминирование с образованием катиона **D** взаимодействие которого с Rh(I) приводит к продукту **87** и позволяет регенирировать катализатор в Rh(III) (путь А). Также возможен альтернативный путь, когда за счет согласованного окислительно-восстановительного процесса из интермедиата **C** образуется продукт **87** и Rh(III), минуя образование интермедиата **D** (путь В).

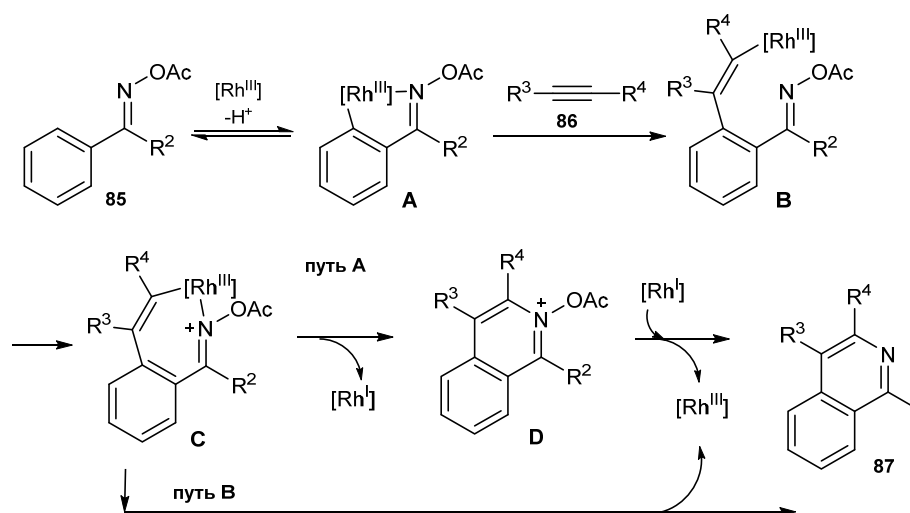


Схема 35

Рассмотренные примеры Rh(I) и Rh(III) катализируемых реакций C-H активации с использованием алкинов являются мощным инструментом для синтеза замещенных изохинолинов. Однако, имеется ряд ограничений использования данных методик, а именно: ограниченная региоселективность и ограниченный ряд вовлекаемых алкинов. В ряде работ [35–37] рассмотрен подход, который позволяет решить проблему региоселективности. Для этого вместо алкинов использовали 1,3-диены, винилацетаты, акрилаты и акриламиды.

Авторы [35] предположили, что использование 1,3-диенов в тандеме с окимом может открыть доступ к региоселективному синтезу изохинолинов и пиридинов через C-H/N-H циклизацию и миграцию двойной связи. В данной статье в качестве исходных субстратов использовали ароматические и  $\alpha,\beta$ -непредельные *O*-пивалатные эфиры оксимов. Каталитическая система включала использование предшественника катализатора  $[\text{Cr}^*\text{RhCl}_2]_2$ ,  $\text{AgSbF}_6$  в качестве добавки,  $\text{PivOH}$  (Схема 36). Продукты были получены с умеренными и высокими выходами.

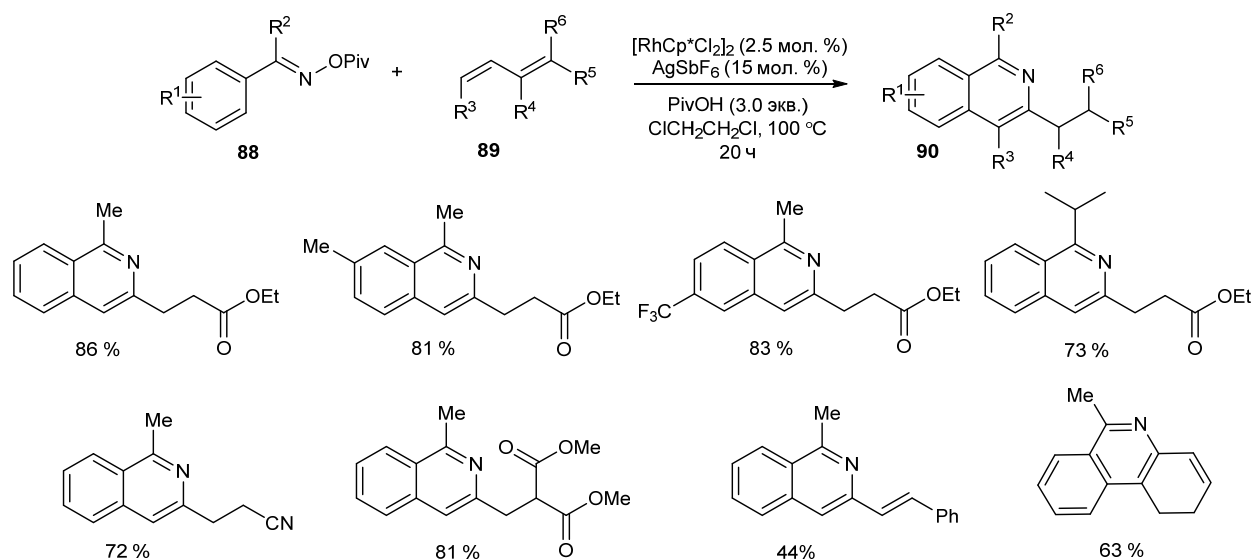


Схема 36

Предположительный механизм данной реакции включает в себя образование активного Rh(III) катализатора (Схема 37), 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 с 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.

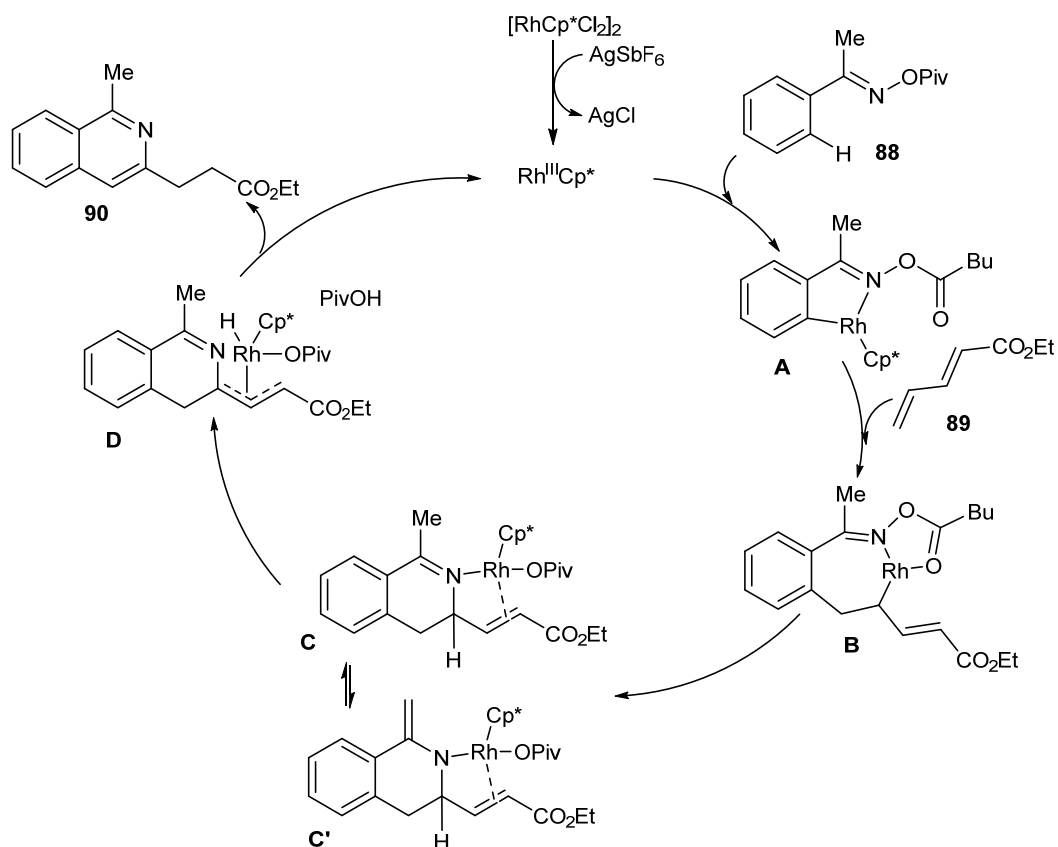


Схема 37

В работе [36] показали использование винилацетатов в Rh(III) катализируемой C-H активации оксимов с получением изохинолинов и пиридинов (Схема 38). Реакцию проводили с *O*-ацетил оксимом в присутствии  $[Cp^*RhCl_2]_2$  и AgOAc в качестве добавки. Были получены продукты с умеренными и высокими выходами.

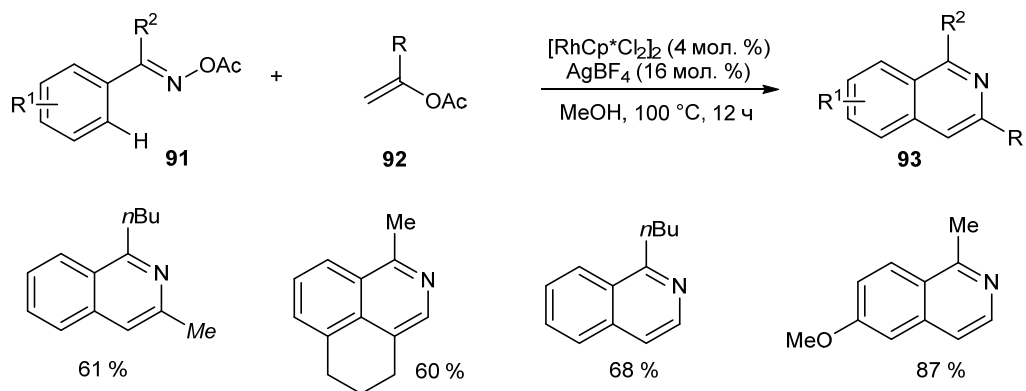


Схема 38

### 1.2.2.2. Ru(II)-катализируемые реакции

В статье [38] изучена Ru(II) катализируемая реакция с ароматическими оксимами и симметричными и несимметричными алкинами. При оптимизации данной реакции наиболее эффективным оказался каталитический комплекс  $[RuCl_2(\text{п-цимол})]_2$  (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 со сложными несимметричными интернальными алкинами была достигнута превосходная региоселективность и высокие выходы (Схема 39). Более того, катализатор оказался инертным к таким полезным функциональным группам, как сложные эфиры, кетоны, свободные гидроксильные группы, арил и алкилгалогениды. Но, к сожалению, при взаимодействии данного катализатора с терминальными алкинами были получены лишь следовые количества продуктов.

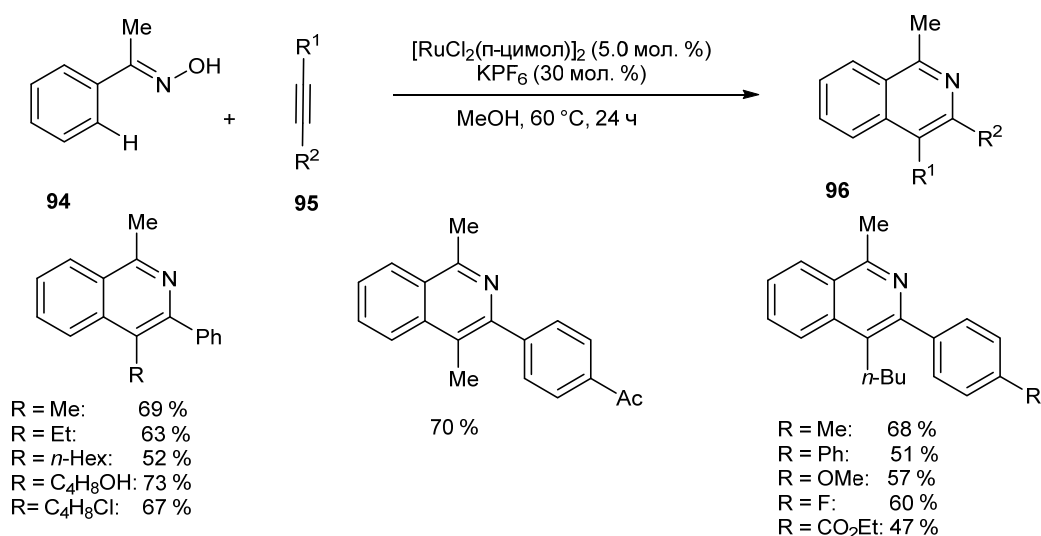


Схема 39

Основываясь на механистических исследованиях, авторами [38] был предложен каталитический цикл (Схема 40). Данный механизм протекает через образование семичленного металлоцикла **В**, с последующим восстановительное элиминированием. В результате образуется продукт **96** и происходит регенерация рутениевого катализатора.

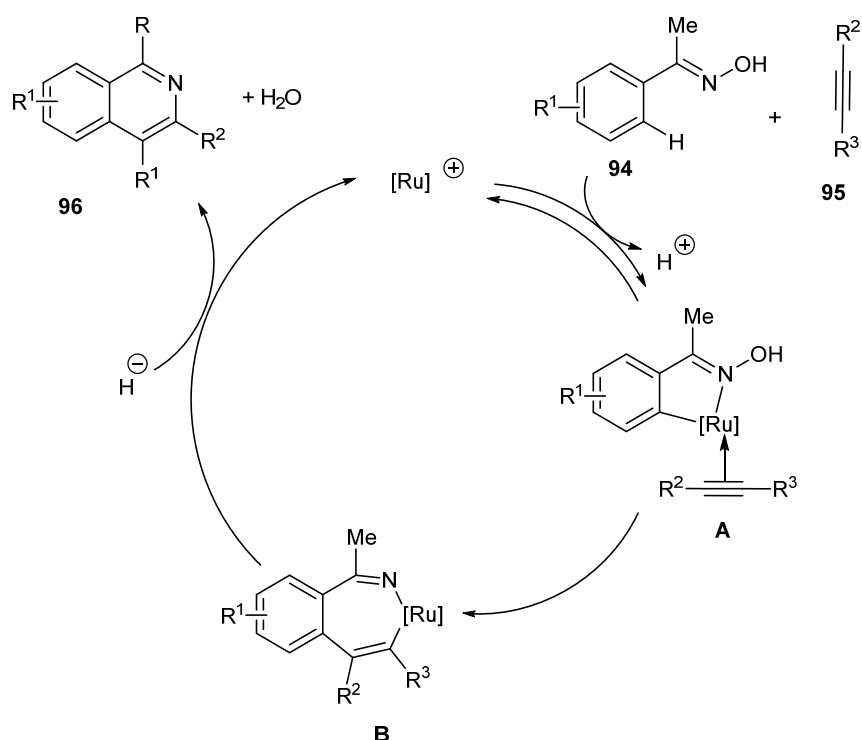


Схема 40

В статье [39] также описывается использование  $[RuCl_2(\text{п-цимол})]_2$  (2.5 мол %) и NaOAc в качестве добавки (Схема 41). Данная каталитическая система проявила превосходную региоселективность в отношении несимметричных интернальных и терминальных алкинов.

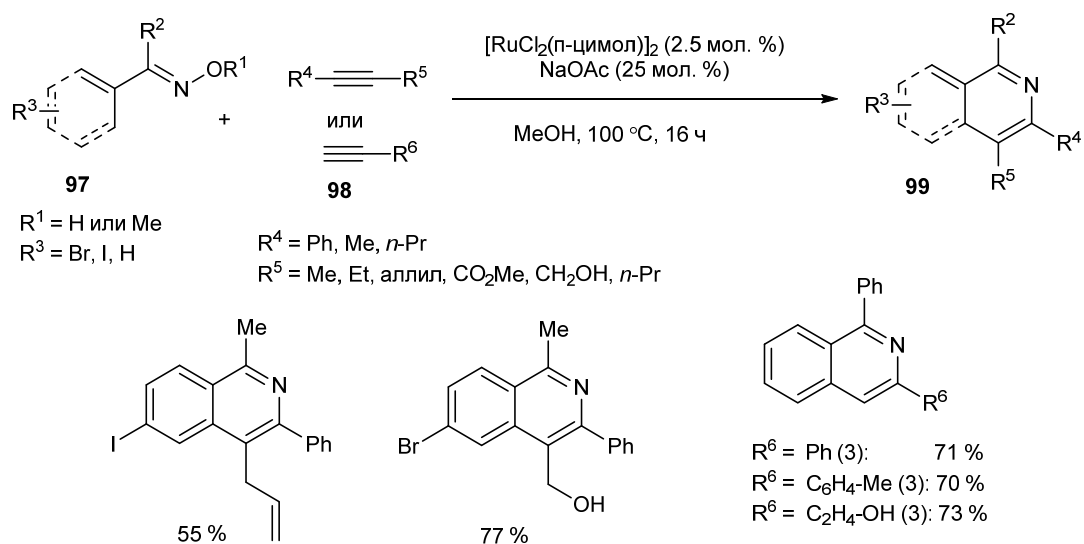


Схема 41

Предположительный механизм данной реакции представлен на Схема 42. При диссоциации димерной формы рутениевого комплекса до мономера с последующим обменом лиганда с NaOAc приводит к образованию рутений-ацетатной интермедиата **A**. Координация атома азота оксима **97** с рутений-ацетатным интермедиатом приводит к орто-металлированию с образованием промежуточного пятичленного цикла **B**. Далее происходит региоселективное

внедрение алкина по связи Ru-C в интермедиате **B** с образованием семичленного цикла промежуточного соединения **C**. Последующие образование связи C-N и разрыв связи N-O промежуточного соединения **C** в присутствии MeOH или AcOH дает продукт **99** и регенерирует активные частицы рутения **A** для следующего каталитического цикла. Точная причина высокой региоселективности этой каталитической системы не очень очевидна. Так фенильная группа алкина **98** может координироваться внутримолекулярно с металлическим рутением в промежуточном соединении **C** и стабилизировать его, что может быть причиной высокой региоселективности.

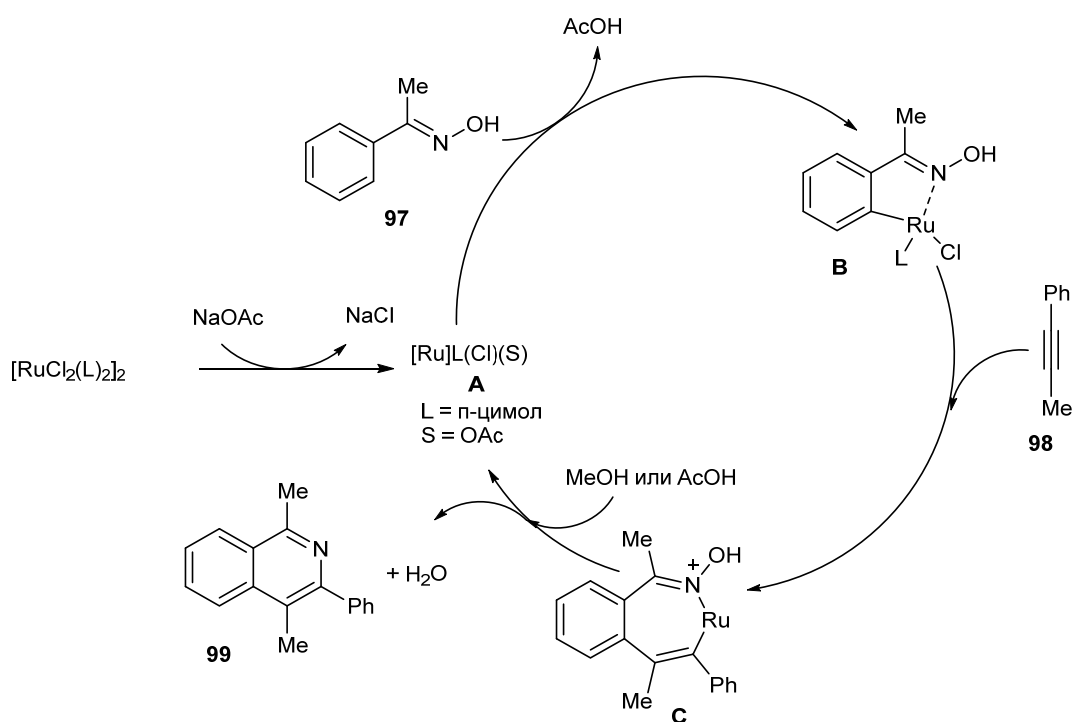


Схема 42

### 1.2.2.3. Co(III) катализируемые реакции

Многие статьи по C-H активации с направляющими группами посвящены поиску эффективного катализатора, который позволял бы достигать максимальных выходов и региоселективности. Наиболее часто используемым каталитическим комплексом является  $Cr^*Rh(III)$ , однако, высокая стоимость данного катализатора может быть препятствием для будущего крупномасштабного применения. Комплекс  $Cr^*Co^{III}$  оказался отличной альтернативой родиевым катализаторам [40–42].

В работе [40] описывается региоселективная C-H активация ароматических *O*-ацилоксимов катализируемая  $Cr^*Co^{III}$ . В присутствии данного катализатора C-H активация различных несимметричных *O*-ацилоксимов протекает селективно по менее стерически затрудненному положению. В данную реакцию вступают как терминальные так и интернальные



алкины с образованием соответствующих продуктов более 90 %. Реакции несимметричных *O*-ацилоксимов и терминальных алкинов, катализируемые системой  $\text{Cr}^*\text{Co}^{\text{III}}$ , протекали с высокой селективностью по положению (от 15:1 до 20:1), в то время как использование соответствующего  $\text{Cr}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  катализатора приводило к низкой селективности или выходам.

Проблематичность региоселективности проявляется, когда C-H активация проходит на мета-замещенных производных оксимов. Лишь немногие субстраты, несущие метильные или алкоксигруппы, реагировали с достаточной селективностью по определенному положению. В статье предположили, что стерическое отталкивание между лигандом  $\text{Cr}^*$  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,  $\text{Cr}^*\text{Co}^{\text{III}}$  будет более эффективно дифференцироваться между двумя орто-позициями в несимметричных мета-замещенных оксимах.

При оптимизации реакции в качестве модельных субстратов выбрали мета-хлор-замещенный *O*-ацилоксим **100** и терминальный алкин **101**, что позволило отслеживать региоселективность по положению (Таблица 7). Наиболее эффективной оказалась каталитическая система  $[\text{Cr}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$  (10 мол %),  $\text{AgSbF}_6$  (20 мол %) и  $\text{KOAc}$  (20 мол %). Выход продукта составил 82 % с соотношением изомеров 17:1 (опыт 1). Замечено, что при варьировании основания изменяется селективность. Так, при добавлении  $\text{CsOAc}$  удается достичь соотношения изомеров 19:1, но при этом выход составил 63 % (опыт 4).

В данной работе оценили каталитическую активность комплекса  $\text{Cr}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  в таких же условиях. Наибольший выход в данной каталитической системе составил 28 % с селективностью 1:1.3 (опыт 8, Таблица 7).

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

Опыт	Катализатор	Основание	Соотношение <b>102:102'</b>	Выход (%)
1	[Cp*Co(CO)I <sub>2</sub> ]	KOAc	17:1	82
2	[Cp*Co(CO)I <sub>2</sub> ]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	13:1	71
3	[Cp*Co(CO)I <sub>2</sub> ]	CsOPiv	17:1	64
4	[Cp*Co(CO)I <sub>2</sub> ]	CsOAc	19:1	63
5	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOAc	1:1.3	11
6	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1.6	9
7	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	CsOPiv	1:1.3	13
8	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	CsOAc	1:1.3	28

<sup>a</sup>Соотношение продуктов определяли по ЯМР <sup>1</sup>H

С помощью Cp\*Co<sup>III</sup> удалось получить ряд продуктов с превосходной региоселективностью >20:1 и выходами 45–97 %, проварьировав оксимы и алкины (Схема 43).

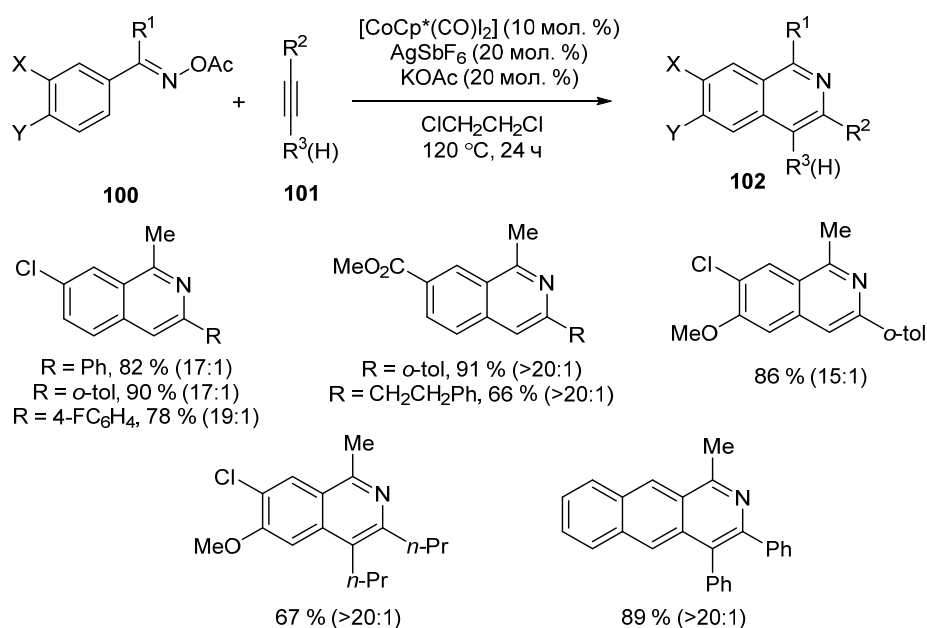


Схема 43

Механистические эксперименты с дейтерием еще раз подтвердили избирательность дейтерирования в присутствии кобальтового катализатора по сравнению с родиевым. Авторы предложили несколько путей механизмов реакции (Схема 44). На первой стадии идет координация оксима с Co и C–H активация по наименее стерическому затрудненному орто-положению с образованием пятичленного металлоцикла **A**. Внедрение алкина приводит к интермедиату **B**. Далее возможны следующие варианты: путь а) восстановительное

элиминирование связи C-N с образованием катиона **C** с его последующим восстановлением за счет  $\text{Co}^{\text{I}}$ ; путь б) синхронный процесс образования связи C-N и разрыв N-O приводит к продукту **102** и регенерации катализатора; путь с) включает формальное окислительное присоединение N-O связи к  $\text{Co}^{\text{III}}$  с образованием семичленного металлоцикла **D** с  $\text{Co}^{\text{V}}$ , который подвергается восстановительному элиминированию с образованием **102**. На данный момент сложно определить по какому именно пути протекает реакция, но эта реакция не идет по пути 6 $\pi$ -электроциклизации, потому что при проведении реакции с данным интермедиатом в таких же реакционных условиях продукт получить не удалось.

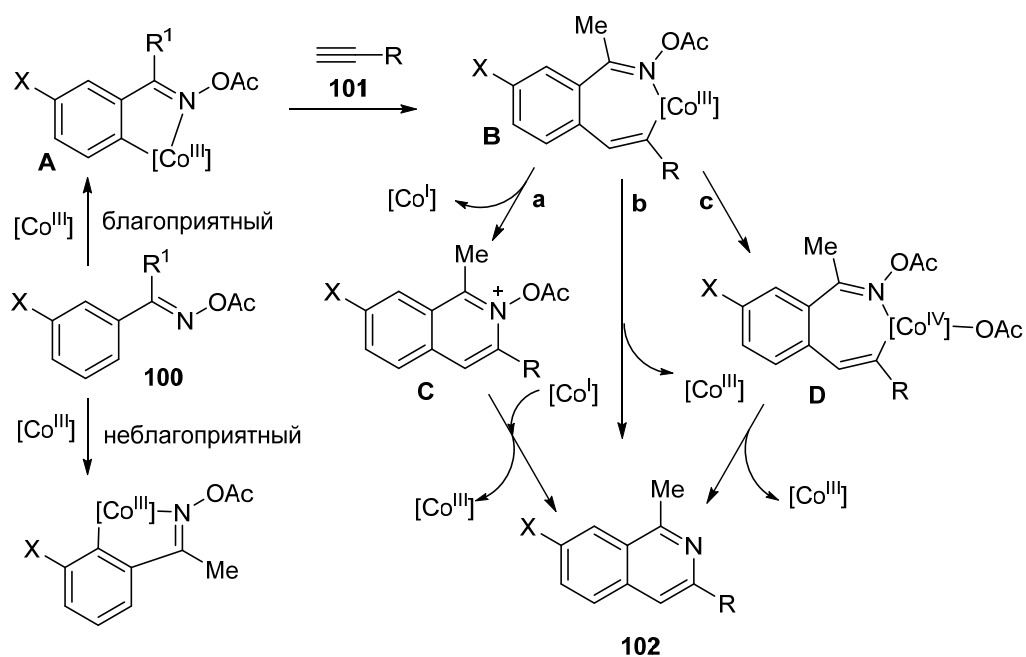
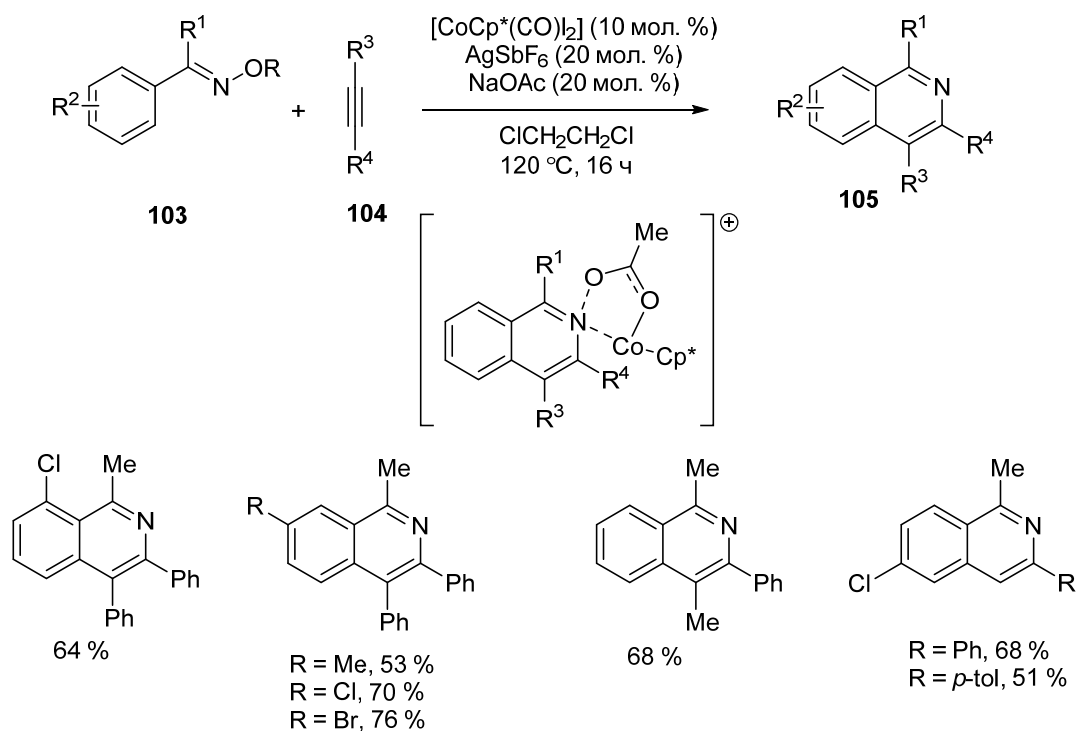
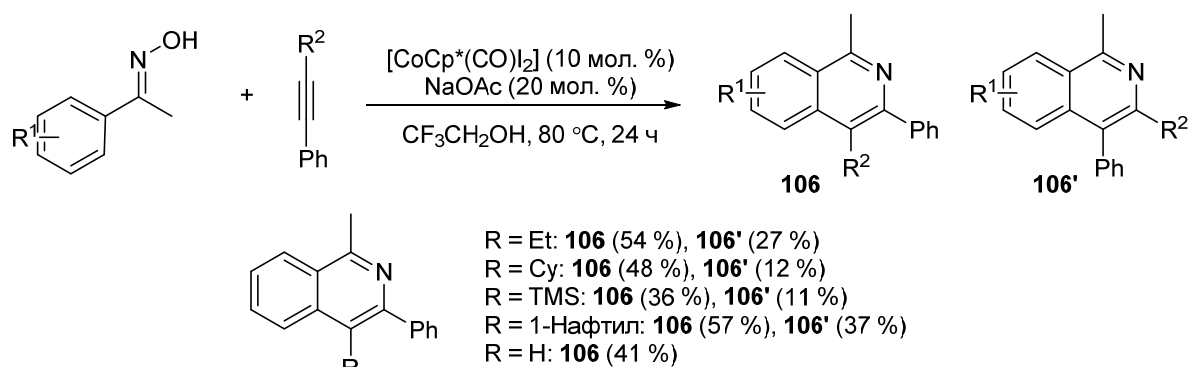


Схема 44

В другом исследовании [41] использовали тоже же предшественник катализатора, но при оптимизации условий удалось добиться существенного снижения времени реакции с 24 часов до 15 минут, а также проведение реакции в атмосфере воздуха. C-H активация протекала наиболее эффективно с  $\text{AgSbF}_6$  и  $\text{NaOAc}$  в качестве добавок (Схема 45). Эффективность C-H активации данной каталитической системой можно объяснить образованием катиона  $\text{Co}(\text{III})$  в качестве катализатора.



Еще один пример использования  $[\text{Cr}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$  в качестве предшественника катализатора описывается в работе [42]. Авторы этой работы утверждают, что добавление соли серебра снижает выходы в данных реакционных условиях (80 °C, трифторэтанол, NaOAc). Был проварьирован ряд замещенных оксимо (ароматические, гетероциклические) (Схема 46). Орто и пара-замещенные оксимы давали исключительно региоселективные продукты. 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 был проведен однореакторный трехкомпонентный синтез. В качестве исходных реагентов использовали ацетофенон, гидроксилламин и толан (Схема 47). Это взаимодействие включало *in situ* конденсацию ацетофенона с гидроксилламином с последующей дегидратацией и  $\text{Co}^{\text{III}}$  катализируемой C-H активацией с образованием продукта **109** с выходом

72 %. Также представлен предположительный механизм реакции, в котором ключевым интермедиатом является семичленный катионный металлацикл.

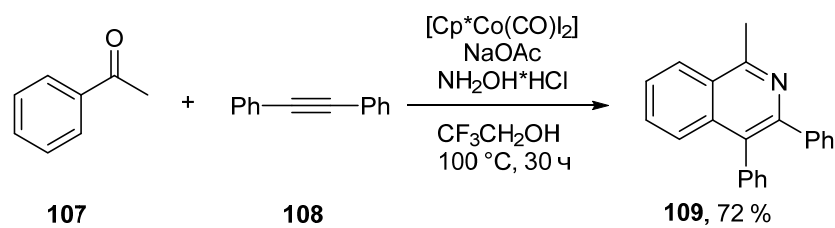


Схема 47

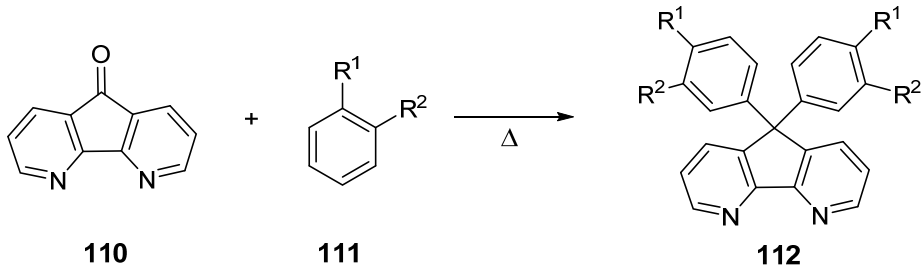
## 1.3 Реакции 4,5-диазафлуоренона с $\pi$ -избыточной ароматической системой

$\pi$ -Сопряженные системы, включающие фрагмент диазафлуорена, играют важную роль в органической электронике (органические светодиоды [43–46], солнечные батареи [47, 48], запоминающие устройства [49]).

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 с анилинами и фенолами. В случае анилиновых производных [50, 51] реакция протекает только в присутствии суперкислот с выходами около 60 % (Таблица 8, строчка 1-2).

При введении фенола реакция протекает с различными кислотами (минеральными, кислотами Льюиса и суперкислотами) [52–54], но наилучший результат удалось достигнуть в присутствии метансульфоновой кислоты и 3-меркаптопропионовой кислоты в качестве со-катализатора. В данном случае выход продукта составил 82 % (строчка 5, Таблица 8).

**Таблица 8.** Взаимодействие 4,5-диазафлуоренона **110** с анилиновыми и фенольными производными.

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

В работе [55] показана роль 3-меркаптопропионовой кислоты при взаимодействии флуоренона с фенокси производными (Схема 48).

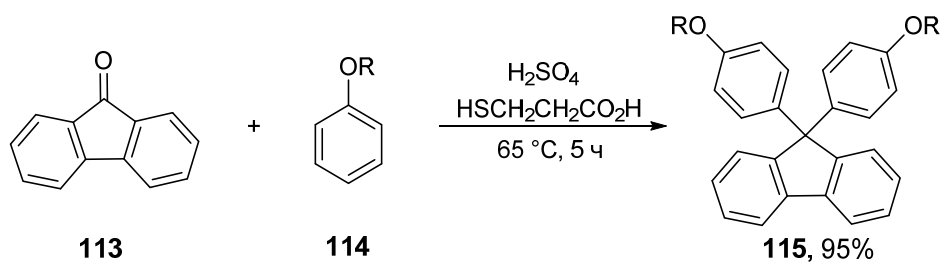


Схема 48

Предположительный механизм реакции представлен на Схема 49. Роль 3-меркаптопропионовой кислоты заключается в образовании интермедиата **A**. Образование интермедиата **A** протекает с отщеплением молекулы воды. Для того чтобы избежать гидролиза интермедиата **A**, используют избыток серной кислоты. В данном исследовании серная кислота показала себя как наиболее эффективный катализатор. Но из данной статьи не ясно проводился ли эксперимент с другими кислотами в таких же условиях как с серной кислотой.

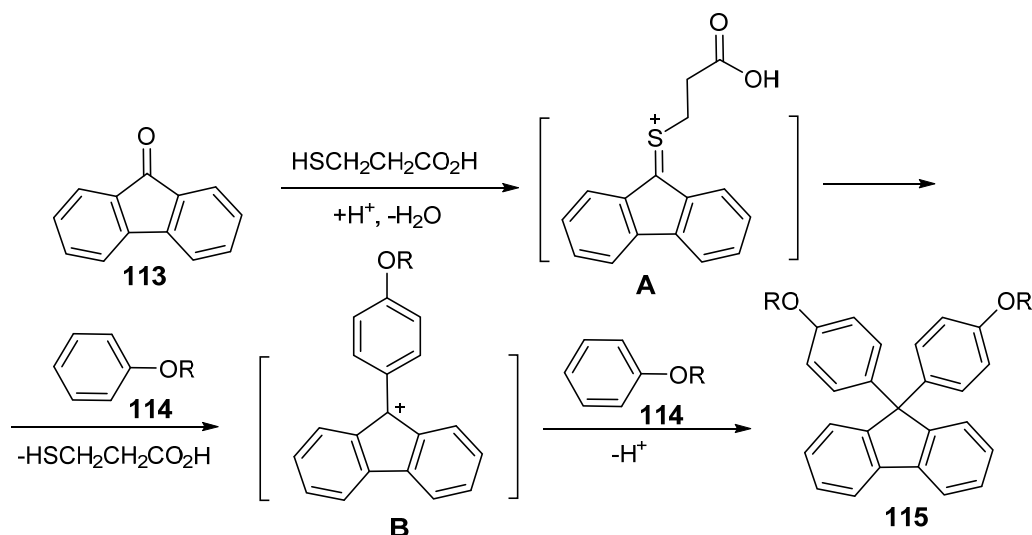


Схема 49

Следующим примером получения диазафлуореновых производных являются реакции с использованием реактива Гриньяра. В статье [56] описывается пример получения диазафлуоренового продукта с выходом 43 % (Схема 50).

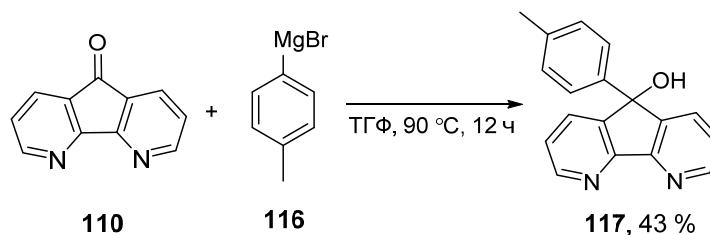


Схема 50

В виду особенностей полученных продуктов замещения при взаимодействии 4,5-диазафлуоренона с реактивами Гриньяра и дальнейшем действии на них кислот, в ряде работ удалось получить конденсированные продукты (Схема 51) [57–60].

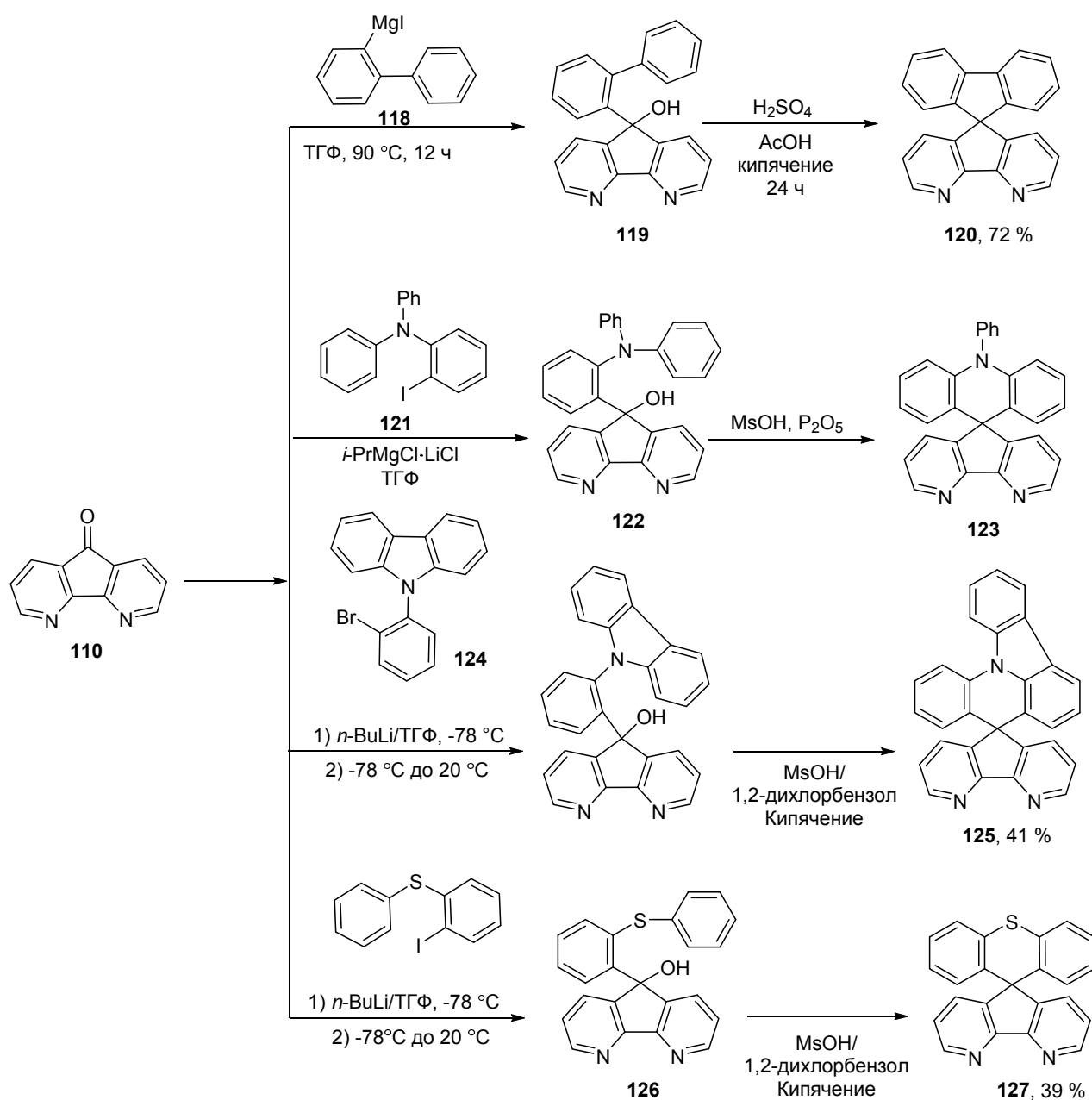


Схема 51

В статье [61] описывается синтез новых спироциклических диазафлуореновых продуктов **129**, полученных 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 у OH-группы и это приводит к



нуклеофильной атаке по атому углерода с образованием промежуточного соединения **Е**. Дальнейшая стадия приводит к дегидратации и внутримолекулярному замыканию цикла с образованием целевого продукта **129**.

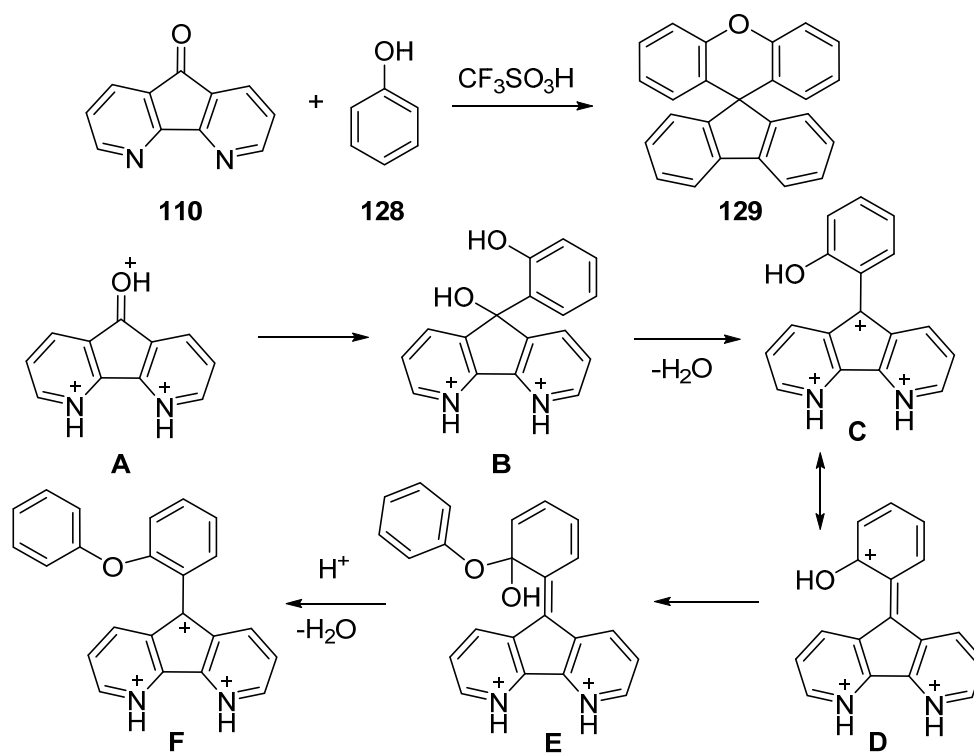


Схема 52

## 1.4 Выводы по обзору литературы

По результатам литературного обзора можно сделать следующие выводы:

1. Получение пиразоло[3,4-*b*]пиридинов представляет собой интересную синтетическую задачу и к настоящему моменту разработан ряд методов, позволяющих успешно ее решать. В основном, такими методами являются двух- и трехкомпонентные реакции циклизации 1-арил-5-аминопиразолов с  $\beta$ -карбонильными соединениями, алифатическими и ароматическими альдегидами. В методах синтеза варьируются растворители и условия реакции. Наиболее интересные результаты были 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.  $\alpha,\beta$ -Непредельных и ароматические оксимы являются удобными субстратами в синтезе пиридинов и их производных. За счет использования различных катализаторов и добавок удастся контролировать региоселективность реакции. Но до сих пор остается неизвестной роль заместителя при атоме кислорода оксимной группы. Несмотря на схожесть оксимных субстратов, в ряде работ встречается противоречия об необходимости использования оксимов или их эфиров. К настоящему моменту механизм данного процесса до конца не ясен. Наиболее интересными результатами являются работы, демонстрирующие превосходную региоселективность с использованием несимметричных алкинов. А 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 элетронодефицитна и обладает разнообразными возможностями для координации ионов металлов. Поэтому представляет интерес синтез и изучение свойств дипинодиазафлуоренов.

## Глава 2. Синтез новых азагетероциклов на основе сопряженного оксима пинокарвона (Обсуждение результатов)

Гибридные молекулы, содержащие фрагмент пинена и пиридина, представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов [62, 63]. Такого рода органические соединения представляют интерес как лиганды для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза [64, 65], как хиральные вспомогательные реагенты для осуществления разнообразных энантиоселективных превращений, а также могут широко использоваться для создания фотолюминисцентных молекул [66, 67], которые успешно применяются в исследованиях биологических систем [68].

### 2.1 Пиразоло[3,4-*b*]пиридины

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины с различными заместителями рассматриваются как перспективные соединения для разработки новых лекарственных препаратов [5]. Они обладают широким спектром биологической активности, включая анальгетическую, противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую и другие [69, 70]. В то же время в литературе встречается всего пара примеров их хиральных аналогов [1, 4].

Известны методы получения пинопиридинов исходя из оксима пинокарвона при его взаимодействии с кетоэфирами [71], карбонильными соединениями, а также с енаминами [72, 73]. Поскольку 5-аминопиразолы содержат в своей структуре енаминный фрагмент, нами было решено исследовать их взаимодействие с оксимом пинокарвона с целью разработки метода получения новых производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих аннелированный к пиридиновому ядру монотерпеновый фрагмент (Схема 53).

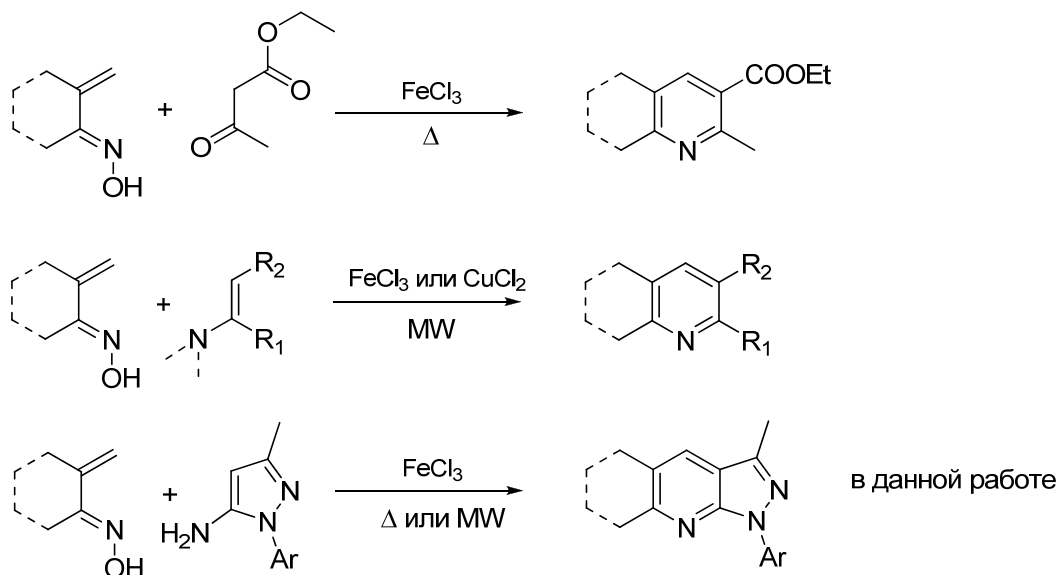


Схема 53

В целях разработки методов синтеза новых хиральных пинопиридинов, мы изучили реакцию оксима пинокарвона и различных аминопиразолов.

### 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** был получен конденсацией соответствующих арилгидразинов **130a-e** с 3-аминокротонитрилом [74]. Аминопиразолы **131a** и **131e** были описаны ранее [75, 76], а **131b-d** были получены впервые. В зависимости от заместителей при гидразине выходы полученных соединений составили около 40 % (Схема 54).

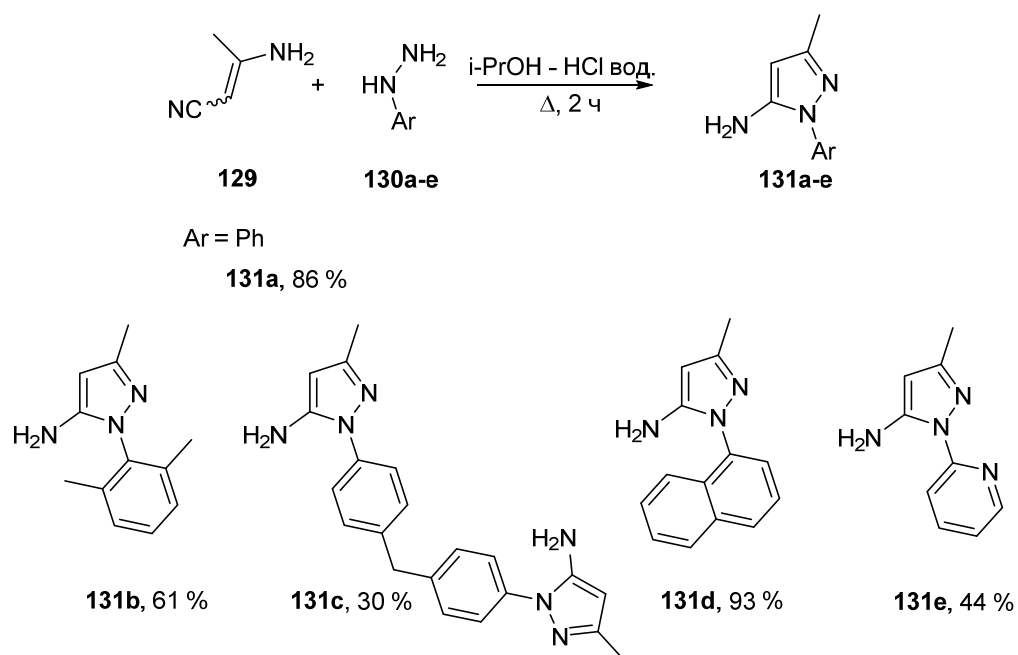


Схема 54

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **133a-e** были получены из соответствующих 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминов **131a-e** и оксима пинокарвона **132** (Схема 55). Реакцию проводили при 120 °С с использованием  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора, без растворителя. 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  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  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.

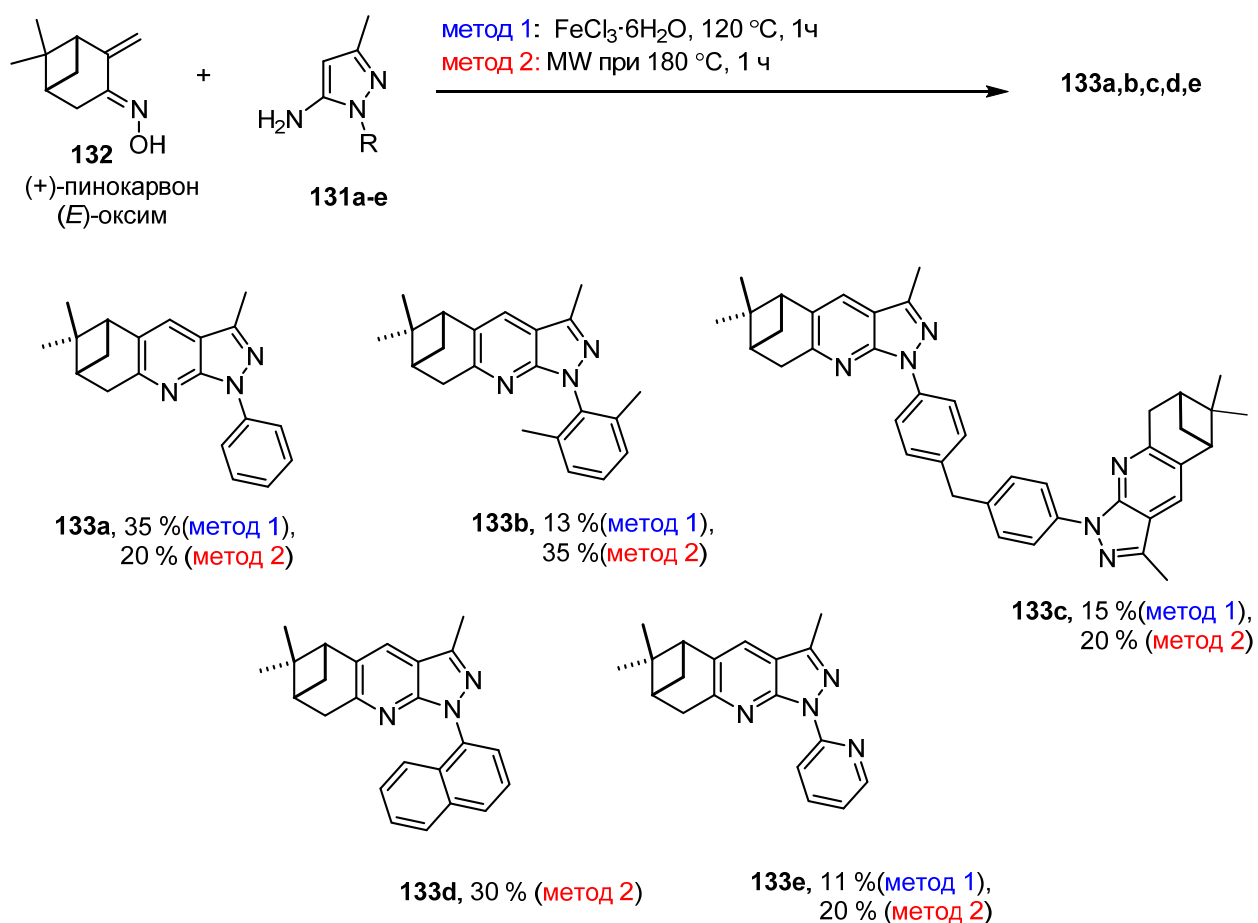


Схема 55

Из литературных данных известно, что микроволновое излучение широко используется для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов [25, 77–79]. Поэтому было интересно провести конденсацию оксима пинокарвона **102** с 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминами **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, 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 было установлено, что для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **133** 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**.

В результате данной оптимизации не удалось достичь существенного увеличения выходов продуктов. Поэтому было решено изучить влияние заместителей при оксимной группе на данную реакцию. Мы предположили, что введение в **132** тозилатной или ацетатной групп позволит создать больший положительный заряд при двойной связи оксима пинокарвона (Схема 56). Но, к сожалению, при взаимодействии ацилированных и тозилированных оксимов пинокарвона с аминопиразолом **131a**, продукта не было обнаружено. Возможно, это связано с отрывом уходящих групп  $\text{AcO}^-$  и  $\text{TsO}^-$  и дальнейшим ацилированием или тозилированием аминопиразолов.

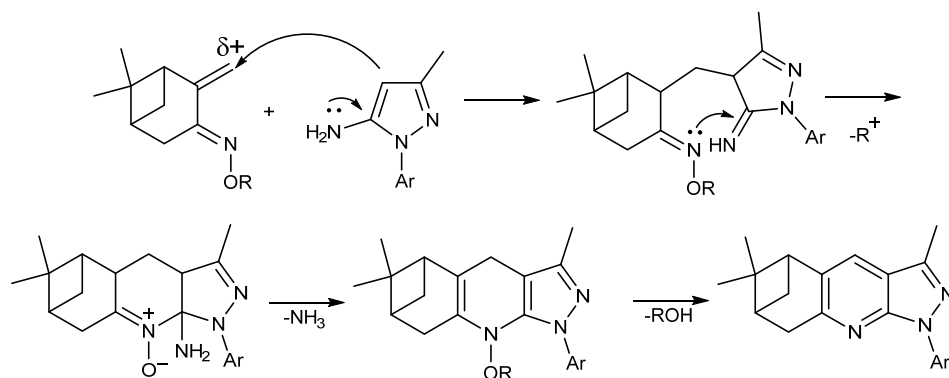


Схема 56

### 2.1.2 Оптимизация синтеза **103e** и изучение рацемизации

Для нас наибольший интерес представляло соединение **133e**, так как предполагалось, что с ним лучше всего будут образовываться комплексы с фотолуминисцентными свойствами. Поэтому мы попробовали оптимизировать условия реакции с данным соединением. Чтобы обеспечить равномерный нагрев реакционной смеси в условиях микроволнового излучения, решили использовать носители. В качестве носителей мы использовали силикагель (ИМИД 50-160 мкм) и безводный сульфат натрия. В случае использования силикагеля нам удалось увеличить выходы до 25 %. По спектральным характеристикам нам удалось выделить чистое соединение **133e**. Но, оказалось, что **133e**, полученное этим способом, имеет другой угол вращения, чем соединение **133e**, полученное по реакции без использования носителя. Нам нужно было выяснить с чем это связано: с рацемизацией оксима в ходе реакции или оптической чистотой исходного оксима.

**Таблица 9.** Экспериментальные данные оптимизации соединения **133e**.

Эксперимент	Носитель	Выход, %	$[\alpha]$ , ( $\lambda = 589$ нм)
MW, 180 °C, 1 час, <b>132: 131e</b> – 2:1	-	20	-84
MW, 180 °C, 1 час, <b>132: 131e</b> – 2:1 (нанесли в CHCl <sub>3</sub> )	SiO <sub>2</sub>	25	-35
MW, 180 °C, 1 час, <b>132: 131e</b> – 2:1 (нанесли в CHCl <sub>3</sub> )	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	-21
MW, 180 °C, 1 час, <b>132: 131e</b> – 2:1 (нанесли в C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15	-41
MW, 180 °C, 1 час, <b>132: 131e</b> – 2:1 (нанесли в CCl <sub>4</sub> )	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	16	-26

По литературным данным среди конденсированных производных пинопиридина известен случай рацемизации в относительно мягких условиях (в присутствии CuCl<sub>2</sub> при комнатной температуре) [80]. На Схема 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. В пиридинии тяжело провести электрофильное присоединение второго H<sup>+</sup>. Когда два атома азота пиридиновых циклов оказываются с одной стороны, образуется водородная связь между водородом пиридиния и атомом азота второго цикла. Это важно, так как положительный заряд пиридиния может быть передан ароматическому кольцу, что помогает провести электрофильное присоединение еще одного H<sup>+</sup>. 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».

Но представленный механизм вызывает ряд вопросов. Первый вопрос касается образования соединения **c**. Ведь при втором протонировании должен запротонироваться второй атом азота, а в данном случае наблюдается протонирование пара-положения пиридинового ядра. Второй вопрос касается образования структуры **e**. Во-первых, для того, чтобы образовался карбокатион необходимо оторвать гидрид ион. Но на схеме этого не отражено. Во-вторых, непонятно куда делся положительный заряд из пиридинового ядра и сколько электронов содержит эта система. Представленный механизм вызывает сомнения.

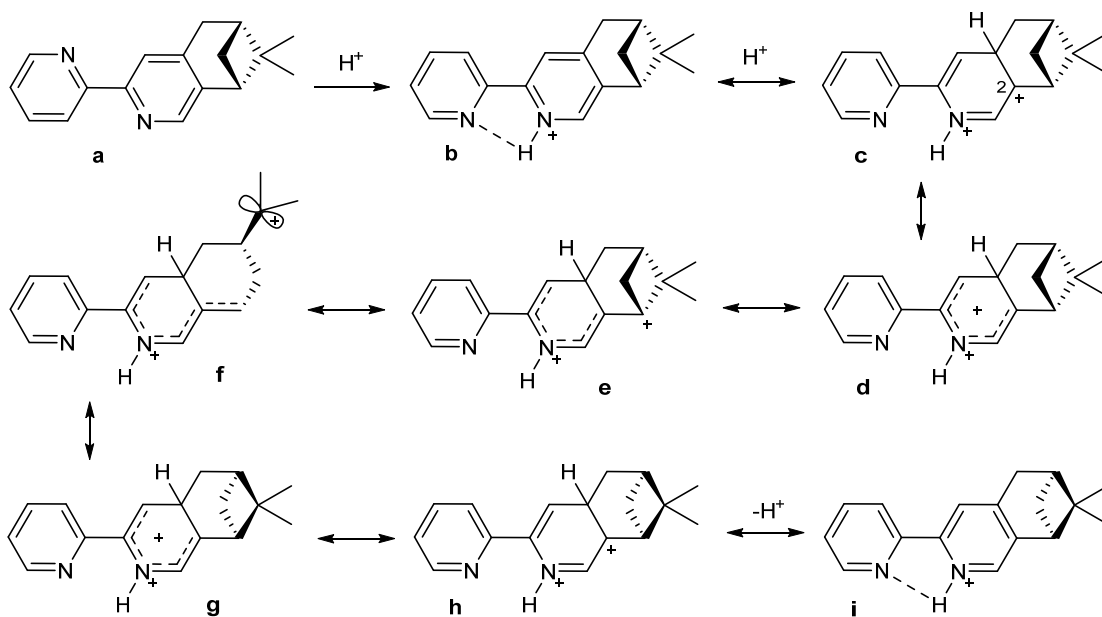


Схема 57

Для проверки данного механизма, описанного в литературе, мы провели реакцию с дейтерированными исходными соединениями (Схема 58). Если бы в нашем случае была рацемизация, протекающая по вышеописанному механизму (Схема 57), мы бы наблюдали образование продукта **133e''**. Но мы обнаружили только соединение **133e'**, что свидетельствует об отсутствии рацемизации либо об её протекании по иному механизму.

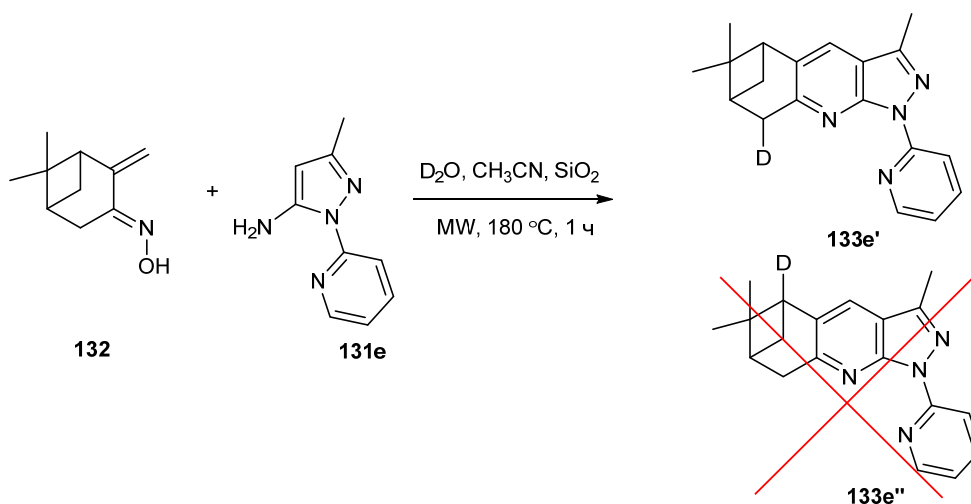


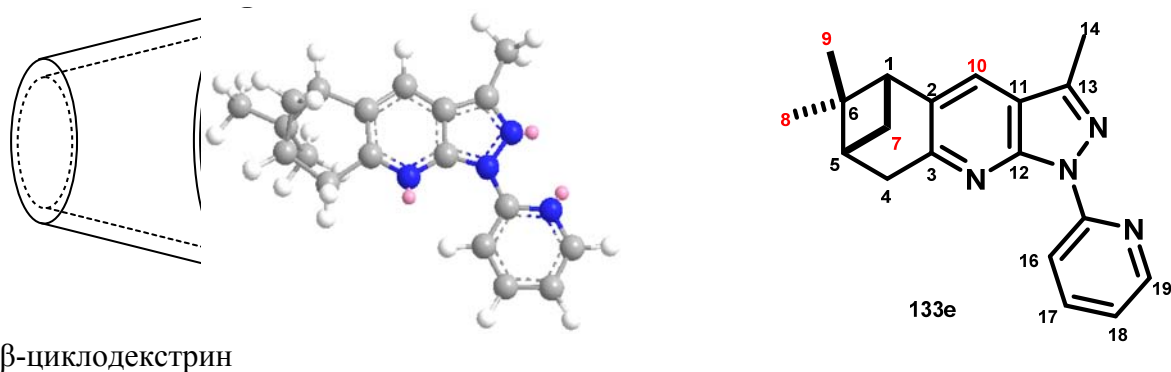
Схема 58

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 разными энантиомерными пинопиридинами. В качестве хиральных добавок мы использовали L(+)-винную кислоту, (+)-диэтилтарtrat и  $\beta$ -циклодекстрин. Наиболее подходящим реагентом оказался  $\beta$ -циклодекстрин (Рисунок 3).

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» [81]. Включение в полость циклодекстрина гостевой молекулы способствует приобретению ею новых физико-химических свойств, среди которых наиболее очевидным становится повышение водорастворимости.



$\beta$ -циклодекстрин

**Рисунок 3.** Модель взаимодействия  $\beta$ -циклодекстрина с пирозоло[3,4-*b*]пиридином **133e**.

Но для того, чтобы пиразолопиридин **133e** образовывал с  $\beta$ -циклодекстрином комплекс включения, его необходимо было перевести в водорастворимую форму. Для этого мы сделали гидрохлорид пиразолопиридина **133e**. При записи ЯМР-спектров для образцов JU-117-CD и JU-181-5-CD было обнаружено, что в растворах присутствует два диастереомерных соединения (Рисунок 4). По соотношению интегральной интенсивности определили соотношение энантиомеров. Для образца JU-117-CD (выполнен в расплаве) соотношение энантиомеров составило 96.5:3.5 (93 % е.е.), для JU-181-5 (выполнен на  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) – 57:43 (14 % е.е.). Также мы провели реакции с оптически чистым и рацемическим сопряженным оксимом и обнаружили, что оптическая чистота полученного продукта соответствует чистоте исходного оксима.

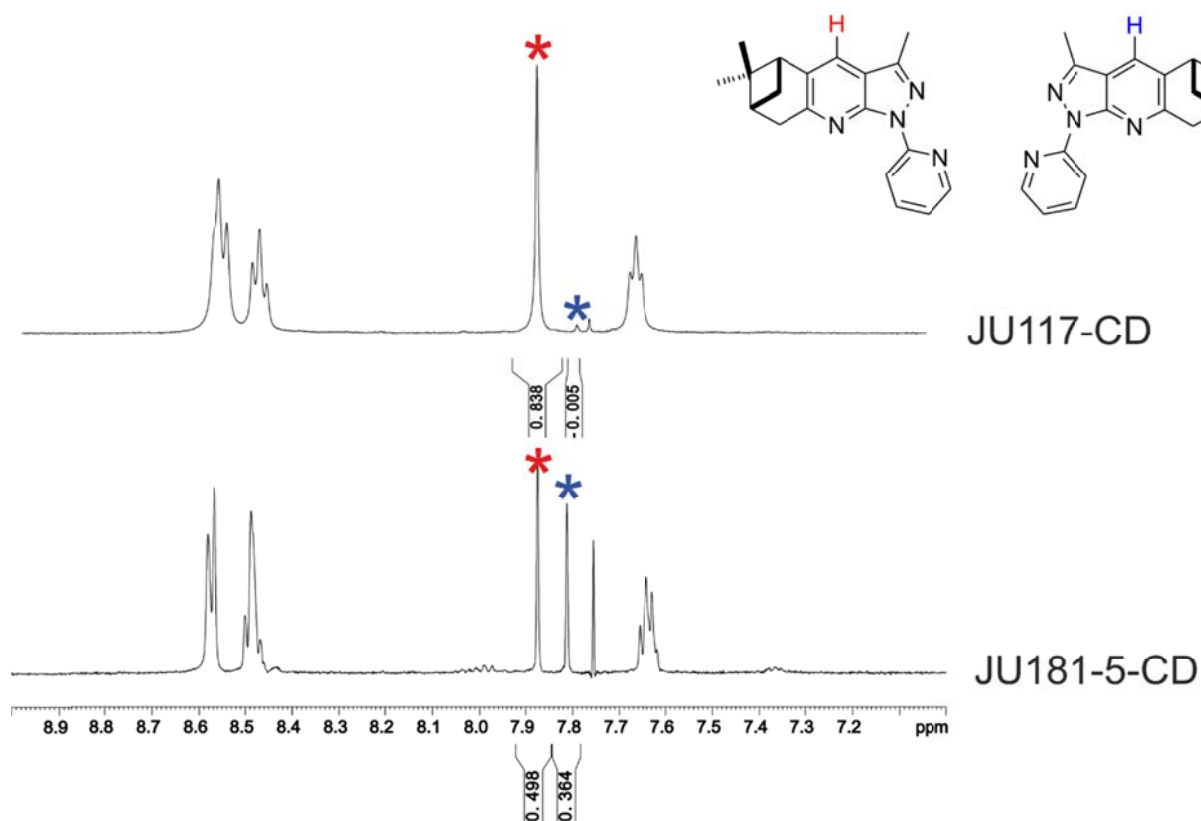


Рисунок 4. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов включения  $\beta$ -циклодекстрина с пиразоло[3,4-*b*]пиридином 103e.

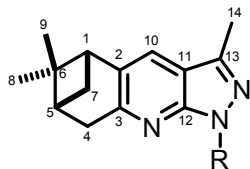
Таким образом, эксперименты с циклодекстрином показали, что оптическая чистота продукта реакции не зависит от условий проведения реакции, а зависит от оптической чистоты исходного оксима. Рацемизация происходит на этапе синтеза оксима пинокарвона. Авторы статьи предположили неверный механизм, возможно, они столкнулись с такой же проблемой.

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

Строение нопинан аннелированных производных **133a-e** было установлено из анализа молекулярных спектров (ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК и УФ-спектроскопии). Проанализировав спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  было обнаружено, что экспериментальные химический сдвиги не совпадают с рассчитанными по аддитивной схеме (Таблица 10). Поэтому было решено провести расчет методом DFT для ряда соединений **133a-e** (расчеты проводил профессор, д.х.н. А.В. Ткачев). После обработки результатов, было установлено, что расчеты и экспериментальные данные хорошо совпадают.

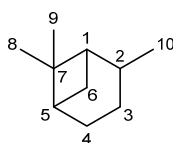
Таблица 10. Экспериментальные химсдвиги в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  для соединений **133a-e**.

$i^a$	$\delta C^i$ , м.д.				
	<b>133a<sup>b</sup></b>	<b>133b<sup>b</sup></b>	<b>133c<sup>b</sup></b>	<b>133d<sup>c</sup></b>	<b>133e<sup>b</sup></b>
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	

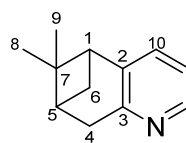


Таким образом, мы установили, что все синтезированные соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду. Для соединения **133e** был выполнен РСА, который подтвердил наши выводы о строении, полученные из анализа молекулярных спектров (Рисунок 5).

Нумерация для всех пинановых производных сохраняется общепринятая для природной структуры пинана [82].



пинан



пинопиридин

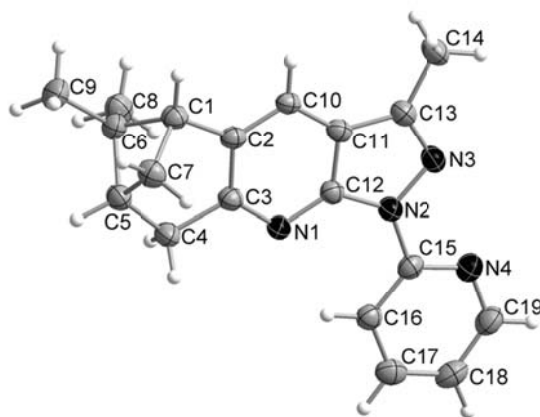


Рисунок 5. Строение пиразоло[3,4-*b*]пиридина **133e** по данным РСА.

### 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. С данным соединением в лаборатории синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН удалось получить комплексы с Sm, Tb и Eu. Для комплекса с Eu выполнен РСА (Рисунок 6).

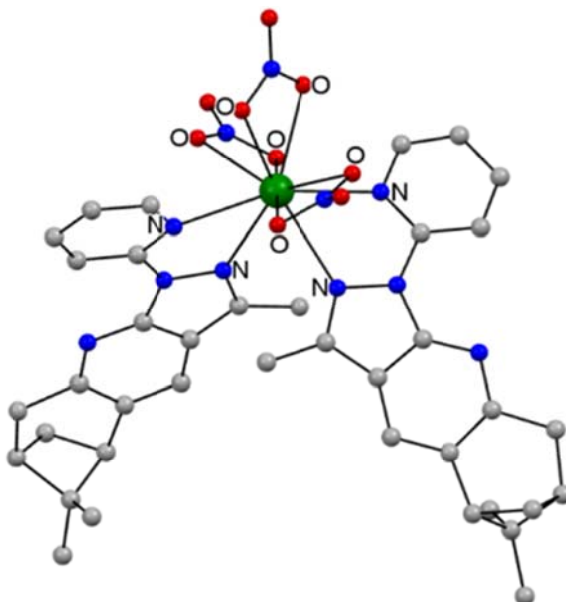
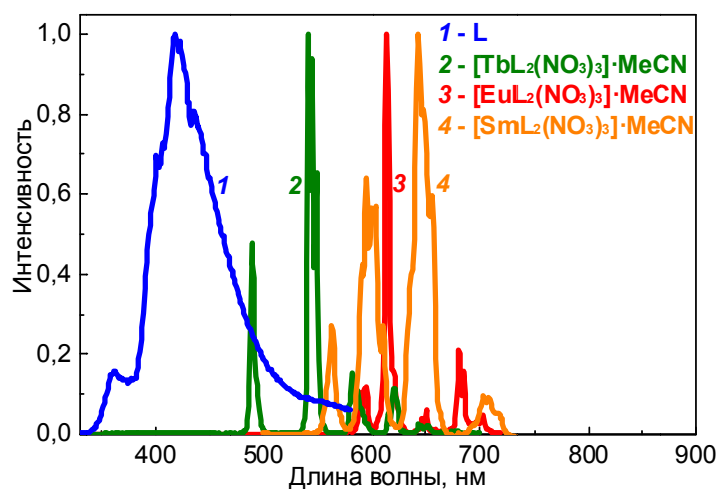


Рисунок 6. Строение комплекса  $[\text{Eu}(\text{L}^1)_2(\text{NO}_3)_3] \cdot \text{MeCN}$  по данным РСА.

Для этих комплексов наблюдается люминесценция, как в растворе (Рисунок 7), так и в твердой фазе (Рисунок 8). Для свободного лиганда **133e** наблюдается более слабая люминесценция.



**Рисунок 7.** Спектры люминесценции лиганда (1), комплексов с  $Tb^{3+}$  (2),  $Eu^{3+}$  (3),  $Sm^{3+}$  (4) в твердой фазе при возбуждении длиной волны 300 нм.



**Рисунок 8.** 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) была подобрана методика для определения оптической чистоты пиразоло[3,4-*b*]пиридинов; 3) были получены комплексы с Eu, Tb, и Sm и изучены их люминесцентные свойства.

## 2.2 Использование каталитических реакций C-H активации для синтеза пинопиридинов

### 2.2.1 Синтез пинопиридинов с использованием катализатора Уилкинсона

Гидрирование и изомеризация терпенов изучались на протяжении многих лет с целью получения промежуточных продуктов для синтеза фармацевтических препаратов [83]. В том числе известны примеры гидрирования терпенов с использованием катализатора Уилкинсона [84].

#### 2.2.1.1 Синтез ряда нопинан-аннелированных пиридинов

Совсем недавно стали появляться статьи, посвященные получению пиридинов с помощью C-H активации с использованием алкинов и алкенов. Нам было интересно проверить свои субстраты в подобных реакциях [33, 35, 36].

Ранее в литературе была описана методика получения пиридинов из  $\alpha,\beta$ -непредельных оксимов и алкинов с использованием катализатора Уилкинсона [28]. Мы решили проверить эту методику на оксиде пинокарвона и различных симметричных и несимметричных алкинах (Схема 59).

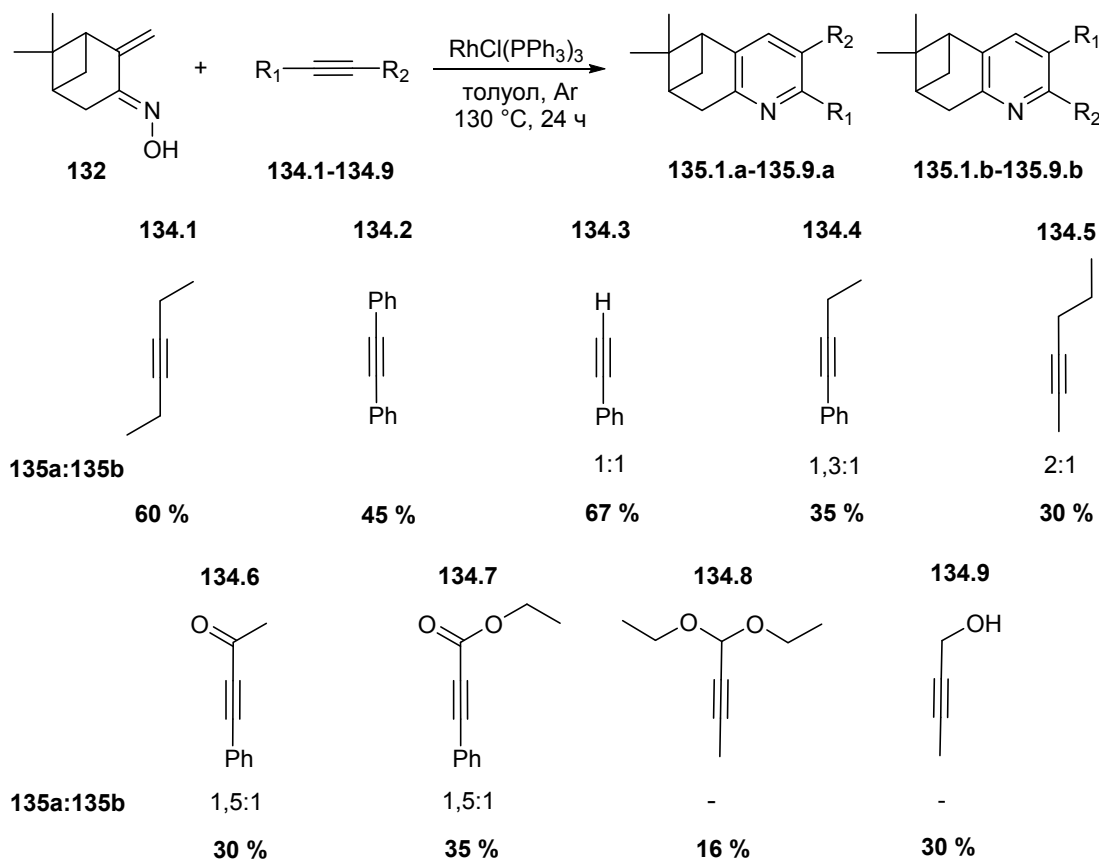


Схема 59

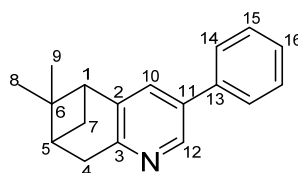
При взаимодействии оксима пинокарвона **132** с небольшим избытком симметричных алкинов **134** в присутствии 3 мол. %  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  в толуоле при нагревании до 130 °С в течение 24 часов достигается полная конверсия по оксиму. При увеличении загрузки до 1 ммоль в тех же условиях конверсия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

В случае интернальных несимметричных алкинов также наблюдается образование двух продуктов реакции с общим выходом около 30 %. Наличие донорных или акцепторных заместителей существенно не влияет на выходы продуктов.

### 2.2.1.2 Строение нопинан-аннелированных пиридинов

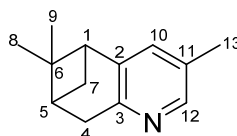
Строение соединений **135** установлено из анализа молекулярных спектров (спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии).

В случае соединений **135.3–135.7** удалось выделить два изомера. Для известного соединения **135.3.a** данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  совпали с литературными [85]. В спектре  $^1\text{H}$  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.



**135.3.b**

При проведении реакции с 2-бутин-1-олом **134.9** происходит потеря молекулы формальдегида по реакции ретро-Фаворского с образованием 3-метилпиридина **135.9**. Методами ЯМР  $^1\text{H}$  и ХМС в реакционной смеси второго изомера не было обнаружено.



**135.9**

Отнесение сигналов атомов водорода метильной группы в соединениях **135.5.a**, **135.5.b** и **135.8** провели на основании их структурной аналогии с значениями химических сдвигов сигналов атомов водорода метильных групп в 2-метил- [86], 3-метил- [87] и 2,3-диметилпиридине [88].

Для остальных соединений, содержащих фенильные заместители, удалось выделить только смесь региоизомеров. По данным ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектров различить изомеры друг от друга не представляется возможным.

## 2.2.2 Синтез пинопиридинов с использованием палладиевого катализатора

Ранее были описаны примеры Pd-катализируемой C-H активации терпенов [89, 90]. В целях разработки методов синтеза хиральных лигандов, содержащих терпеновые фрагменты, мы провели Pd-катализируемую реакцию C-H активации метилового эфира оксима пинокарвона (Схема 60).

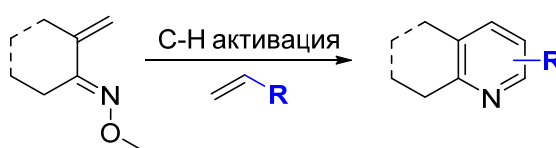


Схема 60

### 2.2.2.1 Оптимизация синтеза пинопиридинов

На сегодняшний день существует только несколько примеров, посвященных алкенированию эфиров  $\alpha,\beta$ -непредельных оксимов с помощью C-H активации на родиевых катализаторах [28–31].

Мы решили попробовать разработать эффективную каталитическую систему на палладии (Схема 61).

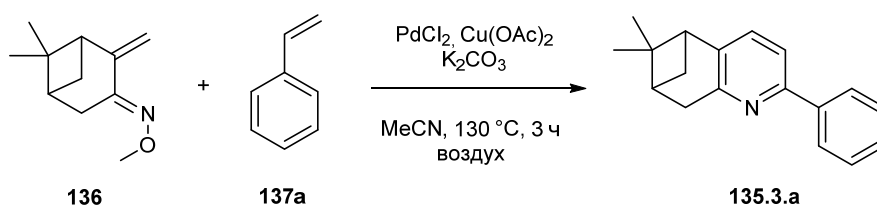


Схема 61

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:  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (основание),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  в MeCN на воздухе (в атмосфере аргона наблюдались только следовые количества продукта **135.3.a**). Выбор растворителя был обусловлен растворимостью  $\text{PdCl}_2$  в ацетонитриле, а именно образованием устойчивого и растворимого комплекса  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ . Поварьив ряд предшественников катализатора ( $\text{PdCl}_6(\text{NH}_4)_2$ ,  $\text{PdCl}_2\cdot\text{DPPE}$ ,  $\text{PdCl}_2\cdot\text{DPPB}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , NHC-Pd комплексы), мы

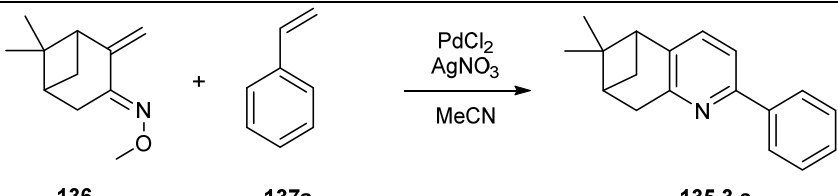


обнаружили, что наиболее эффективный катализатор – это  $\text{PdCl}_2$ . Далее был проведен подбор основания. При добавлении органических оснований ( $\text{Py}$ ,  $\text{DBU}$ ,  $\text{NEt}_3$ ) продукта не наблюдали. В случае с неорганическими основаниями ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) лучше всего сработал  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 %).

Для реакций C-H активации известно, что окислительные добавки могут существенно повлиять на выходы. Поэтому мы использовали следующие добавки:  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{AgOTf}$ ,  $\text{AgBF}_4$ . Лучшей из них оказался  $\text{AgNO}_3$  (20 %). Использование различных лигандов ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{DPPB}$ ,  $\text{DPPF}$ , фенантролин, бипиридин,  $\text{Xantphos}$ ) не привело к увеличению выходов. При использовании в качестве исходных субстратов оксима пинокарвона и его сложных эфиров ( $-\text{OAc}$ ,  $-\text{OPiv}$ ) были получены следовые количества продукта **135.3.a**. При варьировании растворителей в случае использования толуола, 1,4-диоксана, ТГФ и метанола продукта не наблюдалось. При использовании ДМФА выход был 7 % и ДМСО – 15 %. При проведении реакции в ацетонитриле выход составил 20 %.

Далее варьировали количество катализатора и  $\text{AgNO}_3$ . При загрузке в 10 мол. %  $\text{PdCl}_2$  и 1 экв.  $\text{AgNO}_3$  выход составил 20 %, тогда как увеличение количества добавки привело у увеличению выхода всего на 2 % (Таблица 11).

**Таблица 11.** Оптимизация загрузок каталитической системы.

				
$\text{PdCl}_2$ (экв.)	$\text{AgNO}_3$ (экв.)	Выход <b>135.3.a</b> , %	Оксим <b>136</b> , %	Стирол <b>137a</b> , %
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

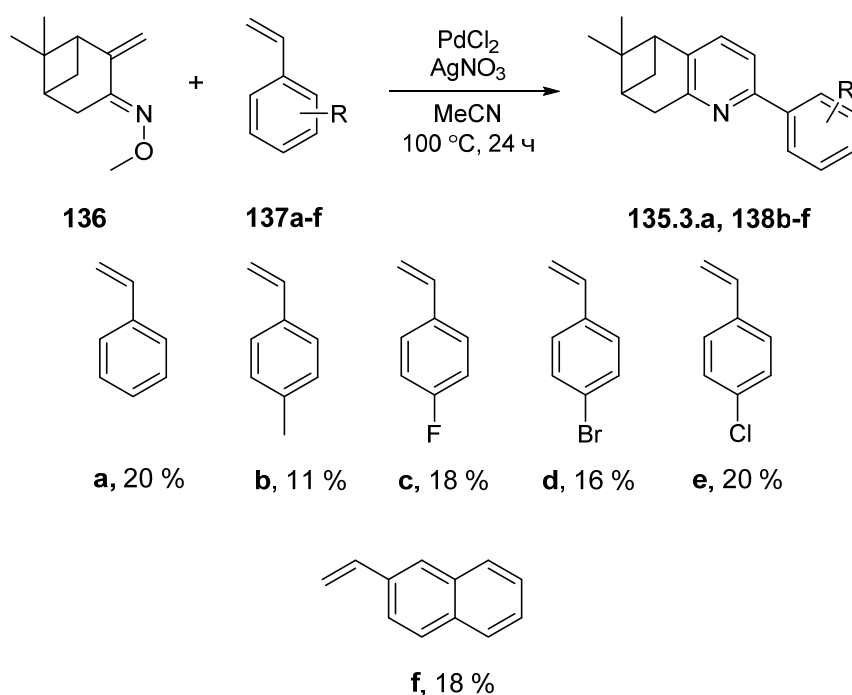
Увеличение продолжительности реакции до 20 часов при 130 °С не привело к увеличению выхода (Таблица 12). Но при этом стоит отметить, что конверсия оксима **136** была не полная и в реакционной смеси осталось 13 % оксима пинокарвона, но дальнейшее увеличение продолжительности реакции было неэффективным, так как **136** в такой концентрации быстрее

расходуется в побочных процессах, чем в целевой реакции. Проведение реакции при 100 °С в течение 20 часов позволило достичь выход в 18 %, но при этом осталось больше оксима. Поэтому дальнейшие реакции проводили при этой температуре. Суммируя все данные, оптимальными реакционными условиями являются: оксим (0.25 ммоль), стирол (0.5 ммоль), PdCl<sub>2</sub> (0.025 ммоль), AgNO<sub>3</sub> (0.25 ммоль), MeCN (1 мл), температура 100 °С в течение 20 часов на воздухе.

**Таблица 12.** Оптимизация температуры и времени реакции.

PdCl <sub>2</sub> (0.1 экв.) AgNO <sub>3</sub> (1 экв.) MeCN	Выход <b>135.3.a</b> , %	Оксим <b>136</b> , %	Стирол <b>137a</b> , %
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

Был получен ряд соединений с замещенными арилалкенами с использованием оптимальных реакционных условий (Схема 62). Выходы замещенных пинопиридинов составили от 11 до 20 % и не сильно зависели от природы заместителя в ароматическом кольце.

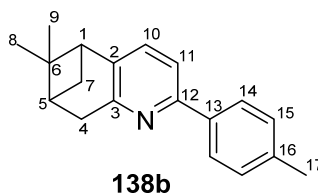


**Схема 62**

### 2.2.2.2 Строение пинопиридинов

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

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для ряда соединений **138** наблюдался характерный набор сигналов пинопиридинового ядра. Варьирование заместителей в ароматическом кольце стирила не повлияло на значения химических сдвигов пинопиридинового ядра. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  для соединения **138b** наблюдали два дублета при 7.23 ( $J = 7.8$  Гц) и 7.36 ( $J = 7.8$  Гц), которые соответствовали протонам пиридинового ядра Н-10 и Н-11. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  для 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  $\alpha$ -положение пиридинового ядра.



### 2.2.3 Палладий-катализируемая реакция С-Н активации оксима пинокарвона

Известны различные варианты арилирования двойных связей: с помощью С-Н активации [91] и реакций кросс-сочетания [52]. Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания между алкенами и арилиодидами (реакция Мизороки-Хека) один из основных методов арилирования олефинов [93]. Реакция Мизороки-Хека является отличным инструментом для создания природных полициклических продуктов [94].

Все синтезированные ранее пинопиридины несут в пара-положении пиридинового кольца только атом водорода (Схема 63). Мы хотели разработать метод, который позволит получать пиридины с различными заместителями в пара-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.

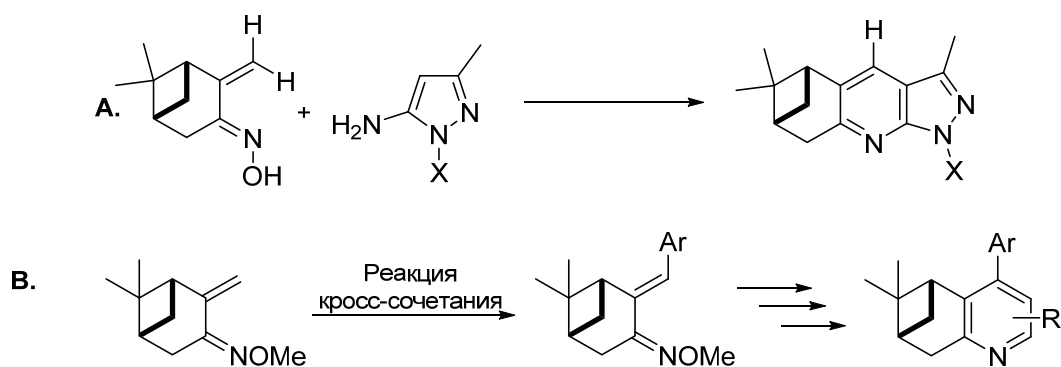
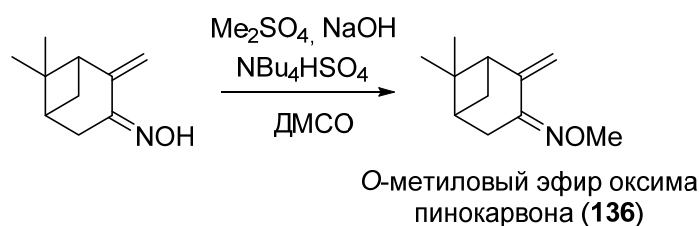


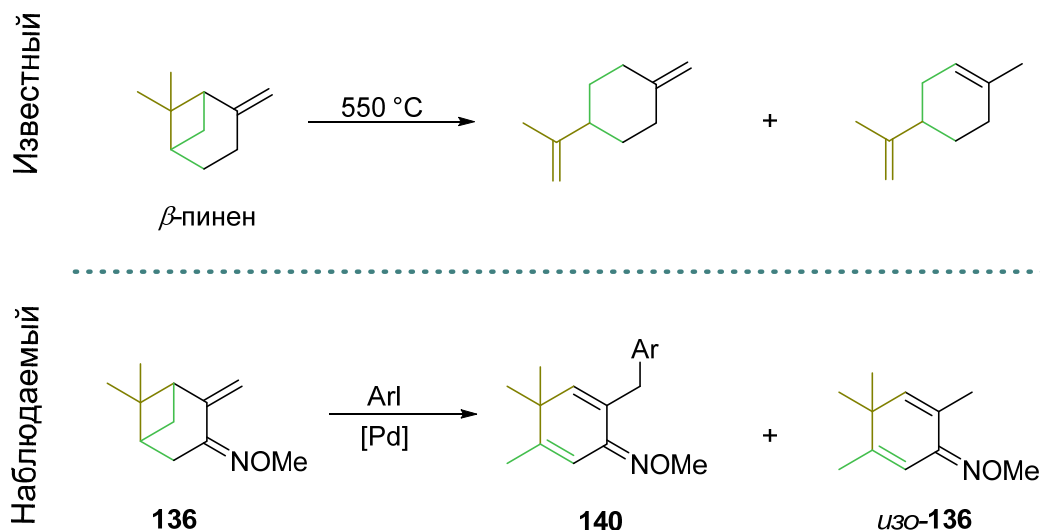
Схема 63

### 2.2.3.1 Оптимизация арилирования оксима пинокарвона и синтез ряда соединений 112

Изначально мы использовали оксим пинокарвона при взаимодействии с арилиодидом. Но в этом случае мы наблюдали только следовые количества продукта. Мы предположили, что гидроксильная группа может депротонироваться в данных реакционных условиях, образуя связь O-Pd без образования желаемого металлокомплекса. Тогда мы решили использовать *O*-метилловый эфир оксима пинакорвона **136** (Рисунок 9). Нами был разработан метод синтеза соединения **136**. Выход *O*-метилового эфира оксима пинокарвона составил 70 %.

Рисунок 9. Синтез метилового эфира оксима пинокарвона (**136**) из оксима.

При проведении реакции с *O*-метилловым эфиром оксима пинакорвона (**136**) обнаружили, что происходит неизвестное ранее раскрытие пиненового кольца (Рисунок 10). Полученный продукт Pd-катализируемой реакции **136** с арилиодидом (**139**) представлял собой 6-((*Z*)-арилиден)-3,4,4-триметилциклогекс-2-ен-1-он *O*-метилоксим (**140**).

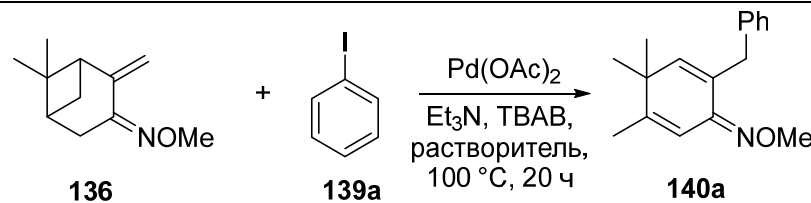


**Рисунок 10.** Сравнение термической и каталитической реакции раскрытия пиненового цикла.

Образование целевого соединения **140a** (7 %) и бифенила (24 %), как основного побочного продукта, наблюдали в каталитической системе с  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  в качестве основания (выход 1, **Таблица 13**). Иодбензол брали в небольшом избытке для подавления образования бифенила. Важно отметить, что данная реакция не идет в отсутствии катализатора.

В реакциях кросс-сочетания хорошо зарекомендовали себя соли тетраалкиламмония, поэтому мы добавили тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ), что позволило увеличить выход **140a** до 19 % (выход 2, **Таблица 13**). Также провели реакцию на воздухе и заметили, что это позволило незначительно увеличить выход продукта (24 %), но при этом значительно увеличилось образование бифенила (выход 3, **Таблица 13**). Таким образом, дальнейшие эксперименты проводились в инертной атмосфере, чтобы избежать реакции гомосочетания.

**Таблица 13.** Оптимизация модельной реакции.

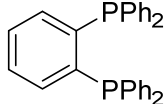
			
Выход	Растворитель	Выход <b>112a</b> , % <sup>[b]</sup>	Выход Ph-Ph, % <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	ДМСО	7	24
2	ДМСО	19	9
3 <sup>[d]</sup>	ДМСО	24	77
4	ДМФА	41	53
5	НМП	32	40
6	MeCN	39	49
7	Толуол	8	83
8	EtOH	32	9

<sup>[a]</sup>Реакцию проводили с **136**, **139a**, Pd(OAc)<sub>2</sub>, ТБАБ и Et<sub>3</sub>N в растворителе, в атмосфере аргона при 100 °С в течение 20 ч. <sup>[b]</sup>Выходы определены по <sup>1</sup>Н ЯМР. <sup>[c]</sup>без добавления ТБАБ. <sup>[d]</sup>Реакция в атмосфере воздуха.

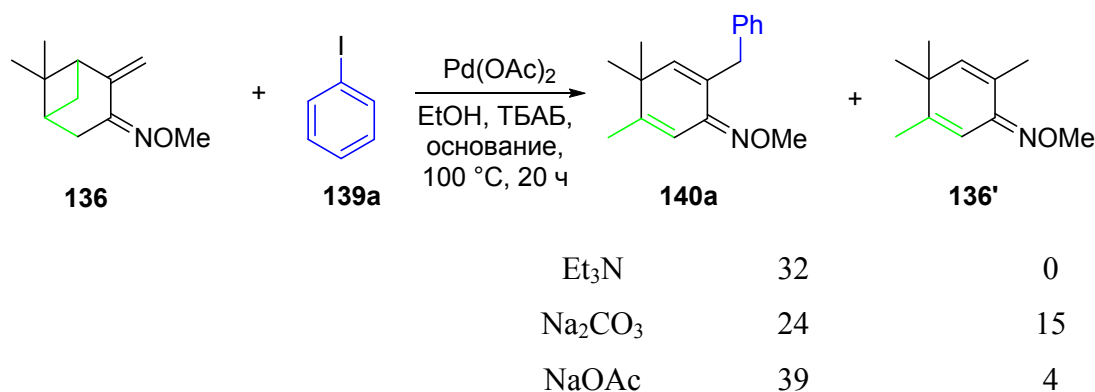
Выбор растворителя является одним из ключевых параметров оптимизации в реакциях кросс-сочетания. Варьирование апротонных растворителей, таких как ДМФА, НМП, MeCN, привело к полной конверсии иодбензола на образование продукта **140a** и бифенила (выходы 4-6, **Таблица 13**). В толуоле наблюдалось небольшое количество продукта и 83 % бифенила. В результате, наиболее оптимальным оказался EtOH, так как в нем было получено 32 % **140a** и минимальное количество бифенила (9 %).

Было изучено влияние различных лигандов на модельную реакцию. Лиганды PPh<sub>3</sub>, 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 были добавлены в количестве 7.5 мол. % в модельную реакцию, но мы наблюдали только следовые количества целевого продукта **140a** (**Таблица 14**), поэтому в дальнейшем исследовании лиганды не использовали.

**Таблица 14.** Оценка влияния лиганда на модельную реакцию.

Лиганд	Выход <b>140a</b> , %	Выход Ph-Ph, %	Лиганд	Выход <b>140a</b> , %	Выход Ph-Ph, %
PPh <sub>3</sub>	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 проверили влияние различных оснований на модельную реакцию (**Таблица 15**). Варьирование органических оснований не привело к увеличению продукта реакции. Наиболее эффективные основание показаны на схеме 46. В случае с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и NaOAc появляется побочный продукт **136'**. В случае с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> образуется 24 % **140a** и 15 % **136'** (Схема 64). Наилучший результат достигается с использованием NaOAc.

**Схема 64****Таблица 15.** Оценка влияния основания на модельную реакцию.

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

Для улучшения растворимости NaOAc в качестве дополнительного растворителя использовали воду. Использование смеси растворителей EtOH:H<sub>2</sub>O = 9:1 привело к увеличению выхода **140a** (44 %). Дальнейшие эксперименты показали, что чем выше содержание воды, тем больше образуется побочного продукта **136'**.

Увеличение температуры реакции приводило к деструкции исходного оксима. Однако при увеличении времени реакции до 72 часов удалось получить продукт с выходом 76 %. Важно отметить, что дальнейшее увеличение времени реакции становится неэффективным. Это говорит о том, что катализатор теряет свою активную форму во время реакции. Для того, чтобы обеспечить присутствие активной формы катализатора в реакционной смеси, мы решили разделить загрузку катализатора и ТБАБ на 3 порции. Так мы добавляли по 1.5 мол. %  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и 0.33 экв. ТБАБ в этаноле каждые 24 часа. Таким образом, удалось получить **140a** с выходом 88 %.

Опираясь на оптимизированные реакционные условия для модельной реакции, был получен ряд соединений с замещенными иодбензолами (Схема 65).

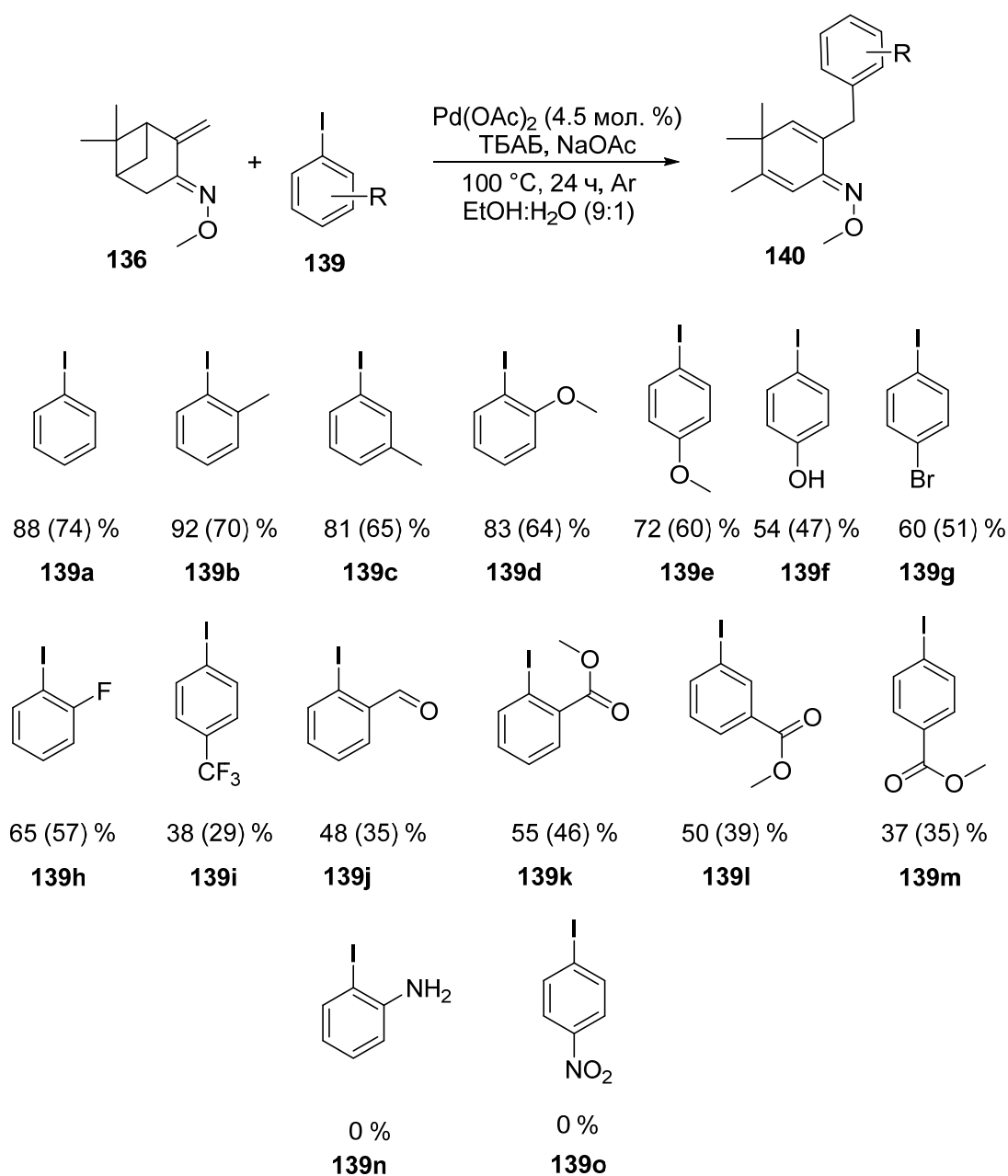


Схема 65

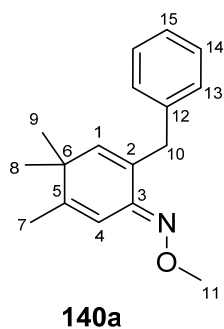


В случае арилиодидов с электронодонорными заместителями удалось выделить продукты с высокими выходами 60-70 %. Только в случае 4-гидроксиидбензола выход составил 54 %. Возможно, это связано с тем, что гидроксигруппа незащищена. В случае введения в реакцию арилиодидов с электроноакцепторными заместителями продукты **140g-m** были выделены с хорошими и умеренными выходами. Ориентация в случае одинаковых заместителей не сильно влияет на выходы продуктов. В случае 1-бromo-4-иодбензола реакция селективно идет по связи Ag-I выход продукта составил 60 %. Однако в случае 2-амино- и 4-нитро-замещенных арилиодидов не были получены продукты. Другие арилгалогены (Ph-Br, Ph-Cl) не реагируют в данных реакционных условиях.

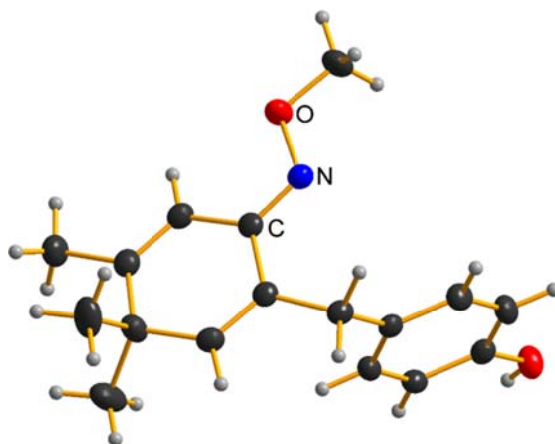
### 2.2.3.2 Строение арилированных эфиров оксимов

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

Варьирование заместителей в ароматическом кольце арилиодида сильно не влияло на значения химических сдвигов циклогексадиенового ядра. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **140** наблюдался характерный набор сигналов данного фрагмента. Так, для соединения **140a** наблюдали следующие сигналы циклогексадиенового ядра: синглет при 1.08 м.д. соответствует двум 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; кватер 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  $^{13}\text{C}$  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. После раскрытия пиненового цикла изменилась гибридизация углеродных атомов С-1, С-4 и С-5 с  $\text{sp}^3$  на  $\text{sp}^2$  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 соответствующий С-7.



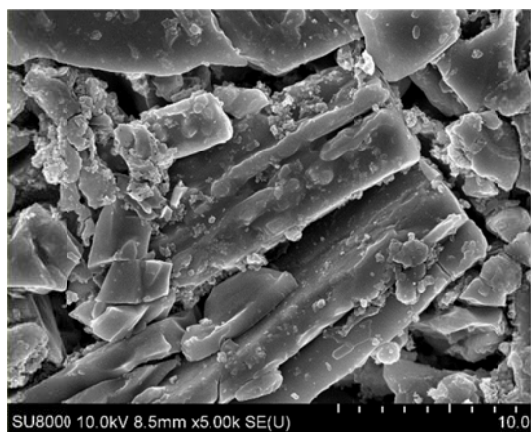
Для соединения **140f** был выполнен РСА (Рисунок 11), который подтвердил, что все синтезированные соединения принадлежат к одному структурному и конфигурационному ряду.



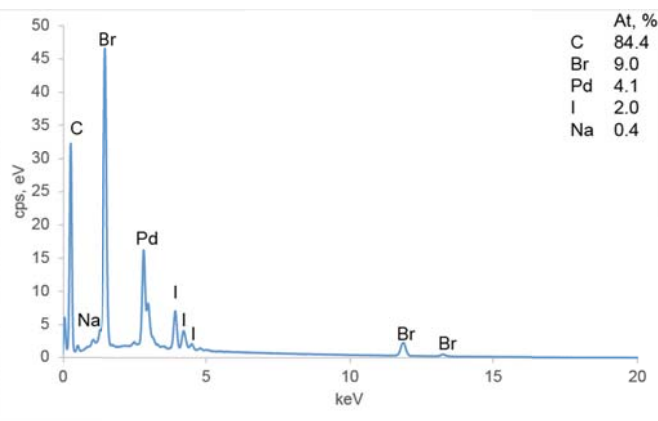
**Рисунок 11.** Молекулярная структура соединения **140f**.

### 2.2.3.3 Механизм реакции C-H активации метилового эфира оксима пинокарвона с арилиодидами

Механизм реакции был исследован с использованием  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS). Для того, чтобы определить координируется ли Pd к эфиру оксима или арилиодида, увеличили количество  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  до 20 мол. %. При мониторинге реакционной смеси никаких изменений химических сдвигов оксима и арилиодида в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре не наблюдали. Важно отметить, что произошло активное выпадение осадка черного цвета. Этот осадок был выделен и изучен с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), с помощью которой обнаружили микрокристаллическую структуру с размером отдельных кристаллов 5-20 мкм, покрытых мелкими частицами диаметром около 500 нм (Рисунок 12). Анализ с помощью энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) показал присутствие  $\text{Pd}:\text{Br}:\text{I} = 4:9:2$ , которые могут быть смешанными лигандными комплексами палладия (II) с бромом и иодом (Рисунок 13). 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 механизмические исследования реакции были выполнены с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-MS) и tandemной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS), что позволило исследовать реакционную смесь с низким содержанием палладия и обнаруживать Pd-содержащие промежуточные соединения в момент реакции.



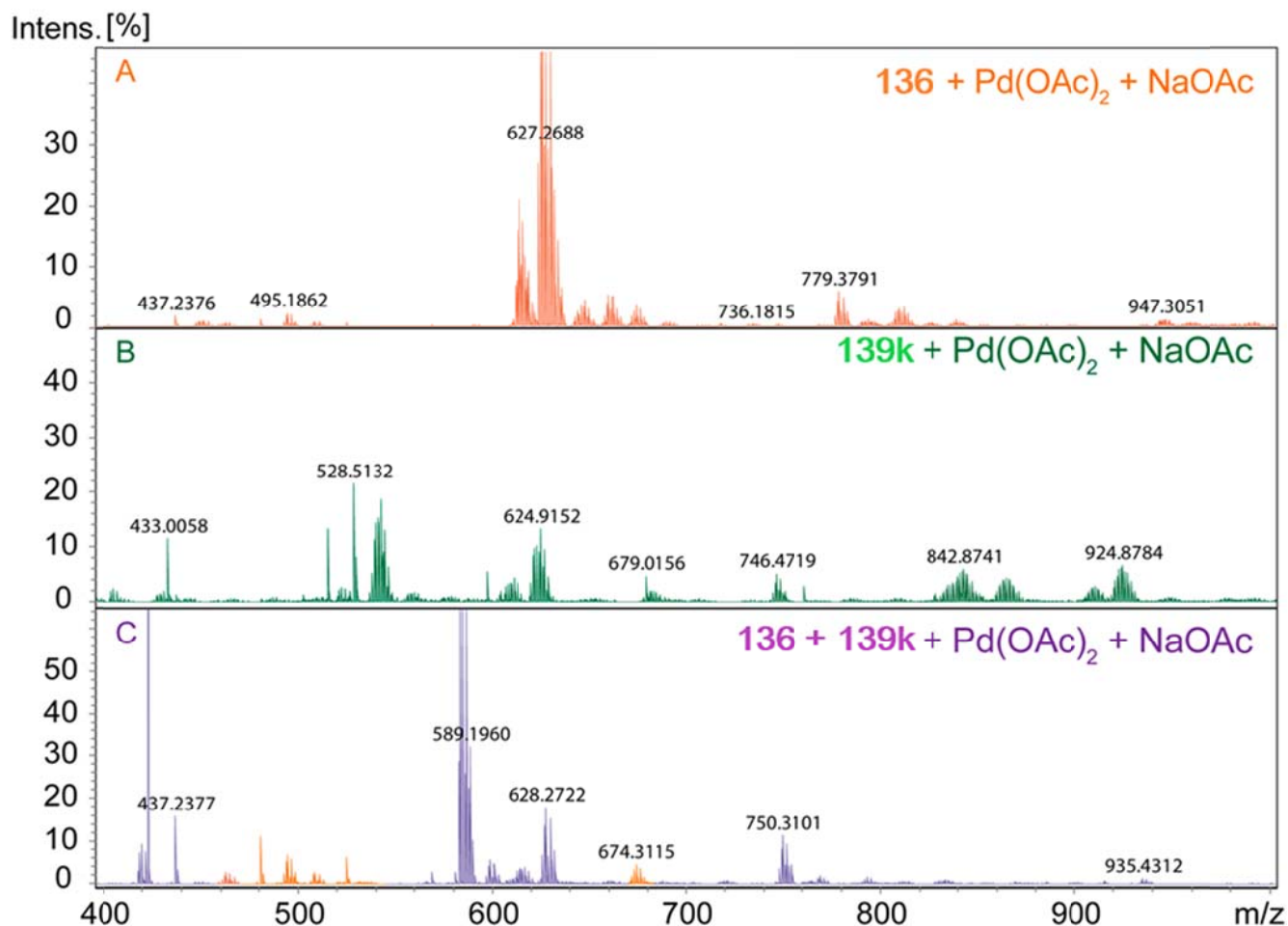
**Рисунок 12** – Микрофотография осадка на СЭМ, образованного в реакции между **136** и **139a**, катализируемой 20 мол %  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .



**Рисунок 13** – Энергодисперсионный рентгеновский спектр осадка, образованного в реакции между **136** и **139a**.

Реакция между соединениями **136** и **139k** с использованием  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 мол. %) и  $\text{NaOAc}$  (1 экв.) в этаноле была модельной для масс-спектрометрического исследования ESI-MS. Присутствие сложноэфирной группы в арилиодиде **139k** способствовало образованию сигналов в масс-спектре ESI-MS. На первом этапе каталитическую систему смешали с исходными субстратами: (A)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$  с **136** и (B)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$  с **139k**, и записали масс-спектры (Рисунок 14A и B соответственно). В растворах было обнаружено большое количество  $\text{Pd}$ -содержащих ионов. После этого со свежеприготовленной реакционной смеси **136** и **139k** с  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$  записали масс-спектр, в котором был обнаружен новый набор  $\text{Pd}$ -содержащих сигналов (Рисунок 14C). Отсутствие комплексов  $\text{Pd}$  – арилиодид **139k** (зеленый цвет линий, Рисунок 14B) и сохранение некоторых комплексов  $\text{Pd}$  с оксимом **136** (оранжевый цвет линий, Рисунок 14A) подтверждает предположение о более сильном взаимодействии  $\text{Pd}$  с оксимом, чем с  $\text{ArI}$  **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 16).

Среди новых комплексов (фиолетовый цвет линий на Рисунок 14C) были обнаружены ионы, соответствующие взаимодействию  $\text{Pd}$  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 16).



**Рисунок 14.** Масс-спектры высокого разрешения (ESI-MS): (А) Спектр оксима **136** в каталитической системе  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$  в этаноле. (В) Спектр арилиодида **139k** смешанный с  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$  в этаноле. (С) Спектр оксима **136** с арилиодидом **139k** в каталитической системе  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$  в этаноле

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**,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe}$  и Me.

Зная о составе возможных комплексов палладия, мы проанализировали модельную реакцию между **136** и **139k** в этаноле с использованием каталитической системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}/\text{ТБАБ}$  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  $\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_{1-2}(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})_{0-1}$ .

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

**Таблица 16.** Ионы, зарегистрированные в масс-спектрах.

Брутто-формула	$m/z$
$[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2]^+ = [\text{M}]^+$	464.16
$[\text{M}+\text{MeO}]^+$	495.18
$[\text{M}+\text{OAc}-\text{CH}_3]^+$	538.20
$[\text{M}+\text{EtO}]^+$	509.19
$[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$	420.07
$[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO})_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{COOMe})]^+$	599.21
$[\text{Pd}(\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4)]^+$	585.19
$[\text{Pd}(\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_3)]^+$	626.25

Особенностью изучаемой реакции является то, что в результате происходит необычная перегруппировка (фрагментация) пинанового остова, причем всегда образуется пара перегруппированных продуктов – содержащих арильную группу из исходного арилгалогенида и без неё. С учетом этих результатов и данных изучения реакционных смесей методами масс-спектрометрии с использованием расчетных параметров предложена следующая схема

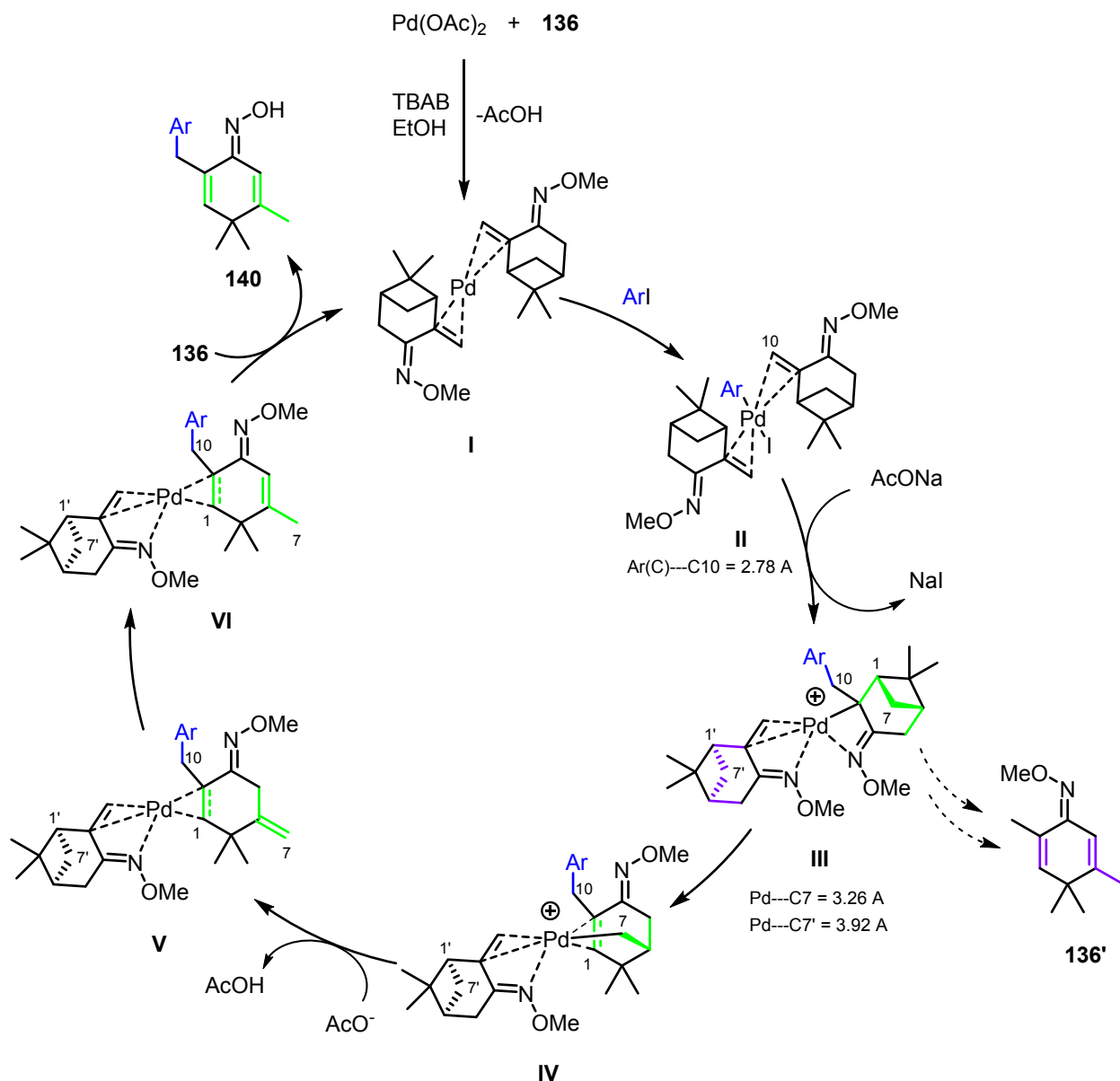


Схема 66). На первой стадии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  восстанавливается до  $\text{Pd}(0)$  в среде этанол/вода. Важно отметить, что эта стадия требует значительного избытка ТБАБ, чтобы избежать агломерации  $\text{Pd}(0)$ . Далее  $\text{Pd}(0)$  координируется к двум молекулам *O*-метилового эфира оксима с образованием димерного комплекса **I**. Далее происходит окислительное присоединение  $\text{ArI}$  к комплексу **I** с образованием интермедиата **II**. На следующей стадии происходит перегруппировка с переносом фенильной группы с атома Pd на атом C10 пинанового фрагмента с образованием интермедиата **III**. Мы полагаем, что  $\text{NaOAc}$  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 **136'**. Далее в структуре **IV** происходит внутримолекулярный 1,2-сдвиг атома водорода от атома C5 к атому C10 с одновременной миграцией (1,2-сдвигом) атома Pd от атома C7 к атому C5 с образованием **V**. Превращение комплекса **VI** в **I** – это лигандный обмен с высвобождением перегруппированного арилированного оксима.

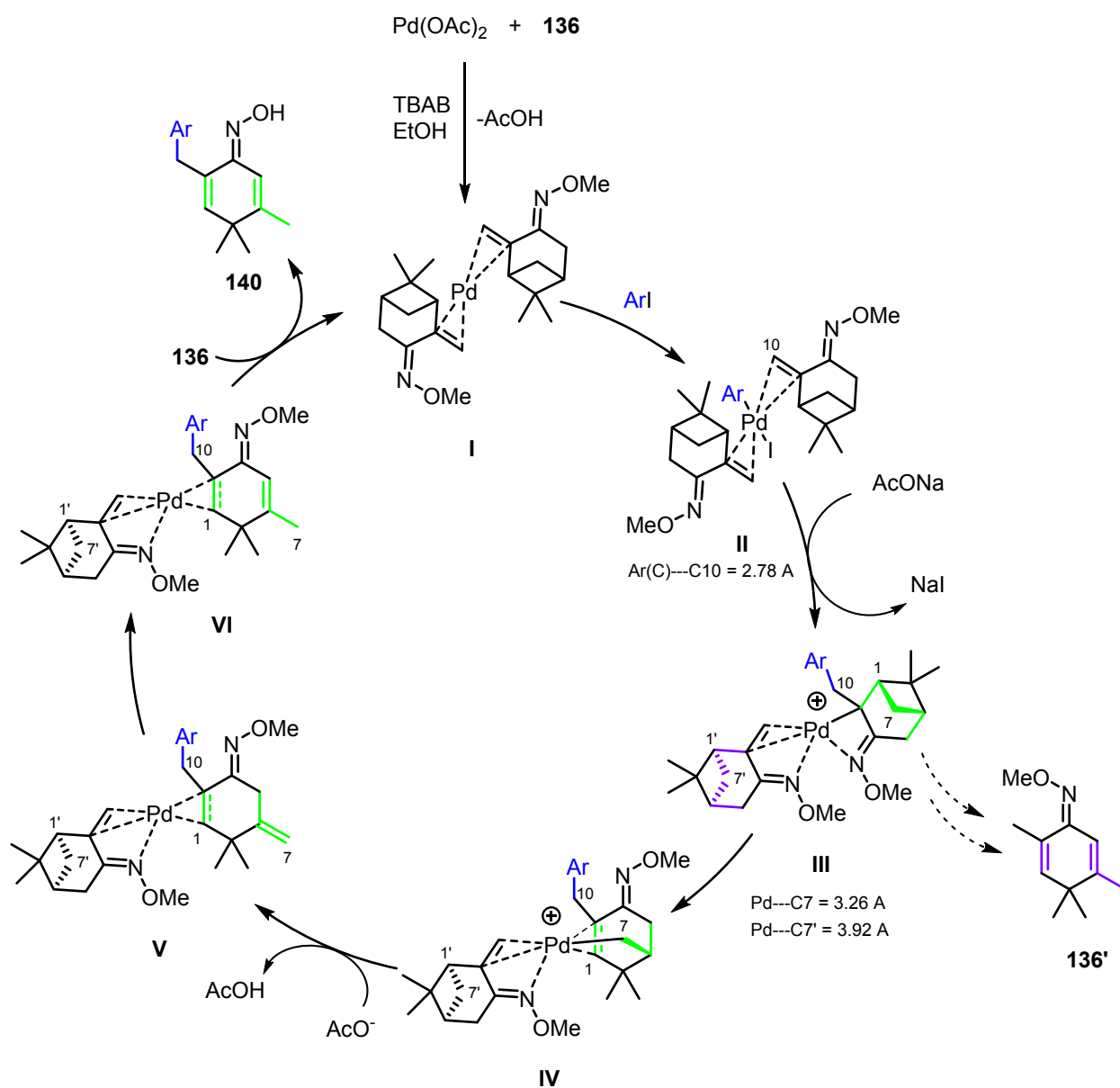
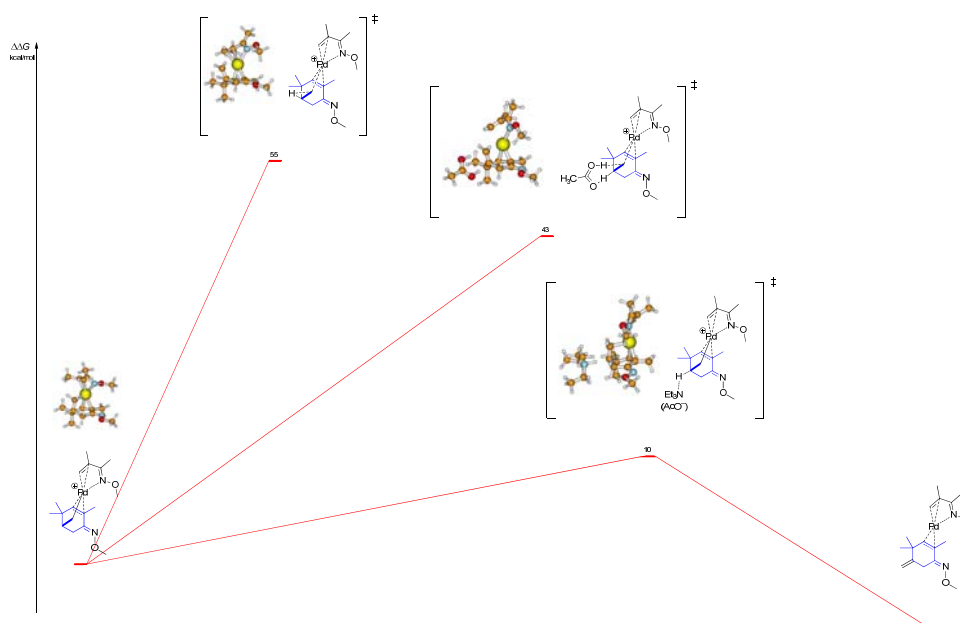


Схема 66

Ключевым моментом такой схемы является фрагментация пинанового фрагмента. Вариант переноса протона путём 1,2-сдвига на следующей стадии, по-видимому, не реализуется, так как расчётное значение энергии активации для такого процесса достаточно велико (55 ккал/моль)

(Рисунок 15). Попытка уточнить такое переходное состояние методами *ab initio* (HF) не удаётся, так оно оказывается неустойчивым. Попытка «исправить» положение за счёт переноса протона через «вспомогательную» молекулу по типу эстафетной передачи, например, с участием молекулы уксусной кислоты, хотя и даёт некоторое снижение энергии активации (до 43 ккал/моль), но кардинальным образом ситуации не меняет. Однако оказалось, что быстро должно протекать простое депротонирование с образованием нейтрального комплекса. Такое депротонирование под действием триэтиламина по расчётам имеет невысокую энергию активации. Схожее значение получается для депротонирования под действием ацетат-аниона:



**Рисунок 15**

Таким образом, по расчётам, выполненным для модельного соединения, ключевые стадии, ведущие к образованию продукта, выглядят так (Рисунок 16):



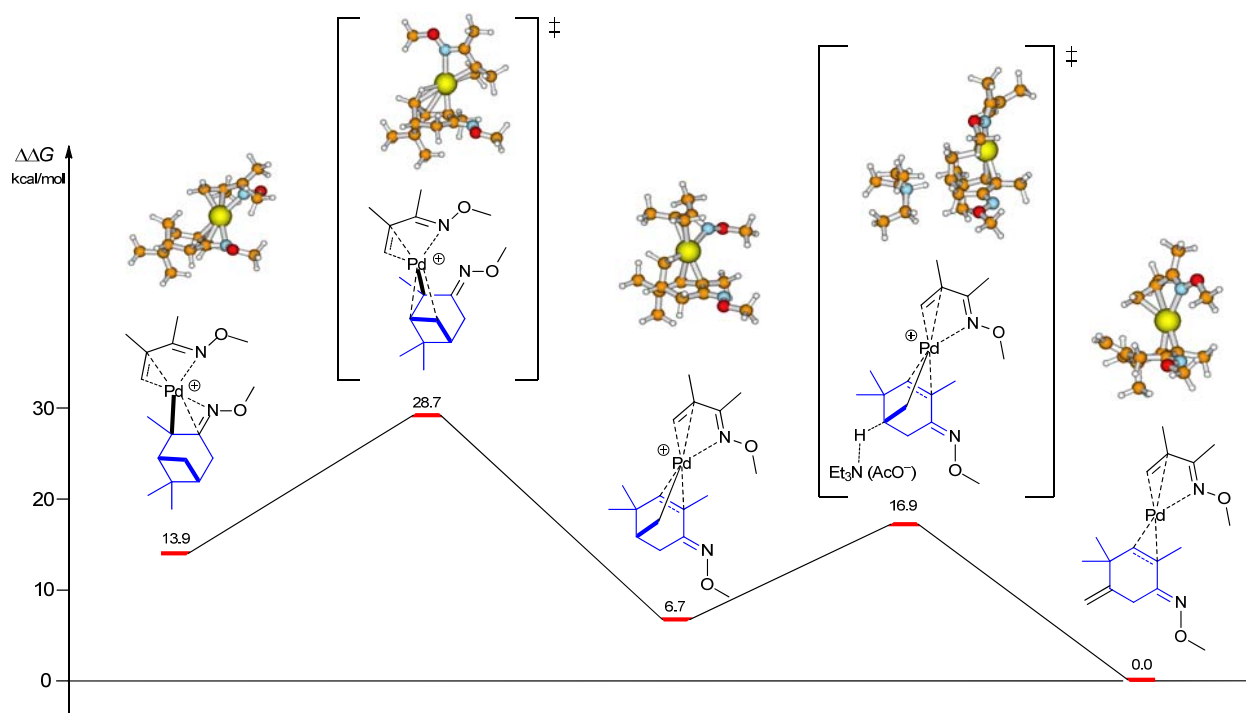
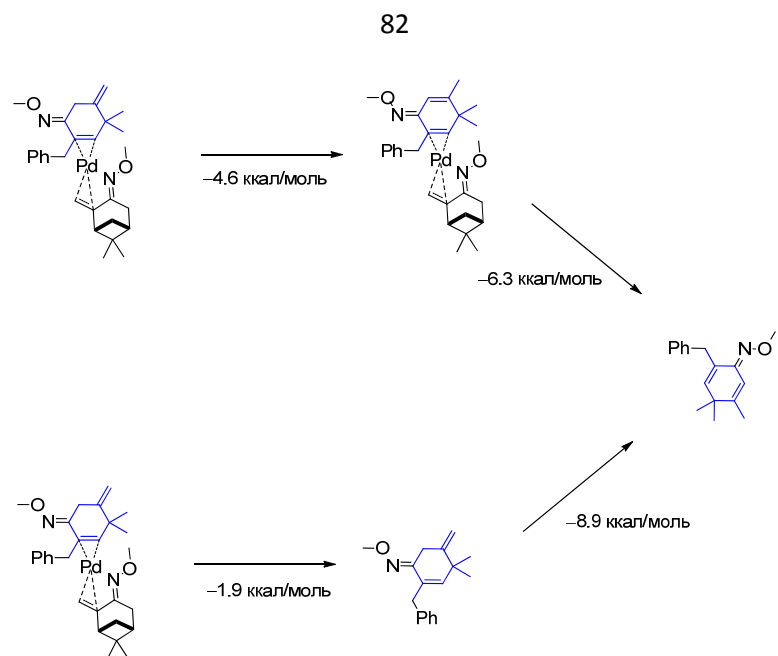


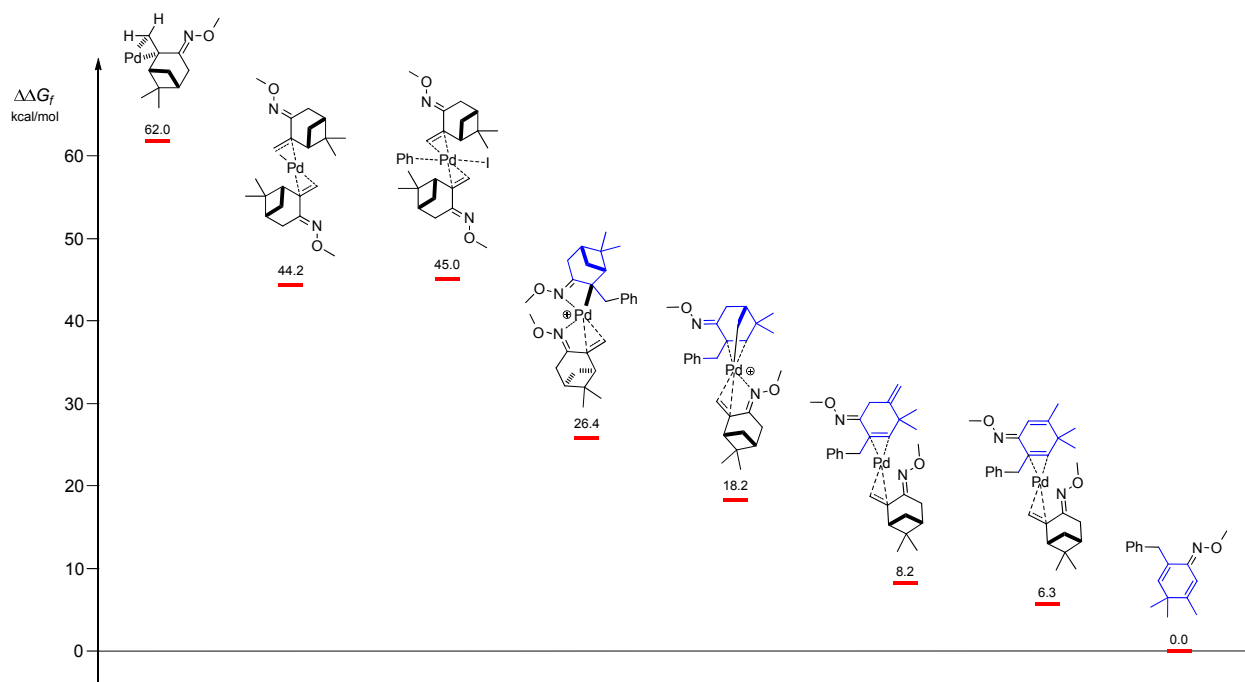
Рисунок 16

Также нельзя не отметить переход из **III** в **IV**, где происходит необычная перегруппировка с миграцией атома палладия, в следствии которой образуется целевой продукт (Схема 67). Первичным продуктом депротонирования является вещество с 1,1-дизамещённой двойной связью, которое в ходе реакции должно превращаться в продукт реакции 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 67**

Такой механизм не противоречит расчётным данным изменения свободной энергии системы при движении по каталитическому циклу (Рисунок 17):



**Рисунок 17**

## 2.3 Синтез хиральных спиро-дипинодiazофлуоренов

Производные 4,5-дiazофлуорена представляют интерес как перспективные лиганды для каталитических реакций [95, 96], флуоресцентные хемосенсоры [97], световые молекулярные двигатели [98] и биологически активные соединения [99]. Несмотря на широкое использование 4,5-дiazофлуореновых производных, незаслуженно мало внимания уделено их хиральным аналогам [100, 101]. Поэтому представлял интерес синтез и изучение свойств данных соединений.

### 2.3.1 Синтез ряда дипинодiazофлуоренов

Известно превращение, когда незамещенный diaзофлуоренон реагирует с фенолами и нафтолами при катализе трифторметансульфокислотой с образованием продуктов *спиро*-архитектуры, содержащих ксантеновый и diaзофлуореновый фрагменты [61]. В этой же работе обсуждается механизм реакции, представляющий собой каскад катионоидных превращений. Данный метод позволяет конструировать ароматические донор-*спиро*-акцепторные системы, чья возможность фотоиндуцированного переноса электронов и других необычных физико-химических свойств вызывает интерес исследователей по всему миру [102].

В данной работе хиральный diaзофлуоренон **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 стехиометрии 1:2 (Схема 68).

Наилучшие выходы реакции *спиро*циклизации были для 1-нафтола (90 %) и резорцина (75 %), гидрохинон давал продукт с хорошим выходом (50 %), незамещенный фенол и 1,6-дигидроксинафталин давали продукты с умеренным выходом (18 и 30 % соответственно). Не удалось найти желаемого продукта в реакционных смесях с пирокатехином, гваяколом, *O*-метилгидрохиноном, флороглюцином, 1,1'-бинафтолом и 8-гидроксихинолином. Таким образом, хороший выход получен в реакциях с умеренно  $\pi$ -избыточными ароматическими системами.

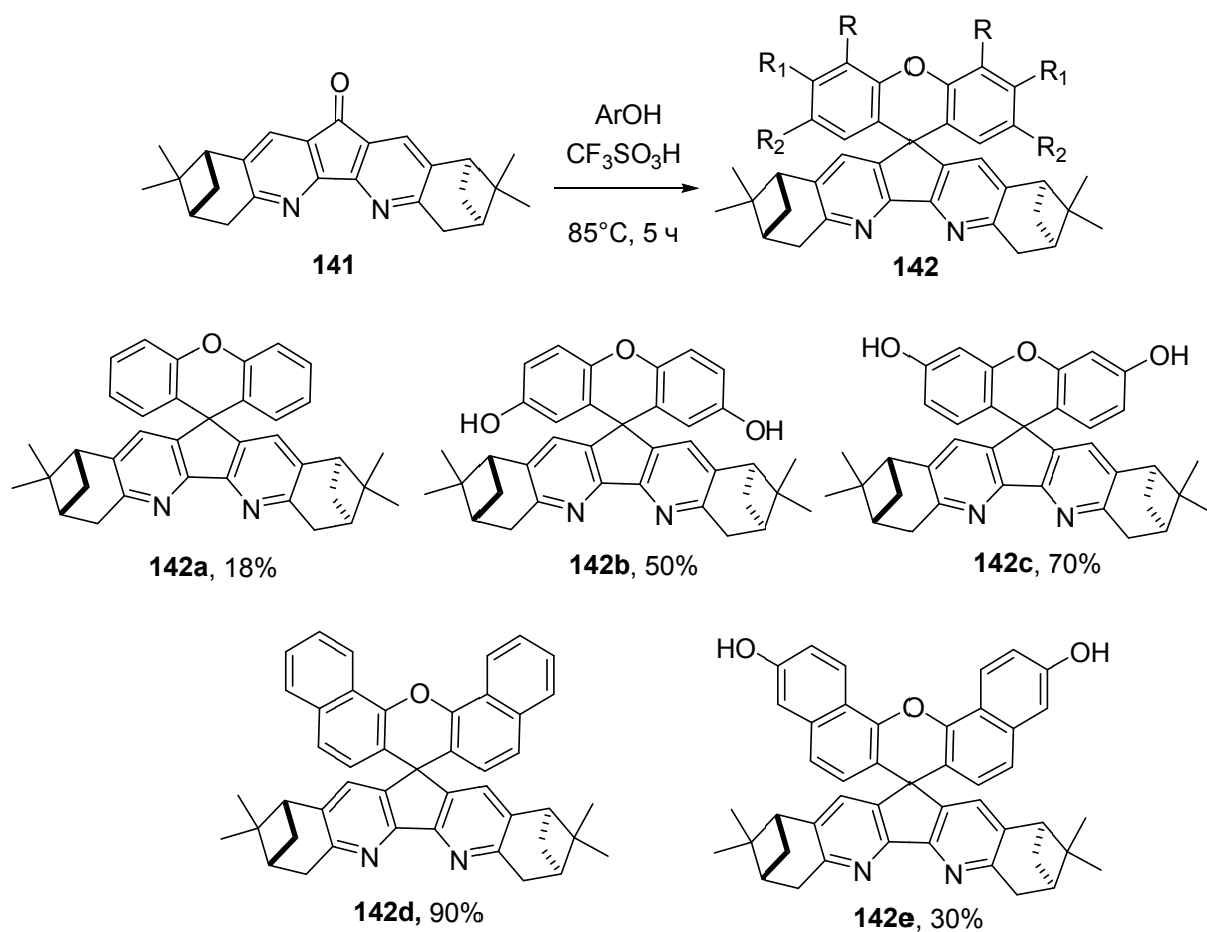
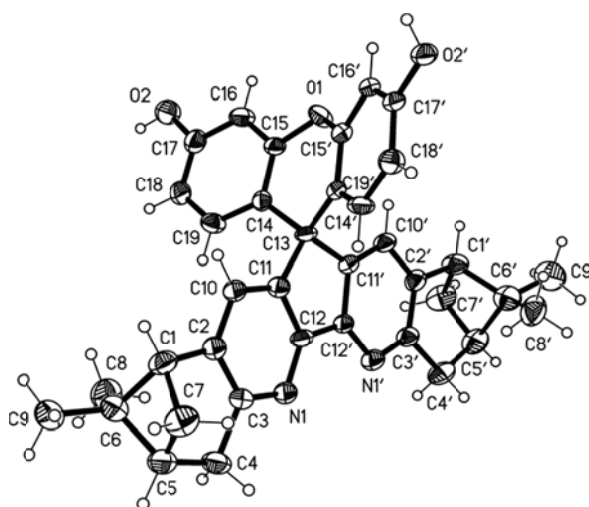


Схема 68

### 2.3.2 Строение дипинодифлуоренов

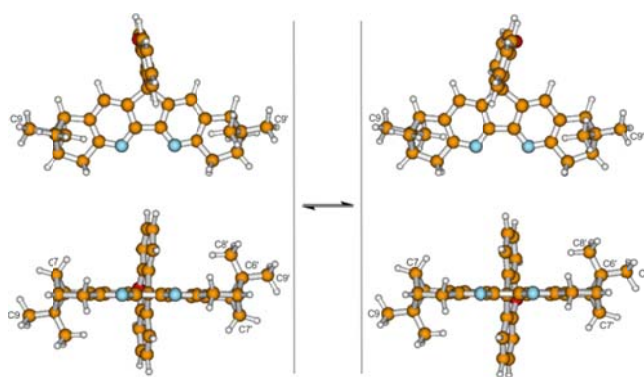
Для соединения **142c** в группе рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН получены данные его кристаллической структуры (Рисунок 18).



**Рисунок 18.** Молекулярная структура и нумерация атомов соединения **142c**.

Синтезированные молекулы имеют формальную симметрию  $C_2$  с поворотной осью, проходящей через середину связи C12-C12', атом C13 и ксантовый атом O. Именно этим

объясняется "половинный" набор сигналов в спектрах ЯМР. Самой устойчивой формой ксантенового фрагмента является изогнутая форма (как в данных РСА). В растворе существует быстрый в шкале времени ЯМР вырожденный обмен двух тождественных изогнутых форм (Рисунок 19). В результате такого обмена фрагменты C1-C2-C3-C4- и C1'-C2'-C3'-C4'- становятся идентичными. Сравнение спектров ЯМР соединения **142с** (для которого есть данные РСА) со спектрами остальных продуктов позволяет заключить, что все они имеют одинаковую спироциклическую конструкцию. Подтверждение этому является 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 19.** Предполагаемый обменный процесс в растворе соединения **142с**. Геометрия оптимизирована методом DFT.

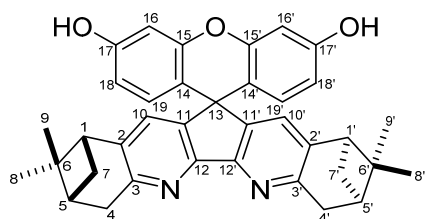
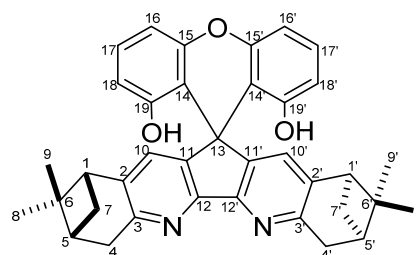
В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **142a** наблюдается три мультиплета соответствующие H-18, H-16 и H-17,19 при 6.45 м.д., 6.79 м.д. и 7.19 м.д. Если бы при взаимодействии с фенолом мы получили альтернативную структуру **142a'**, то в  $^1H$  спектре мы бы наблюдали два дублета в виде АВ-системы. Помимо 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**.

**142a**

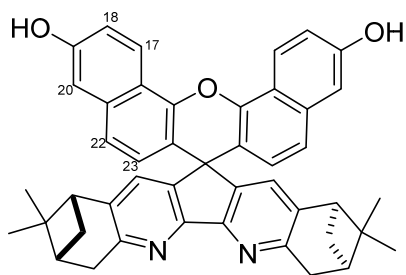
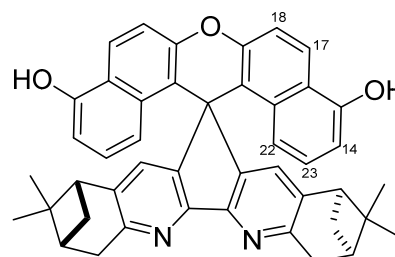
**142a'**

В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **142с** наблюдается следующие сигналы: дублет при 6.08 м.д. ( $J = 8.6$  Гц) соответствует H-18; дублет дублетов при 6.29 м.д. ( $J = 8.6$  и  $2.5$  Гц) атому H-16; дублет при 6.58 м.д. ( $J = 2.4$  Гц) соответствует H-19. В случае образования соединения **142с'** для

Н-16 и Н-18 наблюдали бы дублеты, а для Н-17 триплет. Но из-за стерического эффекта данное соединение скорее всего не образуется, что говорит о высоком выходе продукта **142с**.

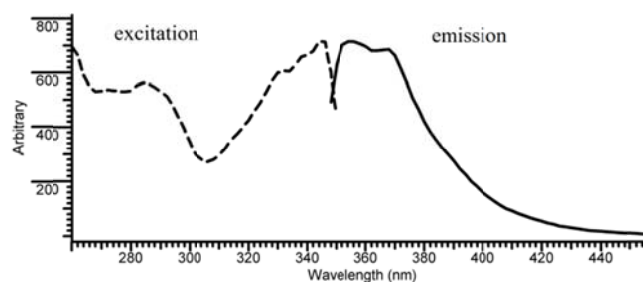
**142с****142с'**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **142е** ароматическое электрофильное замещение идет в  $\beta$ -положение 1,6-дигидроксиафталина и это подтверждает следующий набор сигналов: 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; Н-18 в виде дублета дублетов при 7.52 м.д. с константами  $J = 9.0$  и  $2.2$  Гц; дублет при 8.76 м.д. ( $J = 9.0$  Гц) соответствующий Н-17. В случае образования соединения **142е** будет наблюдаться другая мультиплетность сигналов (Н-23 должен быть триплетом).

**142е****142е'**

### 2.3.3 Фотолюминесцентные свойства

Растворы всех полученных веществ обладают фотолюминесценцией. Общий их вид почти не меняется при варьировании ксантоновой части и представляет собой широкую полосу в области 360-370 нм. На Рисунок 20 приведён спектр возбуждения и люминесценции вещества **142е** в хлороформе.



**Рисунок 20.** Спектр фотолюминесценции вещества **142e**. Спектр возбуждения показан пунктиром.

Полученные вещества представляют собой в твердом состоянии сольваты с хлороформом (по данным РСА для **142c** и из данных спектров ЯМР, записанных без  $\text{CDCl}_3$ ), 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  записывали на приборах фирмы «Bruker» AV-300 (300.1, 75.5 и 282.4 для  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  соответственно) и AV-400 (400.1 и 100.6 для  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), Bruker Avance III 500 и DRX-500 (500.1, 125.8 и 470.4 для  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  соответственно). Химические сдвиги ( $\delta$ ) для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приводятся 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  $\text{CDCl}_3$ ). Идентификацию компонентов методом ГХ–МС проводили на приборе HewlettPackard G1081A, состоящем из газового хроматографа HP 5890 серии II и масс-селективного детектора HP 5971. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температурный режим колонки: 2 мин при 50 °С, повышение 10 град/мин, 30 мин при 280 °С. Температура источников ионов 173 °С. Колонка 10 м×0.25×0.25 мм с сорбентом HP5-MS (5% дифенила и 95% диметилсилоксана). Газ носитель – гелий (1 мл/мин). Данные собирали со скоростью 0.6 скан/сек в массовой области 30÷650 а.е.м. Температуры плавления определяли на приборе Mettler Toledo FP900 Termosystem 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 этаноле. Точную массу молекулярного иона определяли методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Scientific DFS с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ С, Н, N проводился на приборе Euro EA 3000, F методом спектрофотометрии. Флуоресценцию измеряли на флуоресцентном спектрофотометре «Varian Cary Eclipse». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «PolAAr 3005».

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, ацетонитрил, этилацетат, метиловый спирт, изопропиловый спирт, 95%-водный этиловый спирт, пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид, 1,4-диоксан, петролейный эфир т. кип. 40-70 °С (далее везде «петролейный эфир»), бензол, толуол, п-ксилол, хлористый метилен, хлороформ, четырёххлористый углерод, N-метил-2-пирролидон использовали свежеперегнанными.

Неорганические вещества (натрий металлический, едкий натр, хлорид натрия, сульфат натрия безводный, карбонат калия, хлорид кальция безводный, хлорид железа (III) шестиводный (все – РЕАХИМ), карбонат цезия, ацетат калия, ацетат натрия, ортофосфат калия, 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-диэтоксибут-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 диазациклоундецен, 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-диазадиен (Ar = 2,4,6-триметилфенил (DD-Mes), 2,6-диизопропилфенил (DD-*i*Pr), 2,6-ди-трет-бутилфенил (DD-*t*Bu)) и бис(арил)аценафтенхинондиимин (BIAN), PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>6</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>·DPPE, PdCl<sub>2</sub>·DPPB, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> (все Sigma Aldrich).

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

## 3.2 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,  $\text{CHCl}_3$ ) [72], был получен по соответствующей методике нитрозохлорирования-дегидрохлорирования при добавлении раствора  $\text{NOCl}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (–)- $\alpha$ -пинена с последующей обработкой  $\text{Et}_3\text{N}$ . Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР  $^1\text{H}$  с литературными данными [103].

**3-Аминокротонитрил (129)** (1:1 смесь *E*- и *Z*-изомеров) были получены светло-желтые кристаллы с выходом 84% в смеси ацетонитрила и петролейного эфира как описано в литературе [74]. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР  $^1\text{H}$  с литературными данными [104].

**2-Гидразинилпиридин (130e)**. Смесь 2-хлорпиридина (20 мл, 0.212 моль) и гидразин гидрата (80 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов при перемешивании. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры с последующим добавлением этанола (50 мл). После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавили этанол ( $4 \times 50$  мл) и отогнали растворитель под вакуумом, для того чтобы убрать остатки исходного гидразина гидрата. Осадок растворили в диэтиловом эфире (50 мл) диэтилового эфира и хранили раствор при  $-18^\circ\text{C}$  в течение 24 часов. Выпавшие светло-фиолетовые кристаллы отфильтровали и промыли холодным ( $-18^\circ\text{C}$ ) диэтиловым эфиром (20 мл). Продукт сушили в эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , выход составил 76%. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР  $^1\text{H}$  с литературными данными [105].

### 3.2.1 Общая методика синтеза 1-арил-1*H*-пиразол-5-аминов (131a, b, d, e)

Раствор 3-аминокротонитрила (129) (1.15 г, 0.014 моль в изопропанолe (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.  $\text{HCl}$  (0.66 мл, 0.0154 моль). Затем добавили дополнительную порцию вод. конц.  $\text{HCl}$  (20 мл) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упарили и обработали вод. 40%  $\text{KOH}$  (50 мл). Экстрагировали толуолом ( $3 \times 25$  мл). Объединенный органический экстракт осушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упарили. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , этилацетат-петролейный эфир 3:1 v/v).

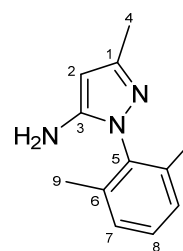
#### Синтез 1,1'-(метилеи-бис(4,1-фенилеи))бис(3-метил-1*H*-пиразол-5-амин) (131c).

Раствор 3-аминокротонитрила (129) (0.984 г, 0.0120 моль) в изопропанолe (6 мл) добавляли по капельно к кипящему раствору бис(4-гидразинилфенил)метан дигидрохлорида

(130с) (1.37 г, 0.00455 моль). Затем добавили дополнительную порцию вод. конц. HCl (20 мл) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упарили и обработали вод. 40% KOH (50 мл). Экстрагировали толуолом (3×25 мл). Объединенный органический экстракт осушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, этилацетат-петролейный эфир 1:1 v/v).

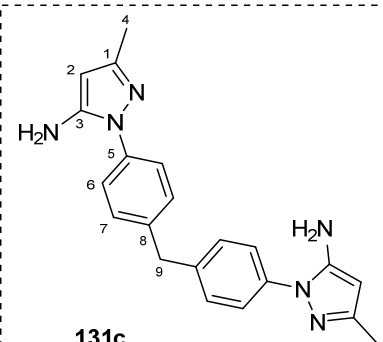
**3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (131a).** Выход 2 г, 86% (лит. [75] 70%). Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР <sup>1</sup>H с литературными данными [75].

**1-(2,6-диметилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-амин (131b).** Выход 1.7 г, 61%. Светло-желтые кристаллы.  $R_f = 0.62$  (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Т.пл. 100-101°C (петролейный эфир). Вычислено ( $m/z$ ): 201.1261 [M]<sup>+</sup>, (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>)<sup>+</sup>. Найдено ( $m/z$ ): 201.1260. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3405 и 3284 (N–H). УФ ( $c$  9.95×10<sup>-5</sup> М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 263 (2.94), 249 (3.95), 229 (4.29). ЯМР <sup>1</sup>H (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CCl<sub>4</sub> 1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 2.02 (с, 6H, H-9), 2.16 (с, 3H, H-4), 3.36 (уш.с, <sup>1</sup>J<sub>15N-H</sub> = 78.7, 2H, –NH<sub>2</sub>), 5.28 (с, 1H, H-2), 7.06 (м, 2H, H-7), 7.15 (м, 1H, H-8). ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CCl<sub>4</sub> 1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 14.12 (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> = 126.6 Гц, C-4), 17.47 (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> = 127.5 Гц, C-9), 88.21 (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> = 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).



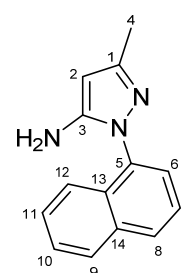
131b

**1,1'-(метилен-бис(4,1-фенилен))бис(3-метил-1*H*-пиразол-5-амин) (131с).** Выход 1.5 г, 30%. Светло-желтые кристаллы.  $R_f = 0.35$  (петролейный эфир:EtOAc 7:3). Т.пл. 194-196°C (петролейный эфир-этилацетат 1:1 v/v). Вычислено ( $m/z$ ): 358.1901 [M]<sup>+</sup>, (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>)<sup>+</sup>. Найдено ( $m/z$ ): 358.1900. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3446, 3396, 3346, 3299 (N–H). УФ ( $c$  1.10×10<sup>-4</sup> М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 251 (4.43). ЯМР <sup>1</sup>H (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CCl<sub>4</sub> 1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 2.20 (с, 6H, H-4), 3.72 (уш. с, 4H, –NH<sub>2</sub>), 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 <sup>13</sup>C (125.75 МГц, CD<sub>3</sub>CN,  $\delta$ , м.д.): 14.08 (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> = 127.2 Гц, C-4), 41.36 (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> = 128.4 Гц, C-9), 91.24 (<sup>1</sup>J<sub>C-H</sub> = 173.5 Гц, 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).



131с

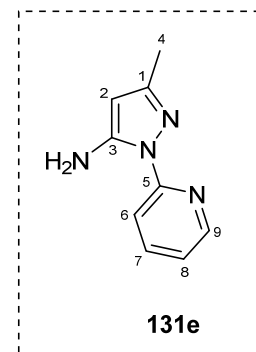
**3-метил-1-(нафтален-1-ил)-1*H*-пиразол-5-амин (131d).** Выход 2.9 г, 93%. Вязкое желтое масло.  $R_f = 0.58$  (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Вычислено ( $m/z$ ): 223.1104 [M]<sup>+</sup>, (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>)<sup>+</sup>. Найдено ( $m/z$ ): 223.1098. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3430 и 3300 (N–H). УФ ( $c$  1.00×10<sup>-4</sup> М в EtOH):



131d

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282 (3.84), 222 (4.67). ЯМР  $^1\text{H}$  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 2.25 (с, 3H, H-4), 3.5 (уш. с, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 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  $^{13}\text{C}$  (125.75 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 14.07 ( $^1J_{\text{C-H}} = 126.9$  Гц, C-4), 89.19 ( $^1J_{\text{C-H}} = 173.6$  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).

**3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (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  $^1\text{H}$  с литературными данными [76]. ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 14.07 ( $^1J_{\text{C-H}} = 127.0$  Гц, C-4), 89.72 ( $^1J_{\text{C-H}} = 173.6$  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).



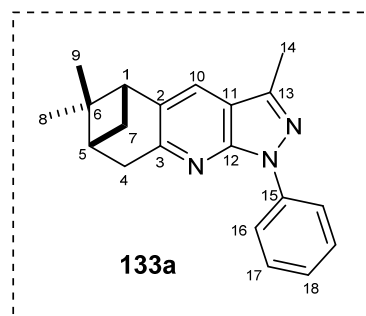
### 3.2.2 Общая методика синтеза 3-метил-1-арил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридинов 133a-e

**Метод 1.** Реакционную 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 ацетонитрила (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Отогнали растворитель и полученную реакционную смесь грели при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и обработали 1М вод.  $\text{HCl}$  (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Водную фазу отделили, и провели экстракцию органической фазы 1М вод.  $\text{HCl}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенную водную фазу обработали конц. вод.  $\text{NH}_3$  до pH 9 (3-5 мл) и тартратом (0.5 г). Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл), объединенные экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упарили. Полученную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10 $\rightarrow$ 40% этилацетата в петролейном эфире).

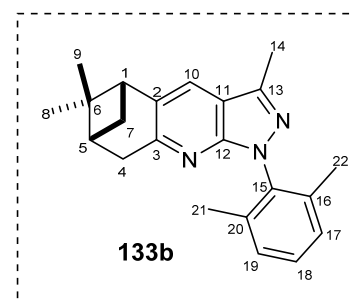
**Метод 2.** Смесь оксима пинокарвона (**132**) и соответствующего 1-арил-5-аминопиразола **131a-e** (2:1 моль/моль) грели при перемешивании в микроволновом реакторе (1 ч при  $180^\circ\text{C}$ ). Затем реакционную смесь растворили в бензоле и раствор нанесли на хроматографическую колонку ( $\text{SiO}_2$ ) и хроматографировали градиентной системой (10 $\rightarrow$ 40% этилацетата в петролейном эфире).

**(5R,7R)-3,6,6-триметил-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидро--5,7-метанопиразоло[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.  $130\text{--}131^\circ\text{C}$  (перекристаллизация из ацетонитрила).  $[\alpha]_{589}^{25} -$

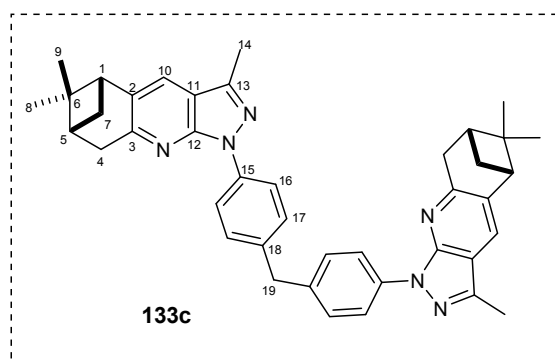
30,  $[\alpha]_{546}^{25} - 34$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ ). Вычислено ( $m/z$ ): 303.17300  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ,  $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3)^{+\bullet}$ . Найдено ( $m/z$ ): 303.1728. ИК спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3030 ( $\text{C}_{\text{Ar-H}}$ ). УФ ( $c$   $1.10 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 323 (3.74), 262 (4.40), 205 (4.41). ЯМР  $^1\text{H}$  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (125.75 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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).



**(5*R*,7*R*)-1-(2,6-диметилфенил)-3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-5,7-метано-пирозоло[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).  $[\alpha]_{589}^{29} - 31$ ,  $[\alpha]_{546}^{29} - 33$ ,  $[\alpha]_{436}^{29} - 22$ ,  $[\alpha]_{405}^{29} - 1$  ( $c$  0.546 г/мл,  $\text{CHCl}_3$ ). Вычислено ( $m/z$ ): 331.2043  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ,  $(\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3)^{+\bullet}$ . Найдено ( $m/z$ ): 331.2038. ИК спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3030 ( $\text{C}_{\text{Ar-H}}$ ). УФ ( $c$   $8.42 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 316 (3.74), 273 (3.72), 216 (4.33). ЯМР  $^1\text{H}$  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (125.75 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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).

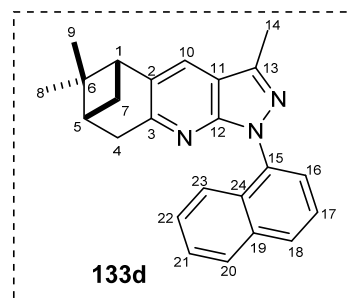


**Бис(4-((5*R*,7*R*)-3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-5,7-метано-пирозоло[3,4-*b*]хинолин-1-ил)фенил)метан (133c).** Выход: 18 мг, 15% (Метод 1); 25 мг, 20% (Метод 2). Светло-желтое масло.  $R_f = 0.42$  (петролейный эфир:EtOAc 7:3).  $[\alpha]_{589}^{28} - 63$ ,  $[\alpha]_{546}^{28} - 74$ ,  $[\alpha]_{436}^{28} - 90$ ,  $[\alpha]_{405}^{28} - 94$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ ). Вычислено ( $m/z$ ): 618.3466  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ,  $(\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_6)^{+\bullet}$ . Найдено ( $m/z$ ): 618.3463. ИК спектр

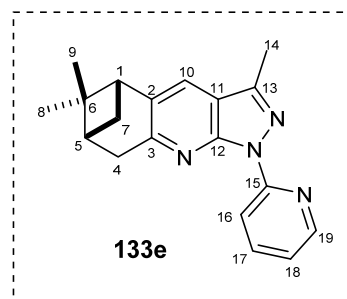


(KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3037 ( $\text{C}_{\text{Ar-H}}$ ). УФ ( $c$   $1.00 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 326 (2.96), 269 (3.61). ЯМР  $^1\text{H}$  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , м.д.): 0.65 (с, 3H, H-8), 1.30 (д,  $J$  = 9.6 Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 1.42 (с, 3H, H-9), 2.39 (ддд,  $J$  = 5.8, 5.8, и 2.8 Гц, 1H, H-5), 2.56 (с, 3H, H-14), 2.72 (ддд,  $J$  = 9.7, 5.8, и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.85 (дд,  $J$  = 5.6 и 5.6 Гц, 1H, H-1), 3.22 (м, 2H, H-4), 4.06 (с, 1H, H-19), 7.30 (м, 2H, H-17), 7.43 (с, 1H, H-10), 8.17 (д,  $J$  = 8.5 Гц, 2H, H-16). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125.75 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-5,7-метанопиразоло[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,  $[\alpha]_{546}^{29}$  – 39,  $[\alpha]_{436}^{29}$  – 61 ( $c$  0.89,  $\text{CHCl}_3$ ). Вычислено ( $m/z$ ): 353.1887  $[\text{M}]^{+}$ , ( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3$ ) $^{+}$ . Найдено ( $m/z$ ): 353.1884. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050 ( $\text{C}_{\text{Ar-H}}$ ). УФ ( $c$   $1.00 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 313 (3.83), 284 (3.99), 222 (4.65). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (125.75 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-5,7-метанопиразоло[3,4-*b*]хинолин (133e).** Выход: 6.68 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,  $[\alpha]_{546}^{29}$  – 71 ( $c$  0.57,  $\text{CHCl}_3$ ). Вычислено ( $m/z$ ): 304.1683  $[\text{M}]^{+}$ , ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4$ ) $^{+}$ . Найдено ( $m/z$ ): 304.1682. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060 ( $\text{C}_{\text{Ar-H}}$ ). УФ ( $c$   $9.94 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 315 (3.81), 284 (4.11), 257 (4.22). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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



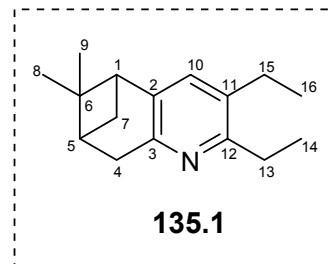
и 2.9 Гц, 1H, H-5), 2.57 (с, 3H, H-14), 2.70 (ддд,  $J = 9.8, 5.8$  и  $5.8$  Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.83 (дд,  $J = 5.8$  и  $5.7$  Гц, 1H, H-1), 3.23 (д,  $J = 2.9$  Гц, 2H, H-4), 7.09 (м, 1H, H-18), 7.43 (с, 1H, H-10), 7.78 (м, 1H, H-17), 8.56 (м, 2H, H-16 и H-19). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125.75 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CCl}_4$  1:1 v/v,  $\delta$ , 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).

### 3.3 Подходы к синтезу пинопиридинов с помощью реакций C–H активации

#### 3.3.1 Общая методика синтеза пинопиридинов 135.1-135.9 при конденсации оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона

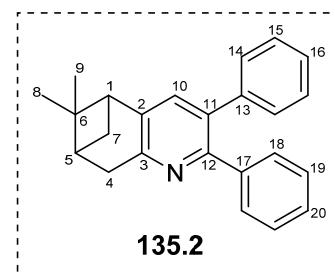
$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (0.030 ммоль, 3.0 мол %) добавили в пробирку и продули аргоном. Затем добавили раствор оксима (1.0 ммоль) и соответствующего алкина (1.1 ммоль) в толуоле (2.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $130^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. После окончания реакции реакцию смесь отфильтровали через Celite и промыли хлористым метиленом несколько раз. Фильтрат упарили, полученную реакцию смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейным эфир:этилацетат).

**(5*R*,7*R*)-2,3-диэтил-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.1).** Выход: 14 мг, 60%. Бесцветное масло.  $R_f = 0.36$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 229.1825  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 229.1746. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2965, 2923, 2871, 1562, 1465, 1440. УФ ( $c$   $9.3 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 204 (4.03), 211 (3.68), 227 (3.74), 260 (3.11), 291 (3.47). Вычислено (%): C, 83.79; H, 10.11; N, 6.11. Найдено (%): C, 82.23; H, 11.47; N, 5.36. ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

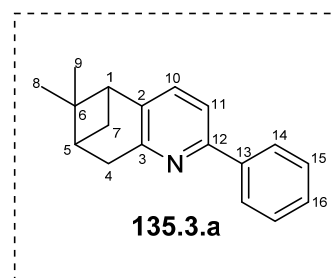


**(5*R*,7*R*)-6,6-диметил-2,3-дифенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.2).** Выход: 15 мг, 45%. Желтое масло.  $R_f = 0.51$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 325.1825  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 324.1749. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 2923, 2869,

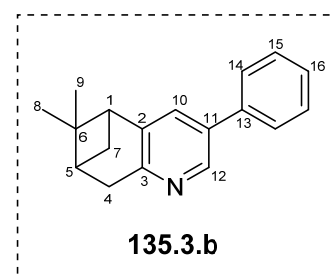
1448, 1429, 1398, 763, 700. УФ ( $c$   $9.3 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 205 (4.56), 211 (4.45), 229 (4.31), 259 (3.96), 293 (3.99). Вычислено (%): С, 88.57; Н, 7.12; N, 4.30. Найдено (%): С, 86.29; Н, 7.69; N, 4.27. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.33 (м, 2Н, Н-16, 20), 7.19 (м, 9Н, Н-10, 14, 15, 18, 19), 3.20 (д,  $J = 2.9$  Гц, 2Н, *pro-S*- and *pro-R*-Н-4), 2.82 (дд,  $J = 5.7$  и  $5.7$  Гц, 1Н, Н-1), 2.72 (ддд,  $J = 9.7$ , 6.0 и  $5.8$  Гц, 1Н, *pro-S*-Н-7), 2.41 (ддт,  $J = 6.0$ ,  $5.9$ ,  $3.0$  Гц, 1Н, Н-5), 1.43 (с, 3Н, Н-9), 1.37 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1Н, *pro-R*-Н-7), 0.74 (с, 3Н, Н-8). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).



**(5R,7R)-6,6-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.3.a).** Выход: 81 мг, 33%. Желтые кристаллы.  $R_f = 0.60$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Т.пл.  $110^\circ\text{C}$ . Вычислено ( $m/z$ ): 249.1512  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ,  $(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N})^{+\bullet}$ . Найдено ( $m/z$ ): 248.1432. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3438, 2981, 2962, 2939, 2865, 1567, 1440, 1421, 779, 740, 696. УФ ( $c$   $9.9 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 (4.49), 205 (4.45), 254 (4.18), 285 (4.09). Вычислено (%): С, 86.70; Н, 7.68; N, 5.62. Найдено (%): С, 86.60; Н, 8.34; N, 5.73. Строение полученного соединения было установлено сравнением спектра ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с литературными данными [85].



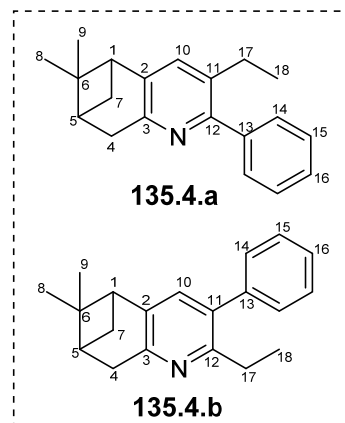
**(5R,7R)-6,6-диметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.3.b).** Выход: 84 мг, 34%. Желтые кристаллы.  $R_f = 0.20$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Т.пл.  $69.3^\circ\text{C}$ . Вычислено ( $m/z$ ): 249.1512  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ,  $(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N})^{+\bullet}$ . Найдено ( $m/z$ ): 248.1432. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 3006, 2973, 2931, 2865, 1461, 1386, 908, 759, 696, 520. УФ ( $c$   $9.9 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 (4.49), 207 (4.46), 250 (4.11), 280 (3.97). Вычислено (%): С, 86.70; Н, 7.68; N, 5.62. Найдено (%): С, 86.07; Н, 8.29; N, 5.53. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.56 (д,  $J = 2.2$  Гц, 1Н, Н-12), 7.54 (м, 2Н, Н-14), 7.42 (м, 2Н, Н-15), 7.37 (д,  $J = 2.2$  Гц, 1Н, Н-10), 7.33 (м, 1Н, Н-16), 3.13 (д,  $J = 2.8$  Гц, 2Н, *pro-S*- и *pro-R*-Н-4), 2.79 (дд,  $J = 5.7$  и  $5.7$  Гц, 1Н, Н-1), 2.69 (ддд,  $J = 9.7$ , 6.0 и  $5.8$  Гц, 1Н, *pro-S*-Н-7), 2.37 (ддт,  $J = 6.0$ ,  $5.9$  и  $3.0$  Гц, 1Н, Н-5), 1.40 (с, 3Н, Н-9), 1.29 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1Н, *pro-R*-Н-7), 0.66 (с, 3Н, Н-8). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).





**(5R,7R)-3-этил-6,6-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.4.a) и (5R,7R)-3-этил-6,6-диметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.4.b).**

Выход: 97 мг, 35%. Желтое масло.  $R_f = 0.46$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 277.1825  $[M]^{+*}$ ,  $(C_{20}H_{22}N)^{+*}$ . Найдено ( $m/z$ ): 276.1748. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3203, 2971, 2925, 2871, 1465, 1434, 971, 748, 700. УФ ( $c \ 1 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 201 (4.40), 203 (4.36), 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.

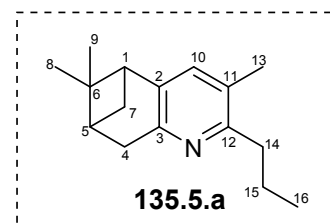


**Изомер 1:** ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.44 (м, 2H, H-14), 7.39 (м, 2H, H-15), 7.32 (м, 1H, H-16), 7.12 (с, 1H, H-10), 3.11 (д,  $J = 2.9$  Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.76 (м, 1H, H-1), 2.68 (м, 1H, *pro-S*-H-7), 2.56 (м, 1H, H-17), 2.35 (ддт,  $J = 6.0, 5.9$  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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**(5R,7R)-2,6,6-триметил-3-пропил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.5.a).**

Выход: 46 мг, 20%. Желтое масло.  $R_f = 0.42$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 229.1825  $[M]^{+*}$ ,  $(C_{16}H_{22}N)^{+*}$ . Найдено ( $m/z$ ): 228.1746. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2921, 2869, 1564, 1442. УФ ( $c \ 1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 225 (3.78), 269 (3.57), 275 (3.74), 280 (3.82), 284 (3.80), 288 (3.69). Вычислено (%): C,

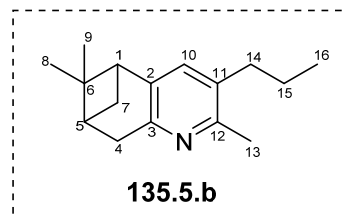


83.79; H, 10.11; N, 6.11. Найдено (%): C, 82.47; H, 10.74; N, 6.22. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.87 (с, 1H, H-10), 3.00 (д,  $J = 2.9$  Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.67 (м, 2H, H-14), 2.60 (м, 2H, *pro-S*-H-7 и H-1), 2.29 (ддт,  $J = 6.0, 5.9$  и  $3.0$  Гц, 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,

Н-8). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**(5R,7R)-3,6,6-триметил-2-пропил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.5.b).**

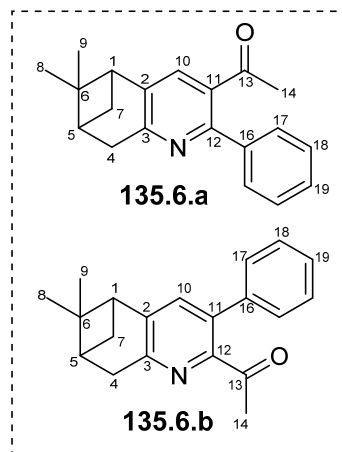
Выход: 23 мг, 10%. Желтое масло.  $R_f = 0.15$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 229.1825  $[\text{M}]^{+}$ ,  $(\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N})^{+}$ . Найдено ( $m/z$ ): 228.1746. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2921, 2869, 1564, 1442. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 225 (3.78), 269 (3.57), 275 (3.74), 280 (3.82), 284 (3.80), 288 (3.69). Вычислено (%): C,



83.79; H, 10.11; N, 6.11. Найдено (%): C, 82.47; H, 10.74; N, 6.22. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**1-((5R,7R)-6,6-диметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-ил)этан-1-он (135.6.a) и 1-((5R,7R)-6,6-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-2-ил)этан-1-он (135.6.b).** Выход: 88 мг, 30%. Желтое масло.  $R_f = 0.40$

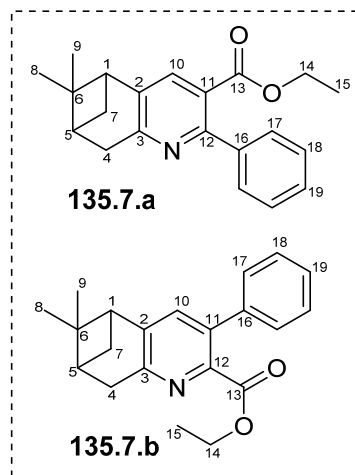
(петролейный эфир:EtOAc 8:1). Вычислено ( $m/z$ ): 291.1618  $[\text{M}]^{+}$ ,  $(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON})^{+}$ . Найдено ( $m/z$ ): 290.1537. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 2925, 2869, 1685, 1590, 1542, 1428, 1400, 1353, 1267, 748, 701. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 205 (4.36), 227 (4.25), 264 (4.03), 289 (3.91). 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  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.52 (м, 2H, H-17), 7.42 (м, 2H, H-18), 7.38 (с, 1H, H-10), 7.35 (м, 1H, 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  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**Этил (5*R*,7*R*)-6,6-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоксилат (135.7.a) и этил(5*R*,7*R*)-6,6-диметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-2-карбоксилат (135.7.b).** Выход: 114 мг, 35%. Желтое масло.  $R_f = 0.43$  (петролейный эфир:EtOAc 8:1). Вычислено ( $m/z$ ): 321.1723  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 321.1725. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2975, 2927, 1731, 1438, 1218, 1106, 769, 701. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 204 (4.42), 207 (4.38), 227 (4.16), 280 (3.70). 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  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**(5R,7R)-2-(диэтоксиметил)-3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин**

**(135.8).** Выход: 30 мг, 16%.  $R_f = 0.64$  (петролейный эфир:EtOAc

8:2). Желтое масло. Вычислено ( $m/z$ ): 289.2036  $[M]^+$ ,

( $C_{18}H_{26}O_2N$ ) $^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 288.1956. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ):

2971, 2925, 2871, 1760, 1706, 1446, 1062. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в

EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 228 (3.75), 281 (3.61). ЯМР  $^1H$  (400 МГц,

$CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.97 (с, 1H, H-10), 5.46 (с, 1H, H-14), 3.75 (дк,  $J =$

9.3 и 7.1 Гц, 1H, H-17-b), 3.72 (дк,  $J = 9.3$  и 7.1 Гц, 1H, H-15-b), 3.52 (дк,  $J = 9.5$  и 7.1 Гц, 2H, H-

15-a и H-17-a), 3.04 (д,  $J = 2.9$  Гц, 2H, *pro-S*- и *pro-R*-H-4), 2.67 (дд,  $J = 5.7$  и 5.7 Гц, 1H, H-1),

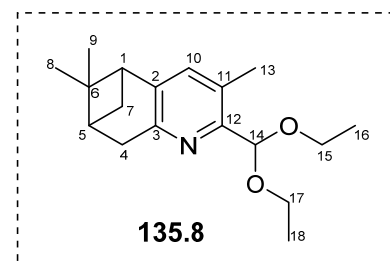
2.61 (ддд,  $J = 9.4, 6.0$  и 5.8 Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.39 (с, 3H, H-13), 2.33 (ддт,  $J = 6.0, 5.9$  и 3.0 Гц,

1H, H-5), 1.36 (с, 3H, H-9), 1.21 (м, 7H, *pro-R*-H-7 и H-16, 18), 0.60 (с, 3H, H-8). ЯМР  $^{13}C$  (101

MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.23 (C-12), 141.22 (C-3), 136.50 (C-10), 128.45 (C-2), 126.55 (C-11),

105.57 (C-14), 62.92 (C-17), 62.64 (C-15), 45.94 (C-1), 40.18 (C-5), 39.34 (C-6), 35.82 (C-4), 31.69

(C-7), 25.94 (C-9), 21.23 (C-8), 17.45 (C-13), 15.16 (C-16, 18).



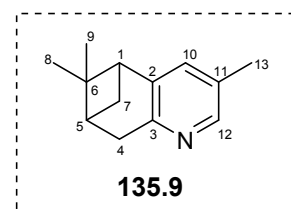
**3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.9).** Желтое масло.  $R_f = 0.27$

(петролейный эфир:EtOAc 8:1). Вычислено ( $m/z$ ): 217.1461  $[M]^+$ ,

( $C_{14}H_{16}ON$ ) $^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 214.1229. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2925,

2869, 1704, 1469, 1268, 713. УФ ( $c$   $1.2 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 223

(3.90), 276 (3.54), 279 (3.53), 284 (3.47).



Выход: 56 мг, 30%. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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),

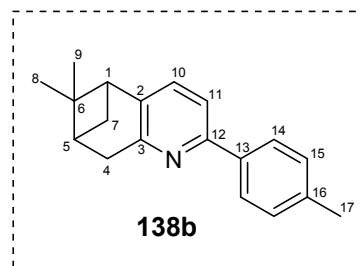
25.92 (C-9), 21.12 (C-8), 18.02 (C-13).

### 3.3.2 Общая методика синтеза пинопиридинов 138a-f при конденсации O-метилового эфира оксима пинокарвона с алкенами с использованием палладиевого катализатора

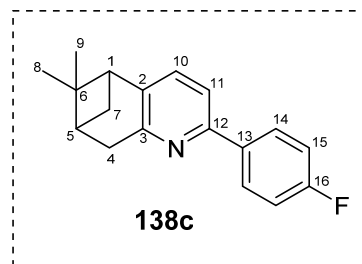
Смесь метилового эфира оксима пинокарвона (0.25 ммоль),  $PdCl_2$  (0.025 ммоль, 10 мол %),  $AgNO_3$  (0.25 ммоль) и соответствующего алкена (0.275 ммоль) в ацетонитриле нагревали при 100°C в течение 24 часов. После окончания реакции реакцию смесь отфильтровали через Celite и промыли хлористым метиленом несколько раз. Фильтрат упарили, полученную реакцию смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейным эфир:этилацетат).

**(5R,7R)-6,6-диметил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (135.3.a).** Выход: 12 мг, 20%. Желтые кристаллы.

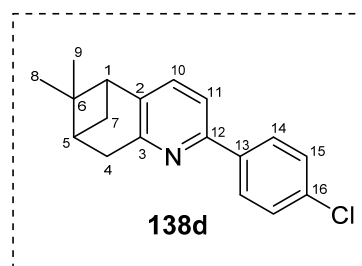
**(5R,7R)-6,6-диметил-2-(*p*-толил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (138b).** Выход: 7 мг, 11%. Желтые кристаллы.  $R_f = 0.80$  (толуол). Вычислено ( $m/z$ ): 263.1669  $[M]^+$ ,  $(C_{19}H_{21}N)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 262.1592. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3432, 2938, 2865, 1579, 1444, 1421, 813. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 257 (4.23), 288 (4.15). Вычислено (%): C, 86.64; H, 8.04; N, 5.32. Найдено (%): C, 84.64; H, 8.04; N, 4.70. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 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,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 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).



**(5R,7R)-2-(4-фторфенил)-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (138c)** Выход: 12 мг, 18%. Желтое масло.  $R_f = 0.72$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 267.1418  $[M]^+$ ,  $(C_{19}H_{18}NF)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 266.1344. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3430, 2973, 2937, 1600, 1508, 1444, 1222, 1155, 817. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 254 (4.13), 283 (4.03). Вычислено (%): C, 80.87; H, 6.79; N, 5.24. Найдено (%): C, 78.28; H, 7.46; N, 5.50. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 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,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 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).



**(5R,7R)-2-(4-бромфенил)-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (138d).** Выход: 14 мг, 16%. Желтое масло.  $R_f = 0.75$  (петролейный эфир:EtOAc 8:0.5). Вычислено ( $m/z$ ): 327.0617  $[M]^+$ ,  $(C_{18}H_{18}NBr)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 326.0537. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3430, 2927, 2865, 1581, 1490, 1444, 1427, 1087, 1010, 813. УФ ( $c$   $1.15 \times 10^{-4}$  М в EtOH):

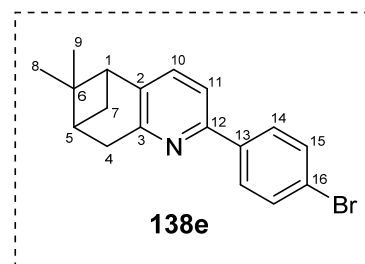


$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 259 (4.11), 287 (4.08). Вычислено (%): C, 76.18; H, 6.39; N, 4.94. Найдено (%): C, 76.77; H, 7.64; N, 5.51. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.89 (м, 2H, H-14), 7.39 (м, 2H, H-15), 7.35 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, H-11), 7.24 (д,  $J = 7.8$  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  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**(5*R*,7*R*)-2-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (138e).**

Выход: 13 мг, 20%. Желтое масло.  $R_f = 0.53$  (толуол). Т.пл. 80.6°C.

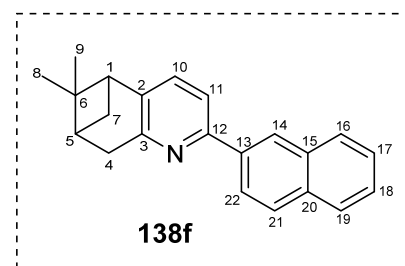
Вычислено ( $m/z$ ): 283.1418  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NCl})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 282.1039. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2927, 1581, 1444, 1425, 1072, 1006, 813. УФ ( $c$   $8.7 \times 10^{-5}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 260 (4.13), 288 (4.12). Вычислено (%): C, 65.86; H, 5.53; N, 4.27. Найдено (%):



C, 66.43; H, 6.92; N, 4.77. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

**(5*R*,7*R*)-6,6-диметил-2-(нафтален-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (138f).**

Выход: 14 мг, 18%. Желтое масло.  $R_f = 0.77$  (толуол). Вычислено ( $m/z$ ): 299.1669  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 299.1672. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 2869, 1727, 1577, 1442, 1265, 815, 744, 476. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 216 (4.52), 224 (4.41), 238 (4.35), 253 (4.48), 275 (4.14), 283 (4.12), 304 (4.21).



Вычислено (%): C, 88.25; H, 7.07; N, 4.68. Найдено (%): C, 86.13; H, 8.33; N, 4.26. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 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).

### 3.3.3 Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания между *O*-метиловым эфиром оксима пинокарвона и арилгалогенидами

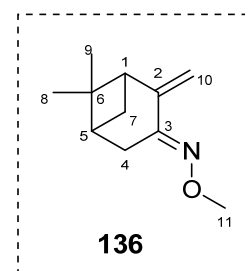
#### Синтез (1*R*,5*R*,*E*)-6,6-диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан-3-он *O*-метил оксима (136)

В колбу на 500 мл добавили оксим пинокарвона (15.6 г, 95.0 ммоль), тетрабутиламмоний гидросульфат (0.644 г, 1.89 ммоль) и гидроксид натрия (5.69 г, 142 ммоль) в смеси растворителей бензол/ДМСО (200 мл/20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 часа. Затем добавили диметил сульфат (14.3 г, 114 ммоль), после чего перемешивали при комнатной температуре следующие 48 часов (контролировали по ТСХ). Реакционную смесь разбавили H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали бензолом (1×100 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили. Полученную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейным эфир:бензол от 2:1 до 1:4).

#### 3.3.3.1 Общая методика синтеза соединений 140а-о

Метильный 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)<sub>2</sub> (1.5 мол %, 0.0075 ммоль, 0.0017 г) поместили в пробирку с септой в смеси растворителей EtOH и дистиллированная вода (EtOH:H<sub>2</sub>O – 9:1, 2 мл). Реакционную смесь продули аргоном. Реакцию проводили при 100°C при перемешивании в течение 24 часов. Затем добавили 1.5 мол % Pd(OAc)<sub>2</sub> и 0.35 экв. ТБАБ и повторили процедуру через 24 часа (общее время реакции 72 часа). Затем упарили растворитель. Продукты **140d, f, j, k, l, m** очистили колоночной хроматографией на силикагеле 60 (0.015-0.040 мм) толуолом. Другие продукты отфильтровали через небольшой слой силикагеля и промыли несколько раз толуолом. Упарили растворитель, затем продукты **140а-с, е, g-i** были очищены на препаративной ТСХ пластинке с закрепленным слоем на силикагеле 60 PF254, Merck, используя бензол в качестве элюента.

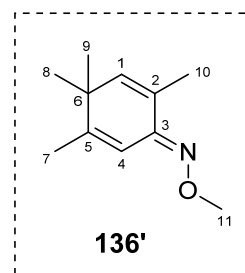
(1*R*,5*R*,*E*)-6,6-диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан-3-он *O*-метил оксим (136). Выход: 11.9 г, 70%. Желтое масло.  $R_f = 0.75$  (бензол). Вычислено ( $m/z$ ): 179.1305 [M]<sup>+</sup>, (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ON)<sup>+</sup>. Найдено ( $m/z$ ): 179.1303. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2933, 2815, 1465, 1074, 1051, 902, 823. УФ ( $c$  9.8 × 10<sup>-5</sup> М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 251 (3.81). Вычислено (%): C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81. Найдено (%): C,



71.60; H, 9.34; N, 7.53. ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 5.68 (д,  $J = 1.7$  Гц, 1H,  $\text{H}^a$ -10), 4.67 (д,  $J = 1.7$  Гц, 1H,  $\text{H}^b$ -10), 3.92 (с, 3H, H-11), 2.66 (дд,  $J = 18.6$  и  $3.4$  Гц, 1H, *pro-S*-H-4), 2.57 (ддд,  $J = 18.8$ ,  $2.6$  и  $2.6$  Гц, 1H, *pro-R*-H-4), 2.54 (дд,  $J = 5.7$  и  $5.7$  Гц, 1H, H-1), 2.48 (дддд,  $J = 10.1$ ,  $6.0$ ,  $5.7$  и  $2.6$  Гц, 1H, *pro-S*-H-7), 2.03 (дддд,  $J = 6.0$ ,  $5.7$ ,  $3.4$  и  $2.6$  Гц, 1H, H-5), 1.26 (с, 3H, H-9), 1.14 (д,  $J = 10.1$  Гц, 1H, *pro-R*-H-7), 0.75 (с, 3H, H-8). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.28 (C-3), 145.52 (C-2), 107.61 (C-10), 61.79 (C-11), 49.73 (C-1), 40.33 (C-6), 37.71 (C-5), 31.15 (C-4), 29.39 (C-7), 25.97 (C-9), 21.01 (C-8).

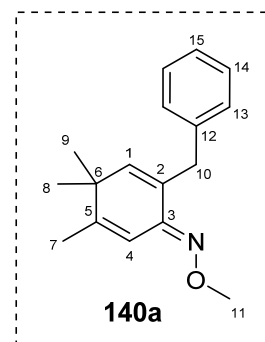
**(E)-2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (136').** Желтое масло.

$R_f = 0.75$  (бензол). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.60 (уш.с,  $W_{1/2} = 5$  Гц, 1H, H-4), 5.74 (уш.с,  $W_{1/2} = 4.5$  Гц, 1H, H-1), 3.89 (с, 3H, H-11), 1.88 (д,  $J = 1.3$  Гц, 3H, H-7), 1.85 (д,  $J = 1.4$  Гц, 3H, H-10), 1.10 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.43 (C-5), 150.23 (C-3), 141.69 (C-1), 127.92 (C-2), 112.23 (C-4), 61.59 (C-11), 38.74 (C-6), 27.02 (C-8,9), 18.90 (C-7), 16.91 (C-10).



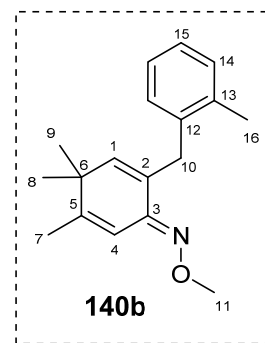
**(E)-2-бензил-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (140a).** Выход: 94

мг, 74%. Желтое масло.  $R_f = 0.69$  (бензол). Вычислено ( $m/z$ ): 255.1618  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 255.1620. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2935, 1465, 1056, 898, 700. УФ ( $c 1.12 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 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 (%): C, 78.65; H, 8.31; N, 5.13. ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.29 – 7.26 (м, 2H, H-14), 7.26 – 7.22 (м, 2H, H-13), 7.20 – 7.16 (м, 1H, H-15), 6.61 (к,  $J = 1.4$  Гц, 1H, H-4), 5.58 (т,  $J = 1.2$  Гц, 1H, H-1), 3.87 (с, 3H, H-11), 3.61 (уш.с,  $W_{1/2} = 3.2$  Гц, 2H, H-10), 1.87 (д,  $J = 1.4$  Гц, 3H, H-7), 1.08 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.04 (C-5), 148.92 (C-3), 142.14 (C-1), 140.15 (C-12), 130.37 (C-2), 129.26 (C-13), 127.89 (C-14), 125.59 (C-15), 112.32 (C-4), 61.67 (C-11), 38.87 (C-6), 35.94 (C-10), 26.95 (C-8,9), 18.86 (C-7).



**(E)-4,4,5-триметил-2-(2-метилбензил)циклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (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,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2933, 1463, 1056, 898, 744. УФ ( $c 1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 214 (4.04), 254 (4.04), 271 (4.12). Вычислено (%): C, 80.26; H, 8.61; N, 5.20. Найдено (%): C, 81.83; H, 9.30; N, 5.16. ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.13 (м, 4H, H-14,15,16,17), 6.66 (к,  $J = 1.4$  Гц, 1H, H-4), 5.29 (т,  $J = 1.5$  Гц, 1H, H-1), 3.91 (с, 3H, H-11), 3.60 (д,  $J = 1.5$  Гц, 2H, H-10), 2.24 (с, 3H, H-18), 1.89 (д,  $J = 1.4$  Гц, 3H, H-7), 1.04 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.):



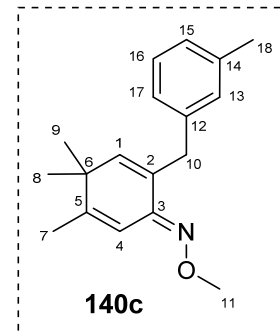


153.06 (C-5), 149.26 (C-3), 141.42 (C-1), 137.87 (C-13), 136.94 (C-12), 130.19 (C-14), 129.84 (C-17), 129.59 (C-2), 126.02 (C-16 или C-15), 125.61 (C-15 или C-16), 112.35 (C-4), 61.65 (C-11), 38.84 (C-6), 33.21 (C-10), 26.85 (C-8,9), 19.17 (C-18), 18.81 (C-7).

**(E)-4,4,5-триметил-2-(3-метилбензил)циклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (140c).**

Выход: 87 мг, 65%. Желтое масло.  $R_f = 0.54$  (бензол). Вычислено ( $m/z$ ):

269.1774  $[M]^+$ ,  $(C_{18}H_{23}ON)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 269.1771. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2964, 2933, 1463, 1056, 898, 744. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 215 (4.10), 249 (4.03), 272 (4.12). Вычислено (%): C, 80.26; H, 8.61; N, 5.20. Найдено (%): C, 81.47; H, 8.86; N, 5.10. ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.15 (дд,  $J = 7.5$  и  $7.5$  Гц, 1H, H-16), 7.06 (уш.с,  $W_{1/2} = 4.9$  Hz, 1H, H-13), 7.03 (дм,  $J = 7.5$  Гц,  $W_{1/2} = 4.0$  Гц, 1H, H-17 или H-15), 6.99 (дм,  $J = 7.5$

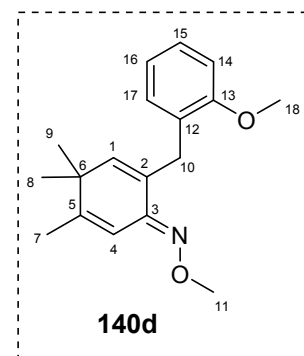


Гц,  $W_{1/2} = 4.0$  Гц, 1H, H-15 или H-17), 6.62 (к,  $J = 1.3$  Гц, 1H, H-4), 5.60 (т,  $J = 1.1$  Гц, 1H, H-1), 3.89 (с, 3H, H-11), 3.58 (уш.с,  $W_{1/2} = 2.7$  Гц, 2H, H-10), 2.32 (с, 3H, H-18), 1.89 (д,  $J = 1.4$  Гц, 3H, H-7), 1.09 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.) 152.88 (C-5), 148.96 (C-3), 142.05 (C-1), 140.11 (C-14), 137.29 (C-12), 130.48 (C-2), 130.13 (C-13), 127.77 (C-16), 126.33 (C-17 или C-15), 126.29 (C-15 или C-17), 112.43 (C-4), 61.64 (C-11), 38.87 (C-6), 35.83 (C-10), 26.97 (C-8,9), 21.29 (C-18), 18.80 (C-7).

**(E)-2-(2-метоксибензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (140d).**

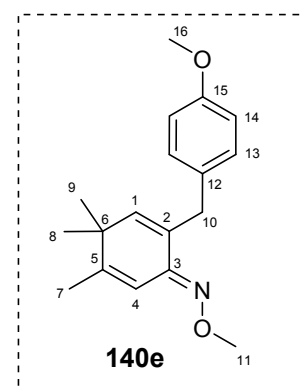
Выход: 90 мг, 64%. Желтое масло.  $R_f = 0.65$  (толуол). Вычислено

( $m/z$ ): 285.1723  $[M]^+$ ,  $(C_{18}H_{23}O_2N)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 285.1722. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2962, 2935, 1492, 1465, 1438, 1243, 1054, 896, 752. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 201 (4.39), 222 (4.05), 246 (4.05), 272 (4.19), 279 (4.14), 201 (4.39). Вычислено (%): C, 75.76; H, 8.12; N, 4.91. Найдено (%): C, 76.37; H, 8.47; N, 4.74. ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.17 (м, 1H, H-15), 7.16 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, H-17), 6.86 (м, 1H, H-16), 6.84 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, H-14), 6.62 (к,  $J = 1.4$  Гц, 1H, H-4), 5.47 (т,  $J = 1.3$  Гц, 1H, H-1), 3.88 (с, 3H, H-11), 3.77 (с, 3H, H-18), 3.60 (уш.с,  $W_{1/2} = 3.1$  Гц, 2H, H-10), 1.87 (д,  $J = 1.4$  Гц, , 3H, H-7), 1.04 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 157.70 (C-13), 153.06 (C-5), 149.32 (C-3), 141.61 (C-1), 130.88 (C-12), 128.96 (C-2), 128.23 (C-17), 126.96 (C-15), 120.10 (C-16), 112.31 (C-4), 110.15 (C-14), 61.62 (C-11), 55.13 (C-18), 38.77 (C-6), 29.97 (C-10), 26.88 (C-8,9), 18.88 (C-7).



**(E)-2-(4-метоксибензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (140e).**

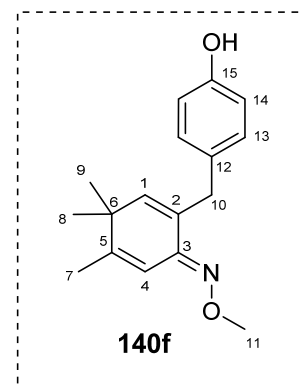
Выход: 61 мг, 39%. Желтое масло.  $R_f = 0.49$  (бензол). Вычислено ( $m/z$ ): 285.1723  $[M]^+$ ,  $(C_{18}H_{23}O_2N)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 285.1726. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2968, 2933, 2900, 1664, 1612, 1511,



1465, 1245, 1056, 889. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 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  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.14 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2Н, Н-13), 6.81 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2Н, Н-14), 6.60 (к,  $J$  = 1.3 Гц, 1Н, Н-4), 5.57 (т,  $J$  = 1.2 Гц, 1Н, Н-1), 3.88 (с, 3Н, Н-11), 3.78 (с, 3Н, Н-16), 3.54 (уш.с,  $W_{1/2}$ =2.9 Гц, 2Н, Н-10), 1.87 (д,  $J$  = 1.4 Гц, 3Н, Н-7), 1.08 (д,  $J$  = 2.1 Гц, 6Н, Н-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 157.67 (С-15), 152.91 (С-5), 148.97 (С-3), 141.88 (С-1), 130.78 (С-12), 130.18 (С-13), 127.61 (С-2), 113.39 (С-14), 112.42 (С-4), 61.63 (С-11), 55.08 (С-16), 35.05 (С-10), 29.97 (С-6), 26.97 (С-8,9), 18.79 (С-7).

**(*E*)-2-(4-гидроксибензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-он *O*-метил оксим (140f).** Белые кристаллы. Выход: 63 мг, 47%.  $R_f$  = 0.16 (толуол). Т.пл.

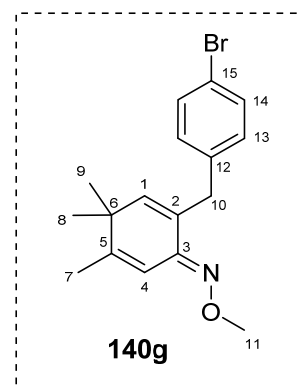
121.1°C. Вычислено ( $m/z$ ): 271.1567  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 271.1566. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3203, 2960, 2919, 1664, 1612, 1511, 1446, 1255, 1222, 1172, 1049, 1016, 902, 815. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 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  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.07 (д,  $J$  = 8.5 Гц, 1Н, Н-13), 6.72 (д,  $J$  = 8.5 Гц, 1Н, Н-14), 6.61 (к,  $J$  = 1.3 Гц, 1Н, Н-4), 5.57 (т,  $J$  = 1.2 Гц, 1Н, Н-1), 5.39



(уш.с,  $W_{1/2}$ =33 Гц, ArOH), 3.88 (с, 3Н, Н-11), 3.52 (уш.с,  $W_{1/2}$ =2.9 Гц, 2Н, Н-10), 1.87 (д,  $J$  = 1.4 Гц, 3Н, Н-7), 1.07 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.54 (С-15), 153.34 (С-5), 149.26 (С-3), 142.22 (С-1), 131.99 (С-2), 130.56 (С-12), 130.33 (С-13), 114.83 (С-14), 112.33 (С-4), 61.59 (С-11), 38.86 (С-6), 35.00 (С-10), 26.90 (С-8,9), 18.85 (С-7).

**(*E*)-2-(4-бромбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-он *O*-метил оксим (140g).**

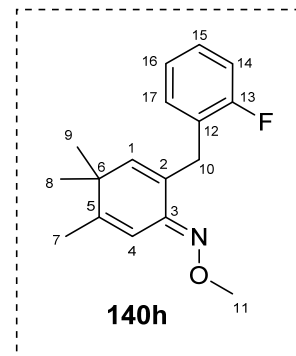
Выход: 46 мг, 29%. Белые кристаллы.  $R_f$  = 0.91 (бензол). Вычислено ( $m/z$ ): 333.0723  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ONBr})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 333.0720. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2960, 2929, 1486, 1469, 1380, 1056, 1014, 998, 894, 808, 499. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 204 (4.44), 210 (4.31), 264 (4.27). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.36 (д,  $J$  = 8.4 Гц, 2Н, Н-14), 7.10 (д,  $J$  = 8.3 Гц, 2Н, Н-13), 6.58 (к,  $J$  = 1.4 Гц, 1Н, Н-4), 5.60 (т,  $J$  = 1.2 Гц, 1Н, Н-1), 3.86 (с, 3Н, Н-11), 3.54 (уш.с,  $W_{1/2}$ =2.7 Гц, 2Н, Н-10), 1.87 (д,  $J$  = 1.4 Гц, 3Н, Н-7), 1.09 (с, 6Н, Н-8,9). В продукте есть



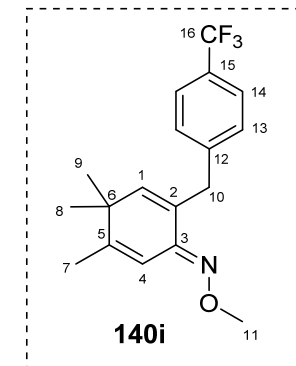
примесь 4,4'-дибромфенила  $\delta$ , м.д.: 7.54 (д) и 7.39 (д). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.11 (С-5), 148.64 (С-3), 142.30 (С-1), 139.21 (С-12), 129.95 (С-2), 130.95 (С-13 или С-14), 130.94 (С-14 или С-13), 119.39 (С-15), 112.24 (С-4), 61.70 (С-11), 38.90 (С-6), 35.54 (С-10), 26.94 (С-8,9), 18.89 (С-7). В продукте есть примесь 4,4'-дибромфенила  $\delta$ , м.д.: 138.74, 131.89, 128.38, 121.81.

**(E)-2-(2-фторбензил)-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (140h).**

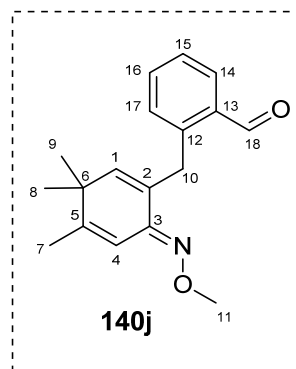
Выход: 77 мг, 57%. Желтое масло.  $R_f = 0.86$  (бензол). Вычислено ( $m/z$ ): 273.1523  $[M]^+$ ,  $(C_{17}H_{20}ONF)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 273.1519. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2964, 2935, 1490, 1454, 1230, 1056, 1016, 900, 755. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 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. Найдено (%): C, 75.69; H, 7.65; N, 4.80. ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.23 (ддд,  $J = 7.5, 7.5$  и  $1.8$  Гц, 1H, H-17), 7.15 (дддд,  $J = 8.1, 7.4, 5.2$  и  $1.8$  Гц, 1H, H-15), 7.02 (ддд,  $J = 7.5, 7.5$  и  $1.1$  Гц, 1H, H-16), 6.98 (ддд,  $J = 10.0, 8.1$  и  $1.1$  Гц, 1H, H-14), 6.60 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H, H-4), 5.58 (к,  $J = 1.3$  Гц, 1H, H-1), 3.88 (с, 3H, H-11), 3.63 (уш.с,  $W_{1/2} = 3.5$  Гц, 2H, H-10), 1.87 (д,  $J = 1.1$  Гц, 3H, H-7), 1.07 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.35 (д,  $^1J_{C-F} = 245.6$  Гц, C-13), 153.00 (C-5), 148.82 (C-3), 142.07 (C-1), 131.56 (д,  $^3J_{C-F} = 4.8$  Гц, C-17), 128.77 (C-2), 127.43 (д,  $^3J_{C-F} = 8.1$  Гц, C-15), 126.98 (д,  $^2J_{C-F} = 15.6$  Гц, C-12), 123.51 (д,  $^4J_{C-F} = 3.6$  Гц, C-16), 114.89 (д,  $^2J_{C-F} = 22.2$  Гц, C-14), 112.33 (C-4), 61.68 (C-11), 38.92 (C-6), 29.07 (д,  $^3J_{C-F} = 2.9$  Гц, C-10), 26.92 (C-8,9), 18.82 (C-7). ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 46.81 (м, 1F).



**(E)-4,4,5-триметил-2-(4-(трифторметил)бензил)циклогекса-2,5-диен-1-он O-метил оксим (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,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2966, 2939, 1326, 1160, 1120, 1068, 1054, 1020, 894. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 202 (4.09), 216 (4.02), 253 (3.99), 270 (4.06). Вычислено (%): C, 66.86; H, 6.23; N, 4.33. Найдено (%): C, 67.45; H, 6.65; N, 3.91. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.49 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H-14), 7.33 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, H-13), 6.58 (к,  $J = 1.3$  Гц, 1H, H-4), 5.65 (т,  $J = 1.0$  Гц, 1H, H-1), 3.85 (с, 3H, H-11), 3.64 (уш.с,  $W_{1/2} = 2.8$  Гц, 2H, H-10), 1.88 (д,  $J = 1.4$  Гц, 3H, H-7), 1.10 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.14 (C-5), 148.54 (C-3), 142.61 (C-1), 144.55 (к,  $^5J_{C-F} = 1.4$  Гц, C-12), 129.62 (C-2), 129.33 (C-13), 127.92 (к,  $^2J_{C-F} = 32.2$  Гц, C-15), 124.80 (к,  $^3J_{C-F} = 3.9$  Гц, C-14), 124.34 (к,  $^1J_{C-F} = 271$  Гц, C-16), 112.27 (C-4), 61.73 (C-11), 38.97 (C-6), 36.11 (C-10), 26.97 (C-8,9), 18.88 (C-7). ЯМР  $^{19}F$  (282 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 102.40 (с, 3F).

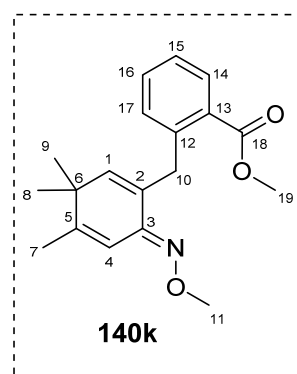


**(E)-2-((6-(метоксиимино)-3,3,4-триметилциклогекса-1,4-диен-1-ил)метил)бензальдегид (140j).** Выход: 49 мг, 35%. Желтое масло.  $R_f = 0.37$  (толуол). Вычислено ( $m/z$ ): 283.1567  $[M]^+$ ,  $(C_{18}H_{21}O_2N)^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 283.1566. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2964, 2935, 1693, 1598, 1463,

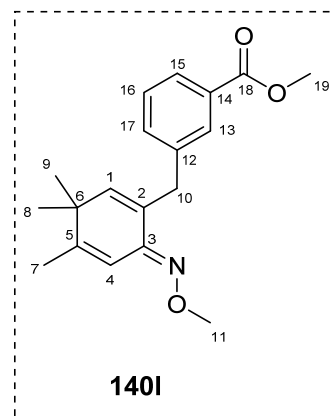


1440, 1286, 1209, 1054, 1016, 900, 759. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 209 (4.35), 251 (4.28), 275 (4.11). Вычислено (%): С, 76.29; Н, 7.47; N, 4.94. Найдено (%): С, 71.86; Н, 7.19; N, 3.96. ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 10.31 (с, 1Н, Н-18), 7.87 (д,  $J$  = 7.6 Гц, 1Н, Н-14), 7.48 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 1Н, Н-16), 7.34 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 1Н, Н-15), 7.29 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 1Н, Н-17), 6.59 (к,  $J$  = 1.4 Гц, 1Н, Н-4), 5.43 (т,  $J$  = 1.3 Гц, 1Н, Н-1), 3.99 (с, 2Н, Н-10), 3.85 (с, 3Н, Н-11), 1.86 (д,  $J$  = 1.4 Гц, 3Н, Н-7), 1.04 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 191.97 (С-18), 153.06 (С-3), 148.56 (С-5), 142.90 (С-1), 142.65 (С-12), 134.23 (С-13), 133.51 (С-16), 131.33 (С-14), 130.59 (С-2), 128.86 (С-15), 126.62 (С-17), 112.28 (С-4), 61.74 (С-11), 39.04 (С-6), 31.80 (С-10), 26.87 (С-8,9), 18.82 (С-7).

**Метил(*E*)-2-((6-(метоксиимино)-3,3,4-триметилциклогекса-1,4-диен-1-ил)метил)бензоат (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,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2937, 1724, 1434, 1263, 1128, 1079, 1054, 898. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 (4.49), 236 (4.14), 272 (4.14). Вычислено (%): С, 72.82; Н, 7.40; N, 4.47. Найдено (%): С, 72.98; Н, 7.83; N, 4.12. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.81 (дд,  $J$  = 7.7 и 1.5 Гц, 1Н, Н-14), 7.38 (ддд,  $J$  = 7.5, 7.5 и 1.5 Гц, 1Н, Н-16), 7.29-7.21 (м, 2Н, Н-15,17), 6.59 (к,  $J$  = 1.4 Гц, 1Н, Н-4), 5.38 (т,  $J$  = 1.4 Гц, 1Н, Н-1), 3.96 (уш.с,  $W_{1/2}$  = 3.0 Гц, 2Н, Н-10), 3.85 (с, 3Н, Н-11), 3.80 (с, 3Н, Н-19), 1.86 (д,  $J$  = 1.4 Гц, 3Н, Н-7), 1.03 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.37 (С-18), 152.97 (С-5), 148.88 (С-3), 141.55 (С-1), 140.86 (С-12), 131.46 (С-16), 131.39 (С-17), 130.71 (С-13), 130.23 (С-2), 130.09 (С-14), 125.83 (С-15), 112.21 (С-4), 61.59 (С-11), 51.75 (С-19), 38.79 (С-6), 33.99 (С-10), 26.83 (С-8,9), 18.85 (С-7).

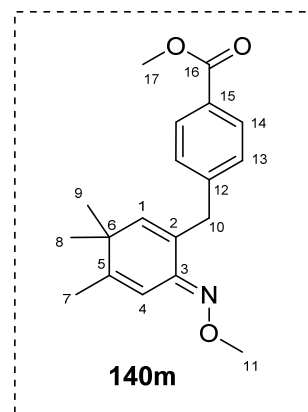


**Метил (*E*)-3-((6-(метоксиимино)-3,3,4-триметилциклогекса-1,4-диен-1-ил)метил)бензоат (140l).** Выход: 61 мг, 39%. Желтое масло.  $R_f$  = 0.44 (толуол). Вычислено ( $m/z$ ): 313.1673  $[\text{M}]^+$ ,  $(\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N})^+$ . Найдено ( $m/z$ ): 313.1677. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 2942, 1724, 1434, 1282, 1199, 1106, 1054, 900, 757, 730. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202 (4.50), 237 (4.22), 271 (4.11). Вычислено (%): С, 72.82; Н, 7.40; N, 4.47. Найдено (%): С, 73.61; Н, 8.03; N, 4.51. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.94 (дд,  $J$  = 1.4 и 1.4 Гц, 1Н, Н-13), 7.84 (ддд,  $J$  = 7.8, 1.4 и 1.4 Гц, 1Н, Н-15), 7.42 (ддд,  $J$  = 7.7, 1.4 и 1.4 Гц, 1Н, Н-17), 7.31 (дд,  $J$  = 7.7 и 7.7 Гц, 1Н, Н-16), 6.57 (к,  $J$  = 1.3 Гц, 1Н, Н-4), 5.63 (с, 1Н, Н-1), 3.88 (с, 3Н, Н-11), 3.86 (с, 3Н, Н-19), 3.63 (уш.с,  $W_{1/2}$  = 3.2 Гц, 2Н, Н-10), 1.86 (д,  $J$  = 1.3 Гц, 3Н, Н-7), 1.08 (с, 6Н, Н-8,9). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.25 (С-18), 153.07 (С-5), 148.55 (С-3), 142.38 (С-1), 140.61



(C-12), 133.79, (C-17), 130.40 (C-13), 129.95 (C-2), 129.66 (C-14), 127.89 (C-16) 126.95 (C-15), 112.23 (C-4), 61.69 (C-11), 51.89 (C-19), 38.91 (C-6), 35.97 (C-10), 26.94 (C-8,9), 18.87 (C-7).

**Метил (E)-4-((6-(метоксиимино)-3,3,4-триметилциклогекса-1,4-диен-1-ил)метил)бензоат (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,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2964, 2937, 1722, 1610, 1434, 1278, 1178, 1106, 1056, 1020, 900. УФ ( $c$   $1.0 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 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,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.92 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H-14), 7.28 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H-13), 6.57 (к,  $J = 1.4$  Гц, 1H, H-4), 5.61 (т,  $J = 1.1$  Гц, 1H, H-1), 3.87 (с, 3H, H-11), 3.84 (с, 3H, H-17), 3.63 (уш.с,  $W_{1/2} = 3.0$  Гц, 2H, H-10), 1.87 (д,  $J = 1.4$  Гц, 3H, H-7), 1.08 (с, 6H, H-8,9). ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.13 (C-18), 153.08 (C-5), 148.56 (C-3), 145.94 (C-12), 142.52 (C-1), 129.67 (C-2), 129.23 (C-14), 129.12 (C-13), 127.55 (C-15), 112.22 (C-4), 61.68 (C-11), 51.83 (C-19), 38.92 (C-6), 36.18 (C-10), 26.93 (C-8,9), 18.87 (C-7).



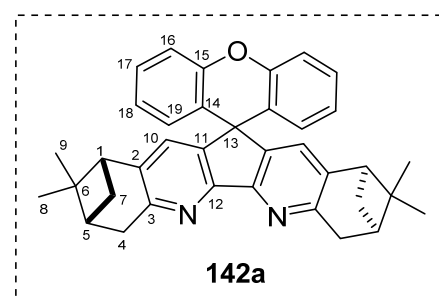
## 3.4 Синтез хиральных спиро-дипинодифлуоренов

Соединение **141** было предоставлено Васильевым Е.С.

### 3.4.1 Общая методика синтеза соединений **142a-e**

В ампулу добавили диазафлуоренон **141** (50 мг, 0.13 ммоль), соответствующий фенол или нафтол (0.65 ммоль), 1-бromo-4-хлорбензола (500 мг) и  $CF_3SO_3H$  (0.12 мл, 1.3 ммоль). Перемешивали 5 часов при нагревании ( $85^\circ C$ ) в атмосфере воздуха (вещества **142a-d**) или в запаянной ампуле (вещество **142e**). Реакцию контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охладили до комнатной температуры, медленно добавили 5%-й водный раствор гидроксида калия и экстрагировали  $CH_2Cl_2$ , осушали над  $Na_2SO_4$ , упарили. Продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: этилацетат: хлористый метилен = 3:1:1).

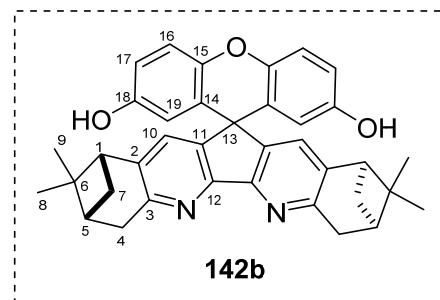
**(1'R,3'R,8'R,10'R)-2',2',9',9'-тетраметил-1',2',3',4',7',8',9',10'-октагидроспиро[ксантен-9,12'-[1,3:8,10]диметаноциклопента[2,1-b:3,4-b']дихинолин] (142a).** Выход: 22 мг, 18%. Белые кристаллы.  $R_f = 0.57$  (петролейный эфир:EtOAc: $CH_2Cl_2$  8:1:1).  $[\alpha]_{589}^{27} - 68$  ( $c$  0.576,  $CHCl_3$ ). Т. пл.  $151.4^\circ C$  (хлороформ). ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3434, 2923, 1479, 1444, 1394, 1284, 1245, 754. УФ ( $c$   $1.00 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $lg \epsilon$ ) = 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  $[M]^+$ ,  $(C_{37}H_{34}N_2O)^+$ . 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.  $3C_{37}H_{34}N_2O \cdot CHCl_3 \cdot 4H_2O$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 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.  $H_2O$ ), 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  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , 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),  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 523  $[M+H]^+$  (40), 522  $[M]^+$  (100), 507 (33), 479 (19), 435 (9).

**(1'*R*,3'*R*,8'*R*,10'*R*)-2',2',9',9'-тетраметил-1',2',3',4',7',8',9',10'-октагидроспиро[ксантен-9,12'-[1,3:8,10]диметаноциклопента[2,1-*b*:3,4-**

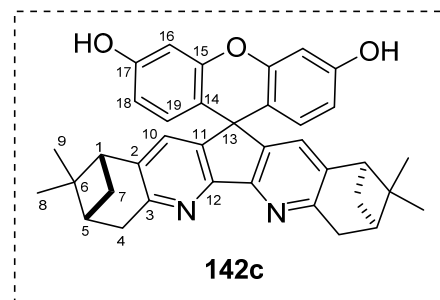
***b'*]дихинолин]-2,7-диол (142b).** Выход: 48 мг, 66%. Белые кристаллы.  $R_f = 0.51$  (петролейный эфир:EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6:2:2).  $[\alpha]_{589}^{27} - 80$  (с 0.576, MeOH). ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3378, 3278 (ОН), 2923, 1479, 1394, 1267, 1201, 800. УФ (с  $4.80 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 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  $[M]^+$ ,  $(C_{37}H_{34}N_2O_3)^+$ . 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.  $3C_{37}H_{34}N_2O_3 \cdot 2CHCl_3 \cdot H_2O$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, Ацетон- $d_6$ ,  $\delta$ , 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-ОН), 8.01 (с, сольватн.  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, Ацетон- $d_6$ ,  $\delta$ , 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).

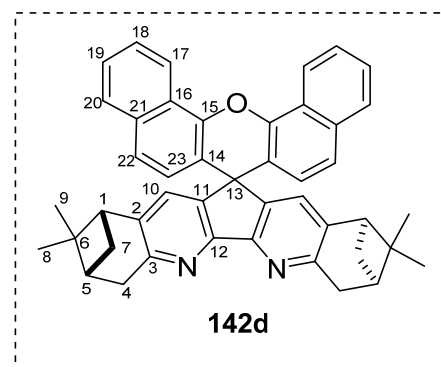
**(1'*R*,3'*R*,8'*R*,10'*R*)-2',2',9',9'-тетраметил-1',2',3',4',7',8',9',10'-октагидроспиро[ксантен-9,12'-[1,3:8,10]диметаноциклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин]-3,6-диол (142c).** Выход: 51 мг, 71%. Белые кристаллы.  $R_f = 0.48$  (петролейный эфир:EtOAc 7:3).  $[\alpha]_{589}^{24} - 61$  (с 0.256, MeOH). Т. пл. 308.6 °С (хлороформ). ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3378, 3278 (ОН), 2925, 1612, 1500, 1454, 1396, 1247, 1162, 1101, 991, 754. УФ (с  $1 \times 10^{-4}$  М в MeOH):  $\lambda_{max}$  (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  $[M]^+$ ,  $(C_{37}H_{34}N_2O_3)^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 554.2564. Найдено (%): C 65.20, H 5.44, N 3.92.  $2C_{37}H_{34}N_2O_3 \cdot 2CHCl_3 \cdot 3H_2O$ . Вычислено (%): C 65.10, H 5.46, N 4.00. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , 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- $d_6$ ),  $\delta$ , 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).



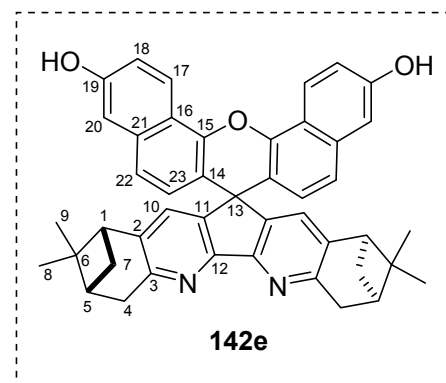
**(1'*R*,3'*R*,8'*R*,10'*R*)-2',2',9',9'-тетраметил-1',2',3',4',7',8',9',10'-октагидроспиро[дибензо[с,н]ксантен-7,12'-[1,3:8,10]диметаноциклопентан[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин] (142d).**

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 °С (хлороформ). Найдено,  $m/z$ : 622.2978  $[M]^+$ ,  $(C_{45}H_{38}N_2O)^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 622.2979. ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3428, 2921, 1567, 1396, 1365, 1245, 1209, 1103, 794, 773. УФ (с  $1.00 \times 10^{-4}$  М в EtOH):  $\lambda_{max}$  (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 (%): C 85.39, H 6.13, N 4.47. Вычислено (%): C 86.78, H 6.15, N 4.50. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.59 (6H, с, H-8); 1.25 (2H, д,  $J = 9.2$ , *pro-R*-H-7); 1.29 (с, 6H, H-9); 1.91 (уш.с. сольватн.  $H_2O$ ), 2.34 (2H, дддд,  $J = 6.1, 5.9, 3.2$  и  $2.8$ , H-5); 2.54 (2H, дд,  $J = 5.6$ , H-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,  $J = 8.6$ , H-23); 6.98 (2H, с, H-10); 7.30 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-18); 7.55 (2H, ддд,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$ , H-19); 7.69 (2H, ддд,  $J = 8.2, 6.9, 1.1$ , H-22); 7.76 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-20); 8.74 (2H, д,  $J = 8.3$ , H-17). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.03 (C-8); 25.89 (C-9); 31.81 (C-4); 36.78 (C-7); 39.35 (C-6); 40.02 (C-1); 47.03 (C-5); 49.71 (C-13); 116.53 (C-14); 121.53 (C-22); 123.20 (C-16); 124.45 (C-17); 125.05 (C-19); 126.27 (C-23); 126.71 (C-18); 127.55 (C-20); 130.43 (C-11); 133.52 (C-21); 142.22 (C-10); 146.19 (C-2); 147.31 (C-15); 155.07 (C-3); 158.24 (C-12).



**(1'*R*,3'*R*,8'*R*,10'*R*)-2',2',9',9'-тетраметил-1',2',3',4',7',8',9',10'-октагидроспиро[дибензо[с,н]ксантен-7,12'-[1,3:8,10]диметаноциклопента[2,1-*b*:3,4-*b'*]дихинолин]-3,11-диол**

**(142e).** Выход: 8 мг, 10%. Кристаллы кремового цвета.  $R_f = 0.49$  (петролейный эфир:EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6:2:2).  $[\alpha]_{589}^{25} - 87$  ( $c$  0.187, EtOH). Найдено,  $m/z$ : 654.2872  $[M]^+$ , (C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>. Вычислено,  $m/z$ : 654.2877. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3370, 2970, 2920, 2869, 2230, 1890, 1640, 1594, 1555, 1478, 1470, 1425, 1395, 1258, 1215, 1186, 1070, 1100, 930, 860, 820, 798. УФ спектр ( $c$  1.00×10<sup>-4</sup> М в CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 238 (4.84), 285 (4.42), 331 (4.42), 339 (4.45), 346 (4.80). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>:Py-*d*<sub>5</sub> 3:1),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.59 (3H, с, H8(9)); 1.21 (1H, д,  $J$  = 9.0, *pro-R*-H-7); 1.26 (3H, с, H-8(9)); 2.31 (2H, м, H-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, H-1); 3.39 (2H, с, H-4); 4.65 (ш, сольватн.,  $W_{1/2}$  = 200 Гц H<sub>2</sub>O); 6.42 (1H, д,  $J$  = 8.7, H-23); 7.04 (1H, с, H-10); 7.11 (1H, д,  $J$  = 8.7, H-22); 7.25 (1H, д,  $J$  = 2.2, H-20); 7.52 (дд, 1H,  $J$  = 9.0, 2.2, H-18); 8.76 (1H, д,  $J$  = 9.0, H-17); 11.82 (ш.  $W_{1/2}$  = 180 Гц, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>:Py-*d*<sub>5</sub> 3:1),  $\delta$ , м.д.: 21.35 (C-8(9)); 26.22 (C-8(9)); 32.27 (C-4); 37.31 (C-7); 39.65 (C-6); 40.40 (C-1); 47.28 (C-5); 49.97 (C-13); 110.15 (C-20); 113.88 (C-14); 119.31 (C-16); 119.52 (C-22 или C-18); 122.29 (C-22 или C-18); 123.78 (C-17); 125.80 (C-23); 130.96 (C-10); 142.55 (C-2); 147.02 (C-11 или C-21); 148.21 (C-15); 155.71 (C-12); 157.71 (C-19); 158.25 (C-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 пинопиридинов – нопинан аннелированных пиридинов и пиразолопиридинов – с использованием оксима пинокарвона в качестве исходного соединения. Синтезировано 29 новых пинопиридинов, структура которых доказана с использованием комплекса физико-химических методов (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , масс-спектрометрия, РСА, УФ- и ИК-спектроскопия, элементный анализ, поляриметрия).
2. Обнаружено, что конденсация оксима пинокарвона с 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминами как при конвекционном, так и микроволновом нагреве приводит к образованию хиральных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, при этом потери оптической активности не происходит и энантиомерная чистота продуктов конденсации определяется оптической чистотой исходного соединения.
3. Показано, что синтезированные пиразоло[3,4-*b*]пиридины являются перспективными хиральными лигандами для координационной химии.
4. Изучена возможность использования реакции С-Н активации оксима пинокарвона с алкинами в присутствии катализатора Уилкинсона и показано, что по этой реакции можно получать некоторые пинопиридины ряда замещенных 5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолинов.
5. Разработана новая каталитическая система на основе палладиевого катализатора ( $\text{PdCl}_2/\text{AgNO}_3/\text{MeCN}$ ) для синтеза пинопиридинов ряда замещенных 5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолинов из оксима пинокарвона и алкенов.
6. 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 необычной перегруппировки, ключевой стадией которой является внедрение палладия по связи C1-C7 пинанового фрагмента.
7. Путем конденсации дипинодиазафлуоренона с ароматическими 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 сокращений

ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДМФА – диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ТГФ – тетрагидрофуран

НМП – N-метилпирролидон

СВЧ (MW) – сверхвысокочастотное излучение

СЭМ – сканирующий электронный микроскоп

EDX – энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия

РСА - рентгеноструктурный анализ

DFT – теория функционала плотности

ТБАБ – тетрабутиламмоний бромид

DABCO – диазобикаклооктан

DBU (ДБУ) – диазобикаклоундецен

BIAN – бис(имино)аценафтен

TBS – *трет*-бутилсилильная группа

## Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. Ustimenko, Y.P., Vasilyev, E.S., Bizyaev, S.N., Rybalova, T. V, Tkachev, A. V. Synthesis of chiral spirodiazfluorenes // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56. – N. 11. – P. 1429–1433.
4. 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 (–)- $\alpha$ -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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
  12. Petrov, A.A., Emelina, E.E., Selivanov, S.I.  $\alpha$ -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.
  13. 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.
  14. Takahashi, M., Nagaoka, H., Inoue, K. from 6-Aminouracils and Trifluoromethylated Pyrazolo [ 3 , 4- b ] - pyridines from 5-Aminopyrazoles. – 2004. – P. 11–16.
  15. Nam, N.L., Grandberg, I.I., Sorokin, V.I. Condensation of 1-Substituted 5-Aminopyrazoles with  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2003. – V. 39. – N. 7. – P. 937–942.
  16. Rivkin, A., Adams, B. Solvent-free microwave synthesis of 4-hydroxy-3-phenylquinolin-2(1H)-ones and variants using activated arylmalonates // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – N. 14. – P. 2395–2398.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Zhang, X., Li, X., Fan, X., Wang, X., Wang, J., Qu, G. ChemInform Abstract: Controllable Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]pyridines or Substituted Malononitrile Derivatives Through Multi-Component Reactions in Ionic Liquid. – 2009. – V. 40. – N. 40. – P. 382–388.
  21. Dzvinchuk, I.B. Synthesis of 5-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-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.
  22. 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.
23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Quiroga, J., Trilleras, J., Sanchez, A.I., Insuasty, B., Abonia, R., Nogueras, M., Cobo, J. ChemInform Abstract: Regioselective Three-Component Synthesis of Indolylpyrazolo[3,4-b]pyridines Induced by Microwave and under Solvent-Free Conditions. – 2009. – V. 40. – N. 50. – P. 381–383.
  27. Hao, Y., Xu, X.-P., Chen, T., Zhao, L.-L., Ji, S.-J. Multicomponent approaches to 8-carboxylnaphthyl-functionalized pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – N. 4. – P. 724–728.
  28. Parthasarathy, K., Jeganmohan, M., Cheng, C.-H. Rhodium-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives from  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketoximes and Alkynes // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – N. 2. – P. 325–328.
  29. 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.
  30. Hyster, T.K., Rovis, T. Pyridine synthesis from oximes and alkynes via rhodium(III) catalysis: Cp\* and Cpt provide complementary selectivity // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – N. 43. – P. 11846–11848.
  31. 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.
  32. Too, P.C., Noji, T., Lim, Y.J., Li, X., Chiba, S. ChemInform Abstract: Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of Pyridines from  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketoximes and Internal Alkynes. – 2012. – V. 43. – N. 15.
  33. Neely, J.M., Rovis, T. Rh(III)-Catalyzed Regioselective Synthesis of Pyridines from Alkenes and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Oxime Esters // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – N. 1. – P. 66–69.
  34. 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.
35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Sun, B., Yoshino, T., Kanai, M., Matsunaga, S. Cp\*CoIII 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.
  41. Wang, H., Koeller, J., Liu, W., Ackermann, L. Cobalt(III)-Catalyzed C≡H/N≡O Functionalizations: Isohypsic Access to Isoquinolines // *Chem. – A Eur. J.* – 2015. – V. 21. – N. 44. – P. 15525–15528.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Thangthong, A., Prachumrak, N., Namuangruk, S., Jungsuttiwong, S., Keawin, T., Sudyoosuk, T., Promarak, V. Synthesis, Properties and Applications of Biphenyl Functionalized 9,9-Bis(4-diphenylaminophenyl)fluorenes as Bifunctional Materials for Organic Electroluminescent Devices // *European J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – N. 27. – P. 5263–5274.

45. Kim, K., Inagaki, Y., Kanehashi, S., Ogino, K. Incorporation of benzothiadiazole moiety at junction of polyfluorene–polytriarylamine block copolymer for effective color tuning in organic light emitting diode // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2017. – V. 134. – N. 41. – P. 1–9.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Saragi, T.P.I., Londenbergh, 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.
50. 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 Al<sup>3+</sup> ions fluorescence turn-on sensors // *Synth. Met.* – 2016. – V. 217. – P. 37–42.
51. Li, H., Wang, J., Zhang, S., Gong, C., Wang, F. A novel off-on fluorescent chemosensor for Al<sup>3+</sup> derived from a 4,5-diazafluorene Schiff base derivative // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8. – N. 56. – P. 31889–31894.
52. Li, H., Zhang, S., Gong, C., Liang, Y., Qi, Z., Li, Y. Novel high T<sub>g</sub>, organosoluble poly(ether imide)s containing 4,5-diazafluorene unit: Synthesis and characterization // *Eur. Polym. J.* – 2014. – V. 54. – N. 1. – P. 128–137.
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Thierry, 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.
60. 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.
61. 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.
62. von Zelewsky, A., Mamula, O. The bright future of stereoselective synthesis of co-ordination compounds // *J. Chem. Soc. {,} Dalt. Trans.* – 2000. – N. 3. – P. 219–231.
63. 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.
64. 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.
65. Malkov, A. V., Stewart-Liddon, A.J.P., Teplý, F., Kober, 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.
66. 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 C<sub>2</sub> symmetric ligand. – 2002. – N. 14. – P. 1522–1523.



67. 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.
68. Bünzli, J.-C.G., Eliseeva, S. V. Intriguing aspects of lanthanide luminescence // *Chem. Sci.* – 2013. – V. 4. – N. 5. – P. 1939–1949.
69. 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.
70. 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.
71. Chibiryayev, A.M., De Kimpe, N., Tkachev, A. V. Michael addition of ethyl acetoacetate to  $\alpha,\beta$ -unsaturated oximes in the presence of FeCl<sub>3</sub>: a novel synthetic route to substituted nicotinic acid derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – N. 41. – P. 8011–8013.
72. 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<sub>3</sub> and CuCl<sub>2</sub> // *Synth. Commun.* – 2014. – V. 44. – N. 12. – P. 1817–1824.
73. Vasilyev, E.S., Bagryanskaya, I.Y., Tkachev, A. V. Syntheses of chiral nopinane-annulated pyridines of C<sub>2</sub> and D<sub>2</sub>-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.
74. Moir, J. XII.-Cyanohydroxypyridine derivatives from diacetonitrile. New derivatives of  $\psi$ -lutidostyryl // *J. chem. Soc. Trans.* – 1902. – V. 81. – P. 100–117.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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-e] pyridin-5(1H)-one derivatives under microwave irradiation in water // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 47. – N. 6. – P. 1283–1286.
  79. 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.
  80. 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.
  81. Nikitin, N. Cyclodextrins and their inclusion complexes (review) // *Probl. Biol. Med. pharmaceutical Chem.* – 2015. – V. 18. – P. 3.
  82. J.D. Connelly, R.A.H. Dictionary of Terpenoids. – 1991. 2156 p.
  83. 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.
  84. Tanielyan, S., Biunno, N., Bhagat, R., Augustine, R. Anchored Wilkinson Catalyst: Hydrogenation of  $\beta$  Pinene // *Top. Catal.* – 2014. – V. 57. – N. 17–20. – P. 1564–1569.
  85. 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.
  86. Gowda, N.B., Rao, G.K., Ramakrishna, R.A. A chemoselective deoxygenation of N-oxides by sodium borohydride–Raney nickel in water // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – N. 43. – P. 5690–5693.
  87. Kokatla, H.P., Thomson, P.F., Bae, S., Doddi, V.R., Lakshman, M.K. Reduction of Amine N-Oxides by Diboron Reagents // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – N. 19. – P. 7842–7848.
  88. Pazderski, L., Pawlak, T., Sitkowski, J., Kozerski, L., Szłyk, E. Structural correlations for  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR coordination shifts in Au(III), Pd(II) and Pt(II) chloride complexes with lutidines and collidine // *Magn. Reson. Chem.* – 2010. – V. 48. – N. 6. – P. 417–426.
  89. 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.
  90. 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.
  91. 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.
92. 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.
  93. 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.
  94. 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.
  95. 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.
  96. Zheng, Y.L., Xiao, L., Xie, Q., Shao, L.M. Palladium-Catalyzed Synthesis of  $\beta,\beta$ -Diaryl  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones // *Synth.* – 2019. – V. 51. – N. 6. – P. 1455–1465.
  97. 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  $\text{Hg}^{2+}$  in an aqueous solution // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – N. 16. – P. 8312–8319.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. Vasilyev, E.S., Bizyaev, S.N., Komarov, V.Y., Gatilov, Y. V, Tkachev, A. V. Chiral C<sub>2</sub>-Symmetric Diimines with 4,5-Diazafluorene Units. – 2019. – P. 1–14.
  102. 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- $\pi$ -A type fluorescent dyes // *Chinese Chem. Lett.* – 2019. – V. 30. – N. 4. – P. 839–846.
  103. Tkachev, A. V. Nitrosochlorination of terpenic compounds // *Russ. Khim. Zh. (Mendeleev Chem. Journal).* – 1998. – V. XLII. – P. 42–66.
  104. Gallaher, K. L.; Lukco, D. and Grasselli, J.G. Investigations of the assignment of the 2190  $\text{cm}^{-1}$  infrared band in polyfumaronitrile // *Can. J. Chem.* – 1985. – V. 63. – N. 7. – P. 1960–1966.

105. 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. – 2011. – V. 41. – N. 6. – P. 925–938.