

Синтез адамантилсодержащих фенилпиперидинов

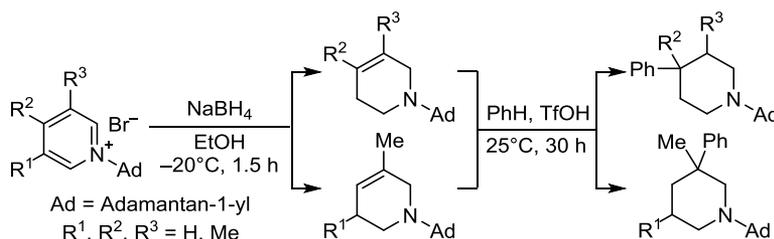
Вера А. Шадрикова^{1*}, Евгений В. Головин¹, Вадим А. Ширяев¹,
Марат Р. Баймуратов¹, Виктор Б. Рыбаков², Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия;
e-mail: shadricova@yandex.ru

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия;
e-mail: rybakov20021@yandex.ru

Поступило 9.09.2015

Принято после доработки 5.11.2015



Восстановлением четвертичных 1-(адамантан-1-ил)пиридиниевых солей боргидридом натрия в этаноле получены 1-(адамантан-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридины. Их взаимодействие с бензолом в среде трифторметансульфокислоты приводит к образованию 1-(адамантан-1-ил)фенилпиперидинов с различным пространственным расположением фенильного заместителя. Строение полученных фенилпиперидинов подтверждено набором спектральных методов. Расчеты термодинамической устойчивости конформеров фенилпиперидинов проведены методом ВЗЛР/6-311++(d,p).

Ключевые слова: производные адамантана, соли пиридиния, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, фенилпиперидин, восстановление, гидроарилрование, конформер, DFT.

Тетрагидропиридиновые и пиперидиновые фрагменты являются неотъемлемыми компонентами множества лекарственных препаратов и биологически активных веществ.¹ На рис. 1 приведены некоторые арилзамещенные пиперидины (галоперидол (A), весамикол (B), петидин (C) и тригексифенидил (D)) и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) (E), применяющиеся для терапии неврологических заболеваний и психических расстройств, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, шизофрения и другие.^{2a-d} Производное тетрагидропиридина МРТР (E) используют для моделирования симптомов болезни Паркинсона с

целью изучения этиологии и патогенеза заболевания, а также для разработки новых методов его лечения.^{2e,f}

Производные ряда каркасных аминов, в частности аминоадамантана, обладают широким спектром биологической активности.³ Амантадин (F), мемантин (G) и препараты на их основе применяются в комплексной терапии болезней Паркинсона и Альцгеймера. Большой фармакологический потенциал пиперидинового и адамантанового фрагментов вызывает интерес с точки зрения получения новых молекул с такими структурными единицами, изучения их строения и биологических свойств.

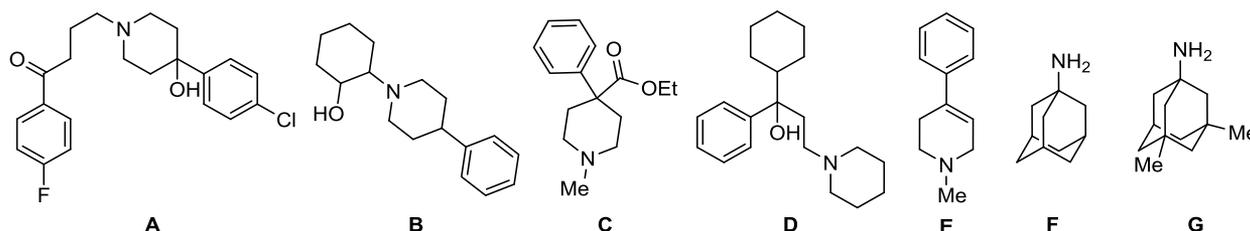
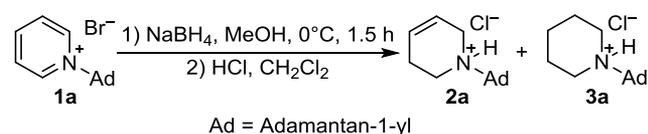


Рисунок 1. Примеры биологически активных производных пиперидина и адамантана, применяемых в медицине.

N-Замещенные арилпиперидины могут быть получены различными методами,⁴ в том числе и алкилированием аренов 1,2,3,4-тетрагидропиридинами по реакции Фриделя–Крафтса.⁵ В продолжение наших работ в области адамантилированных производных пиридина⁶ нами проведено превращение бромидов адамантилпиридиния в соответствующие тетрагидропиридины с целью дальнейшего получения ранее неизвестных фенилзамещенных 1-(адамантан-1-ил)пиперидиновых систем. Можно полагать, что наличие в структурах объемного карбонового фрагмента может привнести особенности в реакционную способность как пиридиновых солей, так и адамантилсодержащих тетрагидропиридинов.

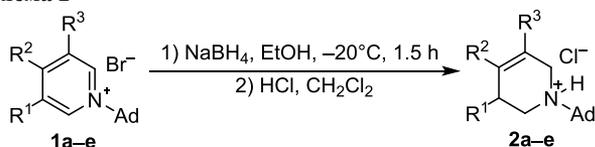
Наиболее удобным и распространенным способом получения 1-замещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов является восстановление четвертичных солей пиридиния боргидридом натрия в среде протонного растворителя.⁷ В результате действия боргидрида натрия на бромид 1-(адамантан-1-ил)пиридиния (**1a**) в метаноле при 0 °C образуется смесь продуктов восстановления **2a** и **3a** в соотношении 4:1, по данным ГХ-МС (схема 1). Побочный 1-(адамантан-1-ил)пиперидин (**3a**) существенно осложняет выделение и очистку целевого тетрагидропиридина **2a**. Понижение температуры реакции до –20 °C приводит к той же смеси продуктов **2a:3a** в соотношении 9:1.

Схема 1



Если же данную реакцию проводить в этаноле при –20 °C, образования побочного пиперидина **3a** не наблюдается. В данных условиях проведено восстановление бромидов адамантилпиридиния **1a–e** до 1-(адамантан-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов **2a–e** с хорошими выходами (схема 2, табл. 1).

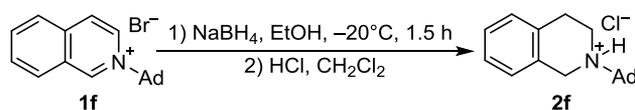
Схема 2

Таблица 1. Выходы 1,2,3,6-тетрагидропиридинов **2a–e**

Продукт	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
2a	H	H	H	89
2b	H	Me	H	90
2c	H	H	Me	85
2d	H	Me	Me	89
2e	Me	H	Me	88

Восстановлением бромидов 2-(адамантан-1-ил)изохинолина (**1f**) получен 2-(адамантан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **2f** с выходом 90% (схема 3).

Схема 3



В ИК спектрах соединений **2a–f** присутствуют характеристические полосы, соответствующие валентным колебаниям связей C–H адамантанового фрагмента в области 2916–2897 и 2850 см^{–1}. Колебания кратной связи 1,2,3,6-тетрагидропиридинов **2a–e** находятся в области 1635–1617 см^{–1}. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a,b,e** сигналы метиновых протонов находятся в области 5.35–5.86 м. д. Сигнал только одного метинового протона при 5.53 м. д. в спектре ЯМР ¹H тетрагидропиридина **2c** и отсутствие резонансных сигналов олефиновых протонов в спектре соединения **2d** подтверждают образование только одного продукта с максимально замещенной кратной связью. Метильная группа при атоме C-3 в тетрагидропиридине **2e** занимает псевдоэкваториальное положение. В спектре ЯМР ¹H олефина проявляется дублетный сигнал трех метильных протонов в области 0.93 м. д. (³J = 6.7 Гц), характерный для 3e-метилзамещенных 1,2,3,6-тетрагидропиридинов.⁸ Резонансные сигналы четырех ароматических протонов тетрагидроизохинолина **2f** находятся в области 7.17–7.22 м. д.

Метод получения арилпиперидинов взаимодействием 1,2,3,6-тетрагидропиридинов с аренами в среде трифторметансульфокислоты (ТfOH) был уже описан,^{5a} но конфигурация заместителей в образующихся продуктах не была тогда установлена и не было определено влияние ориентации заместителей в гетероциклическом цикле на стереоселективность реакции.

N-Адамантилированные 1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–e** вводили в реакцию алкилирования бензола по Фриделю–Крафтсу. Объемный адамантановый заместитель, подобно *трет*-бутильной группе,⁹ повышает барьер инверсии пиперидинового цикла, играя роль конформационного якоря. Благодаря этому, нам удалось стереоселективно получить фенилзамещенные 1-(адамантан-1-ил)пиперидины **4a–e** с хорошими выходами (схема 4, табл. 2). Реакцию проводили в избытке ТfOH при комнатной температуре в течение 30 ч. Следует отметить, что в данных условиях не наблюдается обусловленного устойчивостью адамантан-1-илкатиона отщепления адамантанового фрагмента, что характерно для адамантилсодержащих третичных аминов и амидов в кислых средах.¹⁰

В ИК спектрах соединений **4a–e** присутствуют характеристические полосы поглощения связей C–H адамантиловой группы в областях 2916–2897 и 2854–2846 см^{–1} и связей C–C фенильной группы в области 1600–1442 см^{–1}. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–e** присутствуют сигналы пяти ароматических протонов

Схема 4

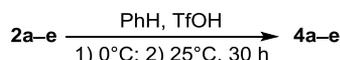
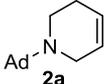
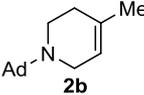
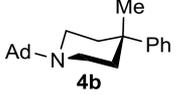
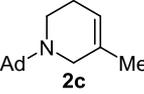
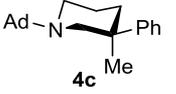
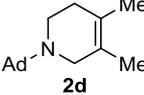
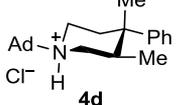
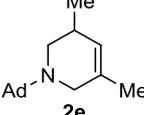
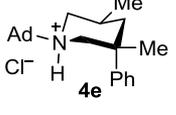


Таблица 2. Продукты и выходы алкилирования бензола по Фриделю–Крафтсу 1,2,3,6-тетрагидропиперидинами 2a–e

Исходный тетрагидропиперидин	Продукт	Выход, %
		94
		96
		89
		41*
		90

* Выделен дробной кристаллизацией из смеси с минорным изомером.

фенильного фрагмента в области 7.12–7.55 м. д. Отнесение сигналов ЯМР 1H и ^{13}C для соединений 4a–e проводилось на основе данных спектров ЯМР ^{13}C DEPT-135, а также двумерных экспериментов 1H – ^{13}C HMBC, 1H – ^{13}C HETCOR и 2D NOESY.

В случае алкилирования бензола тетрагидропиперидинами 2a и 2b образуются 1-(адамантан-1-ил)-4-фенилпиперидины 4a и 4b. Прохождение арилирования только по положению С-4 подтверждается наличием в корреляционных спектрах DEPT данных соединений двух сигналов ядер ^{13}C метиленовых групп пиперидинового цикла (34.4 и 45.1 м. д. в спектре соединения 4a; 37.9 и 40.8 м. д. в спектре соединения 4b). Адамантановый фрагмент в пиперидинах 4a и 4b занимает стерически более выгодное экваториальное положение.¹¹ Экваториальная ориентация фенильного цикла в пиперидине 4a подтверждается данными спектра ЯМР 1H . Сигнал протона при атоме С-4 имеет вид триплета триплетов при 2.46 м. д. ($^3J = 3.9$, $^3J = 12.1$ Гц); разница в значениях констант вицинальных взаимодействий между протоном при атоме С-4 и диастереотопными протонами при атомах С-3 и С-5 свидетельствует о его аксиальном расположении (рис. 2).

Экваториальная ориентация фенильного цикла в пиперидине 4b подвержена при помощи данных эксперимента 2D NOESY. В спектре наблюдается дальнейшее

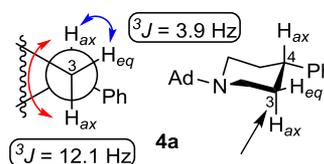


Рисунок 2. Проекция Ньюмена фрагмента фенилпиперидина 4a относительно связи С(3)–С(4).

взаимодействие *орто*-протонов фенильного цикла (7.34 м. д.) с аксиальными (1.76–1.82 м. д.) и экваториальными (2.11–2.17 м. д.) протонами при атомах С-3 и С-5 пиперидина. Протоны метильной группы сближены с аксиальными протонами 2,6-CH₂ (2.70–2.75 м. д.), что возможно только при экваториальном расположении ароматического фрагмента (рис. 3a). Таким образом, адамантановый и фенильный заместители расположены в пиперидинах 2a,b 1,4-*транс*-диэкваториально.

При алкилировании бензола 5-метилтетрагидропиперидином 2c образуется только 3-метил-3-фенилпиперидин 4c (табл. 2). В спектре ЯМР ^{13}C соединения 4c фиксируются четыре сигнала вторичных атомов углерода и один сигнал четвертичного атома углерода в области 23.7–55.7 м. д., принадлежащих 3,3-дизамещенному пиперидиновому фрагменту. На основании данных эксперимента 2D NOESY установлено, что фенильный заместитель занимает экваториальное положение, поскольку его *орто*-протоны (7.42 м. д.) взаимодействуют через пространство только с диастереотопными протонами при атомах С-2 и С-4 пиперидинового остова (четыре кросс-пика) и с протонами метильной группы (1.25 м. д.) (рис. 3b). В пиперидине 4c адамантановый и фенильный заместители расположены 1,3-*цис*-диэкваториально, что характерно для 1,3-дизамещенных пиперидинов.¹²

В случае гидроарилрования тетрагидропиперидина 2d получена смесь фенилпиперидинов в соотношении 6.7:1, согласно данным спектра ЯМР 1H . Сигнал протонов метильной группы при атоме С-3 в главном изомере 4d находится в более сильном поле (0.54 м. д.), по сравнению с сигналом группы 3-CH₃ минорного изомера (0.73 м. д.). Дробной перекристаллизацией из EtOH удалось выделить только фенилпиперидин 4d в виде гидрохлорида с выходом 41%.

Структура гидрохлорида 4d была доказана методом РСА (рис. 4). В полученном продукте фенильный заместитель и группа 3-CH₃ занимают экваториальные положения. Из-за *гош*-взаимодействия между метиль-

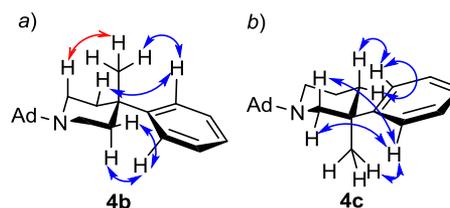


Рисунок 3. Пространственные взаимодействия атомов водорода в спектрах 2D NOESY фенилпиперидинов 4b и 4c.

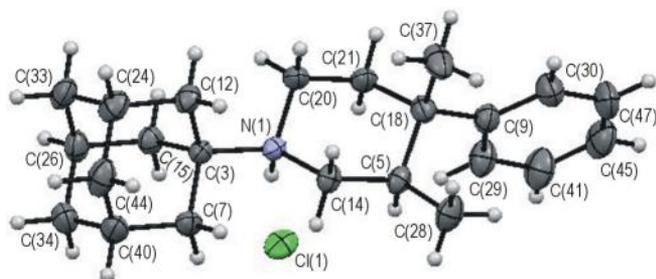


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **4d** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

ними группами *3eq*-CH₃ и *4ax*-CH₃ сигналы их ядер углерода в спектре ЯМР ¹³C смещены в сильное поле и составляют 13.6 и 14.8 м. д. соответственно. Подобное смещение резонансных сигналов ядер ¹³C метильных групп является характерным для *3eq,4ax*-диметил-4-арилпиперидинов.¹³ В спектре 2D NOESY соединения **4d** присутствуют три кросс-пика, соответствующие пространственному взаимодействию (рис. 5a) ароматических *орто*-протонов (7.54 м. д.) только с аксиальными протонами при атомах C-3 и C-5 пиперидинового остова (3.02–3.12 и 3.12–3.22 м. д. соответственно) и с протонами группы 4-CH₃ (1.24 м. д.).

На основе данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C смеси изомеров мы предполагаем, что минорным продуктом является 1-(адамантан-1-ил)-3,4-диметил-3-фенилпиперидин – результат атаки на промежуточный катионный центр при атоме C-3 пиперидинового цикла.

При алкилировании бензола тетрагидропиперидином **2e** получен только один продукт **4e** с аксиальной ориентацией фенильного фрагмента, выделенный в виде гидрохлорида с выходом 90%. Структура пиперидина **4e** установлена с помощью совокупности данных двумерной спектроскопии ЯМР. В спектре 2D NOESY наблюдаются кросс-пики, отвечающие взаимодействию ароматических *орто*-протонов (7.21–7.29 м. д.) только с экваториальным протоном при атоме C-2 (4.02 м. д.) и аксиальным протоном при атоме C-5 (мультиплетный сигнал при 2.50–2.64 м. д.) пиперидина (рис. 5b). Экваториальное расположение метильной группы при атоме C-5 подтверждает псевдоэкваториальную ориентацию группы 3-CH₃ в исходном олефине **2e**.

Образование только одного изомера **4e**, по всей видимости, связано с отсутствием стерических затруднений аксиальной атаки. Экваториальная атака невы-

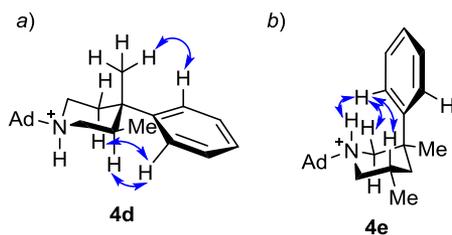


Рисунок 5. Пространственные взаимодействия атомов водорода в спектрах 2D NOESY фенилпиперидинов **4d** и **4e**.

годна из-за группы 5-CH₃ и псевдоаксиальных протонов при атомах C-2 и C-4, стерически затрудняющих сближение молекулы бензола с катионным центром.

Несмотря на то, что синтез фенилпиперидинов **4b–e** проводили при комнатной температуре, нельзя было исключить возможности образования термодинамически более стабильных продуктов, поскольку известно, что подобные системы способны претерпевать изомеризацию в кислых средах.¹⁴

Для оценки термодинамической стабильности конформеров гидрохлоридов полученных фенилпиперидинов нами проведены расчеты относительных энергий изомеров для соединений **4b–e**, отличающихся аксиальным и экваториальным расположением фенильных заместителей. Расчеты проводились в рамках теории DFT методом B3LYP в базисе 6-311++(d,p) с учетом сольватации в модели поляризованного континуума IEFPCM в хлороформе и с учетом термодинамики при температуре 298 К (табл. 3).

Расчеты показали, что в случае пиперидинов **4c** и **4d** более термодинамически стабильным является конформер с экваториальным расположением фенильного заместителя. Конформер с аксиальным расположением фенильного заместителя оказывается термодинамически более стабильным в случае пиперидинов **4b** и **4e**.

Нами была рассчитана геометрия монокатионного (**I**) и дикатионного (**II**) интермедиатов, в которые способен превращаться тетрагидропиперидин **2b** при протонировании (рис. 6). Расчеты показали, что дикатион **II**, является крайне нестабильным, дестабилизированные интермедиаты такого рода вступали бы в реакцию алкилирования даже с таким дезактивированным ареном, как нитробензол.¹⁵ Поскольку экспериментально показано,⁵ что этого не происходит, то представляется маловероятным существование дикатиона **II** как кинетически независимой частицы.

Одним из наиболее удобных параметров, применяемых для оценки реакционной способности служит параметр глобальной электрофильности, введенный

Таблица 3. Рассчитанные свободные энергии конформеров **4b–e** с экваториальным (G_{eq}^0) и аксиальным (G_{ax}^0) положением фенильной группы

Соединение	G_{eq}^0 , Хартри	G_{ax}^0 , Хартри	ΔG^{298} , Хартри	ΔG^{298} , кДж/моль
4b	-911.567174	-911.567985	0.000811	2.13
4c	-911.566680	-911.566335	-0.000345	-0.91
4d	-951.294004	-951.290536	-0.003468	-9.11
4e	-951.298295	-951.301667	0.003372	8.85

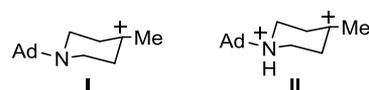


Рисунок 6. Структуры катионных интермедиатов арилирования тетрагидропиперидина **2b**.

Парром.¹⁶ Квантово-химические расчеты показали, что структура **I** не соответствует минимуму энергии и в ходе геометрической оптимизации превращается в нециклический продукт за счет разрыва связи между атомами С-2 и С-3 пиперидинового цикла. Дикатион **II** обладает чрезвычайно высоким индексом электрофильности (89.6 эВ), что значительно превышает электрофильность обычных катионов.¹⁷

Катионный центр при атоме С-4 в дикатионе **II** практически плоский, вследствие чего группа 4-CH₃ не оказывает существенного влияния на направление атаки. Экваториальная атака, приводящая к 4*eq*-фенилпиперидину **4b**, скорее всего, кинетически более выгодна, так как в таком случае в переходном состоянии пиперидиновый цикл имеет креслоподобную конформацию. Аксиальная атака приводила бы к промежуточной *twist*-конформации пиперидина. Зависимость строения продуктов реакции от направления атаки реагента на циклогексеновую или подобную ей систему можно трактовать в рамках эффекта Фюрста-Платнера.¹⁸

Таким образом, разработан метод селективного восстановления солей 1-(адамantan-1-ил)пиперидиния до адамантилсодержащих 1,2,3,6-тетрагидропиперидинов. Гидроарилрованием тетрагидропиперидинов в трифторметансульфонокислоте стереоселективно получены 1-(адамantan-1-ил)фенилпиперидины. Установлено, что в результате гидроарилрования преимущественно образуются продукты с экваториальной ориентацией фенильной группы и только в случае 1-(адамantan-1-ил)-3,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидина наблюдается стереоселективное образование фенилпиперидина с аксиальной ориентацией фенильного фрагмента.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрофотометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также корреляционные спектры DEPT и двумерные спектры ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹³C HETCOR и 2D NOESY (время смешивания 0.6 с) зарегистрированы на спектрофотометре JEOL JNM-ESCX400 в DMSO-*d*₆ (соединения **2a–f**, **3a**) и CDCl₃ (остальные соединения), внутренний стандарт TMC. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ с капиллярной колонкой BPH-5 30 м × 0.32 мм, ионизация ЭУ при 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М (Россия) капиллярным методом. Тонкослойная хроматография проведена на пластинах Sorbfil, проявление в парах иода. Исходные четвертичные соли **1a–f** получены по известным методикам.^{6,19} Расчеты термодинамической устойчивости конформеров фенилпиперидинов проведены в программе GAUSSIAN g09a.²⁰

Восстановление бромидов 1-(адамantan-1-ил)пиперидиния (1a). К охлажденному до 0 °С раствору 1.47 г (5 ммоль) соединения **1a** в 10 мл метанола

порционно при перемешивании добавляют 0.31 г (7.5 ммоль) NaBH₄ в течение 30 мин. Затем охлаждение убирают и перемешивают реакционную смесь еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют продукт хлористым метиленом (3 × 15 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой и сушат над безв. Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме, в результате получают 1.05 г смеси продуктов **2a** и **3a**. Смесь растворяют в 10 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем упаривают растворитель в вакууме. Остаток очищают перекристаллизацией из смеси ацетонитрил–ТГФ, 3:1, в результате получают гидрохлорид тетрагидропиперидина **2a**. Из оставшегося маточного раствора затем выделяют гидрохлорид пиперидина **3a**.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (2a). Выход 0.60 г (45%), белый порошок, т. пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400, 2908 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2574, 2470, 1635, 1452, 1367, 1066, 912, 669. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.59 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.90–1.98 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.11 (3H, с, 3CH Ad); 2.46–2.54 (2H, м, 3-CH₂); 3.60–3.63 (4H, м, 2,6-CH₂); 5.66–5.67 (1H, м) и 5.85–5.86 (1H, м, 4,5-CH); 10.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.6 (CH₂); 29.3 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 42.2 (CH₂); 43.8 (CH₂); 63.6 (C Ad); 121.6 (CH=); 125.9 (CH=). Масс-спектр (свободный амин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 217 [M]⁺ (84), 160 (100), 135 [Ad]⁺ (46), 79 (14). Найдено, %: С 71.07; Н 9.50; N 5.41. C₁₅H₂₄ClN. Вычислено, %: С 70.98; Н 9.53; N 5.52.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)пиперидина (3a). Выход 0.14 г (10%), белый порошок, т. пл. 309–311 °С (т. пл. 311–313 °С²¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.59 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.79–1.86 (6H, м, 3CH₂); 1.92 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.10 (3H, с, 3CH Ad); 3.43–3.60 (4H, м, 2,6-CH₂); 10.06 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр (свободный амин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 219 [M]⁺ (20), 162 (100). Найдено, %: С 70.33; Н 10.18; N 5.53. C₁₅H₂₆ClN. Вычислено, %: С 70.42; Н 10.24; N 5.48.

Восстановление бромидов 1-(адамantan-1-ил)пиперидиния 1a–f (общая методика). К охлажденному до –20 °С раствору 15 ммоль соли **1a–f** в 25 мл этанола порционно при перемешивании добавляют 0.94 г (22.5 ммоль) NaBH₄ в течение 30 мин. Затем охлаждение убирают и перемешивают реакционную смесь еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют продукт хлористым метиленом (3 × 25 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой и сушат над безв. Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме, в результате получают соответствующий тетрагидропиперидин **2a–f**. Продукт растворяют в 15 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем упаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток очищают перекристаллизацией из хлороформа, в результате получают соответствующий гидрохлорид.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (2a). Выход 3.40 г (89%), белый порошок. Т. пл. и спектры соответствуют соединению **2a**, полученному при восстановлении соли **1a** в MeOH при 0 °С.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (2b). Выход 3.61 г (90%), белый порошок, т. пл. 259–261 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3633, 3383, 2897 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2665, 2592, 2484, 1627, 1442, 1365, 1064, 906, 802, 779. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.62–1.73 (9H, м, 3CH₂ Ad, 4-CH₃); 1.85–1.98 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.05 (3H, с, 3CH Ad); 2.12–2.22 (1H, м), 2.42–2.55 (1H, м), 2.70–2.85 (1H, м) и 3.45–3.67 (3H, м, 2,3,6-CH₂); 5.35 (1H, с, 5-CH); 10.12 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5 (CH₃); 28.1 (CH₂); 29.3 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 42.2 (CH₂); 43.5 (CH₂); 63.3 (C Ad); 115.4 (C-5); 133.5 (C-4). Масс-спектр (свободный амин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [M]⁺ (50), 217 (84), 174 (100), 135 [Ad]⁺ (69), 79 (34). Найдено, %: C 71.86; H 9.69; N 5.15. C₁₆H₂₆ClN. Вычислено, %: C 71.75; H 9.78; N 5.23.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)-5-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (2c). Выход 3.41 г (85%), белый порошок, т. пл. 252–254 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413, 2912 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2653, 2572, 2476, 1620, 1454, 1365, 1064, 910, 659. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.63 (3H, с, CH₃); 1.96 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.09 (3H, с, 3CH Ad); 2.42–2.54 (1H, м), 2.62–2.72 (1H, м) и 3.36–3.55 (4H, м, 2,3,6-CH₂); 5.53 (1H, с, 4-CH); 10.36 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6 (CH₃); 23.1 (CH₂); 29.4 (3CH Ad); 35.6 (3CH₂ Ad); 35.7 (3CH₂ Ad); 41.9 (CH₂); 46.7 (CH₂); 63.6 (C Ad); 120.0 (C-4); 128.6 (C-5). Масс-спектр (свободный амин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [M]⁺ (65), 217 (32), 175 (70), 135 [Ad]⁺ (100), 79 (15). Найдено, %: C 71.79; H 9.84; N 5.32. C₁₆H₂₆ClN. Вычислено, %: C 71.75; H 9.78; N 5.23.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)-4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (2d). Выход 3.76 г (89%), белый порошок, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3383, 2912 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2735, 2634, 2430, 1617, 1458, 1369, 1056, 898, 817, 540. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.50–1.70 (12H, м, 3CH₂ Ad, 4,5-CH₃); 1.86–2.05 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.11 (3H, с, 3CH Ad); 2.15–2.23 (2H, м) и 3.42–3.70 (4H, м, 2,3,6-CH₂); 9.83 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.4 (CH₃); 18.3 (CH₃); 29.1 (CH₂); 29.3 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.8 (CH₂ Ad); 42.3 (CH₂); 47.2 (CH₂); 63.4 (C Ad); 120.3 (C-4(5)); 125.4 (C-5 (4)). Масс-спектр (свободный амин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 [M]⁺ (63), 230 (100), 188 (62), 135 [Ad]⁺ (76), 79 (16). Найдено, %: C 72.35; H 9.93; N 5.04. C₁₇H₂₈ClN. Вычислено, %: C 72.44; H 10.01; N 4.97.

Гидрохлорид 1-(адамantan-1-ил)-3,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (2e). Выход 3.72 г (88%), белый порошок, т. пл. 248–250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3352, 2904 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2755, 2639, 2423, 1622, 1458, 1378, 1047, 977, 815. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, д, $^3J = 6.7$, 3-CH₃); 1.52–1.62 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.64 (3H, с, 5-CH₃); 1.88–2.15 (10H, м), 2.24–2.34 (1H, м), 2.68 (1H, уш. с) и 3.52–3.62 (2H, м, 3CH₂ Ad, 3CH Ad, 2,3,6-CH₂); 5.40 (1H, с, 4-CH); 10.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.3 (CH₃); 20.4 (CH₃); 28.6 (3-CH); 29.4 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 46.6 (CH₂); 48.0 (CH₂); 63.6 (C Ad); 126.7 (C-4); 127.8 (C-5). Масс-спектр (свободный амин), m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 245 [M]⁺ (98), 230 (45), 188 (100), 164 (10), 135 [Ad]⁺ (99), 79 (43). Найдено, %: C 72.32; H 9.95; N 5.06. C₁₇H₂₈ClN. Вычислено, %: C 72.44; H 10.01; N 4.97.

Гидрохлорид 2-(адамantan-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2f). Выход 4.10 г (90%), светло-желтый порошок, т. пл. 235–238 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3413, 2916 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2472, 2408, 1454, 1365, 1110, 1056, 898, 750. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.62 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.03 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.15 (3H, с, 3CH Ad); 2.92–2.96 (1H, м), 3.00–3.09 (1H, м), 3.21–3.26 (1H, м), 3.80–3.82 (1H, м) и 4.35–4.37 (2H, м, 1,3,4-CH₂); 7.17–7.22 (4H, м, H-5,6,7,8); 10.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.5 (CH₂); 29.4 (CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 35.8 (CH₂ Ad); 43.0 (CH₂); 46.0 (CH₂); 64.1 (C Ad); 127.0 (CH Ar); 127.4 (CH Ar); 127.8 (CH Ar); 128.6 (CH Ar); 130.0 (C Ar); 132.8 (C Ar). Масс-спектр (свободный амин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 [M]⁺ (40), 210 (100), 173 (18), 135 [Ad]⁺ (29), 117 (27), 105 (53), 91 (24), 79 (34). Найдено, %: C 75.24; H 8.67; N 4.50. C₁₉H₂₆ClN. Вычислено, %: C 75.10; H 8.62; N 4.61.

Алкилирование бензола 1-(адамantan-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинами 2a–e (общая методика). К раствору 5 ммоль 1,2,3,6-тетрагидропиридина 2a–e в 10 мл бензола при охлаждении ледяной баней и перемешивании порционно добавляют 10 мл CF₃SO₃H (11.3 ммоль). После 30 ч перемешивания при 25 °С реакционную смесь выливают в лед, подщелачивают 30% NaOH до pH 10–11 и экстрагируют хлористым метилом (3 × 15 мл). Объединенные органические вытяжки сушат над безв. Na₂SO₄, упаривают при пониженном давлении. Продукты 4a–e очищают перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат, 15:1.

1-(Адамantan-1-ил)-4eq-фенилпиперидин (4a). Выход 1.4 г (94%), бесцветные иглы, т. пл. 111–113 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3442, 2910 (C–H Ad), 2848 (C–H Ad), 1598, 1494, 1452, 1311, 1097, 1018, 950, 821, 750, 698. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.70 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.72–1.91 (10H, м, 3CH₂ Ad, 3,5-CH₂); 2.10 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.22–2.32 (2H, т, $^3J = 11.4$, 2,6-CHax); 2.46 (1H, т, т, $^3J = 3.9$, $^3J = 12.1$, 4-CHax); 3.27 (2H, д, $^3J = 11.9$, 2,6-CHeq); 7.15–7.19 (1H, м, H-4 Ph); 7.22–7.30 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.8 (CH Ad); 34.4 (3,5-CH₂); 37.0 (CH₂ Ad); 38.5 (CH₂ Ad); 43.4 (4-CH); 45.1 (2,6-CH₂); 54.6 (C Ad); 126.0 (C-4 Ph); 127.0 (C-2,6 Ph); 128.4 (C-3,5 Ph); 146.7 (C-1 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 [M]⁺ (40), 238 (100), 201 (6), 135 [Ad]⁺ (100), 91 (8). Найдено, %: C 85.29; H 9.95; N 4.81. C₂₁H₂₉N. Вычислено, %: C 85.37; H 9.89; N 4.74.

1-(Адамantan-1-ил)-4ax-метил-4eq-фенилпиперидин (4b). Выход 1.48 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 98–100 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 2912 (C–H Ad), 2846 (C–H Ad), 1600, 1496, 1446, 1315, 1122, 1076, 960, 821, 763, 702, 547. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, с, 4ax-CH₃); 1.54–1.66 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.70 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.76–1.82 (2H, м, 3,5-CHax); 2.05 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.11–2.17 (2H, м, 3,5-CHeq); 2.56–2.64 (2H, м, 2,6-CHeq); 2.70–2.75 (2H, м, 2,6-CHax); 7.13–7.18 (1H, м, H-4 Ph); 7.27–7.36 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.7 (4ax-CH₃); 29.8 (CH Ad);

36.4 (C-4); 37.0 (CH₂ Ad); 37.9 (3,5-CH₂); 38.5 (CH₂ Ad); 40.8 (2,6-CH₂); 54.5 (C Ad); 125.5 (C-4 Ph); 125.9 (C-2,6 Ph); 128.3 (C-3,5 Ph); 149.4 (C-1 Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309 [M]⁺ (100), 253 (84), 215 (12), 135 [Ad]⁺ (42), 79 (14). Найдено, %: C 85.46; H 10.04; N 4.59. C₂₂H₃₁N. Вычислено, %: C 85.38; H 10.10; N 4.53.

1-(Адамантан-1-ил)-Зах-метил-Зег-фенилпиперидин (4с). Выход 1.37 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 50–51 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3375, 2904 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 1600, 1492, 1446, 1311, 1114, 1099, 987, 821, 756, 694, 540. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, с, 3ax-CH₃); 1.44–1.66 (9H, м, 3CH₂ Ad, 5-CH₂, 4-CHax); 1.71 (6H, с, 3CH₂ Ad); 1.83–1.87 (1H, м 4-CHeq); 2.07 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.42–2.52 (1H, м, 6-CHax); 2.61–2.65 (1H, м, 2-CHax); 2.68–2.82 (2H, м, 2,6-CHeq); 7.17 (1H, д, д, ³*J* = 7.0, ³*J* = 8.0, H-4 Ph); 7.31 (2H, т, ³*J* = 8.0, H-3,5 Ph); 7.42 (2H, д, д, ³*J* = 7.0, ³*J* = 8.0, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.7 (5-CH₂); 27.7 (CH₃); 29.9 (CH Ad); 37.1 (CH₂ Ad); 37.4 (4-CH₂); 38.2 (C-3); 38.8 (CH₂ Ad); 45.3 (6-CH₂); 53.9 (C Ad); 55.7 (2-CH₂); 125.5 (C-4 Ph); 126.2 (C-2,6 Ph); 128.0 (C-3,5 Ph); 149.8 (C-1 Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309 [M]⁺ (26), 252 (62), 178 (77), 135 [Ad]⁺ (100). Найдено, %: C 85.49; H 10.02; N 4.61. C₂₂H₃₁N. Вычислено, %: C 85.38; H 10.10; N 4.53.

Гидрохлорид 1-(адамантан-1-ил)-Зег,4ах-диметил-4ег-фенилпиперидина (4d). Полученную смесь изомеров (1.50 г, 83%) растворяют в 5 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, растворитель упаривают, затем дробной перекристаллизацией из EtOH в индивидуальном виде получают гидрохлорид **4d**. Выход 0.75 г (41%), бесцветные кристаллы, т. пл. 267–270 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3425, 2912 (C–H Ad), 2850 (C–H Ad), 2499, 2453, 1600, 1473, 1442, 1369, 1056, 1033, 894, 756, 698. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.54 (3H, д, ³*J* = 6.9, 3ег-CH₃); 1.24 (3H, с, 4ах-CH₃); 1.58 (1H, д, ³*J* = 14.7, 5-CHeq); 1.67 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.13 (6H, с, 3CH₂ Ad); 2.21 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.59 (1H, к, *J* = 11.9, 2-CHax); 2.80–2.92 (1H, м, 6-CHax); 3.02–3.12 (1H, м, 5-CHax); 3.12–3.22 (1H, м, 3-CHax); 3.35 (1H, д, ³*J* = 11.9, 2-CHeq); 3.54 (1H, д, ³*J* = 10.6, 6-CHeq); 7.12–7.16 (1H, м, H-4 Ph); 7.25–7.30 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52–7.55 (2H, м, H-2,6 Ph); 9.69 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.6 (3ег-CH₃); 14.8 (4ах-CH₃); 29.6 (CH Ad); 35.7 (CH₂ Ad); 36.3 (3-CH); 36.4 (CH₂ Ad); 37.2 (5-CH₂); 38.7 (C-4); 41.6 (6-CH₂); 46.9 (2-CH₂); 64.2 (C Ad); 126.3 (C-2,6 Ph); 126.5 (C-4 Ph); 128.5 (C-3,5 Ph); 146.3 (C-1 Ph). Масс-спектр (свободный амин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 [M]⁺ (76), 266 (100), 136 (19), 135 [Ad]⁺ (16), 79 (14). Найдено, %: C 76.65; H 9.58; N 3.98. C₂₃H₃₄ClN. Вычислено, %: C 76.74; H 9.52; N 3.89.

Остаток из маточного раствора (0.6 г) содержит неразделимую смесь гидрохлоридов **4d** и минорного изомера.

Гидрохлорид 1-(адамантан-1-ил)-Зег,5ег-диметил-Зах-фенилпиперидина (4е). Полученный пиперидин растворяют в 5 мл хлористого метилена, насыщенного HCl, затем растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 1.62 г (90%), бес-

цветные кристаллы, т. пл. 185–187 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3394, 2916 (C–H Ad), 2854 (C–H Ad), 2198, 1496, 1446, 1303, 1107, 925, 759, 729, 698. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, д, ³*J* = 6.4, 5-CH₃); 1.12–1.20 (1H, м, 4-CHax); 1.24 (3H, с, 3-CH₃); 1.67 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 2.05–2.30 (10H, м, 3CH Ad, 3CH₂ Ad, 6-CHax); 2.50–2.64 (3H, м, 2,5-CHax, 4-CHeq); 3.59 (1H, д, ²*J* = 11.0; 6-CHeq); 4.02 (1H, д, ²*J* = 11.0, 2-CHeq); 7.21–7.29 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.35–7.42 (2H, м, H-3,5 Ph); 9.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.2 (5-CH₃); 25.7 (CH-5); 29.7 (CH Ad); 33.3 (3-CH₃); 35.6 (CH₂ Ad); 36.2 (CH₂ Ad); 38.8 (C-3); 42.5 (4-CH₂); 52.0 (6-CH₂); 54.2 (2-CH₂); 66.2 (C Ad); 125.6 (C-2,6 Ph); 127.4 (C-4 Ph); 129.5 (C-3,5 Ph); 141.5 (C-1 Ph). Масс-спектр (свободный амин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323 [M]⁺ (40), 266 (100), 178 (62), 164 (18), 135 [Ad]⁺ (58), 79 (28). Найдено, %: C 76.82; H 9.60; N 3.95. C₂₃H₃₃N. C₂₃H₃₄ClN. Вычислено, %: C 76.74; H 9.52; N 3.89.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4d. Кристаллы, пригодные для PCA, выращены из смеси растворителей CHCl₃-*i*-PrOH, 1:1, путем медленного испарения при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **4d** проведено на дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuK α -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с помощью комплекса программ SHELX-97.²² Изображение молекулы получено с использованием программы Mercury, версия 3.5.1.²³ Структурные параметры соединения **4d** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1416385).

Файл сопроводительных материалов, содержащий данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C, двумерных экспериментов ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HETCOR и 2D NOESY соединений **2a–f**, **4a–e**, а также log-файлы для расчета энергий конформеров **4b–e**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-13-0084).

Список литературы

- (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701. (b) Matveeva, N. N.; Winfield, L. L.; Redda, K. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 551. (c) Fries, D. S.; de Vries, J.; Hazelhoff, B.; Horn, A. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 424. (d) Källström, S.; Leino, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 601. (e) Bourin, M.; Chue, P.; Guillon, Y. *CNS Drug Rev.* **2001**, *7*, 25. (f) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *5*, 435. (g) Pinard, E.; Alberati, D.; Alvarez-Sanchez, R.; Brom, V.; Burner, S.; Fischer, H.; Hauser, N.; Kolczewski, S.; Lengyel, J.; Mory, R.; Saladin, C.; Schulz-Gasch, T.; Stalder, H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 428.
- (a) Lee, J.-H.; Seo, S. H.; Lim, E. J.; Cho, N.-C.; Nam, G.; Kang, S. B.; Pae, A. N.; Jeong, N.; Keum, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 246. (b) Russell, M. G. N.; Baker, R.; Billington, D. C.; Knight, A. K.; Middlemiss, D. N.; Noble, A. J.

- J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2025. (c) Rogers, G. A.; Parsons, S. M.; Anderson, D. C.; Nilsson, L. M.; Bahr, B. A.; Kornreich, W. D.; Kaufman, R.; Jacobs, R. S.; Kirtman, B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1217. (d) Gu, X.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Housman, A.; Gulasey, G.; Rhoden, J. B.; Savoie, C. D.; Mobley, D. L.; Lomenzo, S. A.; Trudell, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 8356. (e) Araki, T.; Mikami, T.; Tanji, H.; Matsubara, M.; Imai, Y.; Mizugaki, M.; Itoyama, Y. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, 12, 231. (f) Di Monte, D. A.; Jewell, M. A. In *Encyclopedia of the Neurological Science*; 2nd ed.; Daroff, R. B., Aminoff, M. J., Eds.; Academic Press: Oxford, 2014, p. 131.
3. (a) Joubert, J.; Geldenhuys, W. J.; Van der Schyf, C. J.; Oliver, D. W.; Kruger, H. G.; Govender, T.; Malan, S. F. *ChemMedChem* **2012**, 7, 375. (b) Lipton, S. A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 160. (c) Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516.
 4. (a) Schmidle, C. J.; Mansfield, R. C. *J. Med. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5698. (b) Prostavok, N. S.; Varlamov, A. V.; Vasil'ev, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, 13, 639. [Химия гетероцикл. соединений **1977**, 787.] (c) Thompson, D.; Reeves, P. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 771. (d) Conway, R. J.; Valant, C.; Christopoulos, A.; Robertson, A. D.; Capuano B.; Crosby, I. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2560. (e) Chen, H.; Liang, X.; Xu, B.; He, X.; Huang, B.; Yuan, M. *Molecules* **2014**, 19, 12048. (f) Anxionnat, B.; Robert, B.; George, P.; Ricci, G.; Perrin, M.-A.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6087. (g) Sargsyan, M. S.; Hayotsyan, S. S.; Khachatryan, A. Kh.; Badasyan, A. E.; Panosyan, G. A.; Kon'kova, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1805. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1928.]
 5. (a) Klumpp, D. A.; Beauchamp, P. S.; Sanchez, G. V., Jr.; Aguirre, S.; de Leon, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5821. (b) Olah, G. A.; Klumpp, D. A. *Superelectrophiles and their Chemistry*; Wiley-Interscience: Hoboken, 2008, p. 250.
 6. Shadrnikova, V. A.; Golovin, E. V.; Klimochkin, Y. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1586. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1725.]
 7. (a) Grierson, D. S.; Harris, M.; Husson, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1064. (b) Wichitnithad, W.; O'Callaghan, J. P.; Miller, D. B.; Train, B. C.; Callery, P. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7482. (c) Rouchaud, A.; Kem, W. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 569. (d) Terentiev, P. B.; Zilberstein, T. M.; Borisenko, A. A.; Shmorgunov, V. A.; Piskunkova, N. F.; Grishina, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 885. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 1027.] (e) Keay, J. G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, chap. 3.6; p. 579.
 8. (a) Ischay, M. A.; Takase, M. K.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2478. (b) Teichert, J. F.; Zhang, S.; van Zijl, A. W.; Slaa, J. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4658.
 9. (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*; Wiley-Interscience; New York, 2001, p. 448. (b) Salamone, M.; Martella, R.; Bietti, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8556.
 10. (a) Klimochkin, Y. N.; Leonova, M. V.; Korzhev, I. R.; Moiseev, I. K.; Vladyko, G. V.; Korobchenko, L. V.; Boreko, E. I.; Nikolaeva, S. N. *Pharm. Chem. J.* **1992**, 26, 616. [Хим.-фарм. журн., **1992**, 26, 58.] (b) Kevill, D. N.; Upadhyay, V. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, 10, 600.
 11. (a) Alkorta, I.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 955. (b) Basso, E. A.; Gauze, G. F.; Abraham, R. J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, 45, 749. (c) Rodríguez-Franco, M. I.; Fernández-Bachiller, M. I. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, 40, 549. (d) Casy, A. F.; Dewar, G. H.; Al Deeb, O. A. A. *Chirality* **1989**, 1, 202. (e) Casy, A. F.; Ogunbamila, F. O. *Org. Magn. Reson.* **1982**, 18, 171.
 12. (a) Cheng, A.; Uyeno, E.; Polgar, W.; Toll, L.; Lawson, J. A.; DeGraw, J. I.; Loew, G.; Camerman, A.; Camerman, N. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 531. (b) Li, R.-L.; Liu, G.-Q.; Li, W.; Wang, Y.-M.; Li, L.; Duan, L.; Li, Y.-M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5867. (c) Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6042.
 13. Casy, A. F.; Dewar, G. H.; Al-Deeb, O. A. A. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, 27, 964.
 14. (a) Parker, W.; Riddell, F. G. In *Aliphatic, Alicyclic, and Saturated Heterocyclic Chemistry, vol. 1, pt. III: Five- and Six-Membered Rings; Medium Sized Rings; Bridged and Caged Systems (Carbocyclic and Saturated Heterocyclic)*; Parker, W., Ed.; The Chemical Society: London, 1973, p. 41. (b) Pines, H. *Chemistry of Catalytic Hydrocarbon Conversions*; Academic Press: New York, 1981, p. 18.
 15. (a) Kevill, D. N.; Weitz, F. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6416. (b) Prakash, G. K. S.; Paknia, F.; Mathew, T.; Mloston, G.; Joschek, J. P.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4128. (c) Beak, P.; Trancik, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2714.
 16. Parr, R. G.; Szentpály, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
 17. Peirez, P.; Toro-Labbe, A.; Aizman, A.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4747.
 18. Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275
 19. Krumkalns, E. V.; Pfeifer, W. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1103.
 20. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.
 21. Butov, G. M.; Mokhov, V. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 447. [Журн. орган. химии **2014**, 50, 455.]
 22. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
 23. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>