

ИССЛЕДОВАНИЕ *N*-АРИЛИРОВАНИЯ АДАМАНТАНСОДЕРЖАЩИХ АМИНОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ЧАНА–ЛАМА

© 2023 г. Д. С. Кулюхина^а, А. С. Малышева^а, А. Д. Аверин^{а, *}, Е. Н. Савельев^б,
Б. С. Орлинсон^б, И. А. Новаков^б, И. П. Белецкая^а

^а ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

^б ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

*e-mail: alexaveron@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.10.2023 г.

После доработки 07.11.2023 г.

Принята к публикации 09.11.2023 г.

Проведена оптимизация условий реакции Чана–Лама для получения *N*-арилпроизводных адамантансодержащих аминов. В найденных условиях [2 экв *n*-толилборной кислотой, 2 экв ДБУ, 0.1 М раствор амина в MeCN, 20 мол % ацетата меди (II), 25°C, 24 ч] осуществлены реакции с рядом адамантансодержащих аминов и диаминов, отличающихся пространственным окружением первичной аминогруппы. Наблюдалась сильная зависимость реакционной способности аминов от их строения, максимальный выход целевых продуктов составил 74% в случае моноаминов и 66% в случае диаминов.

Ключевые слова: аминирование по Чану–Ламу, *n*-толилборная кислота, адамантан, амины, наночастицы меди

DOI: 10.31857/S0514749223120078, **EDN:** OEPZZK

ВВЕДЕНИЕ

Появление метода создания связи C(*sp*²)-N, предложенного независимо Chan [1] и Lam [2] и основанного на взаимодействии аминов с арилборными кислотами при катализе Cu(II), является важным достижением современной химии. В последнее десятилетие наблюдается мощное развитие данного направления в *N*-(гетеро)арилровании аминов, свидетельством чему является три серьезных обзора, опубликованных в последние несколько лет [3–5]. Реакция Чана–Лама использует доступный ацетат или другие соли двухвалентной меди, слабые основания, дешевые растворители, проходит при комнатной температуре, не нуждается в инертной атмосфере и дополнительных лигандах. Данный метод, благодаря своей простоте, нашел широкое применение в синтезе, а благодаря усилиям многих исследовательских

групп, были определены условия для эффективно-го получения соединений с различными связями C(*sp*²)-Nu с использованием каталитических комплексов меди. Несмотря на разнообразие борорганических соединений и аминов, вступающих в реакцию Чана–Лама, следует подчеркнуть, что наиболее часто реакции проводят между арилборными кислотами и их аналогами (арилборпинаколатами, арилбортрифторидами), а в качестве аминов чаще всего используют первичные ароматические амины – анилин и его производные, а также NH-гетероциклические амины. Соответственно, существует множество методик, успех применения которых зависит от природы используемых реагентов [6–8].

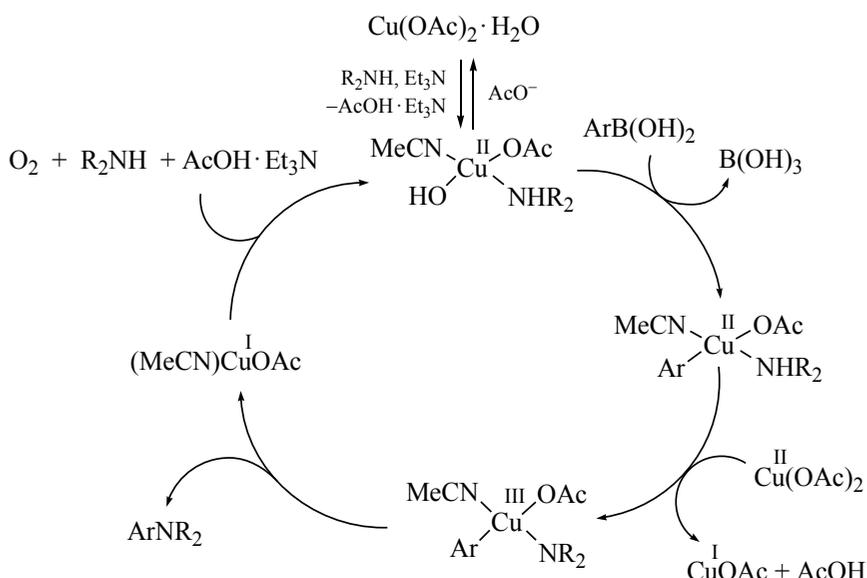
В отличие от других каталитических методов образования связи C(*sp*²)-N, которые основаны на каталитическом взаимодействии нуклеофиль-

ного и электрофильного реагентов, в реакции Чана–Лама оба реагента являются нуклеофилами. В связи с этим ее механизм до сих пор остается дискуссионным, как, например, предложенное Stahl образование соединений Cu(III) за счет диспропорционирования органической соли меди [9], не имеющее прочных экспериментальных доказательств. В значительной степени в объяснении механизма данной реакции продвинулся Watson с сотр. [10] На примере модельных реакций 4-бифенилборной кислоты с морфолином и пиперидином в присутствии стехиометрического количества ацетата меди (II) и триэтиламина в качестве основания был предложен каталитический цикл (схема 1). Однако и в этом варианте имеются вызывающие вопросы стадия, представляющая собой взаимодействие двух соединений двухвалентной меди с образованием производных Cu(I) и Cu(III).

Также большой вклад в изучение механизма реакции внес Schaper с сотр., в результате тщательных кинетических экспериментов предложены каталитические циклы с участием сульфonato-дикетиминовых и иминоарилсульфонатных комплексов Cu(II) [11, 12]. Поскольку природа амина может оказывать существенное влияние на эффективность осуществления процесса, простота метода, таким образом, столкнулась не только со сложностью изучения и понимания механизма, но и сильной зависимостью результатов реакции от харак-

тера реагентов, а также природы медного катализатора и его концентрации, окислителя, растворителя, основания, добавок, присутствия воды и даже температуры. Подавляющее большинство описанных примеров использования реакции Чана–Лама касаются применения ароматических и гетероароматических аминов, а также NH-гетероциклов, характеризующихся пониженной основностью атома азота. Так, с помощью реакции Чана–Лама получено много лекарственных препаратов, таких как ингибитор сукцинат-цитохромной С редуктазы [13], ингибиторы 4-гидроксилазы ретиноевой кислоты (CYP26) [14], агонисты β 3-адренергических рецепторов [15], ингибиторы MEK киназы [16], селективные агонисты FPR [17]. Выходы полученных соединений иногда весьма невелики, вплоть до нескольких процентов, и реакции зачастую проводятся в стехиометрическом варианте [18]. Реже встречаются примеры использования данного процесса с первичными алифатическими аминами, в основном также для создания лекарственных препаратов. Так, Judd с соавт. синтезировали противораковые препараты – ингибиторы изопренилцистеин карбоксил метилтрансферазы арилированием 3-аминопропильного заместителя в тетрагидропиранине [19]. В другой работе в целях создания аналога ингибитора P13K β/δ по реакции Чана–Лама вводили 3,4,5-трифторфенильный заместитель к более пространственно затрудненной

Схема 1



аминогруппе в функциональнозамещенном хромен-4-оне [20]. Сообщается о создании серии ингибиторов бромодоменов ВЕТ-семейства белков с использованием арилирования 4-аминотетрагидрохинолиновых производных замещенными фенилборными кислотами [21]. Во всех описанных случаях авторы использовали стехиометрические количества ацетата меди (II) (1–1.5 экв), реакции проводили в дихлорметане или дихлорэтане в присутствии органических оснований – триэтиламина, диизопропиламина, пиридина. Отметим, что в целом выходы целевых соединений довольно умеренные и не превышают 50%. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения реакции Чана–Лама с использованием первичных алифатических аминов.

Выбор адамантансодержащих аминов с первичной аминогруппой в нашей работе связан, с одной стороны, с высокой и разнообразной биологической активностью данных веществ, а в особенности – гетеро(ароматических) соединений, содержащих в своем составе адамантановый фрагмент [22–31]. С другой стороны, этот выбор объясняется и возможностью варьировать в широких пределах реакцию способность аминогруппы за счет изменения ее пространственного окружения, что важно для исследования успешного применения тех или иных каталитических методик. В настоящей работе предпринято исследование реакции Чана–Лама на примере модельной *n*-толилборной кислоты с рядом адамантансодержащих аминов и диаминов, отличающихся пространственным окружением первичной аминогруппы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Недавно проведенное нами исследование *N,N'*-диариллирования линейных диаминов и оксидиаминов [32] в ходе оптимизации условий показало, что при использовании каталитических количеств

ацетата меди (II) среди растворителей наилучшим образом зарекомендовал себя ацетонитрил (сравнимые по диэлектрической проницаемости ДМФА, ДМСО показали несколько худшие результаты), а в качестве основания наиболее успешным оказался 1,8-дизабициклоундец-7-ен (ДБУ), при этом триэтиламин и диизопропиламин продемонстрировали меньшую активность. Исходя из этих данных, мы изучили условия для взаимодействия модельного 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой в присутствии стандартного ацетата меди (II) (схема 2, табл. 1). Реакции проводили при комнатной температуре в течение 24 ч в присутствии ДБУ или триэтиламина в закрытых колбах достаточного объема (из расчета 50 мл на 0.1 ммоль амина), чтобы обеспечить необходимое количество кислорода воздуха.

В ходе экспериментов было показано, что в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 мол %) и концентрации амина 0.1 М выход соединения **2** возрастает при увеличении избытка кислоты и избытка основания ДБУ (табл. 1, оп. 1–7), при этом наилучший выход при использовании двукратного количества основания (64%) был достигнут при использовании 4 экв кислоты (табл. 1, оп. 5). При разбавлении реакционной смеси выход заметно падает (табл. 1, оп. 4). Использование 4 экв ДБУ позволило поднять выход продукта арилирования до 75% в присутствии 1.2 экв *n*-толилборной кислоты (табл. 1, оп. 6) и до 86% при использовании 2 экв кислоты (табл. 1, оп. 7). В случае использования триэтиламина в качестве основания наилучший выход (65%) получен при использовании 4 экв кислоты и 2 экв триэтиламина (табл. 1, оп. 10), что сопоставимо с результатами, полученными в присутствии ДБУ (табл. 1, оп. 5). Использование 4 экв *n*-толилборной кислоты и 4 экв триэтиламина не привело к увеличению выхода продукта **2** (табл. 1, оп. 11).

Схема 2

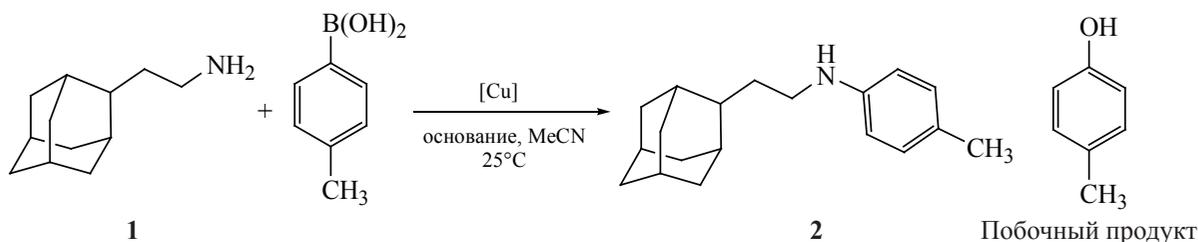


Таблица 1. Взаимодействие 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой в присутствии Cu(OAc)₂·H₂O (20 мол %) в MeCN (*C* = 0.1 М) при 25°C

№	<i>n</i> -Толлилборная кислота, экв	Основание, экв	Выход 2 (выход <i>n</i> -крезола), %
1	1.2	ДБУ, 2 экв	50 (14)
2	1.5	ДБУ, 2 экв	54 (16)
3	2	ДБУ, 2 экв	60 (14)
4 ^a	2	ДБУ, 2 экв	43 (9)
5	4	ДБУ, 2 экв	64 (15)
6	1.2	ДБУ, 4 экв	75
7	2	ДБУ, 4 экв	86
8	2	Et ₃ N, 2 экв	47
9	2	Et ₃ N, 4 экв	28
10	4	Et ₃ N, 2 экв	65 (9)
11	4	Et ₃ N, 4 экв	58 (8)

^a Использовали более разбавленный раствор (*C* = 0.05 М)

Наши недавние исследования Cu-катализируемого аминирования (гетеро)арилгалогенидов показали неожиданно высокую эффективность свободных наночастиц меди (CuNPs) достаточно крупного размера [33–35]. В связи с этим в качестве катализатора реакции Чана–Лама также были изучены наночастицы меди различного среднего размера (25, 70 и 85 нм), а также оксиды меди (I) и (II) в виде порошков. Оказалось, что наночастицы меди (CuNPs 25 нм) обеспечивают 59% выход при использовании 2 экв *n*-толилборной кислоты и 4 экв ДБУ (табл. 2, оп. 1), а при использо-

вании других соотношений кислоты и основания выходы уменьшаются (табл. 2, оп. 2, 3), при этом в присутствии триэтиламина реакция не идет (табл. 2, оп. 4). Показана возможность катализа и наночастицами большего размера (табл. 2, оп. 5, 6). Проведение реакции Чана–Лама в присутствии наночастиц Cu(0) связано, несомненно, с их достаточно легким окислением кислородом воздуха в присутствии растворителя и основания, хотя в твердом состоянии они гораздо медленнее окисляются на воздухе. Можно предположить участие ДБУ в качестве лиганда для растворенных частиц

Таблица 2. Взаимодействие 2-(1-адамантил)этиламина (**1**) с *n*-толилборной кислотой в присутствии соединений меди (20 мол %) в MeCN (*C* = 0.1 М) при 25°C

№	<i>n</i> -Толлилборная кислота, экв	Основание, экв.	Катализатор	Выход 2 (выход <i>n</i> -крезола), %
1	2	ДБУ, 4 экв	CuNPs 25 нм	59
2	4	ДБУ, 2 экв	CuNPs 25 нм	39
3	2	ДБУ, 2 экв	CuNPs 25 нм	38
4	4	Et ₃ N, 2 экв	CuNPs 25 нм	Отсутствие арилирования
5	2	ДБУ, 4 экв	CuNPs 70 нм	50
6	2	ДБУ, 4 экв	CuNPs 85 нм	54
7	2	ДБУ, 4 экв	Cu ₂ O	38
8	2	ДБУ, 4 экв	CuO	18

Cu(II), что облегчает перевод CuNPs в раствор. При использовании в качестве катализатора порошкообразных оксидов меди (I) и (II) выходы продукта **2** сильно уменьшаются (табл. 2, оп. 7, 8), что может быть объяснено их меньшей растворимостью по сравнению с наночастицами в условиях реакции. Во многих случаях наблюдалось образование *n*-крезола в качестве побочного продукта окисления *n*-толилборной кислоты, данное соединение отделяется хроматографически.

Проведены реакции арилирования *n*-толилборной кислотой других адамантансодержащих аминов **3–9**, характеризующихся различными пространственными препятствиями у аминогруппы, а также диаминов **10** и **11** (схема 3, табл. 3). В целях сравнения реакции проводили в условиях, соот-

ветствующих образованию 60% продукта **2** (2 экв кислоты и 2 экв ДБУ). Амины **3–6** дали хорошие результаты арилирования: выходы продуктов **12–15** составили 59–74% (табл. 3, оп. 1–4) и в целом были даже несколько выше, чем в реакции амина **1**. Ниже оказался выход продукта соединения **16** – продукта арилирования адамантан-2-амина (**7**) (оп. 5), в котором аминогруппа непосредственно связана с адамантановым каркасом. По мере увеличения пространственных препятствий у аминогруппы в соединениях **8** и **9** выходы продуктов арилирования далее уменьшались (табл. 3, оп. 6–9), при этом использование 4 экв *n*-толилборной кислоты вместо стандартных 2 экв не привело к росту выхода продуктов **17** и **18** (табл. 3, оп. 7, 9).

Схема 3

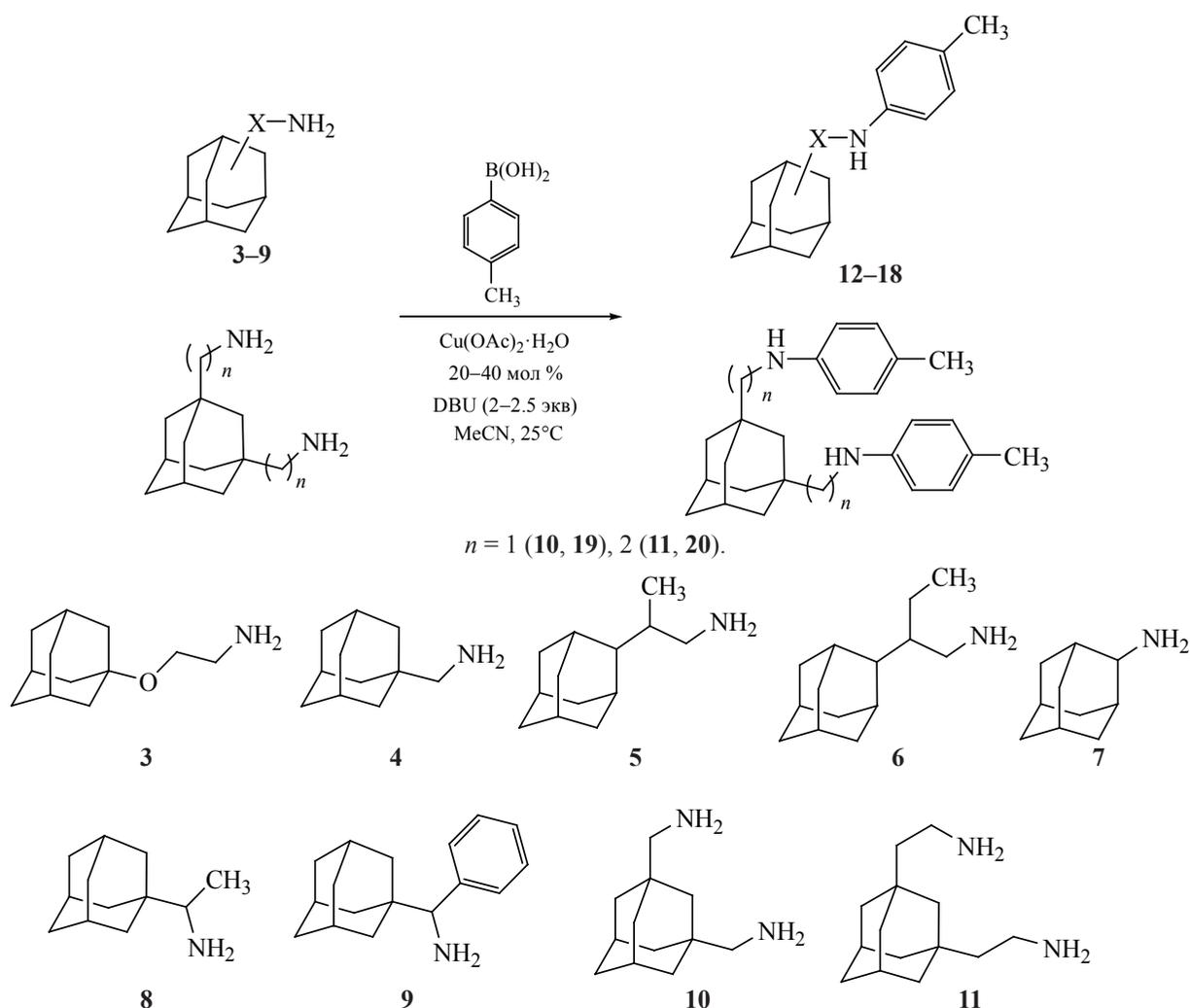


Таблица 3. Взаимодействие адамантансодержащих аминов **3–9** и диаминов **10, 11** с *n*-толилборной кислотой в присутствии Cu(OAc)₂·H₂O (20 мол %) в MeCN (*C* = 0.1 M) при 25°C

№	Амин	<i>n</i> -Толлилборная кислота, экв	ДБУ, экв	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O, мол %	Продукт	Выход продукта (выход <i>n</i> -крезола), %
1	3	2	2	20	12	63 (9)
2	4	2	2	20	13	74 (12)
3	5	2	2	20	14	66 (12)
4	6	2	2	20	15	59 (12)
5	7	4	2	20	16	49
6	8	2	2	20	17	35
7	8	4	2	20	17	37
8	9	2	2	20	18	19
9	9	4	2	20	18	19
10	10	4	2.5	20	19	66 (30)
11	10	4	2.5	40	19	49 (22)
12	11	4	2.5	20	20	42 (28)
13	11	4	2.5	40	20	39 (20)

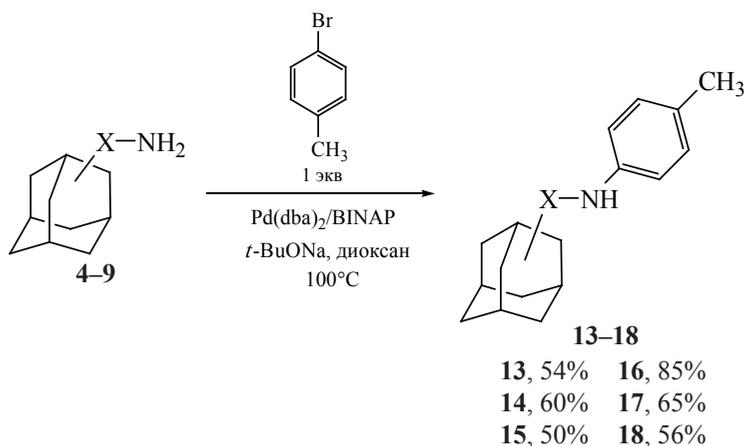
Осуществлены реакции с двумя адамантансодержащими диаминами **10** и **11**, отличающихся аминокильными заместителями, находящимися в узлах адамантанового каркаса. В этих реакциях использовали 4 экв *n*-толилборной кислоты и 2.5 экв ДБУ. В присутствии 20 мол % ацетата меди (II) выходы продуктов *N,N'*-диарилирования **19** и **20** составили 66 и 42%, соответственно (табл. 3, оп. 10, 12), однако, увеличение загрузки катализатора до 40 мол % привело к снижению выхода продуктов реакции до 49 и 39%, соответственно (табл. 3, оп. 11, 13). Этот факт коррелирует с ранее наблюдавшейся зависимостью выхода продуктов *N,N'*-диарилирования диаминов и оксадиаминов в реакции Чана–Лама от количества ацетата меди [32].

Поскольку с использованием реакции Чана–Лама не удалось получить соединения **17** и **18** с приемлемыми выходами, было предпринято Pd(0)-катализируемое арилирование соответствующих пространственно затрудненных аминов **8** и **9** *n*-бромтолуолом (схема 4). Заодно в целях сравнения возможностей двух методов были проведены реакции с некоторыми другими аминами, отличающимися более стерически доступной ами-

ногруппой (соединения **4–7**). Реакции проводили при эквимольном соотношении реагентов, в присутствии стандартной каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP (4/4.5 мол %) (dba = дибензилиден-ацетон, BINAP = 2,2'-дифенилфосфино-1,1'-бинафталин), при кипячении в диоксане при использовании *трет*-бутилата натрия в качестве основания.

Выходы почти всех продуктов составили 50–65%, только в случае продукта **16** он оказался равен 85%, при этом в данной реакции был использован моногидрохлорид амина **7** и, соответственно, удвоенное количество *трет*-бутилата натрия. Умеренные выходы продуктов в реакциях с пространственно незатрудненными аминами **4–6** можно объяснить протеканием побочного процесса *N,N'*-диарилирования первичной аминокруппы, не наблюдаемого в случае медь-катализируемых реакций, которые обеспечили более высокие выходы соответствующих продуктов **13–15**. Образование такого рода побочных соединений наблюдалось в реакционной смеси, хотя их содержание не превышало 5–9%. С другой стороны, данный процесс не происходил в случае аминов **8** и **9** со стерически нагруженной аминокруппой, а недостаточно высо-

Схема 4



кие выходы связаны только с меньшей реакционной способностью данных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400, 100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (δ_{H} 7.25, δ_{C} 77.00 м.д.), спектры регистрировали в CDCl_3 . Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200 и ПЭГ-300 в качестве внутренних стандартов. Для препаративной колонной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» (40/60). Коммерчески доступные *n*-толилборную кислоту (**1**), адамантан-2-амин (**7**), (в виде моногидрохлорида), триэтиламин, 1,8-дизабициклоундец-7-ен (ДБУ), моногидрат ацетата меди (II), наночастицы меди, оксиды меди (I) и (II), *рац*-2,2'-дифенилфосфино-1,1'-бинафталин (BINAP), *трет*-бутилат натрия вводили в реакции без дополнительной очистки, диоксан абсолютировали последовательной перегонкой над щелочью и металлическим натрием. Адамантансодержащие амины **1**, **3-6**, **8**, **9** и диамины **10**, **11** получали по методам, описанным в работах [36–41], $\text{Pd}(\text{dba})_2$ синтезировали по методу, описанному в сообщении [42]. Спектральные данные ранее полученных соединений приведены в соответствующих работах: **2** [43], **12** [34], **19** и **20** [44].

***N-n*-Толлилпроизводные адамантанаминов 2, 12–18; *N,N'*-ди-*n*-толилпроизводные адаман-**

тандиаминов 19, 20. Метод Чана–Лама. *a.* В одnogорлую колбу объемом 50–100 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 1 мл ацетонитрила, 0.1 ммоль соответствующего амина **1**, **3-9** или диамина **10**, **11**, 0.2 ммоль (27 мг) (в случае моноаминов) или 0.4 ммоль (54 мг) (в случае диаминов) *n*-толилборной кислоты (**1**), 20 мол % (4 мг) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.2 ммоль (30 мг) ДБУ (0.25 ммоль (38 мг) в случае диаминов), и реакционную смесь перемешивают в закрытой колбе при комнатной температуре в течение 24 ч. По окончании реакции отбирают аликвоту реакционной смеси (30 мкл), переносят в ампулу для ЯМР, растворяют в 0.6 мл CDCl_3 и регистрируют спектр ЯМР ^1H для анализа полноты протекания процесса. Для выделения продуктов реакции реакционную смесь отделяют от осадка, осадок промывают дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фракции упаривают в вакууме, полученный остаток хроматографируют на силикагеле с использованием последовательности элюентов: CH_2Cl_2 – петролейный эфир 1:10–1:1, CH_2Cl_2 .

Метод палладий-катализируемого аминирования. *b.* В виалу с герметически заворачивающейся крышкой, снабженную магнитной мешалкой, помещают 0.2 ммоль (34 мг) *n*-бромтолуола, 4.5 мг (4 мол %) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 5.5 мг (4.5 мол %) BINAP, 1 мл абс. диоксана, 0.2 ммоль соответствующего амина **4-9**, 0.3 ммоль (29 мг) *трет*-бутилата натрия, и реакционную смесь перемешивают при нагревании в течение 8 ч. Выделение продуктов производится методом, аналогичным вышеописанному.

***N*-(1-Адамантилметил)-4-метиланилин (13).**

Синтезирован из 16.5 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 33 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **4**, выход 19 мг (74%) (метод *a*), 28 мг (54%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57–1.58 м (6H, CH_2Ad), 1.64–1.79 м (6H, CH_2Ad), 1.99 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3), 2.77 с (2H, CH_2N), 3.52 уш.с (1H, NH), 6.53–6.55 м (2H, H^2 , H_{Tol}^2), 6.95–6.97 м (2H, H^3 , H_{Tol}^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 28.3 (3CH_{Ad}), 33.9 (C_{Ad}), 37.1 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 40.7 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 56.6 (CH_2N), 112.7 (2CH, C^2 , C_{Tol}^2), 125.8 (C_{Tol}^4), 129.6 (2CH, C^3 , C_{Tol}^3), 147.0 (2C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 256.203 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}$. $M + \text{H}$ 256.207.

***N*-[2-(2-Адамантил)пропил]-4-метиланилин (14).**

Синтезирован из 19 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 39 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **5**, выход 19 мг (66%) (метод *a*), 34 мг (60%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 д (3H, CH_3CH , 3J 6.6 Гц), 1.49–1.53 м (2H, H_{Ad}), 1.68–1.95 м (14H, H_{Ad} , CH_3CH), 2.23 с (3H, CH_3Tol), 2.76 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 8.2 Гц), 3.27 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 3.2 Гц), 6.52–6.54 м (2H, H^2 , H_{Tol}^2), 6.97–6.99 м (2H, H^3 , H_{Tol}^3), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.1 (CH_3CH), 20.3 (CH_3Tol), 27.7 (CH_{Ad}), 28.8 (CH_{Ad}), 29.1 (CH_{Ad}), 29.3 (CH_{Ad}), 31.7 (CH_2Ad), 32.0 (CH_2Ad), 32.2 (CHCH_3), 38.2 (CH_2Ad), 39.2 (CH_2Ad), 39.3 (CH_2Ad), 47.6 (CH_{Ad}), 48.3 (CH_2N), 112.7 (2CH, C^2 , C_{Tol}^2), 126.0 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 , C_{Tol}^3), 146.5 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 284.240 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}$. $M + \text{H}$ 284.237.

***N*-[2-(2-Адамантил)бутил]-4-метиланилин (15).**

Синтезирован из 21 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 41 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **6**, выход 16 мг (59%) (метод *a*), 30 мг (50%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.86 т (3H, CH_3CH_2 , 3J 7.5 Гц), 1.32–1.40 м (1H, CH_2CH_3), 1.50–1.60 м (3H, H_{Ad} , CH_2CH_3), 1.68–1.97 м (16H, H_{Ad}), 2.23 с (3H, CH_3Tol), 2.96 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 6.7 Гц), 3.17 д.д (1H, CH_2N , 2J 12.2, 3J 3.6 Гц), 6.53–6.55 м (2H, H^2 , H_{Tol}^2), 6.97–6.99 м (2H, H^3 , H_{Tol}^3), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.8 (CH_3CH_2), 20.3 (CH_3CH_2), 20.6 (CH_3Tol), 27.7 (CH_{Ad}), 28.0 (CH_{Ad}), 28.8 (CH_{Ad}), 29.8 (CH_{Ad}), 31.8 (CH_2Ad), 32.1 (CH_2Ad), 36.9 (AdCH), 38.2 (CH_2Ad), 39.3 ($2\text{CH}_2\text{Ad}$), 43.0 (CH_{Ad}), 44.5 (CH_2N), 112.7 (2CH, C^2 , C_{Tol}^2), 126.0 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 ,

C_{Tol}^3), 146.5 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 298.248 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}$. $M + \text{H}$ 298.253.

***N*-(4-Метилфенил)адамантан-2-амин (16).**

Синтезирован из 15 мг (0.1 моль) (метод *a*) амина **7** или 38 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) моногидрохлорида амина **7**, выход 12 мг (49%) (метод *a*), 41 мг (50%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.56–1.59 м (2H, H_{Ad}), 1.74 уш.с (2H, H_{Ad}), 1.78–1.93 м (8H, H_{Ad}), 2.01 уш.с (2H, H_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3Tol), 3.51 уш.с (1H, NH), 6.52–6.54 м (2H, H^2 , H_{Tol}^2), 6.96–6.98 м (2H, H^3 , H_{Tol}^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 27.3 (CH_{Ad}), 27.5 (CH_{Ad}), 31.5 ($4\text{CH}_2\text{Ad}$), 37.4 (2CH_{Ad}), 37.7 (CH_2Ad), 57.0 (CHN), 113.3 (2CH, C^2 , C_{Tol}^2), 125.9 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 , C_{Tol}^3), 145.1 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 242.188 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}$. Вычислено: $M + \text{H}$ 242.191.

***N*-[1-(1-Адамантил)этил]-4-метиланилин (17).**

Синтезирован из 18 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 36 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **8**, выход 9.5 мг (35%) (метод *a*), 35 мг (65%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 д (3H, CH_3CH , 3J 6.6 Гц), 1.51–1.54 м (3H, CH_2Ad), 1.63–1.76 м (9H, CH_2Ad), 1.99 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3Tol), 3.00 к (1H, CHN, 3J 6.7 Гц), 6.50–6.52 м (2H, H^2 , H_{Tol}^2), 6.94–6.96 м (2H, H^3 , H_{Tol}^3), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3CH), 20.3 (CH_3Tol), 28.5 (3CH_{Ad}), 36.5 (C_{Ad}), 37.2 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 38.8 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 57.9 (CHN), 113.1 (2CH, C^2 , C_{Tol}^2), 125.5 (C_{Tol}^4), 129.7 (2CH, C^3 , C_{Tol}^3), 146.4 (C_{Tol}^1). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 270.218 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$. $M + \text{H}$ 270.222.

***N*-[1-Адамантил(фенил)метил]-4-метиланилин (18).**

Синтезирован из 24 мг (0.1 моль) (метод *a*) или 48 мг (0.2 ммоль) (метод *b*) амина **9**, выход 6 мг (19%) (метод *a*), 37 мг (56%) (метод *b*). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.46–1.51 м (3H, CH_2Ad), 1.57–1.90 м (9H, CH_2Ad), 1.98 уш.с (2H, CH_{Ad}), 2.14 с (3H, CH_3), 3.84 с (1H, NH), 6.40–6.42 м (2H, H^2 , H_{Tol}^2), 6.84–6.86 м (2H, H^3 , H_{Tol}^3), 7.18–7.34 м (5H, Ph), NH протон однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 28.4 (3CH_{Ad}), 36.9 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 39.2 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 68.2 (CHN), 113.1 (2CH, C^2 , C_{Tol}^2), 125.8 (C_{Tol}^4), 126.6 (C_{Ph}^4), 127.5 (2CH_{Ph}), 128.6 (2CH_{Ph}), 129.5 (2CH, C^3 , C_{Tol}^3), 140.4 (C_{Ph}^1), 145.6 (C_{Tol}^1), четвертичный C(Ad) однозначно не отнесен. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 332.240 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}$. $M + \text{H}$ 332.238.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что реакция Чана–Лама может быть использована для получения *N*-арилпроизводных адамантансодержащих аминов с пространственно незатрудненной аминогруппой, оптимальными условиями является использование 2 экв *n*-толилборной кислоты, 2 экв ДБУ, 0.1 М раствор амина в MeCN и 20 мол % ацетата меди (II), при этом выходы целевых соединений составили до 74% в случае моноаминов и до 66% в случае диаминов. Продемонстрирована возможность использования свободных CuNPs различного среднего размера в реакции Чана–Лама. Что касается аминов со значительными стерическими препятствиями у аминогруппы, таких как **8** и **9**, Pd(0)-катализируемое аминирование оказывается для них предпочтительным, в остальных случаях результаты медь- и палладий-катализируемых процессов сопоставимы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-23-00518.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аверин Алексей Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6757-8868>

Савельев Евгений Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1937-768X>

Орлинсон Борис Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4710-4718>

Новаков Иван Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0980-6591>

Белецкая Ирина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chan D.M.T., Monaco K.L., Wang R.-P., Winters M.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933–2936. doi 10.1016/S0040-4039(98)00503-6
- Lam P.Y.S., Clark C.G., Saubern S., Adams J., Winters M.P., Chan D.M.T., Combs A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941–2946. doi 10.1016/S0040-4039(98)00504-8
- Allen S.E., Walvoord R.R., Padilla-Salinas R., Kozlowski V.C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458. doi 10.1021/cr300527g
- West M.J., Fyfe J.W.B., Vantourout J.C., Watson A.J.B. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12491–12523. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00491
- Beletskaya I.P., Averin A.D. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 1359–1396. doi 10.1070/RCR4999
- Vantourout J.C., Li L., Bendito-Moll E., Chhabra S., Arrington K., Bode B.E., Isidro-Llobet A., Kowalski J.A., Nilson M.G., Wheelhouse K.M.P., Woodard J.L., Xie S., Leitch D.C., Watson A.J.B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9560–9566. doi 10.1021/acscatal.8b03238
- Vantourout J.C., Law R.P., Isidro-Llobet A., Atkinson S.J., Watson A.J.B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3942–3950. doi 10.1021/acs.joc.6b00466
- Roy S., Sarma M.J., Kashyap B., Phukan P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1170–1173. doi 10.1039/C5CC04619J
- King A.E., Ryland B.L., Brunold T.C., Stahl S.S. *Organometallics.* **2012**, *31*, 7948–7957. doi 10.1021/om300586p
- Vantourout J.C., Miras H.N., Isidro-Llobe A., Sproules S., Watson A.J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4769–4779. doi 10.1021/jacs.6b12800
- Duparc V.H., Schaper F. *Organometallics.* **2017**, *36*, 3053–3060. doi 10.1021/acs.organomet.7b00397
- Duparc V.H., Bano G.L., Schaper F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7308–7325. doi 10.1021/acscatal.8b01881
- Cheng H., Song W., Nie R., Wang Y.-X., Li H.-L., Jiang X.-S., Wu J.-J., Chen C., Wu Q.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1330–1335. doi 10.1016/j.bmcl.2018.03.014
- Gomaa M.S., Lim A.S.T., Lau S.C.W., Watts A.-M., Illingworth N.A., Bridgens C.F., Veal G.J., Redfern C.P.F., Brancale A., Armstrong J.L., Simons C. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6080–6088. doi 10.1016/j.bmc.2012.08.044
- Imanishi M., Tomishima Y., Itou S., Hamashima H., Nakajima Y., Washizuka K., Sakurai M., Matsui S., Imamura E., Ueshima K., Yamamoto T., Yamamoto N., Ishikawa H., Nakano K., Unami N., Hamada K., Matsumura Y., Takamura F., Hattori K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1925–1944. doi 10.1021/jm701324c
- Chen Z., Kim S.-H., Barbosa S.A., Huynh T., Tortolani D.R., Leavitt K.J., Wei D.D., Manne V., Ricca C.S., Gullo-Brown J., Poss M.A., Vaccaro W., Salvati M.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 628–632. doi 10.1016/j.bmcl.2005.10.052
- Vergelli C., Schepetkin I.A., Ciciani G., Cilibrizzi A., Crocetti L., Giovannoni M.P., Guerrini G., Iacovone A.,

- Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Ye R.D., Quinn M.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2530–2543. doi 10.1016/j.bmc.2016.04.019
18. Smith A.L., D'Angelo N.D., Bo Y.Y., Booker S.K., Cee V.J., Herberich B., Hong F.-T., Jackson C.L.M., Lanman B.A., Liu L., Nishimura N., Pettus L.H., Reed A.B., Tadesse S., Tamayo N.A., Wurz R.P., Yang K., Andrews K.L., Whittington D.A., McCarter J.D., San Miguel T., Zalameda L., Jiang J., Subramanian R., Mullady E.L., Caenepeel S., Freeman D.J., Wang L., Zhang N., Wu T., Hughes R.E., Norman M.H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5188–5219. doi 10.1021/jm300184s
19. Judd W.R., Slattum P.M., Hoang K.C., Bhoite L., Valppu L., Alberts G., Brown B., Roth B., Ostanin K., Huang L., Wettstein D., Richards B., Willardsen J.A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5031–5047. doi 10.1021/jm200249a
20. Barlaam B., Cosulich S., Degorce S., Fitzek M., Green S., Hancox U., Lambert van der Brempt C., Lohmann J.-J., Maudet M., Morgentin R., Pasquet M.-J., Péru A., Plé P., Saleh T., Vautier M., Walker M., Ward L., Warin M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 943–962. doi 10.1021/jm501629p
21. Gosmini R., Nguyen V.L., Toum J., Simon C., Brusq J.-M.G., Krysa G., Mirguet O., Riou-Eymard A.M., Boursier E.V., Trottet L., Bamborough P., Clark H., Chung C., Cutler L., Demont E.H., Kaur R., Lewis A.J., Schilling M.B., Soden P.E., Taylor S., Walker A.L., Walker M.D., Prinjha R.K., Nicodème E. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8111–8131. doi 10.1021/jm5010539
22. Leovac V.M., Rodič M.V., Jovanović L.S., Joksović M.D., Stanojković T., Vujčić M., Sladić D., Marković V., Vojinović-Ješić L.S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 882–895. doi 10.1002/ejic.201403050
23. Liu S., Qian P., Wan F.-X., Shi Y.-H., Jiang L. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 330–334. doi 10.1002/jccs.201800259
24. Kawai I., Mead L.H., Drobniak J., Zakrzewski S.F. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 272–275. doi 10.1021/jm00237a012
25. Collins K.C., Janda K.D. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25*, 593–600. doi 10.1021/bc500016k
26. Ryu J.H., Kim S., Han H.Y., Son H.J., Lee H.J., Shin Y.A., Kim J.-S., Park H.-g. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 695–700. doi 10.1016/j.bmcl.2014.11.074
27. Rohde J.J., Pliushchev M.A., Sorensen B.K., Wodka D., Shuai Q., Wang J., Fung S., Monzon K.M., Chiou W.J., Pan L., Deng X., Chovan L.E., Rajmaia A., Mullally M., Henry R.F., Stolarik D.F., Imade H.M., Marsh K.C., Beno D.W.A., Fey T.A., Droz B.A., Brune M.E., Camp H.S., Sham H.L., Frevert E.U., Jacobson P.B., Link J.T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149–164. doi 10.1021/jm0609364
28. Sorensen B., Rohde J., Wang J., Fung S., Monzon K., Chiou W., Pan L., Deng X., Stolarik D., Frevert E.U., Jacobson P., Link J.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5958–5962. doi 10.1016/j.bmcl.2006.08.129
29. Kivitz A.J., Gutierrez-Ureña S.R., Pooley J., Genovese M.C., Kristy R., Shay K., Wang X., Garg J.P., Zubrzycka-Sienkiewicz A. *Arthritis Rheumatol.* **2017**, *69*, 709–719. doi 10.1002/art.39955
30. Shokova E.A., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1007–1040. doi 10.1134/S1070428012080015
31. Mikolaichuk O.V., Zarubaev V.V., Muryleva A.A., Esaulkova Y.L., Spasibenko D.V., Batyrenko A.A., Korniyakov I.V., Trifonov R.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 442–447. doi 10.1007/s10593-021-02931-5
32. Kuliukhina D.S., Yakushev A.A., Malysheva A.S., Averin A.D., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1752–1758. doi 10.1134/S107042802212003X
33. Murashkina A.V., Kuliukhina D.S., Averin A.D., Abel A.S., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 91–93. doi 10.1016/j.mencom.2022.01.029
34. Murashkina A.V., Averin A.D., Panchenko, S.P., Abel, A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 15–24. doi 10.1134/S107042802201002X
35. Fomenko V.I., Murashkina A.V., Averin A.D., Shesterkina A.A., Beletskaya I.P. *Catalysts.* **2023**, *13*, 331. doi 10.3390/catal13020331
36. Gopalan B., Thomas A., Shah D.M. Междунар. заявка WO 2006090244 (**2006**); *C.A.* **2006**, *145*, 292604.
37. Novakov I.A., Kulev I.A., Radchenko S.S., Birznieks K.A., Boreko E.I., Vladyko G.V., Korobchenko L.V. *Pharm. Chem. J.* **1987**, *21*, 287–291. doi 10.1007/BF007674006.
38. Popov Yu.V., Mokhov V.M., Tankabekyan N.A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2013**, *86*, 404–409. doi 10.1134/S1070427213030191.
39. Novikov S.S., Khardin A.P., Radchenko S.S., Novakov I.A., Orlinson B.S., Blinov V.F., Gorelov V.I., Zamakh V.P. Пат. 682507 (**1978**). СССР. *C.A.* **1979**, *91*, P193887e.
40. Novakov I.A., Orlinson B.S., Savelyev E.N., Potaenkova E.A., Shilin A.K. Пат. RU 2495020 C1 (**2013**). РФ.

41. Averin A.D., Ranyuk E.R., Golub S.L., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2007**, 2215–2221. doi 10.1055/s-2007-983760
42. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253–266. doi 10.1016/S0022-328X(00)91277-4
43. Panchenko S.P., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Russ J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1497–1504. doi 10.1134/S1070428017100025
44. Panchenko S.P., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 1550–1555. doi 10.1007/s11172-016-1481-1

Studies of *N*-Arylation of Adamantane-Containing Amines Using Chan–Lam Reaction

D. S. Kuliukhina^a, A. S. Malysheva^a, A. D. Averin^{a, *}, E. N. Savelyev^b, B. S. Orlinson^b, I. A. Novakov^b, and I. P. Beletskaya^a

^a Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b Volgograd State Technical University, prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia

*e-mail: alexaveron@yandex.ru

Received October 31, 2023; revised November 7, 2023; accepted November 9, 2023

Optimization of the conditions of the Chan–Lam reaction was carried out to obtain *N*-aryl derivatives of adamantane-containing amines. Under optimal conditions [2 equiv *p*-tolylboronic acid, 2 equiv. DBU, 0.1 M solution in MeCN, 20 mol % Cu(OAc)₂·H₂O, 25°C, 24 h] reactions with a series of adamantane-containing amines and diamines, differing by the steric hindrances at the amino group, were performed. Strong dependence of the amine reactivity on their structure was observed, the best yield of the monoamine derivatives reached 74% and that of diamines – 66%.

Keywords: Chan–Lam amination, *p*-tolylboronic acid, adamantane, amines, copper nanoparticles