

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИМ.
А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВ
Олег Ильич

**Новые методологические подходы к повышению эффективности
каталитических реакций в органической химии**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в лаборатории Эффективного катализа №103 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный консультант: Чусов Денис Александрович, доктор химических наук, заведующий лабораторией Эффективного катализа №103 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Оглавление

Оглавление	3
Термины и сокращения.....	5
1. Введение.....	6
1.1. Актуальность темы исследования	6
1.2. Степень разработанности темы	7
1.3. Цели и задачи исследования	7
1.4. Научная новизна работы.....	8
1.5. Теоретическая и практическая значимость	9
1.6. Методология и методы исследования	10
1.7. Основные положения, выносимые на защиту	10
1.8. Степень достоверности полученных результатов.....	11
1.9. Апробация работы.....	12
1.10. Личный вклад автора	12
1.11. Объем и структура работы	13
2. Обсуждение результатов	15
2.1. Методология активации катализаторов	15
2.2. Методологический подход к аналитической обработке литературных данных: применение для реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода и исследование некаталитического варианта данной реакции	63
2.3. Методология повышения эффективности реакции за счет перехода к более доступным реагентам в восстановительных процессах	81
3. Экспериментальная часть.....	157
3.1. Вспомогательные таблицы.....	157
3.2. Методики синтеза и прочие экспериментальные данные	201
4. Заключение	378
5. Выводы.....	379
6. Перспективы дальнейшей разработки темы.....	380
7. Список литературы	381

8.	Список публикаций автора по теме диссертации	414

Термины и сокращения

БЭТ – метод измерения площади поверхности, предложенный Брунауэром, Эмметом и Теллером, основанный на теории полимолекулярной (многослойной) адсорбции

ВА – восстановительное аминирование

ДХМ – дихлорметан

ДМСО – диметилсульфоксид

ИК-спектроскопия – Инфракрасная спектроскопия

ТГФ – Тетрагидрофуран

ЯМР – Ядерный магнитный резонанс

CDI – карбонилдиимидазол

DCC – дициклогексилкарбодиимид

DMAP – Диметиламинопиридин

ee – энантиомерный избыток (enantiomeric excess). Вычисляется по формуле $(A - B)/(A + B) * 100$, где A и B – это количества основного и минорного энантиомеров продукта реакции.

е.г. (или er) – соотношение энантиомеров (enantiomeric ratio)

ESP - $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетраметил-1,3-бензолдипропионовая кислота

НАО – отрыв атома водорода (hydrogen atom abstraction)

НВТУ – Гексафторфосфат бензотриазолтетраметилуроний (Hexafluorophosphate Benzotriazole Tetramethyl Uronium)

HRMS – High resolution mass spectrometry. Масс спектр высокого разрешения.

MALDI-TOF - Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным масс-детектором.

MPV-O – реакция Меервейна-Пондорфа-Верлея – Оппеннауэра

MW – Микроволновое излучение (Microwave irradiation)

RME - Эффективность реакционной массы (Reaction Mass Efficiency)

ТВАТ – трифенилдифторсиликат тетрабутиламмония

TBS – третбутилдиметилсилильная группа

ТЕМ – просвечивающая электронная микроскопия (transition electron microscopy)

TMS – триметилсилильная группа

TON - Число оборотов катализатора (Turn-over number). Вычисляется как выход реакции, деленный на загрузку катализатора (и то и то в мольных процентах).

WGSР - реакция сдвига водяного газа (water-gas shift reaction) – реакция между монооксидом углерода в водой с образованием водорода и диоксида углерода

1. Введение

1.1. Актуальность темы исследования

Общей задачей органической химии является эффективный синтез молекул, обладающих заданными свойствами в минимальное количество стадий исходя из доступных реагентов. Для решения этой задачи необходим надежный инструментарий реакций, который позволяет направленно создавать связи между заданными атомами в органических молекулах, не затрагивая имеющиеся в них функциональные группы.

Как правило, для оценки эффективности химической реакции используется выход продукта. Хотя этот параметр является одним из ключевых, помимо него необходимо учитывать и множество других факторов и соотносить их с ценностью получаемого продукта. К вышеупомянутым факторам относятся в том числе простота и доступность катализатора (в случае его использования), сложность обеспечения условий проведения реакции, трудоемкость отделения целевого вещества от побочных продуктов, а также стабильность и дешевизна исходных реагентов.

Совокупное влияние вышеперечисленных параметров в данной диссертации обозначается как эффективность процесса – это соотношение затрат на получение продукта из промышленно-доступных реагентов (с учетом затрат на очистку целевого вещества и получения всех промежуточных соединений и катализаторов) и ценности получаемой молекулы.

В общем виде, проблемы, затрудняющие использование современных химических реакций в рутинном органическом синтезе, можно сформулировать следующим образом:

- 1) Высокая загрузка металл-содержащего катализатора, необходимая для протекания реакции с высокой степенью конверсии. Это, помимо увеличения стоимости, в большинстве случаев приводит к загрязнению целевого продукта переходными металлами, что ограничивает использование процесса в фармацевтическом синтезе.
- 2) Высокая стоимость металлокомплексного катализатора при его использовании. Зачастую синтез лиганда оказывается очень трудоемким, и его итоговая цена начинает в разы превышать себестоимость самого металла. В совокупности это снижает доступность такой каталитической системы.
- 3) Низкая атомная экономичность. Во многих случаях в реакции используются большие избытки твердых или жидких реагентов либо объемные защитные группы. Кроме того, многие реагенты в ходе реакции превращаются в стехиометрические побочные продукты, которые затрудняют очистку целевого соединения.
- 4) Низкая общая энергоэффективность процесса. Важно учитывать не столько температуру проведения самой реакции, сколько энергозатраты на получение реагентов.

Вышеперечисленные факторы могут компенсировать друг друга. Использование очень дорогого и сложного катализатора может быть оправдано в случае проведения реакции с количественным выходом без использования избытков реагентов при том, что альтернативный путь синтеза может предполагать многостадийные превращения с большими затратами ресурсов. Однако часто встречаются работы, в которых разработаны сложные каталитические системы, используемые для синтеза очень простых молекул, которые не позволяют достигать более выдающихся результатов по сравнению с доступными катализаторами.

В литературе писано много разрозненных методов оптимизации конкретных каталитических реакций, часто предполагающих систематическое усложнение катализатора или переход к более редким и селективным реагентам, однако отсутствуют методологические подходы к повышению эффективности химических реакций без принципиального усложнения реакционной системы с учетом вышеперечисленных параметров. Таким образом, разработка методологии повышения активности каталитических реакций, несомненно, является актуальной задачей как фундаментальной химической науки, так и высокотехнологичной химической промышленности.

1.2. Степень разработанности темы

В литературе описано большое число реакций и каталитических систем, разработка которых осуществлялась с использованием классического экстенсивного подхода путем настройки структуры катализатора для повышения его эффективности в конкретном процессе. Это часто позволяет получить высокий выход данной химической реакции, но снижает доступность каталитической системы. При этом крайне редко встречаются описания комплексных подходов, которые позволяли бы систематически повысить эффективность уже существующих катализаторов и реакций. Решение этой несомненно важной задачи стало основным направлением данной работы.

1.3. Цели и задачи исследования

Цель диссертационного исследования: разработка новой методологии систематического увеличения эффективности каталитических органических реакций образования связей C–C, C–N и C–O.

Для достижения данной цели сформулированы следующие задачи:

- 1) Разработка общих подходов к повышению активности катализаторов органических реакций на основе простых соединений металлов за счет их *in situ* модификации.
- 2) Разработка методологии алгоритмического анализа литературных данных об одноступенчатых реакциях и пример ее использования в случае реакции аминирования спиртов. Установление основных тенденций в целевой области органической химии и разработка способа упрощения

реакционной системы на основе найденных подходов. Описание границ применимости предложенного способа увеличения эффективности каталитического процесса.

3) Использование газовых смесей на основе монооксида углерода (конвертерный газ и синтез-газ) и его синтетических эквивалентов в качестве доступных и дешевых восстановителей в реакциях восстановительного присоединения. Разработка одnoreакторных способов использования нитроаренов для синтеза аминов и амидов.

1.4. Научная новизна работы

Диссертационное исследование является первым примером систематического исследования различных подходов к повышению эффективности каталитических реакций различных типов, охватывающего широкий ряд практически-важных методов снижения загрузки катализатора, повышения селективности процесса или использования более доступных реагентов. Разработанные подходы охватывают широкий набор разнотипных реакций и являются легкодоступными. Это открывает возможность проверки их применимости при оптимизации условий процессов, в той или иной степени родственных описанным в настоящей работе. В ее соответствующих разделах описаны границы применимости методов и подходов, позволяющие принять решение о перспективности метода для повышения эффективности конкретной каталитической реакции.

В результате проведенного исследования впервые разработана методологическая концепция повышения эффективности химических органических реакций различных типов за счет *in situ* активации катализаторов, перехода к более доступным реагентам и исходным веществам.

Впервые разработаны подходы к повышению активности катализаторов за счет использования синергетических реагентов: показано, что использование H_2 и CO в смеси позволяет добиться кратно большего TON (число оборотов катализатора) родий- и рутений-катализируемых реакций восстановительного присоединения по сравнению с использованием этих газов индивидуально.

Впервые разработаны подходы к галогенидной активации катализаторов: показано, что йодидные комплексы рутения и осмия позволяют достичь более высоких значений TON в реакции восстановительного аминирования по сравнению с их хлорид-содержащими аналогами. Показана возможность фторидной активации рутений-содержащего катализатора в восстановительной альдольной реакции.

Впервые разработаны подходы к повышению селективности каталитических реакций за счет введения активирующих добавок: показано, что фторидная активация позволяет увеличить не только активность, но и селективность металлокомплексного никель-содержащего катализатора реакции асимметрического присоединения по Михаэлю.

Впервые разработана методология алгоритмического анализа литературных данных об однотипных органических реакциях, которая была использована для исследования реакции каталитического аминирования спиртов. Установлены различные ранее неизвестные тенденции и направления развития данной области органической химии, найдены малоисследованные направления, в частности, обнаружена возможность проведения данной реакции без металл-содержащего катализатора для определенных категорий субстратов. Проведено систематическое экспериментальное исследование некаталитической реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода, обозначены границы применимости подхода, сформулированы критерии подбора катализатора и условия оптимальности его использования.

Впервые показана возможность использования промышленно-доступных реагентов, а именно конвертерного газа, нитроаренов и пентакарбонила железа, в синтезе сложных органических молекул: показана возможность прямого синтеза амидов из нитроаренов и карбоновых кислот с использованием конвертерного газа как восстановителя. Получены кинетические данные для реакции. Разработаны новые подходы к синтезу алкалоидов семейства вазидинона из о-нитробензальдегида в присутствии пентакарбонила железа и описаны связанные с реакцией закономерности, в частности предложен самый короткий способ синтеза природного алкалоида Луотонина А. Впервые описано использование пентакарбонила железа в качестве восстановителя в синтезе различных камфориламинов, а также впервые предложен метод прямого восстановительного аминирования фенхона. Впервые описано поведение гетерогенных родиевых катализаторов в реакции восстановительного амидирования, проходящего без внешнего источника водорода, установлена коктейльная природа катализатора этой реакции.

1.5. Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы обусловлена обнаружением фундаментальных закономерностей, наблюдаемых при различных типах активации катализаторов, описанием основных стадий реакций и факторов, влияющих на них, а также углублением представлений о методах образования связей C–C, C–N и C–O в восстановительных и редокс-нейтральных процессах.

Обнаружен синергетический эффект при использовании смеси CO и H₂ вместо этих газов индивидуально в восстановительных процессах: реакция протекала с кратно большей эффективностью. Приведено объяснение этой синергии.

Продемонстрировано влияние галогенид-ионов на каталитическую активность различных металлокомплексов, а также установлены основные факторы, влияющие на активность и селективность катализатора.

В результате аналитической обработки литературных данных и экспериментальной

валидации результатов такого анализа найдены условия некаталитической реакции аминирования спиртов, описаны и объяснены ключевые закономерности этого процесса.

Описаны основные закономерности протекания реакции прямого синтеза амидов из нитроаренов и карбоновых кислот в присутствии промышленных отходов – конвертерного газа или монооксида углерода, изучена ее кинетика, ключевые закономерности и ограничения.

Установлено влияние и роль дополнительных компонентов каталитических систем на протекание реакции восстановительного присоединения с использованием газовых смесей на основе монооксида углерода.

Практическая значимость работы определяется разработкой простых в использовании способов повышения эффективности каталитических процессов различного типа, которые позволяют кратно понизить требуемую для протекания реакции загрузку катализатора, снизив, таким образом, количество металла в конечном продукте, а также перейти к использованию более доступных и стабильных реагентов. В ходе выполнения работы был разработан ряд новых реакций, обогащающих инструментарий современной органической химии. Применение разработанных подходов позволяет снизить совокупную стоимость промышленно-важных молекул.

Практическая значимость разработанных подходов подтверждается их использованием для синтеза 20 фармацевтических субстанций: бутенафин, фендилин, триметазидин, парацетамол, нефирацетам, ривастигмин, пирибедил, бромантан, циклизин, хлорциклизин, фенацетин, пропанил, ацедобен, актарит, воринонат, набуметон, фенибут, фторфенибут, баклофен и толибут.

1.6. Методология и методы исследования

Методологически каждая часть работы состоит из нескольких этапов. В начале, на основе литературных данных, была сформулирована гипотеза о подходе к повышению эффективности каждой из рассматриваемых реакций, затем на ее основе проводили систематическую оптимизацию условий их проведения с не менее чем двукратным воспроизведением всех экспериментальных данных. После нахождения оптимальных условий тестировали возможность синтезировать субстраты различных типов. На финальном этапе проводили контрольные и механистические эксперименты с целью выявить природу активации. В ряде случаев для подтверждения гипотезы использовали квантово-химические расчеты.

1.7. Основные положения, выносимые на защиту

1) Методология повышения эффективности формирования связей C–C, C–N и C–O в восстановительных и редокс-нейтральных процессах, предполагающая *in situ* активацию

катализаторов и/или переход к промышленно-доступным реагентам, не требующим специального производства.

2) Методология повышения активности катализаторов за счет использования синергетических реагентов или активации катализаторов простыми дополнительными компонентами, что позволяет кратно увеличить активность и селективность катализаторов в таких процессах, как:

- Повышение активности рутений-содержащих катализаторов в восстановительной альдольной реакции за счет добавки фторид-аниона.
- Повышение активности и селективности хиральных никель-содержащих катализаторов асимметрического присоединения по Михаэлю за счет активации фторид-ионом.
- Повышение активности рутений-содержащего и осмий-содержащего катализаторов в реакции восстановительного аминирования за счет их активации йодид-ионом.
- Повышение активности родий- и рутений-содержащих катализаторов путем совместного использования H_2 и CO в реакциях восстановительного алкилирования C-, N-, и O-нуклеофилов карбонильными соединениями.

3) Методология алгоритмического анализа литературных данных об одностипных реакциях, совмещенная с экспериментальным исследованием для подтверждения обнаруженных выводов, проиллюстрированная на примере реакции металл-катализируемого аминирования спиртов:

- Формулировка новых закономерностей данного процесса, найденных при анализе данной области, а также описание ранее неисследованных направлений.
- Установление возможности проведения реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода на воздухе без катализаторов на основе переходных металлов.
- Установление критериев использования катализаторов в реакции аминирования спиртов.

4) Методологии использования промышленных отходов (в частности, конвертерного газа и монооксида углерода), для синтеза фармацевтических субстанций с использованием реакций восстановительного аминирования и амидирования (в том числе с использованием нитроаренов для атом-экономичного синтеза замещенных амидов и аминов).

1.8. Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных в диссертационной работе данных подтверждается согласованностью предложенного на основании результатов использования современных физико-химических методов состава и строения синтезированных органических молекул и металлокомплексов литературным данным, применимостью разработанных закономерностей в реакциях различных типов, положительной оценкой научного сообщества как при публикации полученных данных в высокорейтинговых журналах, так и при рецензировании отчетов

экспертами различных финансирующих работу организаций, а также большим числом апробаций полученных результатов на профильных высокорейтинговых научных форумах.

1.9. Апробация работы

Результаты работы представлены на следующих конференциях и симпозиумах: International Conference «Catalysis and Organic Synthesis» ICCOS-2019 (Москва, 2019), «The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry IKCOC-14» (Киото, 2018), The international conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers – 2024» (Москва, 2024), The International Conference «Chemistry Of Organoelement Compounds And Polymers 2019» (Москва, 2019), IX Молодёжная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), VI Всероссийская Конференция По Органической Химии (Москва, 2024), International Symposium on Synthesis and Catalysis, 2019 (Эвора, Португалия, 2019), VII Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2023) (Екатеринбург-Пермь, 2023), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2022) (Ставрополь, 2022), 4th International symposium «Modern trends in organometallic chemistry and catalysis» (Москва, 2023), Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (АПОХ-2024) (Шерегеш, 2024), Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (СПОХ-2023) (Новосибирск, 2023), XXVI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2024).

Публикации: Основное содержание работы отражено в 23 статьях в научных журналах, определенных ВАК и индексируемых библиографическими базами Scopus, Web of Science и RSCI, включая 4 обзора, и двух патентах РФ на изобретение. По материалам работы опубликованы тезисы 13 докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

1.10. Личный вклад автора

Автор лично участвовал во всех этапах исследования, включая выбор целей, постановку задач, выбор методологии работы, объектов исследования, проведение литературного поиска, выполнение экспериментов, обработку и анализ результатов, обобщение результатов, формулировку научных выводов. Все работы, связанные с синтезом, а также исследованием каталитической активности соединений, описанные в диссертации, выполнены автором в сотрудничестве с коллегами, аспирантами и стажерами лаборатории Эффективного катализа № 103 ИНЭОС РАН. Исследования полученных соединений методами спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа проведены в рамках

сотрудничества с профильными лабораториями ИНЭОС РАН.

1.11. Объем и структура работы

Материал диссертации изложен на 416 страницах и состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа содержит 93 таблицы, 22 рисунка и 124 схемы. Библиографический список состоит из 353 наименований. Диссертация не содержит в явном виде литературного обзора, однако в рамках выполнения работы было опубликовано 4 обзорных статьи, относящихся к различным разделам диссертации, на выводах из которых строится методология работы.

- 1) Методология активации катализаторов. Данный раздел посвящен исследованию подходов к повышению активности каталитических систем за счет введения в них простых добавок.
- 2) Методология алгоритмического анализа данных по однотипным реакциям для выявления общих тенденций и малоисследованных направлений. В данном разделе рассмотрены подходы к сравнительному алгоритмическому анализу литературных данных для популярных химических реакций, на примере которых часто сравнивают активность различных каталитических систем, и упрощению реакционных систем на основе результатов такого анализа.
- 3) Методология повышения эффективности реакции за счет перехода к более доступным реагентам. В данном разделе описано использование промышленных реагентов и газовых смесей в тонком органическом синтезе, иллюстрирующие возможность упрощения глобальной производственной цепочки за счет отказа от использования химических веществ, требующих целенаправленного производства.

В рамках данной диссертации было проведено большое количество оптимизационных экспериментов, их результаты сведены в таблицы, описывающие проделанный нами путь поиска наиболее подходящих условий для конкретной реакции. Для повышения наглядности представления в основном содержании работы эти результаты приведены выборочно (в графическом или табличном виде), чтобы, не загромождая повествование, обосновать формулируемые закономерности. Более детально численные данные приведены в разделе «3.1. Вспомогательные таблицы» Экспериментальной части, а полноценная сводка исходных данных приведена в публикациях, в которых отражено содержание диссертации. Таблицы в обсуждении результатов пронумерованы стандартно (*таблица 1, таблица 2, ...*), а вспомогательные таблицы имеют нумерацию вида *таблица a1, таблица a2* и т.д. При проведении оптимизаций выходы определяли по ЯМР или ГХ без выделения продуктов для уменьшения факторов, влияющих на измеряемое значение. При исследовании границ применимости методов с точки зрения субстратов определяли как выход по ЯМР, так и выделенный выход.

Нумерация соединений в диссертации построена следующим образом. Вся нумерация

сквозная, однако, для облегчения восприятия, пронумерованные молекулы разделены на три группы:

- 1) Органические молекулы, синтез которых был проведен по разработанным в диссертации методикам. Они пронумерованы как **S1**, **S2**, **S3** и т.д. (S = substance).
- 2) Лиганды, которые были использованы в синтезе катализаторов или добавлены непосредственно в реакционную систему. Они пронумерованы **L1**, **L2**, **L3** и т.д. (L = ligand).
- 3) Катализаторы нумеруются с использованием обозначения соответствующего центрального металла, например, **Rh1**, **Ru3** и т.д.

Автор выражает благодарность научному консультанту и руководителю д.х.н. Чусову Денису Александровичу, коллективу лаборатории Эффективного катализа ИНЭОС РАН, в частности к.х.н. Рунихиной Софии Александровне, к.х.н. Подъячевой Евгении Сергеевне, PhD Цыганкову Алексею Анатольевичу, к.х.н. Козлову Андрею Сергеевичу, к.х.н. Фаткулину Артемию Ренатовичу, к.х.н. Бирюкову Климу Олеговичу, Ключеву Федору Станиславовичу и другим сотрудникам, внесшим вклад в данную работу.

Автор благодарит д.х.н. Перекалина Дмитрия Сергеевича, д.х.н. Логинова Дмитрия Александровича, д.х.н. Белокося Юрия Николаевича, д.х.н. Белкову Наталью Викторовну, д.х.н. Малеева Виктора Ивановича, д.х.н. Моисеева Сергея Константиновича, д.х.н., чл.-корр. РАН Волошина Яна Зигфридовича за интересные обсуждения результатов работы, советы по ее выполнению, а также помощь в написании диссертации.

Автор благодарит металлооргаников ИНЭОС РАН, в частности д.х.н. Перекалина Дмитрия Сергеевича, д.х.н. Логинова Дмитрия Александровича, к.х.н. Швыдкого Никиту Вячеславовича, к.х.н. Харитонову Владимира Борисовича за предоставленные металлоорганические соединения и помощь в работе.

Автор благодарит отдел физико-химических методов анализа ИНЭОС РАН, в частности д.х.н. Годовикова Ивана Александровича, Годовикову Марию Игоревну, к.х.н. Родионова Алексея Николаевича, д.х.н. Новикова Валентина Владимировича, д.х.н. Нелюбину Юлию Владимировну, к.х.н. Стрелкову Татьяну Владимировну за регистрацию спектров разных типов и помощь в проведении различных физико-химических измерений.

Автор благодарит всех сотрудников автоклавной ИНЭОС РАН, в частности, Колесова Валерия Сергеевича, Старостина Павла Сергеевича, Завьялова Романа Юрьевича за помощь в создании, поиске и поддержании в рабочем состоянии оборудования для работы с высоким давлением.

2. Обсуждение результатов

2.1. Методология активации катализаторов

В данном разделе будут рассмотрены подходы к повышению эффективности использования гомогенных металлоорганических катализаторов разного типа в химических превращениях. Концепция металлического катализатора коктейльного типа, предложенная академиком Ананиковым В.П., говорит о том, что в отсутствие сильных прочно координированных лигандов в условиях реакции прекатализаторы превращаются в набор частиц (атомы металла в различных степенях окисления, координированные специально введенными лигандами, молекулами растворителя, субстратом, наночастицы, их агрегаты и т.п.). Эти частицы могут взаимно-превращаться друг в друга, часть из них проявляет каталитическую активность, часть – нет. При этом доля действительно активных частиц, как правило, очень мала, а основная часть пребывает в инертной форме [1,2].

Из этой концепции следует два возможных направления для повышения совокупной активности каталитических систем:

- 1) Повышать долю каталитически активных частиц относительно неактивных. Иначе говоря, создавать условия, в которых инертная форма катализатора, являющаяся своеобразным «депо» для атомов металла, будет превращаться в каталитически активные координационно-ненасыщенные комплексы со скоростью, превышающей их деградацию.
- 2) Повышать активность и стабильность каталитически активных частиц, чтобы каждая из них могла провести как можно большее количество каталитических циклов до своего разрушения.

При этом, строго говоря, наблюдая каталитическую систему на макроуровне (то есть, отслеживая выход реакции), мы не можем однозначно различить оба подхода. Повышение TON катализатора в 2 раза может означать как то, что образовалось в 2 раза больше каталитически активных частиц, так и то, что их образовалось столько же, но каждая из них работает в 2 раза дольше. Однако это не влияет на практический итог – можно уменьшить загрузку катализатора и получить тот же самый выход. И именно эта метрика в случае данной работы является ключевым итогом оптимизации.

2.1.1. Повышение доли каталитически активных частиц за счет использования синергетических восстановительных агентов

Первый разработанный нами подход к систематическому повышению активности каталитическим систем направлен на повышение концентрации каталитически активных частиц в коктейльном катализаторе. В качестве модельной системы была выбрана реакция

восстановительного аминирования без внешнего источника водорода с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя (Схема 1). Эта реакция ранее была детально исследована в нашей лаборатории [3,4], поэтому ее было удобно использовать в качестве модели.

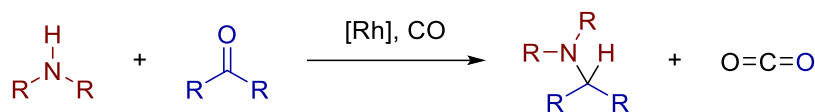


Схема 1. Восстановительное аминирование с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя.

Пожалуй, наиболее универсальным катализатором для этого процесса является ацетат родия. Он не содержит прочно связанных лигандов, и в условиях реакции под действием амина, растворителя, монооксида углерода и других компонентов системы он превращается в смесь разных комплексов общей формулы $\text{Rh}_m(\text{CO})_n\text{L}_p$, где L – это любая частица, способная координировать металл в данной системе (Схема 2). Значительная часть этих частиц будет каталитически инертна. Например, известно, что кластерные карбонилы родия типа $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ не проявляют активности в этом процессе. Координационно ненасыщенные комплексы, в свою очередь, уже могут катализировать процесс, однако эффективность реакции будет сильно зависеть от конкретного лигандного окружения.

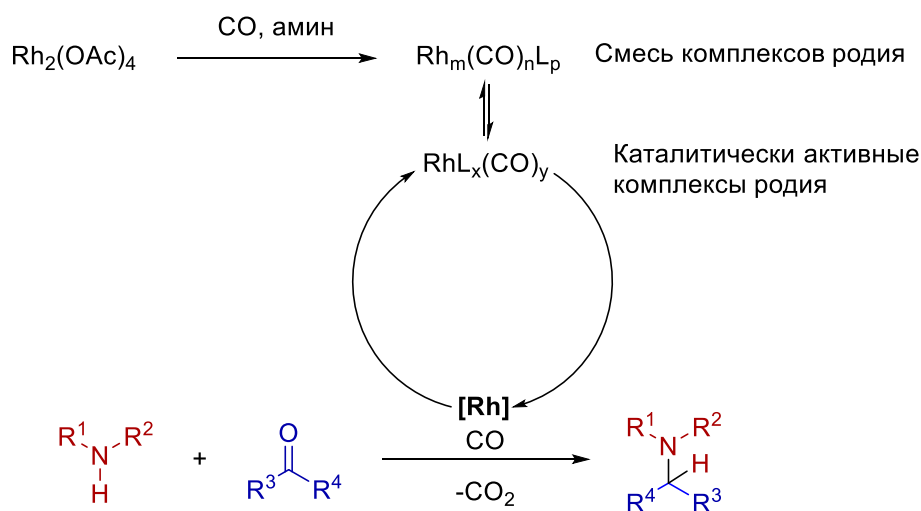


Схема 2. Обобщенные равновесия между формами катализатора в реакции восстановительного аминирования.

Тем не менее, сам процесс восстановления протекает через несколько известных стадий (Схема 3). В начале из амина и карбонила образуется иминиевый катион и гидроксид анион. Затем происходит взаимодействие гидроксида с карбонильным комплексом, в результате чего он становится карбоксильным и выбрасывает CO_2 с образованием гидроида. В целом, образование гидроксид-аниона в виде отдельного иона необязательно, возможна координация полуаминала

по родию с последующей внутрисферной атакой. Тем не менее, результатом этого взаимодействия становится гидрид родия, который в предшествующих работах был зафиксирован по ЯМР [3]. Этот гидрид является ключевым интермедиатом (точнее, он соответствует группе интермедиатов, так как количество и тип остальных лигандов может быть разным). Далее он может либо восстановить иминиевый катион (Схема 3с), либо деградировать с образованием родиевой черни.

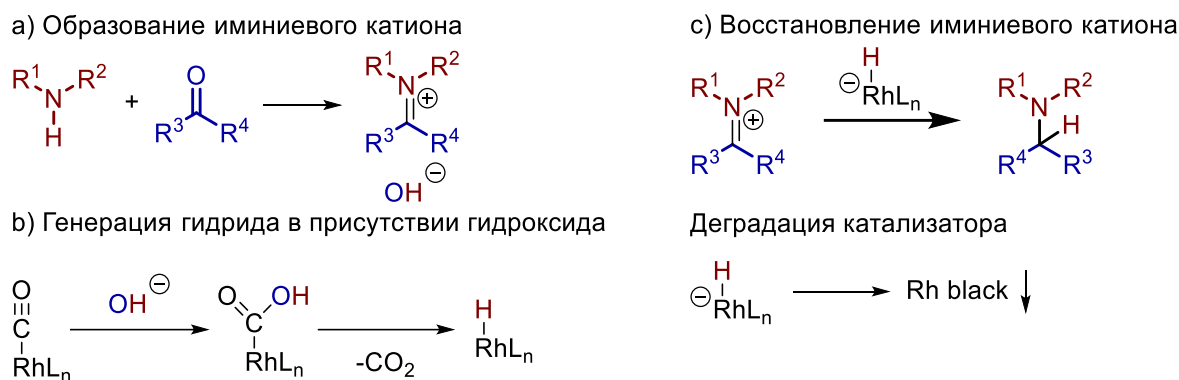


Схема 3. Основные стадии каталитического цикла восстановительного аминирования и деградация катализатора.

Таким образом, задача повышения эффективности катализа реакции восстановительного аминирования сводится к тому, чтобы повысить концентрацию гидридных частиц. Это возможно путем введения стабилизирующих лигандов (этот подход будет обсуждаться далее), либо путем повышения скорости их образования. Мы предположили, что эту цель можно достичь путем введения в реакцию второго восстановителя – газообразного водорода. Смесь CO и H₂ – это промышленная газовая смесь, известная как синтез-газ. Он является промежуточным интермедиатом в процессе получения водорода из метана, а также используется в крупнотоннажных процессах гидроформилирования. То есть это заметно более доступный в глобальной производственной цепочке реагент даже по сравнению с водородом, не говоря уже о гидридах. В результате мы стали исследовать это направление, результаты опубликованы в работе [5].

В первую очередь было проведено сравнение возможности протекания реакции с использованием водорода, CO и синтез-газа (Схема 4). В случае монооксида углерода основным продуктом оказалось основание Шиффа, тогда как продукт получен с выходом 24%. Это связано со сравнительно мягкими условиями реакции, для катализа ацетатом родия, как правило, требуется нагрев до 120-140°C, снизить температуру можно за счет подбора более сложного катализатора.[6] С другой стороны, реакция с чистым водородом привела к образованию всего лишь 8% целевого продукта, основным побочным компонентом являлось основание Шиффа, а также был зафиксирован бензиловый спирт и много других неидентифицированных

компонентов в небольших количествах. Аналогично CO, для водорода можно подобрать более селективный катализатор, однако это заметно снижает универсальность метода. При этом при использовании синтез-газа удалось сходу получить количественный выход целевого амина.

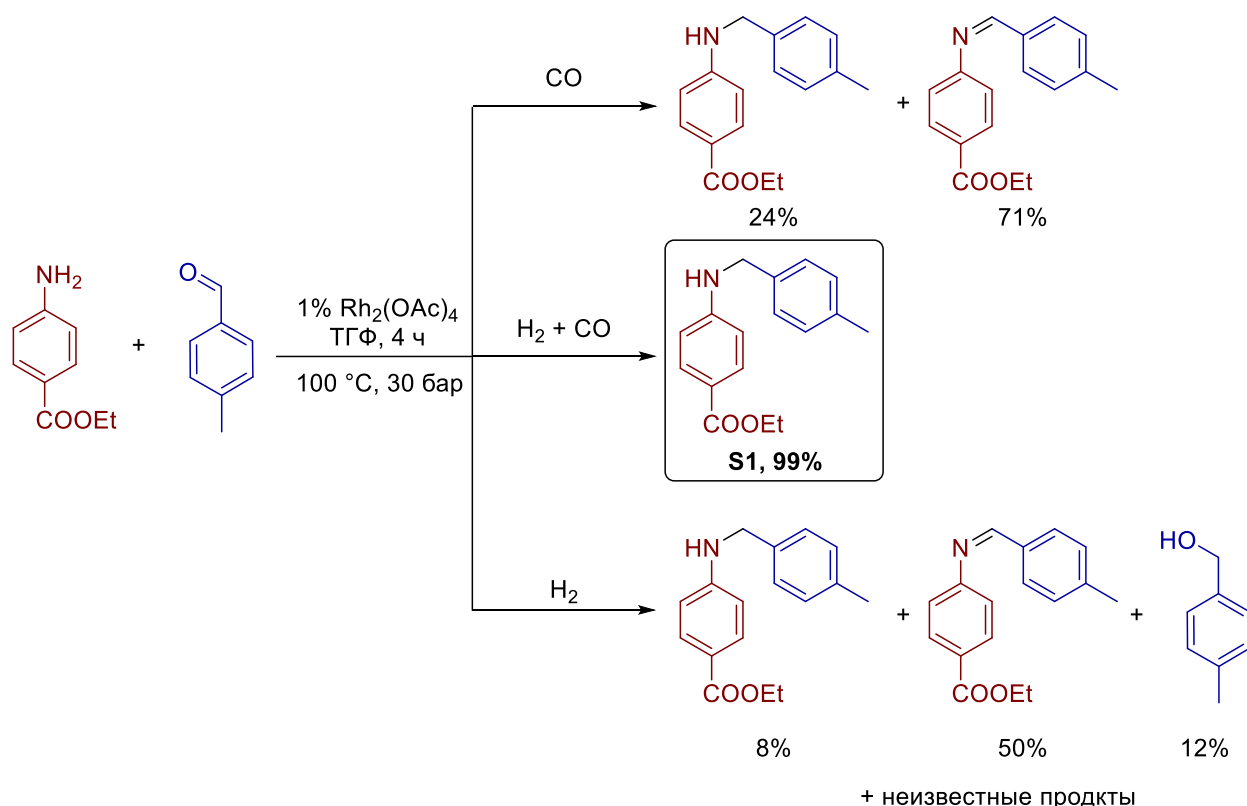


Схема 4. Сравнение эффективности восстановительного аминирования при использовании водорода, монооксида углерода и синтез-газа в восстановительном аминировании.

Далее была проведена оптимизация условий реакции. Поскольку мы предполагаем, что в условиях восстановления синтез-газом мы должны достигать высокой стабильности работы катализатора, то есть высоких значений TON, оптимизация была направлена в сторону снижения загрузки металла (Схема 5, Таблица а1 - Таблица а4).

Оптимизация показала, что существует четыре взаимокompенсирующихся фактора – температура, давление, время проведения и загрузка катализатора. Чтобы катализ начал протекать при загрузке 0.1 мольный процент ацетата родия, нужно нагревать до 140°C и выше. Реакция в присутствии 1 мольного процента Rh₂(OAc)₄ приводит к препаративному выходу вплоть до 10 атмосфер синтез-газа, для дальнейшего снижения давления нужно увеличить время проведения процесса. Для достижения ультранизких загрузок катализатора требуется поднять давление до 50 бар, а температуру до 140°C и время проведения до 24 часов. При этом в случае 0.005 мольных процента катализатора возникают сложности с дозированием сотых долей миллиграмма соли металла, поэтому для большей воспроизводимости и удобства работы в дальнейшем в качестве источника родия использовали Rh₂(ESP)₂. Этот прекатализатор по

структуре аналогичен ацетату родия, однако гораздо лучше растворим в ТГФ, в результате чего его можно дозировать аликвотами.

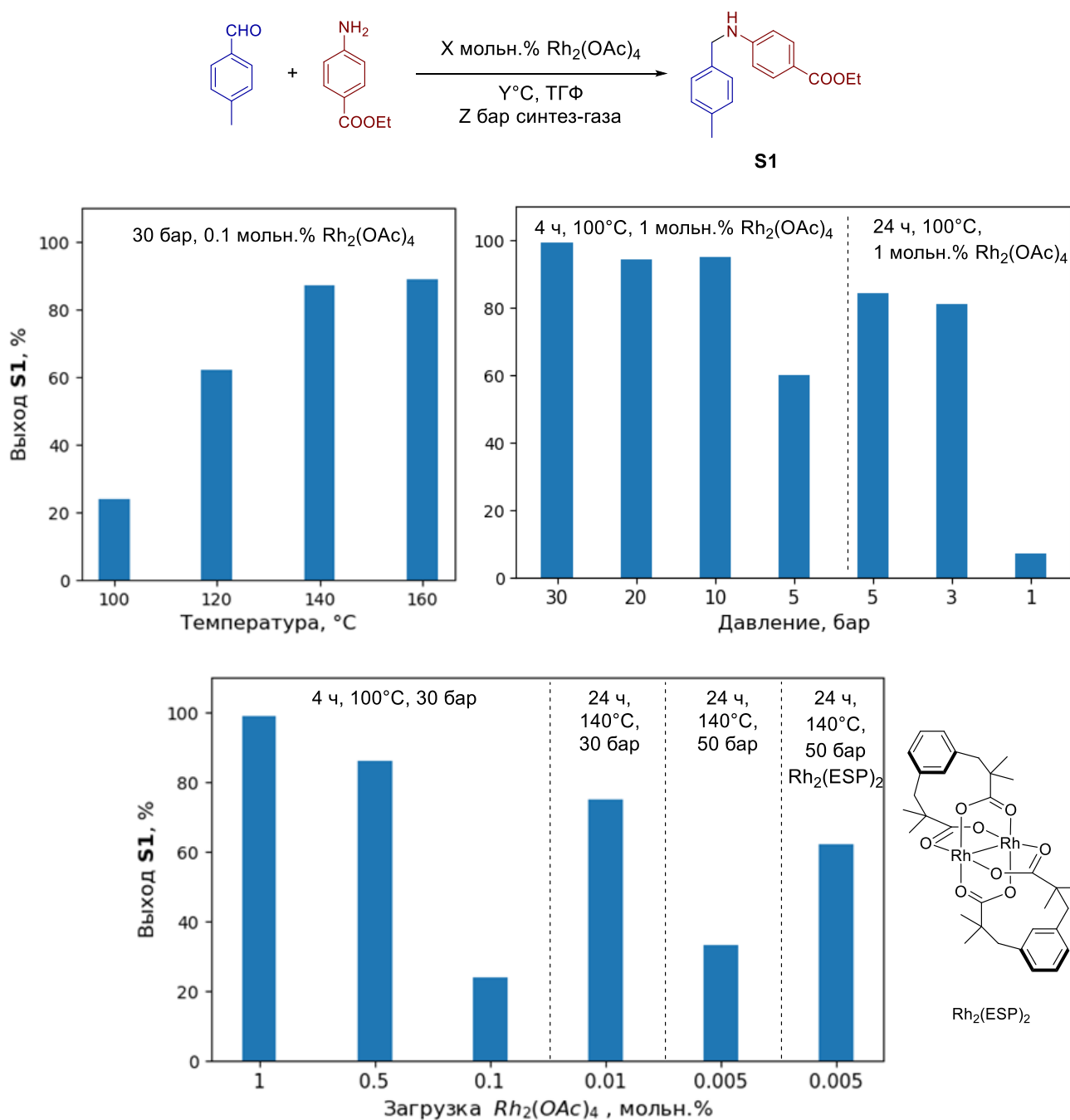


Схема 5. Оптимизация условий реакции восстановительного аминирования с использованием синтез-газа. Численные данные: Таблица а1 - Таблица а4.

В оптимальных условиях были исследованы границы применимости данного метода с точки зрения структуры субстрата (Схема 6). В реакцию вступает широкий набор аминов и карбонильных соединений, в предложенных условиях сохраняются такие функциональные группы, как хлор (S11), бром (S16), *O*-бензил (S14), *N*-бензил (S1, S6, S8, S10-S14, S16), сложный эфир (S1), а предельное число оборотов катализатора (TON) составляет почти 30 000.

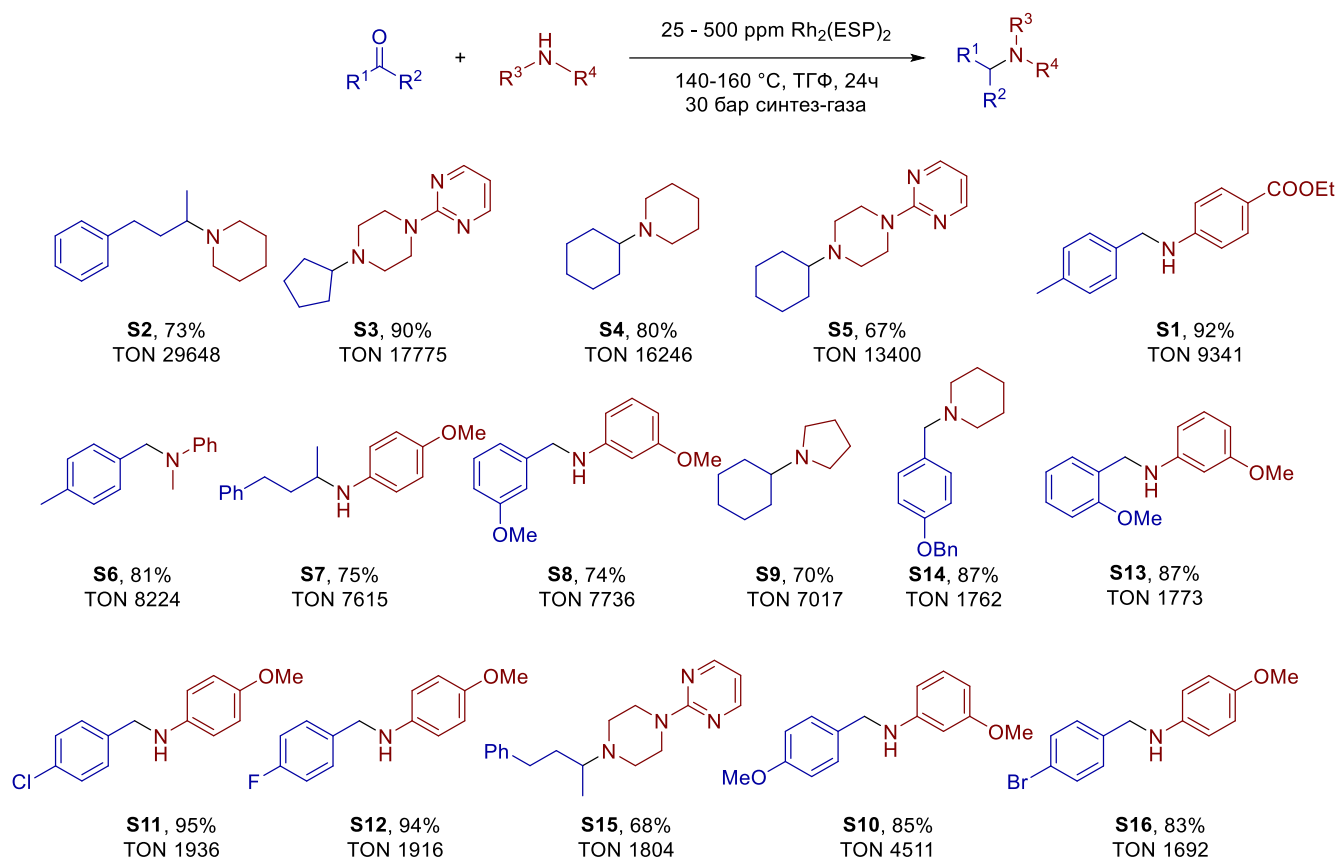


Схема 6. Субстратная специфичность реакции восстановительного аминирования с использованием синтез-газа в качестве восстановителя.

Данный результат показывает очень высокую эффективность использования синтез-газа в реакции восстановительного аминирования. Достигнутые значения TON заметно превышают описанные ранее каталитические системы с использованием чистого CO в качестве восстановителя. Максимальный TON при использовании ацетата родия в качестве катализатора и CO в качестве восстановителя равен 523.[4] Более сложный циклобутadiен родиевый катализатор позволил достичь TON 1340.[6] В данной работе переход к синтез-газу при использовании $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ или $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ позволил на порядок увеличить число оборотов катализатора, что указывает на большие перспективы данного подхода.

Таким образом, наше предположение, что добавка водорода к CO может повысить эффективность системы было подтверждено, и на следующем этапе была проведена серия контрольных экспериментов для более детального исследования механизма работы предложенной системы.

В первую очередь была проведена модельная реакция в масштабе 13 г (52 ммоль) с использованием 100 ppm $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ и стехиометрических количеств синтез-газа (Схема 7). Реакция прошла с выходом 76%, что превышает количество водорода, присутствовавшего в системе. Это говорит о том, что как CO, так и водород являются восстановителями.

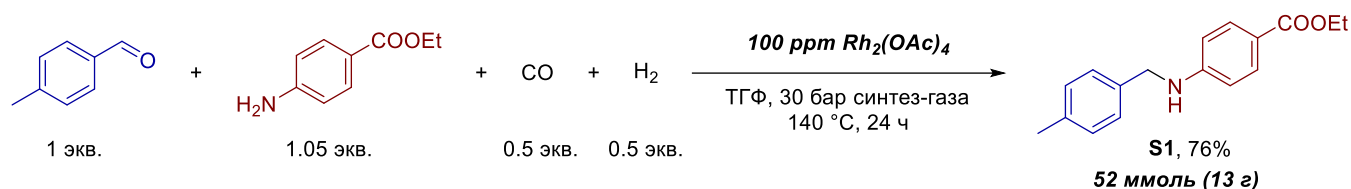


Схема 7. Реакция со стехиометрическим количеством синтез-газа.

Затем был проведен контрольный опыт с водородом (Схема 8). При этом выход продукта составил всего 6%, и на стеклянном вкладыше в автоклав образовалось родиевое зеркало, то есть весь катализатор выпал в осадок в отсутствие стабилизирующего лиганда.

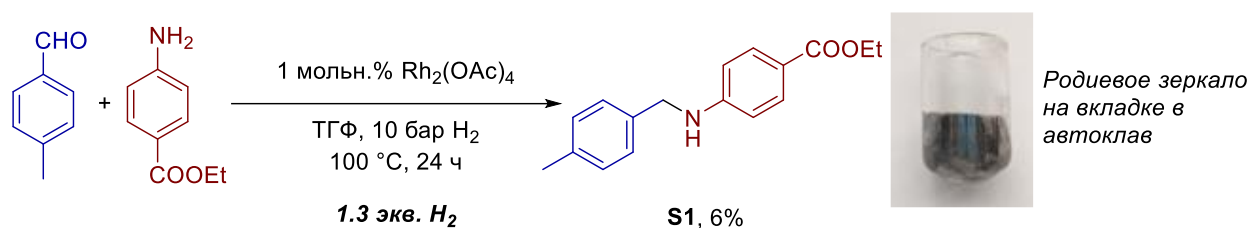


Схема 8. Реакция с водородом.

Так как мы предполагаем участие карбонильных комплексов в катализе исследуемой реакции, для их фиксации были зарегистрированы ИК спектры реакционных смесей различного состава (Схема 9). При реакции ацетата родия с CO или синтез-газом образуется сложная смесь карбонильных комплексов, причем CO там может быть как мостикового, так и терминального типа. Спектры смесей, полученных в результате реакции с CO и с синтез-газом, оказались очень похожими. Водород не реагировал с ацетатом родия ни в каком виде, однако в присутствии амина наблюдали образование родиевой черни.

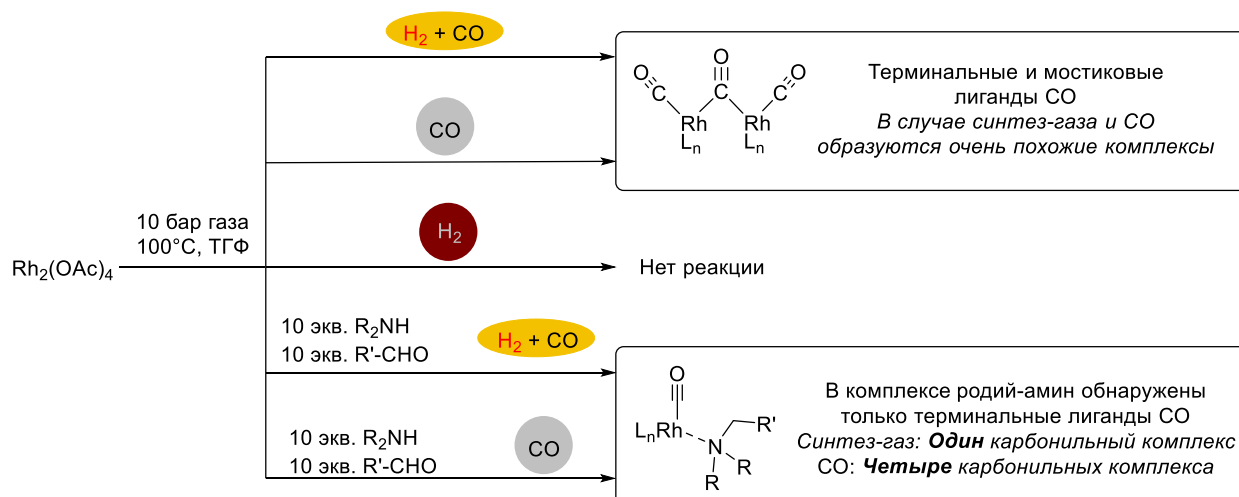


Схема 9. Исследование карбонильных комплексов методами ИК спектроскопии.

В присутствии амина и альдегида $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ реагирует с синтез-газом или с CO с образованием комплексов, содержащих исключительно терминальные карбонильные лиганды.

Однако, в случае синтез-газа образуется один основной комплекс, тогда как в присутствии чистого СО видны как минимум четыре разных лиганда. Кроме того, был отмечен батохромный сдвиг частот колебания карбонильного лиганда в присутствии реагентов (1992 см^{-1} в присутствии реагентов вместо 2074 см^{-1} в их отсутствие), что указывает на координацию амина.

Следующий контрольный эксперимент был нацелен на проверку возможности восстановления чистого основания Шиффа в условиях реакции (Схема 10). В чистом СО реакция вообще отсутствовала, а в присутствии водорода был зафиксирован очень низкий выход. При этом при использовании субстехиометрических количеств синтез-газа количество продукта очень хорошо соответствовало количеству водорода в реакционной смеси. Из этих данных следует, что чистое основание Шиффа восстанавливается только водородом, однако ацетат родия проявляет активность только в присутствии СО, по-видимому, выступающего в роли стабилизирующего лиганда. При этом, как следует из описанного выше эксперимента с использованием стехиометрического количества синтез-газа в реакции между амином и альдегидом, роль СО не ограничивается только лишь стабилизацией катализатора, и он также является восстановителем.

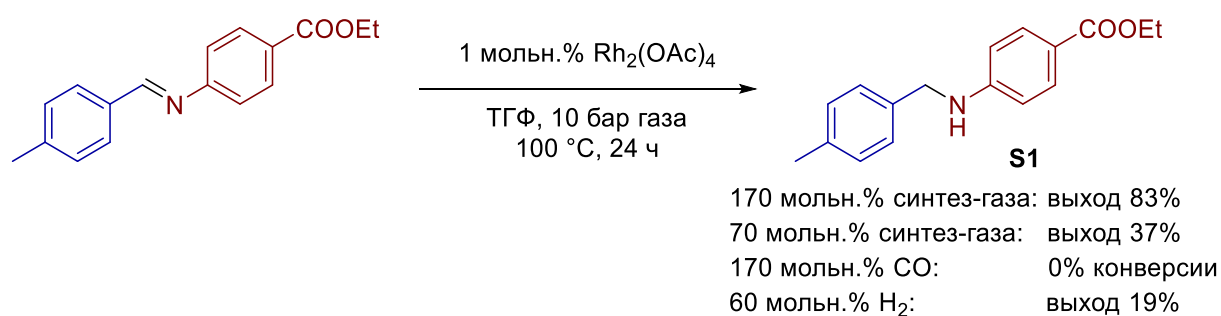


Схема 10. Контрольные эксперименты с восстановлением основания Шиффа.

В качестве еще одного контрольного эксперимента была проверена возможность предварительно сгенерировать карбонильный комплекс родия в реакционной смеси и запустить восстановление чистым водородом в полученной системе (Схема 11).

В оптимизированных условиях реакции с синтез-газом выход продукта за 20 часов составляет 96%. Если автоклав с реагентами и катализатором заполнить СО, нагревать в течение 1 часа, после чего сбросить давление СО, заполнить водородом и продолжить реакцию, то выход составит 64%. Если реагенты добавлять не сразу, а вместе с водородом, результат будет примерно такой же. Эти данные говорят о том, что СО действительно может выступать в роли стабилизирующего лиганда, однако без внешнего давления монооксида углерода эффективность каталитической системы все-таки падает.

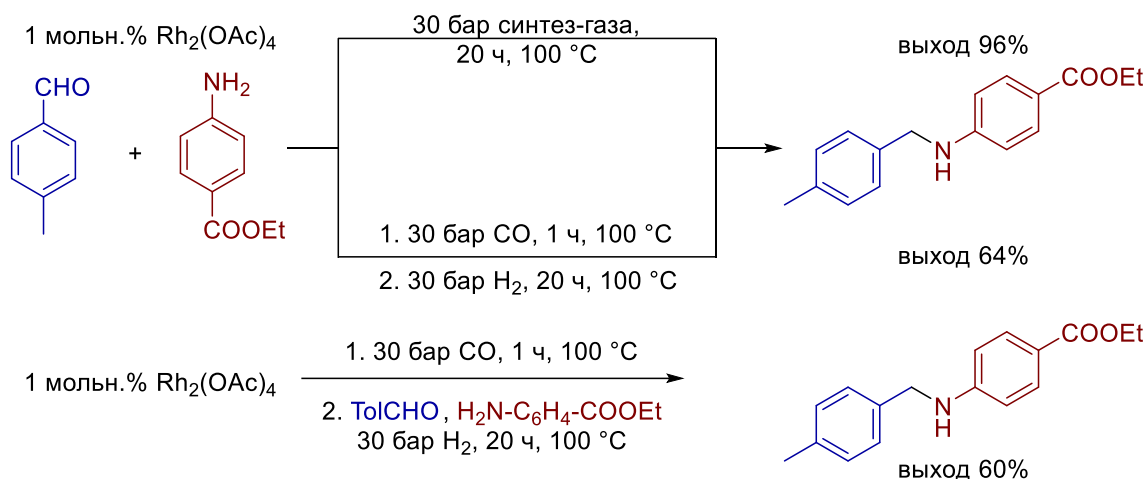


Схема 11. Контрольные эксперименты с предгенерацией каталитически активной частицы.

В совокупности все описанные данные говорят о том, что как CO, так и водород являются активными восстановителями в реакционной системе, и роль каждого из газов нельзя свести только к восстановлению или только к стабилизации комплекса. Основываясь на этом, мы предполагаем следующий механизм реакции с использованием синтез-газа (Схема 12). В первую очередь водород в составе синтез-газа быстро восстанавливает ацетат родия (или $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$) с образованием гидрида родия, стабилизированного CO в качестве лиганда (**I**). Под общей структурой частицы **I** подразумевается семейство различных гидридных комплексов родия, отличающихся набором лигандов L. Далее комплексы такого типа могут принимать участие в двух каталитических циклах. Первый из них – это классическое гидрирование основания Шиффа через интермедиаты **II** и **III**. [7,8] Второй каталитический цикл – это восстановительное деоксигенирование без внешнего источника водорода. Сначала полуаминаль, образующийся из исходных молекул, координирует родий с образованием интермедиата **IV**. Затем происходит элиминирование гидроксида с образованием иминиевого катиона и его восстановление гидридом родия (**V**). Вместе с этим гидроксид атакует по карбонильному лиганду с последующим выбросом CO_2 , что регенерирует гидридный комплекс **VI**. Частицы **VI** и **I** практически идентичны – единственное их отличие заключается в том, что в структуре **I** атом водорода пришел из молекулярного водорода в составе синтез-газа, а в структуре **VI** – из амино-группы. Для наглядности на схеме атомы имеют разный цвет. Каталитический цикл **VI-VII-VIII** протекает аналогично превращениям **I-IV-V-VI** за исключением того, что все атомы водорода, вовлеченные в него, исходно были в структуре амина.

Заметно более низкая эффективность восстановления с использованием чистого водорода связана, в основном, с очень быстрой деактивацией родиевого катализатора с образованием родиевой черни. Это гораздо менее селективный катализатор, на котором легко протекает восстановление многих функциональных групп (например, гидрирование альдегида до спирта).

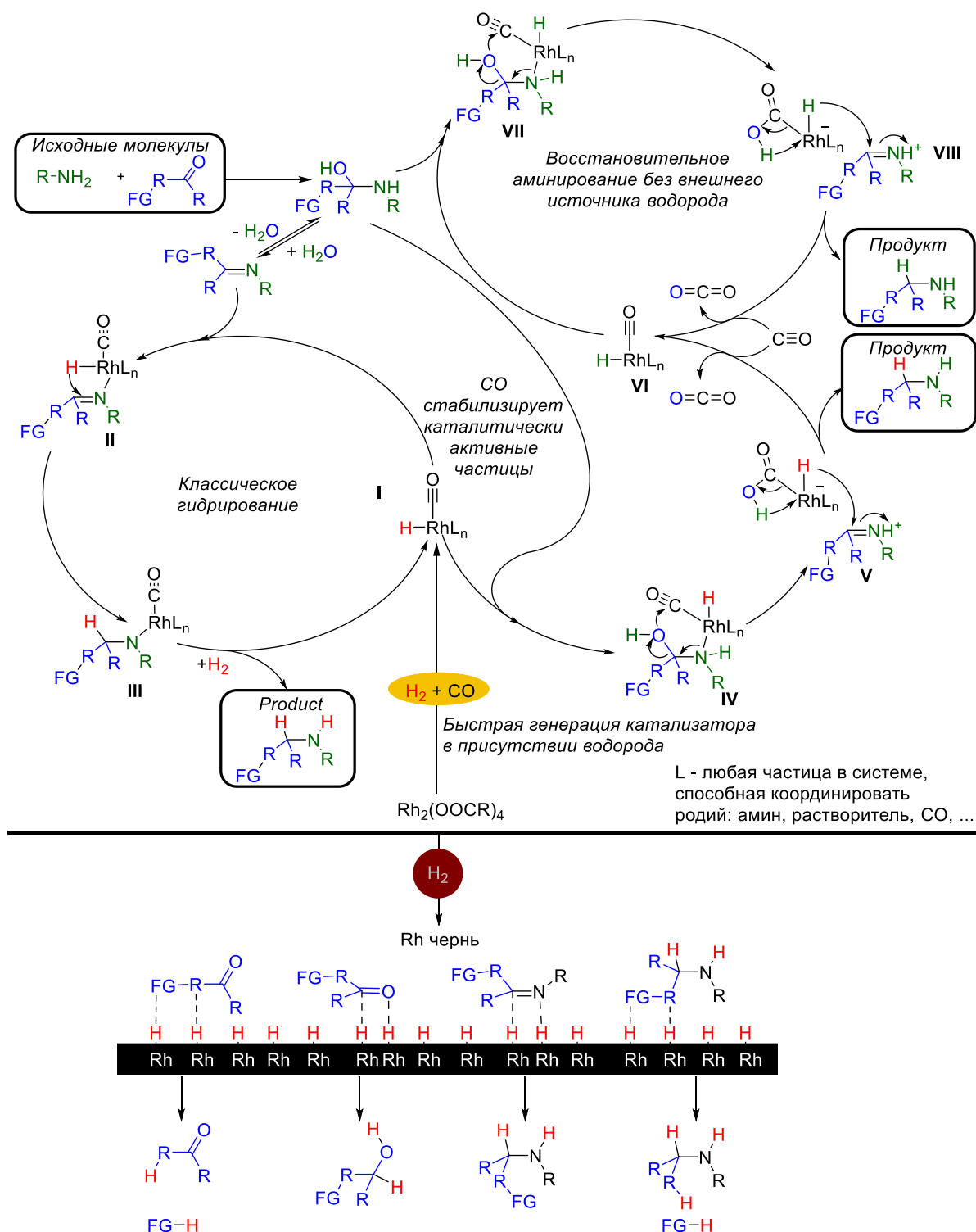


Схема 12. Предполагаемый механизм реакции восстановительного аминирования с использованием синтез-газа и водорода.

В совокупности, можно сформулировать три ключевых причины, почему синтез-газ оказывается гораздо более эффективным восстановителем (Схема 13). Во-первых, в его присутствии заметно быстрее генерируется каталитически активная гидридная частица. Можно предположить, что концентрация этих частиц гораздо выше, чем при использовании чистого CO

или чистого водорода. Во-вторых, восстановление может протекать сразу двумя путями: через классическое гидрирование и восстановительное деоксигенирование. В-третьих, CO является стабилизирующим лигандом, находящимся в избытке относительно металла. Это приводит к замедлению деградации катализатора по сравнению, например, с фосфиновыми комплексами, в случае которых диссоциировавший фосфин нечем заменить. В результате, это позволяет назвать синтез-газ синергетическим восстановителем, который может быть эффективнее и селективнее водорода не только в описанном, но и в других схожих процессах.

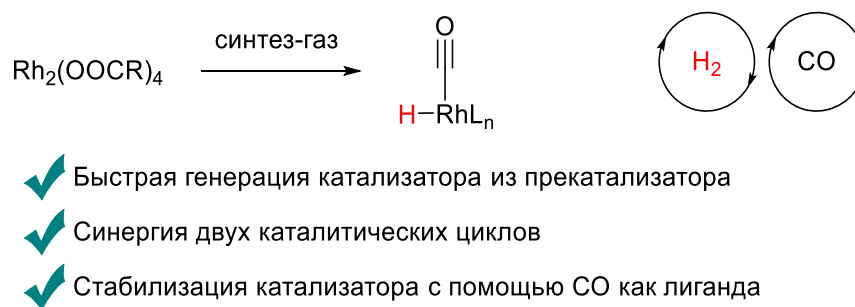


Схема 13. Причины более высокой эффективности синтез-газа по сравнению с H_2 и CO.

Для дальнейшей демонстрации преимуществ синтез-газа синергетический эффект CO и H_2 был проверен в других реакциях. В частности, это было сделано на примере формального восстановительного присоединения ацетонитрила к карбонильным соединениям (Схема 14). Этот процесс протекает в 3 одnoreакторных стадии. Сначала эфир цианоуксусной кислоты в восстановительных условиях алкилируется карбонильным соединением с образованием одинарной связи C-C. По сути, это можно назвать восстановительной конденсацией Кневенагеля. В присутствии воды сложноэфирная группа претерпевает гидролиз и последующее декарбоксилирование. В результате образуется продукт формального восстановительного присоединения ацетонитрила. Данная реакция уже ранее изучалась нами, и она с неплохой эффективностью может протекать на родиевых катализаторах в присутствии монооксида углерода.[3] В настоящей работе мы проверили возможность повысить эффективность катализа данного процесса с использованием обнаруженной синергии восстановительных свойств CO и водорода.

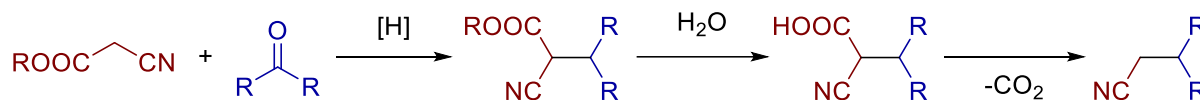


Схема 14. Формальное восстановительное присоединение ацетонитрила.

Было проведено сравнение выхода реакции с использованием CO, H_2 и синтез-газа в одинаковых условиях (Схема 15). Как и в случае восстановительного аминирования, синтез-газ оказался самым эффективным реагентом. В присутствии водорода образовывалась сложная

смесь продуктов, из которой удалось идентифицировать только один основной компонент, а при использовании CO реакция не доходила до конца и останавливалась на образовании аддукта Кневенагеля.

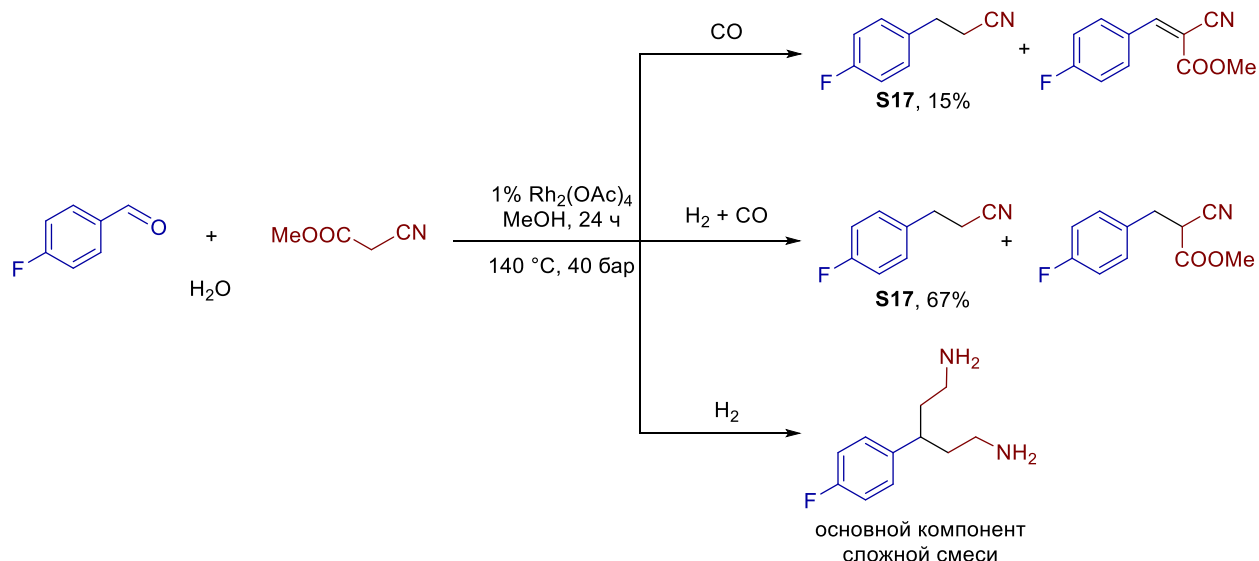


Схема 15. Сравнение эффективности формального восстановительного присоединения ацетонитрила при использовании водорода, монооксида углерода и синтез-газа.

Мы провели оптимизацию условий, которая показала, что ацетат родия и $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ обладают сопоставимой эффективностью в данной реакции, и загрузка катализатора может быть снижена до 200 ppm (Таблица а6-Таблица а8). При работе с такими количествами удобнее использовать аликвоты, поэтому дальнейшая работа проведена с растворимым $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$. Реакция применима к широкому набору субстратов (Схема 16). В нее вступают как алифатические (**S26**), так и ароматические альдегиды (**S17-S25**). При наличии донорной группы в альдегиде выход немного возрастает (**S17**, **S18**, **S20**, **S22**, **S25**) по сравнению с акцепторными группами (**S21**). В реакции не затрагиваются многие функциональные группы, например карбонил (**S21**), бром (**S22**), *O*-бензил (**S25**) и циано-группа (**S17-S26**). Были достигнуты значения TON в диапазоне 3503-4772, что заметно превышает известное ранее для данного процесса [9].

Дополнительно была проверена возможность проведения реакции восстановительного этерифицирования с использованием синтез-газа. Ранее нашим коллективом был описан рутениевый катализ данного процесса.[10] Аналогично реакции восстановительного аминирования и присоединения ацетонитрила, восстановительное этерифицирование с использованием синтез-газа протекает гораздо эффективнее, чем в присутствии CO и H_2 по отдельности (Схема 17). Водород приводит к образованию большого количества побочного продукта восстановления альдегида и гидрогенолиза (*o*-хлортолуол), а при использовании синтез-газа реакция протекала с заметно более высокой селективностью.

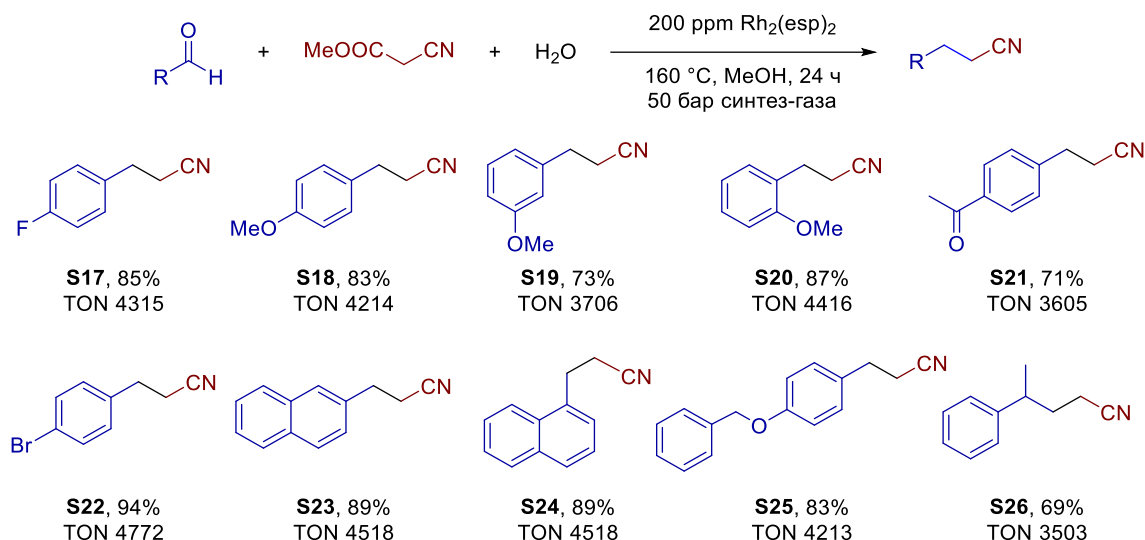


Схема 16. Субстратная специфичность реакции формального восстановительного присоединения ацетонитрила.

В результате нам удалось снизить загрузку катализатора до 125 ppm и показать применимость процесса на широком круге сложных эфиров (Схема 18). Были достигнуты значения TON в диапазоне 4544-6800.

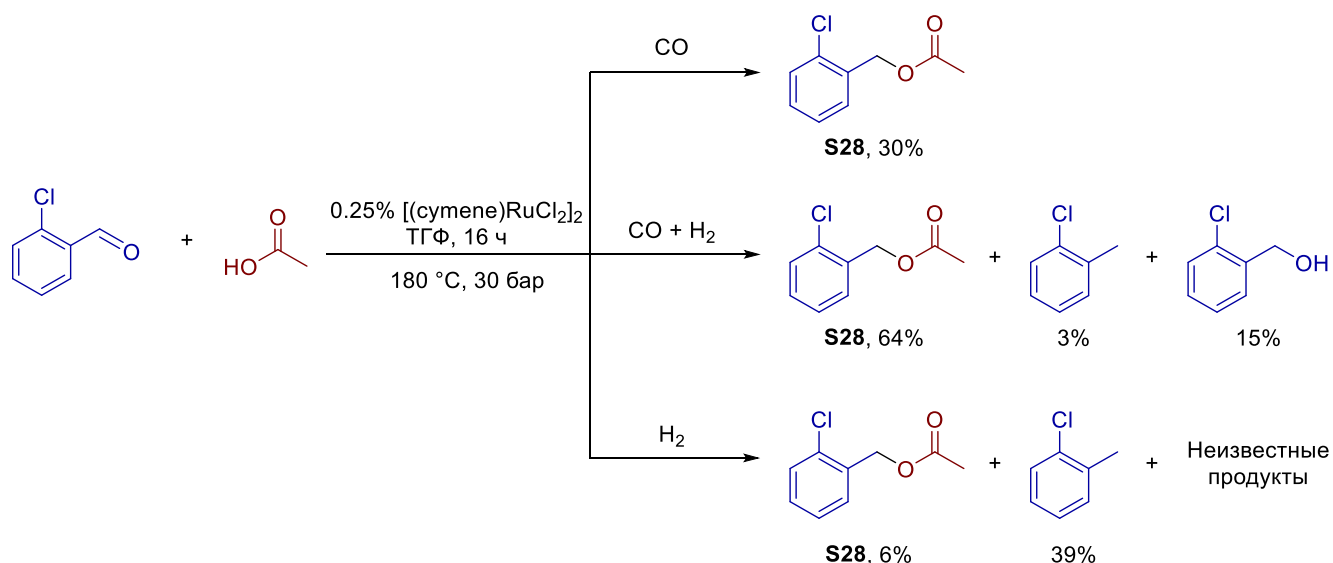


Схема 17. Сравнение эффективности восстановительного этерифицирования при использовании водорода, монооксида углерода и синтез-газа.

Таким образом, было показано, что, применительно к реакциям восстановительного присоединения, переход от чистого водорода или монооксида углерода к синтез-газу позволяет существенно повысить эффективность процесса без изменения структуры катализатора. При этом достигается заметно более высокая селективность процесса, чем при использовании водорода, и стабильность каталитически активной частицы (характеризуемая значением TON) возрастает на порядок и более.

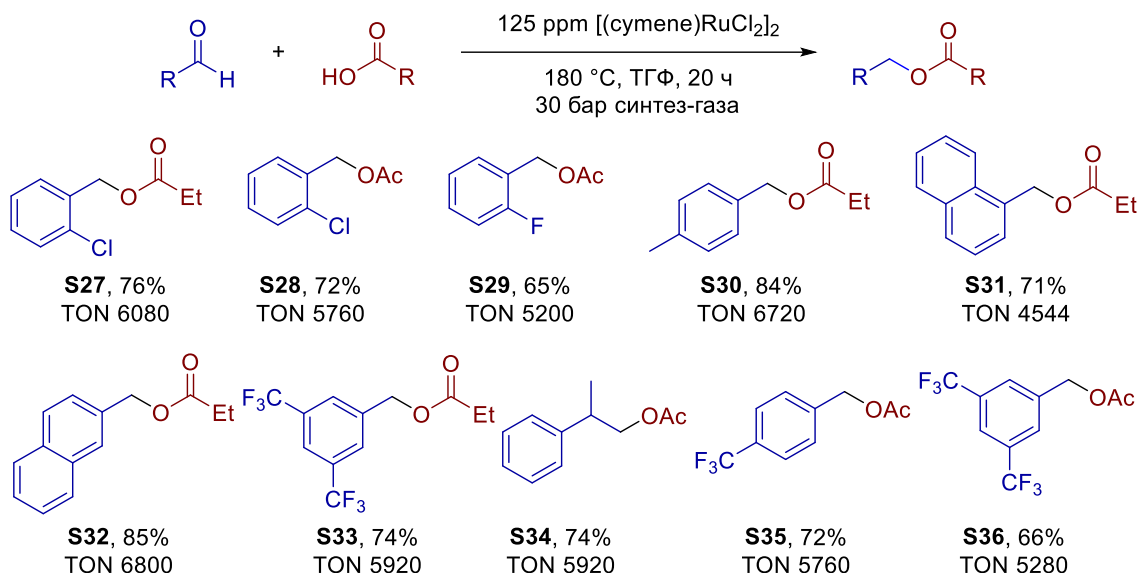


Схема 18. Субстратная специфичность в реакции восстановительного этерифицирования.

Синергетический эффект CO и H₂ обусловлен тем, что водород ускоряет генерацию катализатора из прекатализатора, полученная частица может принимать участие в восстановлении по механизму без внешнего источника водорода и классического гидрирования, а CO помимо роли восстановителя выполняет роль стабилизирующего лиганда, предотвращающего агломерацию атомов родия в родиевую чернь. Использование газообразных реагентов упрощает выделение продукта и увеличивает атомную экономичность процесса. Важно отметить простоту концепции активации системы: вместо водорода или CO в автоклав необходимо закачать их смесь. Нет необходимости направленного синтеза сложных катализаторов и/или использования дорогих стехиометрических реагентов для активации субстрата, можно в том же самом аппаратном оформлении поменять используемый газ, и за счет этого можно снизить требуемую загрузку катализатора или смягчить условия реакции, что открывает большие перспективы внедрения этих разработок для модификации уже существующих процессов.

При этом, исходя из полученных данных можно предположить следующие ограничения данного подхода. Смесь CO и H₂ оказывается более эффективной, чем эти восстановители по отдельности, за счет быстрой генерации гидридных частиц в присутствии водорода, стабилизации катализатора молекулами CO в роли лигандов и того факта, что и монооксид углерода, и водород выступают в роли восстановителя в рассмотренных реакциях. Кроме того, описанные каталитические системы не содержат инертных лигандов, которые были бы критичны для протекания процессов в нужном направлении, а представляют собой коктейльные системы. Этот фактор особенно важен, так как избыток CO позволяет создать динамическую систему, в которой обеспечивается быстрая регенерация катализатора. Поэтому мы предполагаем, что

положительный эффект от использования синтез-газа будет наблюдаться в тех случаях, когда сохраняется хотя бы часть перечисленных параметров, а также в случае отсутствия побочных процессов, инициируемых наличием данных двух газов в смеси. Например, в случае реакции гидрирования кратных связей синергетический эффект может проявляться в случае использования либо гомогенных катализаторов, либо гетерогенных, но работающих за счет вымывания металла, при этом катализатор не должен содержать прочно связанных лигандов, обеспечивающих его активность/селективность (в противном случае они могут заместиться на СО, и реакция остановится). В асимметрическом гидрировании синергетический эффект СО и Н₂ маловероятен.

2.1.2. Стабилизация каталитически активных частиц в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода лигандами L-типа

Основным способом влияния на активность катализаторов на микроуровне является оптимизация лигандного окружения металла. Как правило, в металлокомплексах встречаются два общих класса лигандов – L и X типа. Первые координируют металл электронной парой, а вторые – образуют ковалентную связь. Опубликованы десятки, если не сотни тысяч работ, посвященных исследованию L-лигандов в различных металл-катализируемых процессах. На сегодняшний день известно множество закономерностей, описывающих зависимость активности конкретных каталитических систем от структуры лиганда. В частности, за счет этого можно очень тонко настраивать селективность реакций. Однако, ключевая проблема такого подхода – это заметное усложнение каталитической системы в случае тех или иных нестандартных лигандов. Целью данной диссертационной работы является разработка простых и как можно более универсальных подходов к активации каталитических систем, поэтому много внимания лигандам L-типа уделяться не будет.

Тем не менее, в реакции восстановительного аминирования с использованием СО как восстановителя, которая в данном разделе используется диссертации в качестве модельной для тестирования разрабатываемых подходов к активации катализаторов, до настоящего момента не было исследовано влияния лигандов L-типа на эффективность процесса. Поэтому, для сравнения с альтернативными подходами, такими как уже рассмотренное использование синергетических реагентов и описываемое далее влияние лигандов X-типа, в данном подразделе будет исследовано влияние фосфинов и азотных лигандов на рутениевый катализ реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.

Рутений в качестве модели был выбран по двум причинам:

- 1) Его соединения проявляют высокую активность (сопоставимую с родием) в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, являющуюся

модельной в данном разделе.

- 2) Стоимость рутения очень низкая, что открывает возможность расширенного скрининга катализаторов.

Пожалуй, самый распространенный класс лигандов L-типа для металлокомплексного катализа – это фосфины. Поэтому мы начали исследование возможности ингибирования или активации рутениевого катализатора на их примере.[11] В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие 4-анизида с 4-метоксибензальдегидом, а в качестве катализатора – цимольный комплекс хлорида рутения (Схема 19). $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ (**Ru1**) является очень удобным источником рутения для реакций такого типа, так как он имеет известную структуру, его можно очистить стандартными лабораторными методами, после чего точно дозировать в реакцию с помощью аликвоты. Условия реакции были подобраны таким образом, чтобы выход процесса составил бы 50% без добавления лигандов. Это позволяет увидеть как активацию, так и деактивацию каталитической системы. Лиганды сравнивали при соотношении 1:1 рутений к фосфину.

Суммарно мы сравнили влияние 26 фосфиновых лигандов разного типа. Всего они были разбиты на 5 групп: триалкилфосфины Alk_3P ($n\text{Bu}_3\text{P}$ (**L1**), Cy_3P (**L2**)), диалкиларилфосфины Alk_2PAr (BrettPhos (**L3**), RuPhos (**L4**), SPhos (**L5**), DavePhos (**L6**), XPhos (**L7**), tBuXPhos (**L8**), CyJohnPhos (**L9**)), триарилфосфины Ar_3P , бидентатные лиганды (XantPhos (**L21**), BINAP (**L22**), бис(дициклогексилфосфинофениловый) эфир (**L23**)), а также три дополнительных лиганда $\text{P}(\text{OEt})_3$, PCl_3 и PBr_3 , позволяющие более аккуратно оценить влияние стерических и электронных параметров на выход реакции.

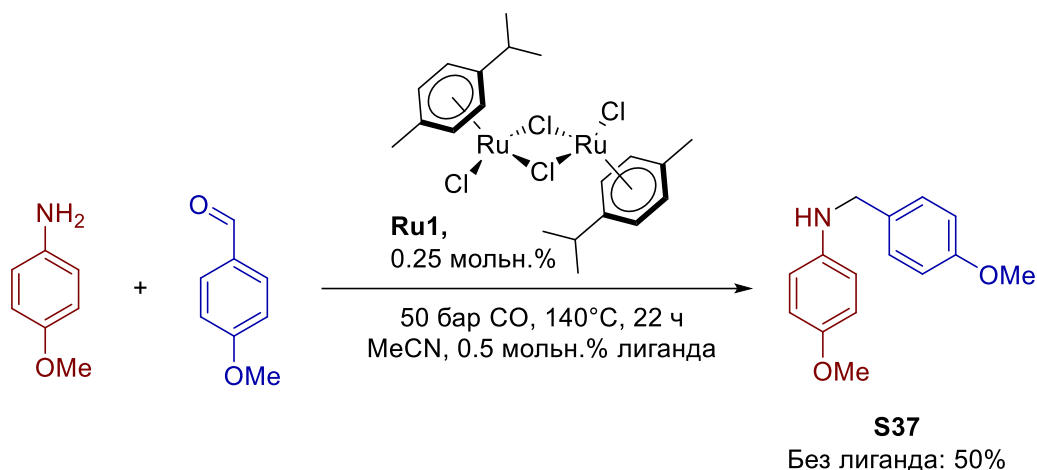


Схема 19. Модельная реакция для сравнения влияния различных лигандов на выход реакции восстановительного аминирования.

Триалкилфосфины (Рисунок 1) являются очень сильными лигандами, и, следовательно, образуют очень прочные комплексы с рутением, снижая активность катализатора.

Трициклогексилфосфин **L2** стерически более нагружен, поэтому он менее прочно связывается с металлом, и выход снижается только в 1.25 раза. Трибутилфосфин **L1** образует совсем инертный комплекс, практически целиком блокируя реакцию.

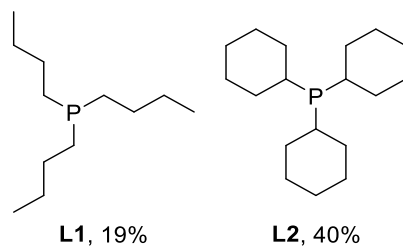


Рисунок 1. Триалкилфосфины. Приведен выход в реакции восстановительного аминирования (Схема 19).

Диалкиларилфосфины Alk_2PAr гораздо менее нуклеофильны, чем Alk_3P . Поэтому в их случае возможен поиск баланса между стерическими и электронными факторами (Рисунок 2). Например, RuPhos **L4** приводит к двукратному падению выхода относительно реакции без лиганда, а SPhos **L5** увеличивает его в 1.3 раза. При схожих электронных свойствах RuPhos гораздо более стерически нагружен, и в данном случае выход падает. Эта тенденция противоречит обнаруженному для триалкилфосфинов. В случае последних координация лиганда по рутению слишком сильная, и стерическая нагруженность ослабляет деактивацию катализатора. В случае Alk_2PAr координация не настолько сильна, и стерические факторы начинают влиять на саму целевую реакцию восстановительного аминирования.

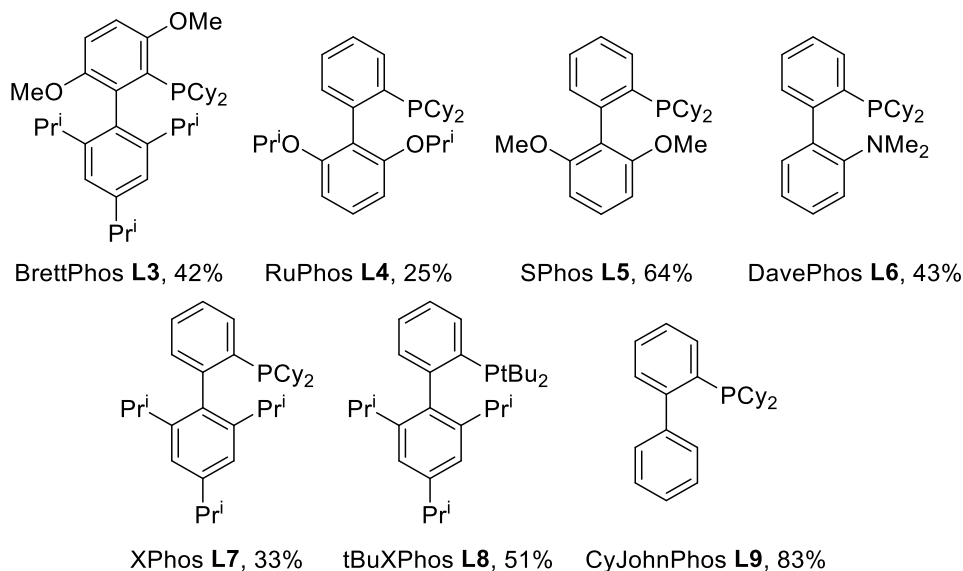


Рисунок 2. Диалкиларилфосфины. Приведен выход в реакции восстановительного аминирования (Схема 19).

tBuXPhos **L8** характеризуется слишком высокой стерической нагрузкой, и его добавка никак не влияет на каталитическую активность. Это может быть связано либо с достижением

уникального баланса стерико-электронных факторов, либо с тем, что лиганд банально не образует комплекс с рутением. Чтобы проверить этот факт был проведен ЯМР эксперимент, в котором к раствору $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ в CDCl_3 добавили лиганд и зарегистрировали ЯМР спектры через 2 часа. Спектр смеси не изменился, поэтому был сделан вывод о том, что комплекс не образуется (Схема 20).

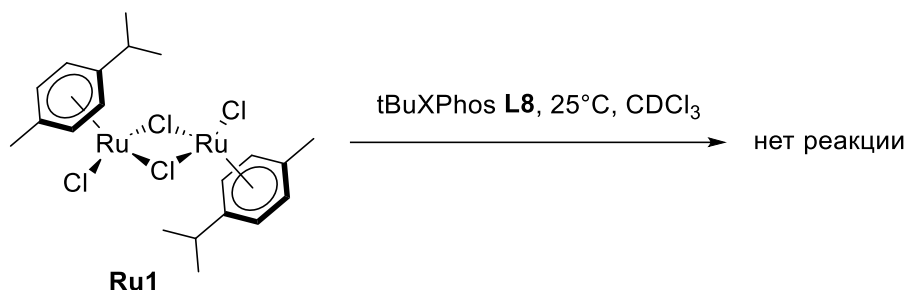


Схема 20. Контроль реакции образования комплекса рутения с tBuXPhos.

Наибольшую активность позволила достичь добавка CyJohnPhos **L9**. Этот лиганд не создает сильную стерическую нагрузку и обладает умеренными донирующими свойствами. В совокупности это указывает на то, что снижение экранирования лигандом позитивно влияет на активность катализатора.

Самое интересное влияние было отмечено в случае триарилфосфинов. Орто-замещенные триарилфосфины с метоксигруппами (**L10**, **L11**) (Рисунок 3) имеют очень высокую стерическую нагрузку в сочетании с сильными донорными свойствами. Такие свойства приводят к образованию прочных координационных связей, тогда как стерические препятствия блокируют координацию субстратов и ингибируют реакцию. Оба указанных лиганда в той или иной степени снижают выход. $\text{P}(\text{oTol})_3$ **L12** является менее донорным лигандом с меньшим пространственным экранированием, а $\text{P}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ **L13** - сильно донорным лигандом с низкой стерической нагрузкой. Они, по сути, не влияют на реакцию, представляя из себя примеры, в которых стерические факторы компенсируются электронными. $\text{P}(\text{Mes})_3$ **L14** и JackiePhos **L15** слегка активируют процесс. Наиболее эффективно активация катализатора происходила при использовании мета- и пара-замещенных электрон-нейтральных или электрон-дефицитных триарилфосфинов. PPh_3 (**L16**), $\text{P}(\text{pTol})_3$ (**L17**), $\text{P}(3\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ (**L18**), $\text{P}(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$ (**L19**), $\text{P}(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$ (**L20**) в условиях реакции позволили достичь практически количественных выходов.

Для более корректного сравнения мы снизили температуру процесса до 120°C и повторно протестировали влияние наиболее эффективных лигандов (Таблица 1). PPh_3 **L16**, $\text{P}(\text{pTol})_3$ **L17**, и $\text{P}(3\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ **L18** увеличивают выход продукта в 2-3 раза (относительно эксперимента без лиганда). В то же время, галоген-содержащие лиганды повышают его в 6 раз. Для фтор-замещенного фосфина $\text{P}(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$ **L19** выход немного ниже в силу более значительного

положительного мезомерного эффекта атома фтора

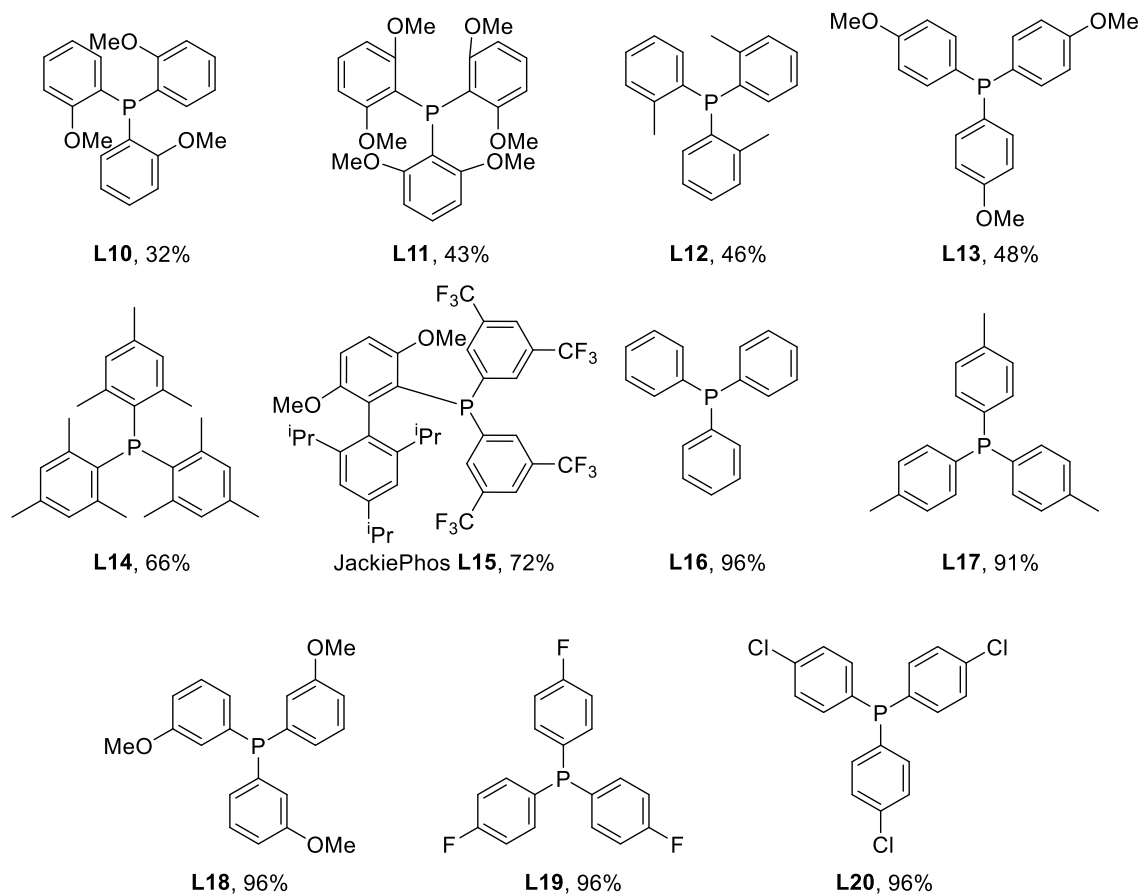
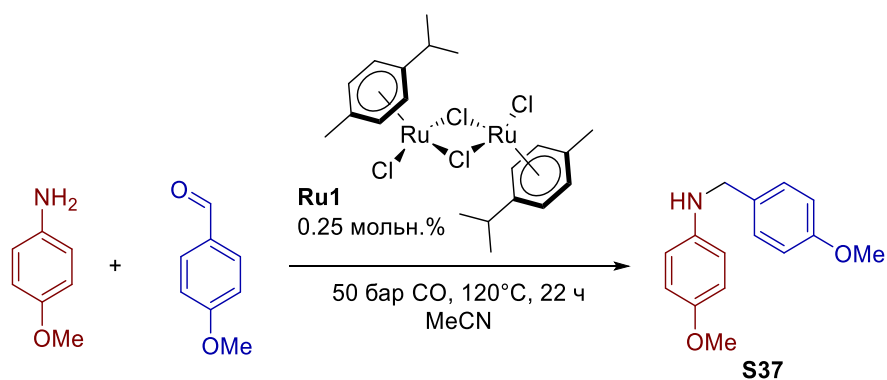


Рисунок 3. Триарилфосфины. Приведен выход в реакции восстановительного аминирования (Схема 19).

Таблица 1. Сравнение влияния триарилфосфиновых лигандов на реакцию восстановительного аминирования.



Фосфин	Выход S37 ^a
Без лиганда	10%
PPh ₃ L16	21%
P(pTol) ₃ L17	24%
P(3-MeOC ₆ H ₄) ₃ L18	27%
P(4-FC ₆ H ₄) ₃ L19	56%
P(4-ClC ₆ H ₄) ₃ L20	63%

^aВыход определяли по ЯМР с использованием внутреннего стандарта

Чтобы увидеть полную картину влияния фосфинов мы также протестировали несколько бидентатных и монодентатных лигандов (Рисунок 4). Бидентатные лиганды практически не влияют на реакцию. При этом PCl_3 , PBr_3 и $\text{P}(\text{OEt})_3$ проявляют более заметный эффект. В их случае отсутствует стерическая нагрузка, и их влияние связано, по сути, только с электронными эффектами. PBr_3 слегка активирует реакцию, в то время как PCl_3 и $\text{P}(\text{OEt})_3$ не влияют на ее выход. Это указывает на то, что слишком сильные электрон-акцепторные группы также деактивируют катализатор.

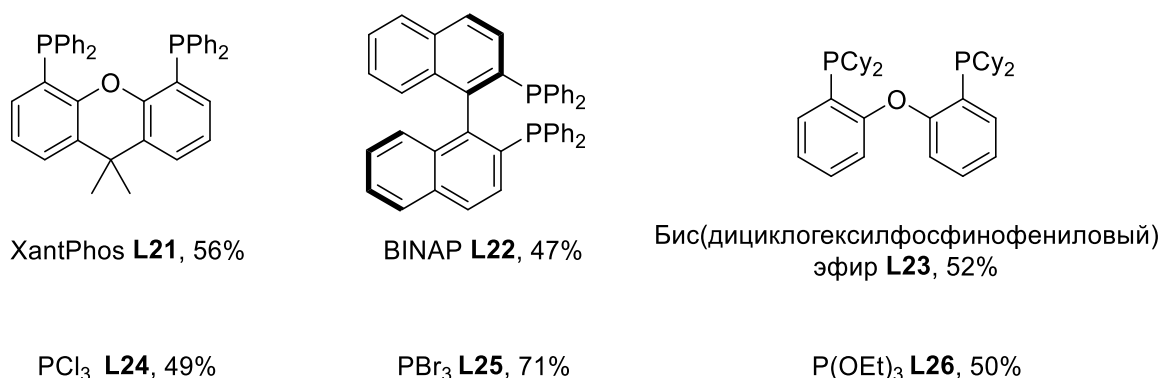


Рисунок 4. Прочие лиганды. Приведен выход в реакции восстановительного аминирования (Условия: Схема 19).

Для демонстрации того, что фосфиновый лиганд действительно образует комплекс с рутением, который катализирует реакцию, мы синтезировали три комплекса (*p*-Cymene) RuCl_2PR_3 (Схема 21), выделили их в чистом виде и сравнили их каталитическую активность с *in situ* сгенерированными комплексами (Таблица 2). Из этого сравнения можно заключить, что выделенный катализатор или сгенерированный в реакции работают одинаково, таким образом подтверждая корректность описанных ранее закономерностей.

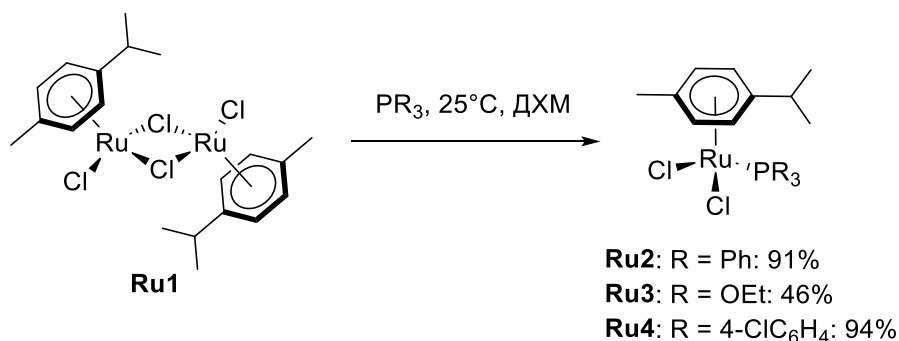
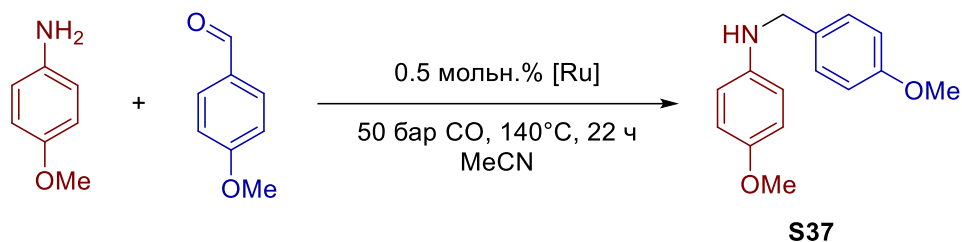


Схема 21. Синтез рутениевых комплексов с фосфинами.

Таблица 2. Сравнение каталитической активности *in situ* генерируемых и выделенных в чистом виде комплексов.



Катализатор	Выход S37 ^a
$\text{PPh}_3 + [(\text{p-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$	96%
$(\text{p-Cymene})\text{RuCl}_2\text{PPh}_3$ Ru2	94%
$\text{P(OEt)}_3 + [(\text{p-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$	50%
$(\text{p-Cymene})\text{RuCl}_2\text{P(OEt)}_3$ Ru3	49%
$\text{P(4-ClC}_6\text{H}_4)_3 + [(\text{p-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$	96%
$(\text{p-Cymene})\text{RuCl}_2\text{P(4-ClC}_6\text{H}_4)_3$ Ru4	96%

^aВыход определяли по ЯМР с использованием внутреннего стандарта. Во всех случаях загрузка рутения составляла 0.5 мольн. %.

В конечном итоге активирующий эффект добавки $\text{P(4-ClC}_6\text{H}_4)_3$ **L20** проверили на субстратах разного типа (Схема 22). В случае ароматических аминов выход реакции увеличивается как минимум в 2 раза в реакциях с ароматическими альдегидами (**S37**, **S40**), алифатическими (**S38**, **S39**) и ароматическими (**S41**, **S42**) кетонами. В случае ацетофенона (**S41**) активация фосфина составила 2.9 раза, а в случае тетралона без использования фосфинов наблюдались только следы продукта. Реакция анилина с *p*-метоксибензальдегидом (**S40**) давала примерно одинаковый результат с использованием и без использования фосфина при 140°C, однако снижение температуры до 120°C позволило зафиксировать активацию.

В случае алифатических аминов активации отмечено не было. Реакция между пиперидином и бензилацетоном (**S2**), а также между морфолином и 4-метоксибензальдегидом (**S43**) протекала примерно с одинаковым результатом. Алифатические амины заметно более нуклеофильны, чем ароматические, поэтому они сами могут в существенной степени влиять на структуру катализатора и конкурировать с фосфином за координацию. Поэтому в их случае такого явного эффекта активации нет.

В целом, можно сделать следующий вывод о влиянии фосфинов. Существует два основных фактора, определяющих влияние фосфинового лиганда: стерические и электронные эффекты заместителей в нем. Электронно-избыточные лиганды с маленькими заместителями образуют очень прочные комплексы с рутением, которые могут быть неактивны в реакции. Лиганды с очень высокой стерической нагрузкой или не образуют комплекс (в таком случае выход реакции не отличается от выхода без добавления лиганда), или образуют очень стабильные комплексы и

блокируют координацию субстратов (так происходит в случае электрон-донорных стерически нагруженных лигандов). В промежуточных случаях эти два фактора могут друг друга компенсировать. Лучше всего реакцию активируют стерически ненагруженные электрон-дефицитные фосфины.

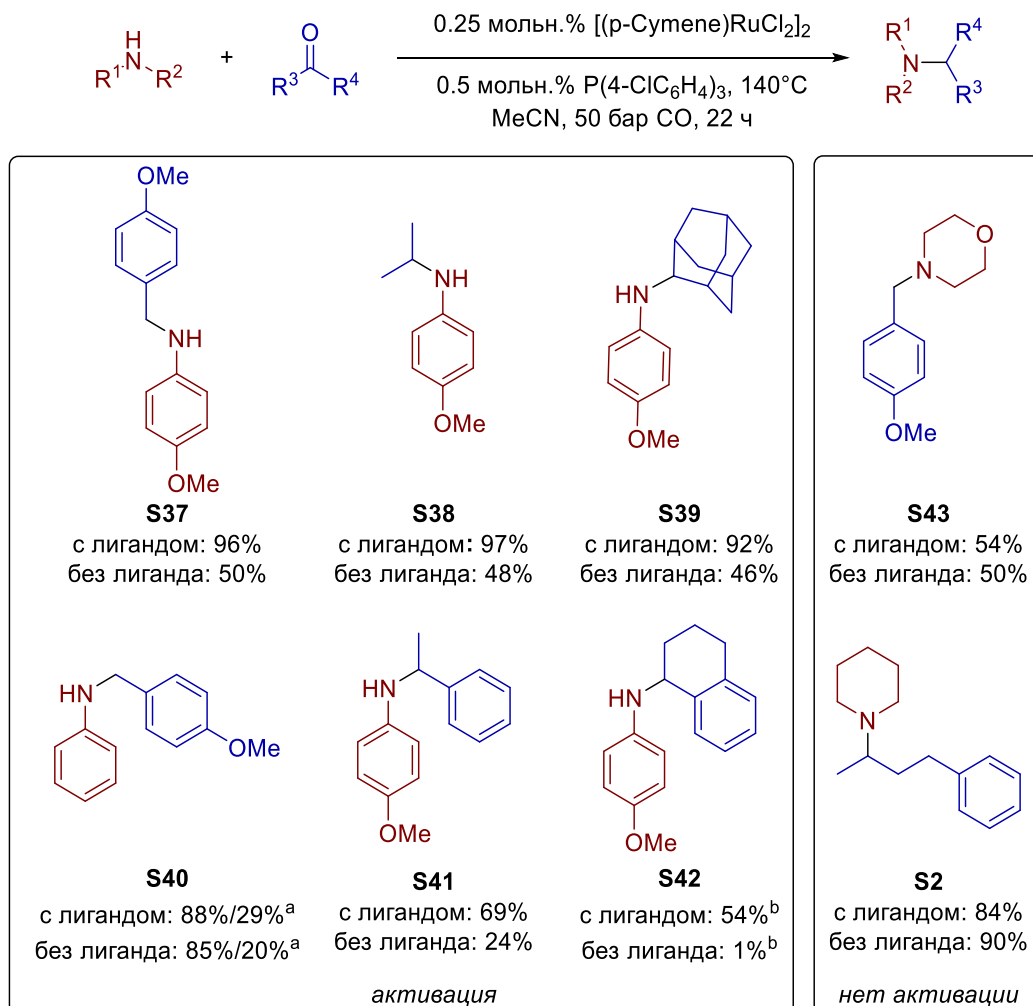


Схема 22. Активация и ее отсутствие на различных субстратах. ^a второе значение выхода получено при 120°C ^b160°C.

Эффект активации значим для реакций с ароматическими аминами, а алифатические субстраты сами по себе в существенной степени координируют рутений и мешают образованию фосфинового комплекса. Этот факт говорит о том, что у азотных лигандов могут наблюдаться свои закономерности, которые требует отдельного исследования.

В связи с этим было проведено сравнение выхода реакции в тех же условиях (Схема 19), но уже с использованием линейки азотных лигандов.[12] Результаты приведены ниже (Рисунок 5). Подавляющее большинство лигандов не оказало влияние на результат реакции. Алифатические и ароматические амины приводят к незначительным вариациям выхода от 44 до 60%, и ни для одного из них не было отмечено существенного влияния на выход реакции.

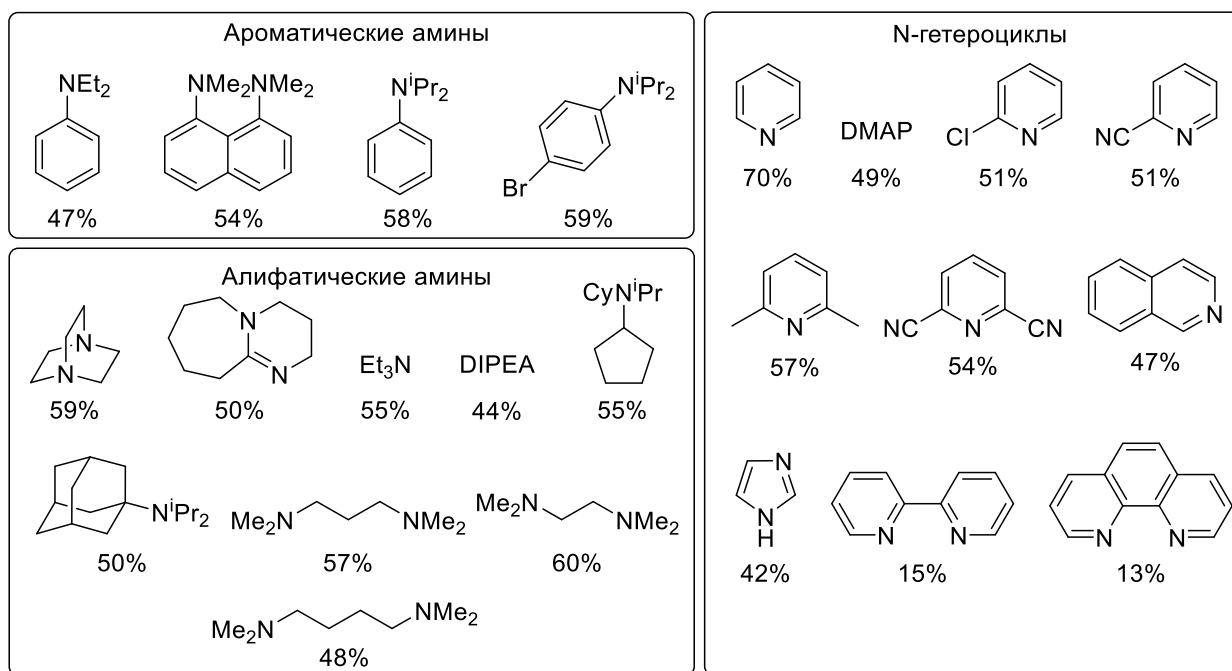


Рисунок 5. Азотные лиганды. Приведен выход в реакции восстановительного (Условия: Схема 19).

Единственный лиганд, который ускорил реакцию, — это пиридин. В свою очередь, бидентатные гетероциклические лиганды, бипиридин и фенантролин, сильно ингибируют процесс. В этом смысле отмеченное поведение рутениевого катализатора отличается от такового для осмия (будет рассмотрено в подразделе Осмий-катализируемое восстановительное аминирование в разделе 2.3.), для которого эти два лиганда позволиликратно повысить активность. Это может быть связано с разным ионным радиусом металла (в результате рутений связывается с бипиридином прочнее) и разными механизмами реакции.

Была изучена зависимость выхода от соотношения металл-лиганд (Рисунок 6). Видно, что при соотношении лиганд:металл 1:2 для бипиридина выход практически не меняется, а пиридин уже ускоряет процесс. При соотношении 1:1 виден максимальный выход в присутствии пиридина и практически полная блокировка реакции бипиридином. При дальнейшем увеличении количества лиганда выход стабильно снижается.

Мы объясняем эти тенденции следующими факторами. Эффект пиридина связан с тем, что он даже в малых количествах ускоряет диссоциацию димерного комплекса рутения на мономеры, которые являются каталитически активными. Этот эффект становится максимальным при соотношении металл : лиганд 1:1. При дальнейшем повышении его концентрации повышается основность системы, что замедляет образование полуаминала.

Бипиридин в малых количествах не может связать весь рутений, присутствующий в системе, поэтому реакция может стабильно протекать. Как только соотношение металл-лиганд достигает

значения 1:1, они образуют стабильный комплекс, в координационной сфере которого не помещаются субстраты. Поэтому реакция останавливается.

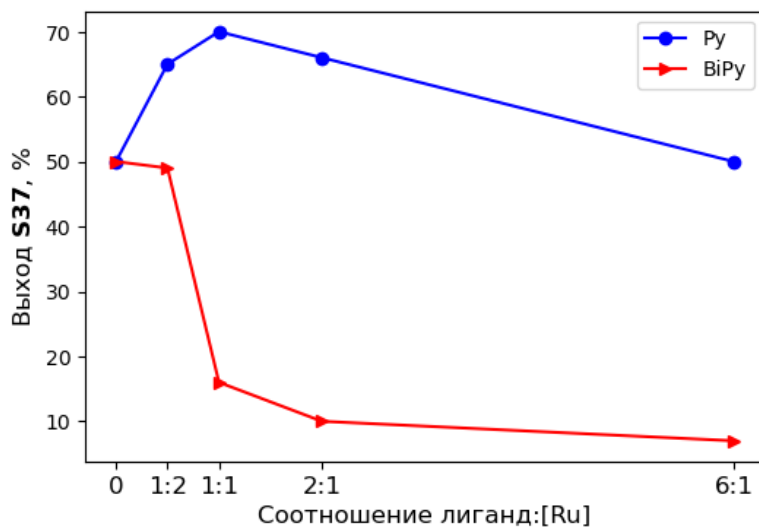


Рисунок 6. Влияние соотношения лиганд:металл на выход реакции восстановительного аминирования (Условия: Схема 19).

Было проведено сравнение влияния этих азотных лигандов на субстратах разного типа: пиперидин, морфолин и бензокаин (Схема 23, Таблица а9).

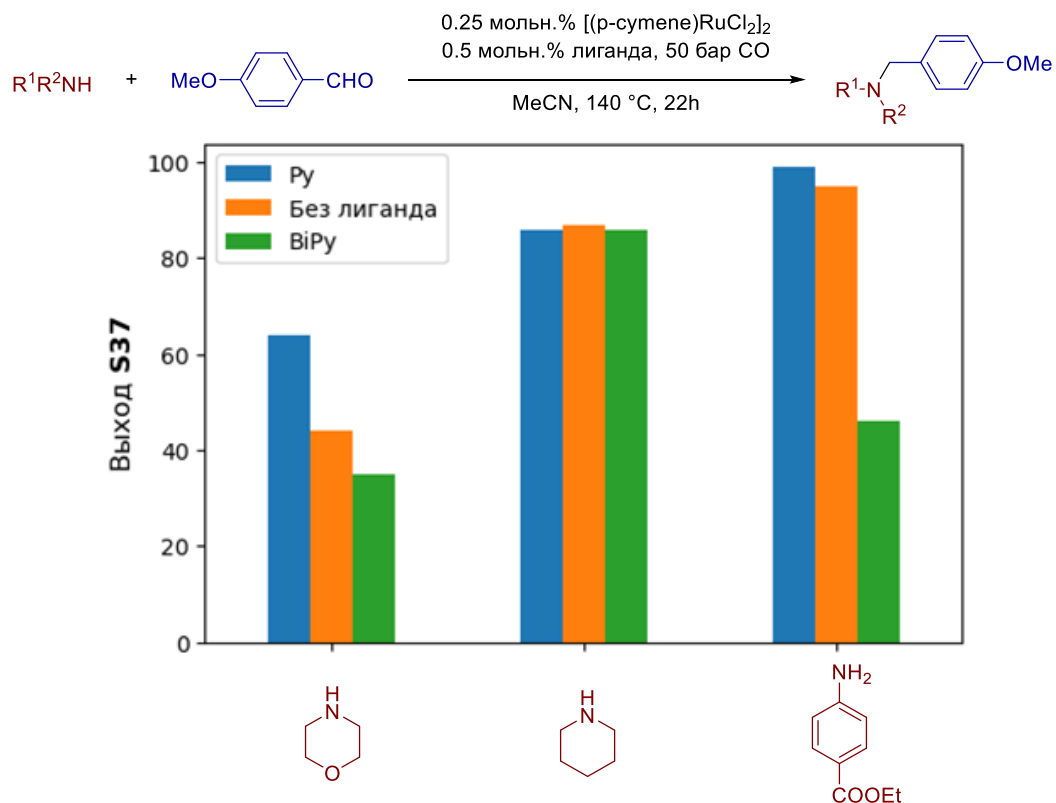


Схема 23. Влияние азотных лигандов на эффективность восстановительного аминирования для субстратов разного типа.

Как было показано выше, фосфиновый лиганд значимо влиял только на реакции ароматических аминов. В случае пиридинового и бипиридинового лигандов заметное влияние обнаружено и на морфолине. Однако высоконуклеофильный субстрат, каким является пиперидин, реагировал с одинаковой скоростью как в присутствии пиридина или бипиридина, так и в отсутствие каких-либо добавок.

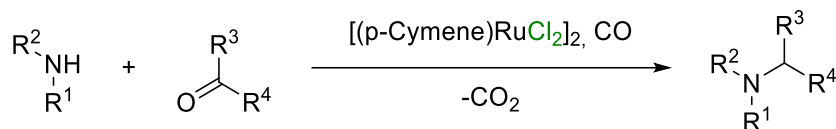
В заключение этого подраздела можно сделать вывод, что, применительно к рутениевому катализу использование фосфиновых лигандов позволяет заметно активировать катализатор в реакциях ароматических аминов, однако активация перестает эффективно работать в случае алифатических субстратов. В их случае можно использовать более нуклеофильный пиридиновый лиганд, но при этом эффект хоть и заметен, но не очень велик, и не позволяет заметно снизить загрузку катализатора. При этом важным параметром является наличие свободных координационных вакансий на атоме металла. В случае сильно координирующих и/или стерически нагруженных лигандов активность катализатора заметно падает. Кроме того, важно отметить, что за счет L-лигандов удастся повысить TON только в 6 раз, в то время как в случае использования синтез-газа TON возрастает на 1-2 порядка, что указывает на преимущество неклассических способов повышения активности каталитических систем.

2.1.3. Йодидная активация рутениевого катализатора в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода

Лиганды X-типа – гораздо реже рассматриваемый в качестве параметра оптимизации класс лигандов. К ним, в первую очередь, относятся галогениды. При переходе от фтора к йоду электронные и стерические свойства галогенов очень сильно меняются, в то время как тип связи металл-галогенид остается одним и тем же. В результате замена одного галогенида на другой во внутренней координационной сфере металла позволяет сильно изменить свойства комплекса, и, как следствие, его каталитическую активность и стабильность. При том, что галогениды в структуре катализаторов встречаются очень часто, такой способ управления свойствами катализатора выглядит очень широко применимым. В данном разделе будет рассмотрено влияние замены хлорида на йодид в рутениевом катализе, а в последующих разделах будет описана фторидная активация катализаторов.

Аналогично предыдущему разделу, в качестве модельной реакции было использовано восстановительное аминирование без внешнего источника водорода (Схема 24). Согласно нашему предположению, по аналогии с соединениями родия в условиях реакции рутениевый прекатализатор $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ превращается в коктейль частиц вида L_nRuCl_m , где L – это CO, растворитель, субстрат и другие аналогичные частицы, способные координировать металл. Замена хлоридного лиганда на йодидный может позволить осуществлять более тонкую

настройку стерико-электронных свойств рутениевого центра, и это может положительно влиять на активность и стабильность катализатора [13][14].

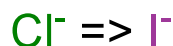


Каталитически активная частица: L_nRuCl_m

L = CO, растворитель и т.д.

Активация катализатора

Увеличивается:



- Нуклеофильность Ru
- Донирование галогена по σ -связи
- Транс-эффект

Уменьшается:

- Стерическая доступность Ru
- π -дониорное с галогена

Схема 24. Потенциальное влияние замены хлоридного на йодидный лиганд.

Йодидный лиганд по сравнению с хлоридным имеет больший размер и сильнее донирует электронную плотность по σ -связи. Он также обладает более существенным транс-эффектом и образует более прочные связи с поздними переходными металлами. [15] В целом, данный лиганд увеличивает стабильность и насыщенность рутениевого центра электронами.[16] Тем не менее, за счет большего радиуса он может снижать скорость реакции в силу стерических факторов. Кроме того, йодид может выступать не только лигандом, но и со-катализатором аналогично Монсанто-процессу синтеза уксусной кислоты из метанола.[17] (Схема 24)

В качестве стартовой точки для оптимизации мы взяли уже обсуждавшиеся ранее условия реакции рутений-катализируемого восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, которые требовали использования 0.5 мольных процента RuCl_3 в качестве катализатора. Мы снизили загрузку металла на порядок до величины в 100 ppm и проверили влияние добавки йодида на выход реакции. Все численные данные приведены в разделе «Вспомогательные таблицы», здесь приведены иллюстративные диаграммы (Схема 25). В первую очередь было исследовано влияние источника йодида (Таблица a10). В его отсутствие реакция шла всего на 3%. При этом добавка KI увеличивала выход реакции в 11 раз. Другие ионные йодиды не оказывали настолько значительного эффекта, а молекулярный йод вообще не влиял на нее. Скрининг растворителей показал, что лучше всего процесс протекает в ТГФ, этаноле и ацетонитриле (Таблица a11).

В рамках дальнейшей оптимизации в качестве прекатализатора мы стали использовать не RuCl_3 , а его цимольный комплекс $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$. Данный переход связан с тем, что хлорид

рутения не имеет определенного состава и представляет из себя сложную смесь хлоридов и оксохлоридов. В результате при использовании различных источников рутения очень сильно падает воспроизводимость реакции. При этом $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ может быть очищен перекристаллизацией, и его состав четко определен (Таблица а12). Мы верифицировали, что при использовании наиболее оптимальной партии хлорида рутения и синтезированного нами $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ выход совпадает в разных растворителях (Таблица а13), после чего продолжили работать с прекатализатором с известной структурой.

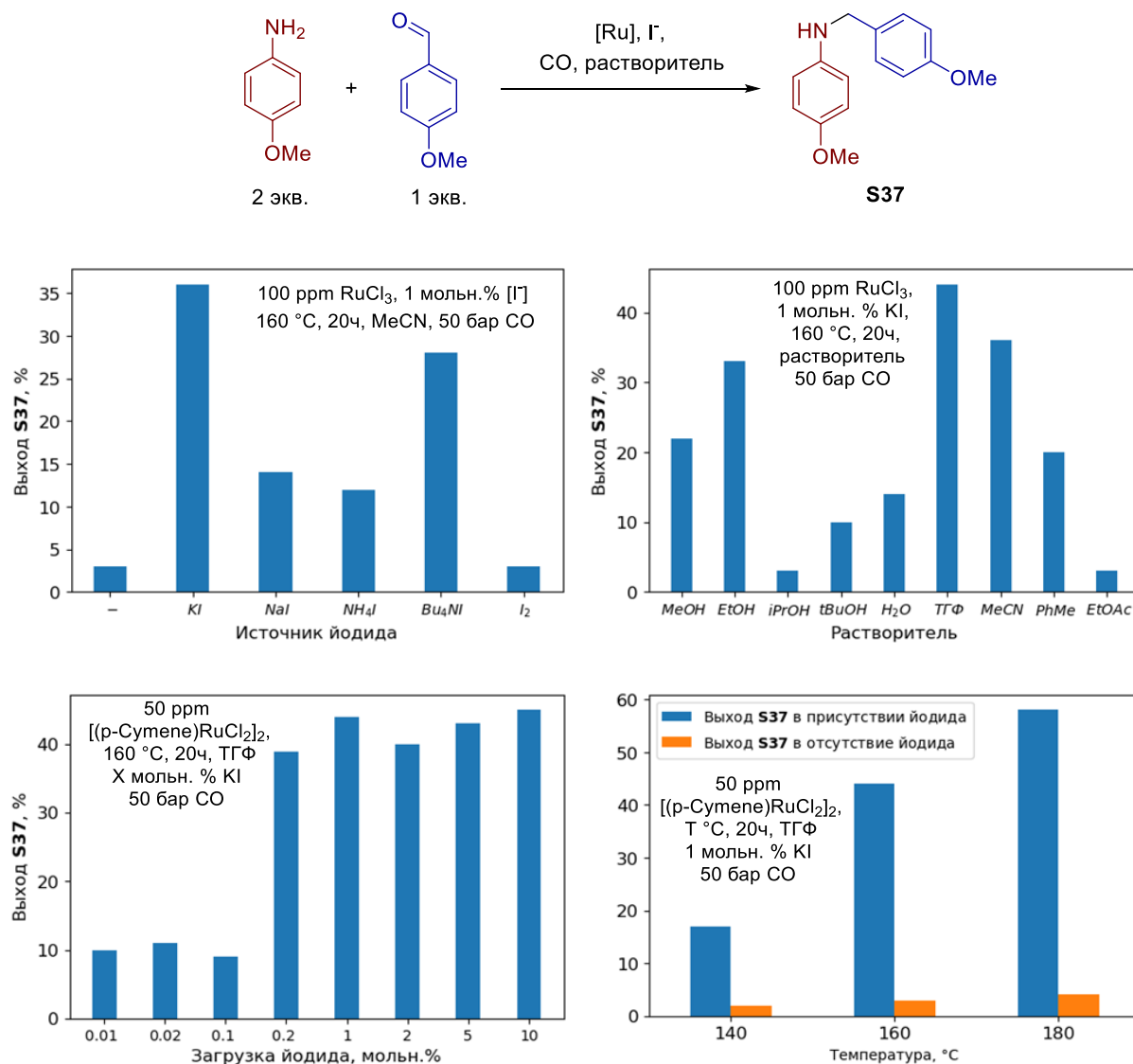


Схема 25. Оптимизация условий активированного йодидом восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.

Дальнейшее исследование показало, что для активации рутения в целом достаточно 0.2 мольных процента йодида (20 эквивалентов йодида по рутению), оптимальнее всего процесс протекает при 160°C и 180°C, однако температура может быть снижена за счет повышения загрузки катализатора (Таблица а15, Таблица а16).

Очень важный аспект при работе на настолько низких загрузках катализатора – это исключить влияние материала автоклава на выход процесса. Например, были свидетельства об аналогичных реакциях, где ключевую роль в активации катализатора играло вымывание железа из состава автоклава.[18,19] Мы проверили этот момент, сравнив протекание реакции в титановом и стальном автоклавах, и показали, что ключевую роль играет сам факт контакта металла с реакционной смесью. Реакция в стеклянном вкладыше проходила заметно лучше, чем без него (Таблица a17).

В конечном итоге мы показали, что можно достичь выхода почти в 60% при использовании всего лишь 50 ppm рутениевого катализатора $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, а при повышении его загрузки до 75 ppm выход уже возрастает до 85%, что является очень серьезным достижением в контексте активации катализаторов. До этого при таких низких загрузках рутения препаративных выходов восстановительного аминирования достичь не удавалось.

Найдя оптимальные условия, мы стали исследовать субстратную специфичность реакции (Схема 26). Разработанный подход применим к широкому набору субстратов, который включает алифатические и ароматические альдегиды, кетоны и амины. Для большинства примеров для достижения препаративного выхода достаточно 40-250 ppm катализатора. Молекула **S48** была синтезирована в увеличенном масштабе (1 г), при этом был достигнут TON 17750.

Несмотря на высокую эффективность на большинстве примеров, у реакции есть ограничения. В частности, они касаются галоген-замещенных субстратов (**S11**, **S12**). Мы предположили, что это может быть связано с большим количеством свободного йодида в реакционной смеси, который начинает приводить к деградации субстрата. При этом отказаться от него мы не можем – в этом случае при оптимизации наблюдали падение выхода. Поэтому мы синтезировали йодидный комплекс $[(p\text{-Cymene})\text{RuI}_2]_2$ в чистом виде и сравнили его активность со сгенерированным *in situ* (Таблица 3). Выход на предварительно синтезированном катализаторе оказался даже выше. Более того, в предыдущем разделе было найдено, что введение трис(п-хлорфенил)фосфина также повышает активность катализатора. Это было проверено применительно к данной реакции, и, действительно, удалось еще повысить выход на 17%.

Чтобы увидеть как можно более релевантное сравнение, новая каталитическая система была протестирована на ряде как успешных, так и неуспешных субстратов (Схема 27). Применительно к галоген-содержащим субстратам (**S11**, **S12**) $[(p\text{-Cymene})\text{RuI}_2]_2$ действительно оказался заметно более эффективным. Добавка фосфина оказала значимое влияние только в случае хлорзамещенного субстрата (**S11**). В случае других протестированных молекул (**S49**, **S50**, **S51**, **S52**) выходы оказались примерно такими же, что и при использовании стандартной системы $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{KI}$.

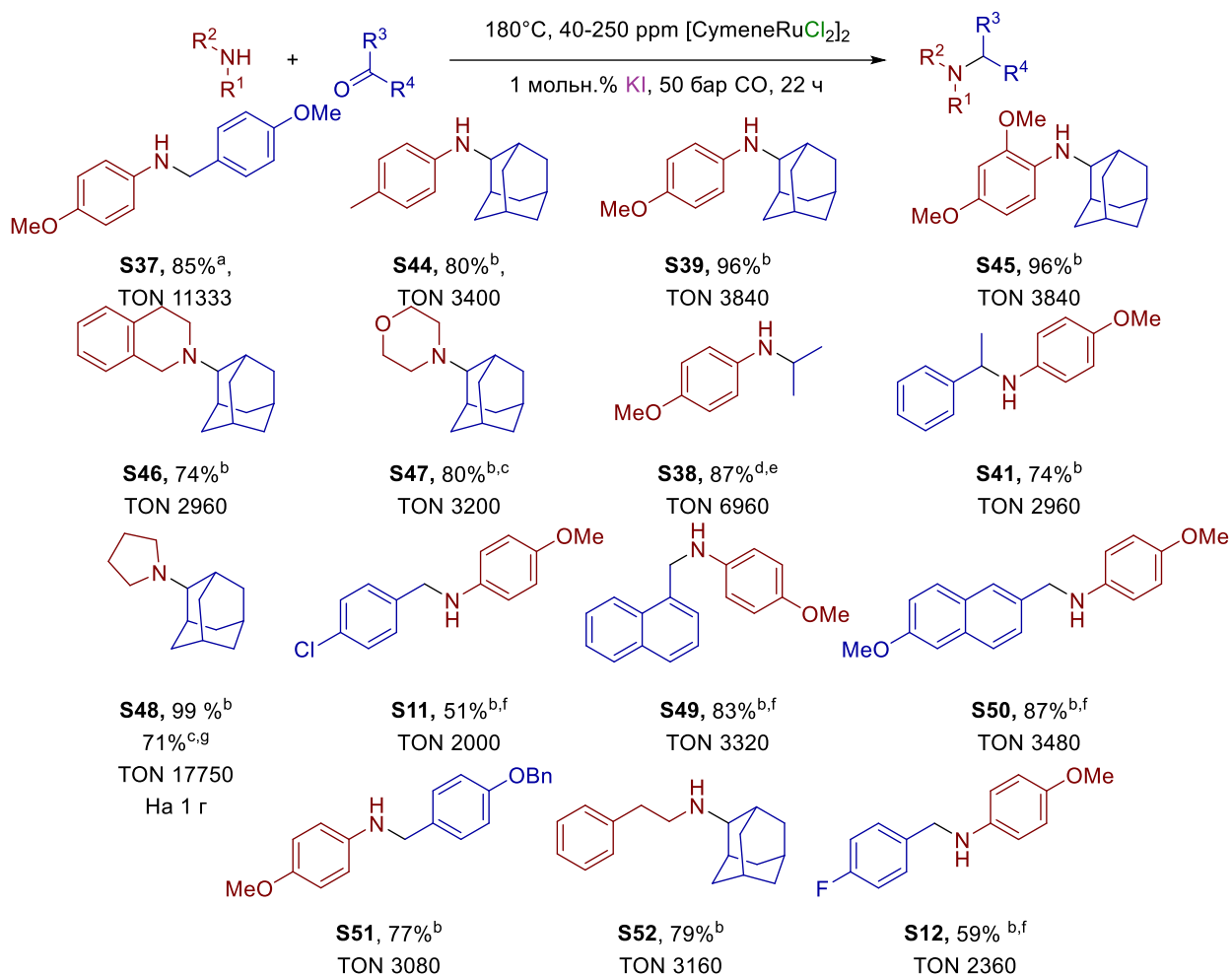
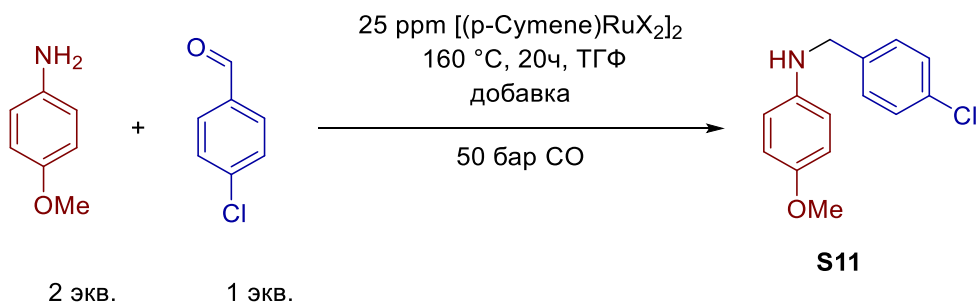


Схема 26. Субстратная специфичность активируемого йодидом восстановительного аминирования. 2 экв. амина, 1 экв. Карбонильного соединения, катализатор, 1 мольн.% KI, 180°C, 22 ч. Выходы по ЯМР; ^a75 ppm катализатора; ^b 250 ppm катализатора; ^c 3 экв. амина; ^d 125 ppm катализатора; ^e 20 экв. ацетона; ^f 160°C. ^g 40 ppm катализатора.

Таблица 3. Одновременное введение йодидного и фосфинового лиганда.



№	Катализатор и активатор	Выход, % ^a
1	[(p-Cymene)RuCl ₂] ₂	7%
2	[(p-Cymene)RuCl ₂] ₂ + 1% KI	51%
3	[(p-Cymene)RuI ₂] ₂	60%
4	[(p-Cymene)RuI ₂] ₂ + P(C ₆ H ₄ Cl) ₃	77%
5	[(p-Cymene)RuCl ₂] ₂ + P(C ₆ H ₄ Cl) ₃	23%

^a Выходы определяли по ГХ

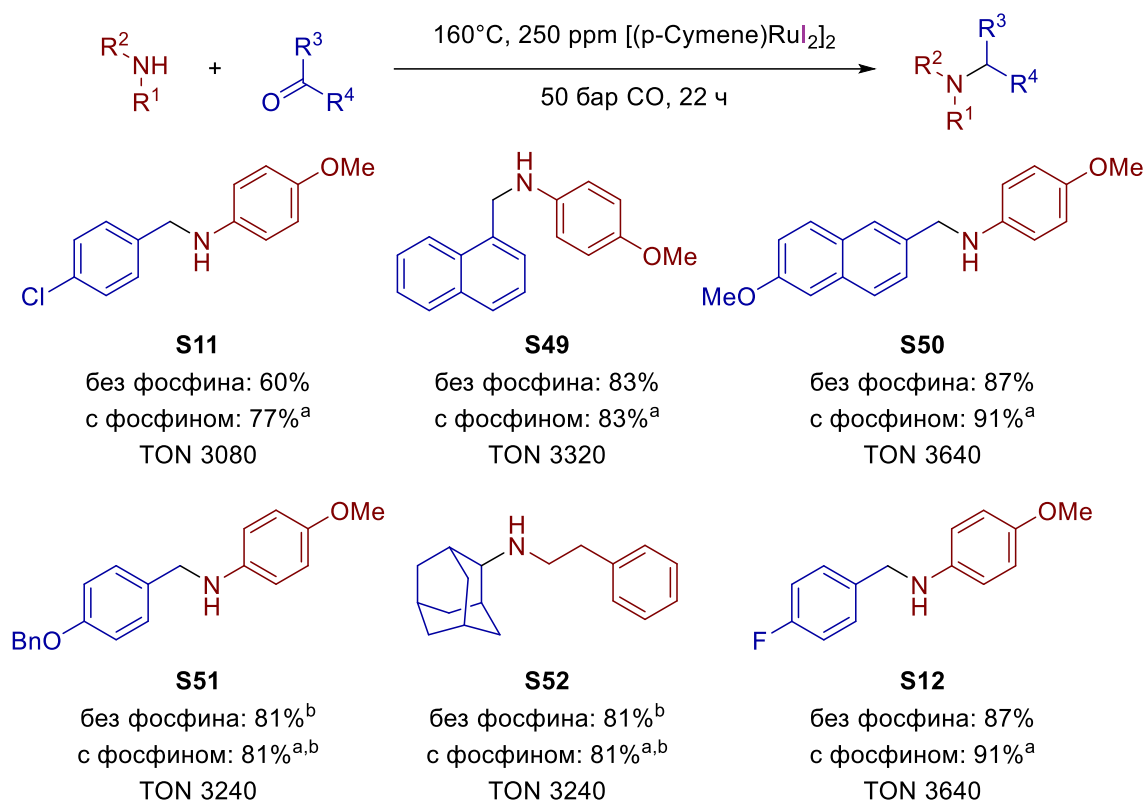


Схема 27. Сравнение выходов реакции в присутствии и в отсутствие фосфинового лиганда. 2 экв. амина, 1 экв. Карбонильного соединения, катализатор, 250 ppm [(p-Cymene)RuI₂]₂ 160°C, 22 ч. Выходы по ЯМР; ^a Добавлено 500 ppm (1 экв. по рутению) трис(п-хлорфенил)фосфина; ^b 180°C.

Эти результаты говорят о том, что для активации катализатора необходимо как можно более полное замещение галогенового лиганда. Это равновесный процесс, и для синтеза [(p-Cymene)RuI₂]₂ из [(p-Cymene)RuCl₂]₂ необходимо использовать большой избыток KI (методика приведена в экспериментальной части). При реализации процесса *in situ* избыток требуется в той же степени, что и при синтезе, и это объясняет, что KI нужно добавлять минимум 20 эквивалентов относительно рутения (Схема 25, Таблица a14).

В качестве дополнительного теста возможностей системы мы проверили ее в реакции с камфорой. Синтез замещенных камфориламинов – это достаточно сложная задача, и до нашей работы не существовало общих методов синтеза таких субстратов в одну стадию из камфоры. Используя активированный йодидом рутениевый катализатор, нам удалось провести процесс с препаративным выходом с использованием всего лишь 0.125 мольных процента рутениевого катализатора (Схема 28), что является серьезным достижением для получения субстратов такого типа. Подходы к получению камфориламинов будут также рассмотрены далее.

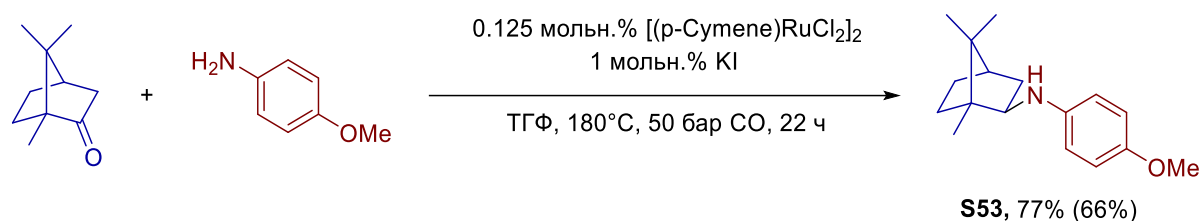


Схема 28. Восстановительное аминирование камфоры на рутениевом катализаторе.

Была проведена серия контрольных экспериментов для выяснения причин активации катализатора (Схема 29). Согласно ЯМР-экспериментам, исходный цимольный комплекс полностью разлагается в условиях реакции. В результате получается коктейльная система карбонил-галогенидных частиц сложной структуры. [20] Уже на данной стадии наблюдается отличие между хлоридным и йодидным комплексом: в то время как хлорид приводит к формированию достаточно сложной смеси (по ИК и ЖХ-МС), то йодид в основном приводит к формированию частицы $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$, которую мы считаем основной формой, в которой существует рутений в условиях реакции.

Этот 18е анионный комплекс сравнительно инертен, и атака нуклеофила по нему маловероятна. Чтобы реакция запустилась, он должен потерять Γ и превратиться в нейтральную 16е частицу $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_2$. В силу электронных причин, как йодидные, так и хлоридные лиганды в структуре $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{X}_3]^-$ будут располагаться совместно. Йод заметно крупнее хлора, поэтому, в силу стерических причин выброс Γ из $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$ гораздо выгоднее, чем выброс Cl^- из $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$. Более того в силу тех же причин $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2$ гораздо больше склонен к образованию димерных и полимерных частиц, которые неактивны в данной реакции.

В совокупности, это приводит к тому, что при использовании йодида концентрация активных частиц $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_2$ заметно выше. Также свою роль играет то, что йодид лучше стабилизирует рутениевый катализатор в силу большей прочности связи и обеспечивает более длительное функционирование катализатора. Далее реализуется стандартный механизм восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, аналогичный рассмотренному выше для родий-катализируемого процесса (Схема 3).

Таким образом, в данном разделе мы показали возможность повышения каталитической активности рутения за счет активации йодидом. Такой механизм активации позволил увеличить TON катализатора на 1-2 порядка относительно хлоридного комплекса рутения, в то время как обсуждавшееся в разделе 2.1.2. использование фосфинов проявило гораздо меньший эффект.

Так как металлокомплексные соединения часто синтезируют, используя хлориды и бромиды металлов в качестве исходных соединений, галогенидные комплексы очень широко распространены в катализе. При этом замена хлорида/бромиды на йодид не приводит к существенному изменению структуры комплекса (в отличие от фосфинов сложной структуры),

то есть можно предположить, что механизм катализа не будет радикальным образом меняться. В свою очередь, стабильность каталитически активных частиц в случае тяжелых металлов может возрастать, что увеличивает TON катализатора. Поэтому мы считаем, что йодидная активация может быть применима для повышения эффективности широкого круга реакций, катализируемых металлами 5-6 периодов.

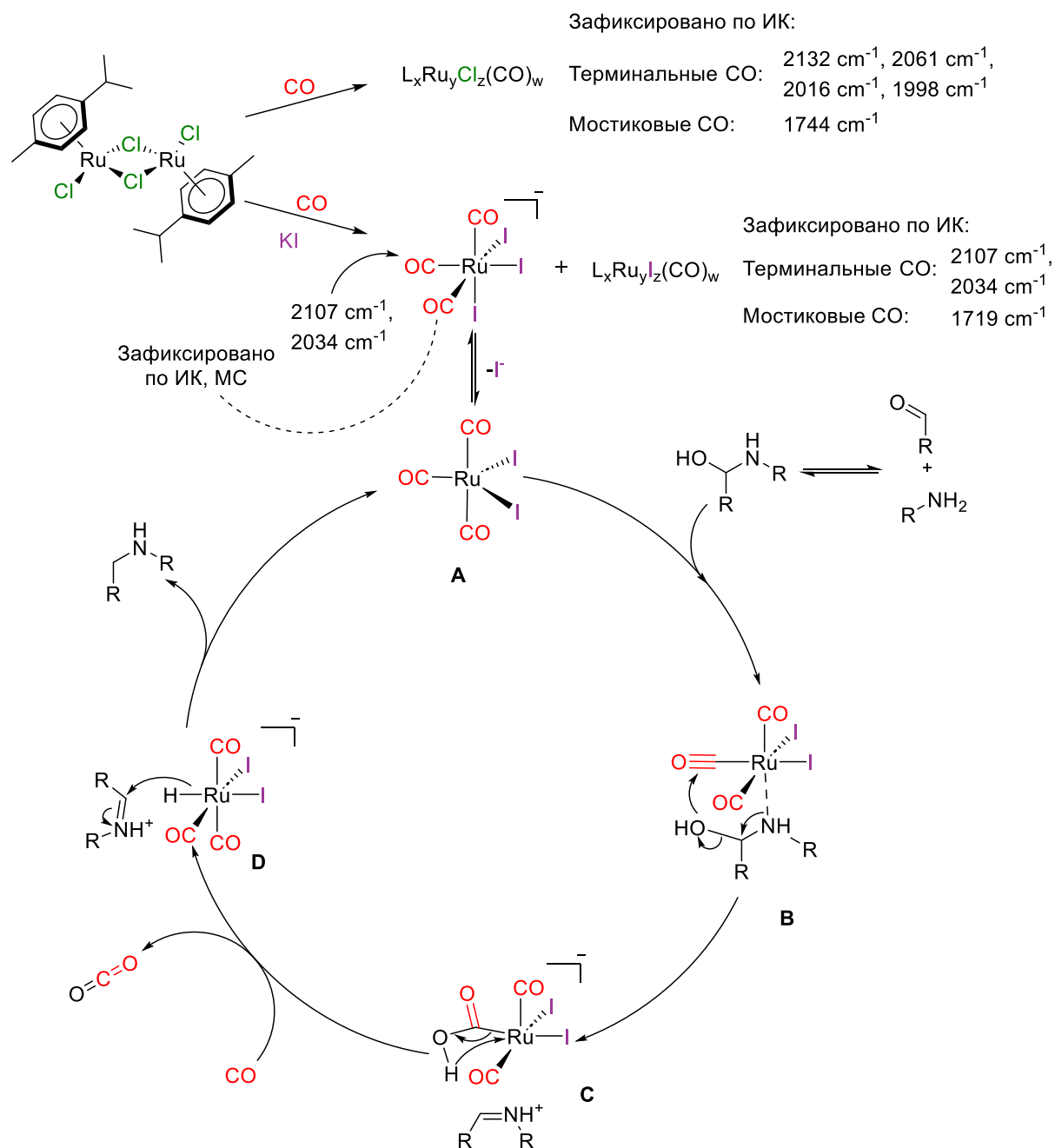


Схема 29. Механизм активации рутениевого катализатора йодидом и восстановительного аминирования.

В то же время явным недостатком метода является необходимость большого избытка йодида (от 20 эквивалентов относительно металла), который нужно добавлять в реакционную систему для эффективной генерации йодидного комплекса, либо необходимость предварительного

синтеза соответствующего катализатора. Кроме того, йодид обеспечивает более высокую стерическую нагрузку относительно хлорида, что может снизить эффективность процесса. Таким образом, хотя и нельзя гарантировать, что данный подход позволит повысить эффективность реакций в 100% случаев, в силу своей доступности может быть достаточно легко проверен в процессе оптимизации многих процессов.

2.1.4. Фторидная активация рутениевого катализатора в восстановительной альдольной реакции

В нашей лаборатории ранее было показано, что для некоторых катализаторов на основе легких металлов с галогенидными лигандами возможно повышение TON за счет добавки фторида (Схема 30).[21] Суть подхода заключается в следующем. Если взять галогенид-содержащий катализатор, и заменить в его структуре галогенид на фторид, то это повысит его активность за счет увеличения Льюисовой кислотности металла, а также улучшенного связывания субстрата с катализатором за счет водородных связей и π -дониорования. При этом одна из ключевых особенностей – полученный активированный катализатор не нужно выделять в чистом виде. В силу высокой активности он может разлагаться в процессе выделения, поэтому гораздо более правильно генерировать его *in situ* в реакционной смеси.

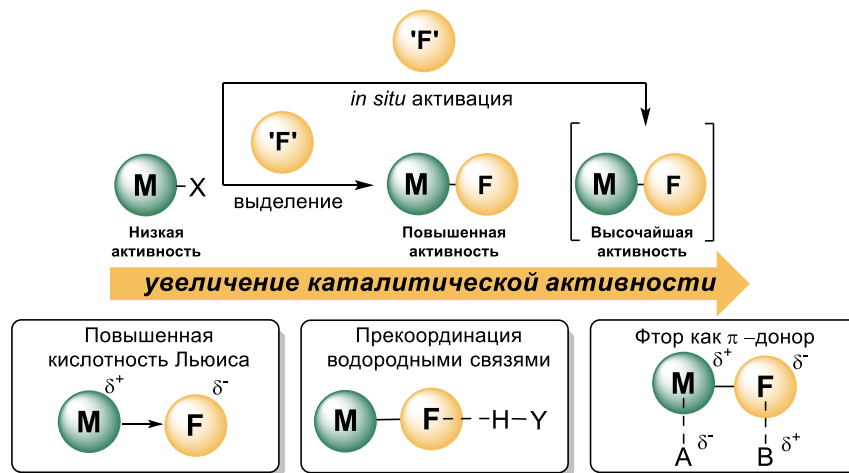


Схема 30. Активация металлокомплексных катализаторов фторидом.

Фторидная активация выглядит комплементарной описанному в предыдущем разделе эффекту йодидной добавки. С помощью I^- можно повышать активность рутениевого катализа (тяжелый металл), а фториды позволяют работать в первую очередь с легкими 3d элементами.

Тем не менее, концепция фторидной активации требовала дополнительной проработки, которая была проведена в данном диссертационном исследовании. В частности, один из ключевых вопросов заключался в возможности повышения не только активности катализатора, но и его селективности при введении фторида. Кроме того, не было исследовано влияние фторида на более тяжелые элементы. Эти вопросы раскрыты далее в диссертации.

Данный подраздел посвящен фторидной активации рутениевого катализатора.[22] В качестве модельной системы мы использовали реакцию восстановительного алкилирования кетонов альдегидами, ранее описанную в нашей группе (восстановительная альдольная реакция, Схема 31).[23]

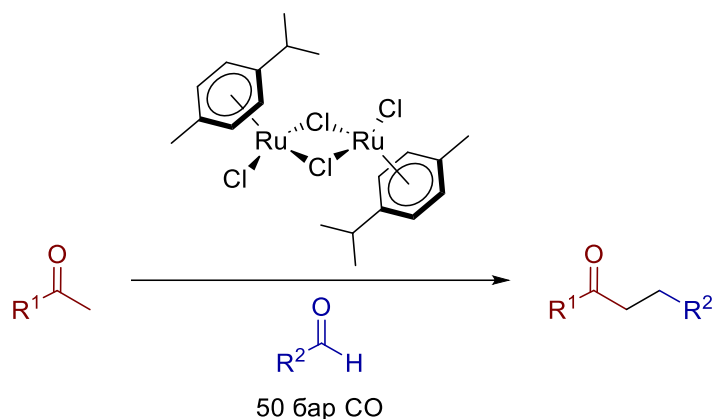


Схема 31. Рутений-катализируемая восстановительная альдольная реакция.

Превращение такого рода очень востребовано в органическом синтезе, и, в частности, в синтезе фармацевтических субстанций.[24] Обычно для синтеза молекул такого типа используют алкилгалогениды в присутствии основания, однако в этом случае возникает много побочных процессов и возникают стехиометрические количества галоген-содержащих отходов, что снижает общую эффективность реакции (Схема 32a). Возможный альтернативный подход – последовательная конденсация с образованием α,β -непредельных соединений и восстановление (Схема 32b). На стадии гидрирования мы сталкиваемся с проблемами селективности восстановления (подробно рассмотрены в разделе 2.3.1.2) [25]

Предложенный нами ранее подход очень перспективен, но он требует высокого давления CO – как правило, 50 бар. В данном случае мы решили проверить возможность снижения давления, необходимого для протекания реакции, за счет активации фторидом.

а) Классическое алкилирование



б) Двухстадийное восстановительное алкилирование

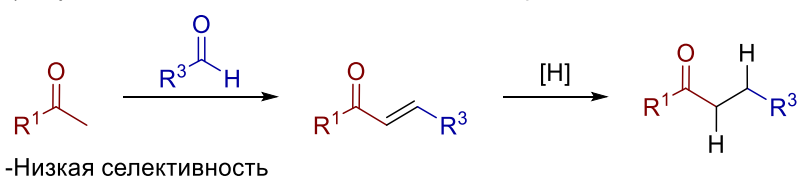


Схема 32. Классические подходы к модификации кетонов по α -положению.

Оптимизацию мы проводили на примере фармацевтической субстанции набуметон, которая может быть получена по реакции ацетона с 6-метокси-2-нафталальдегидом (Схема 33). Все численные данные приведены в разделе «Вспомогательные таблицы» (Таблица а19-Таблица а25). Мы проверили возможность активации катализатора тетрабутиламмониевыми солями с фторидным, хлоридным, бромидным и йодидным анионами при проведении реакции при 1 атмосфере монооксида углерода. Без введения добавки выход составил около 15%, введение ТВАТ (тетрабутиламмоний трифенилдифторсиликат – растворимый в органических растворителях негигроскопичный источник фторида) повышало его более, чем в 2 раза, а остальные анионы деактивировали катализатор. Затем мы исследовали влияние загрузки добавки. Активирующий эффект заметно проявляется начиная с 8% фторида. Однако наиболее серьезное влияние на процесс оказала глубина погружения сосуда Шленка, в котором проводили реакцию. Оказалось, что если опускать его почти целиком (на 4/5), то реакция протекает хуже, чем если он погружен на 3/5 высоты и менее. По-видимому, это связано с переходом значительной части ацетона в газовую фазу, что снижает эффективность взаимодействия реагентов.

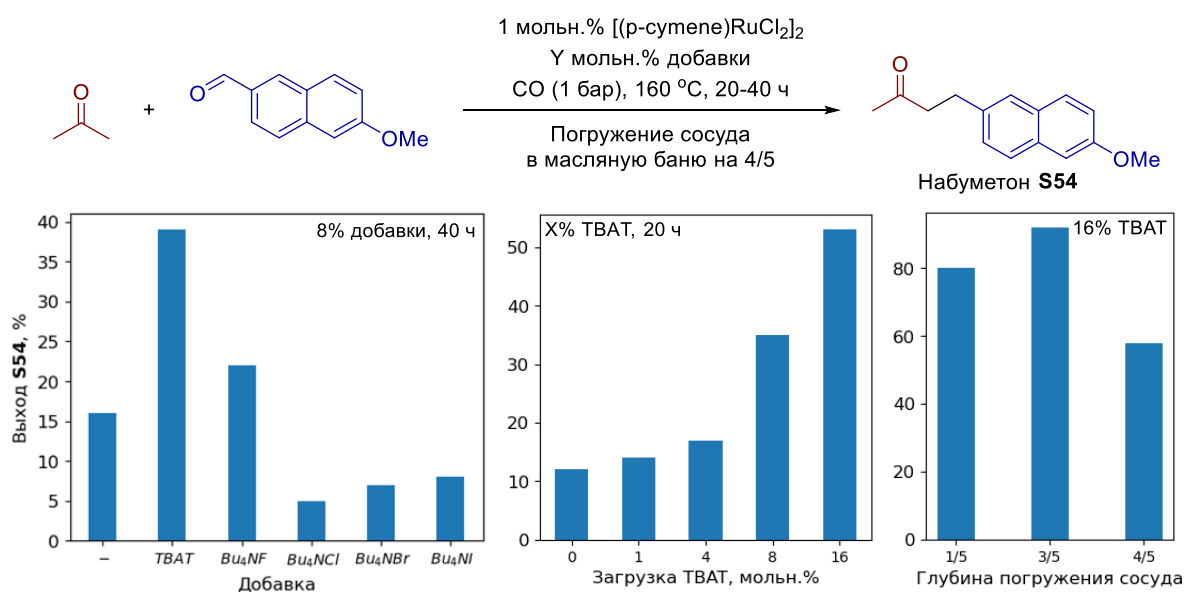


Схема 33. Избранные результаты оптимизации условий восстановительной альдольной реакции.

Таким образом, была показана возможность активации рутениевого катализатора фторидом. Для проверки границ применимости далее была исследована субстратная специфичность процесса (Схема 34). Показано, что при атмосферном давлении СО можно синтезировать широкий набор молекул на основе ароматических и алифатических кетонов. В реакции сохраняются функциональные группы, часто неустойчивые в восстановительных условиях: ОВп (**S64**) и галогены (**S57**, **S58**, **S59**, **S61**, **S62**). Наличие фенольной группы в орто-положении к кетону не блокирует реакцию (**S60**, **S61**, **S63**, **S64**).

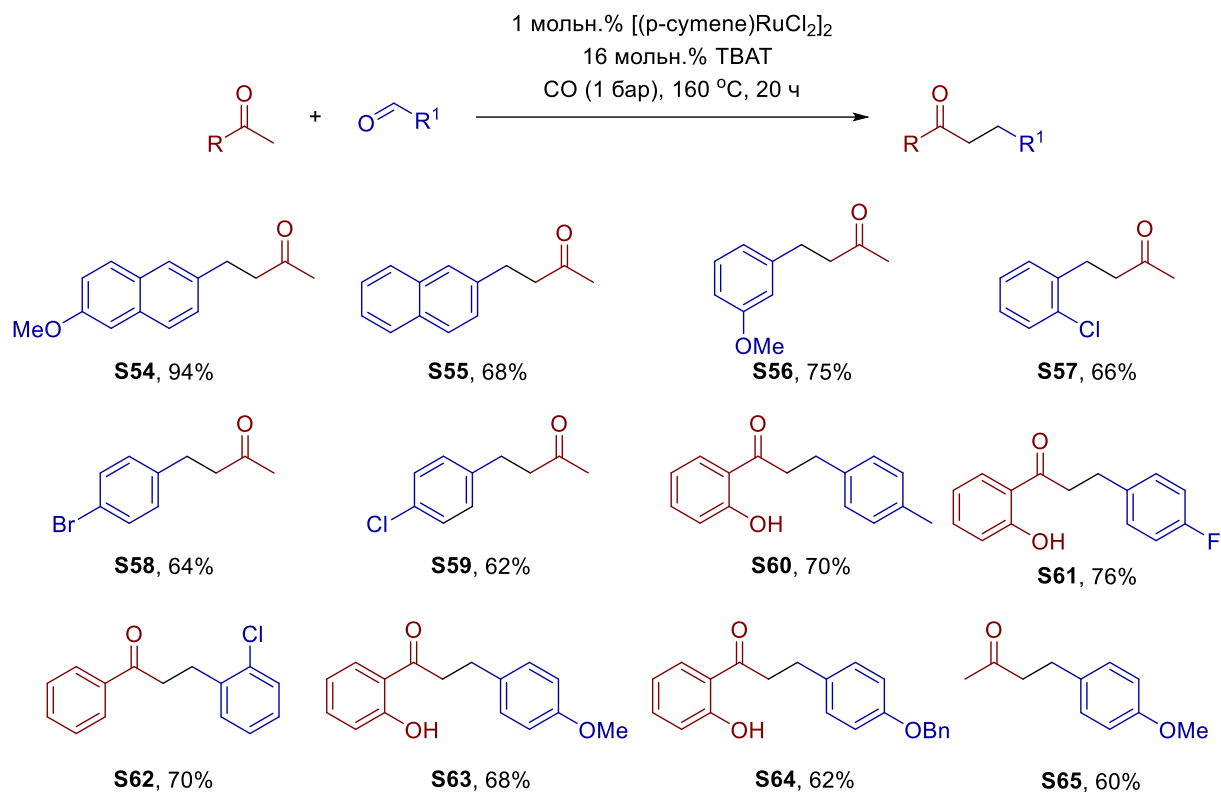
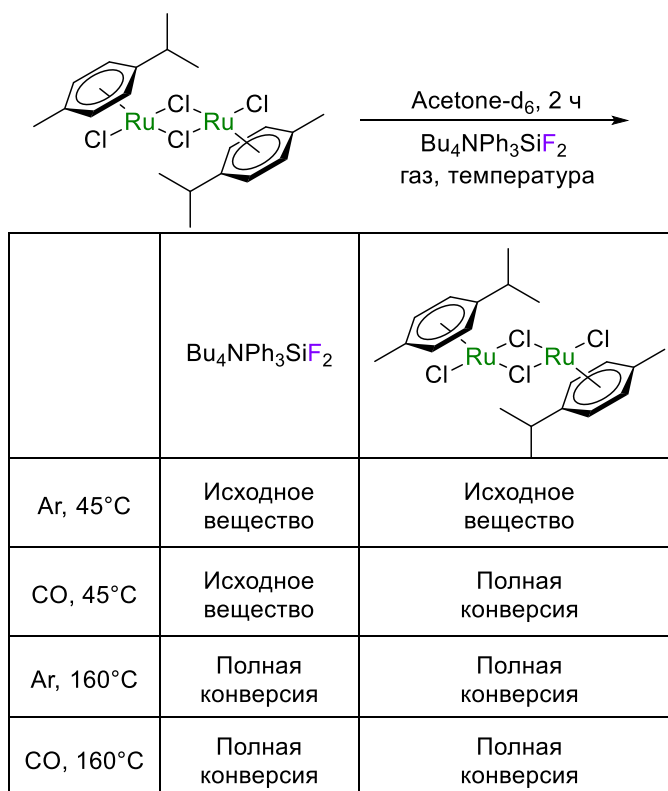


Схема 34. Субстратная специфичность восстановительной альдольной реакции.

Для выявления роли фторида в активации катализатора были проведены контрольные эксперименты (Схема 35). Сначала была исследована скорость связывания фторида. После предварительного смешивания [(p-Cymene)RuCl₂]₂ с TBAT при 45°C в атмосфере аргона в течение 2 часов не наблюдали никакой реакции. В присутствии CO при 45°C сигналы [(p-Cymene)RuCl₂]₂ немедленно исчезают, однако, согласно данным ¹H и ¹⁹F, TBAT не расходуется. Нагревание этих смесей при 160°C в течение двух часов приводит к полному превращению [(p-Cymene)RuCl₂]₂ в рутениевый комплекс без цимольного лиганда, а TBAT полностью превращается в Ph₃SiF, таким образом высвобождая F⁻, который, как мы предполагаем, связывается рутением.

Анализ ЖХ-МС спектров этих реакционных смесей (Схема 35b) подтверждает эти предположения. Реакция [(p-Cymene)RuCl₂]₂ с CO без TBAT приводит к образованию смеси карбонилхлоридов, при этом исходный комплекс полностью исчезает. Это соответствует ранее опубликованным данным. [13,20] Основной частицей, обнаруженной в растворе, оказался Ru(CO)₃Cl₃⁻. Напротив, после добавления TBAT никаких признаков этой частицы обнаружено не было, и наблюдалось несколько смешанных галогенидов с 2-4 атомами рутения. Эти данные хорошо согласуются с предыдущими сообщениями о поведении комплексов фторида рутения. [26,27] Кроме того, нельзя забывать об основности фторида, которая может способствовать депротонированию кетона по альфа-положению и облегчению атаки по альдегиду.

а) ЯМР мониторинг



б) ЖХ-МС

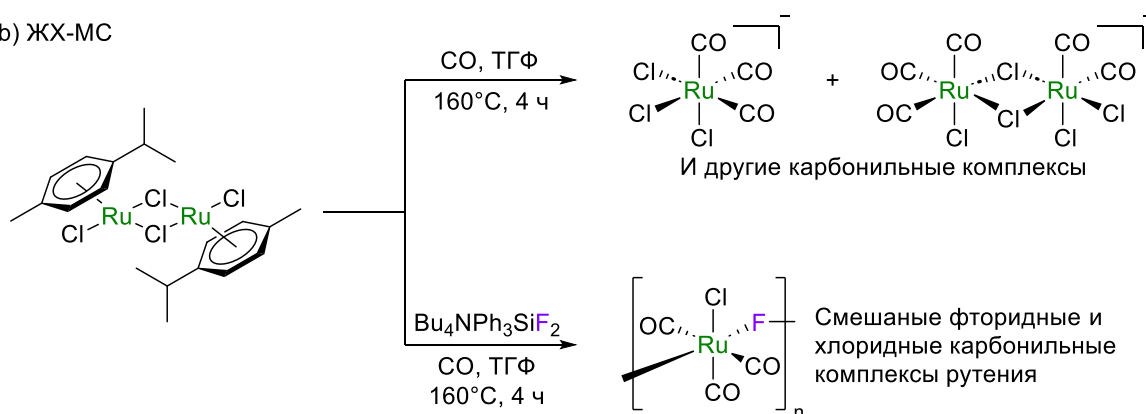


Схема 35. Контрольные эксперименты для определения роли фторида.

На основании этих данных и наших предыдущих результатов, а также литературных сообщений мы предполагаем следующий механизм реакции (Схема 36).

Предположительно, олигомерные 18е комплексы галогенидов рутения являются инертной формой катализатора. Их деполимеризация дает каталитически активный 16е комплекс **A**. Благодаря координации фторидом электрофильность рутениевого центра увеличивается, что облегчает координацию кетона с металлическим центром. В полученной частице **B** фторидный лиганд действует как акцептор водородной связи [28,29], а также как π -донор, помогая депротонировать кетон в α -положении с образованием интермедиата **C**. На следующих стадиях фторид служит посредником переноса протона или акцептором водородной связи для предварительной координации различных молекул. В промежуточной частице **D** альдегид

координируется с HF, затем следует атака еноля с образованием интермедиата **Е**. Полученный альдоль координирует рутений как бидентатный лиганд с вытеснением HF во внешнюю сферу, давая **Г**. Удаление H₂O с помощью HF дает промежуточное соединение **Г**, в котором окисление CO во внутренней сфере до COOH с последующим выделением CO₂ и этапом циклометаллирования приводит к частице **Ж**. В присутствии HF этот комплекс преобразуется в **К**, а последний после обмена продукта на CO регенерирует исходную частицу **А**.

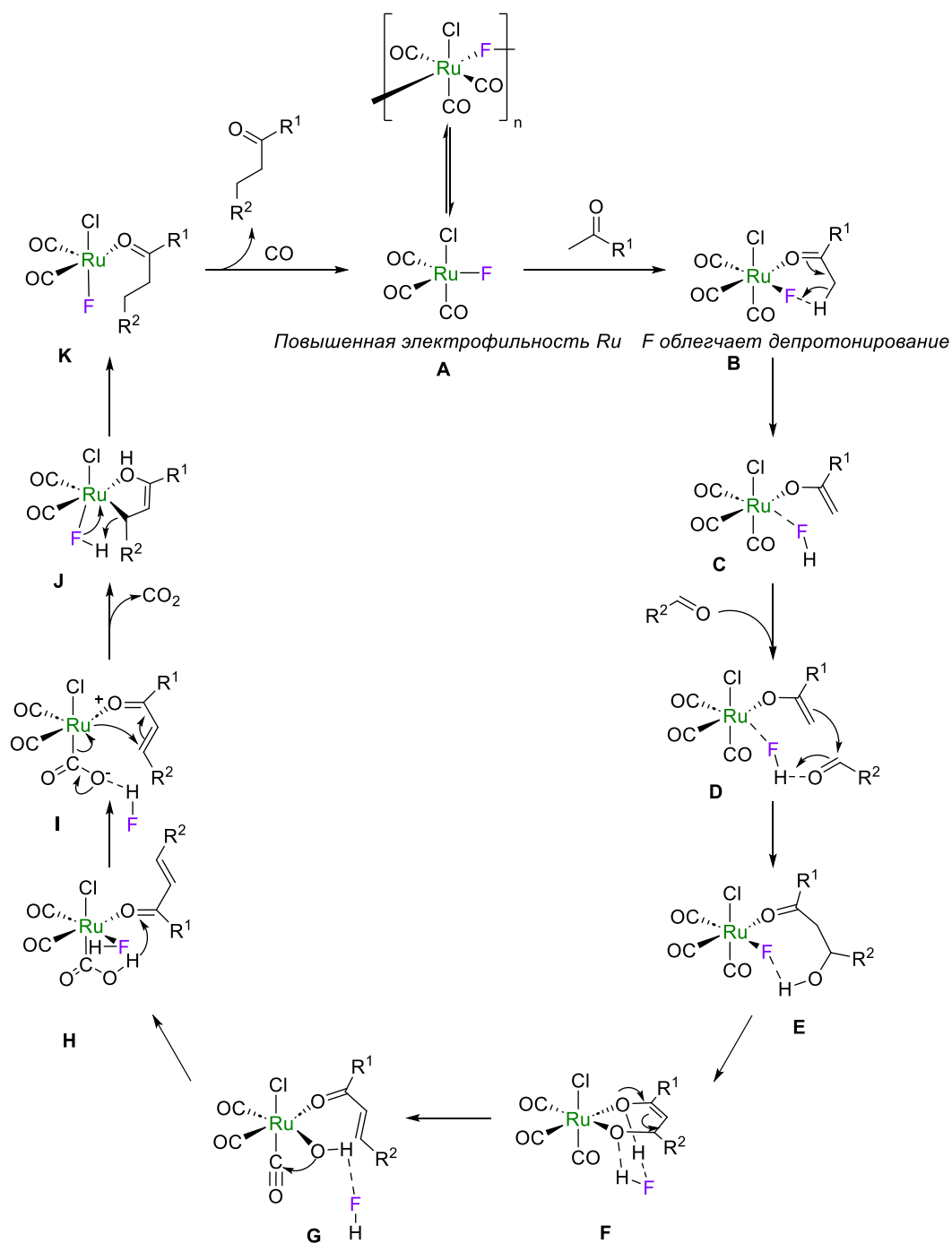


Схема 36. Предполагаемый механизм восстановительной альдольной реакции, активированной фторидом.

Таким образом, мы можем заключить, что активация фторидом на рутении протекает по двум механизмам. Во-первых, это модификация электронных свойств металлического центра. В данном случае повышается его электрофильность. Во-вторых, это выполнение роли основания, которое способствует переносу протона между частицами субстрата и, аналогично показанному ниже (раздел 2.1.5) для никелевого комплекса, понижает активационный барьер.

2.1.5. Фторидная активация никелевого катализатора хирального присоединения по Михаэлю

Данный раздел посвящен исследованию возможности повышения не только активности, но и селективности катализаторов за счет фторидной активации. В качестве модельной системы использовано асимметрическое присоединение СН-кислот к нитроолефинам. В 2005 году Эванс и Зайдель предложили использовать салановый комплекс никеля в качестве катализатора данной реакции.[30,31] В оригинальной работе использовали 2% этого катализатора для достижения высоких значений соотношения энантиомеров (е.г.). В предыдущей работе нашего коллектива было показано, что тех же результатов можно достичь при использовании всего лишь 250 ppm катализатора при условии его активации фторидом [21] (Схема 37).

В описанном подходе есть два глобальных недостатка, мотивировавших нас далее разрабатывать эту тематику. Во-первых, во всех описанных выше примерах фторидной активации добавка фторида повышала активность, но не селективность катализа. К примеру, на катализаторе Эванса и Зайделя и в оригинальной работе достигали очень высокого е.г., а добавка фторида позволила только снизить загрузку катализатора.

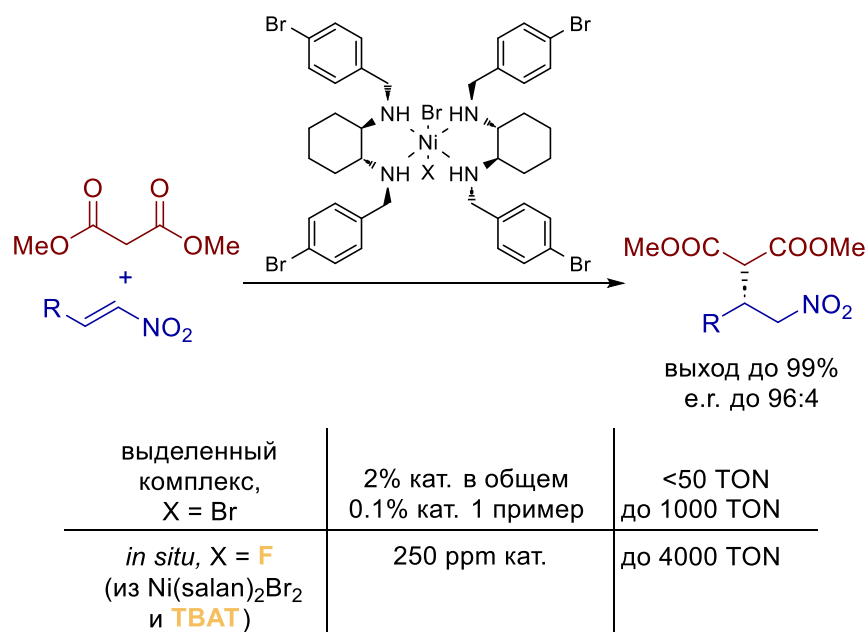


Схема 37 Активация саланового комплекса никеля в хиральном присоединении СН-кислот к нитроолефинам без и с фторидной активацией. [21]

С другой стороны, если посмотреть на подходы к разработке хиральных катализаторов такого типа более глобально, они все основаны на достаточно ограниченном наборе хиральных диаминов (Схема 38), которые взаимодействуют с альдегидами, давая хиральные саленовые лиганды.

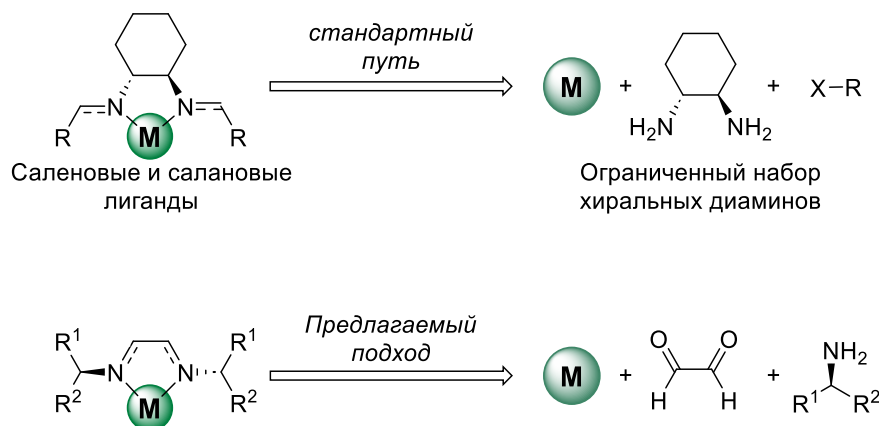


Схема 38. Сравнение стандартного и предлагаемого в диссертации подходов к получению хиральных лигандов.

При этом можно представить себе обратный подход, когда два хиральных амина скреплялись бы ахиральным мостиком на основе глиоксаля. Так можно получить гораздо большее разнообразие хиральных бидентантных лигандов, однако нам не удалось найти подобных примеров в асимметрическом катализе. Можно предположить, что это связано с низкой активностью или селективностью таких систем. В данном разделе описаны исследования возможности повышения как активности, так и селективности катализаторов с лигандами такого типа.[32]

Был синтезирован набор дииминовых лигандов и исследована каталитическая активность соответствующих *in situ* сгенерированных комплексов никеля (Схема 39, Таблица а26). Комплекс с лигандом **L27** сам по себе не проявил каталитической активности. Однако добавка ТВАТ позволила повысить как активность, так и селективность системы, приведя к *ee* > 50%. Восстановление диимина до диамина (**L28**) привело к снижению как выхода, так и энантиоселективности. Скрининг еще некоторого набора лигандов позволил выявить наиболее перспективный лиганд **L31**. Для дальнейшей проработки мы синтезировали соответствующий никелевый комплекс в чистом виде и провели рентгено-структурное исследование (Схема 40). Из NiBr₂ и лиганда **L31** был получен тримерный бипирамидальный комплекс, показанный на схеме. При этом было отмечено очень высокое сродство никеля к кислороду – в процессе комплексообразования и кристаллизации происходил обмен аниона, и в одной из вершин пирамиды располагался гидроксид вместо бромид.

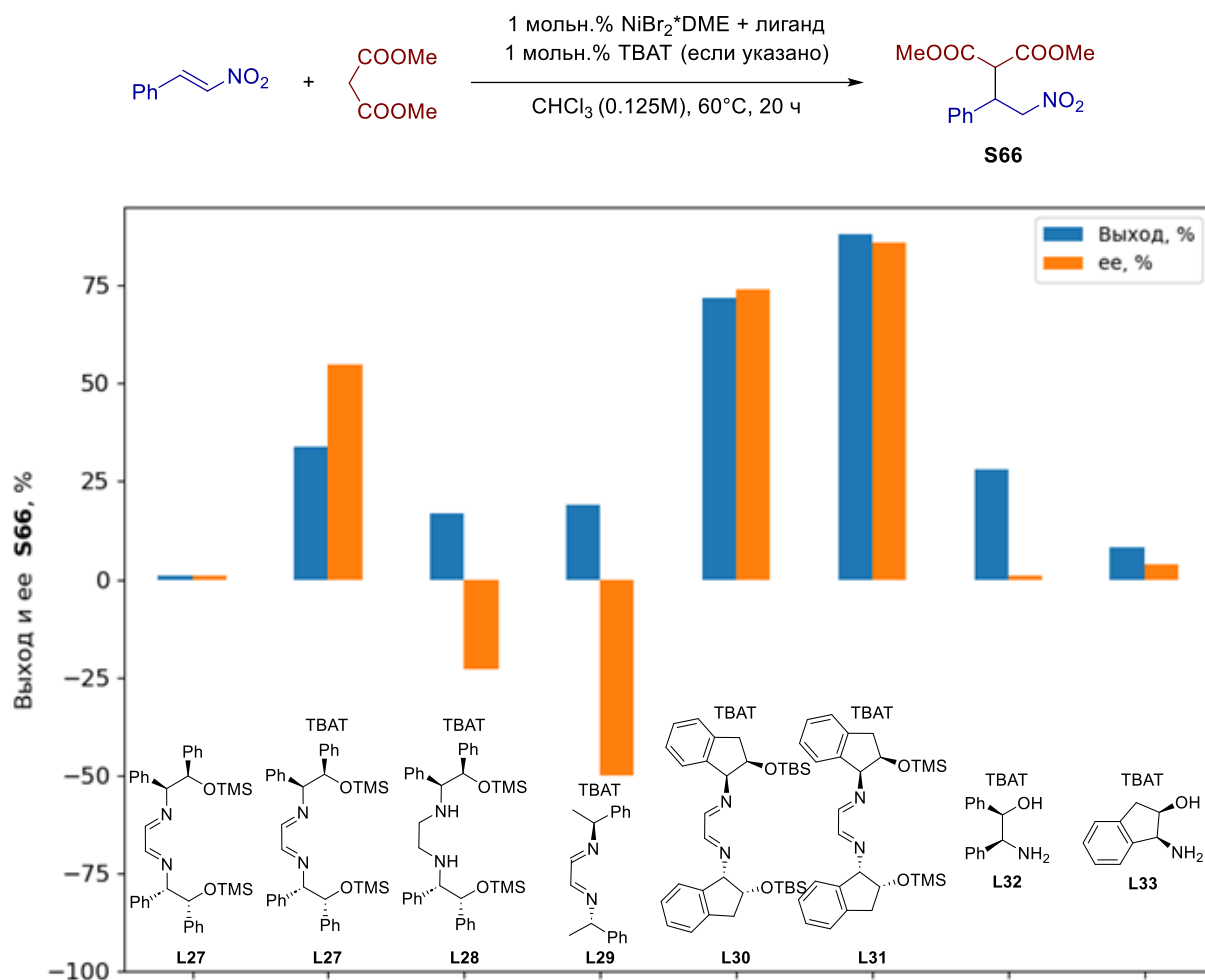


Схема 39. Скрининг лигандов в реакции асимметрического присоединения по Михаэлю. Приведены выход реакции и энантиомерный избыток (ee)

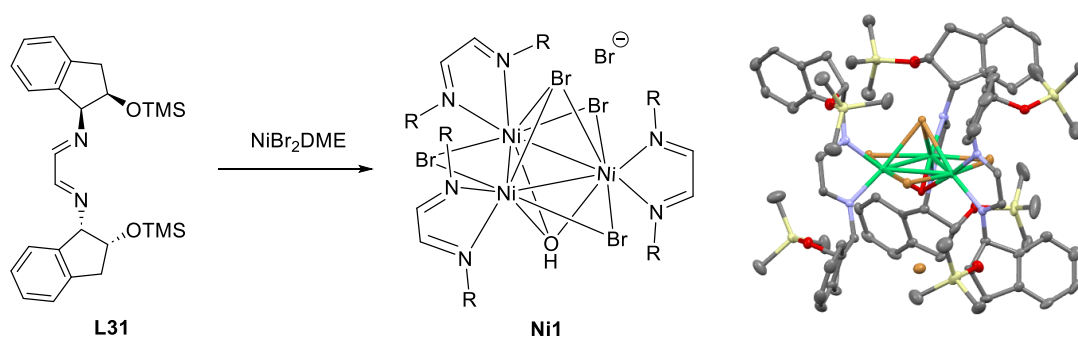


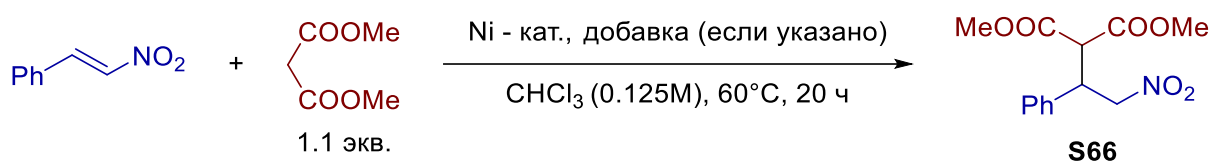
Схема 40. Синтез никелевого катализатора¹.

Была исследована активность полученного комплекса в катализе присоединения по Михаэлю

¹ Рентгеноструктурный анализ был проведен руководителем ЦИСМ ИНЭОС РАН д.х.н. Нелюбиной Юлией Владимировной

(Таблица 4). Сам по себе этот комплекс работает сравнительно плохо – выход 35% и *ee* 48%. Введение в систему TBAT позволило сильно повысить активность и селективность системы, однако на этом был достигнут предел эффективности **Ni1**. Мы предположили, что пониженная активность может быть связана с тримерной формой катализатора. Поэтому мы предприняли попытку разбить этот агломерат за счет пропускания раствора этого комплекса в метаноле через силикагель. В результате был получен раствор комплекса **Ni2**, который уже сам по себе без добавки фторида проявлял высокую активность по сравнению с **Ni1**. Дополнительная активация фторидом позволила получить и выход, и *ee* более 90%.

Таблица 4. Выборочные результаты оптимизации хирального присоединения по Михаэлю.



Катализатор и активатор ^a	Выход, %	<i>ee</i> , %
1% NiBr ₂ *DME + 2% L31 + 1% TBAT	88%	86%
1.25% Ni1	35%	48%
1.25% Ni1 + 1.25% TBAT	85%	83%
1% Ni2	76%	75%
1% Ni2 + 0.8% TBAT	91%	91%
1% Ni2 + 0.8% CsF	92%	88%
1% Ni2 + 0.8% tBuOK	89%	65%
0.2% Ni2 + 0.16% TBAT ^b	93%	91%

^a Приведены загрузки катализатора в пересчете на атом никеля. ^b концентрация 2М, 3 экв. диметилмалоната

В качестве контроля мы проверили возможность смены источника фтора с TBAT на CsF, и получили примерно такие же результаты по селективности и выходу. Дополнительно мы проверили возможность активации системы основанием, так как в этом может заключаться механизм действия фторида. Добавка трет-бутилата калия действительно повысила выход реакции относительно отсутствия активатора, однако энантиоселективность при этом снизилась. Это показывает, что роль фторида заключается не только в депротонировании диметилмалоната. Повышение концентрации реакционной системы позволило снизить требуемую загрузку катализатора до 0.2 мольных процента. Дополнительные оптимизационные эксперименты описаны в разделе «Вспомогательные таблицы» экспериментальной части.

Таким образом, нам удалось на практике показать, что фторидная активация позволяет повысить активность и селективность реакции хирального присоединения по Михаэлю. Важно отметить, что при этом был применен не использованный ранее в этой области подход к дизайну хирального лиганда. Прежде чем переходить к исследованию субстратной специфичности реакции, мы провели серию дополнительных контрольных экспериментов для выяснения причин

активации. Исходя из результатов анализа смесей методами масс-спектрометрии, парамагнитного ЯМР и ИК в ближней области можно заключить следующее (Схема 41).

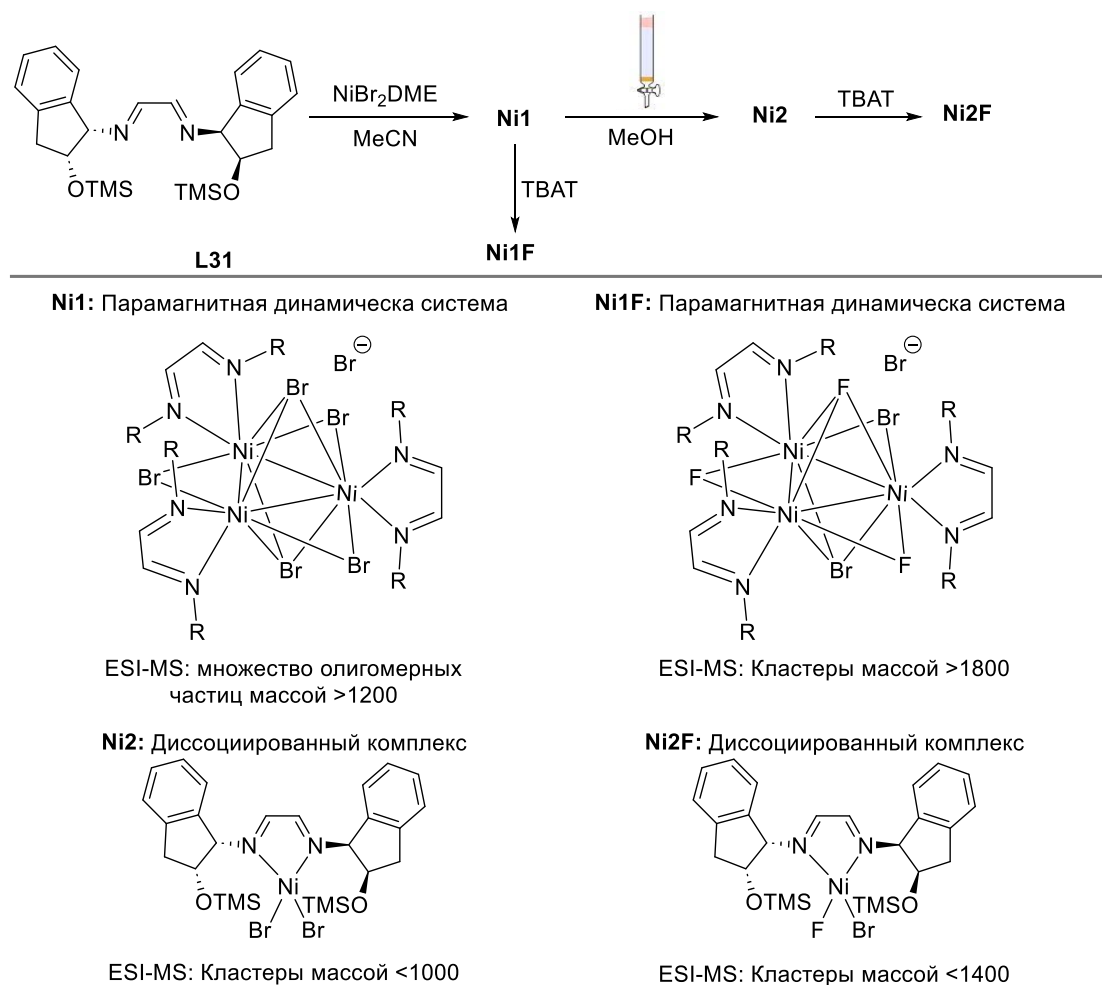


Схема 41. Взаимопревращения никелевого катализатора.

Исходный катализатор **Ni1** представляет собой сложную парамагнитную смесь различных комплексов, в основном состоящую из агломератов массой более 1200 Да. При добавке к нему фтора образуется комплекс **Ni1F**, который также представляет собой смесь парамагнитную систему, при этом в основном состоящую из комплексов массой >1800.

При пропускании **Ni1** через силикагель количество тяжелых кластеров сильно падает, то есть такая обработка способствует их диссоциации на более маленькие комплексы. При добавке фторида также отмечено не отмечено частиц тяжелее 1400 Да. Таким образом, мы заключаем, что наиболее активная каталитическая система по-прежнему представляет собой смесь различных никелевых комплексов, по-видимому, находящихся в диссоциированном состоянии. Поэтому в дальнейшем эта система будет обозначаться формулой **LNiBr₂**.

Для выяснения причины, почему фторидный комплекс проявляет большую активность, чем бромидный, мы провели квантово-химическое моделирование процесса (Схема 42, Схема 43).

Расчеты проводили на уровне B3LYP[33,34]/def2-TZVP(-f)[35,36] с использованной дисперсионной поправкой Гримме с демпфированием Бекке-Джонсона.[37,38] Поскольку основной целью данных расчетов было выяснение роли фторида в реорганизации окружения металла, мы провели расчеты упрощенной модели, состоящей из ахирального комплекса α -димины, диметилмалоната и нитроэтилена. На основании этих результатов мы предлагаем следующий механизм реакции.

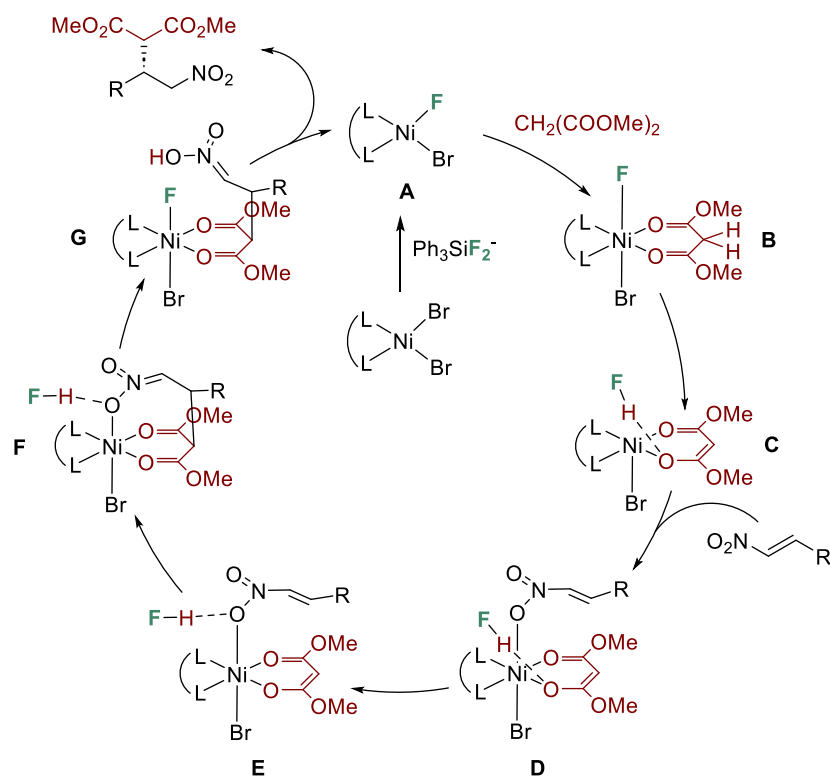


Схема 42. Предполагаемый механизм присоединения СН-кислот к нитроолефинам при активации катализатора фторидной добавкой.

Сначала ТВАТ реагирует с комплексом дибромид никеля с образованием смешанного галогенидного комплекса **A**. Если добавлено более 1.4 эквивалента фторидной добавки (относительно никелевого комплекса), то наблюдается полимеризация нитростирола (инициируемая фторид-анионом). Поэтому мы предполагаем, что смешанный комплекс отвечает за селективное присоединение Михаэля. Комплекс никеля координирует молекулу малоната, давая частицу **B**. Затем из этого комплекса элиминируется HF (в результате депротонирования малоната), что приводит к частице **C**. Согласно расчетам по упрощенной модели, энергетический барьер для удаления HF значительно ниже, чем для удаления HBr (разница между энергетическими барьерами составляет около 13.5 ккал/моль). Затем нитростирол координируется с никелевым-центром, давая **D**, за которым следует образование целевой связи C-C (**F**) и протонирование продукта (**G**).

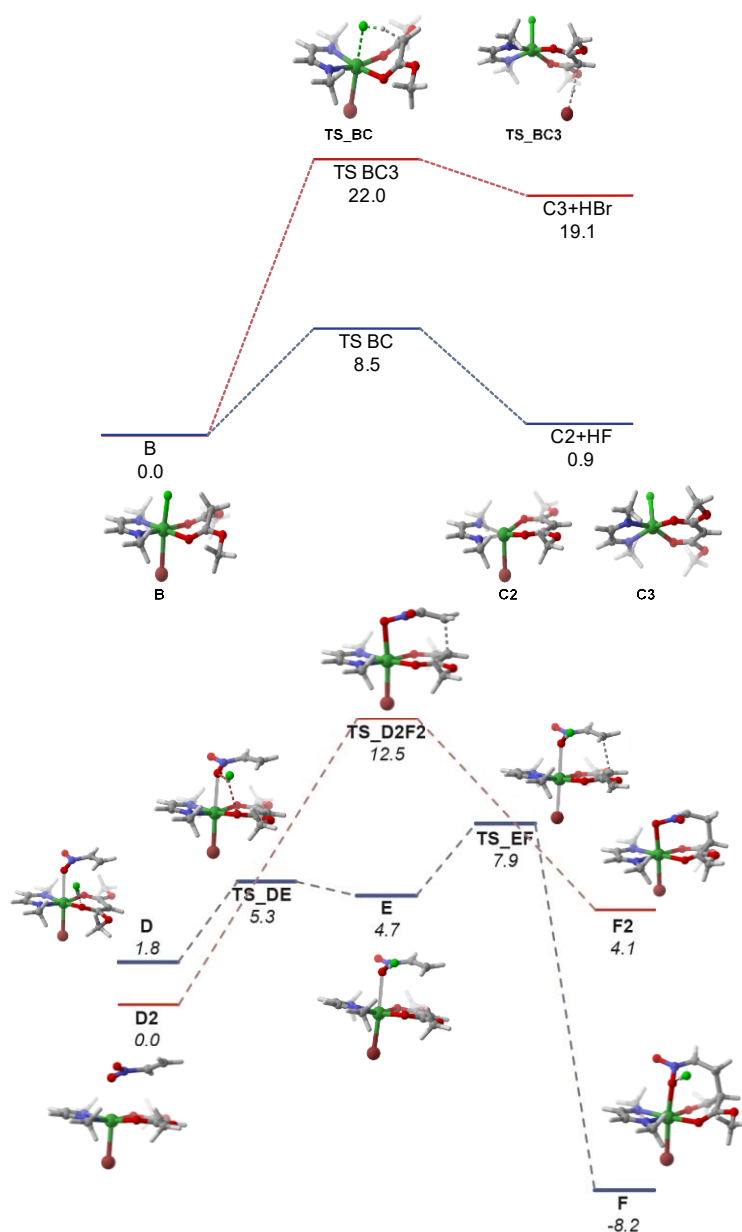


Схема 43. Предполагаемый механизм и профиль ключевых стадий реакции.

Таким образом первая роль фторида – упрощение депротонирования диметилмалоната. Кроме того, фторид выполняет роль катализатора образования связи C-C за счет образования водородных связей (интермедиаты **D-E-F**). При образовании связи C-C в отсутствие фторида (бордовый профиль на схеме, превращения **D2-TS_D2F2-F2**) энергетический барьер оказывается достаточно высоким (12.5 ккал/моль от **D2** до **TS_D2F2**). Более того, образование комплекса **F2** оказывается термодинамически невыгодным. Напротив, в присутствии HF реакция протекает через промежуточное образование **E** (синяя линия на профиле реакции), в котором HF координируется с атомом кислорода нитрогруппы. Это значительно снижает энергетический барьер (3.5 ккал/моль от **D** до **TS_DE** и 3.2 ккал/моль от **E** до **TS_EF**). Более того, комплекс **F** стабилизирован взаимодействием водородных связей и, таким образом, термодинамически

гораздо более выгоден, чем комплекс **F2**.

В результате мы показали, что предложенная концепция активации катализаторов фторидом позволяет повысить как активность, так и селективность асимметрического катализа на достаточно простом катализаторе, получаемом из бромид никеля, глиоксаля и доступного хирального амина. Из таких простых исходных была получена каталитическая система, по эффективности сопоставимая с лучшими известными на сегодняшний день катализаторами хирального присоединения по Михаэлю.

Для оценки границ применимости была исследована субстратная специфичность реакции (Схема 44). На широком круге примеров были достигнуты высокие выходы и энантиоселективности. Орто-, мета- и пара- заместители не влияют на реакцию (**S67**, **S68**, **S69**). Гетероциклические нитростирола также могут быть вовлечены в процесс (**S70**, **S72**). Даже алифатические субстраты претерпевают алкилирование с хорошей селективностью (**S73**, **S78**).

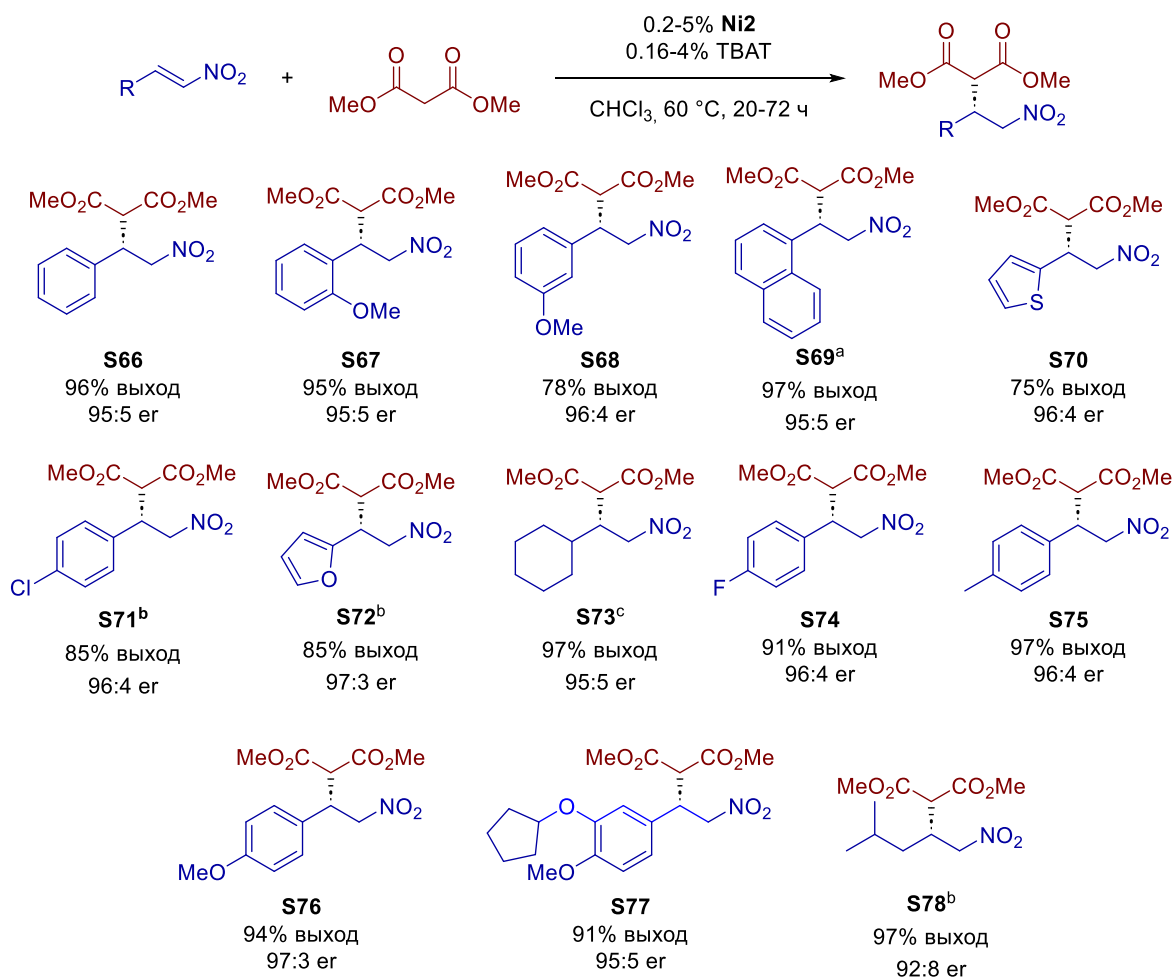


Схема 44. Субстратная специфичность хирального присоединения по Михаэлю. Условия реакции 0.2 мольн.% Ni^{2+} , 0.16 мольн.% TBAT, 100 мольн.% нитростирола и 300 мольн.% диметилмалоната, 20 ч, 60°C ; ^a 1 мольн.% Ni^{2+} , 0.8 мольн.% TBAT; ^b 5 мольн.% Ni^{2+} , 4 мольн.% TBAT; ^c 5 мольн.% Ni^{2+} , 4 мольн.% TBAT, 72 ч.

Кроме того, мы проверили возможность использования других эфиров малоновой кислоты (Схема 45). Показано, что диэтил- и диизопропилмалонат (**S79**, **S80**) приводят к пониженному выходу, однако энантиоселективность остается высокой. Масштабируемость реакции продемонстрирована на примере синтеза **S76**. Граммовый синтез был проведен с выходом 89% и 96:4 er (Схема 46).

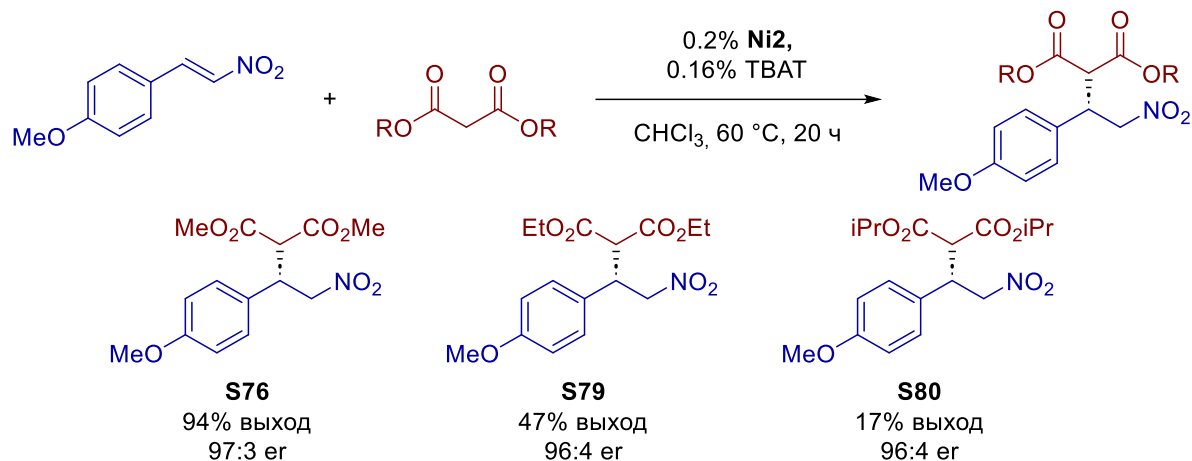


Схема 45. Сравнение различных эфиров малоновой кислоты.

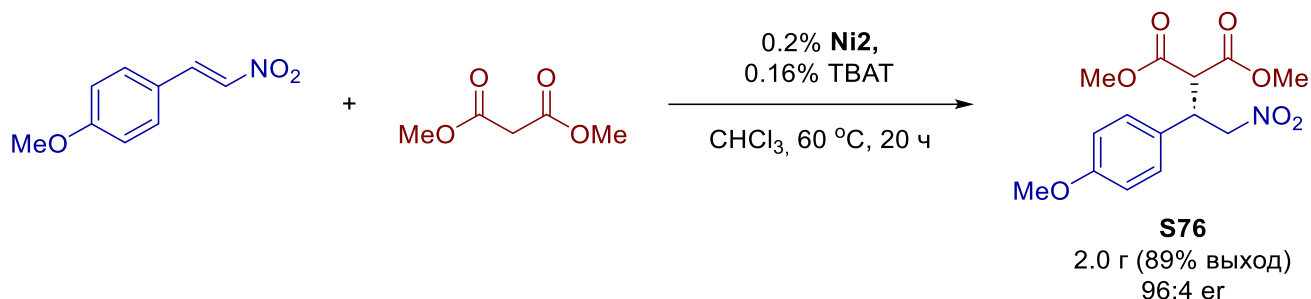


Схема 46. Масштабирование асимметрического присоединения по Михаэлю.

В конечном итоге для демонстрации возможностей системы мы разработали one-pot методику синтеза серии фармацевтических субстанций (аналогов гамма-аминомасляной кислоты) из нитростиролов и диметилмалоната (Схема 47). Этот результат демонстрирует широкие возможности метода в контексте медицинской химии.

Таким образом, применяя концепцию активации катализатора, мы смогли повысить как активность, так и селективность каталитической системы, которая без фтора не представляла никакого практического интереса, таким образом расширив пространство поиска новых лигандов для асимметрического катализа. Еще один важный аспект, который был нами обнаружен – это возможность с использованием активируемого галогенидом катализа работать с коктейльными системами не только в ахиральных реакциях, но и управлять сборкой асимметрического индуктора в смеси никелевых комплексов, и достигать при этом высоких значений энантиомерного избытка. Ранее мы объясняли фторидную активацию исключительно

изменением свойств каталитического центра на микроуровне, однако полученные результаты однозначно указывают на работу коктейльной системы и изменение как катализатора на микроуровне, так и состава коктейльной каталитической системы на макроуровне при введении активатора.

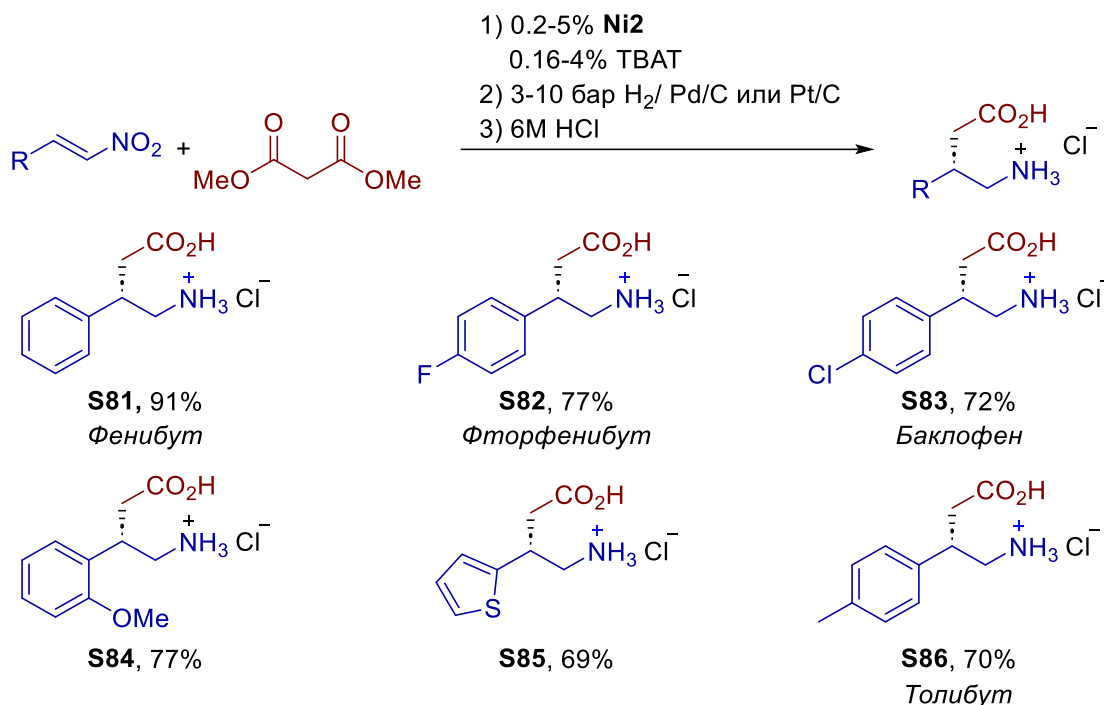


Схема 47. Синтез производных гамма-аминомасляной кислоты.

Завершая данный раздел, нужно сформулировать ограничения подхода фторидной активации. В случае катализаторов на основе металлов с высоким сродством к фториду очень важную роль играет наличие прочно координированного лиганда, стабилизирующего комплекс в растворе. Например, алюминиевые катализаторы в отсутствие такого лиганда будут образовывать полимерный фторид алюминия, выпадающий в осадок. Маловероятно повышение активности катионных катализаторов с некоординирующими анионами, так как механизм активации предполагает образование связи металл-фтор, что сделает катионный комплекс нейтральным и заметно изменит его реакционную способность. Также на активированный фторидом катализатор может сильно влиять наличие воды в системе: за счет повышенной электрофильности металлического центра может произойти его блокирование водой и/или гидролиз комплекса.

Заключение к разделу

В данном разделе было описано несколько разноплановых подходов к активации родиевых, рутениевых и никелевых катализаторов. Разработан подход к повышению количества каталитически активных частиц за счет синергии монооксида углерода и водорода в составе

синтез-газа. Предложено использование йодидной активации рутениевого катализатора в реакции восстановительного аминирования, показано, что такой подход дает гораздо больший эффект, чем классический подбор лигандов L-типа. Показано, что фторидная активация металлокомплексных катализаторов применима не только к легким металлам, но и к катализаторам на основе тяжелых элементов в различных реакциях. Кроме того, продемонстрирована возможность управления не только активностью катализатора, но и его селективностью. На примере никелевых хиральных катализаторов показано, что получаемое без фторида в результате реакции соотношение энантиомеров низкое, а в присутствии фторида – на уровне лучших катализаторов для данной реакции. В совокупности методология проиллюстрирована использованием для активации 6 катализаторов в 5 реакциях, описаны преимущества и ограничения методов.

Подходы к активации катализаторов, разработка которых описана в данном разделе диссертации, отличаются своей простотой и доступностью. При этом они работают на достаточно широком наборе реакций и катализаторов. По сути, галогенидную активацию можно применять во всех процессах, катализируемых хлоридными или бромидными комплексами металлов. В свою очередь, синтез-газ может быть эффективнее водорода во многих восстановительных реакциях, предполагающих образование гидридов. Такая простота методологии открывает широкие возможности дальнейшего использования полученных результатов как в фундаментальных исследованиях, так и в промышленных процессах. Здесь также сохраняется преимущество использования газообразных реагентов, облегчающее выделение продуктов реакции, что повышает совокупную эффективность процесса (Схема 48).

- Использование простых катализаторов и генерация динамического коктейля частиц
- Стабилизация каталитически активных частиц лигандами
- Повышение активности индивидуальных частиц за счет использования фторидной или йодидной активации
- Повышение доли каталитически активных частиц за счет синергетических реагентов



Схема 48. Простые подходы к повышению активности металлокомплексных катализаторов.

2.2. Методологический подход к аналитической обработке литературных данных: применение для реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода и исследование некаталитического варианта данной реакции

Данная диссертационная работа относится к методологии органического синтеза. Ключевой основой для разработки новых реакций является понимание существующих методов. При этом,

работая с литературой, посвященной разработке тех или иных реакций, мы регулярно видим отсутствие понятного целеполагания в статьях, посвященных созданию новых катализаторов. Особенно ярко это проявляется, например, в работах, связанных с реакцией аминирования спиртов по механизму автопереноса (или заимствования) водорода. Этот процесс представляет собой реакцию между аминами и спиртами с выделением воды, протекающую в присутствии основания и катализатора (Схема 49).

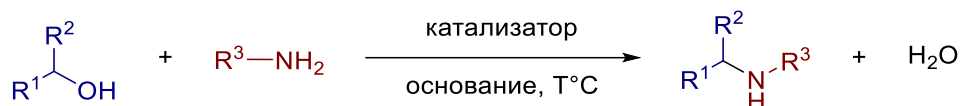


Схема 49. Общая схема реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса (заимствования) водорода.

Классически, для данной реакции предлагается следующий механизм (Схема 50). Спирт окисляется на катализаторе с образованием альдегида или кетона, при этом образуется восстановленная форма катализатора cat-H₂. Далее карбонильное соединение реагирует с амином, давая основание Шиффа. Последнее восстанавливается cat-H₂ с образованием целевого амина. Таким образом, катализатор «занимает» водород у субстрата, поэтому процесс часто называют «заимствование» водорода.

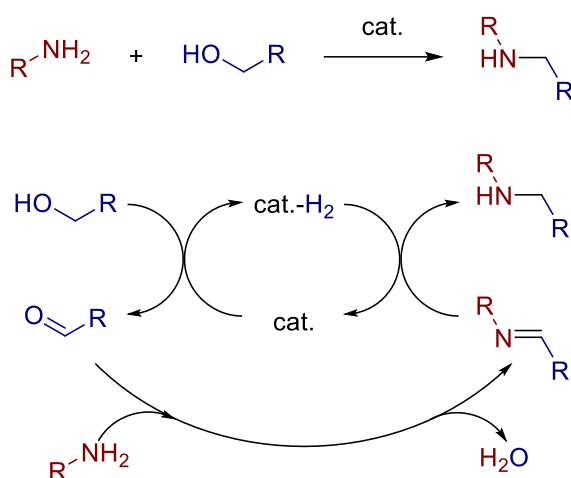


Схема 50. Общий механизм реакции автопереноса водорода.

Реакция крайне популярна в синтезе аминов. Как упомянуто выше, для ее протекания, как правило, необходим катализатор и основание. Мы обратили внимание, что часто для синтеза достаточно простых субстратов в литературе предлагают использование несопоставимо сложных катализаторов. Например, в работе, опубликованной в 2021 году [39], предлагается набор достаточно сложных иридиевых NHC комплексов, которые с загрузкой в 1 мольный процент катализируют синтез достаточно простых субстратов (Схема 51).

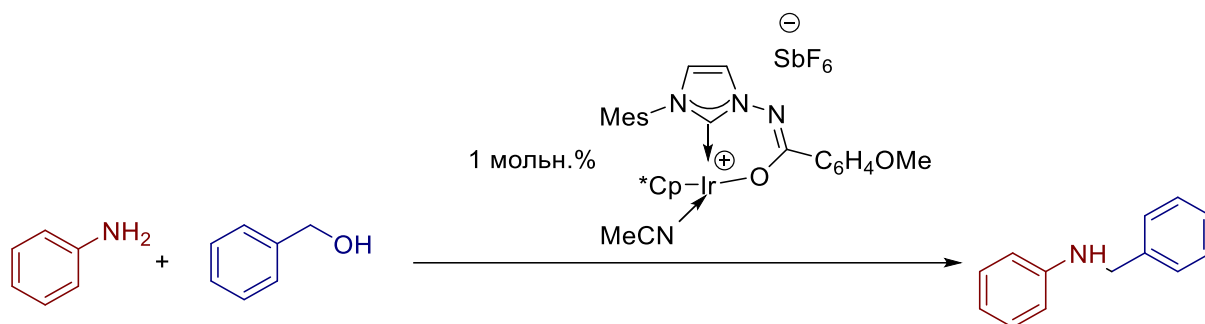


Схема 51. Пример избыточно усложненного катализатора для синтеза простого субстрата [39].

Очевидно, что такие работы имеют смысл в контексте фундаментального исследования влияния лигандного окружения на каталитическую активность, но они представляют мало практической пользы для широкого круга синтетиков. На фоне работ такого типа сложно отследить, какие подходы к данной реакции исследованы избыточно, какие – недостаточно, а какие вообще, в сущности, не исследованы. Для дальнейшего фундаментального развития области или оптимизации условий под конкретную молекулу существует потребность систематизации имеющихся данных. Она позволит увидеть пороговые значения условий/типов субстратов, при которых оправдан катализ сложными катализаторами, а при каких – нет. Понимание таких границ открывает возможность дальнейшего развития тематики в востребованном направлении.

Сформулировав данную проблему, мы решили провести анализ области, и первая часть данного раздела посвящена разработанным нами подходам к анализу литературы, а вторая – экспериментальному исследованию одной из найденных недоисследованных областей.

2.2.1. Анализ литературы по реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода

В силу большой популярности этой реакции, ей посвящено очень много обзоров, например, [40–44]. Однако, они все построены по классической схеме, то есть в них идет последовательно перечисление существующих работ, сгруппированных тем или иным способом. Существенным недостатком такого подхода является излишняя концентрация внимания на отдельных аспектах реакций и катализаторов. При этом общая картина процесса, оценка ключевых параметров, влияющих на результат каталитических превращений, остаются вне дискуссии. Причина этого заключается в том, что, в силу разрозненности и разноплановости данных, на основе таких обзоров очень сложно сформулировать общие закономерности, и еще сложнее найти недоисследованные области.

Для решения данной задачи мы предложили ранее не применявшийся подход к анализу литературы по реакциям такого типа. Недостатком классического подхода является слишком большое сосредоточение на частностях, за которыми часто остаются незамеченными глобальные

тенденции. Кроме того, анализ литературы часто не позволяет сформулировать количественные или полуколичественные корреляции различных параметров реакции между собой и с выходом целевого продукта по данным разных статей. Поэтому наш подход опирался на систематизацию всех условий проведения реакций (включая оптимизационные эксперименты) и их выходов во всех работах по заданной тематике в формате датасета. Собранный набор данных охватывает оптимизацию условий реакции аминирования по механизму автопереноса водорода, а также исследования субстратной специфичности, собранные из, приблизительно, 300 статей по данной тематике. Суммарно в этом наборе данных содержится около 10 тысяч записей с условиями синтеза, охватывающими как успешные, так и неуспешные примеры.

Исследование проводили в два этапа. Во-первых, мы провели анализ условий реакций на примере модельной реакции между бензиловым спиртом и анилином (Схема 52). Исключение влияния природы исходных веществ позволяет сосредоточиться на оценке роли основания, влияния нагрева и атмосферы на ход целевого превращения.

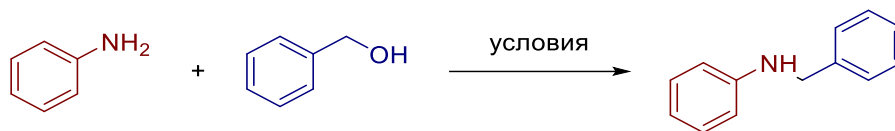


Схема 52. Оптимизационная реакция аминирования по механизму автопереноса водорода.

Указанный субстрат является очень удобным для такого анализа, поскольку именно эта реакция часто используется для проведения оптимизации условий реакции. Поэтому алгоритмический анализ данных может быть легко применен для объединения данных оптимизационных экспериментов из разных статей и поиска корреляций между различными параметрами и эффективностью реакции. В результате мы составили «таблицу оптимизации», содержащую 2113 записей. Эта таблица учитывает 10 параметров реакции: соотношение реагентов, тип основания, соотношение основания и реагента, катализатор, загрузка катализатора, температура, время реакции, атмосфера в реакционном сосуде, тип растворителя, концентрация реагентов. Анализ этой таблицы показывает множество полезных корреляций, например, оптимальную рабочую температуру для наиболее популярных оснований, наиболее выгодные сочетания оснований и металлов и т. д. Кроме того, мы разделили катализаторы на группы в соответствии с металлами, и для каждого металла мы определили флагманские катализаторы в разных категориях (самый высокий TON и самые мягкие условия как с основанием, так и без него).

Во-вторых, было проведено исследование влияния типа N-нуклеофила на экспериментальные условия процесса (Схема 53).

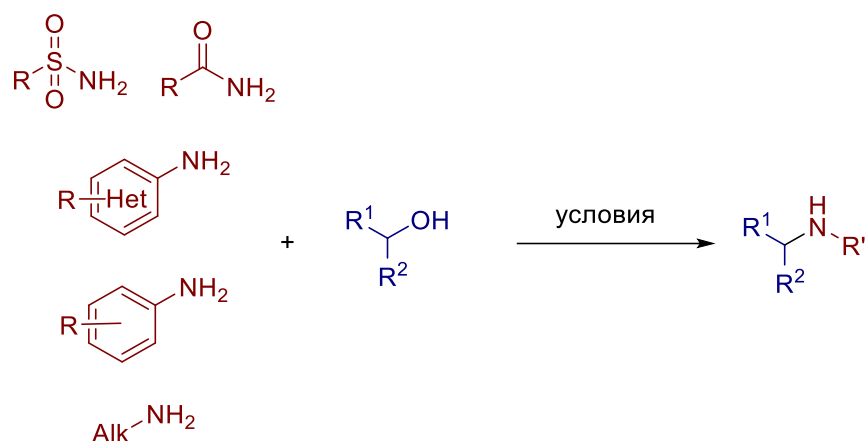


Схема 53. Рассмотренные типы N-нуклеофилов.

Мы выделили четыре типа нуклеофилов: сульфонамиды/сульфинамиды/амиды, гетероароматические амины, ароматические амины и алифатические амины. Как и в первой части, мы систематически собрали в таблицу условия проведения реакции и рассмотрели катализатор какого типа лучше работает в каких условиях.

В совокупности, данная аналитическая статья с подробным описанием всех закономерностей занимает около 6 авторских листов без учета вспомогательных материалов (70 страниц текста с иллюстрациями в двухколоночном формате), это исследование опубликовано нами в работе [45], здесь будут описаны только общие выводы.

Одной из целей аналитической обработки данных стало выявление наиболее выигрышных комбинаций условий. Поэтому мы отфильтровали общую таблицу, чтобы получить условия, дающие выходы выше 65%. Это дало нам 794 успешных набора условий реакции анилина с бензиловым спиртом, на основе которых построены приведенные ниже диаграммы.

Сначала были выявлены наиболее часто используемые основания. Самый популярный реагент — tBuOK (50%). Далее следуют реакции без основания. Таких реакций 18%. Менее популярны, но все же заметны KOH, LiOH и CsOH, составляющие 16%, 5% и 2% всего набора данных. Остальные основания занимают не более 2% каждое, а их общая доля составляет 9% (Таблица 5).

Любопытно отметить температурный режим, в котором можно применять основания. Например, для tBuOK и KOH половина успешных реакций была проведена в пределах 100-110°C, при этом в отдельных случаях трет-бутилат калия позволяет проводить целевой процесс при комнатной температуре. LiOH чаще работает при 90-100°C, а CsOH используется при повышенных температурах 140-150°C. Более детальные данные приведены на диаграмме ниже (Рисунок 7). Важно отметить, что температура процесса также может коррелировать с температурой кипения применяемого растворителя, что обуславливает высокую частоту реакций при 110°C (реакции в толуоле – самом популярном растворителе в этом процессе).

Таблица 5. Сравнение температурных режимов, в которых работают наиболее часто используемые основания в реакции бензилового спирта с анилином. Сводка данных для реакций с выходом >65%.

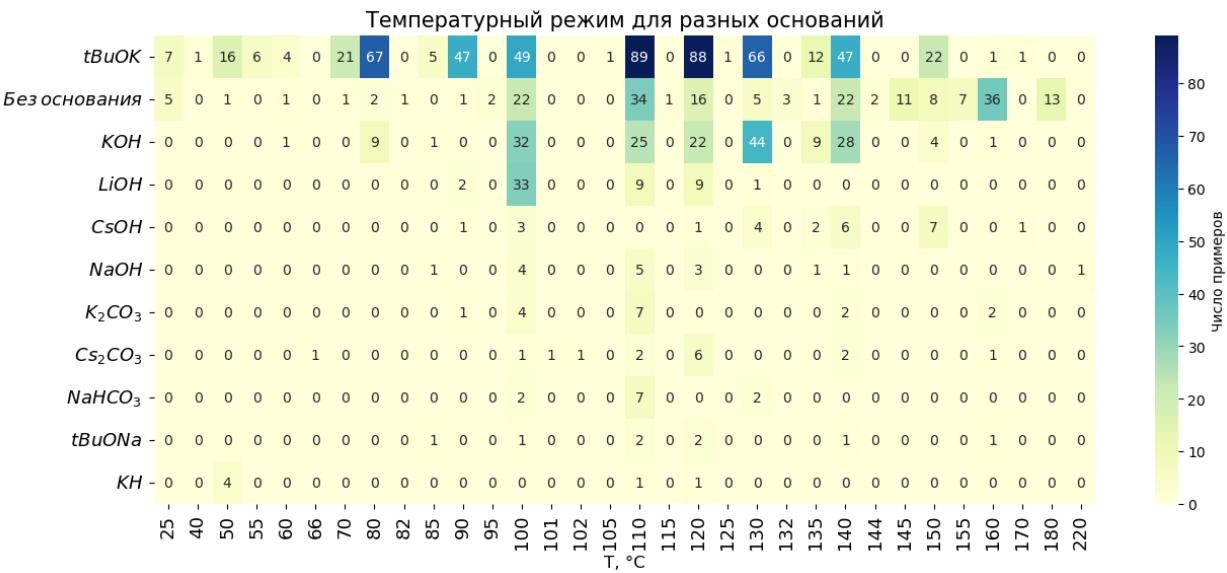
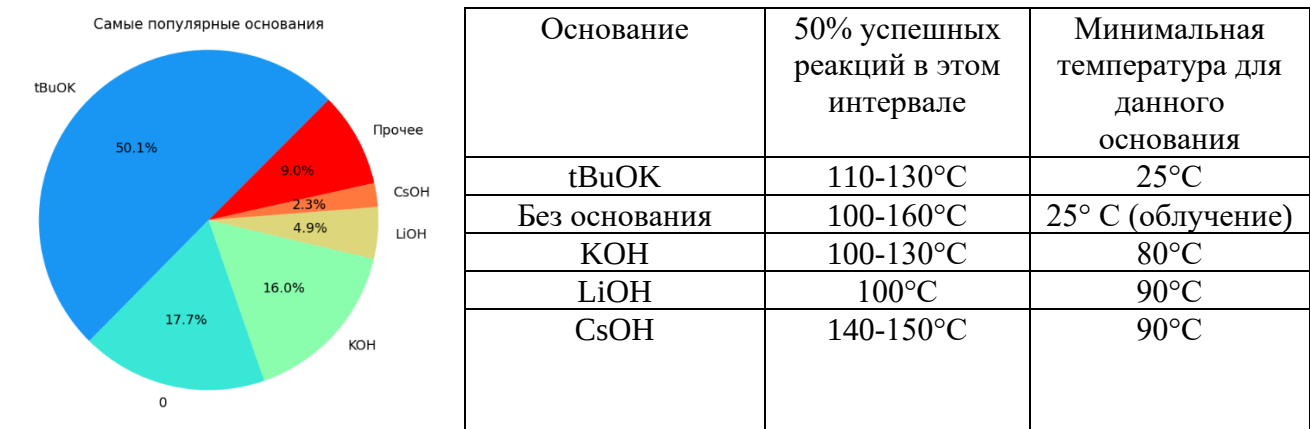


Рисунок 7. Детализация температурных режимов для реакции между бензиловым спиртом и анилином в присутствии различных оснований. Сводка данных для реакций с выходом >65%.

Также интересна общая картина частоты использования металлов (Рисунок 8) и их распределение по активности (Рисунок 9). Чаще всего встречаются рутений, иридий, палладий, железо, марганец, никель и кобальт. Также существует много примеров реакции без использования металлического катализатора, которые часто представляют собой в том или ином виде органокатализ.



Рисунок 8. Частота встречаемости различных металлов в катализаторах. Сводка данных для реакций с выходом >65%.

При этом действительно активных катализаторов очень мало. Например, для самого популярного металла, рутения, на 72 малоактивных катализатора ($\text{TON} < 100$) приходится всего 6 активных ($\text{TON} > 500$). Любопытно, что для никеля соотношение числа активных и малоактивных примерно такое же (1 активный на 11 неактивных), что, в частности, говорит о перспективности развития никелевого катализа этой реакции.

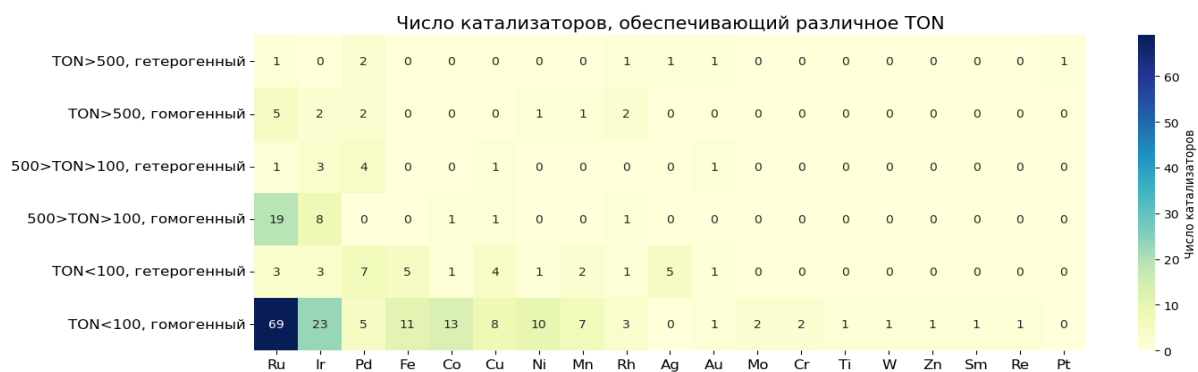


Рисунок 9. Распределение катализаторов по активности.

В статье [45], посвященной данной аналитической работе, мы отметили граничные условия, достигнутые для каждого металла. Например, самый высокий TON, самая низкая температура, возможность проведения реакции без основания и т.п. Эти таблицы дают возможность оценить актуальность конкретного катализатора, предложенного для данной реакции. В частности, для рутениевого и иридиевого катализа описано несколько примеров реакций в присутствии трет-бутилата калия при комнатной температуре. Поэтому нет практического смысла в разработке катализатора иридиевого, работающего в присутствии 1 эквивалента трет-бутилата калия при 120°C. Но вот без добавления основания оба этих металла работают при температуре не ниже 100°C. Поэтому разработка низкотемпературного катализатора, не требующего основания, станет своего рода прорывом в этой области. Аналогичные примеры описаны нами для всех

металлов, использованных в катализе, для всех типов субстратов. Для иллюстрации, такая таблица для реакции анилина с бензиловым спиртом приведена в разделе «Вспомогательные таблицы», полная сводка таблиц доступна в публикации [45] (Таблица а33).

Еще одна отмеченная нами закономерность касается корреляции силы используемого основания и основности субстрата (Рисунок 10). Для упрощения картины и в связи с тем, что точный учет кислотности всех 5706 рассмотренных здесь субстратов вряд ли возможен, мы грубо предположили, что pK_a сопряженных кислот амидов (включая сульфаниламиды), гетероароматических аминов, ароматических аминов и алифатических аминов составляет 1, 3, 4.5 и 10 соответственно. Алифатические амины обладают наибольшей основностью, поэтому в большинстве случаев для их алкилирования спиртами не требуется основания. Для взаимодействия сульфамидов и амидов со спиртами достаточно использовать слабое основание (например, K_2CO_3). Это может быть связано с тем, что на определяющем скорость этапе реакции требуется депротонирование азота. Поскольку сульфамиды являются электрон-недостаточными субстратами, основности K_2CO_3 достаточно для депротонирования интермедиата. Между тем, для алкилирования ароматических и гетероароматических аминов спиртами требуются более сильные основания (например, $tBuOK$ и KOH).

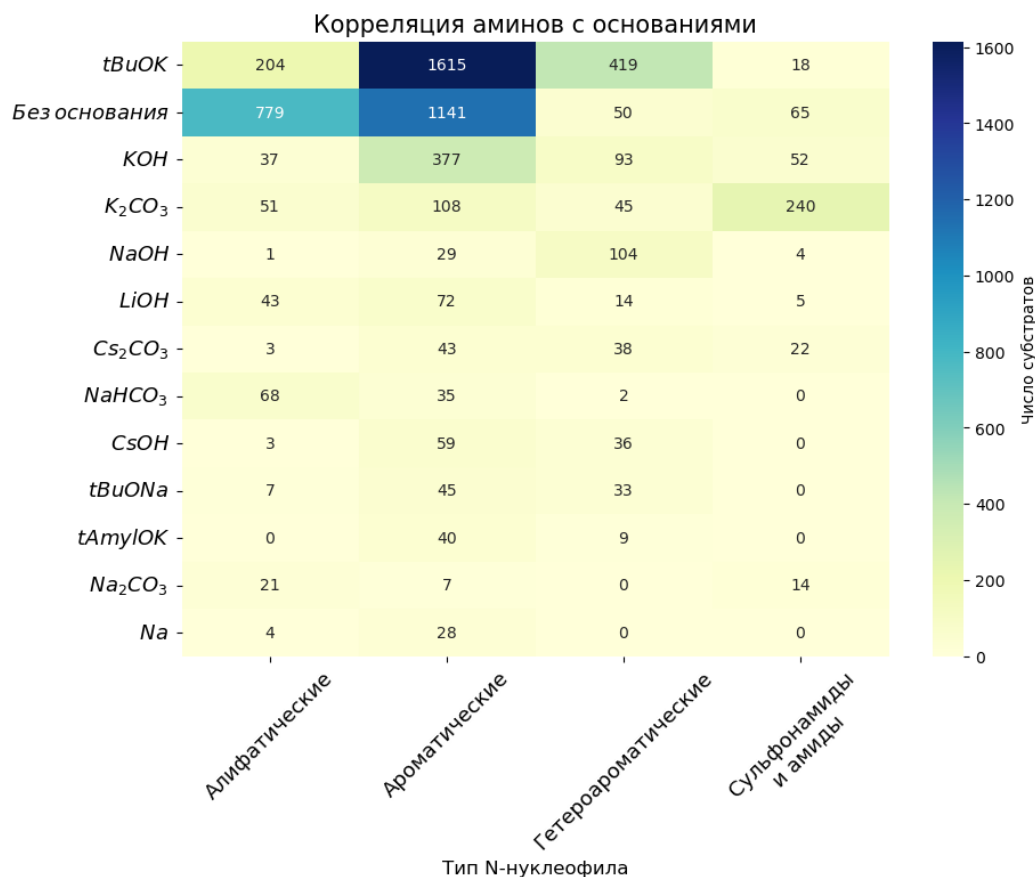


Рисунок 10. Корреляция N-нуклеофилов с основаниями, учтены только реакции с выходом >50%.

2.2.2. Исследование некаталитической реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода

Проводя описанный в предыдущем подразделе анализ, мы обнаружили ряд достаточно разрозненных примеров реакции аминирования спиртов, не требующих использования ни металлического катализатора, ни органокатализатора, то есть реакция между N-нуклеофилом и спиртом протекает только в присутствии основания.[46–51] Но, к сожалению, не было опубликовано никаких систематических исследований, полноценно описывающих закономерности в этой области.

Фактически, в данном контексте можно было сделать только два вывода:

1. Многие исследователи продолжают разрабатывать новые катализаторы на основе переходных металлов для аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода, однако есть примеры, когда указанная реакция может протекать вообще без катализатора в сопоставимых по жесткости условиях.

2. Не существует общей модели, которая позволила бы предсказать, требуется ли для аминирования конкретного субстрата катализатор на основе переходного металла или реакцию можно проводить даже в более мягких условиях и без катализатора.

Ответы на эти вопросы и проведение явных границ необходимости добавления катализатора очень важно с позиции разработки эффективных каталитических реакций. И во многих случаях очень важна возможность отказа от добавления металла. Поэтому мы начали экспериментальное исследование реакции автопереноса водорода в отсутствие переходных металлов, призванное разграничить области, в которых катализатор действительно необходим от областей, где можно обойтись без него.[52]

Оптимизацию условий мы проводили на стандартной для этой тематики реакции – взаимодействии анилина с бензиловым спиртом. В качестве основания взяли самый популярный реагент, трет-бутилат калия. Из литературных было известно, что все реакции без добавления катализатора проводили в присутствии кислорода. Но нигде не указывалось, а сколько именно воздуха необходимо, и какова его роль. Мы решили подробнее исследовать этот вопрос, и провели скрининг зависимости выхода N-бензиланилина от сочетания количества кислорода и температуры в диапазоне от 2 до 40 мольных процентов O_2 и от 60 до 120 °C соответственно (Схема 54).

Оказалось, что при высоком содержании кислорода в системе реакция заканчивается образованием основания Шиффа **S88**, а также существует оптимум в 15 мольных процентов O_2 (относительно бензинового спирта), при котором выход достигает максимальных значений. Более того, аналогичная куполообразная зависимость была отмечена и для температуры: наилучшие результаты отмечены для 90°C, но реакция протекает с препаративным выходом даже

при 70°C. При повышении температуры, наоборот, выход снижается. Таким образом, уже на этом этапе мы БЕЗ использования катализатора провели реакцию при более низкой температуре, чем это часто публикуется для каталитических реакций.

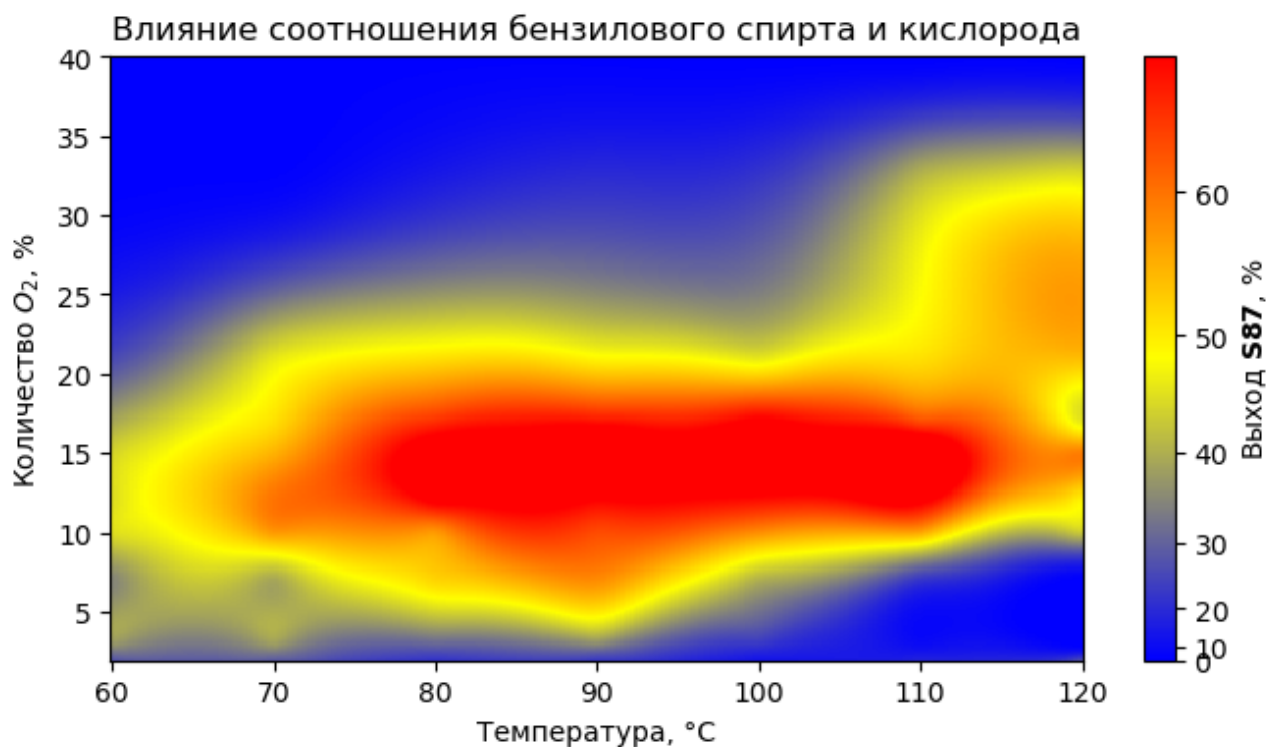
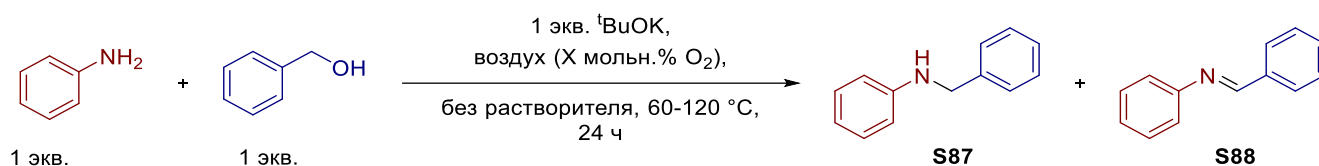


Схема 54. Влияние количества кислорода на выход некаталитической реакции аминирования спиртов. Численные данные: Таблица а35.

Затем мы исследовали влияние типа основания. Мы сравнили серию популярных в данной реакции (Таблица а34) оснований и показали, что наиболее эффективен трет-бутилат калия. В его присутствии процесс протекает при низкой температуре, в то время как CsOH, NaOH и KOH требуют очень сильного нагревания.

Еще один фактор, оказывающий ключевое влияние на протекание процесса – это растворитель. Мы провели скрининг различного рода растворителей (Таблица а37) и обнаружили хорошую корреляцию выхода реакции (то есть пригодности конкретного растворителя для процесса) с его диэлектрической проницаемостью (Схема 55). Видно, что пороговым значением является $\epsilon = 10$. Все, что ниже, приводит к высоким выходам, а все, что выше, – к низким.

В результате оптимизации нами были найдены два варианта условий реакции, позволяющие с высоким выходом получать целевой продукт реакции аминирования спиртов (Схема 56).

Поскольку реакция протекает на воздухе, то неминуемым побочным продуктом будет окисление реагентов, что вынуждает нас использовать избыток одного из них. В условиях А в недостатке находится спирт, а в условиях В – амин. В обоих случаях количество кислорода должно составлять 15% от количества спирта, соотношение с трет-бутилатом калия должно быть примерно 1:1, наиболее оптимально система работает в толуоле.

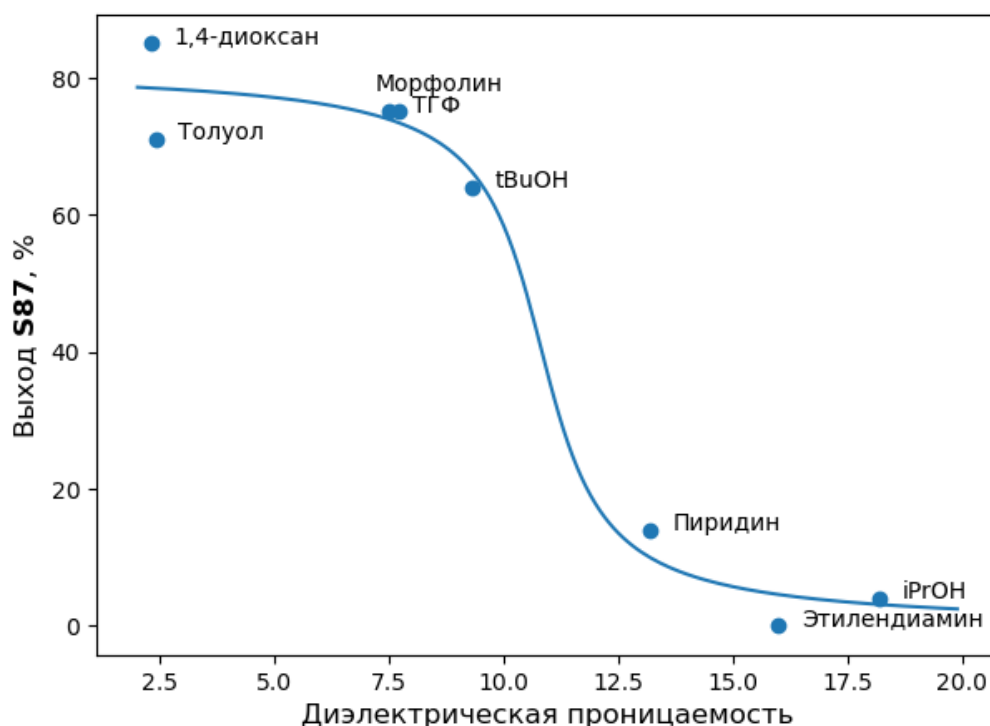
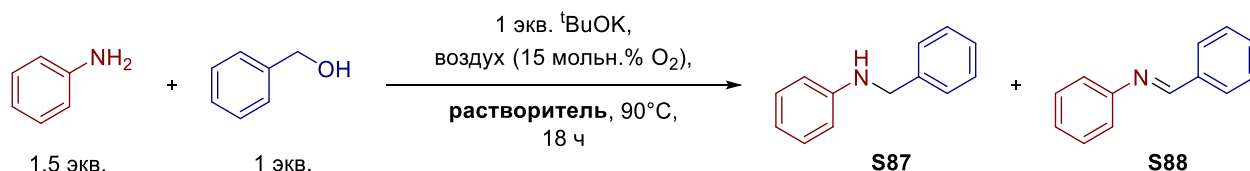


Схема 55. Корреляция выхода и диэлектрической проницаемости растворителя в некаталитической реакции аминирования спиртов. Численные данные: Таблица а37

Нам удалось синтезировать достаточно стандартный для работ в данной области набор субстратов с высокими выходами (Схема 56). В частности, наши условия без переходного металла применимы для получения широкого набора N-бензиламинов, начиная с различных замещенных анилинов, гетероароматических аминов и сульфонамидов. В реакцию вступают замещенные бензиловые спирты с электронодонорными и электроноакцепторными группами или бензгидриловый спирт. Примечательно, что разработанные нами условия часто мягче, чем те, которые обычно сообщаются для реакций, катализируемых переходными металлами. Практическая применимость протокола была доказана синтезом N-бензиланилина в масштабе 65 граммов (Схема 57).

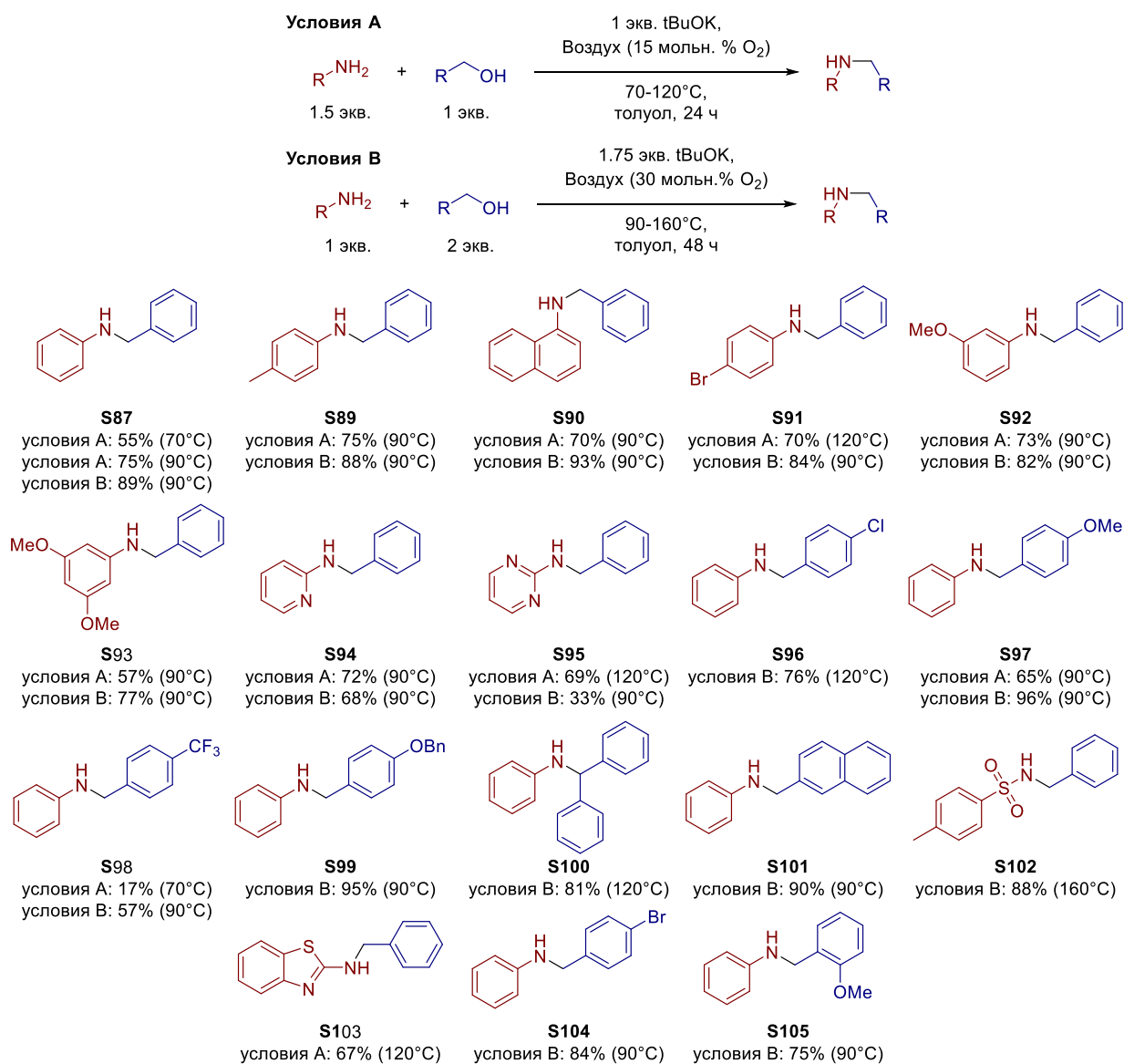


Схема 56. Субстратная специфичность реакции некаталитического аминирования спиртов.

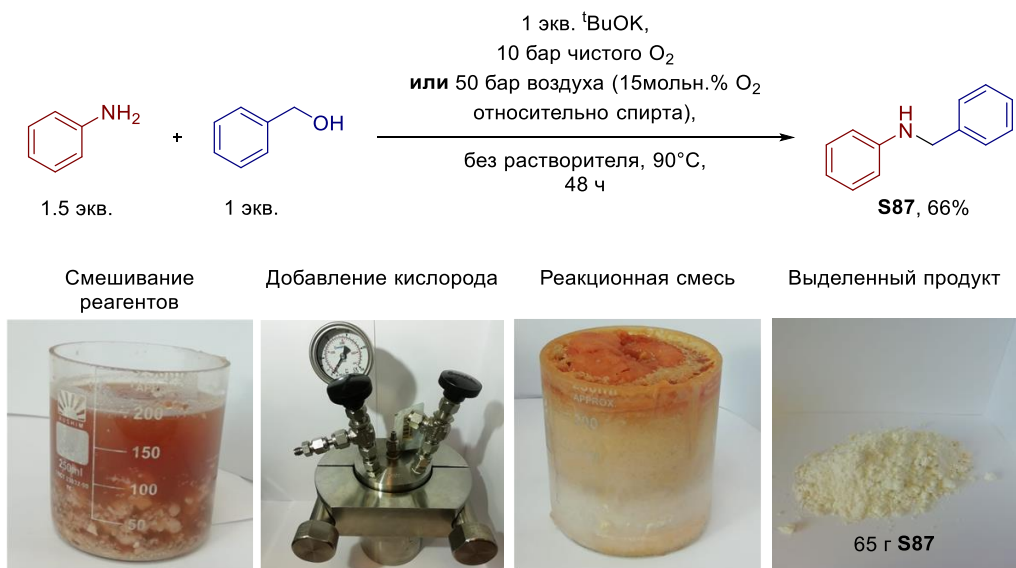


Схема 57. Масштабирование реакции аминирования спиртов.

У разработанной методики есть ряд ограничений, которые мы подробно исследовали (Схема 58). Некоторые субстраты практически инертны в найденных условиях. Прежде всего это касается алифатических и вторичных аминов. Кроме того, зафиксированы различные побочные реакции.

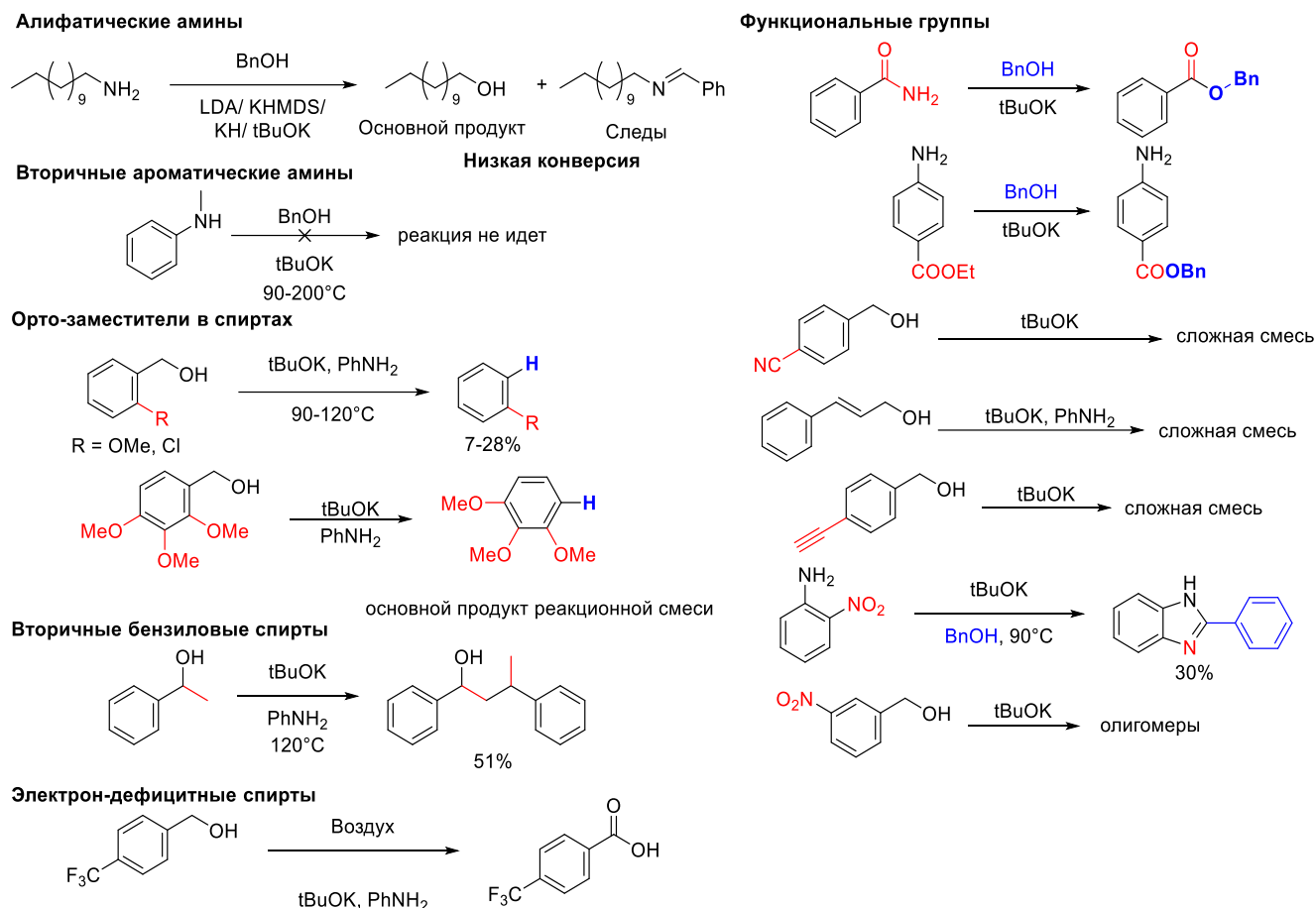


Схема 58. Побочные процессы в некаталитической реакции аминирования спиртов.

Наличие орто-заместителей в структуре бензилового спирта затрудняет целевую реакцию, поскольку происходит дегидроксиметилирование. Вторичные бензиловые спирты с протонами в α -положении также реагируют друг с другом, образуя продукты C-C сочетания. При этом вторичные спирты в целом не являются ограничением – субстрат **S100** из бензгидрилового спирта получается с высоким выходом. Электрон-дефицитные спирты эффективно окисляются в соответствующую кислоту по реакции Канниццаро, что ограничивает их использование. Эфиры, алкины, нитрилы и циннамилльные группы разлагаются в условиях реакции. Аналогично, бензамид алкоголизировался в условиях реакции даже при 90°C, поэтому субстраты этого типа не могли применяться в присутствии основания.

Наличие нитрогруппы также является ограничением. Реакция о-нитроанилина с бензиловым спиртом селективно приводит к образованию бензимидазола. Наличие нитрогруппы в структуре бензилового спирта приводит к олигомеризации без каких-либо признаков образования целевого

продукта. Это объясняется высокой реакционной способностью нитрогруппы – она быстро восстанавливается спиртом, давая еще один анилин в системе, что инициирует дальнейшие побочные реакции.

В процессе работы над исследованием субстратной специфичности мы отметили, что для различных типов субстратов реакция наиболее оптимально протекает при разных температурах. Для анилина оптимальны 90°C. При этом было обнаружено, что для 2-аминопиримидина реакция наилучшим способом протекает при 120°C, а 4-тозиламид требует нагревания до 160°C (Схема 59). Мы заметили, что эти результаты коррелируют с NH-кислотностью по Бордуэллу соответствующих N-нуклеофилов. [53] Субстраты с низкой кислотностью (например, анилин) хорошо реагировали при 90°C, в то время как уменьшение pKa (увеличение кислотности) приводило к увеличению оптимальной температуры для конкретного субстрата.

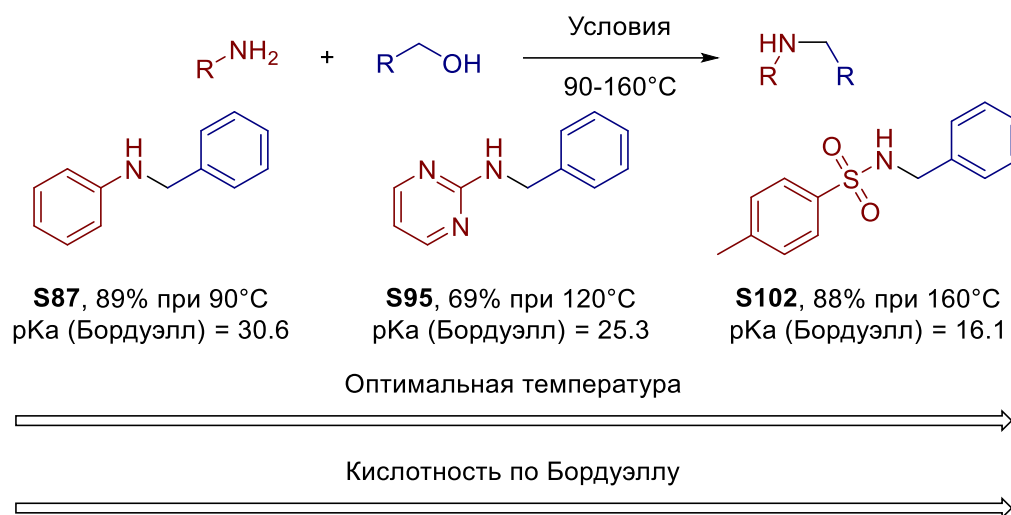


Схема 59. Корреляция оптимальной температуры с типом субстрата.

Эта тенденция нас очень сильно заинтересовала, и мы решили системно исследовать зависимость выхода реакции от температуры для различных N-нуклеофилов с известной кислотностью по Бордвеллу. В результате была получена очень интересная зависимость (Таблица а38, Рисунок 11).

Различные замещенные анилины с кислотностью по Бордуэллу около 30 реагировали при довольно низких температурах 80-120 °C. Уменьшение pKa приводило к повышению температуры, необходимой для успешной реакции. Например, оптимальная температура для гетероциклических аминов (pKa около 25) составляет 120-140 °C, а наиболее кислые N-нуклеофилы, сульфонамиды, реагировали только при 160 °C.

Эту корреляцию можно использовать для оценки оптимальной температуры для реакций с различными субстратами. Следует отметить, что могут возникать некоторые несоответствия, поскольку кислотность по Бордуэллу измеряли в ДМСО, в то время как реакции проводили в

диоксане, толуоле или без растворителя. Однако мы считаем, что разница между предсказанной и экспериментальной оптимальной температурой не будет выше 20 °С.

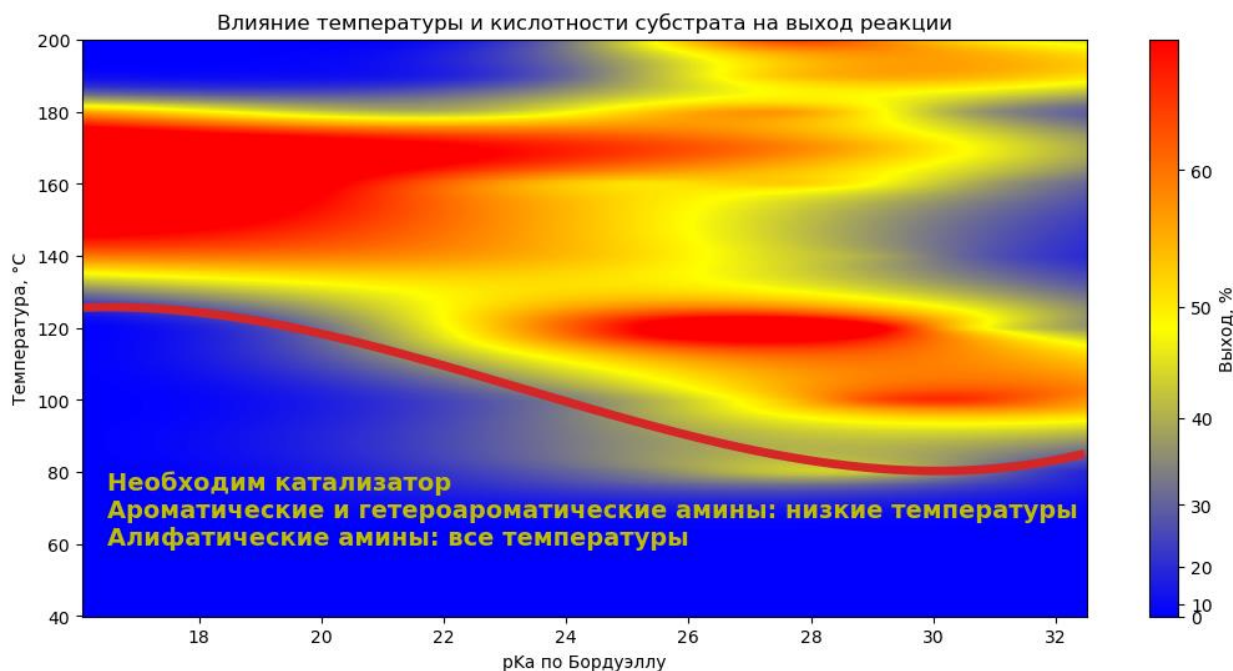


Рисунок 11. Корреляция выхода с температурой и кислотностью. На графике изображена поверхность, построенная по экспериментальным точкам, численные данные и условия - Таблица а38.

Интересно, что в одной из более ранних публикаций сообщалось, что N-алкилирование без переходного металла протекало при гораздо более высоких температурах. Например, получение N-бензиланилина **S87** проводили при 220°C.[46] Мы же получили самый высокий выход **S87** (89%) при 90°C, а дальнейшее повышение температуры реакции приводило к более низким выходам. Поэтому мы продолжили скрининг температур до 200°C и обнаружили второй максимум. После локального падения выход возрастает до синтетически приемлемых значений (>60%) при 180-200°C для ароматических и гетероароматических аминов (рисунок 2). Для сульфонамидов первый максимум выходов был обнаружен при 160°C. Второй максимум ниже 200°C обнаружен не был.

Наличие двух оптимальных температурных условий говорит о наличии двух разных механизмов. На основе множественных контрольных экспериментов (Таблица а39-Таблица а41) и литературных данных [54] мы предполагаем следующее поведение системы (Схема 60).

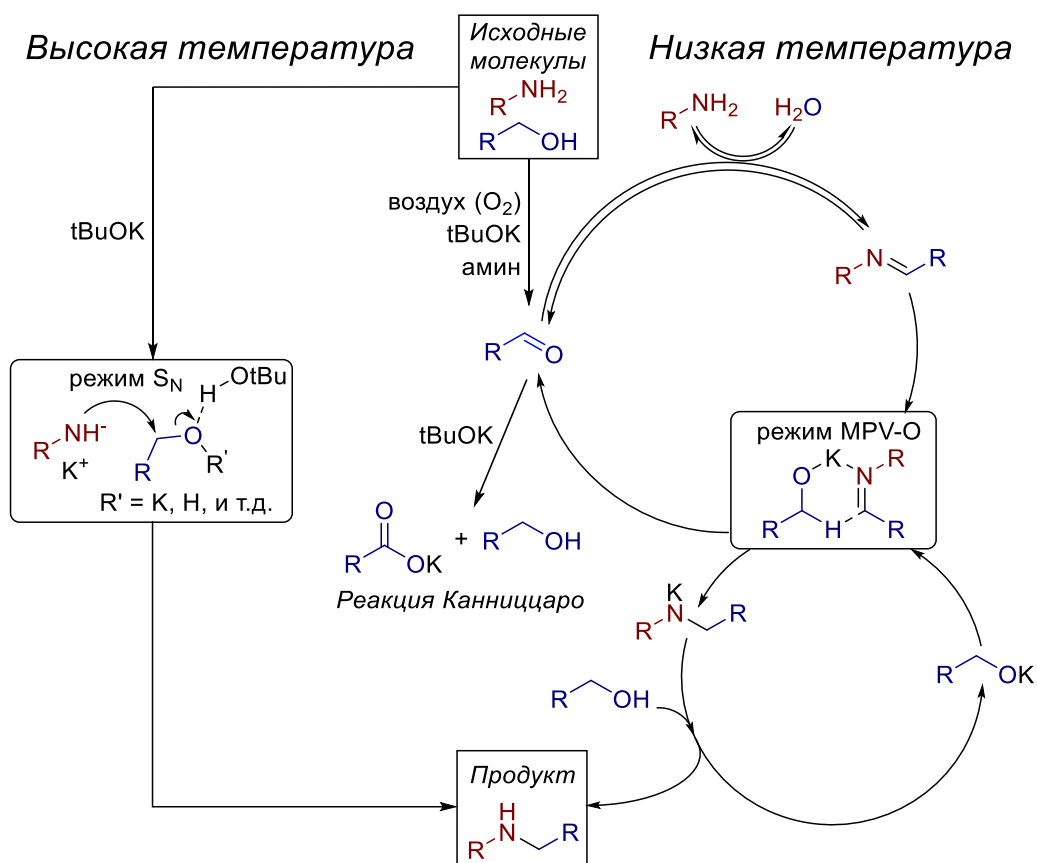


Схема 60. Предполагаемый механизм некаталитической реакции аминирования по механизму автопереноса водорода.

При низких температурах воздух окисляет спирт до альдегида. Последний может участвовать в реакции Канницаро, давая исходный спирт и соответствующую кислоту. Это контрпродуктивный путь, влияющий на применимость таких процессов, поскольку исходный спирт будет частично потерян. Продуктивной реакцией является образование основания Шиффа. Последнее реагирует с еще одной молекулой спирта по механизму восстановления Меервейна-Пондорфа-Верлея (MPV), давая новую молекулу альдегида и продукт. При более высоких температурах реакция Канницаро расходует почти весь образовавшийся альдегид, тем самым блокируя образование основания Шиффа. Однако реакция может протекать по механизму нуклеофильного замещения. Хотя группа OH является плохой уходящей группой, при 200°C такие процессы могут протекать.[55] Важно, что высокотемпературный режим нуклеофильного замещения не проходит без tBuOK. Это может быть объяснено необходимостью частично депротонировать амины для повышения их нуклеофильности. Эта модель хорошо согласуется с наблюдаемой корреляцией с кислотностью Бордуэлла. Менее кислые и более нуклеофильные анилины могут реагировать в обоих режимах. Менее нуклеофильные амиды требуют более жестких условий для образования связи C=N, и они разлагаются при температурах, позволяющих реакцию через нуклеофильное замещение.

Заключение к разделу

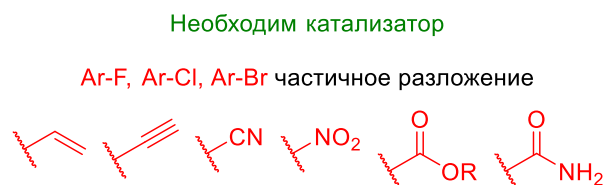
Объединяя результаты данного раздела, посвященного реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода, можно заключить следующее. Описанная реакция имеет несомненную важность для синтетической органической химии, так как предполагает использование доступных и дешевых реагентов, и, в идеале, очень атом-экономична: единственным неизбежным побочным продуктом является вода. Однако, как показало проведенное по разработанной нами методике исследование литературы, во многих случаях для синтеза простых субстратов используются очень сложные катализаторы, и стоимость получения продукта другими способами оказывается несопоставимо меньшей по сравнению со стоимостью катализатора. Более того, часто в каталитических работах используется минимум один эквивалент основания, что заметно снижает атомную экономичность процесса.

Проведенное нами в данной диссертации литературное и экспериментальное исследование позволило сформулировать ряд границ и целей, на которые можно опираться при работе в данной области (Схема 61). Катализатор точно необходим при потребности в разработке низкотемпературных реакций аминирования. Некаталитическая реакция возможна при 80-120°C для ароматических аминов, при 120-140°C для гетероароматических и 140-180°C для сульфонамидов. Для этих типов субстратов катализатор может помочь снизить температуру, в идеале, до комнатной. [56–59] С другой стороны, каталитические системы, которые позволяют синтезировать N-бензиланилин из бензилового спирта и анилина при 150°C достаточно малоосмысленны, если они не решают других задач.

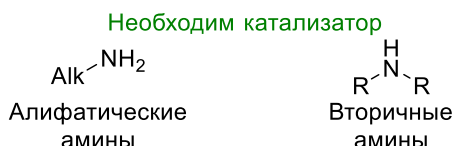
а) Реакции при низкой температуре

	Без катализатора	Необходим катализатор
ArNH_2	80-120°C	< 60°C
HetArNH_2	120-140°C	< 100°C
Сульфонамиды	140-180°C	< 140°C

с) Функциональные группы, нестабильные в условиях некаталитической реакции



б) Не реагируют без катализатора



д) Низкая атомная экономичность без катализатора

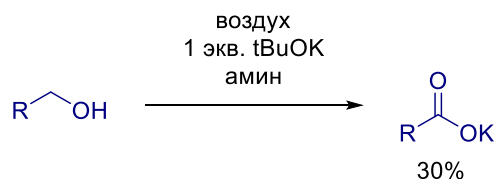


Схема 61. Границы каталитического и некаталитического подходов к реакции аминирования по механизму автопереноса водорода.

Еще одной важной проблемой, не решаемой без использования катализатора, являются введение в реакцию вторичных и алифатических аминов даже при очень высоких температурах. Также проблемой является проведение процесса в присутствии функциональных групп, деградирующих в сильноосновных условиях некаталитического процесса. Наконец, предложенный нами метод предполагает использование 1 эквивалента трет-бутилата калия и протекает в присутствии кислорода воздуха, то есть заметная часть (порядка 30%) спирта окисляется в соответствующую кислоту. Это заметно снижает атомную экономичность процесса, в то время как некоторые каталитические реакции позволяют проводить реакцию вообще без основания при эквимольном соотношении реагентов.

Глобальный вывод, который можно сделать по результатам этой части работы в отношении непосредственно разработки катализаторов можно сформулировать следующим образом. При позиционировании работы как методологической, то есть направленной на разработку новых методов синтеза молекул, разрабатываемые катализаторы должны давать лучшие результаты по сравнению с ранее известными каталитическими системами и некаталитической реакцией хотя бы по какому-то параметру: позволять работать в более мягких условиях, синтезировать субстраты, недоступные без катализатора, в том числе создавать хиральные центры или достигать большой атомной экономичности. В свою очередь, при анализе фундаментальных закономерностей важна не столько практическая применимость нового металлокомплекса, сколько тенденции изменения каталитической активности при изменении тех или иных параметров. В этом случае критически важно исключить возможность протекания некаталитических паразитных процессов, в частности, необходимо полностью исключить кислород и следы альдегидов из реакционной среды и ставить контрольные эксперименты.

Описанная в данном разделе работа представляет собой первый пример использования связки аналитической обработки численных данных из множества разрозненных статей, поиска тенденций и недоисследованных пробелов в области с последующей экспериментальной верификацией сформулированных на основе анализа гипотез, что привело к разработке некаталитической реакции аминирования спиртов в условиях мягче, чем во многих других работах в присутствии катализатора. Собранные в рамках данной работы данные позволяют гораздо более целенаправленно подбирать катализатор (или отказываться от него) при оптимизации условий синтеза конкретного субстрата исходя из поставленной задачи. Аналитическое исследование литературы выявило оптимальные сочетания параметров реакции (металл-основание-температура-растворитель-тип субстрата), что позволяет сильно сократить поиск оптимального решения и провести реакцию аминирования спиртов с максимальной эффективностью. Предложенная методология анализа литературных данных может быть

распространена на другие популярные реакции и использована для поиска глобальных тенденций.

2.3. Методология повышения эффективности реакции за счет перехода к более доступным реагентам в восстановительных процессах

Ключевая общая проблема, на решение которой направлены описанные в данном разделе синтетические подходы – это упрощение и удешевление реагентов, используемых в химических превращениях. Описанные здесь результаты иллюстрируют возможность сокращения глобальной производственной цепочки целевого продукта за счет отказа от использования химических веществ, требующих целенаправленного производства. В первой части данного раздела описаны исследования подходов к использованию неклассических реагентов в качестве восстановителей, а во второй части обсуждается использование нитроаренов (часто гораздо более доступных по сравнению с анилинами) в качестве источника азота в синтезе замещенных аминов и амидов.

2.3.1. Использование неклассических промышленных реагентов в качестве восстановителей в органическом синтезе

Карбонильные соединения – это один из ключевых и активно используемых строительных блоков в органической химии. Это обусловлено их широкой доступностью и высокой реакционной способностью. Популярным методом модификации молекул этого типа является реакция восстановительного присоединения. В рамках процессов такого типа водородсодержащий нуклеофил реагирует с альдегидом или кетоном в восстановительных условиях с образованием одинарной связи C-нуклеофил (Схема 62).

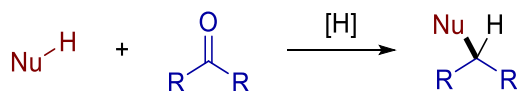


Схема 62. Реакция восстановительного присоединения нуклеофилов к карбонильным соединениям.

Наиболее часто встречающимся представителем реакций этого класса является восстановительное аминирование (ВА). Этот процесс удобен тем, что позволяет в одну стадию быстро наращивать сложность молекулы и получать амины – важный с точки зрения фармацевтики класс молекул.[60,61] Согласно ранее проведенному нашим коллективом литературному обзору, чаще всего используются следующие пять восстановителей: $\text{H}_2 + \text{Pd/C}$, NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и HCOOH . [60] При этом муравьиная кислота в основном применяется в узконаправленной модификации процесса, а именно в реакции Лейкарта-Валлаха, поэтому она пока что будет исключена из рассмотрения. Все остальные реагенты – это классические восстановители, многократно описанные не только в научной литературе, но и

учебниках по органической химии (Схема 63).[62]

Согласно традиционному представлению о механизме процесса, амин конденсируется с карбонильным соединением, образуя иминиевый катион. Далее он восстанавливается внешним восстановителем, при этом происходит выброс воды и образуется целевой продукт.

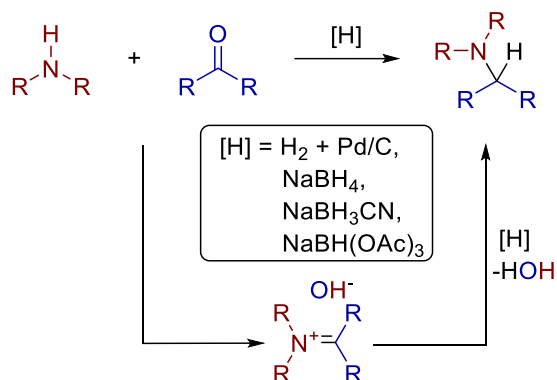


Схема 63. Реакция восстановительного аминирования, и классические восстановители, которые в ней применяются.

При всей популярности и удобстве этой реакции, в такой модификации у нее есть много недостатков, снижающих ее эффективность:

1) Согласно литературным данным, гидридные восстановители используются в большом избытке: обычно это, как минимум, 1.5-2 эквивалента. В результате их использования образуется такое же количество производных борной кислоты, от которых сначала надо отделить целевой продукт, а затем их надо утилизировать. В случае больших загрузок это становится существенной проблемой и снижает атомную эффективность реакции. Кроме того, токсичность некоторых соединений бора затрудняет утилизацию.

2) Все перечисленные восстановители требуют производства. Например, получение водорода из метана включает две высокотемпературных стадии. Поэтому даже такой «зеленый» восстановитель, как водород, нельзя считать полностью зеленым. Производство гидридов бора требует еще нескольких стадий, то есть еще больше понижает атомную и энергетическую эффективность всего процесса.

3) При использовании классических универсальных восстановителей возникает проблема селективности. И если считается, что триацетоксиборгидрид и цианоборгидрид натрия высокоселективны, то NaBH_4 и водород на палладии могут давать много побочных продуктов.

Если посчитать стехиометрию реакции восстановительного аминирования, то можно увидеть, что на первой стадии при конденсации амина и карбонильного соединения происходит отрыв атома водорода из молекулы с образованием гидроксид аниона, а на второй стадии – введение в молекулу имида нового атома водорода из состава восстановителя. То есть, строго говоря, в составе исходных соединений уже имеется достаточное количество атомов для

образования целевого продукта. Достаточно только каким-то образом забрать из системы атом кислорода (Схема 64).



Схема 64. Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода.

Ранее в нашей лаборатории было предложено использовать монооксид углерода в качестве восстановительного агента в восстановительном аминировании.[3,4] CO в этом случае окисляется до CO₂, унося кислород из реакционной системы (Схема 65).

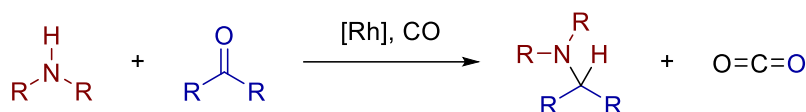


Схема 65. Восстановительное аминирование с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя.

Использование монооксида углерода в качестве восстановителя сразу дает множество преимуществ. К ним относится:

1) Повышается атомная эффективность всей цепочки синтеза. Монооксид углерода не нужно специально производить, он является крупнотоннажным побочным продуктом производства стали. Поэтому из оценки затрат на получение продукта можно исключить производство реагента.

2) Повышается селективность реакции. Как уже говорилось выше, водород и гидриды бора являются достаточно универсальными восстановителями, поэтому они могут гидрировать многие лабильные в восстановительных условиях функциональные группы. У CO нет такого недостатка, так как он действует как селективный деоксигенирующий реагент.

3) CO и образующийся CO₂ – это газы. То есть их легко удалить из реакционной смеси, и нет необходимости отделяться от стехиометрических количеств твердых побочных продуктов.

При этом, в более ранних работах нашего коллектива, посвященных данной тематике, не были полноценно освещены некоторые аспекты использования CO в качестве восстановителя, имеющие важное значение как с точки зрения практического применения, так и с точки зрения фундаментального понимания происходящих в реакции процессов. Сюда относится возможность использования монооксида углерода не в чистом виде, а в виде конвертерного газа (непосредственно промышленный отход сталелитейной промышленности), границы применимости метода в сравнении с классическими реагентами, возможность использования гетерогенных катализаторов, а также роль воды в данной реакции. Исследование этих аспектов описано ниже.

2.3.1.1. Использование восстановительного аминирования с использованием конвертерного газа в качестве восстановителя в синтезе фармацевтических субстанций

Данный подраздел диссертации посвящен использованию крупнотоннажного побочного продукта производства стали, конвертерного газа,[63–65] в качестве реагента в синтезе фармацевтических субстанций по реакции восстановительного аминирования. Результаты описаны в работе [66], с использованием данного подхода было синтезировано 8 фармацевтических субстанций (Схема 66).

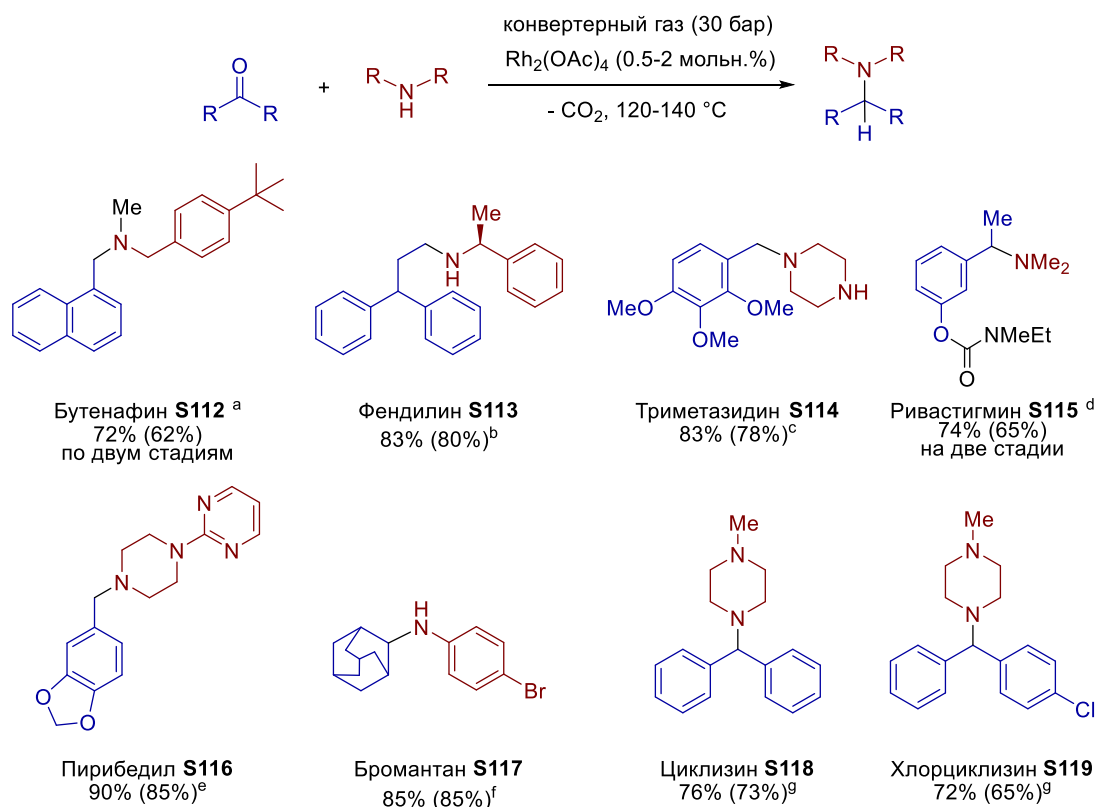


Схема 66. Синтез фармацевтических субстанций по реакции восстановительного аминирования с использованием конвертерного газа. ^a Две одnoreакторных стадии: 0.5 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 1.5 экв. 4-третбутилбензиламина, 1 экв. 1-нафталальдегида, 30 бар конвертерного газа, 120 °C, 22 ч. Затем 2.2 экв. формальдегида, 30 бар конвертерного газа, 120 °C, 22 часа; ^b 0.5 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 1.1 экв. амина, 1 экв. альдегида, 140 °C, 22 h; ^c 1 мольн.% **Rh1**, 10 экв. амина, 1 экв. альдегида, 30 бар конвертерного газа, 120 °C, 22 часа; ^d 0.5 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 5 экв. амина, 1 экв. альдегида, 30 бар конвертерного газа, 120 °C, 48ч; C(O)NMeEt группа введена на следующей стадии; ^e 0.5 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 1 экв. амина, 1 экв. альдегида, 30 бар конвертерного газа, 22 часа, 120 °C; ^f 0.5 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 1 экв. амина, 2 экв. адамантанона, 42 бар конвертерного газа, 22 часа, 120 °C; ^g 2 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 5 экв. амина, 1 экв. кетона, 45 бар конвертерного газа, 48 ч, 130 °C

Для всех указанных субстанций после небольшой оптимизации были предложены условия

синтеза, позволяющие препаративно получить целевую молекулу. Удалось ввести в реакцию даже такой инертный субстрат, как бензофенон, и получить циклизин (**S118**) и хлорциклизин (**S119**) с высоким выходом. Бутенафин **S112** получили в две однореакторные стадии восстановительного аминирования, на первой провели реакцию между 1-нафталдегидом и 4-трет-бутилбензиламином, а затем без выделения продуктов в систему добавили раствор формалина и новую порцию конвертерного газа для проведения метилирования. Способ получения фендилина **S113** был запатентован.[67]

Таким образом, нами была продемонстрирована возможность использования конвертерного газа в качестве восстановителя в реакции ВА в практически значимой области. Однако, для полноты понимания процесса мы решили исследовать влияние компонентов этой газовой смеси на протекание реакции. В состав конвертерного газа входят три основных компонента: CO, CO₂ и N₂. [65] Азот – это инертный газ, а диоксид углерода может оказывать то или иное влияние на протекание процесса за счет изменения растворимости компонентов и влияния на кислотность системы. Поэтому мы изучили зависимость эффективности реакции от соотношения CO:CO₂ в бинарной смеси.[68] В качестве модельной реакции был выбран рутений-катализируемый синтез бромантана **S117** из пара-броманилина и адамантанона (Схема 67, Таблица а42).

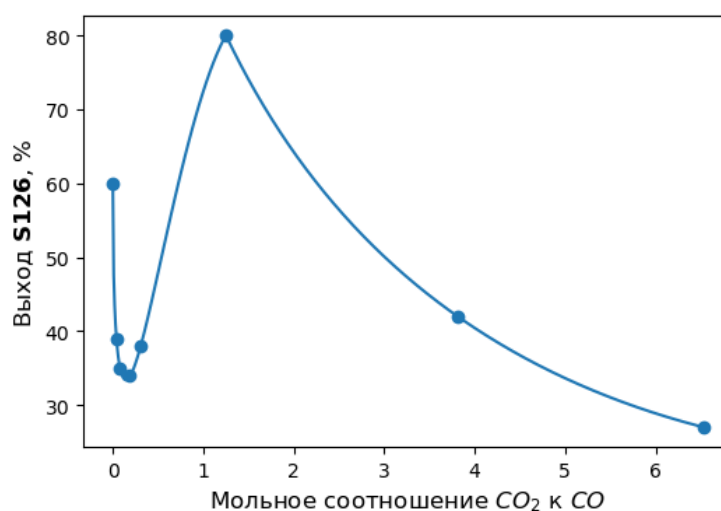
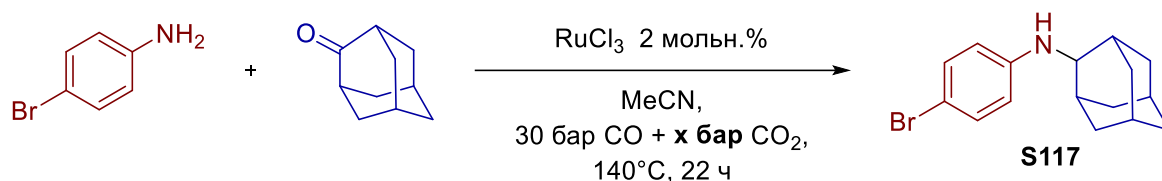


Схема 67. Влияние мольного соотношения CO₂ к CO на синтез бромантана. Численные данные: Таблица а42.

Было показано, что на начальном этапе при малом количестве диоксида углерода он ингибирует реакцию восстановительного аминирования. При этом при повышении его доли в

смеси выход сильно возрастает, проходя через максимум при соотношении $\text{CO}_2:\text{CO}$ 1.25:1. При дальнейшем увеличении количества CO_2 выход постепенно падает.

При добавлении малых количеств диоксида углерода происходит разбавление CO , что естественным образом снижает его доступность для реагентов и, следовательно, выход реакции. При введении в систему значительных количеств CO_2 параметры системы начинают приближаться к критической точке в условиях реакции, что влияет на фазовый состав системы. Чтобы в этом удостовериться мы провели наблюдения за фазовыми переходами в автоклаве с сапфировым окном.² Для этого в автоклав поместили ацетонитрил, 30 бар CO и 40, 60 и 100 бар CO_2 (соотношения $\text{CO}:\text{CO}_2 = 1:1.25$ (максимальный выход), 1:2 и 1:3.3), и отследили фазовый состав при разных температурах (Рисунок 12).

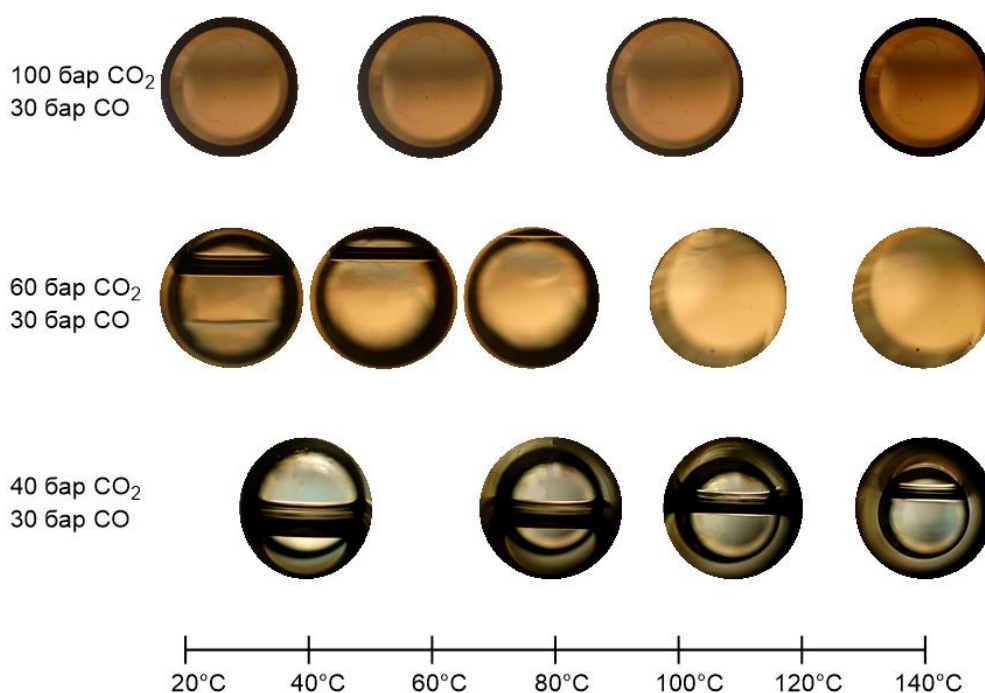


Рисунок 12. Фазовые равновесия в системе $\text{CO}-\text{CO}_2-\text{MeCN}$ в разных соотношениях.

Видно, что при оптимальном соотношении CO к CO_2 система является двухфазной в широком диапазоне температур, в том числе в условиях проведения реакции (при 140°C). При повышении температуры возрастает доля жидкой фазы, которая представляет собой смесь ацетонитрила и CO_2 , и которая обладает высокой растворяющей способностью по отношению к реагентам. При повышении доли CO_2 в определенный момент реакционная смесь становится однофазной и представляет собой сверхкритический флюид. Известно, что в сверхкритическом флюиде высокой растворимостью обладают в основном неполярные соединения [69], в то время

² Автор выражает благодарность к.х.н. Николаеву Александру Юрьевичу из лаб. 311 ИНЭОС РАН за помощь в проведении экспериментов в автоклаве с сапфировым окном.

как протекание реакции восстановительного аминирования явным образом предполагает разделение зарядов. Поэтому растворимость интермедиатов реакции при большом избытке CO_2 и переходе в однофазную сверхкритическую систему, снижается, что приводит к понижению выхода. При этом максимальный выход при соотношении 1.25:1 $\text{CO}_2:\text{CO}$, по-видимому, обусловлен улучшением смешиваемости жидкой фазы с газообразным CO , повышенной кислотностью среды для облегчения конденсации амина с кетоном [70],[62] и все еще высокой растворимостью органических и металлоорганических компонентов в данной среде.

Таким образом, была показана практическая применимость реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. В рамках данной концепции нам удалось синтезировать серию фармацевтических субстанций, в том числе путем проведения восстановительного аминирования очень инертных карбонильных соединений. Показано, что монооксид углерода может работать не только в чистом виде, но и в составе промышленной газовой смеси – конвертерного газа. Диоксид углерода при определенных соотношениях с монооксидом углерода может служить активатором реакции восстановительного аминирования, обеспечивая оптимальную растворимость компонентов реакционной смеси.

2.3.1.2. Сравнение эффективности применения монооксида углерода и классических восстановителей в восстановительном аминировании

В предыдущем подразделе была продемонстрирована возможность использования промышленной газовой смеси на основе CO в синтезе практически важных веществ. Однако для более четкого понимания достоинств и недостатков системы было бы неплохо иметь объективное количественное сравнение CO и классических восстановителей. Результаты такого сравнения описаны в данном подразделе [71]. Мы выбрали 11 принципиально разных аминов в качестве субстратов и попробовали их синтезировать с использованием различных методик восстановительного аминирования (Схема 68). В частности, среди субстратов были ароматические и алифатические амины, альдегиды и кетоны (в том числе стерически затрудненные субстраты) в различных сочетаниях, а также в субстратах присутствовал ряд функциональных групп, неустойчивых в восстановительных условиях (NO_2 , Ar-Cl , Cbz). В качестве классических восстановителей использовали самые часто применяемые в исследуемой реакции согласно обзору [60]: NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, H_2/Pd .

Сравнение проводили в несколько этапов. Во-первых, при необходимости синтезировать тот или иной продукт, каждому химику хочется взять универсальную методику, провести с ее помощью синтез и получить продукт, а не оптимизировать условия под конкретную молекулу. Поэтому, на основе литературных данных были сформулированы методики, которые наиболее часто используются для каждого из реагентов. Они обобщены ниже (Таблица 6). Полное описание методик приведено в экспериментальной части.

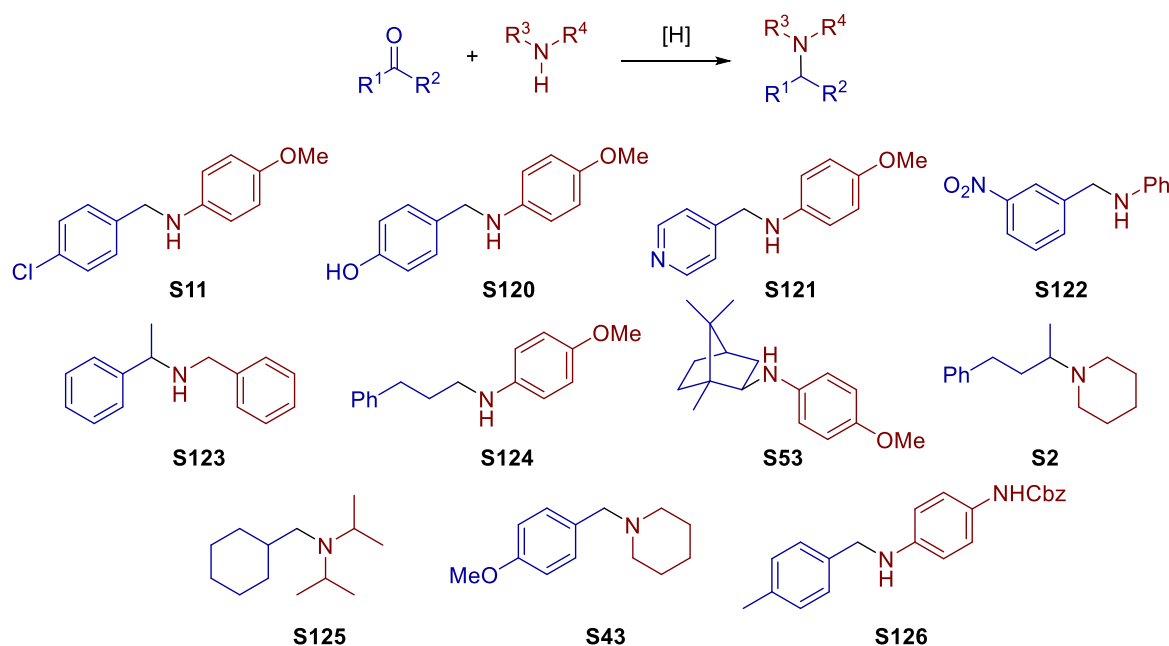


Схема 68. Набор продуктов, на которых проводили сравнение эффективности различных восстановителей в ВА.

В этих условиях были поставлены реакции получения всех перечисленных выше субстратов, оценен выход целевого продукта и описаны основные побочные процессы, если их удалось выявить. Успешным считали достижение выхода больше 60%.

Таблица 6. Наиболее часто применяемые условия восстановительного аминирования для H_2 -Pd/C, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ и $CO-Rh_2(OAc)_4$

$CO-Rh_2(OAc)_4$	$NaBH_4$	$NaBH(OAc)_3$	$NaBH_3CN$	H_2 -Pd/C
0.7 мольн.% $Rh_2(OAc)_4$				5 мольн.% (10% Pd/C)
1.2 экв. амина	1.0 экв. амина	1.0 экв. амина	1.0 экв. амина	1.0 экв. амина
1.0 экв. карбонильного соединения	1.2 экв. карбонильного соединения	1.0 экв. карбонильного соединения	1.0 экв. карбонильного соединения	1.0 экв. карбонильного соединения
50 бар CO	2.0 экв. $NaBH_4$	1.4 экв. $NaBH(OAc)_3$	2.0 экв. $NaBH_3CN$	5 бар H_2
			1.0 экв. AcOH	
ТГФ	MeOH	1,2-дихлорэтан	MeOH	EtOH
120°C	65°C → 25°C → 65°C*	25°C	25°C	40°C
22 ч	18 ч	18 ч	24 ч	24 ч

* - кипячение в метаноле в течение 2 часов, затем перемешивание при 25°C, и кипячение в метаноле в течение 2 ч

Затем для каждого неуспешного на предыдущем этапе сочетания субстрат-восстановитель была проведена дополнительная оптимизация условий в попытке максимизировать выход. Полученные на этом этапе результаты характеризуют принципиально достижимые границы применимости метода. Подробные методики получения каждого субстрата приведены в экспериментальной части. В таблицах в данном разделе подчеркнуто отличие условий от

стандартных.

Были получены следующие результаты (Таблица 7). Количество субстратов, которые удалось получить с препаративным выходом в единых условиях и оптимизированных для каждого восстановителя, отображено ниже (Рисунок 13). Наибольшее количество было достигнуто при использовании системы ацетат родия с СО. Наиболее классические восстановители, NaBH_3CN и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, позволили без оптимизации синтезировать 5 и 7 продуктов соответственно. Водород на палладии и чистый боргидрид натрия оказались наименее результативны. Оптимизация условий под каждый субстрат позволила повысить число успешных примеров, однако общая тенденция осталась той же самой. Низкая эффективность восстановительных агентов была связана с протеканием побочных процессов и/или низкой скоростью целевых реакций из-за инертности ряда карбонильных соединений либо аминов. Ниже каждый случай будет рассмотрен подробнее.

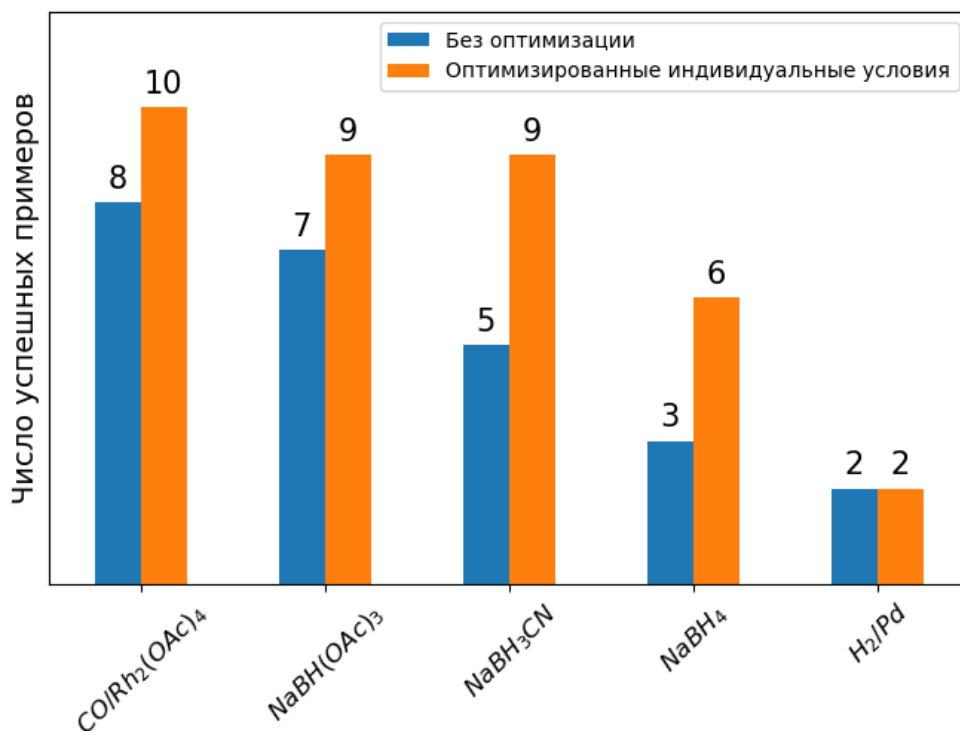
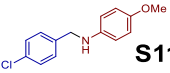
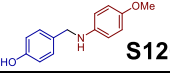
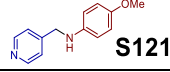
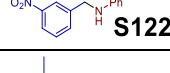
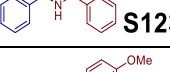
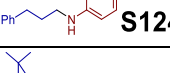
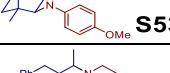
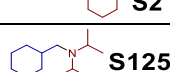
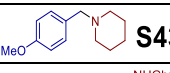
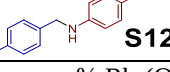
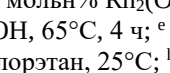


Рисунок 13. Число целевых аминов, полученных по реакции восстановительного аминирования с использованием единых (Таблица 6) или оптимизированных условий для каждого восстановителя.

Таблица 7. Выходы в обобщенных и оптимизированных условиях для репрезентативных субстратов. В сноске указано отличие от обобщенных условий.

Субстрат	Rh/CO		NaBH ₄		NaBH(OAc) ₃		NaBH ₃ CN		H ₂ /Pd	
	Общие условия	После оптимизации	Общие условия	После оптимизации	Общие условия	После оптимизации	Общие условия	После оптимизации	Общие условия	После оптимизации
 S11	94%	-	94%	-	99%	-	93%	-	0%	0% ^j
 S120	84%	-	96%	-	93%	-	82%	-	0%	48% ^j
 S121	89%	-	92%	-	83%	-	92%	-	11%	41% ^j
 S122	86%	-	10%	77% ^d	75%	-	>99%	-	0%	0% ^j
 S123	85%	-	32%	>99% ^d	66%	69% ^f	23%	65% ⁱ	0%	0% ^j
 S124	23%	40% ^a	27%	>99% ^d	55%	55% ^g	33%	>99% ⁱ	61%	-
 S53	8%	69% ^b	0%	0% ^d	0%	0% ^f 0% ^g	0%	0% ⁱ	0%	0% ^j
 S2	>99%	-	0%	8% ^e	13%	54% ^h	6%	71% ⁱ	0%	40% ^j
 S125	18%	63% ^c	<1%	16% ^e	65%	-	0%	27% ⁱ	0%	17% ^j
 S43	98%	-	14%	30% ^d	84%	-	57%	79% ⁱ	64%	-
 S126	60%	-	40%	40% ^d	55%	-	89%	-	0%	4% ^j

^a 2.0 моль% Rh₂(OAc)₄, 2.0 экв. амина, толуол вместо ТГФ, 160°C, 22 ч; ^b 160°C, 48 ч; ^c 5.0 экв. амина, 140°C, 2 ч; ^d 2.0 экв. Ti(OiPr)₄ 3-4 ч, ТГФ, Ar, затем 2.0 экв. NaBH₄, MeOH, 65°C, 4 ч; ^e 0.5 экв. TiCl₄ 3-4 ч, ТГФ, Ar, затем 2.0 экв. NaBH₄, MeOH, 65°C, 4 ч; ^f 1.0 экв. AcOH; ^g 2.0 экв. Ti(OiPr)₄ 3-4 ч, ТГФ, Ar, затем 1.4 экв. NaBH(OAc)₃, 1,2-дихлорэтан, 25°C; ^h 48 ч; ⁱ 2.0 экв. Ti(OiPr)₄ 3-4 ч, ТГФ, Ar, затем 2.0 экв. NaBH₃CN, 1.0 экв. AcOH, MeOH; ^j 1.0 моль% (10% Pd/C), 1.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения предварительно смешали и перемешивали в течение 12 ч, затем заполнили автоклав 3 бар H₂, перемешивали при 25°C 24 ч

Восстановительное аминирование с использованием системы H₂-Pd/C

Данная система оказалась наименее эффективна по сравнению с остальными. Одна из ключевых проблем – это универсальность данного восстановителя. Водородом можно гидрировать практически что угодно. В результате наблюдается серия побочных процессов, снижающих выход продукта (Схема 69). В частности, при использовании бензальдегидов целевой амин содержит связь N-Вп. Известно, что она подвергается гидрогенолизу. Мы это и наблюдали, в частности в качестве побочного продукта в синтезе **S120** был зафиксирован п-крезол (в остальных случаях соответствующий продукт гидрогенолиза является очень летучим, и его сложно зафиксировать). Другой побочный процесс – гидрогенолиз связи Ar-Hal. В результате при введении в реакцию п-хлорбензальдегида с п-аниридином (**S11**) в реакционной смеси был найден гидрохлорид аниидина. Такой побочный процесс отмечали и ранее, например, в работе Аавула (Aavula) и др. [72] Такие лабильные функциональные группы, как NO₂ и Cbz, также восстанавливались в условиях реакции по известным механизмам. Кроме того, часто встречающимся побочным продуктом был восстановленный до спирта альдегид.

В попытке оптимизировать условия под данную реакцию мы добавили предварительное смешивание амина с альдегидом, которое позволило бы образоваться основанию Шиффа в достаточных количествах, а также снизили температуру и давление для минимизации побочных процессов. Тем не менее, хоть это и позволило повысить выход продуктов **S120**, **S121**, **S2**, **S125**, выход не удалось довести до заявленного порогового значения. Таким образом, система H₂/Pd оказалась наименее эффективной. Безусловно, существует большое количество катализаторов, которые могут позволить проводить эту реакцию более селективно. Но их нужно подбирать, что заметно увеличивает оптимизационное пространство, снижая удобство работы.

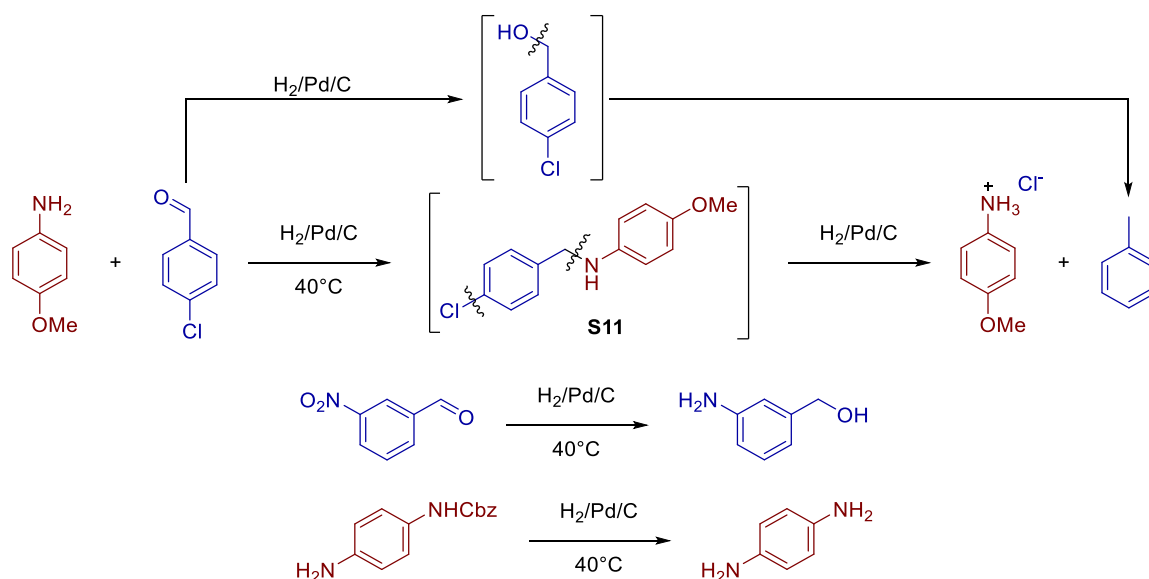


Схема 69. Побочные процессы, протекающие вместо восстановительного аминирования при использовании системы H₂/Pd/C.

Восстановительное аминирование с использованием NaBH_4

Тетраборгидрид натрия позволяет достичь лучшей результативности по сравнению с водородом. Главным побочным процессом при его использовании является конкуренция восстановления исходного карбонильного соединения до спирта с образованием основания Шиффа. Поэтому уже в базовой методике амин предварительно нагревают с карбонильным соединением без добавления восстановителя, а затем добавляют NaBH_4 для восстановления образующегося *in situ* имина. Отсюда следует, что этот восстановитель будет работать в тех случаях, когда высока скорость образования промежуточного основания Шиффа. Мы это наблюдали для субстратов **S11**, **S120**, **S121**, которые были получены с очень высокими выходами. В остальных случаях конверсия исходных молекул в имин/иминиевый катион была довольно низкая, поэтому препаративного выхода продукта достичь не удалось, а большая часть исходного карбонильного соединения была восстановлена до соответствующего спирта.

Чтобы повысить эффективность первой стадии образования имина/иминиевого катиона в рамках попытки оптимизации условий конденсации стали проводить в присутствии сильной кислоты Льюиса: $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ [73] или TiCl_4 [74]. Это действительно помогло заметно улучшить результаты в случае субстратов **S122**, **S123**, **S124**, однако такие стерически нагруженные субстраты, как **S53** или **S125** все равно реагировали с низкой конверсией. Также было показано, что в случае использования этого восстановителя реакция со вторичными аминами протекает крайне плохо, и для субстратов этого типа стоит использовать другие восстановители или вводить более сложные реагенты в дополнение к NaBH_4 . Другой недостаток – слишком высокая активность восстановителя, в результате чего частично восстанавливаются нитрогруппа и Cbz-защита.

Восстановительное аминирование с использованием NaBH_3CN

Данный реагент является одним из классических в реакции восстановительного аминирования. Считается, что его активности недостаточно для того, чтобы восстанавливать карбонильную группу до спирта, тогда как основание Шиффа или иминиевый катион он восстановить может. В результате может быть достигнута высокая селективность процесса. Действительно, без дополнительной оптимизации условий нам удалось получить 5 субстратов **S11**, **S120**, **S121**, **S122**, **S126**. Важной особенностью этого реагента является необходимость использования 1 эквивалента уксусной кислоты для обеспечения оптимального pH реакции и ускорения конденсации амина и карбонильного соединения. Тем не менее, наличие кислотного катализатора вызывает самоконденсацию алифатических альдегидов, что мы наблюдали при попытке получить субстрат **S124** из 3-фенилпропаналя. Еще один фактор, ограничивающий селективность процесса, — это недостаточная конверсия конденсации амина и карбонильного

соединения для стерически нагруженных молекул. В частности, при реакции диизопропиламина с циклогексанкарбоксальдегидом конверсия в целевой продукт **S125** очень низкая. Более того, вопреки классическим представлениям, значительная часть циклогексанкарбоксальдегида восстановилась в соответствующий спирт.

Эффективность процесса можно повысить за счет повышения конверсии на стадии конденсации амина и спирта. Аналогично оптимизации с NaBH_4 , для этого применили добавление $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$. В результате удалось достигнуть препаративные выходы для еще четырех субстратов. При этом стерически затруднённые молекулы, такие как **S53** и **S125** по-прежнему получить не удалось.

Восстановительное аминирование с использованием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

Со времен работы Абдель-Магида с соавторами (Abdel-Magid) [75] этот реагент является золотым стандартом в восстановительном аминировании. Действительно, без дополнительной оптимизации удалось успешно синтезировать 7 из 11 тестовых субстратов. Для еще трех субстратов выходы оказались близки к пороговому значению. Для оптимизации условий в реакционную смесь можно добавлять уксусную кислоту или изопропилат титана, либо увеличивать время реакции. В результате оптимизации удалось успешно получить 9 из 11 примеров. Ни в каком виде не удалось синтезировать камфориламин **S53**, а также в случае фенилпропаналя наблюдали его восстановление и самоконденсацию.

Восстановительное аминирование с использованием $\text{CO/Rh}_2(\text{OAc})_4$

Данная восстановительная система не содержит внешнего источника водорода. В результате исключаются побочный процессы, связанные с избыточным гидрированием функциональных групп, например, NO_2 , Ar-Hal или Cbz . С другой стороны, данная восстановительная система используется при повышенной температуре, что может вызывать деградацию термолабильных функциональных групп и другие высокотемпературные реакции.

Без дополнительной оптимизации условий нам удалось получить 8 субстратов, низкий выход наблюдали для **S124**, **S53**, **S125**. В случае **S124** основным побочным процессом является самоконденсация альдегида, а для **S53** и **S125** – низкая конверсия. Для последних двух субстратов выход удалось довести до препаративного за счет короткой оптимизации условий. Таким образом, $\text{CO/Rh}_2(\text{OAc})_4$ оказалась единственной восстановительной системой, позволяющей получать камфориламин из камфоры. Кроме того, как было показано ранее в данной диссертации, применение метода йодидной активации катализатора позволяет перейти от использования родия к рутению и еще сильнее снизить загрузку благородного металла для получения данного ценного продукта.

Оценка процессов с точки зрения метрик зеленой химии

В заключение данного сравнения была проведена оценка эффективности реакций с точки зрения количественных метрик зеленой химии. Одним из наиболее популярных параметров является так называемый E-фактор, который равен соотношению массы отходов к массе продукта.[76] Этот параметр хорошо подходит для оценки крупнотоннажных производственных процессов, но малоприменим в лабораторной химии: как правило, никто не измеряет сколько отходов было получено в результате реакции. Поэтому для сравнения реакций мы выбрали параметр «эффективность реакционной массы» (Reaction Mass Efficiency, RME). Он равен отношению массы продуктов к массе реагентов, что гораздо удобнее фиксировать. Результаты расчета RME приведены в экспериментальной части (Таблица а43, Таблица а44). Усредненные данные приведены ниже (Таблица 8). Из таблицы видно, что наибольшую эффективность можно достичь при использовании системы Rh/CO. Это связано с тем, что, этот восстановитель позволяет достичь высоких выходов, при этом не требуя использования стехиометрических добавок и не приводя к образованию большого количества тяжелых отходов. Другой рассмотренный газообразный восстановитель, водород, демонстрирует низкую эффективность в силу обилия побочных процессов и низкого выхода целевого продукта. Боргидридные восстановители в любом случае приводят к образованию стехиометрических количеств борных отходов, которые снижают RME.

Таблица 8. Усредненные значения RME.

	Rh/CO	NaBH ₄	NaBH(OAc) ₃	NaBH ₃ CN	H ₂ /Pd
Средний RME	64%	27%	25%	31%	17%
Средний обобщенный RME (с учетом растворителей)	14.3%	0.6%	4.1%	1.0%	1.2%

Заключение

Таким образом, если обобщать, можно сформулировать несколько общих рекомендаций при проведении восстановительного аминирования. Ароматические первичные амины без особых проблем реагируют с ароматическими альдегидами при использовании любого восстановителя кроме H₂/Pd при отсутствии в структуре реагентов легко восстанавливаемых функциональных групп. В случае инертных стерически затруднённых субстратов могут быть использованы классические реагенты, такие как NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃, однако даже в их случае наблюдается побочный процесс восстановления карбонильного соединения до спирта. Хорошим инструментом для повышения выхода является добавка кислотных реагентов в реакционную смесь.

Наибольшую эффективность в синтезе стерически нагруженных субстратов показала система Rh/CO. Только с ее помощью удалось синтезировать камфориламин в одну стадию из доступной камфоры. Кроме того, эта восстановительная система показала себя лучше всего с точки зрения эффективности реакционной массы.

Однако, при всех достоинствах монооксида углерода как восстановителя (низкая цена, удобство отделения побочных продуктов), в ряде случаев может быть неудобно работать с газообразным реагентом. Поэтому мы провели ряд исследований, направленных на создание конденсированных синтетических эквивалентов монооксида углерода.

2.3.1.3. Синтез производных камфориламина с использованием синтетического эквивалента монооксида углерода – пентакарбонильного железа

Одним из выдающихся результатов, достигнутых в рамках сравнения эффективности различных восстановительных агентов, а также в процессе исследования йодидной активации рутениевого катализатора, было проведение прямого восстановительного аминирования между камфорой и п-анизидином. Синтез замещенных камфориламинов (и фенхониламинов) – это востребованный процесс, так как данный фрагмент часто входит в состав различных фармацевтических субстанций (в особенности противовирусных).[77,78] Самый очевидный исходный материал для синтеза камформламина – это камфора. Тем не менее, данный кетон является очень стерически нагруженным, и, следовательно, малореакционноспособным. В результате, до описываемой в данном разделе работы отсутствовали методы прямого одностадийного метода превращения камфоры в замещенные камфориламины. Существующие подходы предполагали либо синтез оснований Шиффа/енаминов из камфоры и амина в жестких условиях с использованием больших количеств кислот Льюиса с последующим восстановлением классическими восстановителями [79–83], либо синтез незамещенного камфориламина из камфоры с последующей модификацией этой молекулы (Схема 70).

Оба описанных подхода предполагают несколько стадий, каждая из которых проходит с умеренным выходом, поэтому актуален поиск более эффективных подходов. Описанный нами ранее способ прямого восстановительного аминирования п-анизида является гораздо более перспективным методом, но, к сожалению, он позволяет вводить в реакцию только первичные ароматические амины. Кроме того, он предполагает использование значительного количества родиевого катализатора, что повышает стоимость процесса и загрязняет конечный продукт примесями этого металла.

Ранее нами уже было показано, что хорошим синтетическим эквивалентом монооксида углерода является пентакарбонил железа.[84] Этот реагент не требует катализатора и позволяет проводить реакцию восстановительного аминирования без внешнего источника водорода (с присущей методу селективностью) для разнообразных субстратов, в том числе очень инертных

кетонов. Важным преимуществом является то, что он не привносит в систему тяжелых металлов, а также очень дешево стоит. Поскольку $\text{Fe}(\text{CO})_5$ используется для многотоннажного производства высокочистого карбонильного железа, его стоимость очень низка и сопоставима с ценой стандартных ВЭЖХ-растворителей. Учитывая вышесказанное, мы решили проверить возможность использования этого реагента в синтезе камфориламинов.[85]

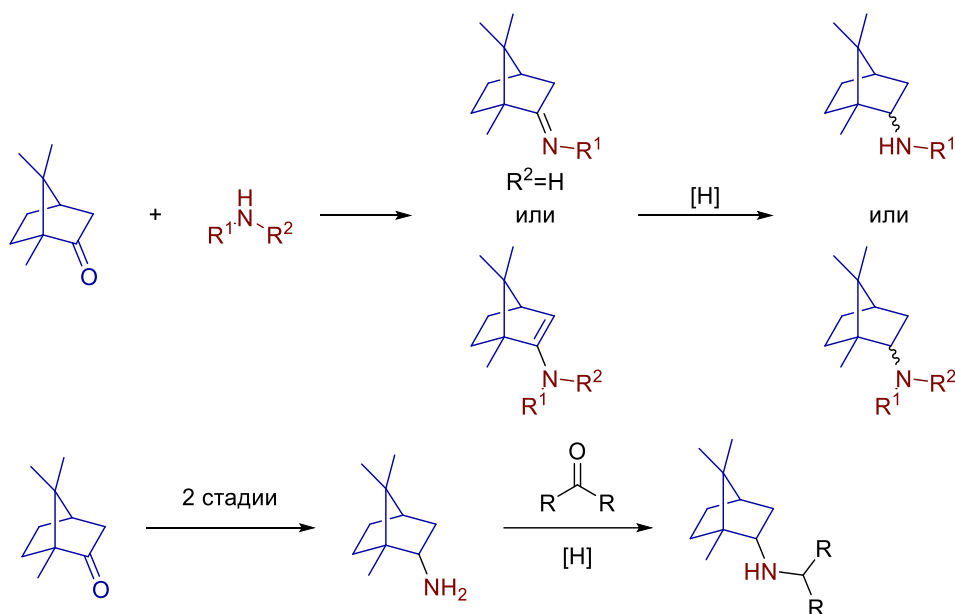


Схема 70. Существующие подходы к синтезу камфориламинов.

Проведя небольшую оптимизацию условий, мы изучили возможность синтеза различных субстратов с помощью этого метода (Схема 71). При этом мы сразу обнаружили принципиально разную реакционную способность вторичных и первичных аминов. Вторичные циклические амины (**S127-S132**) реагируют с образованием смеси эндо- и экзо- изомеров (с преобладанием эндо-изомера), при этом во всех случаях конверсия камфоры совпадает с выходом целевого продукта. Чем выше нуклеофильность субстрата – тем ниже требуется температура для протекания реакции. Например, пирролидин вступает в реакцию уже при 100°C , в то время как для морфолина необходимо нагревание до 160°C .

В случае первичных алифатических аминов при повышении температуры выше 100°C начинался процесс переаминирования (Схема 72). Амин может образовывать основание Шиффа с камфорой, там происходит миграция двойной связи, атака второй молекулы по этому изомеризованному имину с образованием незамещенного камфориламина. Он взаимодействует с карбонилем железа, образуя соответствующий формамид. При 100°C этот процесс незначителен, а при 160°C он начинает преобладать, и соотношение формамида камфориламина к целевому продукту уже достигает 1:1.

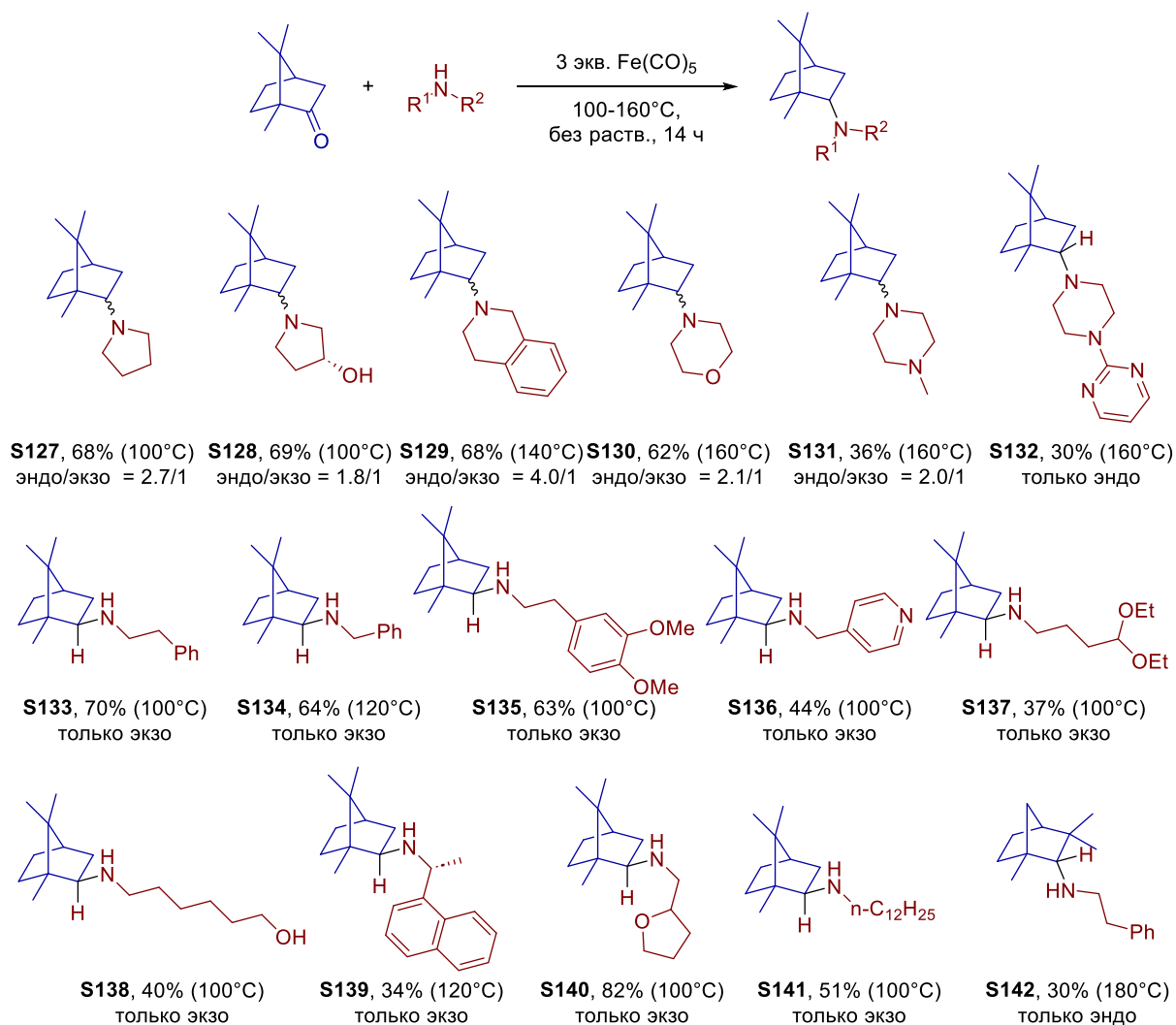


Схема 71. Синтез камфориламинов с использованием пентакарбонильного железа. Выходы после выделения. Соотношение эндо/экзо изомеров проводили по ЯМР или по ГХ.

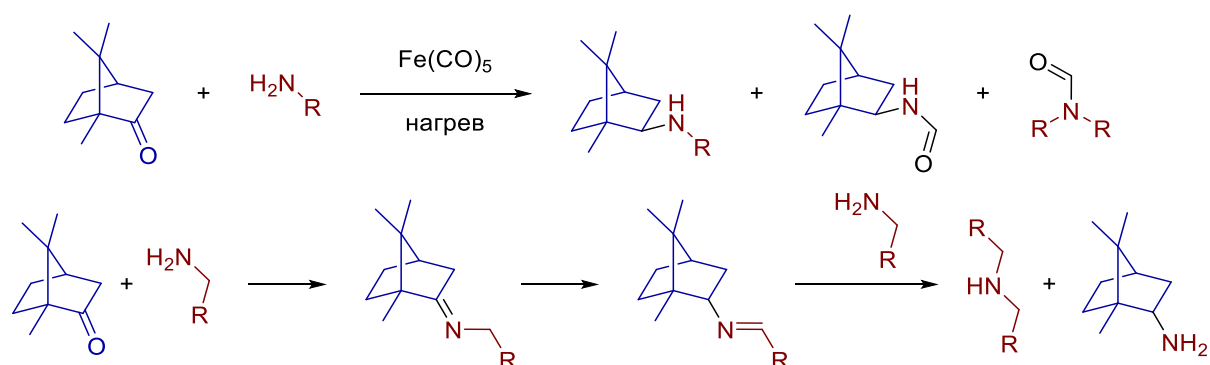


Схема 72. Побочный процесс переаминирования и его предполагаемый механизм.

Температуры 100°C-120°C достаточно, чтобы ввести в реакцию большинство первичных аминов. В реакции сохраняются функциональные группы, которые при альтернативном подходе могут разрушаться в кислотных условиях. Например, ацетальная группа в субстрате **S137**. При этом выход заметно падает, если в амине есть координирующая группа на удалении в 5-6 атомов

углерода от атома азота (субстраты **S137**, **S138**, **S132**). Это может быть связано с образованием хелатных комплексов с железом, так как, например, гидроксипирролидин (не образующий хелатов) реагирует с той же эффективностью, что и обычный пирролидин. Важно отметить, что в разработанных условиях нам удалось ввести в реакцию даже фенхон (**S142**). При этом селективно образуется эндо-продукт (в случае камфоры с первичными аминами образовывался только экзо-изомер). Насколько нам известно, это единственный описанный способ прямого восстановительного аминирования настолько стерически затрудненного субстрата.

То, что в случае вторичных аминов реакция протекает с образованием двух диастереомеров (экзо и эндо), а в случае первичных аминов – только одного экзо изомера, указывает на разные механизмы реакции (Схема 73). Первичный амин реагирует с камфорой с образованием основания Шиффа и выбросом воды. Этот имин восстанавливается карбонилгидридным комплексом железа (его образование описано ниже). Атака с Re стороны затруднена двумя метильными группами камфоры. Поэтому гидрид атакует с Si стороны, и в результате селективно образуется экзо-продукт.

В случае фенхона селективность атаки противоположная. Атака с Si стороны затруднена фрагментом CH_2CH_2 , а со стороны Re – только одной CH_2 группой. Поэтому и образуется только эндо аддукт.

При введении в реакцию вторичных аминов процесс протекает иначе. Из камфоры и амина обратимо образуется два изомерных полуаминала, которые далее не могут превратиться в имин. Экзо-полуаминаль менее стабилен в силу стерических затруднений, поэтому в основном образуется эндо-изомер. Затем происходит деоксигенирование этого полуаминала карбонилом железа с преимущественным образованием эндо-аддукта. В случае высокой стерической нагрузки амина (например, в случае пиримидинпиперазина **S132**) экзо аддукт вообще не образуется в заметных количествах.

На основании описанных в литературе данных мы предполагаем два различных механизма восстановления карбонилом железа. [86–88] Амин реагирует с карбонильным соединением с образованием частицы **A** (Схема 73). В отсутствие воды она разлагается на комплекс железа с амином **B** и соответствующий формамид (детектируемый в реакционных смесях). Частица **B** служит деоксигенирующим агентом при восстановлении полуаминала по механизму, аналогичному описанному нами для монооксида углерода (например, Схема 29). В присутствии воды (побочный продукт образования основания Шиффа в случае первичных аминов) частица **A** превращается в карбонилгидридный комплекс железа – основание Хибера **C**. [86–89] Такой гидрид также может восстанавливать основания Шиффа до амина. [90]

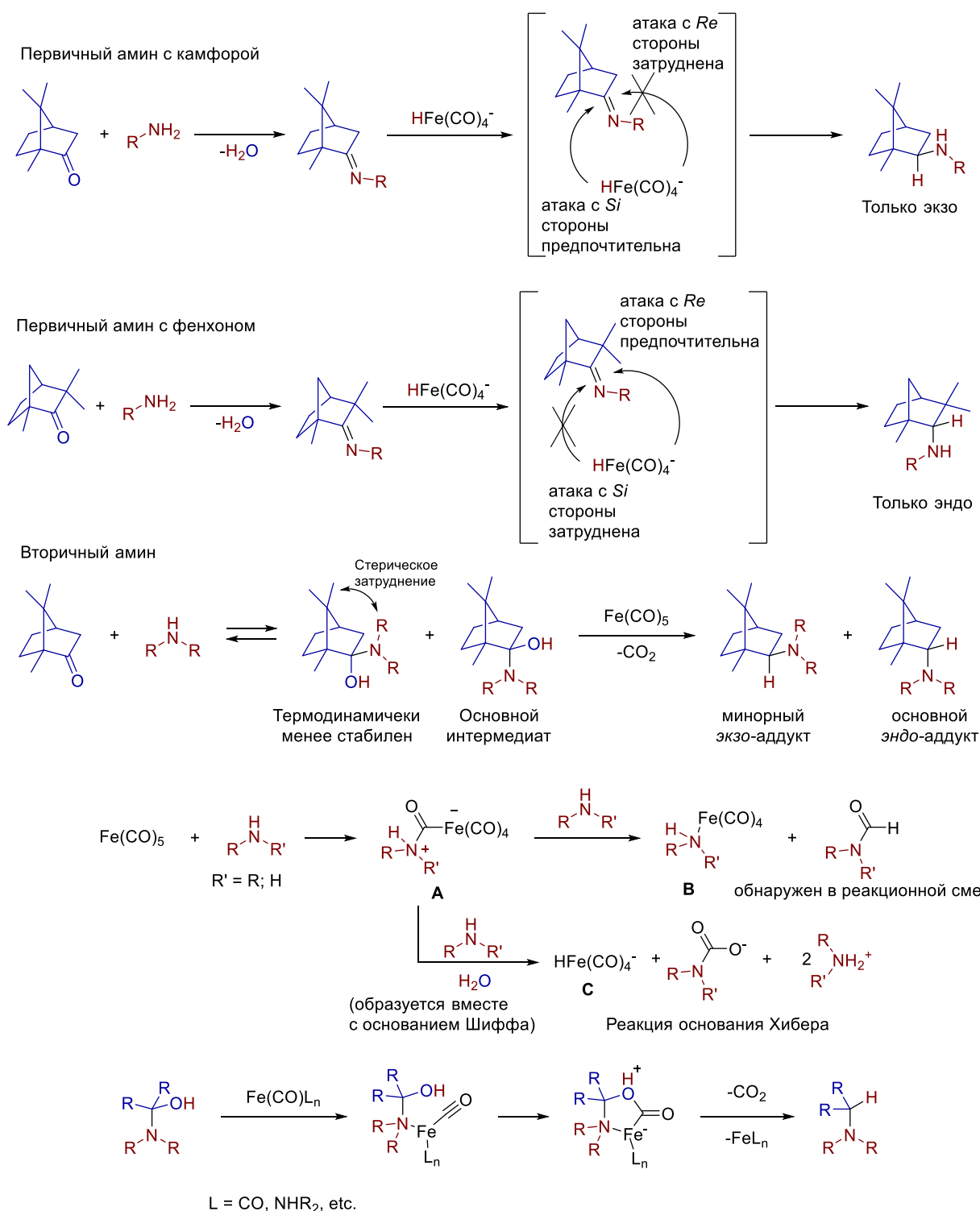


Схема 73. Механизм восстановления пентакарбонилем железа.

Таким образом, мы показали возможность синтеза различных камфориламинов. Однако у метода также есть ряд ограничений (Схема 74). Во-первых, в реакцию не удалось ввести ароматические амины. Продукт **S53** не удалось синтезировать со сколько-то значимым выходом. Таким образом, разработанный метод является комплементарным подходу с использованием СО на родии. Во-вторых, в реакцию не вступают вторичные ациклические амины, причину этого

установить не удалось. Третбутиламин не вступает в реакцию, по-видимому, из-за высокой совокупной стерической нагрузки. Наконец, газообразный аммиак (в явном виде или образующийся *in situ*) также не реагирует с камфорой в найденных условиях.

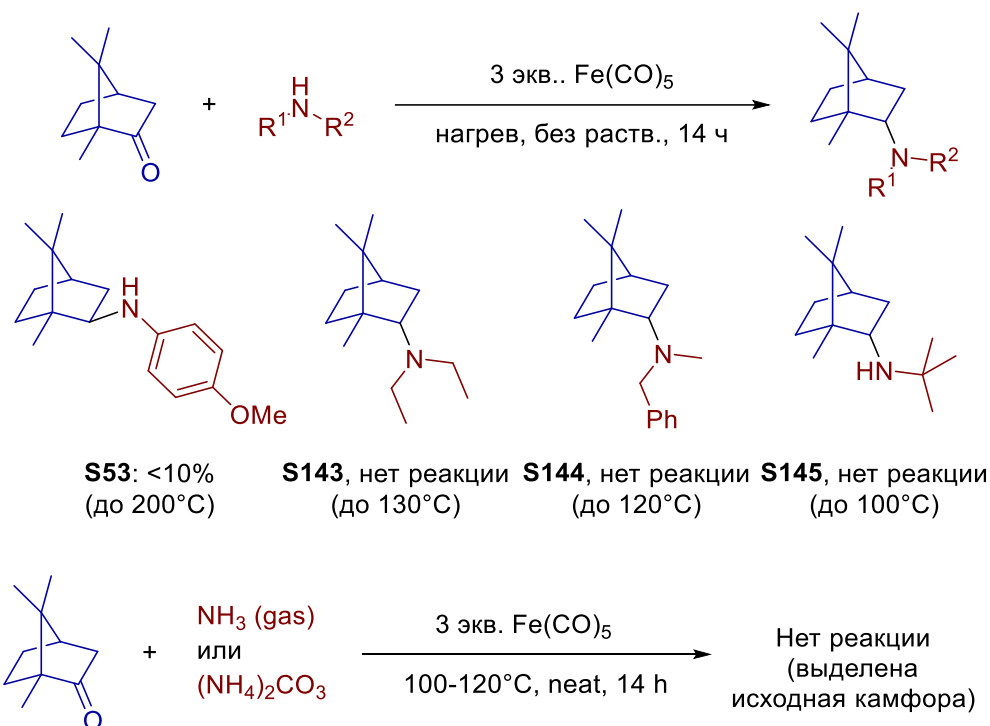


Схема 74. Ограничения метода синтеза камфориламинов с использованием $\text{Fe}(\text{CO})_5$.

2.3.1.4. Осмий-катализируемое восстановительное аминирование

На момент начала работы над диссертационным исследованием было известно, что в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода наиболее эффективно работают катализаторы на основе родия, рутения и иридия.[3] В рамках развития фундаментальных представлений об использовании монооксида углерода в качестве восстановителя мы также исследовали возможность катализа другими металлами. В периодической системе группу трех упомянутых элементов дополняет осмий, каталитическая активность которого ранее не была исследована в этом процессе. Несмотря на то, что осмий классически используется в окислительных реакциях[91], наше литературное исследование показало, что существует значительное количество реакций, в которых соединения данного металла катализируют восстановительные процессы.[92] Поэтому мы предположили, что осмиевые катализаторы могут проявлять активность в реакции восстановительного аминирования, и начали изучать осмиевый катализ в таких процессах. Результаты этой работы опубликованы в статьях [93,94].

Оптимизацию условий проводили на реакции синтеза субстрата **S146** (Схема 75).

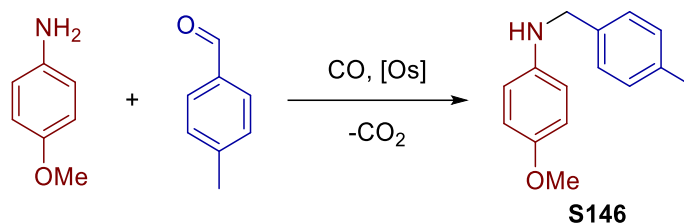


Схема 75. Оптимизационная реакция восстановительного аминирования.

В данном разделе приведены основные результаты, а подробные таблицы оптимизации приведены в разделе Вспомогательные таблицы. В первую очередь была проведена проверка разнотипных осмиевых комплексов в модельной реакции восстановительного аминирования (Схема 76). В первоначальных экспериментах в качестве растворителя использовали ТГФ – один из наиболее оптимальных для данного процесса. В целом, активность комплексов осмия была довольно низкой. Тем не менее, в случае некоторых галоген-содержащих комплексов удалось повысить выход за счет добавки соли серебра. Оно связывает хлорид, формируя координационную вакансию на осмии. В результате каталитическая активность возрастает. С учетом этого в дальнейшей работе использовали комбинацию **Os-1** с AgCF_3COO .

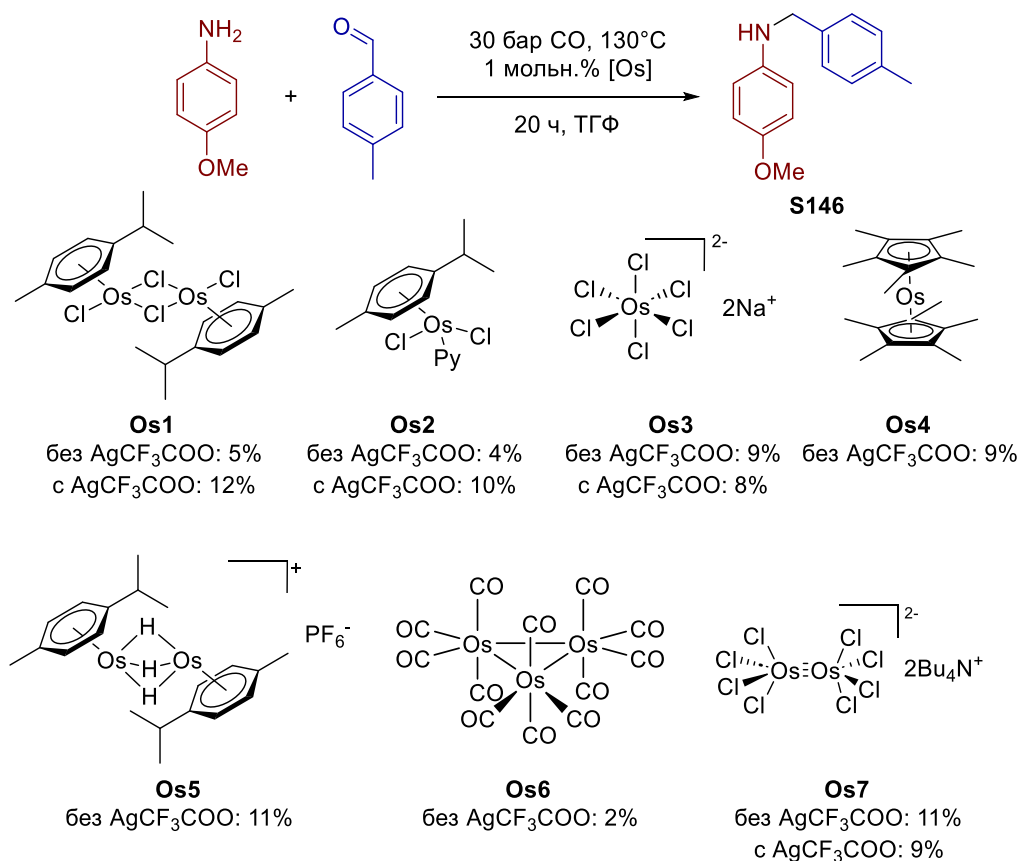


Схема 76. Сравнение активности различных комплексов осмия в реакции восстановительного аминирования. Условия реакции: 1 мольн% Os, 150 мольн% п-анидина, 100 мольн% 4-метилбензальдгида, 200 мкл ТГФ, 30 бар CO, 130°C, 20 ч. Выход определяли по ЯМР.

Далее было исследовано влияние растворителя (Таблица а45, Схема 77). В целом, апротонные растворители показали себя довольно плохо (ТГФ, диоксан, ацетонитрил, этилацетат). При этом в спиртах реакция начинает идти сильно лучше, а наличие воды в спирте еще сильнее повышает выход процесса. Оптимальным оказался обычный 96% этанол.

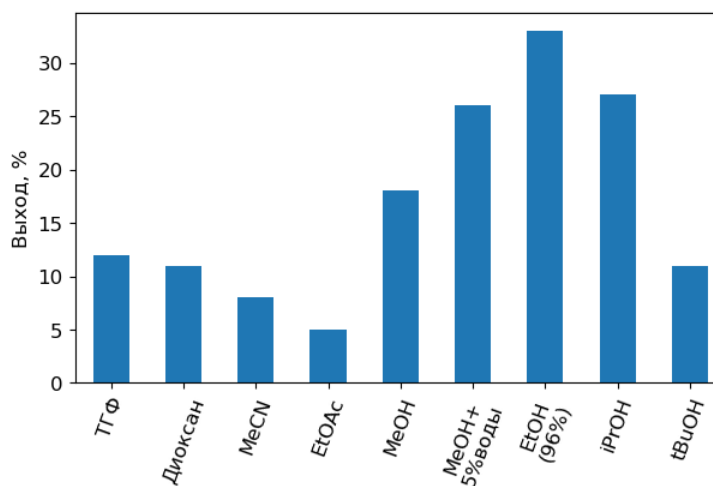
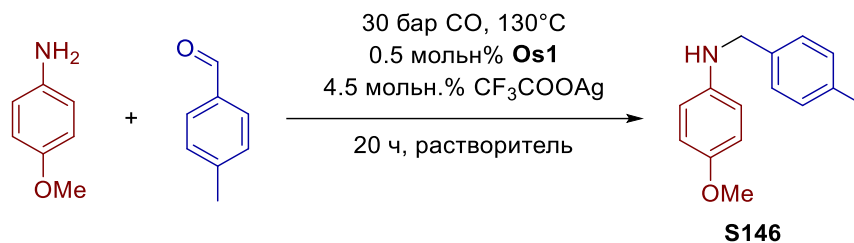
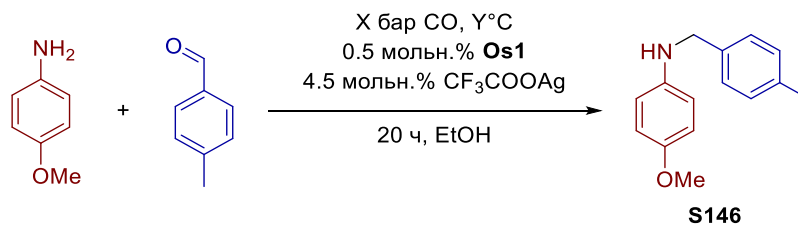


Схема 77. Влияние растворителя на осмий-катализируемую реакцию восстановительного аминирования. Численные данные: Таблица а45.

Повышение температуры и давления монооксида углерода позволило достигнуть препаративных выходов продукта (Таблица 9). В заключение оптимизации провели контрольный эксперимент в чистой воде вместо этанола, и при этом получили пониженный выход (Таблица 9, строка 6).

Таблица 9. Влияние температуры и давления на выход осмий-катализируемого восстановительного аминирования.



№ ^a	Температура, °C	Давление, бар	Выход, %
1	130	30	33
2	140	30	44
3	140	50	56

4	150	30	64
5	150	50	76
6 ^b	150	50	60

^a 0.5 мольн% **Os1**, 4.5 мольн% AgCF₃COO, 150 мольн% п-аниидина, 100 мольн% 4-метилбензальдегида, 200 мкл EtOH, 30 бар CO, 130°C, 20 ч. Выход определяли по ЯМР. ^b В качестве растворителя использовали воду.

В оптимизированных условиях был исследован диапазон субстратов, которые можно таким образом синтезировать (Схема 78).

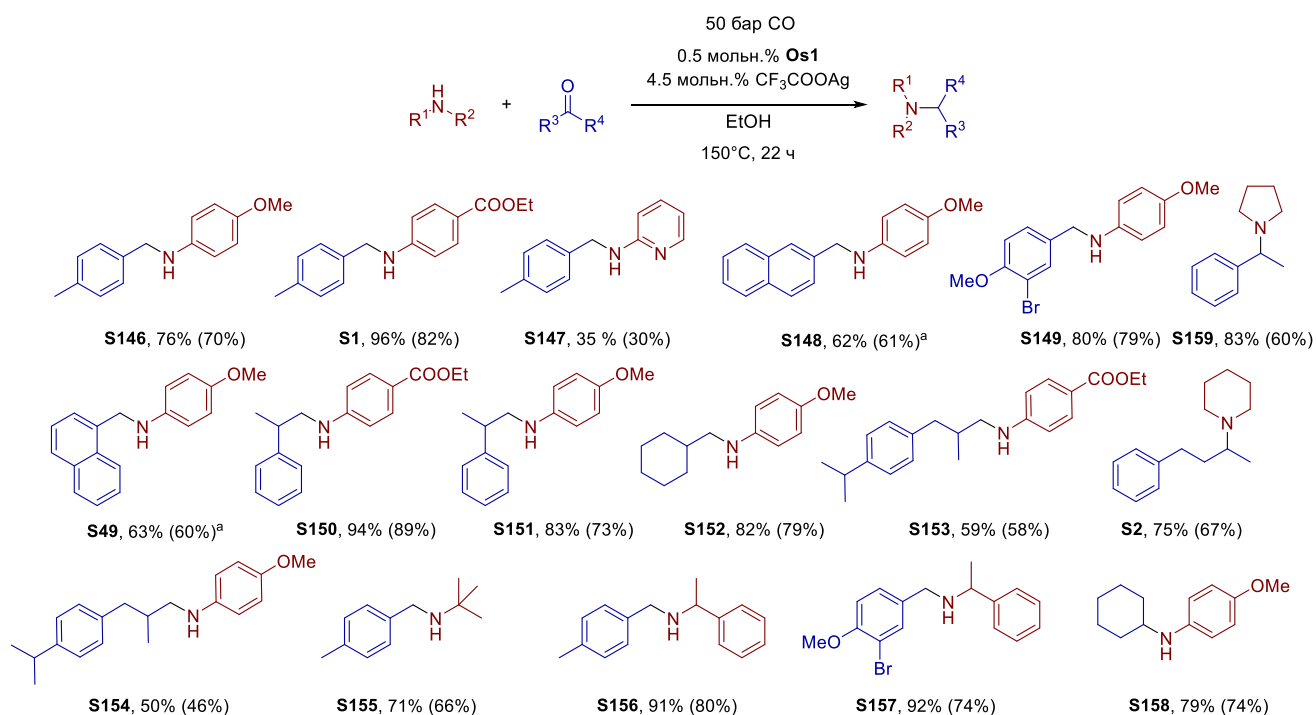


Схема 78. Набор продуктов, синтезированных с помощью осмий-катализируемого восстановительного аминирования. ^a160°C.

Ароматические амины с электрон-акцепторными группами реагировали немного лучше, чем амины с электрон-донорными заместителями (**S146** vs **S1**, **S151** vs **S150**). Различные ароматические альдегиды хорошо вступают в реакцию, однако для нафталальдегидов необходима повышенная температура (**S49**, **S148**). Алифатические альдегиды и алифатические амины также позволяют получать продукты восстановительного аминирования с приемлемыми выходами. В реакцию вступают и различные кетоны (**S158**, **S2**, **S159**).

Таким образом, при исследовании осмиевого катализа в реакции восстановительного аминирования удалось выявить две важных закономерности:

- 1) Реакция требует наличия заметного количества воды в реакционной системе
- 2) Для эффективного протекания реакции необходим катионный комплекс осмия. В описанной работе он был получен путем добавления соли серебра к хлоридному комплексу.

Необходимость добавления воды в систему свидетельствует о том, что реакция более

вероятно протекает по механизму сдвига водяного газа (WGSР).[95] Принципиальные этапы восстановительного процесса можно отобразить следующим образом (Схема 79).

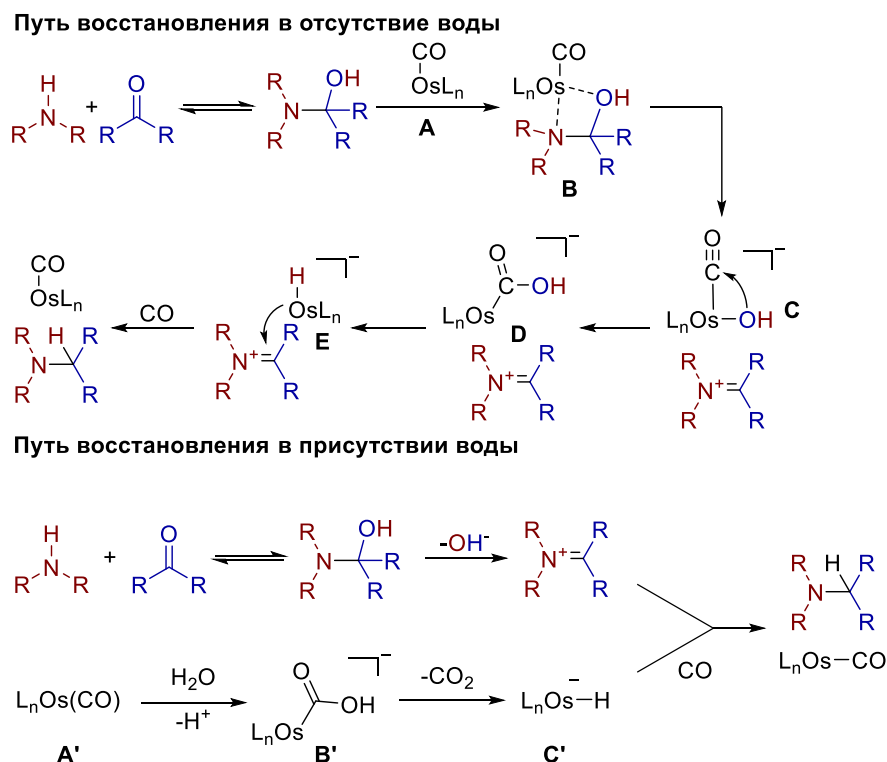


Схема 79. Стадии восстановительного аминирования в присутствии и в отсутствие воды.

Без добавления воды в систему реакция протекает по механизму без внешнего источника водорода [4]. Амин реагирует с карбонильным соединением, образуя полуаминаль. Далее он координируется по осмию, происходит элиминирование воды с образованием гидроксильного комплекса **C**, внутрисферная атака OH группы по карбонильной с образованием карбоксильного комплекса **D**. Выброс CO_2 приводит к образованию гидридного комплекса **E**, который восстанавливает иминиевый катион. В случае избытка воды, реакция, по-видимому, протекает несколько иначе. Вода из реакционной системы может атаковать карбонильный лиганд на осмии (**A'**) с образованием карбоксильного комплекса (**B'**). При этом происходит выброс протона, поэтому процесс должен ускоряться в присутствии основания. Декарбоксилирование приводит к гидридному комплексу **C'**, который может восстанавливать иминиевый катион.

Согласно литературным данным, основание действительно ускоряет такого рода процессы [96]. При этом, как видно из материального баланса реакции выше (Схема 79), здесь достаточно каталитических количеств основания. С учетом этого для проверки возможности еще большего повышения эффективности реакции за счет снижения загрузки катализатора/смягчения ее условий была проведена дополнительная оптимизация условий.

В качестве растворителя в реакции сразу была использована вода и пониженная по сравнению с найденными ранее условиями температура. В этих условиях сравнили

каталитическую активность серии комплексов осмия (Схема 80).

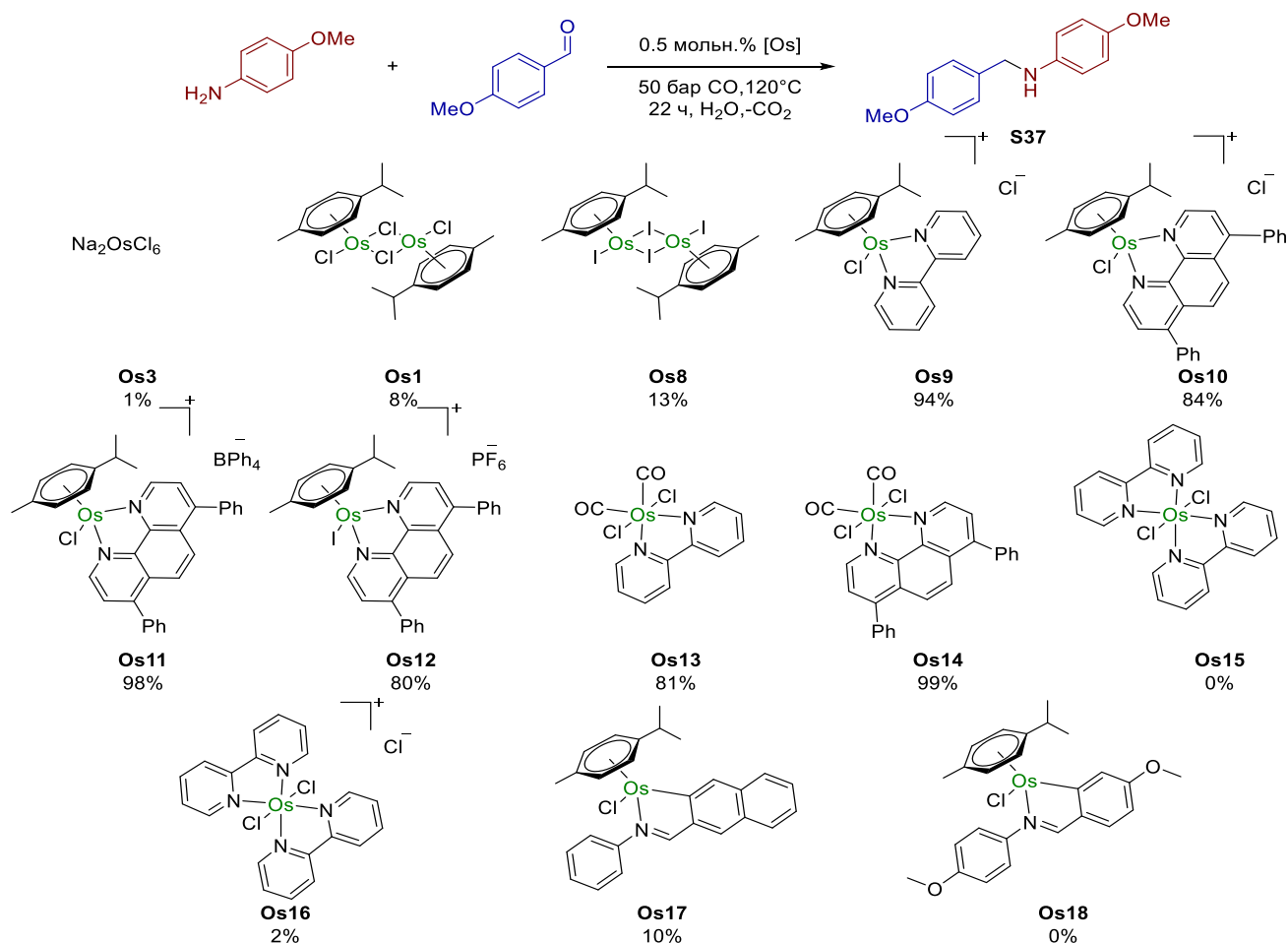


Схема 80. Сравнение каталитической активности различных комплексов осмия в воде. Условия реакции: 0.5 мольн.% Os, 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8 мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, 120 °C, 22 ч.

Комплексы **Os1**, **Os8** и гексахлоросмат натрия не проявили заметной активности в этих условиях. При этом видно, что йодидный комплекс **Os8** чуть более активен по сравнению с хлоридным **Os1**, что согласуется с ранее описанными данными по активации рутениевого катализатора йодидом (Раздел 2.1.3). Введение бидентатного лиганда (бипиридин, батофенантролин) резко повысило выход реакции восстановительного аминирования практически до количественного как в случае катионных комплексов (катализаторы **Os9**, **Os10**, **Os11**, **Os12**), так и в случае нейтральных (**Os13**, **Os14**). В то же время комплексы **Os15** и **Os16** с двумя бипиридильными лигандами не проявляют каталитической активности. В качестве контрольного эксперимента были синтезированы комплексы **Os17** и **Os18** с циклометаллированным основанием Шиффа, которое может выступать в качестве интермедиата реакции. Они также не проявили каталитической активности.

Далее была проверена возможность образования каталитически активной частицы *in situ* из

лиганда и осмиевого прекурсора. Для контроля был исследован ряд различных бидентатных лигандов (Схема 81, Таблица а46). Показано, что батофенантролин **L36**, и незамещенный 1,10-фенантролин **L40** позволяют достигнуть наиболее высокий выход в восстановительном аминировании. Очень схожую активность проявляет бипиридин (**L34**). Однако введение стерической нагрузки в лиганд (**L37**, **L38**) блокирует реакционный центр, и эффективность процесса падает. Лиганд **L35**, предполагающий образование металацикла аналогичного **Os17** и **Os18**, а также более сложный лиганд **L39** не проявили активирующей способности.

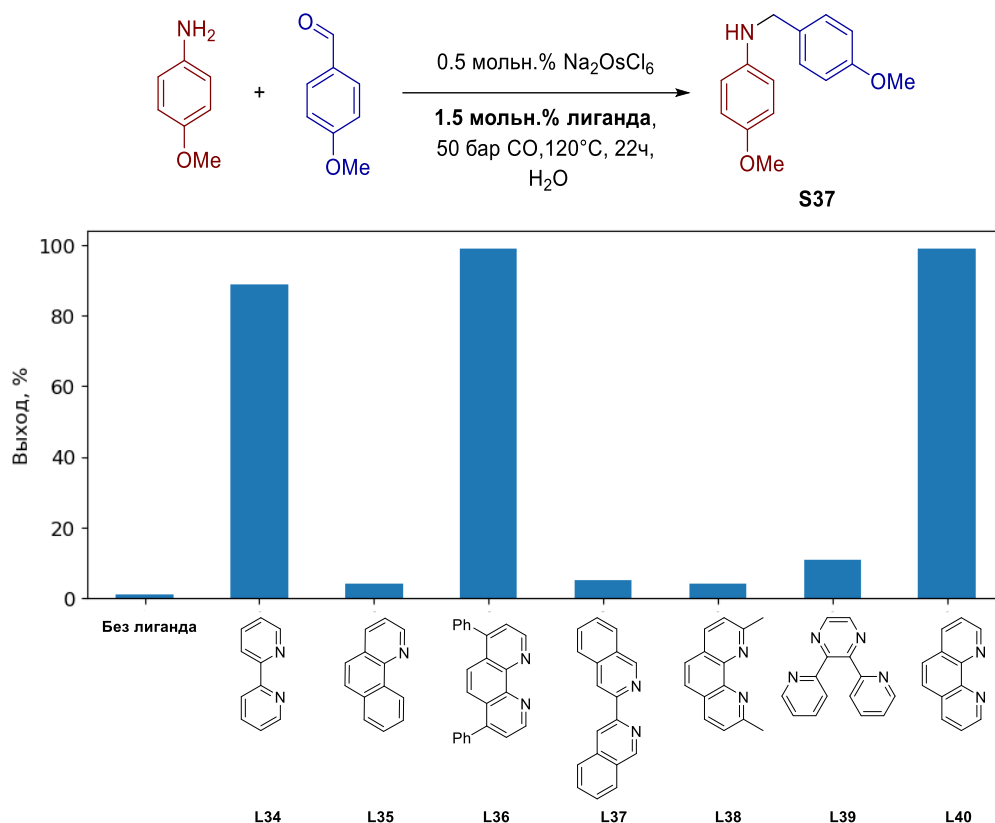


Схема 81. Влияние лиганда на каталитическую активность осмия.

Дополнительные тесты показали, что наилучшим образом каталитическая система работает в присутствии избытка лиганда (3 эквивалента по осмию, Таблица а47), а также что для протекания реакции наилучшим образом подходят $120\text{--}140^\circ\text{C}$ и 50 бар CO (Таблица а48, Таблица а49).

Бросается в глаза отличие поведения данной каталитической системы от рутениевой (см раздел «Стабилизация каталитически активных частиц в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода лигандами L-типа»). В случае рутения добавка бипиридинового лиганда целиком блокировала каталитическую активность, в то время как для осмия та же самая добавка проявляет очень сильный активирующий эффект. Это, вероятно, связано с размерами металла, а также со сменой механизма: с восстановления без внешнего источника водорода на механизм реакции сдвига водяного газа.

В результате проведенной оптимизации было показано, что наиболее активные каталитические системы представляют собой комбинацию источника простого осмия и бидентатного лиганда. Для выявления самой активной каталитической системы были проведены дополнительные эксперименты, в которых сравнивали поведение различных катализаторов при снижении загрузки осмия (Таблица а50, Рисунок 14). В сравнении были использованы комбинации Na_2OsCl_6 , $[(p\text{-Cymene})\text{OsCl}_2]_2$, $[(p\text{-Cymene})\text{OsI}_2]_2$ с бипиридином, а также выделенные в чистом виде комплексы **Os9** и **Os13**. При загрузке 0.5 мольных процента осмия все пять каталитических систем приводят к препаративному выходу. При снижении загрузки первым теряет эффективность **Os9**, уже на уровне 0.25 мольн. %, демонстрируя выход на уровне 40%.

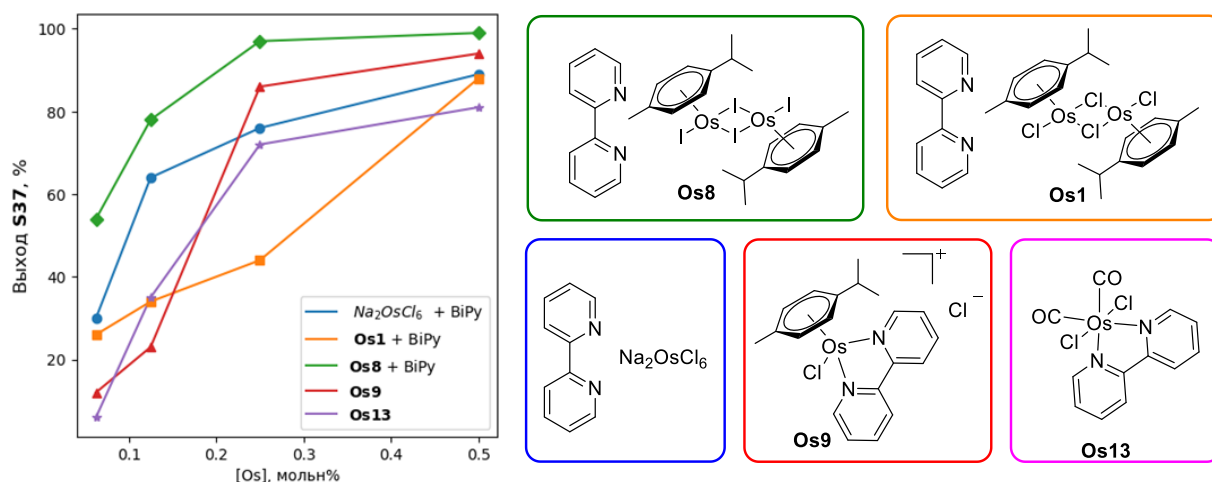


Рисунок 14. Зависимость выхода от загрузки различных каталитических систем.

Наиболее активным катализатором оказалась система $[(p\text{-Cymene})\text{OsI}_2]_2$ с бипиридином, которая сохраняла свою эффективность даже при загрузке 0.0625 мольных процента осмия. Именно эту систему использовали в дальнейшей работе. Более высокая активность йодидного катализатора **Os8** + **BiPy** хорошо согласуется с полученными для рутениевого катализатора результатами активации йодидом (раздел «Йодидная активация рутениевого катализатора в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода»), что говорит о практической применимости такого подхода и определенной универсальности.

На основании имеющихся данных мы предполагаем, что в данном случае реализуется механизм восстановления через реакцию сдвига водяного газа (WGSР) (Схема 82) [95]. Он, в частности, объясняет позитивное влияние избытка лиганда **L34** (Таблица а47). В первую очередь из прекатализатора должна образоваться частица типа **A**. Одновременно с этим, в силу основности бипиридинового лиганда, в реакционной системе повышена концентрация гидроксид-анионов. OH^- атакует карбонильный лиганд на осмии, образуя карбоксильный комплекс **B**. Он претерпевает декарбоксилирование с образованием гидридного комплекса **C**. Последний восстанавливает основание Шиффа (или иминиевый катион в случае вторичных

аминов) с образованием имидной частицы **D**. Ее гидролиз приводит к выбросу продукта и регенерации катализатора.

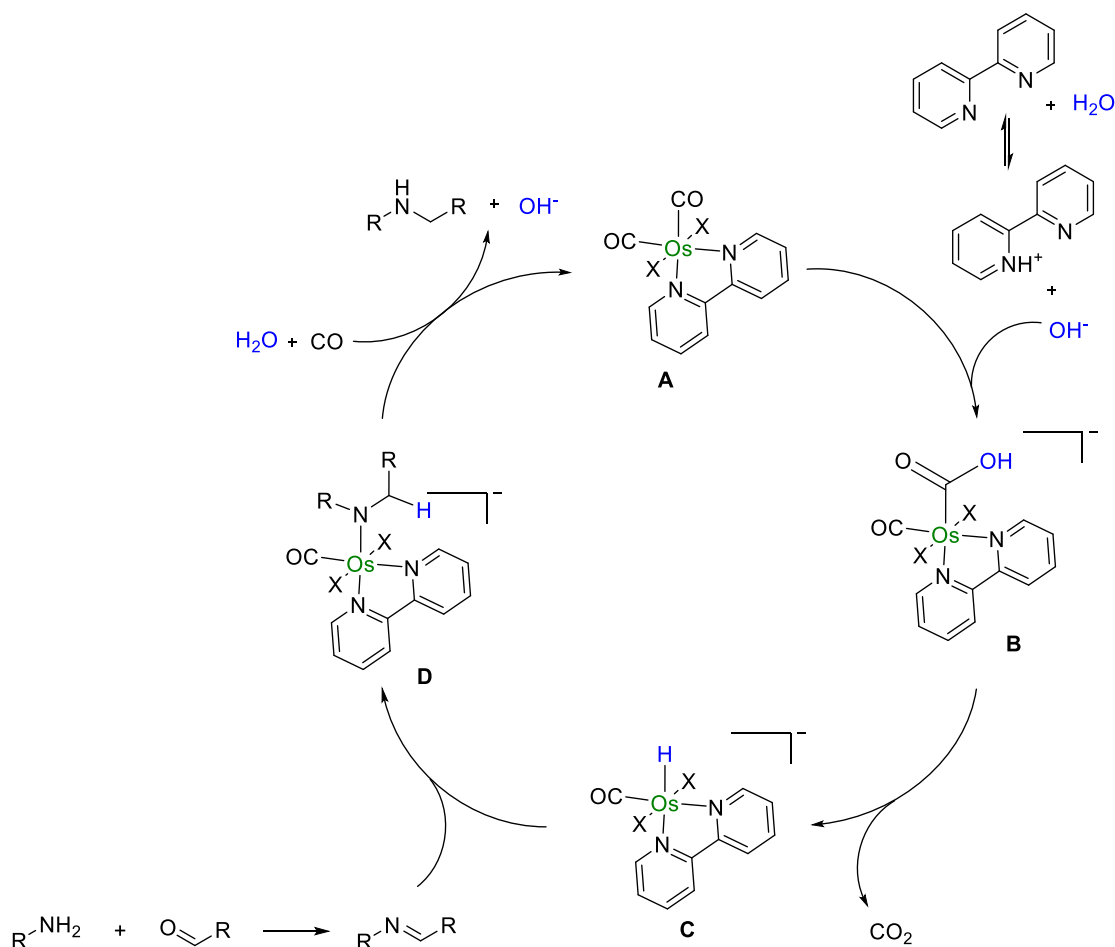


Схема 82. Предполагаемый механизм осмий-катализируемого восстановительного аминирования.

В оптимизированных условиях был исследован диапазон субстратов, которые можно таким образом синтезировать (Схема 83). В реакцию вступают различные комбинации ароматических и алифатических аминов, альдегидов и кетонов. Ряд функциональных групп, таких как Ar-Cl, O-бензил, N-бензил не затрагиваются в условиях реакции, в то время как ранее в данной диссертации и в литературе было показано, что они достаточно легко восстанавливаются водородом в присутствии палладия даже при комнатной температуре. [97] [72]

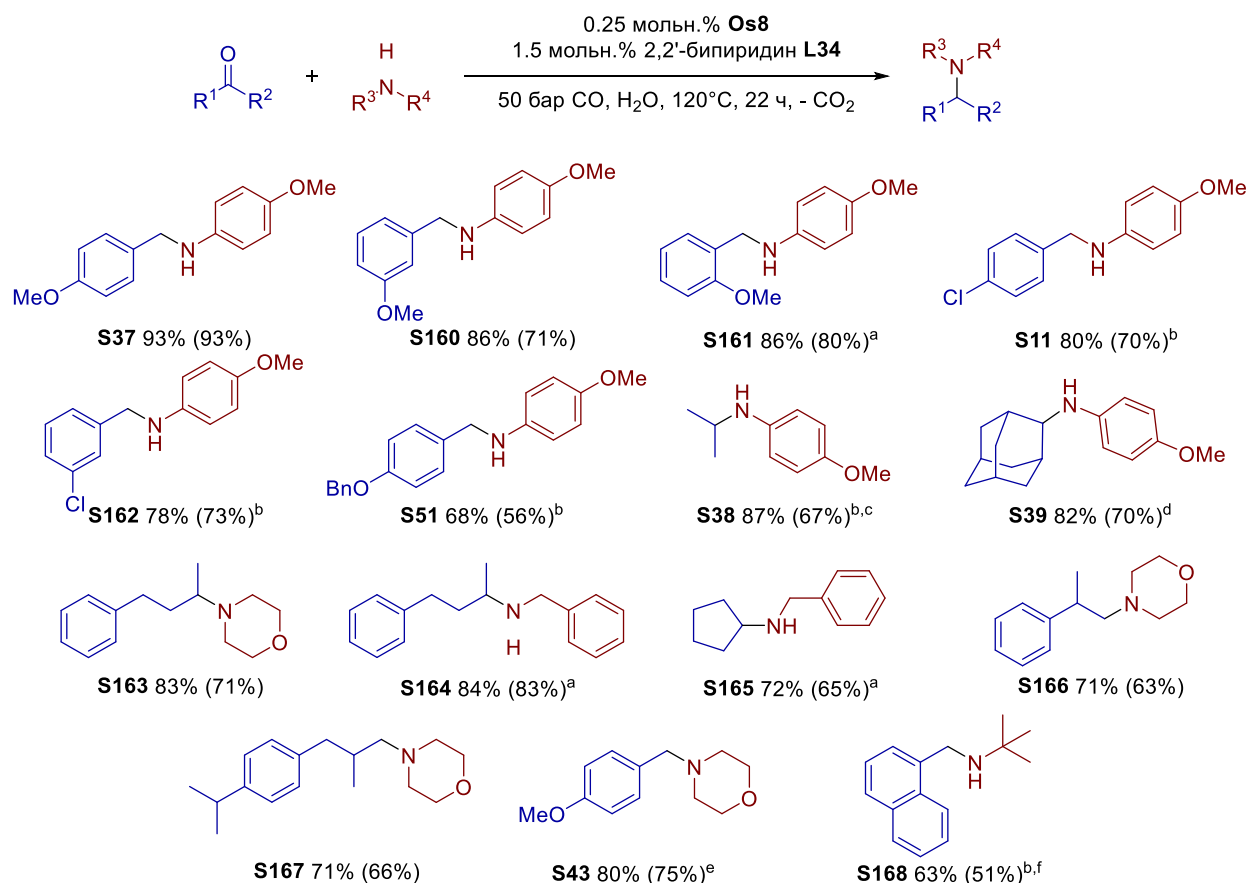


Схема 83. Набор субстратов, полученных по осмий-катализируемой реакции восстановительного аминирования в условиях WGSР. ^a140°C, ^b160°C, ^c 20 экв ацетона, ^d180°C, ^e0.0625 мольн.% **Os8**, ^f 5 экв. Амина.

При этом у разработанного метода был найден ряд ограничений. В оптимизированных условиях нам не удалось ввести в реакцию альдегиды с иными неустойчивыми в восстановительных условиях функциональными группами или менее электрофильные ароматические кетоны (Схема 84). Например, при 120°C реакция п-цианобнзальдегида с п-аниридином привела в основном к образованию основания Шиффа. Повышение температуры приводило к образованию сложной смеси неидентифицированных продуктов со 100% конверсией, что указывает на деградацию цианогруппы (Схема 84а). Аналогичную ситуацию наблюдали при попытке восстановительного аминирования м-нитробензальдегида (Схема 84б).

Эта проблема, в целом, характерна для водород-содержащих восстановителей в жестких условиях. Как было показано в разделе «Сравнение эффективности применения монооксида углерода и классических восстановителей в восстановительном аминировании», только монооксид углерода в безводных условиях позволял селективно проводить восстановительное аминирование в присутствии лабильных функциональных групп. Потенциально, проблему можно решить путем ухода от использования большого избытка воды в реакционной системе (тогда повысится селективность в жестких условиях) или путем разработки каталитических

систем, способных работать при более низкой температуре.

$$R^1-C(=O)-R^2 + R^3-NH-R^4 \xrightarrow[50 \text{ бар CO, H}_2\text{O, 120-180}^\circ\text{C, 22 ч, -CO}_2]{0.25 \text{ мольн. \% Os-8, 1.5 мольн. \% 2,2'-бипиридина}} R^1-CH(R^2)-N(R^3)-R^4$$

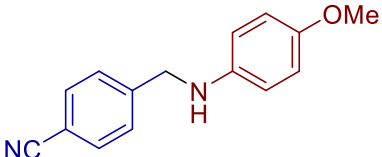
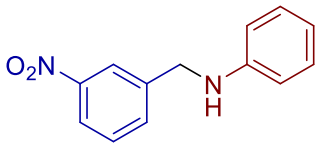
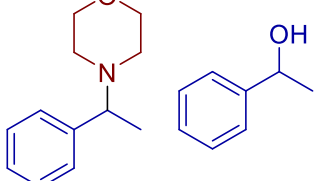
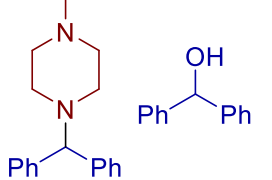
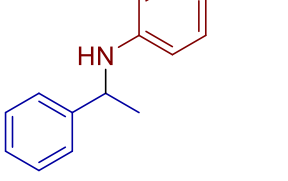
a) 	Температура 120°C 160°C 180°C	Выход продукта ВА 6% 32% 0%	Выход основания Шиффа 76% 32% 0%	Конверсия 100% 100% 100%
При повышении температуры - сложная смесь неидентифицируемых продуктов				
b) 	Температура 120°C 140°C 160°C	Выход продукта ВА 0% 0% 0%	Выход основания Шиффа 99% 58% 26%	Конверсия 100% 100% 100%
При повышении температуры - сложная смесь неидентифицируемых продуктов				
c) 	Температура 120°C 140°C	Выход продукта ВА 17% 18%	Выход 1-фенилэтанола 75% 55%	Конверсия 96% 92%
Гидрирование кетона протекает быстрее, чем ВА				
d) 	Температура 140°C	Выход продукта ВА 0%	Выход бензгидрилового спирта 100%	Конверсия 100%
Гидрирование кетона протекает быстрее, чем ВА				
e) 	Температура 120°C 160°C	Выход продукта ВА 13% 25%		Конверсия 15% 30%
Инертный субстрат				

Схема 84. Ограничения осмий-катализируемого восстановительного аминирования в условиях WGSР.

В реакции между алифатическим амином и ароматическим кетоном (ацетофенон и бензофенон) при 100% конверсии исходного соединения наблюдали преимущественное восстановление карбонильного соединения до спирта (Схема 84, b, c). При этом в реакции ацетофенона с анизидином даже при 160°C конверсия была довольно низкой и сопоставимой с выходом продукта ВА. Это говорит о том, что восстановление кетона протекает только в

присутствии алифатического амина с высокой основностью. Данный факт согласуется с известными про реакцию сдвига водяного газа данными [96], согласно которым для нее требуется большой избыток основания. Кроме того, важно отметить, что при проведении реакции в спирте (Схема 78, **S159**) ацетофенон может вступать в реакцию восстановительного аминирования с хорошим выходом, что говорит о том, что заметную роль играет избыток воды в системе.

Таким образом, из данной части работы можно сделать следующие выводы:

1) Осмий-катализируемое восстановительное аминирование, по-видимому, наиболее успешно протекает по механизму реакции сдвига водяного газа, а не по механизму восстановительного присоединения без внешнего источника водорода (Схема 79).

2) Селективность реакции определяется, в том числе, количеством воды в системе и общей основностью среды. В избытке воды и в присутствии большого количества аминов с высокой основностью селективность падает – повышается активность каталитической системы и наблюдается восстановление лабильных функциональных групп.

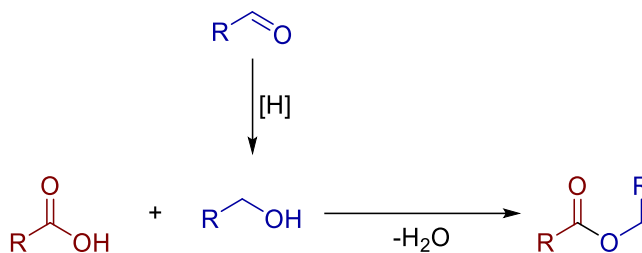
3) При этом в присутствии сравнительно небольшого количества воды (при использовании 96% этанола в качестве растворителя) доля побочных процессов восстановления заметно ниже.

4) Йодидные лиганды в координационной сфере осмия повышают стабильность каталитически активной частицы по сравнению с аналогичными комплексами с хлоридными лигандами, подтверждая обнаруженную при исследовании йодидной активации тенденцию.

2.3.1.5. Родий-катализируемое восстановительное этерифицирование карбонильных соединений

Реакция восстановительного присоединения без внешнего источника водорода показала себя как мощный и в достаточной степени универсальный инструмент создания связей C-N на базе карбонильных соединений, обеспечивающий высочайшую эффективность реакции. В контексте расширения областей применения данной концепции мы обратили внимание на сложные эфиры. Это один из ключевых классов органических соединений, который классически получают из спиртов и карбоновых кислот по реакции этерификации. В свою очередь, промышленные спирты, как правило, получают из соответствующих карбонильных соединений, а карбоновые кислоты можно рассматривать как О-центрированные нуклеофилы. Поэтому, в целях повышения совокупной эффективности процесса мы продолжили работу над реакцией восстановительного этерифицирования карбонильных соединений с образованием сложных эфиров в одну стадию (Схема 85) [98].

Классическая этерификация



Восстановительная этерификация

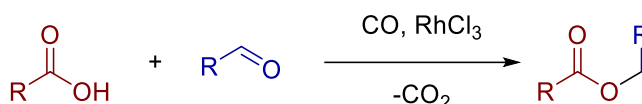


Схема 85. Классическая и восстановительная этерификация.

Рутений-катализируемый вариант данного процесса ранее уже был упомянут в данной диссертации в контексте использования синтез-газа в качестве восстановителя. При этом сама по себе реакция представляет большой интерес в контексте целеполагания данной работы, так как позволяет использовать как промышленный отход в качестве восстановителя, так и уменьшить необходимое для производства исходных молекул число стадий (простые альдегиды, как правило, более доступны, чем спирты). Поэтому для лучшего понимания реакции в данном разделе мы исследовали родий-катализируемую версию восстановительного этерифицирования.

Оптимизацию условий проводили на субстрате **S169** (Схема 86). Основываясь на проведенных ранее исследованиях,[10] мы сформулировали условия, в которых наиболее вероятно успешное протекание такой реакции: для этого нужно было использовано 30 бар монооксида углерода, десятикратный избыток кислоты и, что важно, добавка 5 эквивалентов воды.

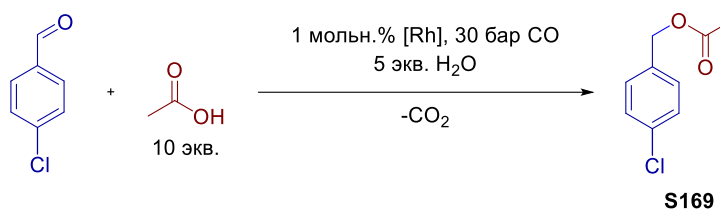


Схема 86. Модельная реакция восстановительного этерифицирования.

В данном разделе будут описаны избранные результаты оптимизации, иллюстрирующие найденные закономерности. Полная оптимизация в табличном виде приведена в разделе «Вспомогательные таблицы». В первую очередь провели скрининг в серии разнотипных соединений родия (Рисунок 15, Таблица а51). Комплексы Rh(III) с прочно связанными лигандами, такими, как Cr^* (**Rh2**), неактивны в данном процессе. По-видимому, это связано с недостаточным количеством свободных координационных вакансий на атоме родия в условиях

реакции. В случае комплексов **Rh3**, **Rh4**, **Rh5** лигандное окружение связано менее прочно, что приводит к открытию сайтов связывания и повышению каталитической активности. При этом оказалось, что простые соли родия, трифторацетат, ацетат и хлорид, работают как минимум также, а то и с большей эффективностью, чем более сложные металлоорганические соединения. Ацетат родия оказался более активен, чем трифторацетат, а самым оптимальным катализатором оказался RhCl_3 . Этот факт может быть объяснен следующим образом. В условиях исследуемой реакции атом родия находится в окружении большого количества частиц, которые могут выступать в роли лигандов (CO , растворитель, кислота и т.д.). То есть, в данном случае образуется коктейль комплексов родия разнообразного состава,[2,99] часть из которых активна в целевом процессе. Простой хлорид родия, в силу отсутствия прочно связанных лигандов, приводит к большому разнообразию частиц, таким образом, наиболее эффективно подстраиваясь под реакцию систему. Таким образом, для дальнейшей оптимизации был использован хлорид родия.

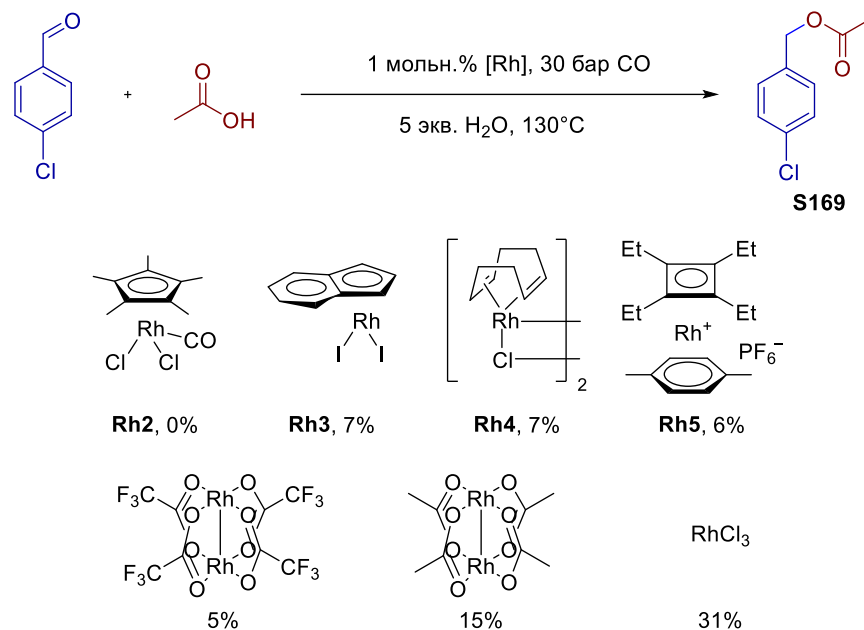


Рисунок 15. Структуры катализаторов, которые были протестированы в реакции восстановительного этерифицирования, и выходы, достигнутые при использовании этих катализаторов.

Далее было проведено исследование влияния температуры и давления на протекание процесса (Схема 87, Таблица а52, Таблица а53). Видно, что при повышении температуры выход сначала растет, достигает максимума при 160°C , а при дальнейшем повышении температуры резко падает. Аналогично, для давления выход проходит через максимум при 30 бар. Мы предполагаем, что это связано с протеканием следующих побочных процессов. Основные компоненты реакционной смеси – это целевой продукт (сложный эфир), исходный альдегид и

соответствующий продукт деоксигенирования (Схема 87). При повышенной температуре и давлении монооксид углерода при взаимодействии с водой может образовывать водород по реакции WGSР, который восстанавливает альдегид до соответствующего спирта, а затем происходит гидрогенолиз указанного спирта. В результате при слишком сильном нагревании и большом избытке СО мы наблюдали много такого продукта деоксигенирования. На этот процесс также влияют и другие факторы, например, донирующая способность заместителей в альдегиде.

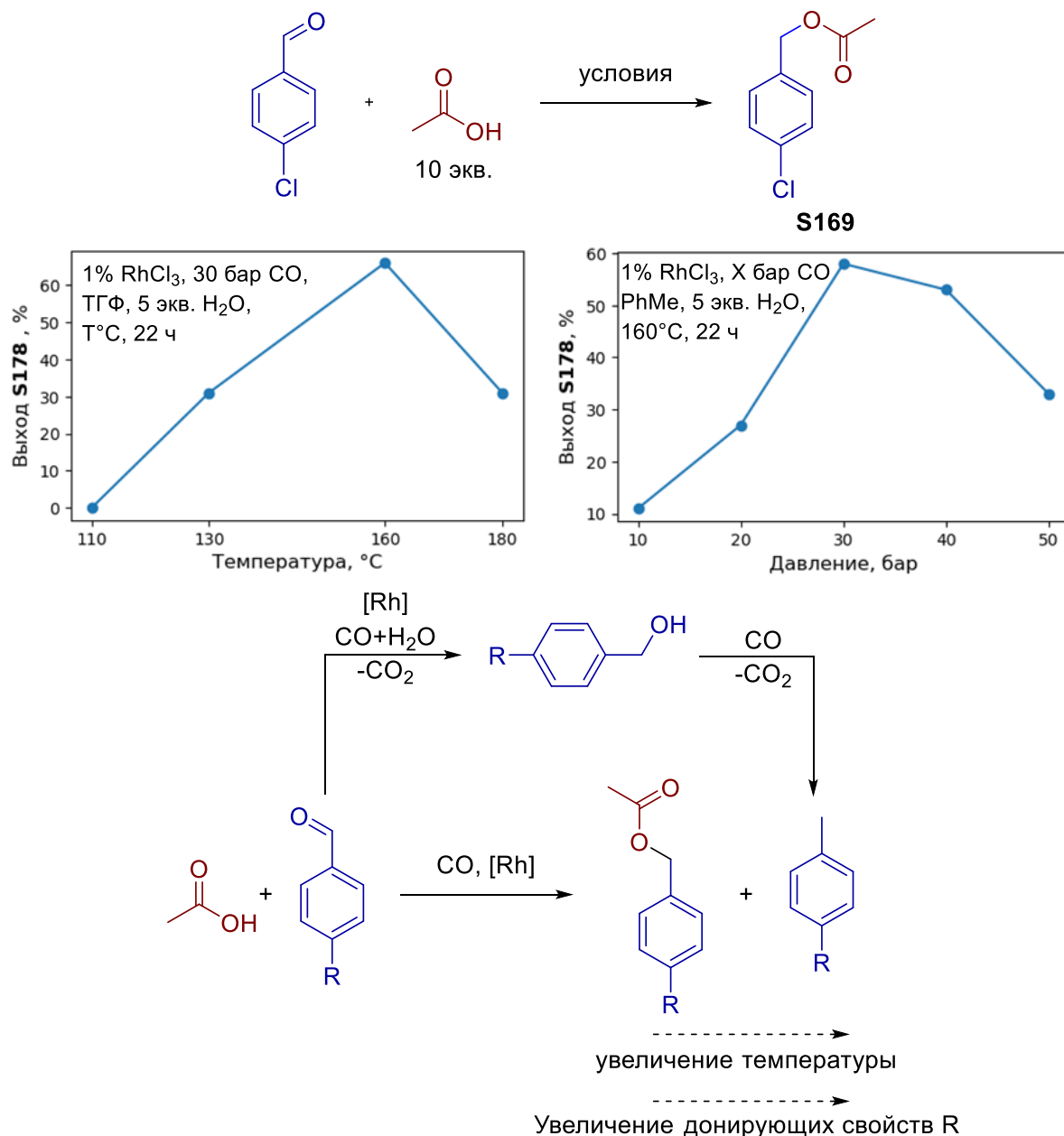


Схема 87. Влияние температуры и давления на восстановительное этерифицирование.

Исследование влияния растворителя на реакцию показало, что лучше всего процесс идет в толуоле, ТГФ и этилацетате (Схема 88, Таблица а54). В спиртах он протекает с меньшей эффективностью, и совсем останавливается в ацетонитриле, что, по-видимому, связано с координирующей способностью этого растворителя.

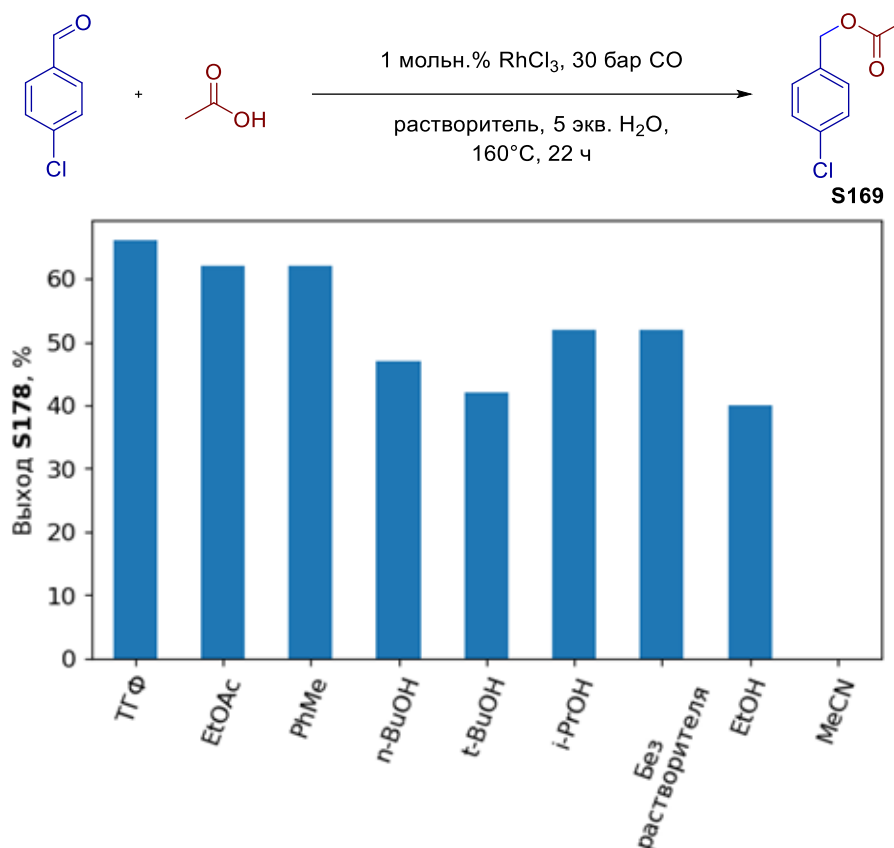
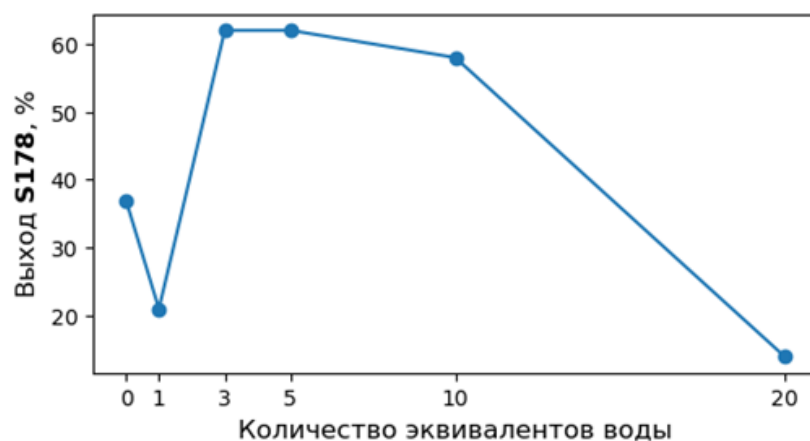
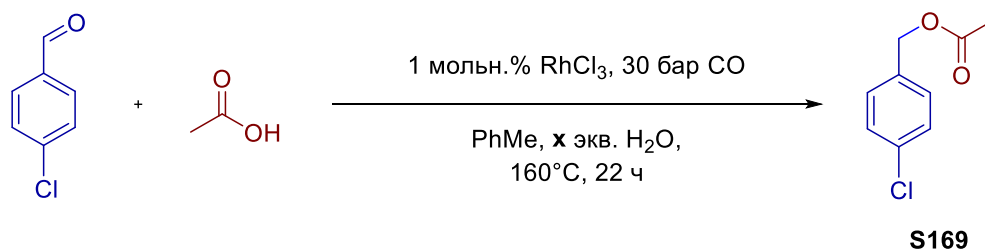
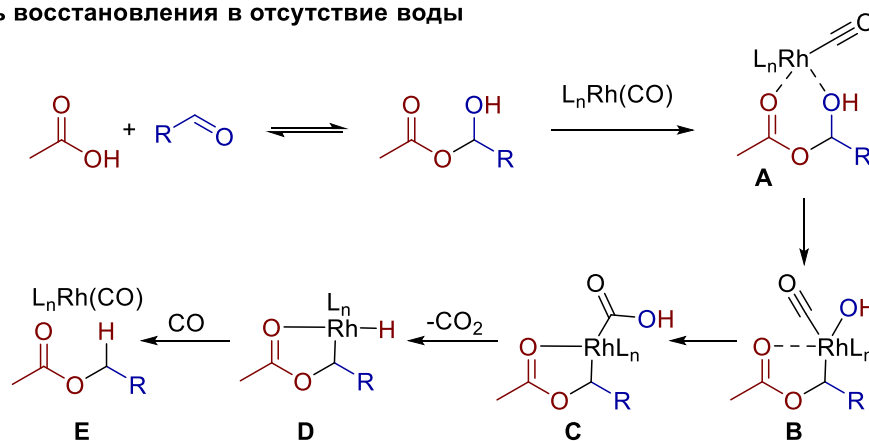


Схема 88. Влияние растворителя на реакцию восстановительного этерифицирования.

Очень интересно влияние количества добавленных эквивалентов воды на выход реакции. Если воду вообще не добавлять, то реакция идет с умеренным выходом в 37% (Схема 89, Таблица а55). В присутствии 1 эквивалента выход заметно падает. Далее в диапазоне от 3 до 10 эквивалентов воды реакция протекает с препаративным выходом, а 20-кратный избыток уже останавливает процесс. Этот факт указывает на смену механизма процесса. Ранее в рамках исследования рутений-катализируемого восстановительного этерифицирования [10] [3] для реакции в безводных условиях был предложен механизм восстановления без внешнего источника водорода (Схема 89, путь в отсутствие воды), аналогичный механизму восстановительного аминирования. Он предполагает деоксигенирование образующегося полуацетала. При этом, собственно, восстановление протекает в результате атаки гидроксидного лиганда по карбонильному во внутренней сфере атома родия (интермедиат **B**, Схема 89) с последующим декарбоксилированием интермедиата **C** (Схема 89) и образованием гидрида **D**. Данный процесс имеет много общих стадий с реакцией сдвига водяного газа (WGSР).[95,100] Поэтому, в присутствии избытка воды можно допустить, что карбонильный комплекс родия **A'** будет атакован имеющейся в системе водой с образованием гидрида **C'** через карбоксильный комплекс **B'** (Схема 89, путь восстановления в присутствии воды). Далее он уже может восстанавливать полуацеталь до продукта.



Путь восстановления в отсутствие воды



Путь восстановления в присутствии воды

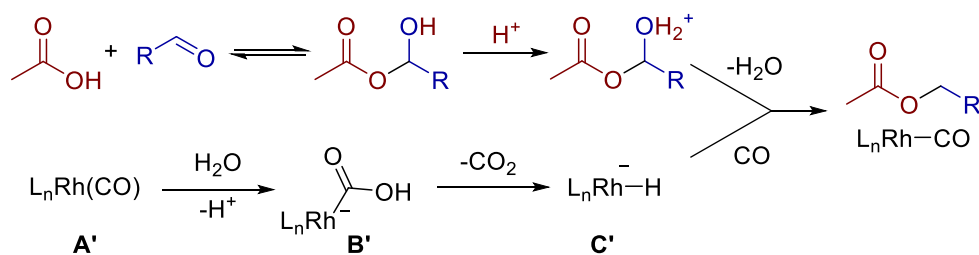


Схема 89. Влияние воды на протекание реакции восстановительного этерифицирования и возможные механизмы, объясняющие данную закономерность.

Мы предполагаем, что без воды реакция протекает по первому механизму, в присутствии 1 эквивалента воды безводный механизм уже работает плохо, а для протекания реакции через WGSR воды еще недостаточно, в результате процесс не идет ни так, ни так. В диапазоне от 3 до

10 эквивалентов механизм WGSР превалирует, а при совсем большом количестве воды уже начинаются проблемы с растворимостью органических веществ, и реакция протекает плохо.

Дальнейшая оптимизация показала, что реакция эффективно протекает при концентрации от 1 моль/л (Таблица а56), необходимо использовать не менее 5 эквивалентов уксусной кислоты (Таблица а57) и 1 мольного процента родиевого катализатора (Таблица а58). При необходимости выход может быть повышен за счет увеличения времени реакции до 44 часов (Таблица а59).

Найдя оптимальные условия, мы перешли к изучению субстратной специфичности реакции (Схема 90).

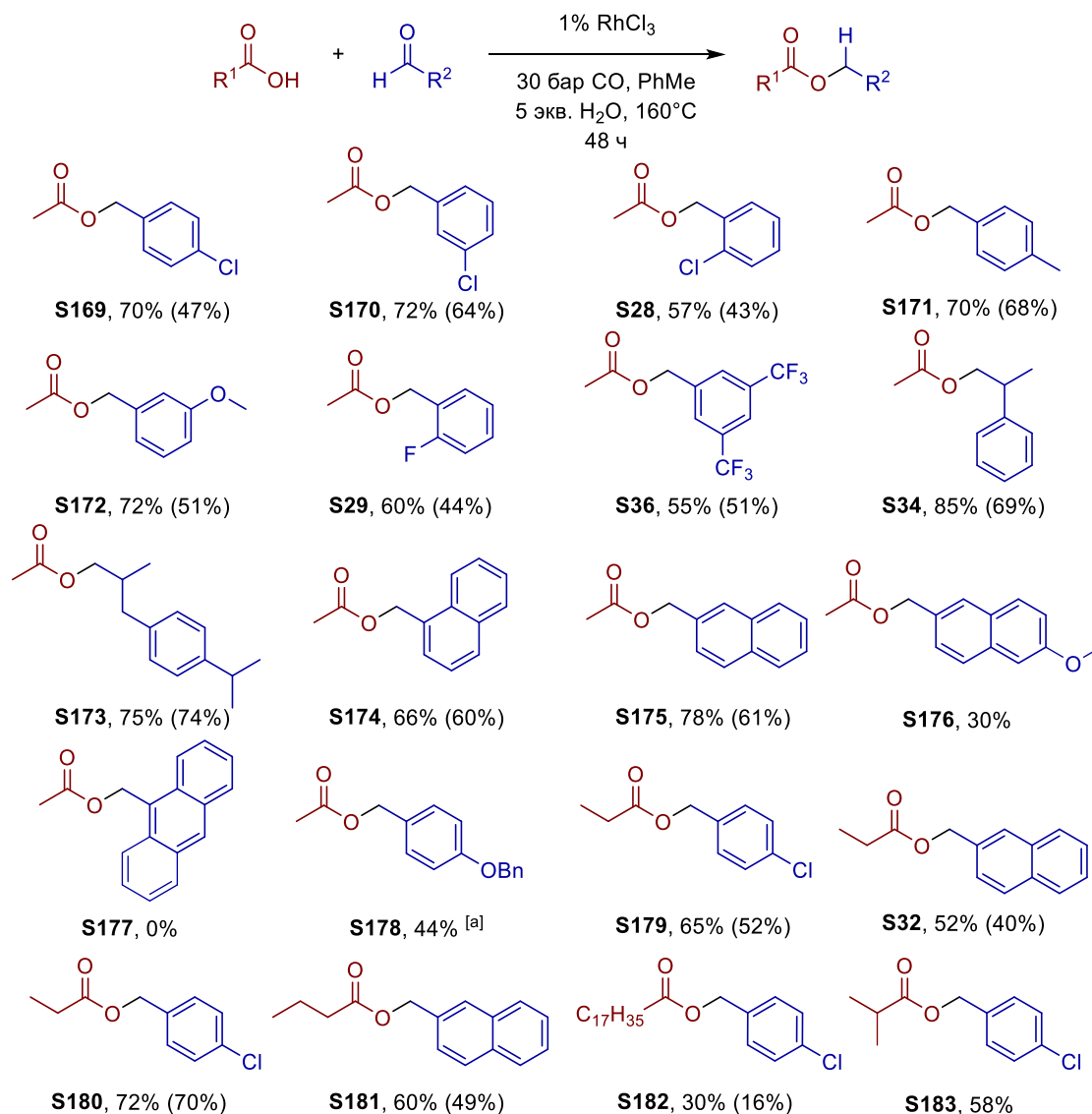


Схема 90. Тестирование различных субстратов в реакции восстановительного этерифицирования.

Различные замещенные бензальдегиды без ярко-выраженных электронных эффектов вступают в реакцию с уксусной кислотой с высоким выходом. Исключение составляют орто-замещенные бензальдегиды (**S28**, **S29**). В этих случаях повышается доля процесса

деоксигенирования (Схема 87). Аналогичный эффект был отмечен для этерификации нафталъдегидов. В то время как 2-нафталъдегид вступает в реакцию с выходом 78% (**S175**), 1-нафталъдегид приводит к соответствующему продукту только с выходом 66% (**S174**). При этом образуются значимые количества 1-метилнафталиа. Антраценкарбальдегид вообще не вступает в реакцию (**S177**). 6-метоксинафталъдегид в условиях процесса деоксигенируется до 2-метил-6-метоксинафталиа, образуя целевой продукт **S176** с низким выходом. Алифатические альдегиды также успешно вступают в реакцию, образуя продукты **S34** и **S173** с хорошим выходом. Была изучена возможность ввести в реакцию различные карбоновые кислоты (**S180-S183**), показано, что восстановительная этерификация может протекать даже со стеариновой кислотой. Низкий выход в ее случае связан, по-видимому, с проблемами растворимости и инкапсулирования катализатора в мицеллы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что родий-катализируемое восстановительное этерифицирование имеет достаточно серьезные ограничения с точки зрения практической применимости, но при этом позволило обнаружить смену механизма с WGSР на без внешнего источника водорода при изменении содержания воды в реакционной системе и улучшить понимание происходящих процессов, в том числе побочных реакций, возникающих при избытке воды в системе.

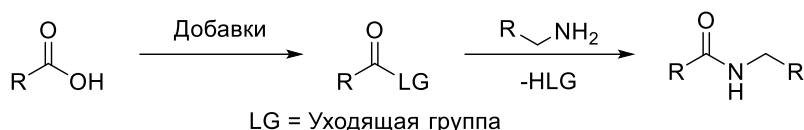
2.3.1.6. Родий-катализируемое восстановительное амидирование карбонильных соединений

Еще одним ключевым классом органических соединений являются амиды. Около 25% фармацевтических субстанций содержат амидную связь, и, поэтому, ее образование является одним из самых частых превращений в медицинской химии.[101] [102] Обычно амиды синтезируют путем дериватизации карбоновых кислот с образованием высоко-реакционных интермедиатов (*in situ* или с выделением интермедиата) с последующим добавлением амина. [103] Проблемой такого рода подходов является многостадийность, образование стехиометрических количеств побочных продуктов и их токсичность.[104] При этом первичные амиды R-CONH₂ сравнительно легко доступны. Они являются N-нуклеофилами, и, поэтому, могут быть введены в реакцию восстановительного присоединения к карбонильным соединениям (Схема 91).

Ранее уже были показаны примеры проведения реакций восстановительного амидирования такого типа. [105–107] Однако, в них в качестве восстановителя используется водород (потенциально, низкая селективность) или силаны (низкая атомная экономичность в связи с образованием стехиометрических количеств твердых отходов). Поэтому ранее в нашей группе был предложен подход восстановительного амидирования без внешнего источника водорода.[3] В качестве катализаторов были использованы соединения родия [108] и рутения [109], а в

качестве восстановителя – монооксид углерода. Минусом гомогенного катализа является сложность повторного использования катализатора. Поэтому для повышения эффективности реакции нужно либо очень сильно снижать загрузку и пренебрегать потерями металла, либо переходить к использованию гетерогенных катализаторов. Такая попытка была осуществлена в рамках данной работы.[110]

Классический подход к синтезу вторичных амидов



Восстановительное амидирование

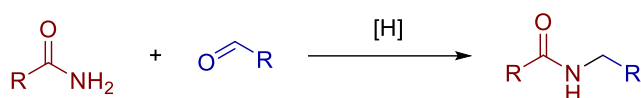


Схема 91. Классический подход к синтезу амидов и восстановительное амидирование без внешнего источника водорода.

В первую очередь мы сравнили различные родиевые и рутениевые гетерогенные катализаторы на различных подложках в модельной реакции между ацетамидом и 4-метоксибенальдегидом (Схема 92, Таблица а60).

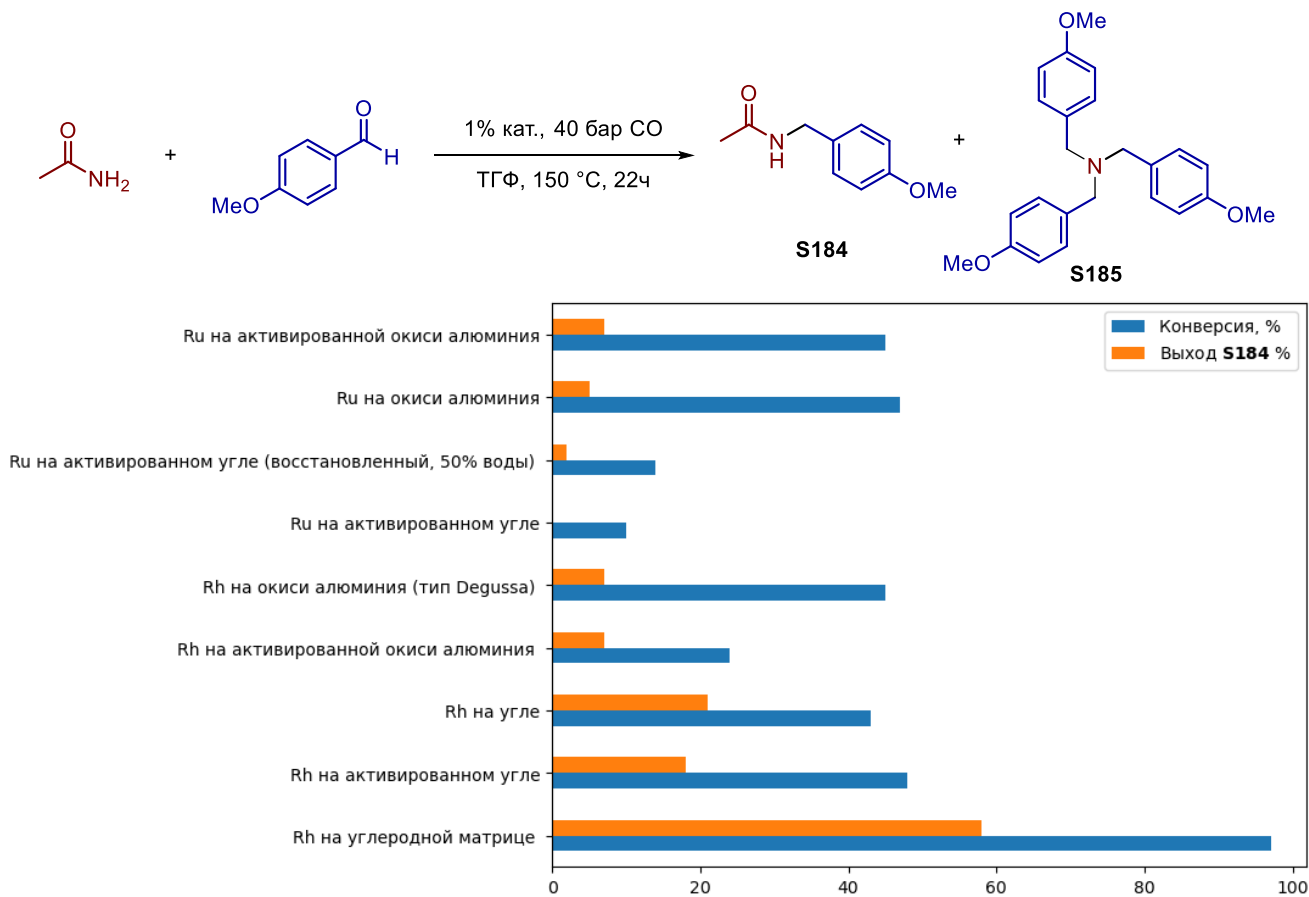


Схема 92. Скрининг гетерогенных катализаторов в реакции восстановительного амидирования.

В целом видно, что родиевые катализаторы более активны, чем рутениевые, окись алюминия позволяет добиться более низкого выхода по сравнению с углеродными, и самая высокая конверсия и выход достигаются при использовании родия на углеродной матрице. В качестве основного побочного продукта образовывался трибензиламин **S185**, путь образования которого предполагает гидролиз целевого амида **S184** до амина и последующее восстановительное аминирование с двумя другими молекулами бензальдегида.

Скрининг растворителей (Таблица а61, Схема 93) показал, что лучше всего процесс протекает в диэтиловом эфире, при этом реакция также неплохо проходит в толуоле, трет-бутаноле и изопропанол. В присутствии воды выход продукта **S184** существенно падает с повышением доли **S185**. Соответственно, удаление остатков воды из катализатора позволяет повысить выход целевого амида. Использование стерически ненагруженных спиртов в качестве растворителя приводит к алкоголизу амида с образованием третичного амина. Повышение давления выше 40 бар не привело к увеличению выхода (Таблица а64), в то время как снижение давления до 20 бар снизило конверсию. Разбавление реакционной смеси до концентрации 0.5M позволило поднять выход целевого амида до 93% (Таблица а63).

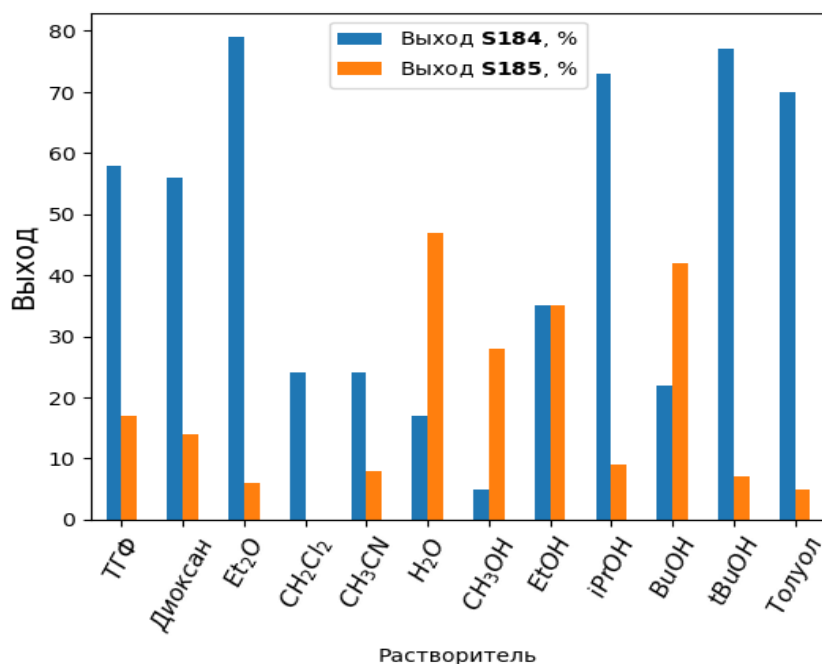
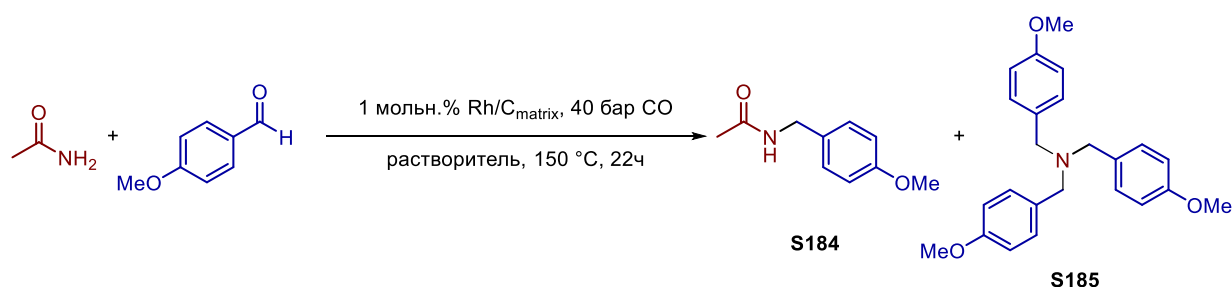


Схема 93. Влияние растворителя на реакцию восстановительного амидирования.

Прежде, чем переходить к исследованию устойчивости катализатора в реакционной системе и возможности его повторного использования, мы исследовали субстратную специфичность метода (Схема 94). В данную реакцию вступает широкий набор различных ароматических альдегидов. Альдегиды с донорными заместителями проявляют чуть большую активность по сравнению с акцепторными (**S184**, **S186** vs. **S192**, и **S195** vs. **S197**). Наличие заместителей в орто-положении к альдегидной группе снижает выход реакции (**S184**, **S197** vs. **S198**). Кетоны реагируют гораздо хуже из-за пониженной электрофильности и повышенной стерической загруженности (**S201**, **S202**). Алифатические альдегиды малоэффективны в данном процессе. В условиях реакции образуется сложная смесь продуктов альдольной конденсации, что снижает выход целевого продукта (**S203**). При этом могут быть использованы различные типы амидов. Алифатические и ароматические субстраты реагируют с примерно одинаковыми выходами. Донирующие группы в бензамиде увеличивают выход продукта (**S200** vs. **S198** vs. **S195**). В условиях реакции сохраняются разные функциональные группы, например -OBn и -CN, которые могут разрушаться в присутствии классического водорода или гидридов.

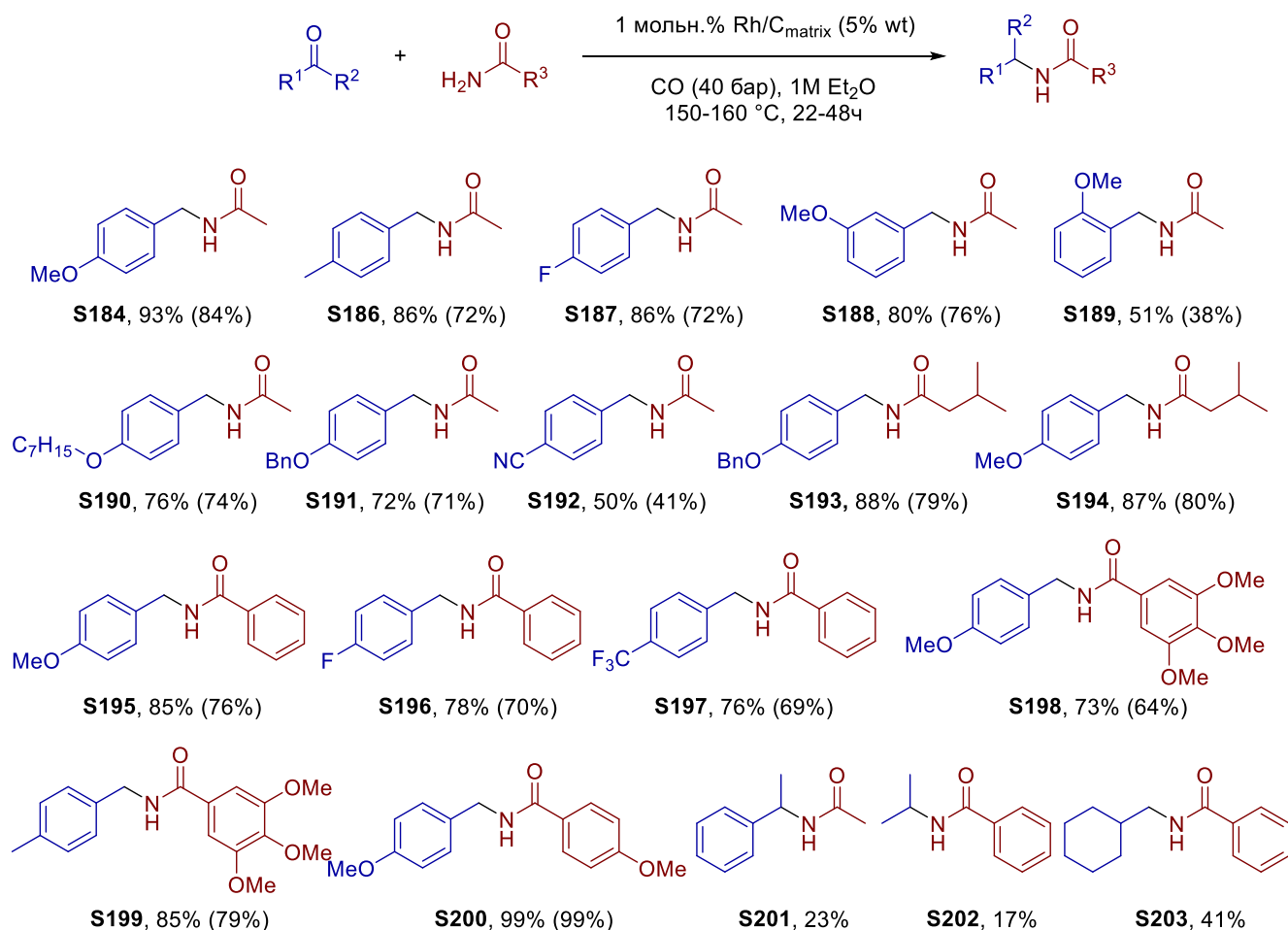


Схема 94. Субстратная специфичность реакции восстановительного амидирования. 0.2 – 0.6 ммоль амида, 1 экв. альдегида, выходы определяли по ЯМР. В скобках приведены выходы после выделения.

Для выяснения причин различной каталитической активности родия на различных подложках мы провели исследование свойств катализаторов стандартными физико-химическими методами. Потенциально, активность катализатора может коррелировать с площадью его поверхности. Однако, ее измерение с помощью адсорбции азота по БЭТ показало, что корреляция отсутствует (Таблица 10). При переходе от углеродной матрицы к углю выход падает более чем в 2 раза, а площадь поверхности почти не меняется. Поэтому можно сделать вывод, что объяснение такой разницы активности лежит в другой плоскости.

Таблица 10. Площадь поверхности катализаторов.

Родиевый катализатор	Площадь поверхности по БЭТ, м ² /г ^a	Выход в условиях Схема 92
Rh на углеродной матрице	1006.8	58%
Rh на углеродной матрице после высушивания в вакууме	1010.3	69%
Rh на угле	951.3	21%
Rh на активированном угле	644.9	18%

^a Сорбция азота при 77 К, ASAP Micromeritics 2020. Перед анализом пробы дегазировали в вакууме при 250 °С.

Затем мы исследовали морфологию этих четырех катализаторов с использованием просвечивающей электронной микроскопии (Рисунок 16).³ В случае родия на углеродной (Рисунок 16 а и b) вне зависимости от предварительного высушивания средний размер частиц составляет 2.0 нм (диапазон 1.5 – 3.0 нм). Морфология подложки не зависит от предобработки. Для родия на угле и на активированном угле размер частиц немного больше, и есть заметные агрегации частиц (Рисунок 16 с и d). Средний размер частиц металла составил 3.0 нм (2.0-4.0) для углеродной подложки и 2.5 нм (1.5 – 3.5 нм) для активированного угля. Морфология подложки для всех проб не имела каких-то заметных особенностей ни в одном случае. Таким образом, принципиальной разницы между этими катализаторами нам обнаружить не удалось.

При этом при исследовании с помощью ТЕМ катализатора после проведения реакции на подложке не было обнаружено родия (Рисунок 17). Это указывает на вымывание родия из состава катализатора в процессе реакции. Для проверки этой гипотезы был проведен эксперимент, аналогичный горячему фильтрованию. Мы завернули порцию катализатора в конвертик из фильтровальной бумаги, после чего поместили его в автоклав с исходными молекулами и

³ Перед измерением пробы осадили на 3 мм покрытой углеродом медной сетке из суспензии в изопропанол. Анализ проводили с использованием просвечивающего электронного микроскопа Hitachi HT7700. Изображение получены в контрастном просвечивающем режиме при напряжении 100 кВ. Автор выражает благодарность д.х.н. Кашину Алексею Сергеевичу (ИОХ РАН) за проведение исследования.

растворителем. Затем автоклав закрыли, заполнили требуемым давлением СО, нагревали 1 час, после чего автоклав вскрыли, извлекли конвертик с катализатором, снова заполнили автоклав монооксидом углерода и продолжили нагревание еще 21 час. Анализ состава реакционной смеси через час и через 21 час однозначно подтверждает протекание вымывания катализатора, так как реакция продолжалась после извлечения конвертика (Схема 95а). Извлеченный конвертик был помещен в другой автоклав с исходными реагентами, но без катализатора, после чего его также заполнили СО и нагревали 21 час. Выход в таких условиях оказался заметно ниже, чем без перемещения катализатора.

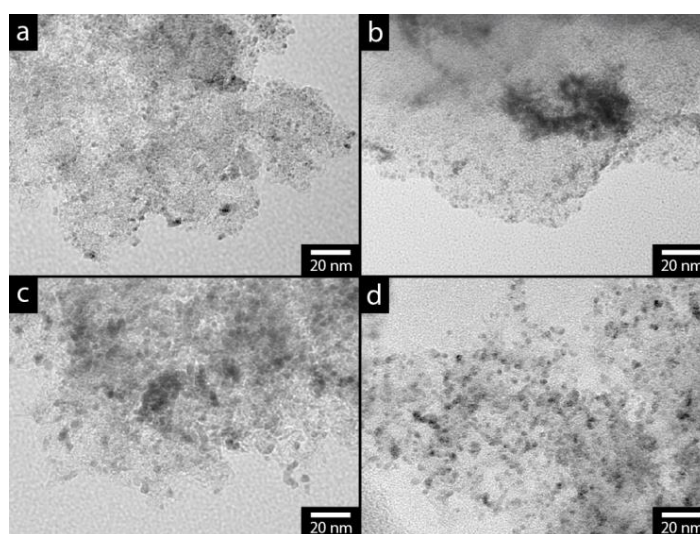


Рисунок 16. ТЕМ – фотографии родия на углеродной матрице (а), родия на углеродной матрице после высушивания в вакууме (b), родия на угле (c), и родия на активированном угле (d).

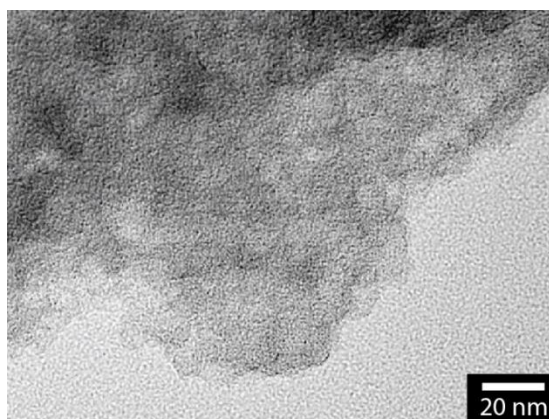
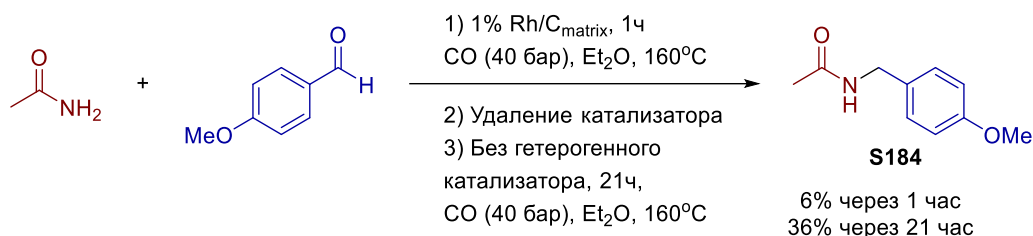


Рисунок 17. ТЕМ – фотография родия на углеродной матрице после проведения каталитической реакции.

Из проведенных экспериментов можно сделать вывод о том, что реакция протекает не гетерогенно, а гомогенно. Преимущество родия на углеродной матрице заключается только в том, что на этой подложке металл наименее прочно связан с углеродом и быстро с него

вымывается, образуя коктейльную каталитическую систему из разнообразных частиц родия, координированных растворителем и реагентами.[2,99] В дальнейшем эти частицы, по-видимому, катализируют реакцию восстановительного присоединения амида без внешнего источника водорода (Схема 96).

а) Реакция после извлечения катализатора



б) Реакция с использованием извлеченного катализатора

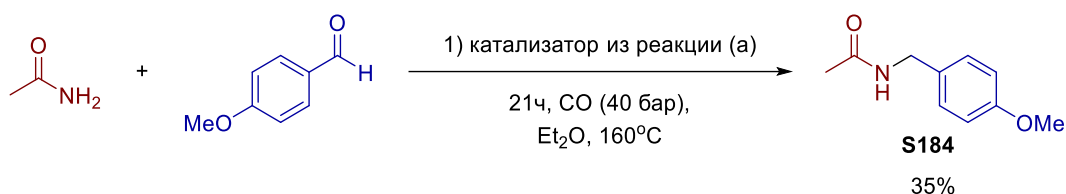


Схема 95. Контрольный эксперимент с вымыванием катализатора.

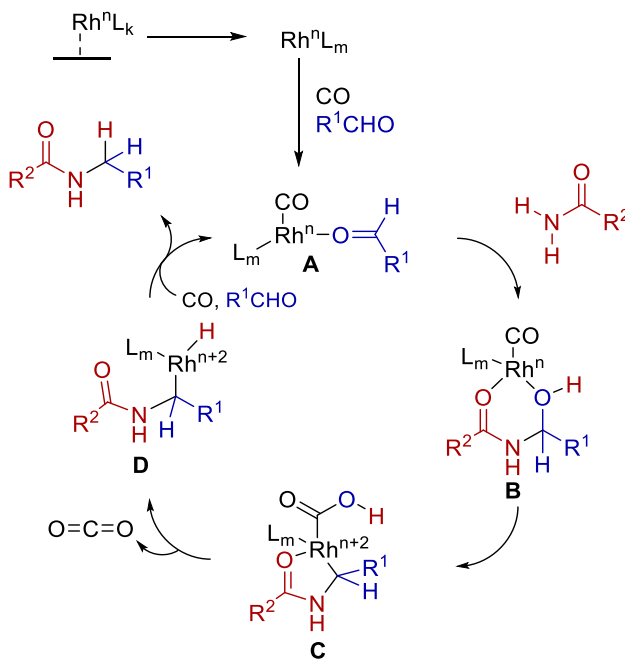


Схема 96. Предполагаемый механизм реакции восстановительного амидирования.

С другой стороны, если сравнивать достигнутый в данной работе результат, генерация каталитически активной частицы из родия на углеродной матрице протекает гораздо эффективнее, чем из ацетата родия: в работе [108] оптимальные условия предполагали загрузку 2 мольных % родия, а в данном случае достаточно 1 мольного процента (Схема 94). Указанный

результат подтверждает использованный в разделе «Повышение доли каталитически активных частиц за счет использования синергетических восстановительных агентов» тезис о том, что реакции восстановительного присоединения ведутся некоторой динамической каталитической системой из множества родиевых частиц с различными лигандами, и при оптимизации условий реакции необходимо целиться именно на создание и поддержание коктейля комплексов родия.

2.3.2. Методы повышения эффективности реакций за счет перехода к более доступным исходным молекулам

В предыдущих разделах диссертации рассматривались либо методы повышения эффективности реакций, связанные с использованием доступных промышленных реагентов (монооксид углерода и газовые смеси на его основе), либо речь шла про активацию катализатора известной реакции (фторидная и йодидная активация разных металлокомплексов и использование синергетических реагентов). Однако можно представить еще один подход: сокращение цепочек синтеза за счет объединения нескольких стадий в одну и переход к более доступным исходным молекулам. В этом плане, так как многие разработанные нами ранее процессы предполагают амин в качестве одного из исходных соединений, мы обратили внимание на нитро-соединения, часто являющиеся прекурсорами для получения аминов.[100] Помимо сокращения глобальной синтетической последовательности на одну стадию, переход к нитроаренам от анилинов дает заметный выигрыш в стабильности исходных молекул: амины легко окисляются на воздухе, а нитро-соединения довольно инертны. В рамках данной концепции мы разработали серию методик синтеза амидов из нитроаренов,[66,111,112] а также новый основанный на использовании пентакарбонильного железа в качестве восстановителя подход к синтезу алкалоидов семейства Вазицинона.[113]

2.3.2.1. Прямой синтез амидов из нитроаренов и карбоновых кислот

Если рассматривать производственную цепочку начиная с нитроарена, классический подход к синтезу амидов выглядит следующим образом (Схема 97). Сначала нужно восстановить нитрогруппу до амина. Для этого используют водород на различных катализаторах или металлы в кислой среде.[114] Как было показано в разделе «Сравнение эффективности применения монооксида углерода и классических восстановителей в восстановительном аминировании», восстановление водородом часто приводит к разрушению имеющихся в молекуле функциональных групп, а использование твердых восстановителей, таких как Fe/HCl, как правило, предполагает большой избыток этого восстановителя и необходимость отделения от продуктов его превращения, что снижает атомную эффективность процесса и усложняет отделение продукта. Кроме того, водород еще необходимо синтезировать из природного сырья. С другой стороны, карбоновую кислоту обычно активируют для более эффективного

взаимодействия с амином. Для этого ее превращают в хлорангидрид или в иное активное производное путем введения стехиометрической добавки (CDI, DCC, HBTU, ...). Этот подход хорошо работает, но наличие стехиометрических реагентов также снижает атомную эффективность, а некоторые из таких добавок являются токсичными, например, HBTU может вызывать анафилаксию. [104]

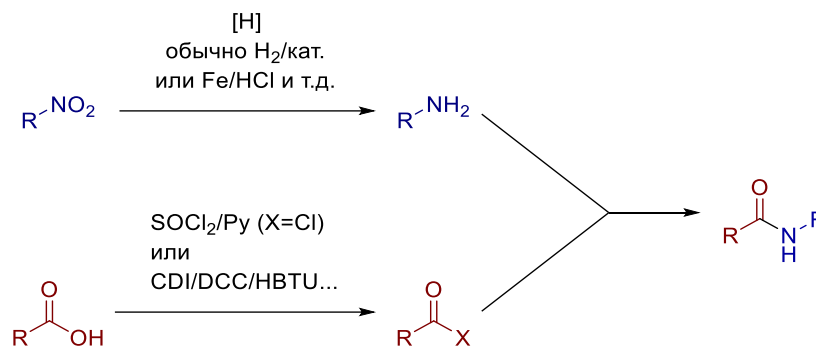
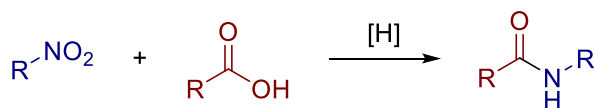


Схема 97. Классический подход к синтезу амидов.

Очевидным решением для того, чтобы избежать этих недостатков, является создание методики прямого взаимодействия нитросоединений с карбоновыми кислотами. Несколько элегантных методов такого типа уже опубликованы (Схема 98) [115–122]



Жидкие или твердые восстановители

5 экв. PhSiH₃ + 2.5 экв. KH₂PO₄ + Фотокатализатор;
 1.5 экв. PPh₃ + 1.5 экв. I₂ + 2 экв. KI + 3 экв. Mn + 3 экв. TMSCl
 4 экв. Fe + 10 экв. RCOOH
 2 экв. N₂H₄ на Pd/ZnO
 2.5 экв. CS₂, 3 экв. DBU, 6 экв. RCOOH
 5 экв. HBPi_n, 5 мольн.% Co(acac)₂

Схема 98. Прямое восстановительное сочетание нитросоединений с карбоновыми кислотами.

Однако все упомянутые протоколы синтеза требуют, как минимум, 2 эквивалента твердого или жидкого восстановителя и/или добавки, что приводит к аналогичным проблемам, связанным с отделением целевого амида от эквивалентных количеств продуктов конверсии восстановителя, что снижает совокупную атомную экономичность реакции.

Известно, что нитроарены могут быть восстановлены до анилинов с использованием СО в качестве восстановителя.[100] С учетом того, что СО является очень селективным и дешевым восстановителем, единственным побочным продуктом при его использовании является СО₂, мы решили применить его в *one-pot* реакции синтеза амидов.

Одним из самых лучших металлов с точки зрения разработки катализаторов восстановительного аминирования без внешнего источника водорода является родий. Поэтому

мы провели скрининг катализаторов на его основе в данном процессе. Было исследовано множество примеров соединений родия в разных степенях окисления от 0 до 3 (Схема 99). Карбонил родия(0) (**Rh6**) оказался малоактивным. Также низкую активность проявили различные кластерные соединения родия с инертными лигандами (**Rh12**, **Rh13**, **Rh14**, **Rh16**). В целом, галогенидные комплексы родия проявили умеренную или низкую каталитическую активность (как хлоридные, так и йодидные) в данном процессе. Наибольших выходов удалось достичь при использовании инденильных и тетрагидрофуоренильных комплексов Rh(I) с алкеновыми или диеновыми лигандами (**Rh7**, **Rh9**, **Rh15**), а также простой ацетат родия.

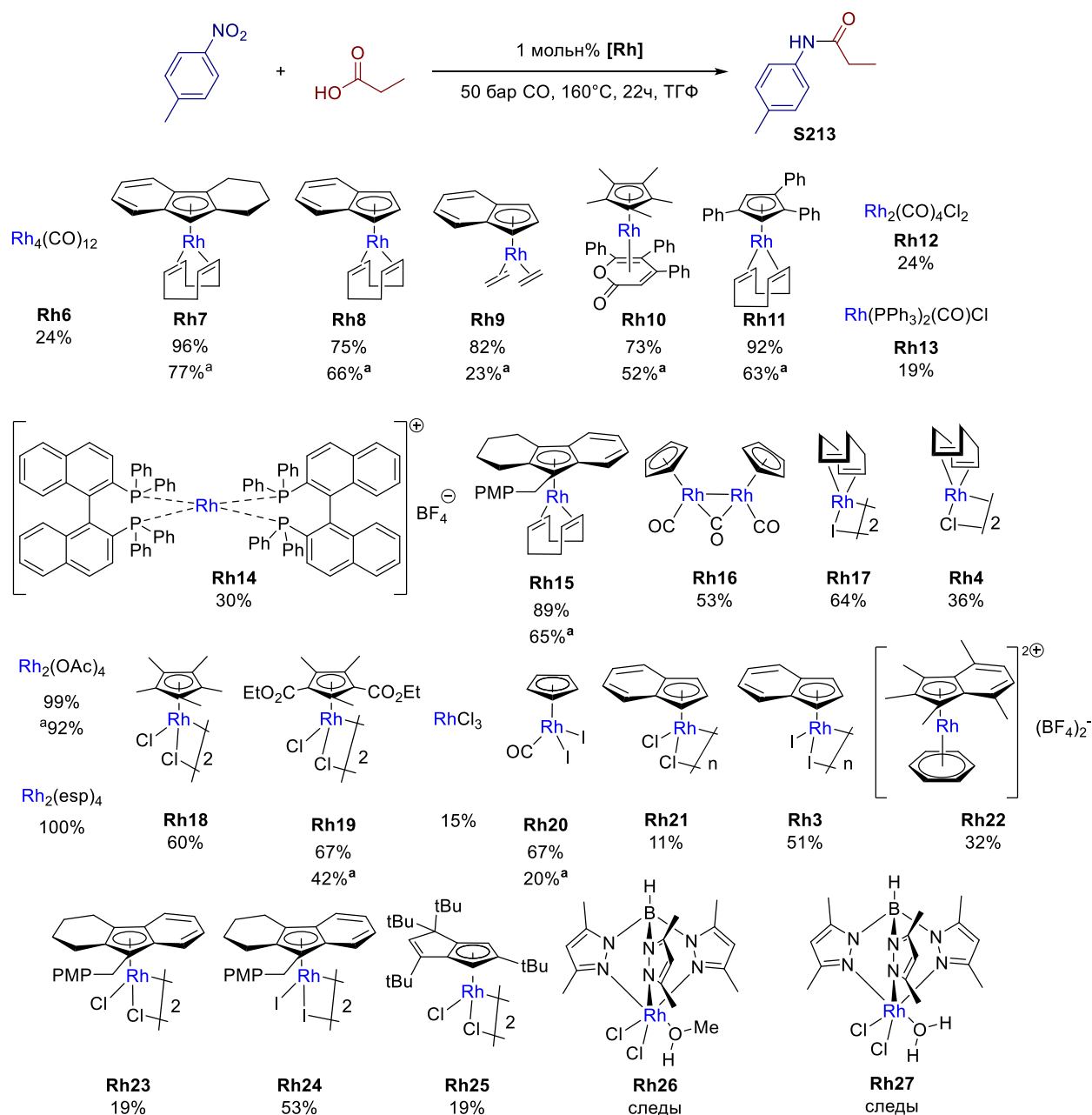


Схема 99. Скрининг комплексов родия в реакции восстановительного амидирования.

При снижении загрузки металла до 0.2 мольных процента самым активным оказался простой родия. Проведенная оптимизация показала, что реакцию оптимальнее всего проводить в ТГФ, при этом давление может быть снижено вплоть до 20 атмосфер без потери эффективности.

Мы показали, что в реакцию вступает широкий диапазон субстратов, содержащих различные функциональные группы, в том числе кратную связь C=C и Ar-Hal (Схема 100). С высокими выходами были получены фармацевтические субстанции парацетамол и пропанил, а также аналоги фенаcetина и ацедобена. Мы показали возможность селективно модифицировать одну нитрогруппу в присутствии другой: при использовании 1.5 эквивалентов кислоты из динитробензола можно получить субстрат **S219**, а в присутствии 10 эквивалентов – бисамид **S220**.

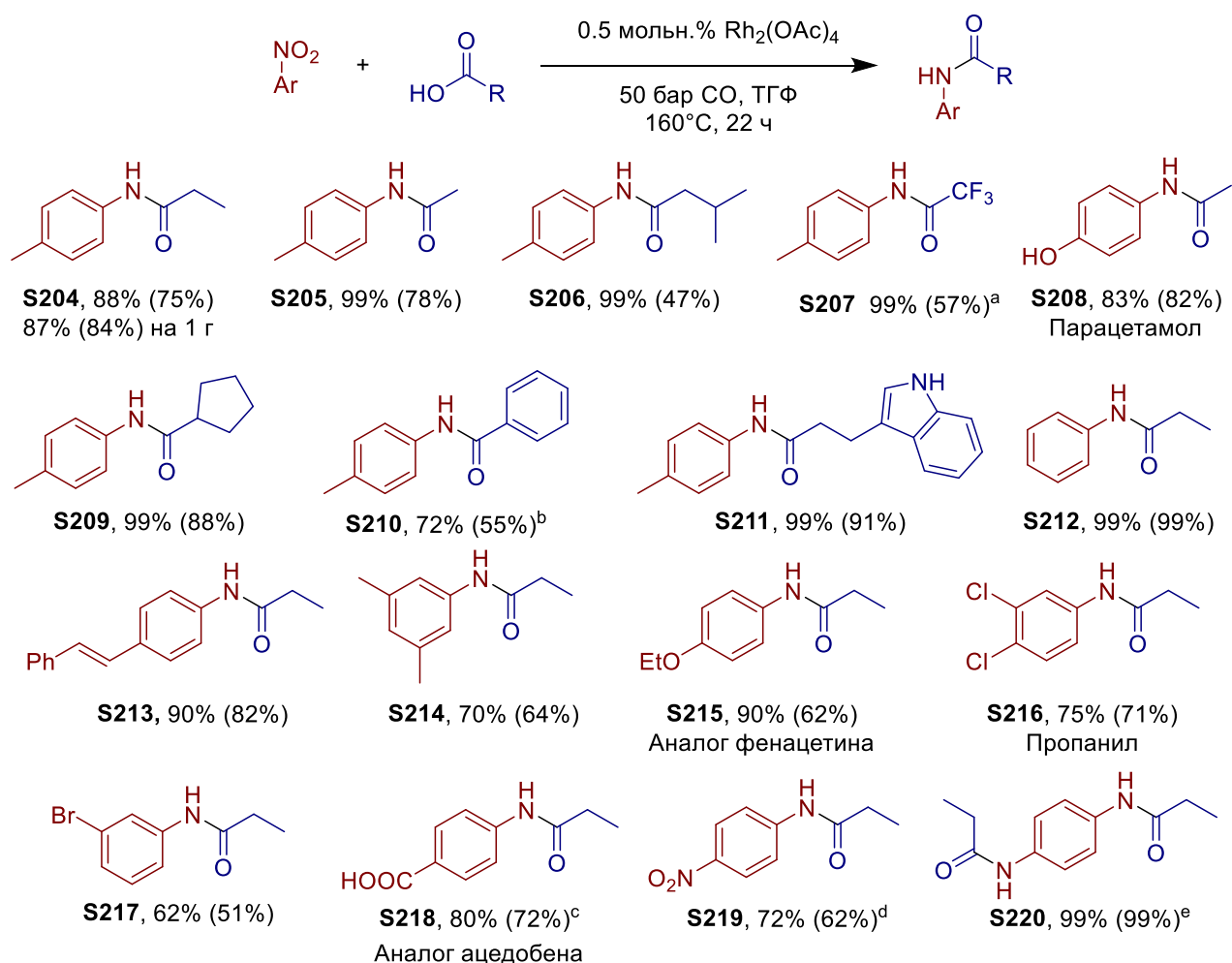


Схема 100. Субстратная специфичность родий-катализируемой реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами. Условия реакции: на 0.3 ммоль, 1 экв. ArNO₂, 3.4 экв. RCOOH, 200 мкл ТГФ, 0.5 мольн.% катализатора, 22 ч. Выходы по ЯМР, в скобках приведены выходы после выделения; ^a Большая разница между выходами после выделения и по ЯМР связана с высокой летучестью продукта; ^b 48 ч; ^c 10 экв. RCOOH; ^d 1.5 экв. RCOOH; ^e 10 экв. RCOOH.

В реакцию вступает широкий набор карбоновых кислот. рКа кислоты не оказывает заметного влияния на выход, в частности, в реакцию вступает как пропионовая, так и трифторуксусная кислоты. Ароматические карбоновые кислоты в целом менее активны, поэтому можно синтезировать аналог ацедобена из п-нитробензойной кислоты и пропионовой кислоты. В этом случае ароматическая кислота не вступает в реакцию. В то же время при увеличенной продолжительности реакции можно получить продукт из бензойной кислоты (**S210**).

В результате нам удалось разработать методику прямого синтеза амидов из нитроаренов и карбоновых кислот, не требующую использования твердых или жидких реагентов, затрудняющих выделение продукта. Однако ключевая проблема этой реакции – использование дорогостоящего родия в качестве катализатора. Поэтому в рамках дальнейшей работы мы решили исследовать рутениевый катализ процесса. Более того, по аналогии с уже описанным ранее (раздел «Использование восстановительного аминирования с использованием конвертерного газа в качестве восстановителя в синтезе фармацевтических субстанций»), мы исследовали возможность работы не с чистым СО, а с конвертерным газом, и применили данную реакцию для синтеза набора фармацевтических субстанций.[66]

Мы провели краткий скрининг источников рутениевых прекатализаторов, которые до этого хорошо зарекомендовали себя в восстановительных процессах с участием СО (Схема 101). Оказалось, что только хлорид рутения оказался малоактивным, что, по-видимому, связано с его неопределенной структурой и большим количеством примесей оксохлоридов. Для дальнейшей работы мы выбрали цимольный комплекс рутения, так как его проще всего очистить перекристаллизацией и точно дозировать.

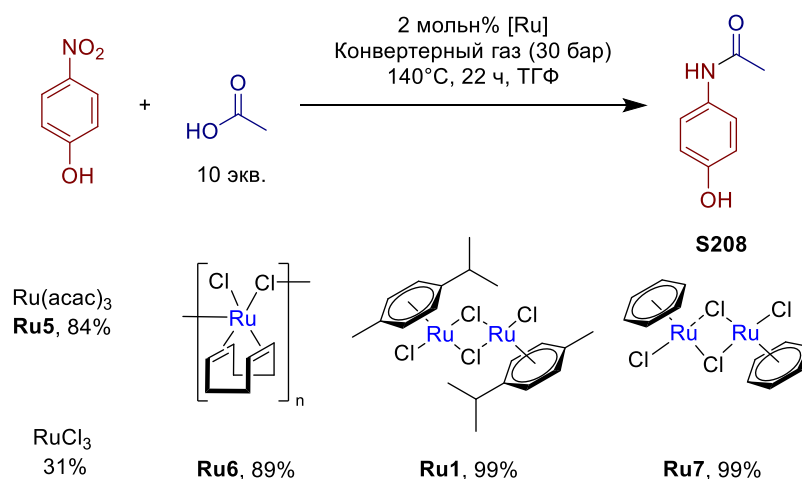


Схема 101. Скрининг источников рутения в реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами.

С использованием данного катализатора и конвертерного газа в качестве восстановителя мы успешно синтезировали серию фармацевтических субстанций, содержащих амидную группу

(Схема 102). Реакция протекает при 30 бар конвертерного газа, оптимальная температура в некоторой степени зависит от субстрата, рабочий диапазон температур от 140 до 180 °С. Способ получения Вориноста был запатентован.[123]

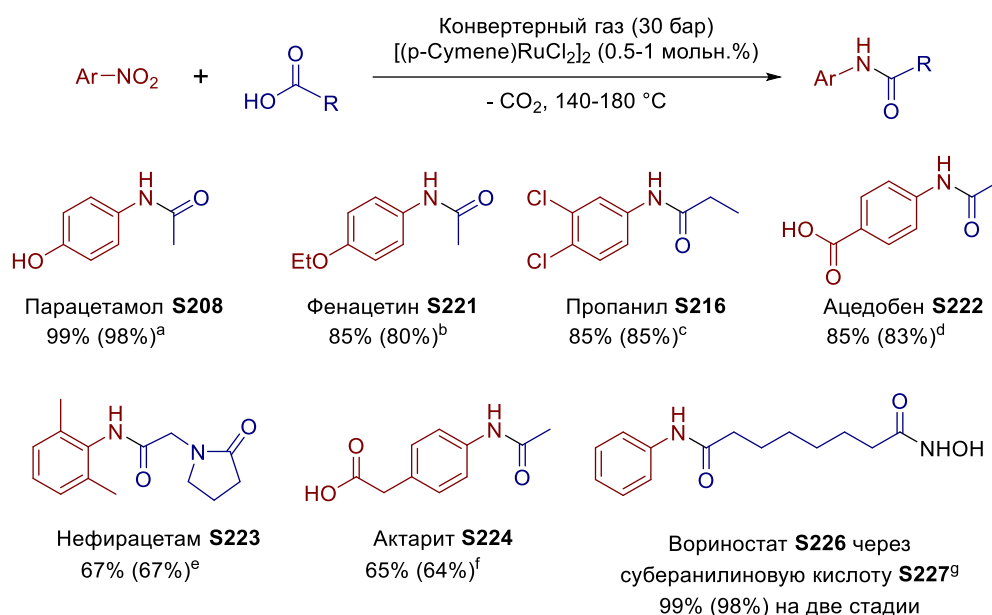


Схема 102. Синтез фармацевтических субстанций рутений-катализируемой реакцией восстановительной конденсации нитроаренов и карбоновых кислот. Условия реакции: ^a 1 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 10 экв. кислоты, 30 бар конвертерного газа, 140 °С, 20 ч; ^b 0.5 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 10 экв. кислоты, 50 бар конвертерного газа, 180 °С, 20 ч; ^c 0.5 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 10 экв. кислоты, 30 бар конвертерного газа, 160 °С, 20 ч; ^d 0.5 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 10 экв. кислоты, 30 бар конвертерного газа, 170 °С, 20 ч; ^e 0.5 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 5 экв. кислоты, 30 бар конвертерного газа, 170 °С, 20 ч; ^f 0.75 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 10 экв. кислоты, 30 бар конвертерного газа, 140 °С, 20 ч; ^g для синтеза **S227**: 0.75 мольн.% [(p-Сумепе)RuCl₂]₂, 1 экв. нитроарена, 5 экв. кислоты, 30 бар конвертерного газа, 170 °С, 20 ч. NHOH группу вводили на следующей стадии.

Таким образом, был разработан рутений-катализируемый вариант реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами, предполагающий использование конвертерного газа в качестве восстановителя. Тем не менее, загрузка рутения в 1-2 мольных процента – это все еще очень много с точки зрения практического применения этих разработок. Другой недостаток – очень большой избыток карбоновой кислоты, необходимый для протекания реакции. Поэтому мы продолжили работу в этом направлении с целью оптимизировать загрузку катализатора.

В данном случае для упрощения эксперимента мы в качестве восстановителя выбрали

чистый монооксид углерода, а не конвертерный газ. Был проведен масштабный скрининг каталитической активности разных комплексов рутения (Схема 103).

Оказалось, что $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ **Ru1**, который классически считался оптимальным катализатором для реакций такого рода,[66] показывает только умеренную эффективность в данной реакции по сравнению с иными катализаторами. Более того, $[(p\text{-Cymene})\text{RuI}_2]_2$ **Ru31** привел к даже более низкому выходу. Этот результат нас удивил, так как ранее в диссертации была однозначно продемонстрирована активирующая роль йодида в восстановительном аминировании.[13,94] Однако, в работах профессора Рагаини было показано, что йодид не сильно влияет на процесс восстановления нитрогруппы в присутствии CO, что сходится с полученными здесь данными.[124]

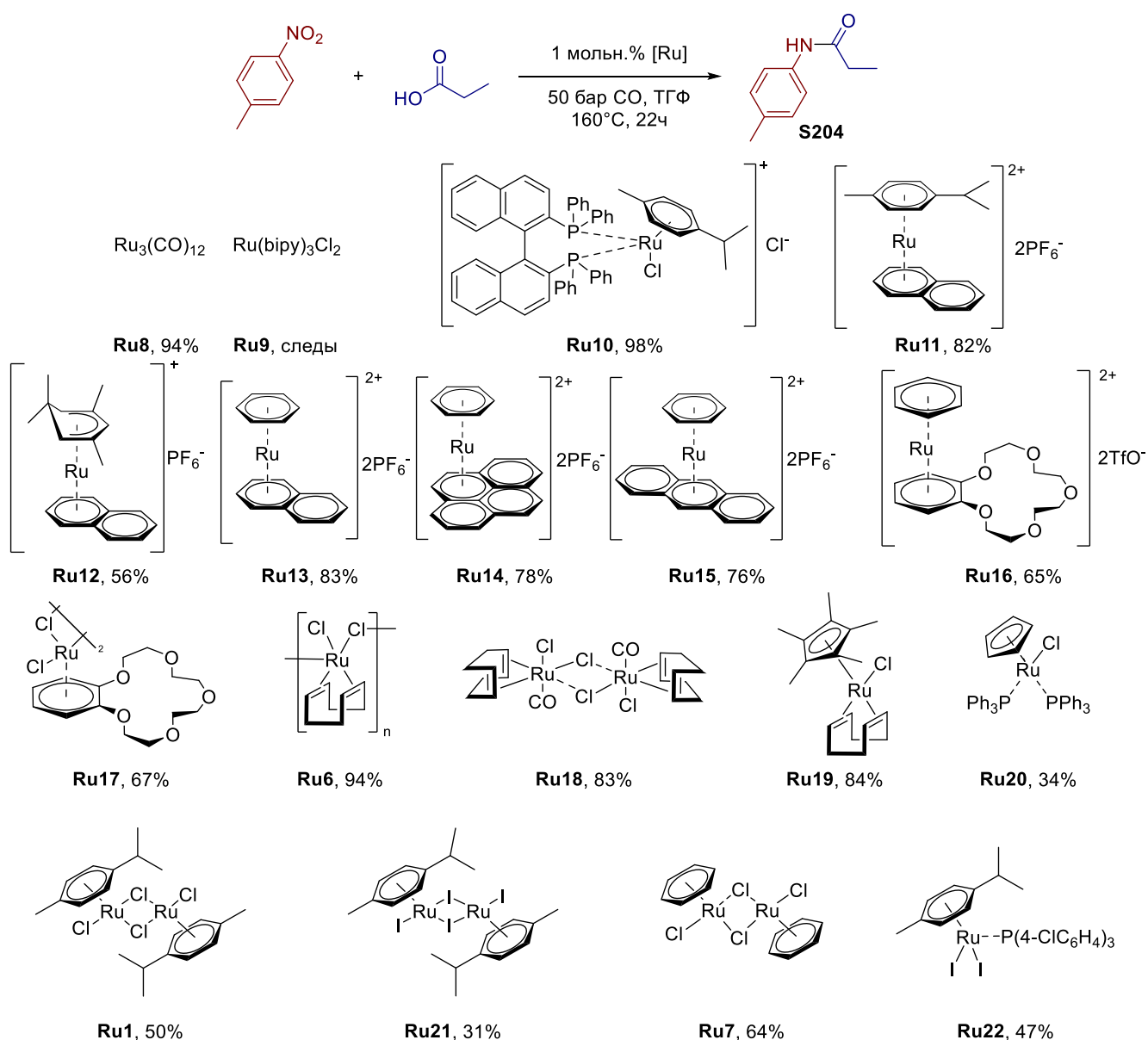


Схема 103. Расширенный скрининг рутениевых катализаторов в реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами.

Нейтральные ареновые рутениевые комплексы с галогенидными или фосфиновыми лигандами продемонстрировали умеренную или низкую эффективность в катализе (**Ru17**, **Ru1**, **Ru21**, **Ru7**, **Ru22**). Циклопентадиенильный комплекс **Ru20** также почти неактивен. Однако, переход от аренового к диеновому лиганду (**Ru6**, **Ru18**, **Ru19**) заметно увеличил выход реакции. Кроме того, было показано, что катионные комплексы в целом проявляют повышенную активность по сравнению с нейтральными. Например, **Ru10** ведет реакцию с практически количественным выходом, тогда как **Ru22** заметно менее активен. Различные сэндвичевые дикатионные комплексы (**Ru11**, **Ru13** – **Ru16**) также проявили достаточно высокую активность. При этом комплекс **Ru9** с тремя бипиридиновыми лигандами оказался полностью неактивным, по-видимому, из-за очень сильного связывания лиганда с металлом, что мешает субстрату координироваться по реакционному центру. При этом наибольшую активность проявил простой $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ **Ru8** без каких-либо добавок или лигандов, что в целом соответствует ранним сообщениям Рагаини и Ценини о том, что данный катализатор активен в восстановлении нитрогруппы с помощью CO.[125–127]

Далее мы проверили возможность снизить загрузку катализатора в данной реакции (Таблица а66). При том, что **Ru8**, **Ru10**, **Ru13** и **Ru6** проявляли сопоставимую активность при загрузке рутения в 1 мольн.%, на уровне 500 ppm простой и коммерчески доступный $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ **Ru8** проявил наибольшую активность (Схема 104). Поэтому дальнейшие исследования проводили именно с его участием.

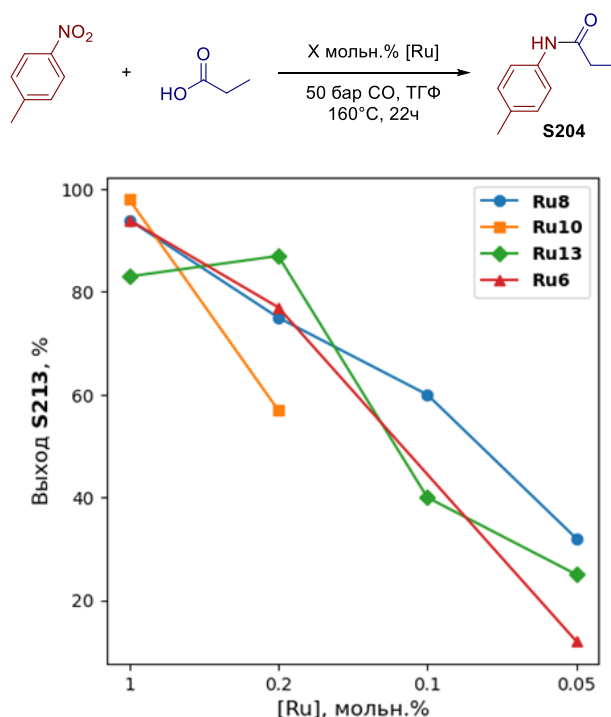


Схема 104. Снижение загрузки рутения в реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами.

Скрининг растворителей показал, что реакция лучше всего протекает в таких растворителях, как ТГФ, Et₂O, ацетон, EtOH, вода, tBuOH (Схема 105, Таблица а67). В качестве оптимального выбрали ТГФ, так как он достаточно инертен и не приводит к протеканию побочных реакций (таких, как восстановительное аминирование промежуточно образующегося анилина с ацетоном). Добавки малых количеств воды к реакции привели к заметному увеличению выхода, хотя проведение реакции в чистой воде, напротив, немного снижает выход процесса (Схема 105, Таблица а72). Дальнейшая оптимизация позволила снизить загрузку катализатора до 16 ppm и достичь TON 44400 (Таблица а70), а также были найдены условия, не требующие добавления большого избытка кислоты (Схема 105, Таблица а69).

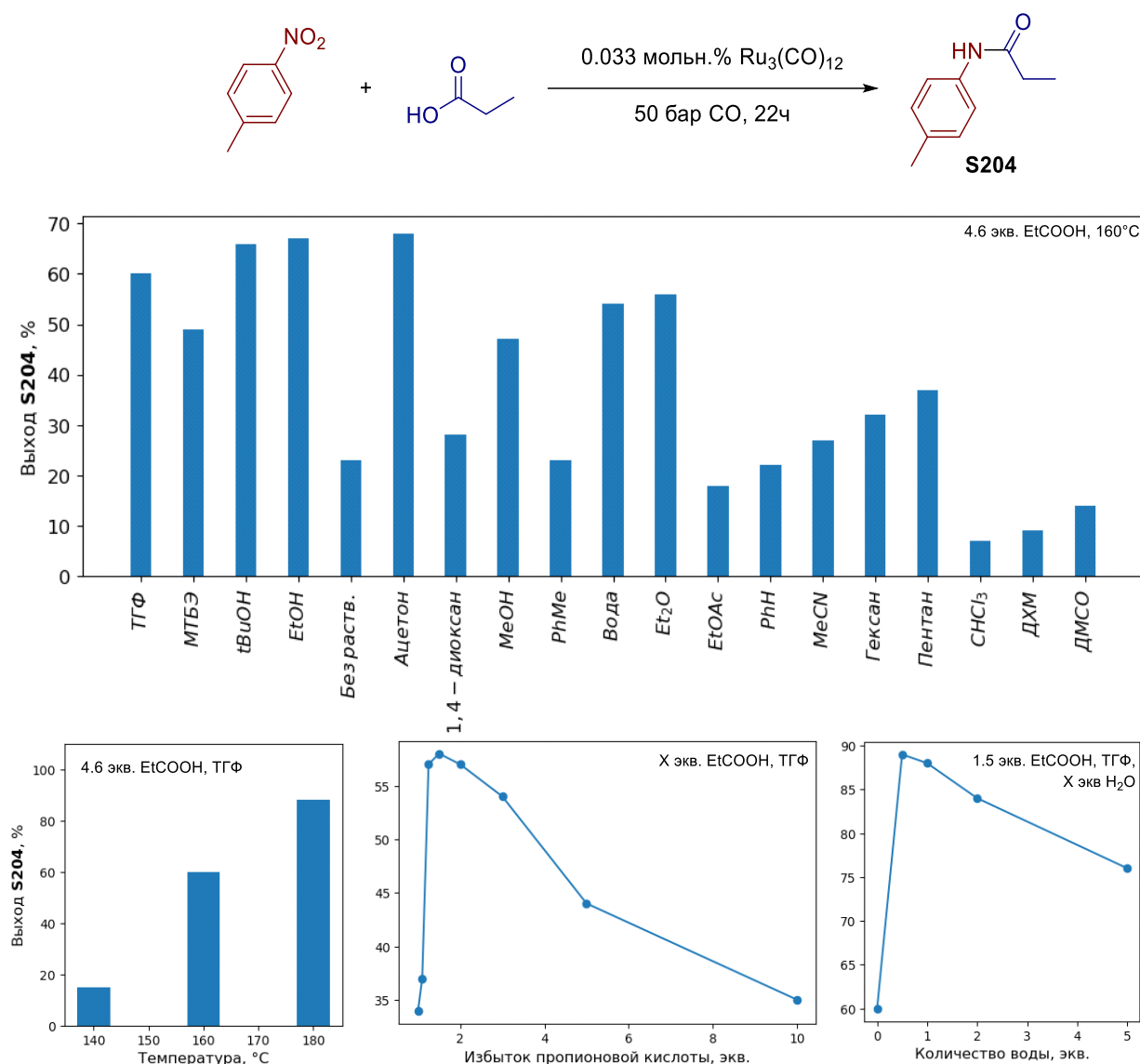


Схема 105. Избранные результаты оптимизации реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами.

Найдя оптимальные условия, мы перешли к исследованию применимого диапазона

субстратов (Схема 106). В первую очередь был выполнен перебор различных нитроаренов. В реакцию вступают субстраты как с донорными заместителями. Арилгалогениды Ar-Hal (**S230**, **S231**, **S217**, **S216**) сохраняются в условиях реакции, хотя, как было показано в разделе «Сравнение эффективности применения монооксида углерода и классических восстановителей в восстановительном аминировании», такие группы могут разлагаться в присутствии стандартных восстановителей.[71,72]

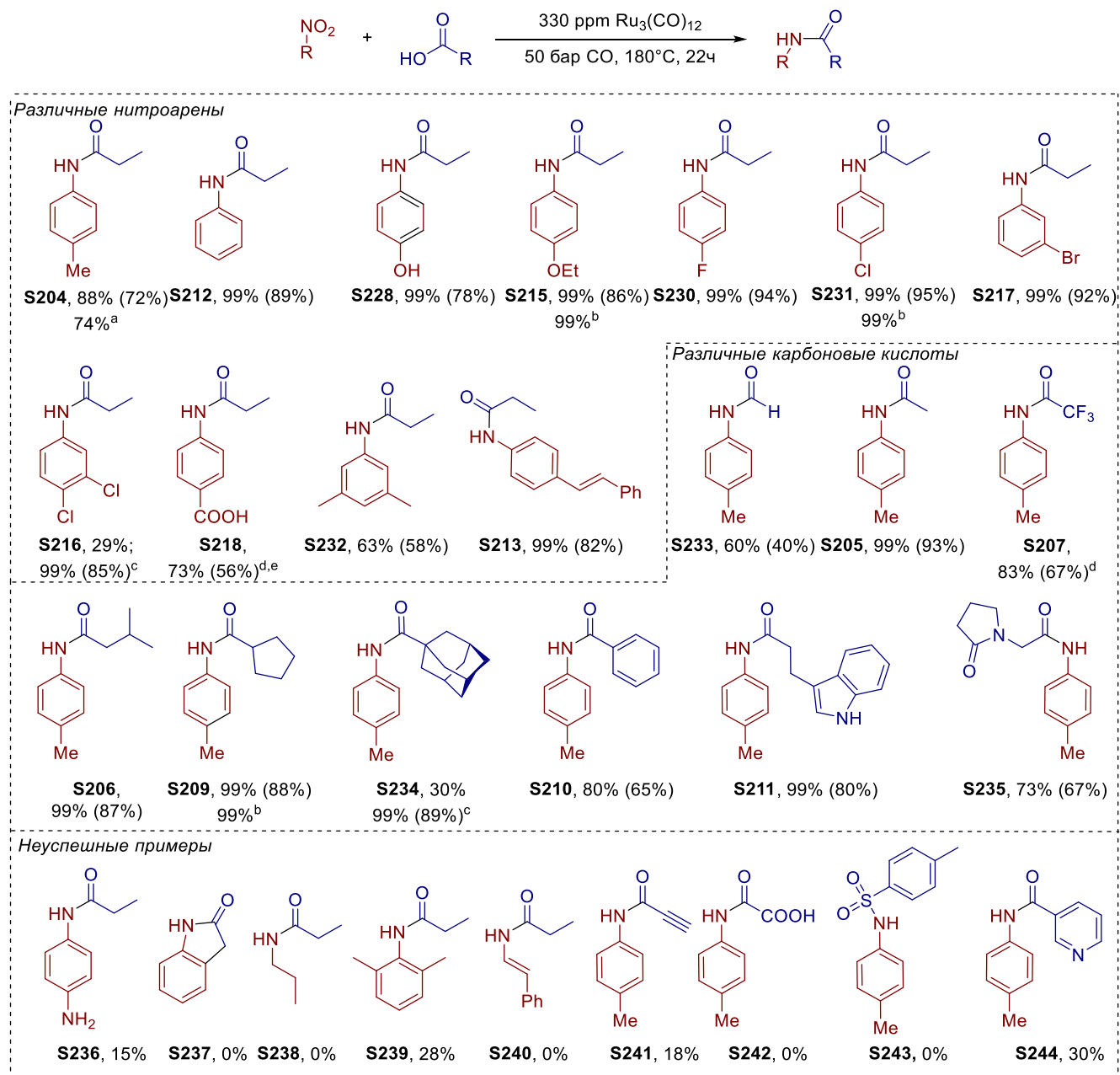


Схема 106 Субстратная специфичность рутений-катализируемой реакции восстановительной конденсации аминов с карбонильными соединениями. Выходы по ЯМР или ГХ. Выходы после выделения приведены в скобках ^a 16 ppm катализатора, 96 часов; ^b 80 ppm катализатора, 96 часов; ^c Добавлен 1 экв. воды; ^d 3 Использовали 3 экв. кислоты; ^e 160°C.

Даже двойная связь $C=C$ (**S213**) сохраняется в условиях реакции, несмотря на высокую температуру процесса. Алифатические карбоновые кислоты могут быть введены в реакцию в присутствии ароматической кислоты (**S218**). В случае, если в стандартных условиях реакция проходит с низкой конверсией, выход может быть увеличен путем добавки воды. Так, 3,4-дихлорнитробензол (субстрат **S216**) оказался довольно инертным, но при добавлении 1 эквивалента воды позволило заметно повысить скорость процесса и достигнуть 99% выход.

В реакцию вступают различные карбоновые кислоты, включая муравьиную (**S233**). В случае стерически загруженных субстратов, таких как адамантилкарбоновая кислота, потребовалась добавка воды (**S234**). Ароматические карбоновые кислоты тоже активны в этом превращении (**S210**). В условиях реакции сохраняются различные гетероциклические фрагменты (**S211**).

Аналогично другим методам, и у разработанного протокола существует ряд ограничений. 4-нитроанилин реагирует с низким выходом из-за побочного ацилирования аминогруппы в условиях реакции (**S236**). Внутримолекулярное амидирование также не было успешным (**S237**) из-за низкой эффективности циклизации – основным продуктом реакции был соответствующий амин. Нитроалканы не удалось ввести в реакцию (**S238**). В случае нитростирола была отмечена 100% конверсия в сложную смесь продуктов. Пропаргиловая кислота конденсировалась с нитротолуолом с выходом 18%, однако все остальное превратилось в сложную смесь продуктов. Щавелевая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота и никотиновая кислота оказались малоактивными. В случае последней выход составил 30%, по-видимому, из-за координирующей способности пиридина. 2,6-диметилнитробензол (**S239**) реагировал с выходом и конверсией в 28% без воды, а также с выходом 28% и конверсией 89% в присутствии воды, что связано с высокой стерической нагрузкой субстрата.

Обобщенное сравнение разработанных в данной диссертации методик и уже опубликованных ранее подходов приведено ниже (Таблица 11). Известны четыре протокола, не требующие использования благородных металлов.[115,117,121,122] Эти реакции очень просты в работе и доступны в лаборатории, так как не требуют никаких особых условий. В качестве восстановителей использованы металлический марганец, железо, CS_2 или $HBrin$. Тем не менее, в силу необходимости использования больших избытков реагентов, RME этих процессов очень низок даже если не учитывать в расчетах растворитель. Недавно опубликованный протокол реакции, предполагающий облучение светом,[116] характеризуется прекрасной субстратной специфичностью (насколько нам известно, это единственная методика, позволяющая использовать нитроалканы в реакции такого типа). Однако, в общем случае такой подход требует 1% иридиевого катализатора и характеризуется низким RME с образованием большого количества твердых отходов в результате реакции. Кроме того, для него характерна классическая

проблема фотоопосредованных реакций – проблема масштабирования. При увеличении загрузки реагентов падает выход. Описанные ранее в данном разделе методики с использованием СО или конвертерного газа в качестве восстановителя требовали использования большого избытка кислоты и 1-2 мольного процента родия или рутения, однако, несмотря на эти недостатки, RME реакций достигает 31%. Существует очень хороший палладий-катализируемый протокол с использованием гидразина в качестве восстановителя,[120] однако его недостатком является токсичность гидразина и необходимость дальнейшей обработки для отделения от него. Наконец, RME катализируемой карбонилем рутения восстановительной конденсации достигает 78%, может применяться без растворителя, легко масштабируется, и, на наш взгляд, является оптимальным подходом при внедрении в производство.

Таблица 11. Обобщенное сравнение описанных на настоящий момент методов восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами.

Условия	RME ^a без учета растворителя	RME ^a с учетом растворителя	Ссылка
4 экв. Fe + 10 экв. RCOOH	7%	7%	[115]
1.5 экв. PPh ₃ + 1.5 экв. I ₂ + 2 экв. KI + 3 экв. Mn + 3 экв. TMSCl	8% (10% при масштабировании)	3%	[117]
2.5 экв. CS ₂ , 3 экв. ДБУ, 6.3 экв. RCOOH	11%	11%	[121]
5% Co, 5 экв. HBPin, 1.2 экв. RCOOH	15%	11%	[122]
1% Ir 5 экв. PhSiH ₃ + 2.5 экв. KH ₂ PO ₄ + фотокатализатор	19% (15% при масштабировании)	0.9% (1.3% при масштабировании)	[116]
2% Ru, 10 экв. RCOOH, CO	21%	9%	Данная работа, [66]
1% Rh, 3.4 экв. RCOOH, CO	31%	18%	Данная работа, [112]
0.1% Pd/ZnO, 2 экв. N ₂ H ₄ , 1.2 экв. RCOOH	41%	10%	[120]
0.1% Ru 1-1.5 экв. RCOOH, CO	78% (78% при масштабировании)	40% (78% при масштабировании)	Данная работа, [111]

^aRME рассчитывали путем деления массы продукта на массу реагентов с учетом и без учета растворителя для оптимизационного субстрата в каждой статье и (при наличии) для эксперимента с масштабированием. [76]

Наконец, для исследования механизма данной несомненно важной реакции мы провели исследование кинетики процесса. Во-первых, мы измерили профиль реакции. Так как следующей целью стало измерение порядка реакции по реагентам и катализатору, мы разбавили реакционную смесь и использовали большой избыток пропионовой кислоты (Схема 107, Таблица а73). Показано, что в течение первых 5 часов концентрация 4-толуидина постепенно растет и

достигает стационарной концентрации в 12-14%. Начиная с данного момента концентрация продукта растет практически линейно.

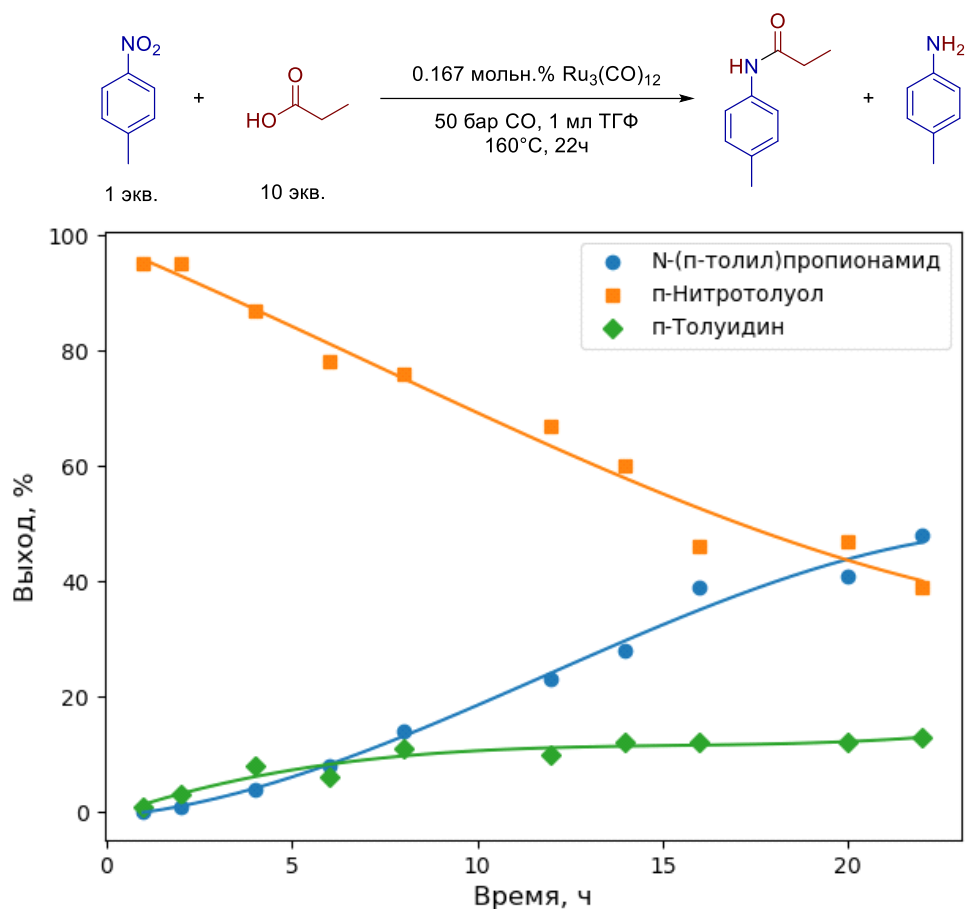


Схема 107. Профиль реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами. Численные данные – Таблица а73.

Основываясь на этих данных, мы решили использовать метод начальных скоростей для определения порядков по реагентам. Тем не менее, мы проводили измерения в течение 8-14 часов (в течение этого времени выход не превышает 50%). Согласно классической теории при измерении порядков методом начальных скоростей конверсия не должна превышать 10%. Однако, в нашем случае в силу невозможности *in situ* мониторинга, при измерении скоростей реакции мы останавливали через заданной время процесс, вскрывали автоклав и определяли состав смеси. Это приводит к ощутимым погрешностям на малых конверсиях. Поэтому для повышения надежности мы проводили измерения выходов и конверсий в диапазоне 10-50%. Эти измерения показывают общие закономерности протекания всего процесса, которые позволяют сделать выводы о его механизме.

В первую очередь оценили порядок по катализатору. Согласно стандартным кинетическим уравнениям начальную скорость реакции можно оценить как наклон линеаризованной

кинетической кривой. А для определения порядка по реагенту нужно иметь зависимость скорости реакции от начальной концентрации субстрата. Концентрацию $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ варьировали путем изменения его загрузки в присутствии стандартного количества (0.29 ммоль) нитротолуола и в присутствии 10-кратного избытка пропионовой кислоты (Рисунок 18а, Таблица а74). Зависимость полученных скоростей реакции от начальной концентрации рутения линейризуется с высоким коэффициентом детерминации, что указывает на первый порядок реакции по катализатору (Рисунок 18б).

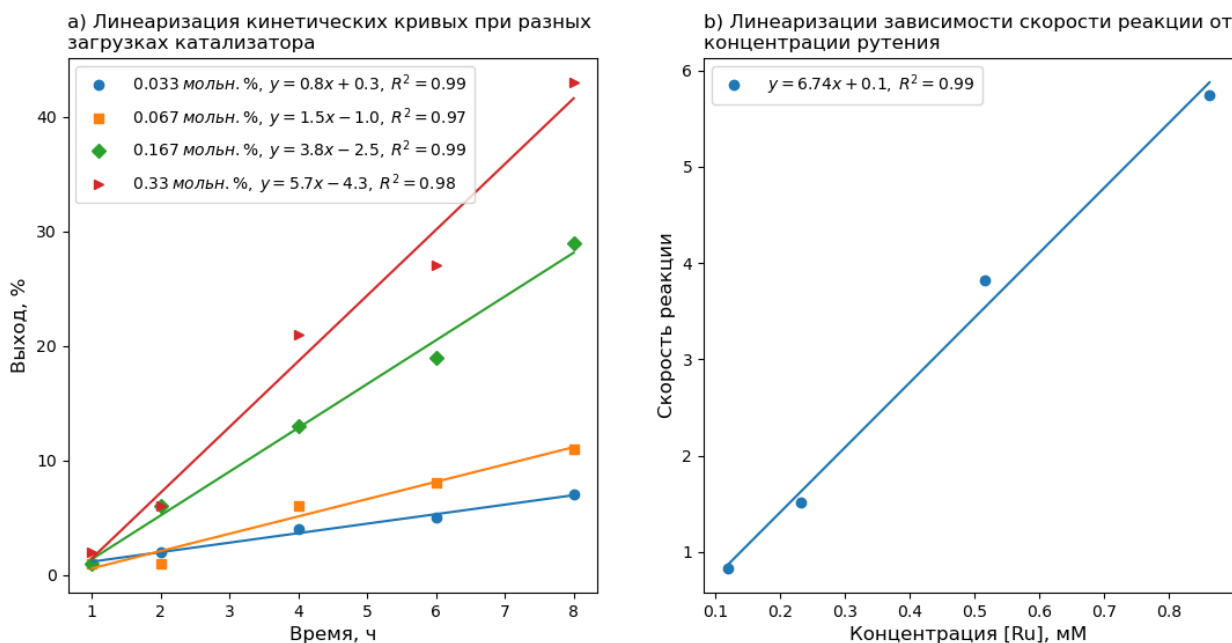


Рисунок 18. Определение порядка реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами по катализатору. Численные данные и условия реакции - Таблица а74

На следующем этапе мы перешли к определению порядка по нитротолуолу. Проблема данной реакции заключается в ее многостадийности: у нее есть четко выраженный индукционный период в, приблизительно, 5 часов (Схема 107). После него выход почти линейно зависит от времени, что указывает на нулевой порядок по нитроарену после завершения индукционного периода. Тем не менее, этот вывод явно абсурден в силу того, что скорость восстановления не будет зависеть от концентрации субстрата, но имеет первый порядок по катализатору.

Поэтому мы решили определить скорость реакции за 8 часов (уже после завершения индукционного периода), чтобы получить наблюдаемый порядок по нитроарену, который мог бы указать на те или иные особенности механизма реакции.

В первую очередь для оценки начальных скоростей мы провели реакции в течение 8 часов с использованием 0.5, 1, 2 и 3 эквивалентов нитроарена в присутствии большого избытка

карбоновой кислоты и одинаковой загрузки катализатора (Таблица а75, Рисунок 19а). Кинетические кривые были линейаризованы, зависимость скорости реакции от концентрации в логарифмических координатах имеет наклон 0.58 (Рисунок 19b). Таким образом, наблюдаемый порядок по нитроарену при указанной постановке эксперимента в течение 8 часов составляет 0.58.

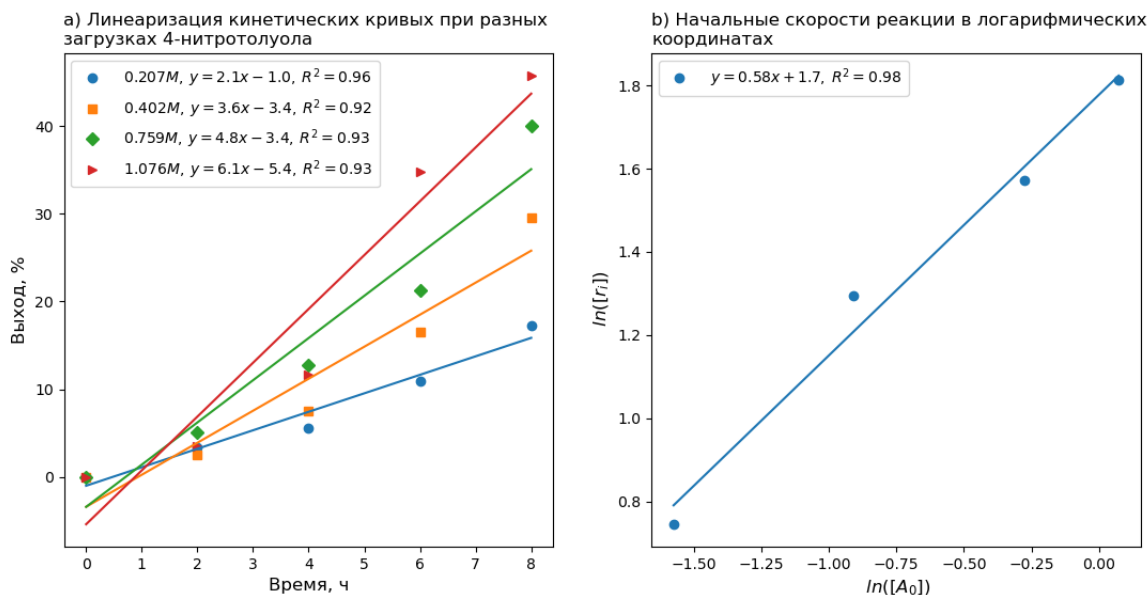


Рисунок 19. Определение порядка реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами по нитроарену. Численные данные и условия реакции - Таблица а75.

Обычно истинный порядок 0.5 указывает на некоторый комплексный механизм, в котором одна нерекционноспособная частица превращается в две реакционноспособных или наоборот.[128] Такой механизм сложно себе представить в данном случае – он скорее характерен для цепных радикальных реакций. Поэтому мы перепроверили данные измерения с использованием иного подхода к изменению концентрации нитроарена. Начальные скорости реакции были измерены для одного и того же соотношения реагентов (1 экв. нитроарена, 0.167 мольн.% $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, 10 экв. RCOOH), но в присутствии различного количества ТГФ в качестве растворителя (200, 400, 600 и 1000 мкл). У данного подхода есть очевидный недостаток, что вместе с изменением концентрации нитротолуола изменяются концентрации всех остальных реагентов, однако с учетом их большого избытка и остальных допущений, используемых в данном исследовании, мы решили пренебречь этим фактором. С другой стороны, такой подход позволяет сохранить постоянным соотношение субстрат/катализатор.

В указанных условиях мы зафиксировали выход реакции в зависимости от времени в течение 22 часов с шагом в 2 часа (Таблица а76). Эти измерения позволяют нам формально посчитать наблюдаемый порядок по нитротолуолу в каждый момент времени. Для примера, если учитывать профиль реакции в течение 22 часов, порядок реакции составит ровно 0.5 (Рисунок 20). Данные

за 8 часов дают значение в 0.69, что довольно близко к полученному ранее при измерении загрузки нитротолуола порядку 0.58, однако указывает на изменение этой величины в процессе реакции.

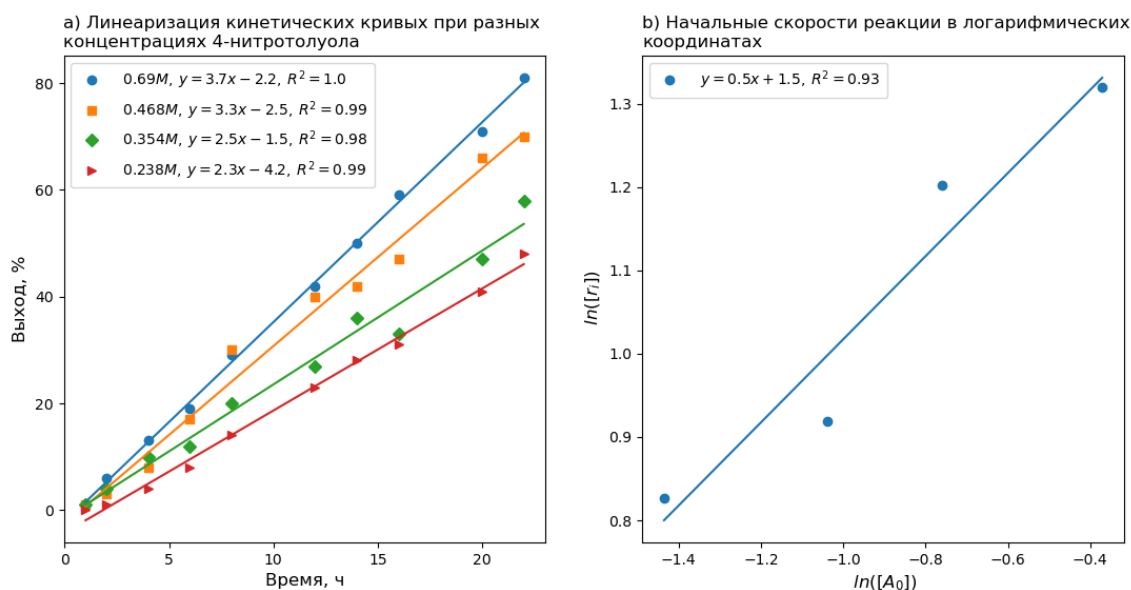


Рисунок 20. Определение порядка реакции восстановительной конденсации по нитроарену при проведении измерения в течение 22 часов. Численные данные и условия реакции - Таблица а76

В целом, зависимость наблюдаемого порядка по нитротолуолу от времени измерения показана ниже (Рисунок 21). В начале реакции виден первый порядок, затем он снижается до 0.5 и выходит на плато начиная с 14 часов.

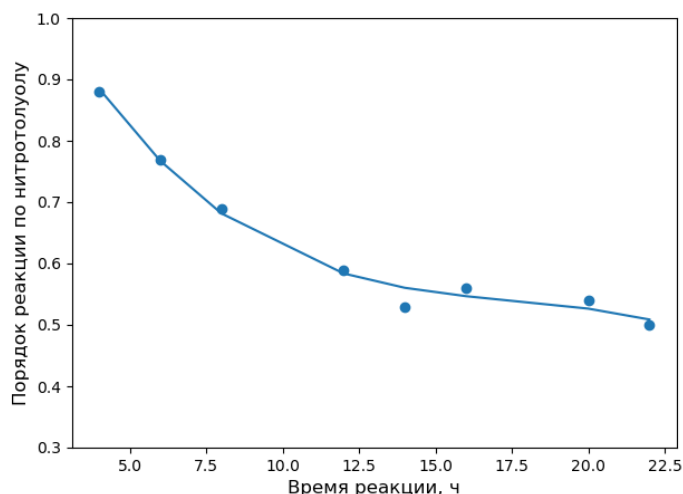


Рисунок 21. Зависимость наблюдаемого порядка реакции восстановительной конденсации по нитротолуолу от времени.

Таким образом, исследуемый процесс можно обозначить как реакция смешанного порядка,[129] в которой смена скорость-определяющей стадии происходит в районе конверсии 50%. На начальном этапе скорость-определяющая стадия имеет первый порядок по нитроарену,

а на конечном – нулевой. Такое поведение можно объяснить участием воды в ней стадии. Во время индукционного периода расходуется вода, исходно присутствовавшая в системе (при этом наблюдается первый порядок по нитроарену). А затем скорость реакции начинает определяться скоростью образования воды в системе, поэтому процесс становится нулевого порядка по нитроарену.

Наличие наблюдаемого ненулевого порядка по нитроарену дает возможность провести исследование констант Гаммета. Для количественной характеристики влияния заместителей мы рассчитали k_{rel} (относительные константы скорости реакции) для реакции субстратов с разными заместителями в пара-положении. Предполагая, что реакция характеризуется порядком 0.5 по нитроарену и этот порядок одинаков для разных субстратов применимы следующие выкладки.

Общее уравнение для реакции n -ного порядка:

$$\frac{1}{[X]^{n-1}} - \frac{1}{[X_0]^{n-1}} = (n-1)kt$$

Для порядка 0.5 оно превращается в:

$$\sqrt{[X]} - \sqrt{[X_0]} = k_x t$$

$$\sqrt{[H]} - \sqrt{[H_0]} = k_y t$$

Где $[X]$ и $[X_0]$ – это концентрации замещенного субстрата в момент времени t и начальный момент, $[H]$ и $[H_0]$ – аналогично для незамещенного субстрата, k_x и k_H – константы скорости реакций. Отсюда следует выражение для определения k_{rel} :

$$\frac{\sqrt{[X]} - \sqrt{[X_0]}}{\sqrt{[H]} - \sqrt{[H_0]}} = \frac{k_x}{k_H} = k_{rel}$$

$$\sqrt{[X]} = k_{rel} (\sqrt{[H]} - \sqrt{[H_0]}) + \sqrt{[X_0]}$$

Таким образом, k_{rel} можно определить по наклону линеаризованной зависимости концентрации замещенного субстрата от незамещенного в степенных координатах в течение определенного временного диапазона.

Для этого мы исследовали реакционную способность нитроаренов с различными заместителями в пара-положении к нитрогруппе в рамках конкурентных экспериментов. Численные данные приведены в экспериментальной части (Таблица 12, Таблица а77).

Эти эксперименты продемонстрировали, что субстраты с электрон-акцепторными заместителями, реагировали быстрее, чем субстраты электрон-донорными заместителями. Еще один отмеченный нами факт – это то, что для субстратов с электрон-акцепторными заместителями высока скорость восстановления до соответствующего анилина, однако, образующийся амин медленно реагирует с пропионовой кислотой. В таких случаях за первые 6 часов достигались очень высокие конверсии при низких выходах. Для учета этой особенности

мы рассчитали 2 типа относительных скоростей: $k_{rel}^{conv.}$. Учитывает соотношение конверсий, а k_{rel}^{yield} - выходов. Для электрон-избыточных субстратов они совпадают, а для электрон-недостаточных заметно отличаются.

Таблица 12. Конкурентные эксперименты для определения исследования по Гаммету.

0.067 мольн.% $Ru_3(CO)_{12}$
50 бар CO, 100 мкл ТГФ
180°C, x ч

Время, ч	X = Me		X = OH		X = COOH ^b		X = CH=CHPh ^b		X = NO ₂ ^b	
	Замещенный субстрат	М	Замещенный субстрат	М	Замещенный субстрат	М	Замещенный субстрат	М	Замещенный субстрат	М
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	17	18	3	11	6 (14)	6	12 (15)	12	5 (22)	3
	15	19	4	16	9 (17)	6	17 (21)	33		
4	30	42	7	19	19 (30)	13	39 (39)	37	17 (61)	7
	29	44	8	26	23 (47)	13	52 (54)	44		
6	44	58	12	30	30 (56)	24	60 (82)	66	21 (82)	8
	68	92	11	29	33 (49)	21	52 (99)	90	26 (84)	1 3

1 экв. = 0.145 ммоль.

^a М – выход модельного субстрата (нитробензол)

^b В скобках приведена конверсия. Если не приведена, то выход = конверсия

Полученные значения k_{rel} приведены в таблице ниже (Таблица 13). Как известно, уравнение Гаммета имеет вид

$$\log k_{rel} = \sigma \rho$$

Где σ - это константа, характеризующая заместитель, а ρ – реакцию. Существует несколько типов σ , которые оптимизированы для оценки влияния заместителей.[130] Например, корреляция логарифма k_{rel} с σ^+ указывает на то, что в субстрате в процессе реакции увеличивается положительный заряд, сопряженный с заместителем в пара-положении. В свою очередь корреляция с σ^- указывает на вовлечение аниона в скорость-определяющую стадию. А классическое значение σ характеризует некоторую обобщенную корреляцию. Эти параметры также указаны в таблице. Получившиеся корреляции относительных констант скоростей со значениями σ приведены ниже (Рисунок 22).

Таблица 13. Относительные константы скорости и константы Гаммета.

Функциональная группа (X)	σ_p	σ_p^+	σ_p^-	k_{rel}^{yield}	$k_{rel}^{conv.}$	$\log(k_{rel}^{yield})$	$\log(k_{rel}^{conv.})$
H	0	0	0	1	1	0	0
Me	-0.17	-0.31	-0.17	0.850	0.850	-0.0707	-0.0707
OH	-0.37	-0.92	-0.37	0.600	0.600	-0.222	-0.222
COOH	0.45	0.42	0.77	1.206	1.571	0.081	0.0196
CH=CHPh	-0.07	-1	0.13	0.865	1.056	-0.063	-0.024
NO ₂	0.78	0.79	1.27	1.512	2.812	0.180	0.449

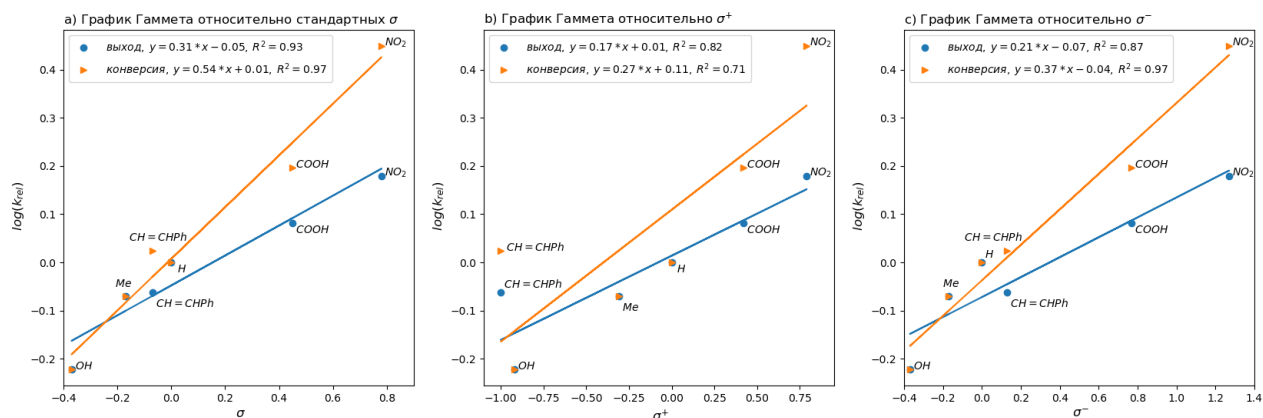


Рисунок 22. Графики Гаммета.

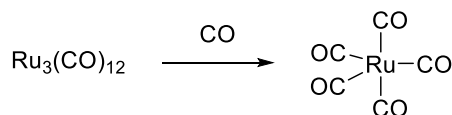
Коэффициент детерминации R^2 для зависимости от значений σ^+ составил 0.82 для выходов и 0.71 для конверсий (Рисунок 22b). Это указывает на то, что скорость-определяющая стадия вряд ли включает стабилизацию положительного заряда. Однако, так как выход коррелирует с этим параметром лучше, чем конверсия, мы заключаем, что образование электрон-дефицитной частицы может вносить вклад в общий процесс до амида, но не в восстановление нитроарена.

При этом логарифм относительной константы скорости прекрасно коррелирует с σ^- в случае конверсии ($R^2 = 0.97$) и несколько хуже в случае выхода ($R^2 = 0.87$) (Рисунок 22c). Из этого следует, что в процессе восстановления нитроарена образуется электрон-избыточный интермедиат, и его конденсация с кислотой не приводит к увеличению отрицательного заряда, сопряженного с заместителем в пара-положении. Корреляция со стандартными значениями σ (Рисунок 22a) демонстрирует самые высокие коэффициенты детерминации как для выхода, так и для конверсии.

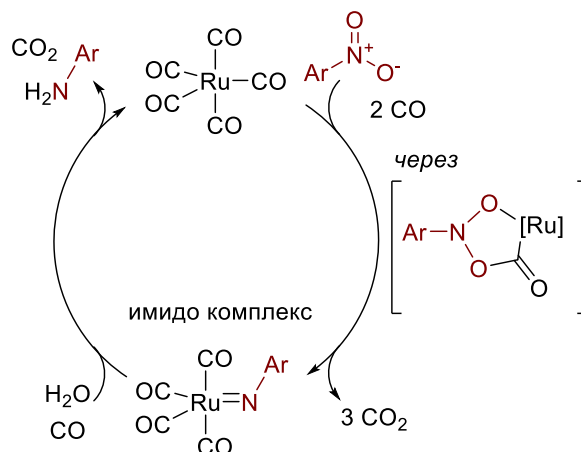
Наклоны (коэффициент ρ) для этих графиков положительные, но меньше 1. Это может указывать на два основных варианта.[62] В одном случае это может указывать на незначительное влияние заместителя на скорость реакции. Однако, это явно не данный случай, так как мы отмечали заметную разницу в поведении различных нитроаренов. Второй вариант объяснения – это наличие двух стадий с противоположным эффектом заместителя, что мы и предполагаем в данном случае. Тем не менее, даже небольшое ρ указывает на увеличение концентрации отрицательного заряда, сопряженного с пара-заместителем, в процессе реакции.

На основании полученных данных мы предполагаем следующий механизм реакции (Схема 108). Во-первых, карбонил рутения диссоциирует с образованием $\text{Ru}(\text{CO})_5$ (Схема 108a). Этот процесс был описан в работах Ценини и Рагаини, которые показали высокую активность таких комплексов в аналогичных превращениях.[125] При этом, так как реакция имеет первый порядок по катализатору, стадию диссоциации нельзя назвать скорость-лимитирующей.

a) Диссоциация рутениевого кластера

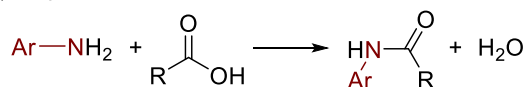


b) Восстановление нитрогруппы



- Скорость-определяющая стадия для конверсии
- Быстрая для электрон-дефицитных аренов
- Образуется электрон-избыточный интермедиат ($\text{Ar}-\text{NH}_2$)

c) Образование амида



- Быстрее для электрон-избыточных аминов
- Выделяется вода, необходимая на стадии b)

Схема 108. Механизм реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами.

Следующая принципиальная стадия – это восстановление нитроарена до анилина (Схема 108b). Согласно обзорам Рагаини, Ценини и Ферретти [131,132] и экспериментальным работам Шво, Рагаини и Номура [133–135], рутений в нулевой степени окисления является одним из лучших катализаторов такого рода процессов. Классический механизм предполагает восстановление нитроарена через имидо-комплекс, который разлагается водой (присутствующей в системе исходно или образующейся на стадии c) или карбоновой кислотой, образуя анилин.[136,137] Эта стадия является скоростью-определяющей для конверсии. Амин является электрон-избыточным интермедиатом, в котором электронная пара сопряжена с пара-заместителем. Именно такой интермедиат был предсказан в исследовании Гаммета. Соответственно, восстановление протекает гораздо быстрее для нитроаренов с электрон-акцепторными группами. Важно, что скорость данной стадии завязана на наличие воды в системе и процесс не может протекать в абсолютно безводных условиях.

Финальная стадия – это конденсация амина с карбоновой кислотой (Схема 108c). В отличие

от восстановления нитроарена, данный процесс протекает быстрее для электрон-избыточных анилинов (в силу их высокой нуклеофильности). Наконец, на данной стадии регенерируется вода, необходимая для восстановления нитроарена.

Этот механизм объясняет наблюдаемый половинчатый порядок реакции по нитроарену и многие другие факторы, отмеченные при исследовании этой реакции и применимых субстратов. В начальной точке процесс имеет первый порядок по нитроарену и расходует воду, имеющуюся в реакционной смеси (в качестве примеси к реагентам, растворителю и монооксиду углерода), чтобы превратить нитроарен в амин. Последний реагирует с карбоновой кислотой, давая амид и выделяя воду, необходимую для стадии восстановления. Если вторая стадия медленная (в случае электрон-дефицитных субстратов), она становится скоростью-лимитирующей стадией, как только изначально имеющаяся вода израсходуется. В этот момент непосредственная реакция приобретает нулевой порядок по нитроарену, а общий порядок по нитроарену уменьшается. Таким образом, мы наблюдаем противоположное влияние заместителей: электрон-акцепторные увеличивают скорость восстановления и затрудняют конденсацию, а электрон-донорные действуют противоположным образом. Это также объясняет сравнительно низкие значения ρ . Стадия восстановления должна иметь положительное ρ [62], тогда как для стадии конденсации $\rho = -3.4$ [138]. Таким образом, наблюдаемое значение 0.31 адекватно соответствует выясненной модели.

Если конденсация амина с карбоновой кислотой затруднена каким-либо фактором (электрон-дефицитный амин, стерические затруднения или низкая активность кислоты), ее скорость может быть увеличена путем увеличения концентрации соответствующего анилина. Этого можно достичь добавлением воды, облегчающей восстановление нитроарена (Схема 106).

Таким образом, в данном подразделе диссертации описана разработка эффективной методики синтеза амидов из нитроаренов и карбоновых кислот. В отличие от классических путей, в итоговой методике мы использовали газообразный восстановитель, отказались от больших избытков реагентов, и использовали низкую загрузку дешевого рутениевого катализатора на уровне сотен или десятков ppm. По совокупности факторов данный подход экономит как минимум одну синтетическую стадию, а также множество усилий по очистке продукта, обеспечивая ему высокую эффективность.

2.3.2.2. Разработка методов синтеза молекул семейства вазацинона на основе 2-нитробензальдегида

В предыдущем подразделе была продемонстрирована возможность заметно повысить эффективность синтетической цепочки за счет перехода от амина к нитроарену. Исследования механизма показали, что описанный нами подход, по сути, представляет собой одnoreакторную комбинацию последовательного восстановления нитро группы и конденсации амина с кислотой.

В данном разделе будет описан подход к частичному восстановлению нитроаренов, который позволил нам разработать простой способ синтеза алкалоидов ряда вазицинона.

Вазицинон — это природное соединение с бронходилатирующей активностью, которое первоначально было выделено из растения Юстиция сосудистая.[139,140] Родственные ему соединения обладают широким спектром биологической активности, например, противоопухолевой, антиэндотоксической, противогрибковой и т. д. Современные подходы к синтезу хиназолинонов часто включают достаточно сложные синтетические цепочки с использованием реакций аза-Виттига или аза-Назарова, фоторедокс циклизации, восстановительные циклизации различных производных антраниловой кислоты и т. д.[141–146] В большинстве случаев эти подходы включают многоступенчатый синтез из сложных молекул. Поэтому прямой подход, позволяющий синтезировать хиназолины или хиназолиноны непосредственно из легкодоступных и недорогих исходных материалов является очень востребованным.

Анализ литературы показал, что большой вклад в эту область был внесён группой Зайделя.[147–150] Они сообщили о синтезе хиназолинонов путём окисления соответствующих хиназолинов, которые могут быть получены из о-аминобензальдегидов и пирролидинов. Однако, необходимость использования о-аминобензальдегидов в качестве исходных молекул снижает синтетическую применимость этого подхода. о-Аминобензальдегиды являются нестабильными соединениями с очень ограниченной коммерческой доступностью (особенно в больших количествах), и в работах Зайделя их получали из соответствующих о-аминобензонитрилов путём восстановления с помощью DIBAL-H непосредственно перед использованием. Как показано в предыдущем разделе, нитроарены являются хорошими прекурсорами аминов в восстановительных условиях. Поэтому в данном разделе мы предложили метод получения соответствующих хинозалинов и хинозалинонов из дешевого и доступного о-нитробензальдегида (Схема 109).

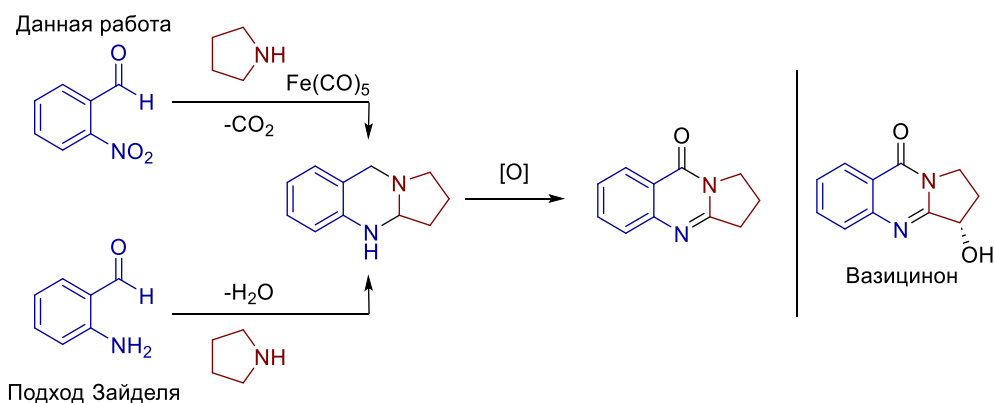


Схема 109. Известный подход к синтезу хинозалиновых структур и предлагаемый нами.

Более того, из ретросинтетического анализа луотонина А и рутакарпина (Схема 110) мы увидели, что луотонин можно разложить на 2 молекулы о-нитробензальдегида и 1 молекулу 2-гидроксипролина – дешевых и доступных исходных строительных блоков. Аналогичный трансформ можно применить к рутакарпину и другим родственным молекулам, что потенциально открывает очень простой путь получения таких молекул из дешевых исходных материалов.

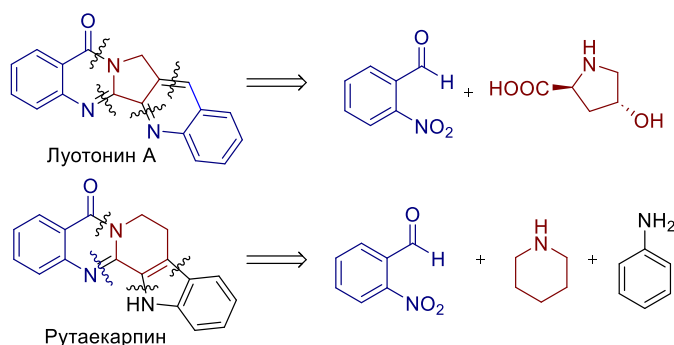


Схема 110. Ретросинтетический анализ рутакарпина и луотонина А.

В качестве отправной точки мы выбрали разработку метода восстановительной конденсации о-нитробензальдегида с пирролидином и другими аминами. В первую очередь мы попробовали использовать СО в этой реакции, однако при этом не было достигнуто препаративных выходов тех или иных продуктов. Поэтому мы попробовали применить синтетический эквивалент СО – пентакарбонильное железо, которое уже ранее был упомянут в данной диссертации в посвященном синтезу камфориламинов разделе (Схема 111).

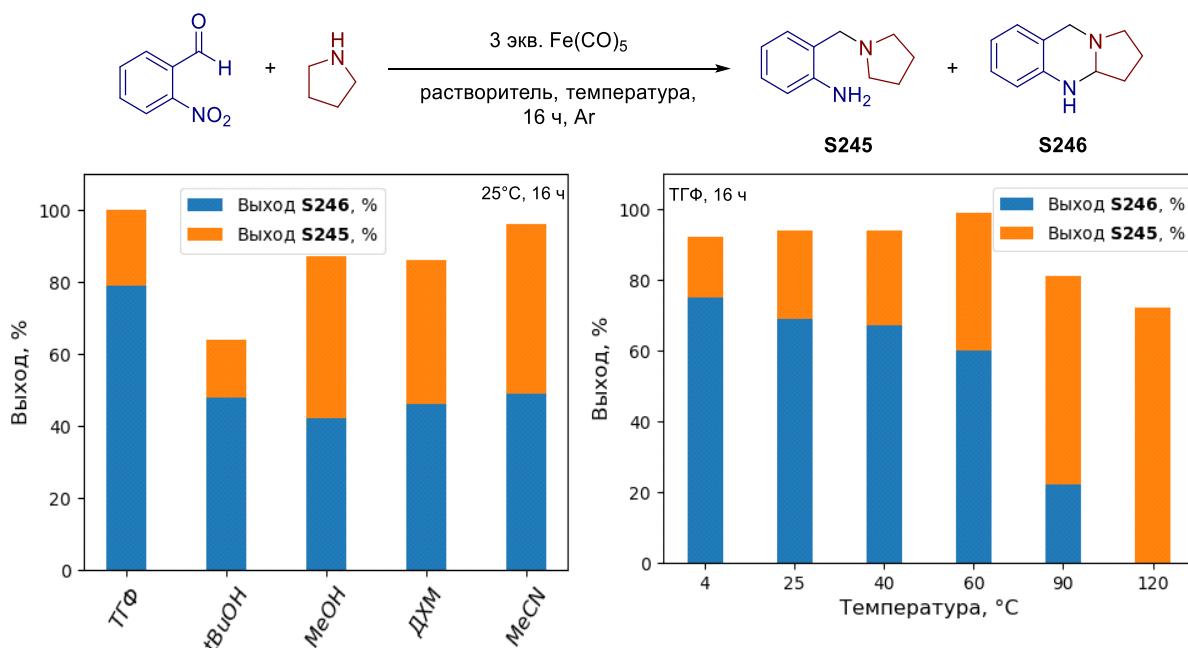


Схема 111. Избранные результаты оптимизации условий реакции взаимодействия о-нитробензальдегида с пирролидином. Численные данные - Таблица а78 - Таблица а80

Оказалось, что реакция пирролидина с *o*-нитробенальдегидом в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ приводит к образованию смеси продуктов **S245** и **S246**. Первый из них представляет собой результат исчерпывающего восстановления и восстановительного аминирования, а второй – восстановительной циклизации с C-H -активацией углерода в α -положении к атому азота. Поскольку в данном процессе наиболее интересен синтез трициклического хинозалина, мы сосредоточились на поиске оптимальных условий для его получения. Видно, что повышение температуры способствует исчерпывающему восстановлению с образованием **S245**, а в мягких условиях (комнатная температура и ниже) преимущественно получается **S246**. С учетом полученных результатов мы синтезировали два хинозалина **S246** и **S247** и масштабировали процесс на 3 г (Схема 112), а также серию анилинов в условиях исчерпывающего восстановления (Схема 113).

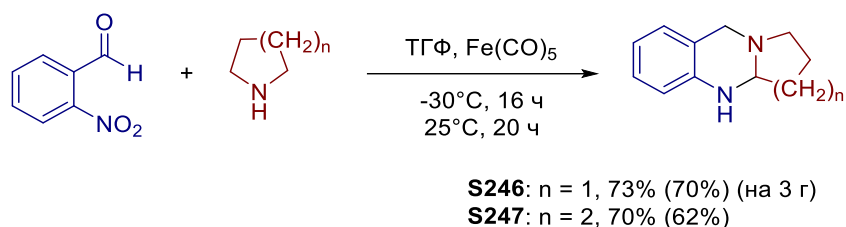


Схема 112. Синтеза хинозалинов.

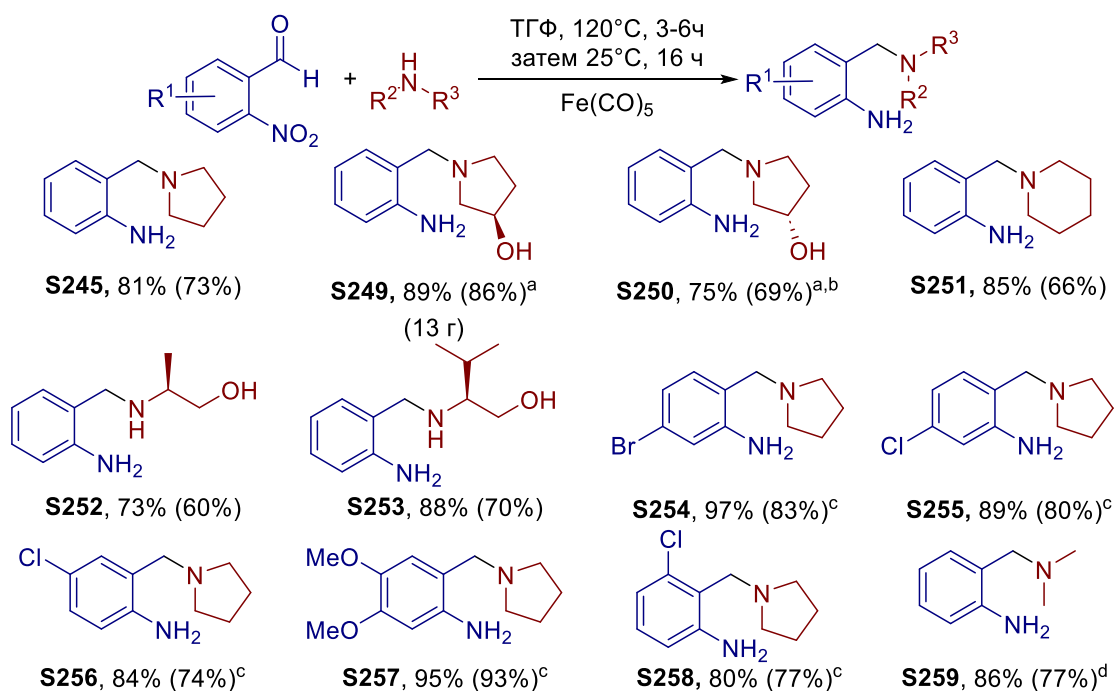


Схема 113. Синтез анилинов. 3 ч. нагревания при 120°C, затем ночь при 25°C. 1 экв. нитробенальдегида, 3 экв. амина, 3 экв. $\text{Fe}(\text{CO})_5$, на 1.3 ммоль. Выходы по ЯМР, выходы после выделения в скобках. ^a В качестве растворителя использовали ДМФА, так как 3-гидроксипирролилин не растворим в ТГФ; ^b Амин генерировали из гидрохлорида; ^c 5 экв. амина, 6 ч. при 120°C; ^d 5 экв амина. Реагенты смешивали при -70°C, затем отогревали до 25°C и перемешивали в течение ночи.

Для лучшего понимания процесса мы исследовали состав реакционной смеси, образующейся в результате оптимизационной реакции при комнатной температуре. Поскольку смесь стандартно содержит 3 эквивалента пентакарбонильного железа, который затрудняет анализ, методика выделения предполагает кислотно-основную обработку (см экспериментальную часть): в начале прибавляли избыток водной соляной кислоты, который протонирует продукт реакции и переводит железо в нерастворимую в органических растворителях хлоридную форму. Данный раствор экстрагировали дихлорметаном с получением «кислотного экстракта». Затем кислоту нейтрализовали гидроксидом натрия, и полученную суспензию повторно экстрагировали новой порцией дихлорметана, получая основной экстракт. Органически фазы анализировали по ГХ и ЯМР.

В результате в кислотном экстракте обнаружили аминокбензальдегид и следы незамещенного бензальдегида, а также формамида пирролидина (Схема 114). А основная фаза содержала все интересующие нас продукты реакции, включая хинозалин **S246**, анилин **S245**, а также заметные количества деоксивазицина **S260**.

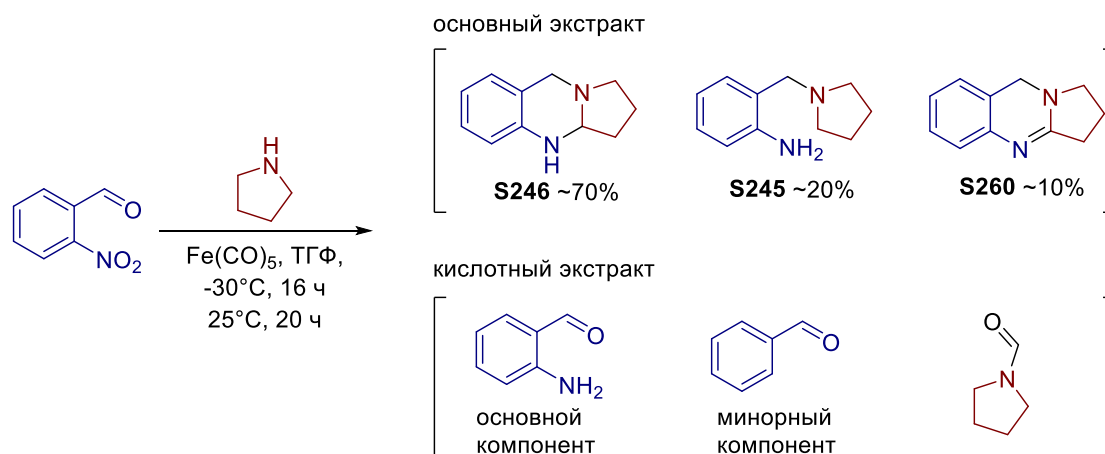


Схема 114. Исследование состава реакционной смеси.

На основе полученных данных и литературных источников можно предположить механизм формирования всех указанных продуктов. Хорошо известно, что карбонилы металлов могут реагировать с нитрогруппой с образованием нитреноидных комплексов металлов. Подобные процессы хорошо описаны, например, в обзоре Тафеша. [136] Известно, что нитреноидные комплексы металлов являются важными промежуточными продуктами в реакциях СН-аминирования посредством ступенчатого процесса отрыва атома водорода (НАА, hydrogen atom abstraction) и последующей радикальной рекомбинации или посредством согласованного внедрения по связи С–Н.[151] Также известно, что нитреноидные комплексы железа обычно внедряются по связи СН по радикальному пути. [151] На основании литературных данных мы предлагаем следующий путь реакции.

Сначала карбонил железа реагирует с амином (например, пирролидином). Такие превращения описаны в работах Булкина и др. [86–88] Этот процесс уже обсуждался в рамках раздела «Синтез производных камפורиламина с использованием синтетического эквивалента монооксида углерода – пентакарбонильного железа». Согласно этим публикациям, пирролидин реагирует с карбонилем железа, что приводит к образованию комплекса карбонила железа с пирролидином и соответствующего формамида. Последний является побочным продуктом, который был обнаружен в наших реакционных смесях. Мы предполагаем, что комплекс карбонила железа с пирролидином является основным восстановителем в системе (Схема 115).

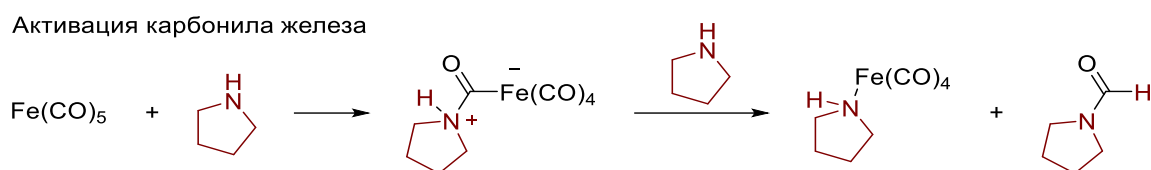


Схема 115. Взаимодействие карбонила железа с пирролидином.

Одновременно с этим *o*-нитробензальдегид подвергается восстановительному аминированию с пирролидином до 1-(2-нитробензил)пирролидина, где комплекс карбонила железа действует как восстановитель (стадия I, Схема 116). Такой интермедиат был обнаружен в реакционных смесях при остановке реакции в течение 15 минут после смешивания реагентов.

Общая схема превращений

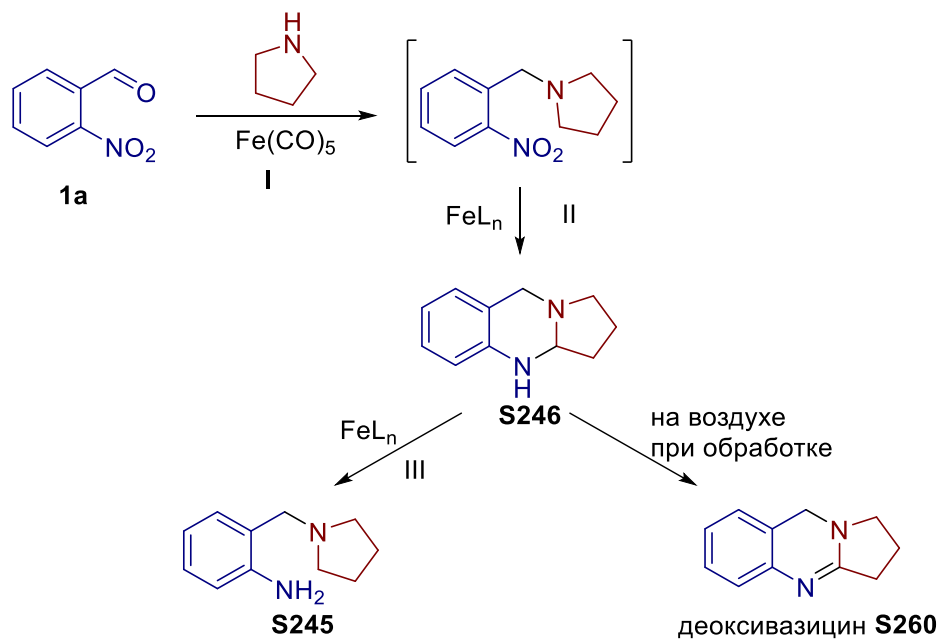
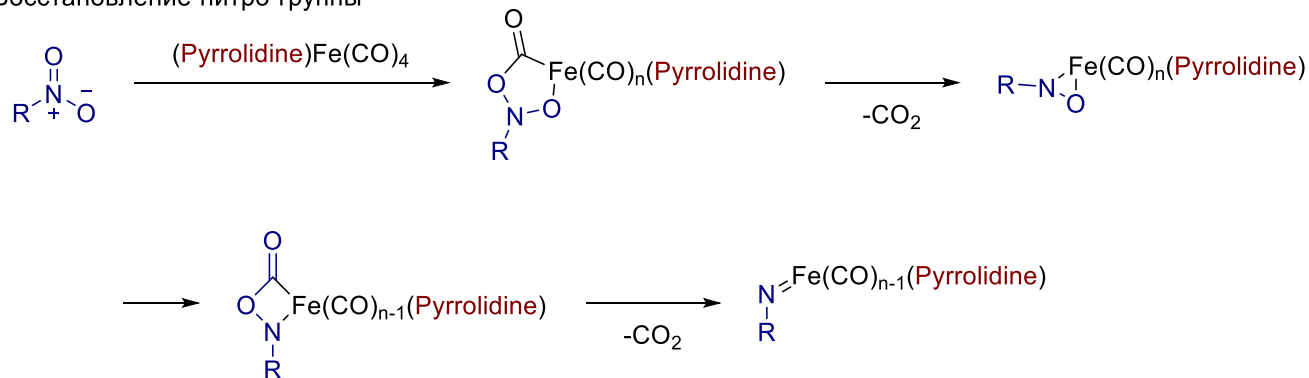


Схема 116. Механизм восстановительной циклизации *o*-нитробензальдегида с пирролидином.

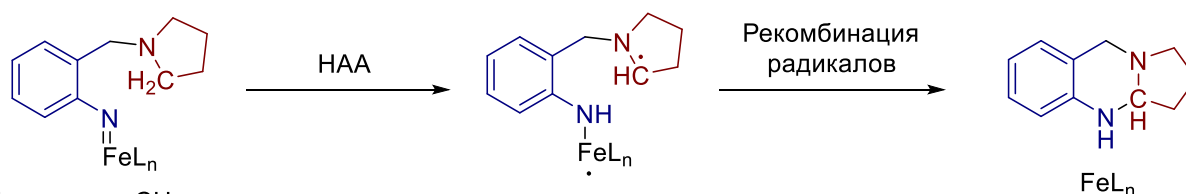
Затем нитрогруппа восстанавливается пентакарбонилем железа, активированным пирролидином, с образованием нитреноидного интермедиата. Последний подвергается внутримолекулярному СН-аминированию посредством отщепления атома водорода с

образованием хиразолина **S246** (шаг II). Однако это превращение возможно также с помощью ионпарного механизма, предложенного Драйвером (Схема 117). [152] При этом **S246** нестабилен и частично окисляется до дезоксиазицина **S260** на воздухе во время обработки реакционной смеси.

Восстановление нитро-группы



Радикальное СН-внедрение



Ион-парное СН-внедрение

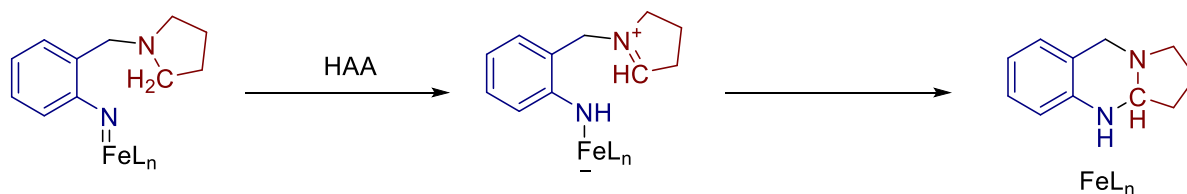


Схема 117 Механизмы восстановления нитрогруппы и замыкания среднего цикла.

Далее разработанная методология была использована в синтезе природных соединений вазидинового ряда, таких как Луотонин А. Эти молекулы содержат хинозалиноновый фрагмент, который может быть получен окислением хинозалинов. Существует два подхода к этому процессу: окисление перманганатом или гидроперекисью.[148,149] Как видно из описанного выше механизмического исследования, в реакционных смесях в мягких условиях почти всегда образуются хинозалин, производное дезоксиазицина и соответствующий анилин. Как минимум, хинозалин и производное дезоксиазицина должны легко окисляться в хинозалинон. Поэтому нет смысла выделять в чистом виде не самые стабильные молекулы, и проще проводить их окисление в *one-pot* режиме.

Таким образом мы предложили объединенную методику, где на первой стадии мы проводили взаимодействие амина с нитробензальдегидом, а затем экстракцией отделяли остатки карбонила железа и окисляли полученную смесь продуктов перманганатом калия. В результате различные

алкалоиды были получены за одну операционную стадию из коммерчески доступных и стабильных о-нитробензальдегидов и вторичных аминов с удобным выделением целевых продуктов. Этот протокол легко масштабируется, поскольку не требует каких-либо редких реагентов или специальных условий (Схема 118). Более того, в большинстве случаев можно избежать хроматографии, поскольку чистота сырых продуктов превышала 90% даже без очистки. Выход реакции не сильно зависит от электронных свойств заместителей в ароматическом кольце.

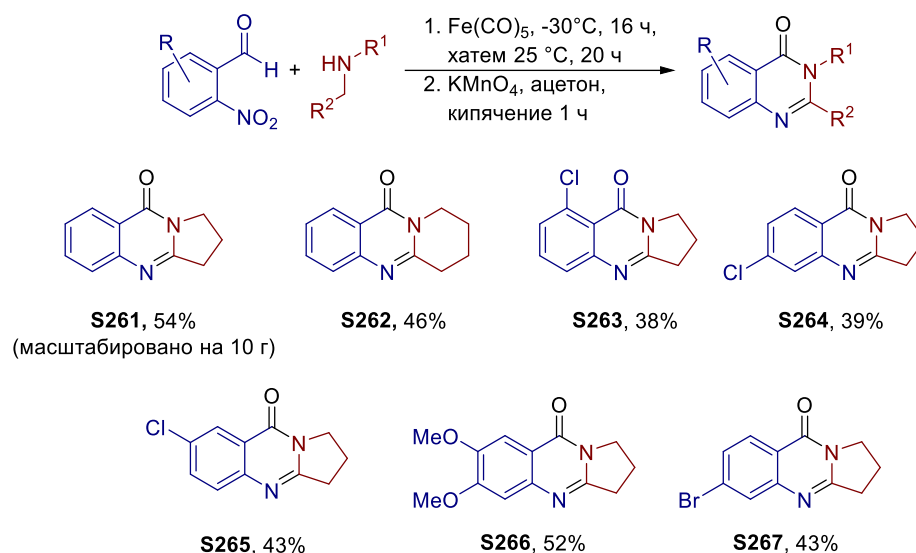


Схема 118. Синтез различных хинозалинонов.

Разработанный протокол был применен к получению некоторых природных алкалоидов и их аналогов. В первую очередь были получены природный вазичинон и его изомеры (Схема 119). Нам не удалось провести реакцию между гидроксипирролидином и о-нитробензальдегидом в ТГФ в силу низкой растворимости первого реагента. Таким образом, нам не удалось получить реакционную смесь, обогащенную хиназолином, для окислительной обработки перманганатом калия. Поэтому мы синтезировали анилины **S249** и **S250** с высокими выходами, используя ДМФА в качестве растворителя, и окислили их, используя трет-бутилгидропероксид. Гидроксипирролидин (необходимый для синтеза **S249**) может быть получен из природного L-гидроксипролина путем одностадийного декарбоксилирования (Схема 119).[153] Органические побочные продукты восстановительной конденсации между о-нитробензальдегидом и гидроксипирролидином не мешают окислению **S249** до R-вазичинона. Полученный R-вазичинон кристаллизовали из реакционной смеси, и поэтому для всей синтетической последовательности, начиная с о-нитробензальдегида и L-гидроксипролина, не требовалась хроматография ни на одной из стадий. Вместе с очень низкой стоимостью исходных материалов и реагентов, этот факт может компенсировать низкий выход на последнем этапе. Все изомеры вазичинона были получены и выделены аналогичным образом (**S268**, **S269**, **S270**, **S271**). Методики описаны в экспериментальной части.

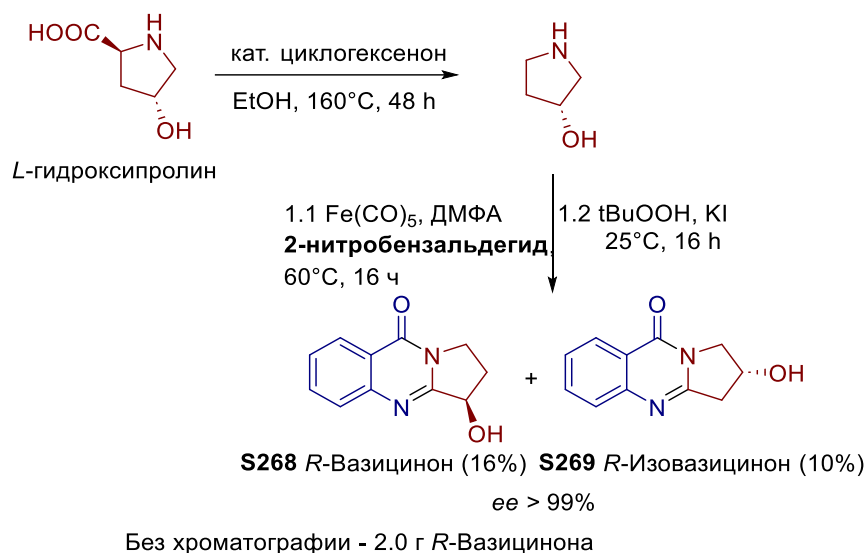


Схема 119. Синтез вазацинона и изовазацинона из гидроксипролина.

Хиназолиноны открывают простой синтетический путь к другим алкалоидам через одно- или двухстадийные подходы. Это было продемонстрировано при получении Луотонина А **S272**, Рутакарпина **S273** и Изаиндиготона **S274** (Схема 120).

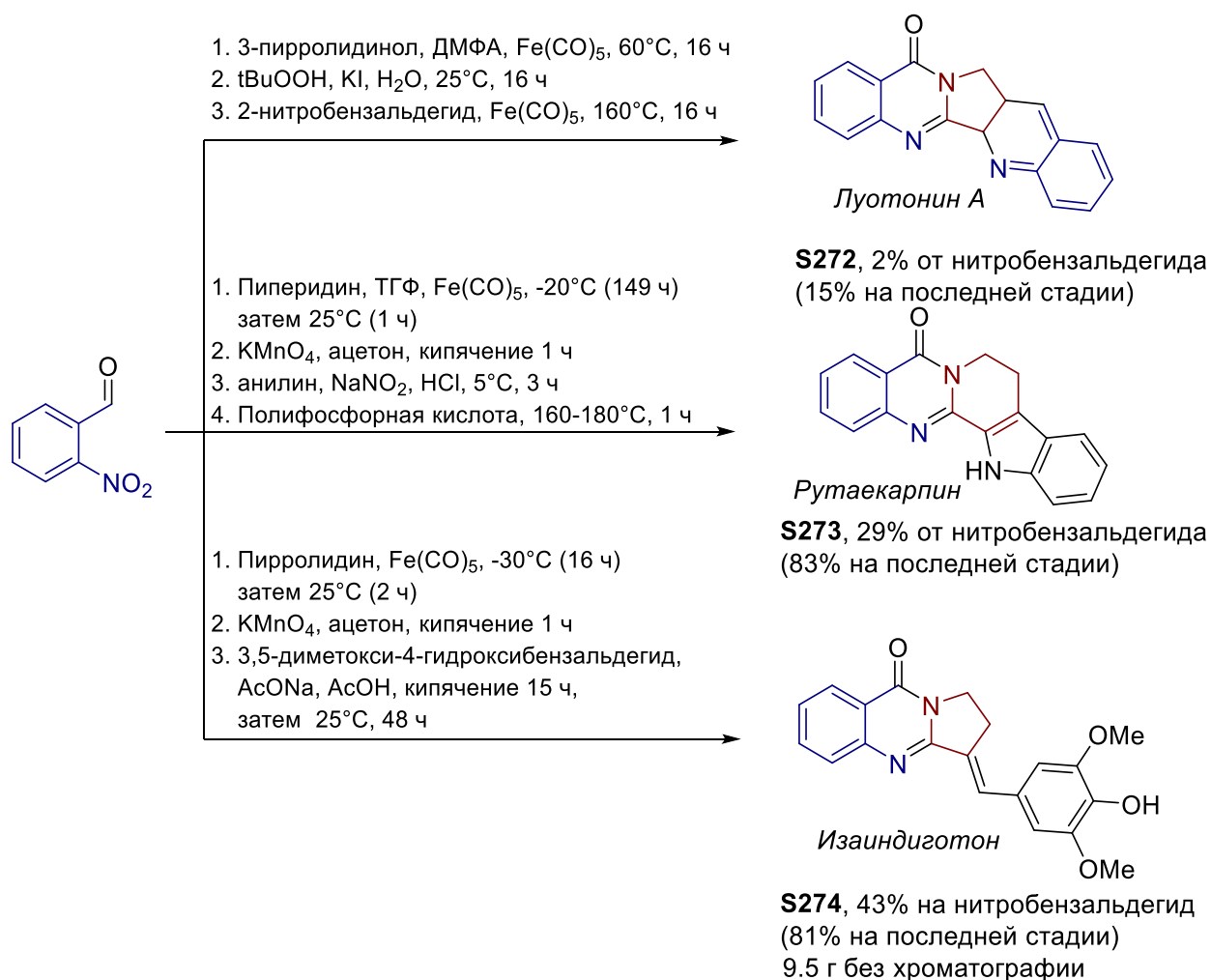


Схема 120. Синтез Луотонина А, Рутакарпина и Изаиндиготона.

Мы разработали новый синтетический путь к Луотонину А, начиная с о-нитробензальдегида и вазацинона, используя пентакарбонил железа в качестве восстановителя. Насколько нам известно, ранее не было описано прямых конденсаций такого типа. Таким образом, луотонин был получен из 2 молекул о-нитробензальдегида и одной молекулы гидроксипролина за 3 стадии. Несмотря на то, что выходы в синтезе Луотонина были ниже, чем мы ожидали, в ходе этой работы были обнаружены две новые реакции, а также целевая молекула была получена из очень дешевых прекурсоров.

Хиназолиноны **S261** и **S262** были использованы в качестве исходных молекул для получения изаиндиготона и рутаекарпина соответственно. Изаиндиготон был получен в граммовом масштабе (9.5 г) из о-нитробензальдегида без необходимости хроматографии.

Заключение к разделу

В отличие от разделов 2.1. и 2.2., посвященных катализаторам, в данном разделе обсуждались подходы к оптимизации используемых реагентов. Ключевая идея, которая была проиллюстрирована в этом разделе, заключается в том, что с точки зрения глобальной производственной цепочки гораздо эффективнее использовать промышленные реагенты или даже промышленные отходы, такая возможность доступна в достаточно большом количестве случаев, и такой переход может повышать эффективность реакции не только за счет сокращения числа стадий, но и за счет повышения селективности или даже открытия новых паттернов реакционной способности.

Например, показано, что монооксид углерода, выделяющийся в процессе производства стали, является эффективным восстановителем в реакциях восстановительного присоединения. Проведенное сравнение СО с другими классическими восстановителями показало, что он является наиболее универсальным реагентом в реакции восстановительного аминирования. Более того, конвертерный газ, представляющий собой смесь СО, СО₂ и N₂, работает не менее эффективно, а также показано, что в определенных пределах добавка СО₂ к СО позволяет повышать реакционную способность. Преимущество СО и конвертерного газа в том числе заключается в том, что как реагенты, так и продукты их конверсии являются газообразными, то есть от них легко отделиться. При отсутствии возможности работы с газами под давлением не менее эффективным реагентом является пентакарбонил железа. Он, в частности, позволяет синтезировать стерически затрудненные замещенные камфориламины, очень важные с точки зрения медицинской химии, и иных прямых путей синтеза ранее описано не было.

Исходя из целей данного диссертационного исследования можно сформулировать следующие результаты (Схема 121-Схема 123). При использовании СО и реагентов на его основе в качестве восстановителя и нитроаренов в качестве источника азота в восстановительных

процессах эффективность всего процесса возрастает за счет:

- 1) Использования промышленного отхода в качестве восстановителя. В отличие от водорода (и продуктов его переработки), CO не нужно производить, а достаточно доставить от производственной площадки сталелитейного производства (как и метан, используемый для производства водорода).
- 2) За счет отказа от внешнего источника водорода достигается высокая селективность. Таким образом экономятся стадии введения и удаления защитных групп.
- 3) При использовании восстановительного этерифицирования экономится стадия получения спирта из карбонильного соединения, так как во многих случаях в производственных цепочках соответствующие альдегиды и кетоны стоят раньше спиртов.
- 4) Использования простых катализаторов. Это сильно увеличивает доступность метода, так как нет необходимости синтезировать сложные лиганды во много стадий: достаточно взять условный хлорид родия или аналогичное по сложности соединение.

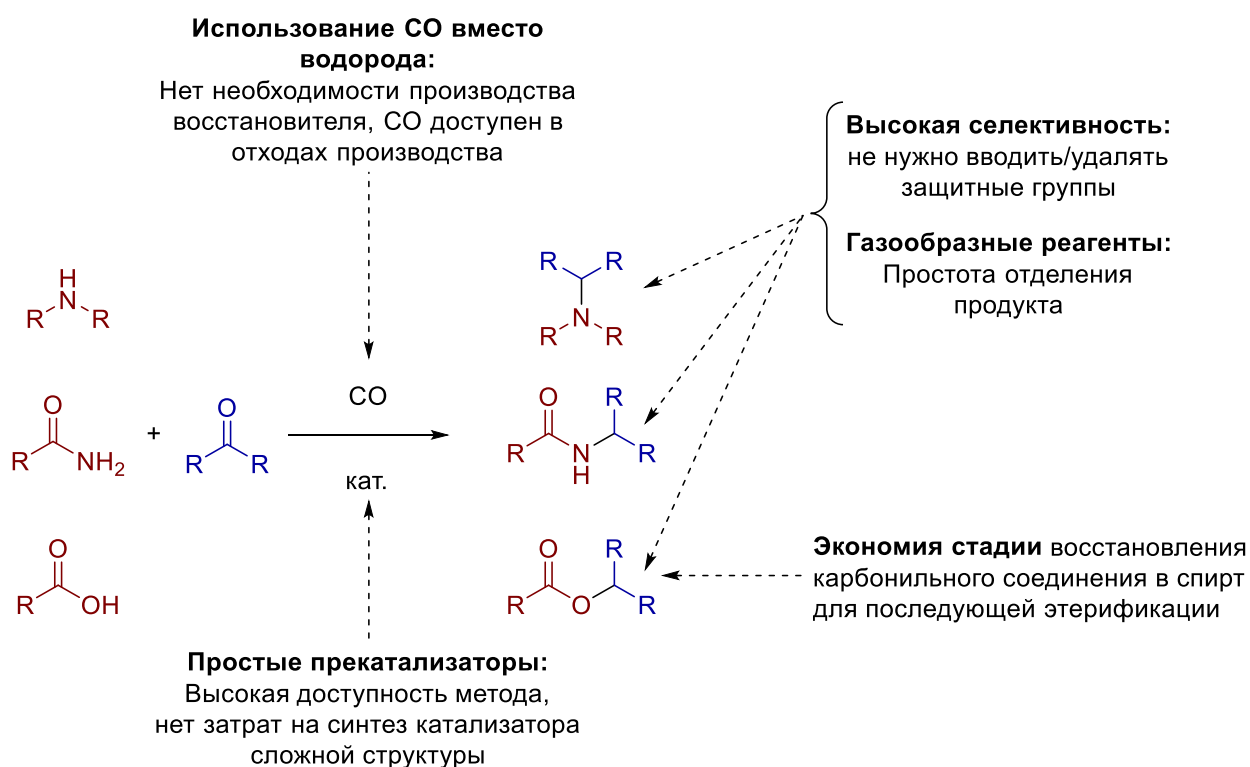


Схема 121. Повышение эффективности восстановительного присоединения за счет использования описанных в разделе методов.

- 5) Повышения доступности исходных молекул. Нитроарены, как правило, дешевы, более стабильны при хранении и являются предшественниками аминов, с которыми реакции, описанные в посвященном синтезу амидов подразделе, выглядят более классически. За

счет детальной оптимизации и исследования механизма нам удалось провести процесс с низкой загрузкой катализатора и RME 78%, что указывает на высокую экологичность реакции и простоту выделения продуктов

- б) За счет обнаруженной в работе СН-активации атома углерода в альфа-положении к атому азота пирролидинового кольца вместе с неполным восстановлением нитрогруппы под действием пентакарбонильного железа появляется возможность глобального сокращения производственной цепочки и синтеза довольно сложных природных алкалоидов в 2-3 простых стадии без использования хроматографической очистки.

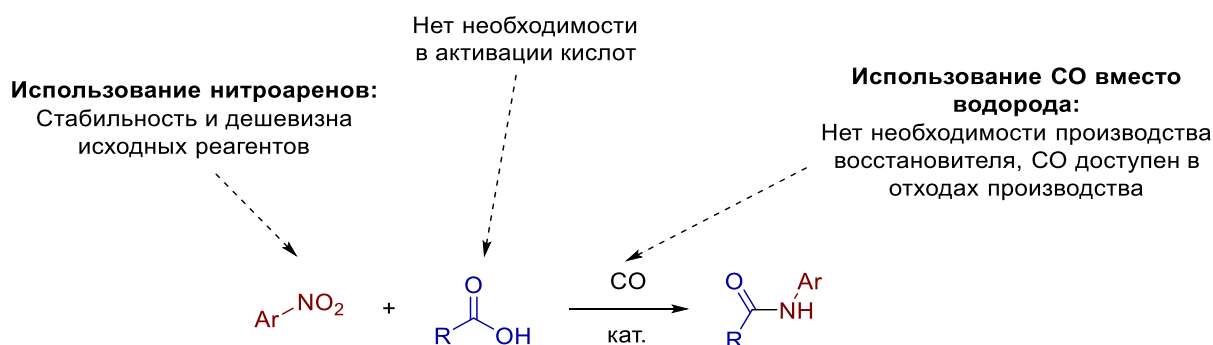


Схема 122. Повышение эффективности синтеза амидов за счет перехода к нитроаренам от аминов и использования CO в качестве восстановителя.

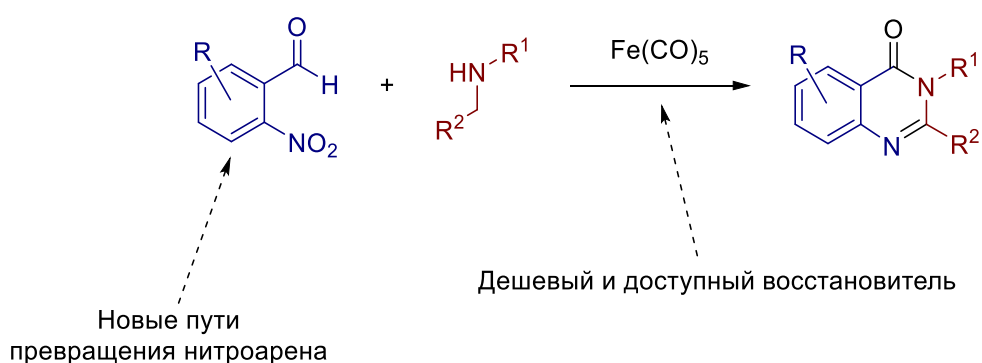


Схема 123. Повышение эффективности синтеза хинозалинонов за счет использования пентакарбонильного железа в качестве восстановителя и о-нитробензальдегида в качестве реагента.

3. Экспериментальная часть

Экспериментальная часть данной диссертации состоит из следующих разделов:

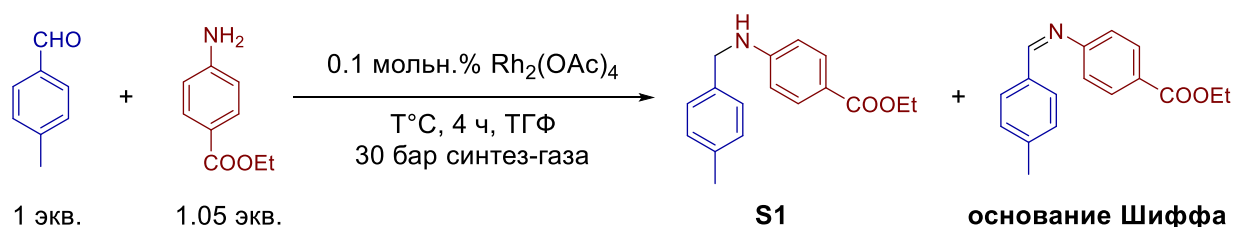
- 1) Вспомогательные таблицы. В данном разделе находятся все результаты оптимизационных экспериментов, на которые опирается обсуждение результатов, а также ряд дополнительных данных, которые приведены в основном тексте в виде выжимки. Эти таблицы вынесены в отдельный раздел, чтобы не загромождать повествование.
- 2) Методики получения субстратов. В этом разделе приведено описание общих и конкретных методик синтеза, разработанных либо примененных в данной работе, включая характеристику субстратов

3.1. Вспомогательные таблицы

Данный раздел содержит набор таблиц с данными, выводы и/или выжимки из которых обсуждаются в обсуждении результатов, а сами таблицы приведены здесь, чтобы не загромождать повествование. Названия подразделов соответствуют названиям в обсуждении результатов.

3.1.1. Повышение доли каталитически активных частиц за счет использования синергетических восстановительных агентов

Таблица а1 Влияние температуры на выход восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа



T, °C	Выход S1, % ^a	Выход основания Шиффа, % ^a
100	24	64
120	62	19
140	87	4
160	89	2

^a Выходы определяли по ^1H ЯМР.

Таблица а2 Влияние давления на выход восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа – 4 часа

1 экв. 1.05 экв.

1 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$
100°C, 4 ч, ТГФ
X бар синтез-газа

S1 **Основание Шиффа**

Давление синтез-газа, бар	Выход S1, % ^a	Выход основания Шиффа, % ^a
30	99	0
20	94	0
10	95	0
5	60	26

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР.

Таблица а3 Влияние давления на выход восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа – 24 часа

1 экв. 1.05 экв.

1 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$
100°C, 24 ч, ТГФ
X бар синтез-газа

S1 **Основание Шиффа**

Давление синтез-газа, бар	Выход S1, % ^a	Выход основания Шиффа, % ^a
5	84	0
3	81	< 1
1	7	30

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР.

Таблица а4 Влияние загрузки катализатора на выход восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа

1 экв. 1.05 экв.

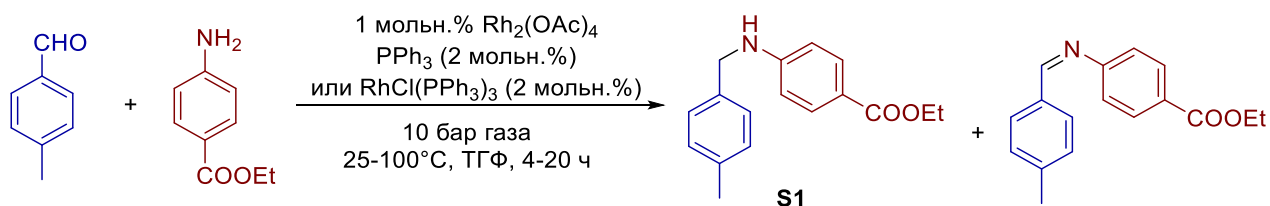
x мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$
100-140°C, 4-24 ч, ТГФ
30-50 бар синтез-газа

S1 **Основание Шиффа**

Катализатор	Загрузка катализатора, мольн. %	Время реакции	T, °C	Давление, бар	Выход S1, % ^a	Выход основания Шиффа, % ^a
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1	4	100	30	99	0
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.5	4	100	30	86	3
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.1	4	100	30	24	64
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.01	24	140	30	75	15
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.005	24	140	50	33	36
$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	0.005	24	140	50	62	4

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР.

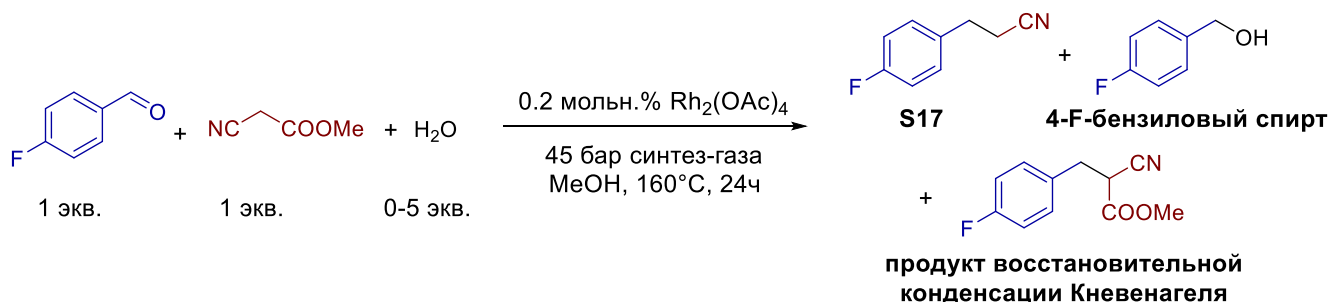
Таблица а5 Контрольный эксперимент с добавкой трифенилфосфина в качестве лиганда



Катализатор	Загрузка PPh ₃ , мольн. %	Газ	Время, ч	T, °C	Давление	Выход 5, %	Выход основания Шиффа
Rh ₂ (OAc) ₄	2	H ₂	20	25	10	0	91
RhCl(PPh ₃) ₃	0	H ₂	20	25	10	0	87
Rh ₂ (OAc) ₄ [*]	2	H ₂	4	100	10	11	9
Rh ₂ (OAc) ₄	2	Синтез-газ	4	100	10	71	0

^{*} В смеси обнаружен 50% выход 4-метилбензилового спирта.

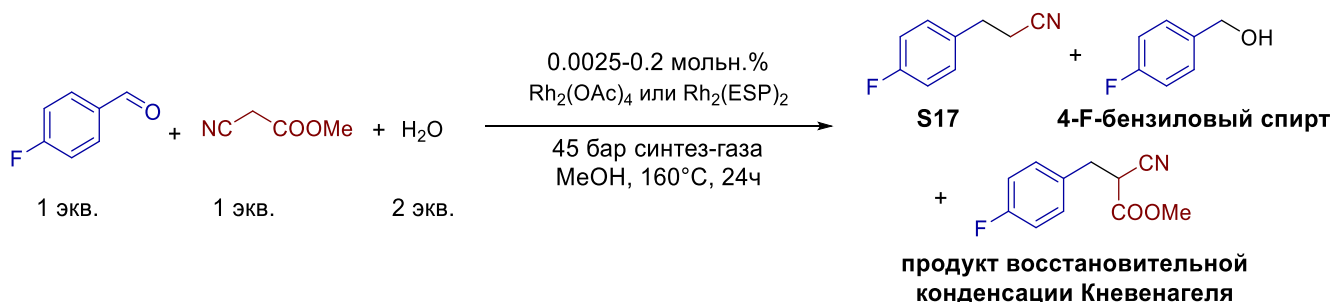
Таблица а6 Влияние воды на выход формального восстановительного присоединения ацетонитрила



Количество эквивалентов H ₂ O	Выход S17, % ^a	Выход 4-фторбензилового спирта, % ^a	Выход продукта восстановительной конденсации Кневенагеля, % ^a
0	65	6	16
2	79	4	0
5	78	5	0

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР.

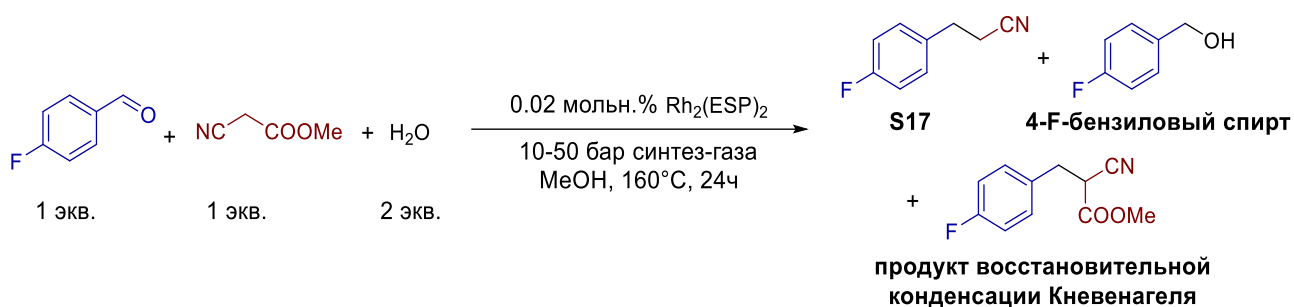
Таблица а7 Влияние загрузки катализатора на выход формального восстановительного присоединения ацетонитрила



Катализатор	Загрузка, мольн. %	Выход S17, % ^a	Выход 4-фторбензинового спирта, % ^a	Выход продукта восстановительной конденсации Кневенагеля, % ^a
Rh ₂ (OAc) ₄	0.2	79	4	3
Rh ₂ (OAc) ₄	0.1	80	4	5
Rh ₂ (OAc) ₄	0.05	77	11	<1
Rh ₂ (OAc) ₄	0.02	82	6	10
Rh ₂ (ESP) ₂	0.02	85	0	4
Rh ₂ (ESP) ₂	0.01	35	<1	21
Rh ₂ (ESP) ₂	0.005	8	0	10
Rh ₂ (ESP) ₂	0.0025	9	0	9

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР.

Таблица а8 Влияние давления на выход формального восстановительного присоединения ацетонитрила

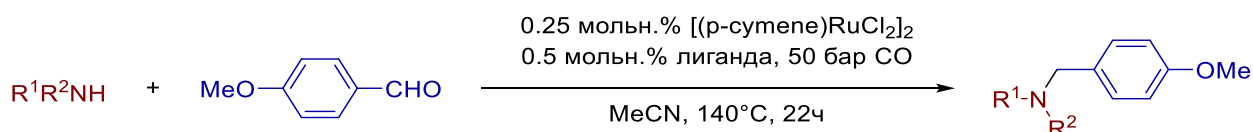


Давление синтез-газа, бар	Выход S17, % ^a	Выход 4-фторбензинового спирта, % ^a	Выход продукта восстановительной конденсации Кневенагеля, % ^a
50	85	0	0
45	79	4	3
30	43	8	5
20	8	3	3
10	<1	0	0

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР.

3.1.2. Стабилизация каталитически активных частиц в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода лигандами L-типа

Таблица а9 Влияние азотного лиганда на выход реакции восстановительного на разных субстратах



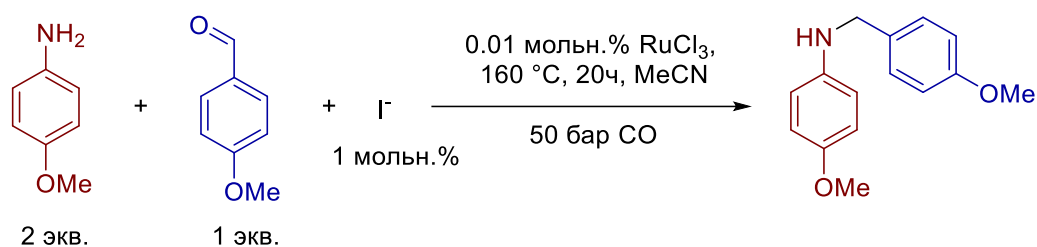
Субстрат	Пиридин	Без лиганда	Бипиридин
Морфолин	64%	44%	35%
Пиперидин	86%	87%	86%

Бензокаин	99%	95%	46%

^a Выходы определяли по ЯМР

3.1.3. Йодидная активация рутениевого катализатора в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода

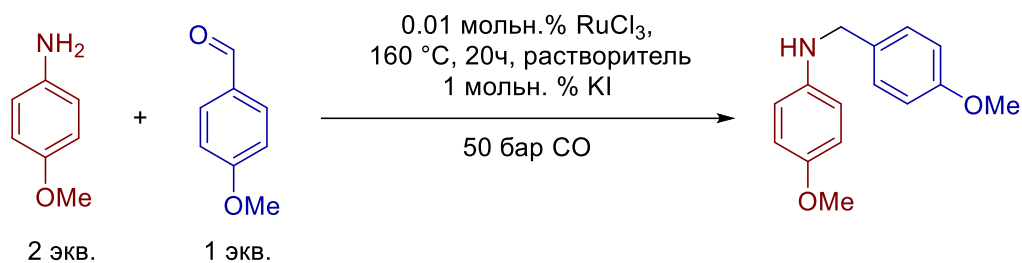
Таблица а10 Варьирование источника йодида



№	Источник йодида	Выход, % ^a
1	-	3
2	KI	36
3	NaI	14
4	NH ₄ I	12
5	Bu ₄ NI	28
6	I ₂	3

^a Выходы определяли по ГХ

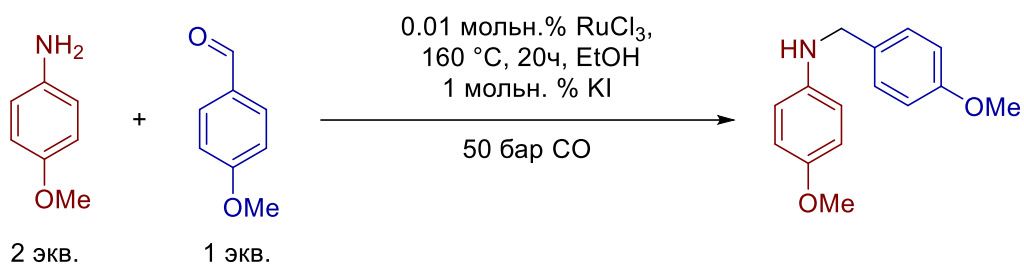
Таблица а11 Варьирование растворителя



№	Растворитель	Выход, % ^a
1	MeOH	22
2	EtOH	33
3	iPrOH	<5
4	tBuOH	10
5	H ₂ O	14
6	ТГФ	44
7	MeCN	36
8	PhMe	20
9	EtOAc	< 5

^a Выходы определяли по ГХ

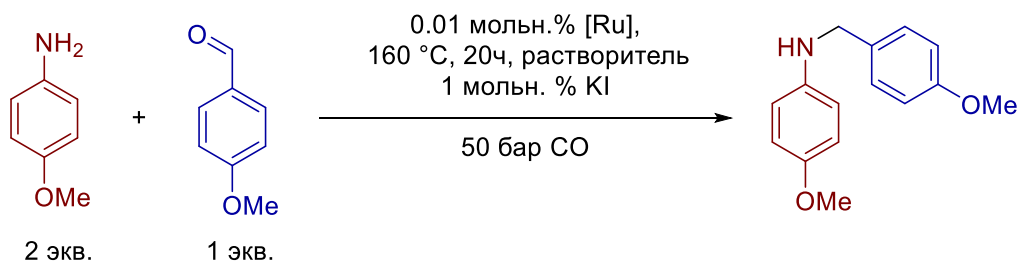
Таблица а12 Влияние источника рутения



№	Источник рутения	Выход, % ^а
1	RuCl_3 , поставщик Shanghai Aopudishi Chemical Technology Co., Ltd.	33
2	RuCl_3 , поставщик Shanghai Aopudishi Chemical Technology Co., Ltd. Переосажденный из ТГФ	25
3	RuCl_3 , поставщик ABCR	13
4	Синтезирован по методике [154]	27
5	$[(\text{para-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	33

^а Выходы определяли по ГХ

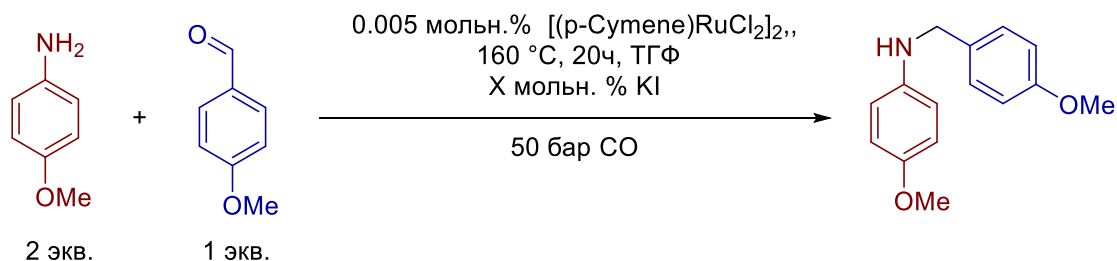
Таблица а13 Сравнение выходов при использовании разных источников рутения



№	Катализатор	Растворитель	Выход, %
2	RuCl_3	MeCN	36%
7	RuCl_3	EtOH	33%
8	RuCl_3	ТГФ	44%
10	$[(\text{p-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	MeCN	36%
11	$[(\text{p-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	EtOH	40%
12	$[(\text{p-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	ТГФ	44%

^а Выходы определяли по ГХ

Таблица а14 Влияние загрузки йодида

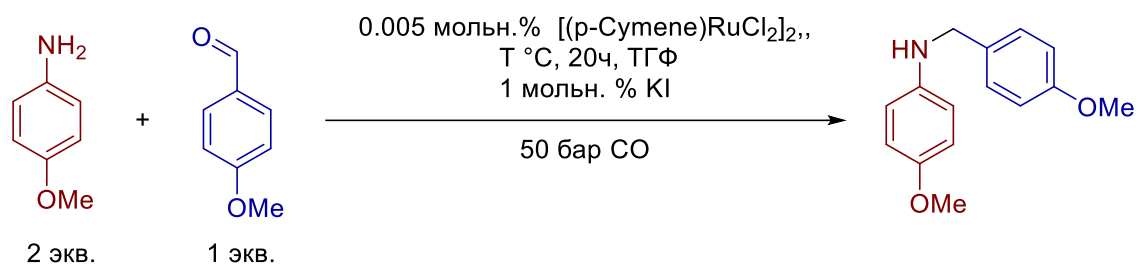


№	Загрузка йодида	Выход, % ^а
1	0.01 %	10

2	0.02 %	11
3	0.1 %	9
4	0.2 %	39
5	1 %	44
6	2 %	40
7	5 %	43
8	10 %	45

^a Выходы определяли по ГХ

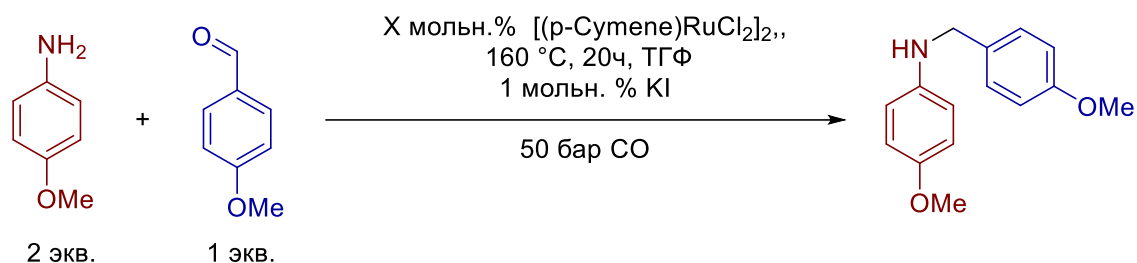
Таблица а15 Влияние температуры



№	Температура	Выход с йодидом, % ^a	Выход без йодида, % ^a
1	140	17	2
2	160	44	3
3	180	58	4

^a Выходы определяли по ГХ

Таблица а16 Влияние загрузки катализатора



№	Загрузка катализатора	Выход, % ^a
1	0.005 мольн. %	44
2	0.0075 мольн. %	60
3	0.01 мольн. %	71
4	0.015 мольн. %	71
5	0.025 мольн. %	90
6	0.25 мольн. %	100

^a Выходы определяли по ГХ

Таблица а17 Влияние материала автоклава

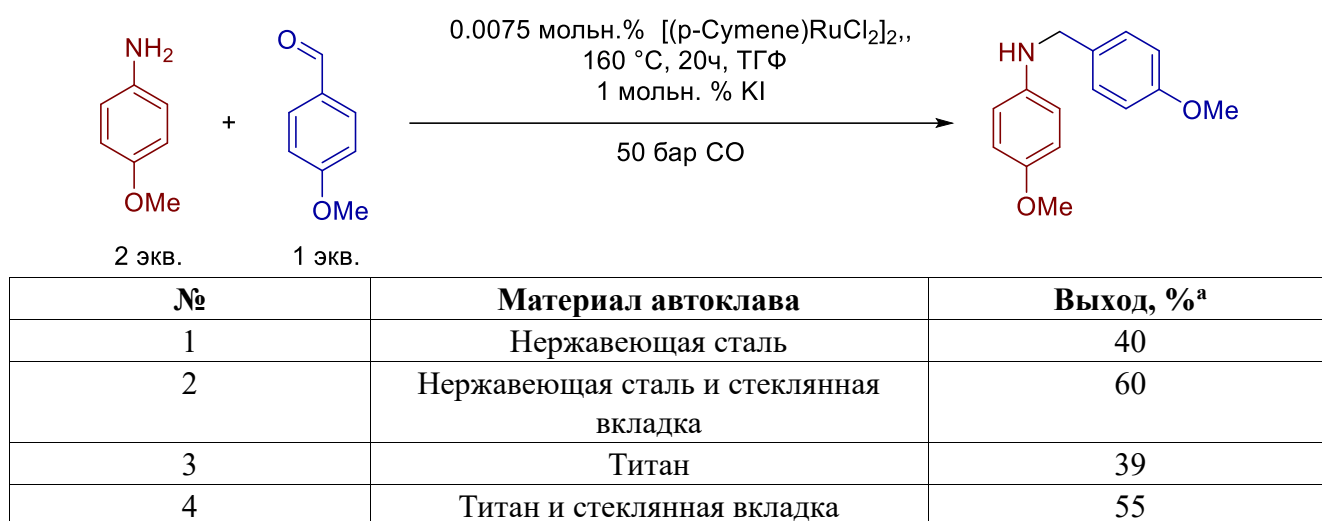
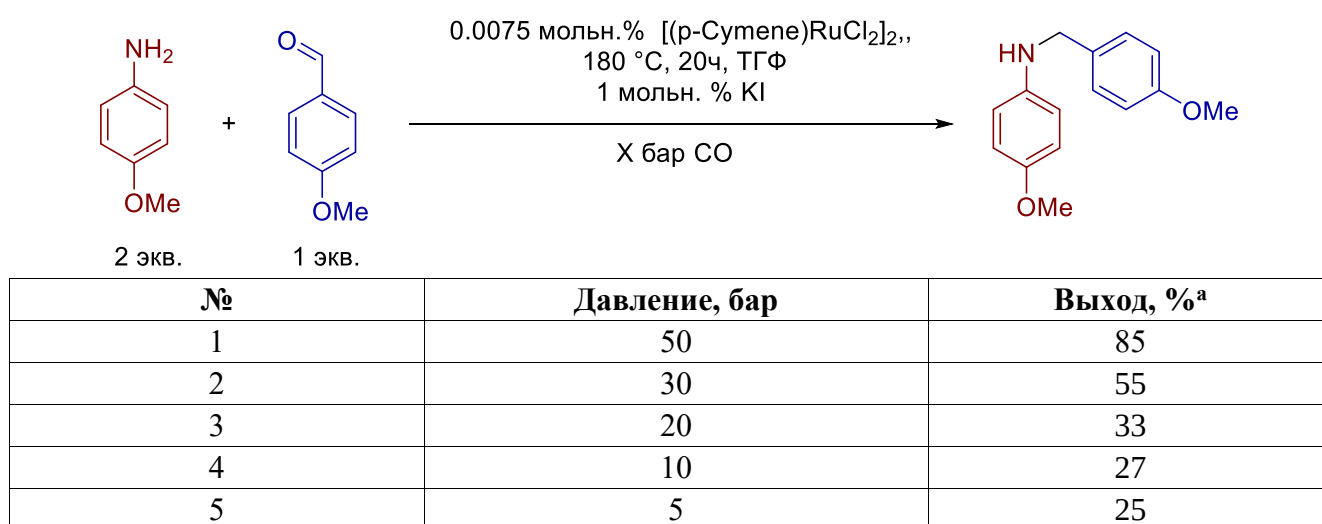
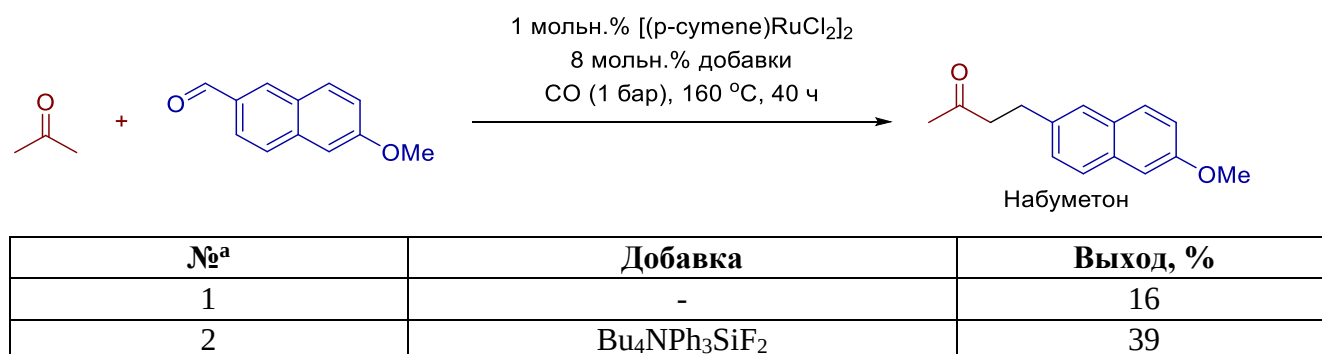
^а Выходы определяли по ГХ

Таблица а18 Влияние давления СО

^а Выходы определяли по ГХ

3.1.4. Фторидная активация рутениевого катализатора в восстановительной альдольной реакции

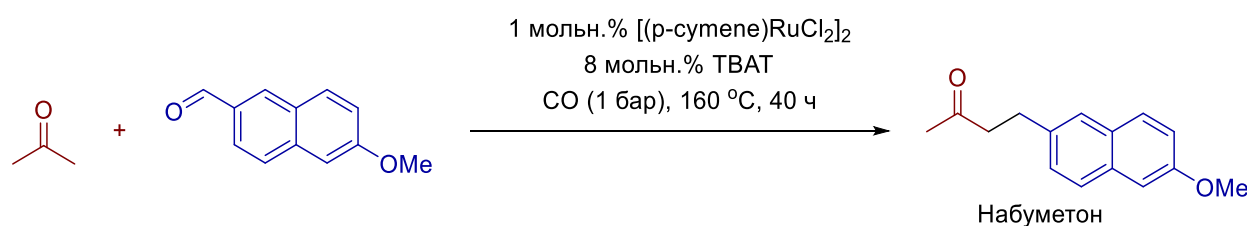
Таблица а19 Влияние добавки на восстановительную альдольную реакцию



3	Bu ₄ NF	22
4	Bu ₄ NCl	5
5	Bu ₄ NBr	7
6	Bu ₄ NI	8

^a 0.4 ммоль, 1 экв. альдегида, 3.56 мл (120 экв.) ацетона, 1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 8 мольн.% добавки, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом 100 мл. Погружение в масляную баню на 4/5 высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

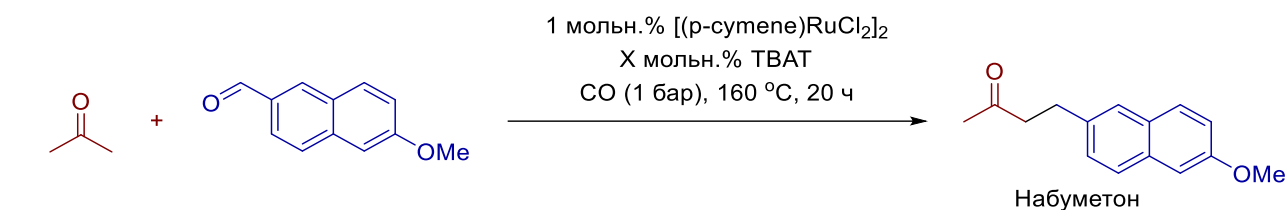
Таблица a20 Влияние избытка ацетона



№ ^a	Количество эквивалентов ацетона	Выход, %
1	80	31
2	120	39
3	170	29

^a 0.4 ммоль, 1 экв. альдегида, x экв. ацетона, 1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 8 мольн.% TBAT, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом 100 мл. Погружение в масляную баню на 4/5 высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

Таблица a21 Влияние количества TBAT



№ ^a	X, мольн. %	Выход, %
1	0	12
2	1	14
3	4	17
4	8	35
5	16	53

^a 0.04 ммоль, 1 экв. альдегида, 120 экв. ацетона, 1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 0-16 мольн.% TBAT, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом 10 мл. Погружение в масляную баню на 4/5 высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

Таблица а22 Влияние загрузки катализатора

Y мольн.% [(p-cymene)RuCl₂]₂
16 мольн.% TBAT
CO (1 бар), 160 °C, 20 ч

Набуметон

№ ^а	Y, мольн. %	Выход, %
1	0	0
2	0.5	49
3	1	53
4	2	26

^а 0.04 ммоль, 1 экв. альдегида, 120 экв. ацетона, Y мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 16 мольн.% TBAT, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом 10 мл. Погружение в масляную баню на 4/5 высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

Таблица а23 Влияние температуры

1 мольн.% [(p-cymene)RuCl₂]₂
16 мольн.% TBAT
CO (1 бар), T °C, 20 ч

Набуметон

№ ^а	T, °C	Выход, %
1	140	46
2	150	52
3	160	53
4	170	43

^а 0.04 ммоль, 1 экв. альдегида, 120 экв. ацетона, 1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 16 мольн.% TBAT, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом 10 мл. Погружение в масляную баню на 4/5 высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

Таблица а24 Влияние объема реакционного сосуда

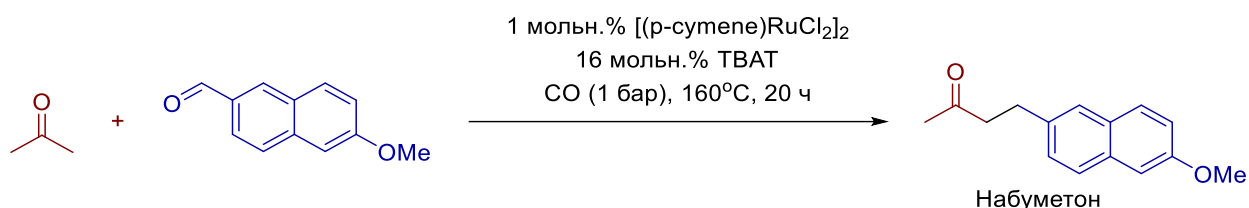
1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂
8 мольн.% TBAT
CO (1 бар), 160°C, 20 ч

№ ^а	Объем сосуда Шленка	Выход, %
1	10	0

2	25	5
3	100	18
4	250	5

^a 0.04 ммоль, 1 экв. альдегида, 80 экв. ацетона, 1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 8 мольн.% ТБАТ, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом X мл. Погружение в масляную баню на 4/5 высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

Таблица а25 Влияние глубины погружения сосуда

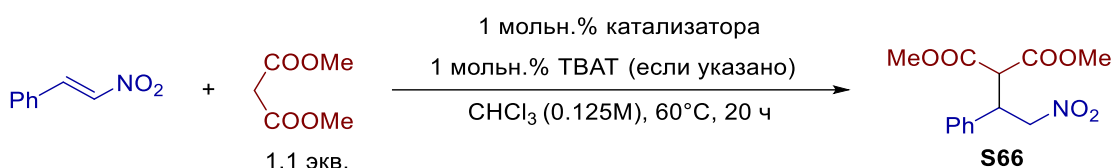


№ ^a	Глубина погружения сосуда	Выход, %
1	1/5	80
2	3/5	92
3	4/5	58

^a 0.4 ммоль, 1 экв. альдегида, 3.56 мл (120 экв.) ацетона, 1 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 8 мольн.% добавки, реакции проводили в завинчивающемся сосуде Шленка объемом 100 мл. Погружение в масляную баню на указанную долю высоты сосуда. Выходы определяли по ЯМР.

3.1.5. Фторидная активация никелевого катализатора хирального присоединения по Михаэлю

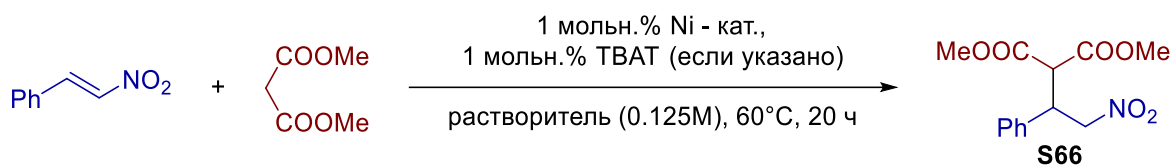
Таблица а26 Скрининг лигандов в реакции асимметрического нитро-Михаэля



№	Катализатор ^a	Наличие ТБАТ	Выход S66	ee
1	NiBr ₂ •DME	Нет	1%	Не применимо
2	NiBr ₂ •DME + L27	Нет	1%	Не применимо
3	NiBr ₂ •DME + L27	1 мольн.%	34%	55%
5	NiBr ₂ •DME + L28	1 мольн.%	17%	-23%
6	NiBr ₂ •DME + L29	1 мольн.%	19%	-50%
7	NiBr ₂ •DME + L30	1 мольн.%	72%	74%
8	NiBr ₂ •DME + L31	1 мольн.%	88%	86%
9	NiBr ₂ •DME + L32	1 мольн.%	28%	0%
10	NiBr ₂ •DME + L33	1 мольн.%	8%	4%

^a NiBr₂•DME и 2 экв. лиганда предварительно перемешивали в ТГФ в течение 15 минут, затем упаривали ТГФ в вакууме. Затем добавляли хлороформ и проводили реакцию в указанных условиях.

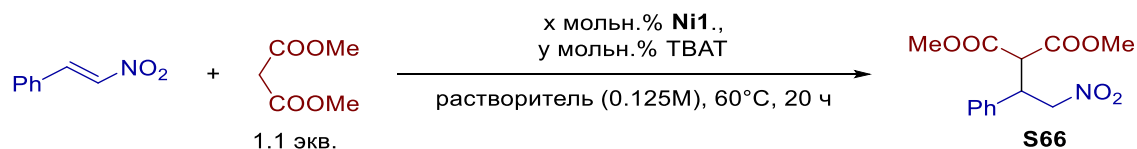
Таблица а27 Скрининг растворителей



№	Катализатор	Растворитель	Количество ТВАТ	Выход S66	ee
1	NiBr ₂ •DME	CHCl ₃	Нет	1%	-
2	Нет	CHCl ₃	1 мольн.%	Полимеризация нитростирола	
3	NiBr ₂ •DME + L27 ^a	CHCl ₃	Нет	1%	-
4	NiBr ₂ •DME + L27 ^a	CHCl ₃	1 мольн.%	34%	55%
5	NiBr ₂ •DME + L27 ^a	MeCN	1 мольн.%	53%	22%
6	NiBr ₂ •DME + L27 ^a	ТГФ	1 мольн.%	32%	23%
7	NiBr ₂ •DME + L27 ^a	ДХМ	1 мольн.%	36%	53%
8	NiBr ₂ •DME + L27 ^a	PhMe	1 мольн.%	19%	60%

^a NiBr₂•DME и лиганд предварительно перемешивали в ТГФ в течение 15 минут, затем ТГФ упаривали в вакууме. После чего добавляли целевой растворитель.

Таблица а28 Влияние соотношения Ni-ТВАТ

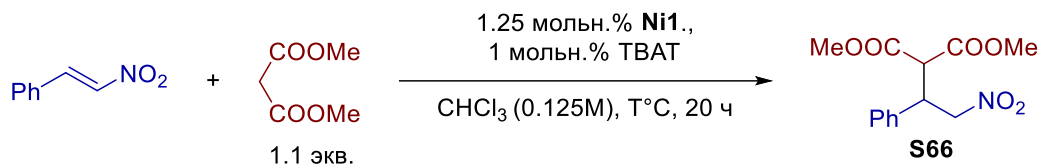


№	x	y	Выход S66	ee
1	1.25 мольн.%	-	35%	48%
2	1.25 мольн.%	0.5 мольн.%	56%	79%
3	1.25 мольн.%	0.6 мольн.%	63%	81%
4	1.25 мольн.%	0.7 мольн.%	71%	82%
5	1.25 мольн.%	0.8 мольн.%	81%	83%
6	1.25 мольн.%	0.9 мольн.%	82%	83%
7	1.25 мольн.%	1 мольн.%	85%	83%
8	1.25 мольн.%	1.2 мольн.%	85%	83%
9	1.25 мольн.%	1.3 мольн.%	84%	83%
10	1.25 мольн.%	1.7 мольн.%	52%	82%
11	1.25 мольн.%	1.9 мольн.%	Полимеризация	-
12	1.25 мольн.%	2.1 мольн.%	Полимеризация	-
13	1.25 мольн.%	2.3 мольн.%	Полимеризация	-
14	1.25 мольн.%	2.5 мольн.%	Полимеризация	-
15	1.25 мольн.%	2.7 мольн.%	Полимеризация	-

16	1.25 мольн.%	2.9 мольн.%	Полимеризация	-

^a Выходы определяли по ЯМР, а ee – хроматографически.

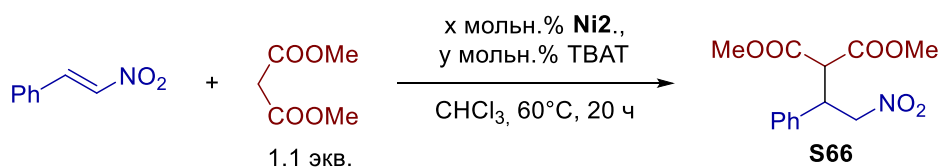
Таблица а29 Влияние температуры



№	Температура	Выход	ee
1	25°C	11%	82%
2	40°C	23%	82%
3	60°C	85%	83%
4	70°C	88%	71%
5	90°C	83%	68%

^a Выходы определяли по ЯМР, а ee – хроматографически.

Таблица а30 Оптимизация условий катализа на **Ni2**

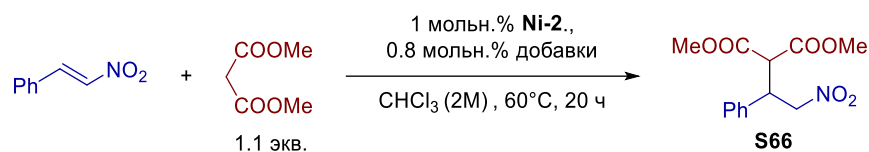


№	Катализатор	x	y	Концентрация	Выход S66	ee
1	Ni2-EtOAc	1.25	0.75	0.125M	66%	90%
2	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	0.125M	77%	90%
3 ^b	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	0.125M	83%	90%
4	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	0.25M	71%	92%
5	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	0.5M	82%	92%
6	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	1M	90%	92%
7 ^a	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	1M	90%	90%
8 ^b	Ni2-ТГФ	1.25	0.75	1.2M	92%	90%
9 ^b	Ni2-ТГФ	0.5	0.5	1.2M	92%	86%
10 ^b	Ni2-ТГФ	0.5	0.5	2M	93%	87%
11 ^b	Ni2-ТГФ	0.5	0.3	2M	95%	89%
12 ^b	Ni2-ТГФ	0.5	0.4	2M	96%	89%
13 ^b	Ni2-ТГФ	0.5	0.6	2M	Полимеризация	
14 ^b	Ni2-ТГФ	0.2	0.18	2M	62%	90%
15 ^b	Ni2-ТГФ	0.1	0.09	2M	30%	80%
16 ^b	Ni2-MeOH (=Ni2)	0.2	0.16	2M	94%	91%

Растворитель, указанный в названии катализатора – это растворитель, в котором **Ni1** пропускали через силикагель для получения **Ni2**. Методика подробно описана в разделе «Методики синтеза»^a

Диэтилмалонат вместо диметилмалоната ^b 3 экв. диметилмалоната.

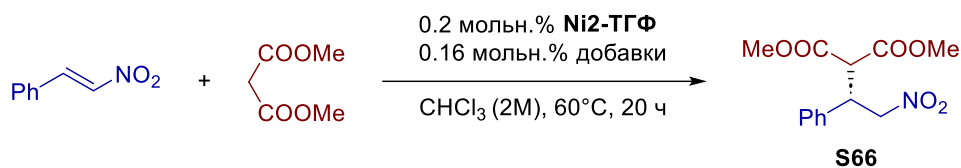
Таблица а31 Влияние различных добавок



№	Добавка	Выход	ee
1	ТВАТ	91%	91%
2 ^a	CsF	92%	88%
3	ТВАФ безводный	90%	84%
4	ТВАФ*3H ₂ O	90%	87%
5 ^b	tBuOK	89%	65%
6 ^a	CsOAc	94%	76%
7	нет	76%	75%
8 ^c	Малонат калия	93%	74%

^a Аликвоту **Ni2** в CHCl₃ и CsF или CsOAc в MeOH предварительно смешивали в сосуде Шленка, перемешивали 15 минут, затем растворитель удаляли в вакууме, и полученный катализатор растворяли в CHCl₃. Далее по общей методике. ^b Аликвоту **Ni2** в CHCl₃ и tBuOK в tBuOH предварительно смешивали в сосуде Шленка, перемешивали 15 минут, затем растворитель удаляли в вакууме, и полученный катализатор растворяли в CHCl₃. Далее по общей методике. ^c Аликвоту tBuOK в tBuOH поместили в сосуд Шленка, удалили растворитель в вакууме. Прибавили диметилмалонат, реакцию смесь перемешивали 5 минут. Далее действовали по общей методике.

Таблица а32 Влияние различных анионов



№	Добавка	Выход	ee
1	ТВАТ	62%	90%
2	ТВАВ	23%	73%
3	PPNCl	0%	n/a

^a Выходы определяли по ЯМР, а ee – хроматографически.

3.1.6. Анализ литературы по реакции аминирования спиртов через автоперенос водорода

Таблица а33 Лучшие катализаторы в реакции аминирования бензилового спирта анилином по механизму автопереноса водорода

Условия приведены в формате (TON/T, °C/основание /тип катализатора (гомогенный (гомо) или гетерогенный (гетеро)) /атмосфера)

Металл	Максимальный TON	Максимальный TON, при котором достигнут препаративный выход >50%	Самая низкая температура	Самый высокий TON без основания	Самая низкая температура без основания	Наиболее популярное основание
Ru	(42840/110/tBuOK/гомо/Ar)[155]	(960/100/tBuOK/гомо/N ₂)[156]	(76/25/tBuOK/гомо/N ₂)[156]	(192/100/без основания/гомо/N ₂)[157]	(192/100/без основания/гомо/N ₂)[157]	tBuOK/KOH
Pd	(44500/130/LiOH/гомо/Ar)[158]	(44500/130/LiOH/гомо/Ar)[158]	(96/90/LiOH/гомо/Ar)[159]	(553/160/без основания/гетеро/Ar)[160]	(370/110/без основания/гетеро/N ₂)[161] (49/25 при облучении/без основания/гетеро/N ₂)[57]	LiOH
Pt	(18627/160/без основания/гетеро/N ₂)[162]	(18627/160/без основания/гетеро/N ₂)[162]	(268/110/без основания/гетеро/N ₂)[163]	(18627/160/без основания/гетеро/N ₂)[162]	(268/110/без основания/гетеро/N ₂)[163]	Без основания
Au	(11566/180/без основания/гетеро/N ₂)[164]	(11566/180/без основания/гетеро/N ₂)[164]	(7/100/tBuOK/гомо/Ar) Ph ₃ PAuCl + AgOTf[165]	(11566/180/без основания/гетеро/N ₂)[164]	(31/110/без основания/гетеро/N ₂)[166]	Без основания / tBuOK
Ir	(1840/70/tBuOK/гомо/Ar)[167]	(920/70/tBuOK/гомо/Ar)[168]	(192/25/tBuOK/гомо/Ar)[58]	(330/100/без основания/гомо/N ₂)[169] (450/150 (MW) /без основания/гетеро/N ₂)[170]	(50/50/без основания/гомо/Ar)[171]	tBuOK/без основания

Rh	(977/100/tBuOK/гетеро/air)[172]	(196/100/без основания/гомо/N ₂)[157]	(190/100/tBuOK/гомо/Air)[172]	(196/100/без основания/гомо/N ₂)[157]	(196/100/без основания/гомо/N ₂)[157]	tBuOK/без основания
Ag	(98/110/NaOH/гетеро/air)[173] (560/Cu+Ag catalyst/155/без основания/гетеро/N ₂)[174]	(98/110/NaOH/гетеро/air)[173]	(92/100/KOH/гетеро/air)[175]	(24/145/без основания/гетеро/N ₂)[176] (560/Cu+Ag catalyst/155/без основания/гетеро/N ₂)[174]	(24/145/без основания/гетеро/N ₂)[176]	Без основания/ K ₂ CO ₃
Ni	(17500/200 /tBuONa/гомо/Ar)[177]	(99/144/без основания/гетеро/N ₂)[178]	(95/110/tBuOK/гомо/Air)[179]	(99/144/без основания/гетеро/Ar)[178]	(99/144/без основания/гетеро/Ar)[178]	tBuOK/tBuONa
Mn	(550/50/KH/гомо/Ar)[180]	(277/50/KH/гомо/Ar)[180]	(61/25/tBuOK/гомо/N ₂)[59]	- Not performed without the base	- Not performed without the base	tBuOK
Cu	(367/100/KOH/гетеро/Air)[181] (560/Cu+Ag catalyst/155/без основания/гетеро/N ₂)[174]	(367/100/KOH/гетеро/Air)[181] (560/Cu+Ag catalyst/155/без основания/гетеро/N ₂)[174]	(17/80/KOH/гетеро/atmosphere not mentioned)[182]	(27/155/без основания/гетеро/N ₂)[174]	(5/130/без основания/гетеро/N ₂)[183]	KOH
Co	(106/80/tBuOK/гомо/N ₂)[184]	(84/80/tBuOK/гомо/Ar)[185]	(84/80/tBuOK/гомо/Ar)[185]	(78/110/без основания/гомо/Ar)[186]	(78/110/без основания/гомо/Ar)[186]	tBuOK
Fe	(81/110/tBuOK/гомо/N ₂)[187] (86/140 (MW)/tBuONa/гомо/N ₂)[188]	(81/110/tBuOK/гомо/N ₂)[187] (86/140 (MW)/tBuONa/гомо/N ₂)[188]	(79/80/tBuOK/гомо/Ar)[189]	(31/160/без основания/гомо/Ar)[190] (82 Cu+Fe катализатор /155/без основания/гетеро/N ₂)[174]	(18/100/без основания/гомо/Ar)[191]	tBuOK/без основания
Cr	(32/150/tBuOK/гомо/N ₂)[192]	(32/150/tBuOK/гомо/N ₂)[192]	(32/150/tBuOK/гомо/N ₂)[192]	(32/150/tBuOK/гомо/N ₂)[192]	(32/150/tBuOK/гомо/N ₂)[192]	tBuOK

Zn	(12/140/tBuOK /гомо/N ₂)[193]	(12/140/tBuOK /гомо/N ₂)[193]	(12/140/tBuOK /гомо/N ₂)[193]	(12/140/tBuOK/гомо/ N ₂)[193]	(12/140/tBuOK /гомо/N ₂)[193]	tBuOK
Sm	(30/140(MW) /tBuOK/гомо /Ar)[194]	(30/140(MW) /tBuOK/гомо /Ar)[194]	(30/140(MW) /tBuOK/гомо /Ar)[194]	(30/140(MW) /tBuOK/гомо /Ar)[194]	(30/140(MW) /tBuOK/гомо /Ar)[194]	tBuOK
Re	(8/150/без основания/гомо/CO)[195]	(8/150/без основания/гомо/CO)[195]	(8/150/без основания/гомо/CO)[195]	(8/150/без основания/гомо/CO)[195]	(8/150/без основания/гомо/CO)[195]	Без основания

3.1.7. Исследование некаталитической реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода

Таблица а34 Влияние основания на реакцию аминирования по механизму автопереноса водорода

1 экв. 1 экв. 1 экв. ^tBuOK, воздух (15 мольн.% of O₂), без растворителя, 80-160°C, 18 ч

S87 S88

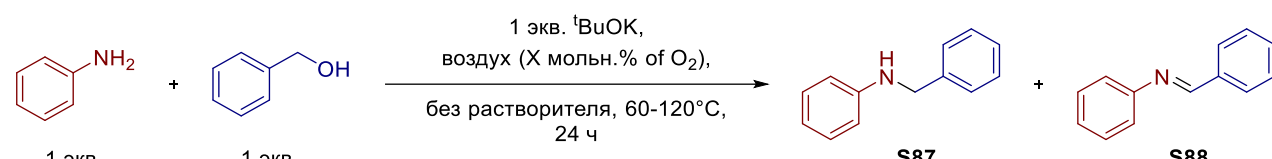
№ ^a	Основание	Температура, °C	Выход S87 ^b , %	Выход S88 ^b , %
1	CsOH	80	5	5
2		100	17	Следы
3		120	25	0
4		140	28	Следы
5		160	48	Следы
6 ^c	^t BuOK	80	72	8±3
7 ^c		100	65	Следы
8 ^c		120	60	0
9 ^c		140	43	0
10 ^c		160	33	Следы
11	KOH	80	2	10
12		100	7	11
13		120	13	4
14		140	39	Следы
15		160	42	0
16	NaOH	80	0	24
17		100	Следы	23
18		120	7	1
19		140	16	2
20		160	0	26
21	LiOH	80	0	Следы
22		100	0	16
23		120	0	19
24		140	3	26
25		160	Следы	22
26	K ₂ CO ₃	80	0	0
27		100	0	2
28		120	0	3
29		140	0	5
30		160	17	13

^a анилин (2.63 мкл, 2.89 ммоль, 100 мольн.%), бензиловый спирт (299 мкл, 2.89 ммоль, 100 мольн.%), основание (2.89 ммоль, 100 мольн.%) в атмосфере воздуха.

^b Выходы определяли по ГХ

^c ^tBuOK возгоняли перед использованием.

Таблица а35 Варьирование соотношения бензилового спирта с кислородом



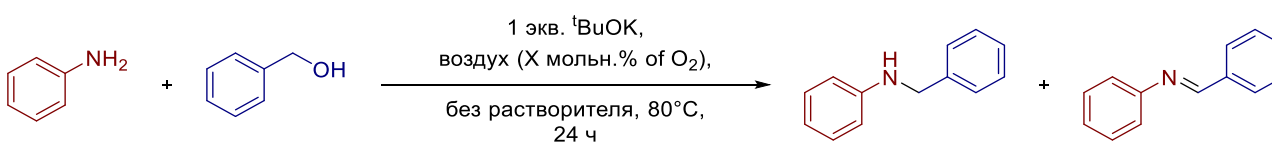
№ ^a	Количество O ₂ , мольн. %	Выход S87 ^b , %						
		60 °C	70 °C	80 °C	90 °C	100 °C	110 °C	120 °C
1 ^c	2	28	29	22	23	14	18	27
2 ^c	3	37	38	31	36	23	10	1
3 ^c	7	35	39	52	58	40	22	3
4	10	45	57	57	63	58	56	43
5	12	45	60	69	68	67	69	49
6	15	44	55	72	75	73	76	59
7	17	39	51	65	67	69	63	46
8	21	26	46	51	49	46	51	54
9	33	2	3	14	19	21	39	43

^a анилин (121 – 547 мкл, 1.33 – 6 ммоль, 100 мольн.%), бензиловый спирт (137 – 621 мкл, 1.33 – 6 ммоль, 100 мольн.%), ^tBuOK (149 – 673 мг, 1.33 – 6 ммоль, 100 мольн.%) в атмосфере воздуха в пробирке на 52 мл. Соотношение с O₂ варьировали изменение загрузки реагентов при постоянном объеме сосуда.

^b Выходы определяли по ГХ.

^c Пробирки на 12 мл вместо пробирок на 52 мл

Таблица а36 Детализация выходов при 80°C и разном количестве воздуха



№ ^a	Количество O ₂ , мольн. %	Выход S87 ^b , %	Выход S88 ^b , %
1 ^c	2 (2:1)	22	7
2 ^c	3 (4:1)	31	6
3 ^c	7 (8:1)	52	5
4	10 (12:1)	57	9
5	12 (15:1)	69	5
6	15 (18:1)	72	0
7	17 (21:1)	65	6
8	21 (25:1)	51	10
9	33 (40:1)	14	12
10	open air	2	42

^a анилин (121 – 547 мкл, 1.33 – 6 ммоль, 100 мольн.%), бензиловый спирт (137 – 621 мкл, 1.33 – 6 ммоль, 100 мольн.%), ^tBuOK (149 – 673 мг, 1.33 – 6 ммоль, 100 мольн.%) в атмосфере воздуха в

пробирке на 52 мл. Соотношение с O₂ варьировали изменение загрузки реагентов при постоянном объеме сосуда.

^b Выходы определяли по ГХ.

^c Пробирки на 12 мл вместо пробирок на 52 мл

Таблица а37 Оценка влияния растворителя на реакцию аминирования по механизму автопереноса водорода

1.5 экв. 1 экв. 1 экв. ^tBuOK, воздух (15 мольн.% of O₂), растворитель, 90°C, 18 ч

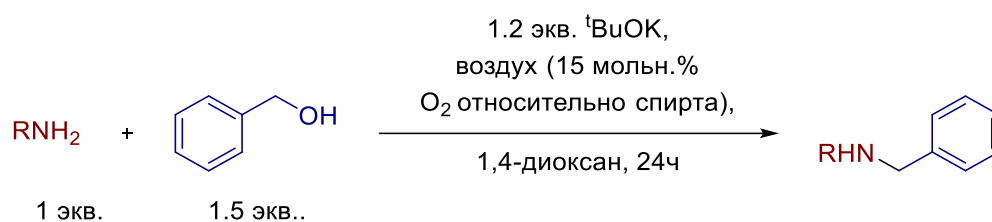
S87 **S88**

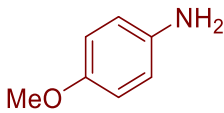
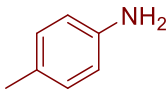
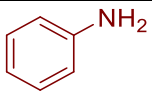
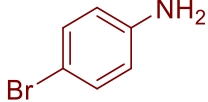
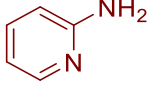
№ ^a	Растворитель	ε _r , 25°C[196]	Выход S87 ^b , %	Выход S88 ^b , %
1	Без растворителя		76	3
2	Гексан ^c	1.9	17	19
3	1,4-диоксан	2.3	85	13
4	Толуол	2.4	71	17
5	Триэтиламин	2.5	10	23
6	EtOAc ^d	6.0	0	6
7	Морфолин	7.7	75	0
8	ТГФ	7.5	75	6
9	^t BuOH	9.3	64	21
10	Пиридин	13.2	14	27
11	этилендиамин	16	0	0
13	ⁱ PrOH	18.2	4	5
14	N-метилпирролидон	32.2	0	0
15	PhNO ₂	36.1	0	93
16	MeCN	36.0	0	0
17	ДМСО	46.7	0	2
18	Пропиленкарбонат	62.9	0	0
19	H ₂ O	78.2	0	0

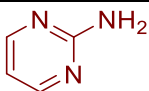
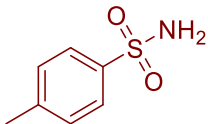
^a анилин (385 мкл, 4.22 ммоль, 150 мольн.%), бензиловый спирт (291 мкл, 2.81 ммоль, 100 мольн.%), ^tBuOK (315 мг, 2.81 ммоль, 100 мольн.%) и 1.41 мл растворителя.

^b Выходы определял по ГХ. ^c Низкая растворимость. ^d Растворитель реагирует с субстратами

Таблица а38 Исследование зависимости выхода реакции от температуры для разных субстратов



№ ^a	pKa	Субстрат	Температура, °C	Выход продукта ^b , %	Комментарий
1	32.5		80	9	
2			100	50	
3			120	40	
4			140	20	
5			160	31	
6			180	29	
7			200	47	
8	31.0		80	22	
9			100	54	
10			120	33	
11			140	25	
12			160	27	
13			180	32	
14			200	35	
15	30.7		80	32	
16			100	71	
17			120	42	
18			140	26	
19			160	43	
20			180	37	
21			200	64	
22	30.5		80	44	Деметилирование при высокой температуре, выход побочного продукта:
23			100	76	
24			120	46	
25			140	26	
26			160	44	
27			180	31	
28			200	39	
29	29.1		80	53	Дебромирование при высокой температуре, выход S87 :
30			100	77	
31			120	87	
32			140	55	
33			160	45	
34			180	49	
35			200	51	
36	27.7		80	47	
37			100	43	
38			120	97	
39			140	36	
40			160	69	

41			180	74
42			200	92
43	25.3		80	29
44			100	37
45			120	62
46			140	53
47			160	37
48			180	53
49			200	46
57	16.1		80	0
58			100	0
59			120	0
60			140	60
61			160	88
62			180	61
63			200	(деградация реакционной смеси)

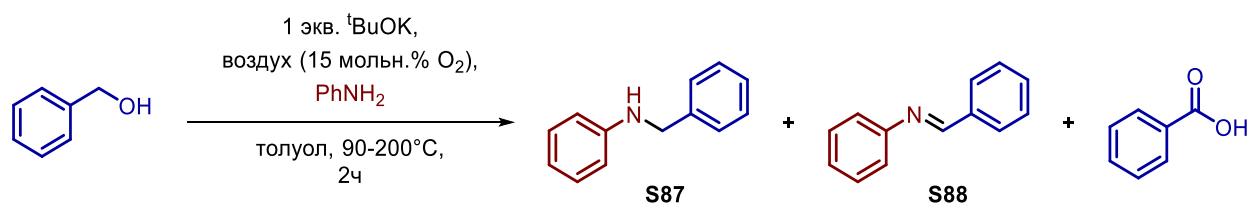
^a Амин (1.87 ммоль), бензиловый спирт (291 мкл, 2.81 ммоль), свежеевозогнанный ^tBuOK (252 мг, 2.25 ммоль) и 3 мл сухого диоксана, 24 часа при указанной температуре.

^b Выходы определяли по ГХ или ЯМР.

Контрольные эксперименты для установления механизма реакции

Была проверена возможность окисления спирта при различных температурах в присутствии амина и без него (Таблица а39). В присутствии 10 мольн.% анилина конверсия спирта составляет приблизительно 30% при всех температурах, что соответствует количеству атомов кислорода (15 мол.% O₂ даёт 30 мол.% атомов кислорода). Продуктами реакции являются соль бензойной кислоты, основание Шиффа и N-бензиланилин. Без амина конверсия падает, а повышение температуры приводит к увеличению выхода спирта. Таким образом, присутствие амина имеет решающее значение для инициирования цикла MPV-O.

Таблица а39 Окисление бензинового спирта в присутствии и в отсутствие амина при разных температурах



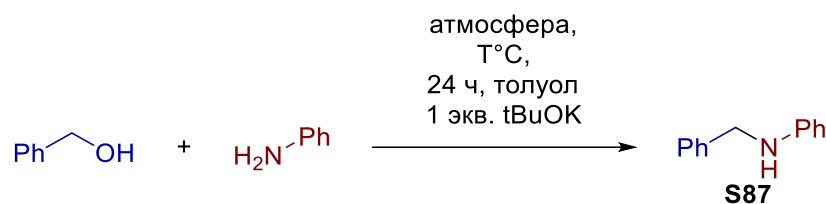
№	Температура, °C	Количество анилина, экв.	Количество бензинового спирта после реакции, %	Количество бензойной кислоты после реакции	Выход S87 ^a , %	Выход S88 ^a , %
1	90	-	83	15	-	-

2		0.1	71	18	4	4
3	160	-	91	9	-	-
4		0.1	68	22	0	9
5	200	-	91	8	-	-
6		0.1	70	20	4	5

^a Выходы определяли по ¹H ЯМР и по ГХ.

Было проведено сравнение результатов реакции при различных температурах в атмосфере аргона, кислорода и воздуха (Таблица а40). В присутствии 15 мол.% кислорода выход продукта падает с 58% до 26% при повышении температуры от 90°C до 140°C. Дальнейшее повышение температуры до 200°C приводит к выходу 64%. При этом реакция в атмосфере аргона протекает с выходом 29% против 64% на воздухе. Таким образом, при 200°C половина продукта получена по анаэробному механизму, а другая половина – по аэробному.

Таблица а40 Сравнение выхода реакции при разных температурах в зависимости от атмосферы проведения реакции

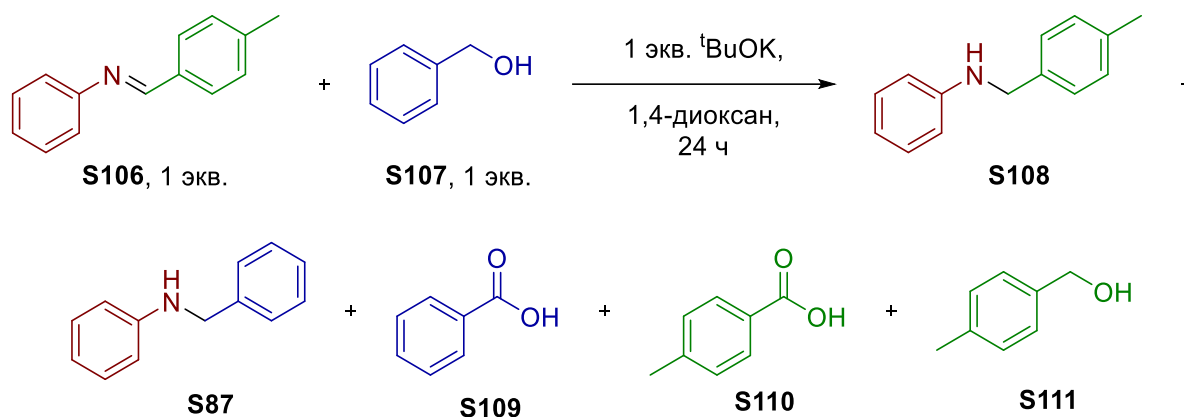


№	Температура, °C	Атмосфера реакции	Выход S87 ^a , %
1	90	15% O ₂	58
2		Ar	0
3	140	15% O ₂	26
4	200	15% O ₂	64
5		Ar	29

Было исследовано поведение реакционной системы при наличии в ней основания Шиффа в качестве источника амина и бензилового спирта (Таблица а41). Для получения дополнительной информации из этих экспериментов мы использовали основание Шиффа, полученное из анилина и 4-толуальдегида (**S106**), и восстановили его бензиловым спиртом. Распределение продуктов позволяет продемонстрировать обратимость отдельных стадий. В результате показано следующее. Во-первых, восстановление основания Шиффа протекает гладко, независимо от атмосферы протекания реакции. Конверсия составила 90–100% исходного бензилового спирта во вторичные амины при всех трех температурах как на воздухе, так и в аргоне. Во-вторых, мы выявили ряд равновесных процессов, приводящих к обмену спиртовыми группами. Исходя из основания Шиффа, полученного из анилина и 4-толуальдегида, мы получили равное количество

N-бензиланилина **S87** и N-(4-метилбензил)анилина **S108**. В-третьих, мы наблюдали признаки реакции Канниццаро в нашей системе. Из 100 мольн.% ВпОН и 100 мол.% основания Шиффа получено 60–80% кислот (бензойной кислоты и 4-метилбензойной кислоты). Это количество значительно превышает количество кислорода в системе, поэтому побочную реакцию Канниццаро следует рассматривать как важный побочный процесс, частично преобразующий исходный спирт в соответствующую кислоту. Примечательно, что на воздухе общий выход кислот, а также их соотношение практически одинаковы при всех трёх испытанных температурах, тогда как в отсутствие кислорода при 90 °С было получено только 60% кислот в соотношении 1:1, а при 160 °С и 200 °С было получено около 75–80% кислот при соотношении 1.5:1.

Таблица а41 Взаимодействие основания Шиффа с бензиловым спиртом в аэробных и анаэробных условиях.

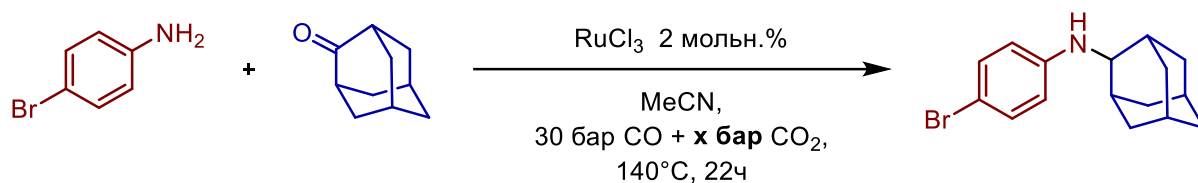


№ ^a	T, °C	Атмосфера	Состав реакционной смеси, мольн.% ^b					
			Спирт S107	Спирт S111	Кислота S109	Кислота S110	Амин S87	Амин S108
1	90	Ar	24	14	31	25	49	44
2		Воздух	13	10	46	34	50	45
3	160	Ar	5	0	47	31	50	50
4		Воздух	2	0	44	34	46	47
5	200	Ar	0	0	44	31	40	41
6		Воздух	0	0	45	33	45	48

^a Основание Шиффа **S106** (549 мг, 2.81 ммоль), бензиловый спирт (291 мкл, 2.91 ммоль), свежевозогнаный $t\text{BuOK}$ (315 мг, 2.81 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана поместили в сосуд Шленка с соответствующей атмосферой, обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты и перемешивали при указанной температуре в течение 24 часов. ^b Выходы определяли по ^1H ЯМР

3.1.8. Использование восстановительного аминирования с использованием конвертерного газа в качестве восстановителя в синтезе фармацевтических субстанций

Таблица а42 Влияние мольного соотношения CO₂ к CO на выход реакции синтеза бромантана

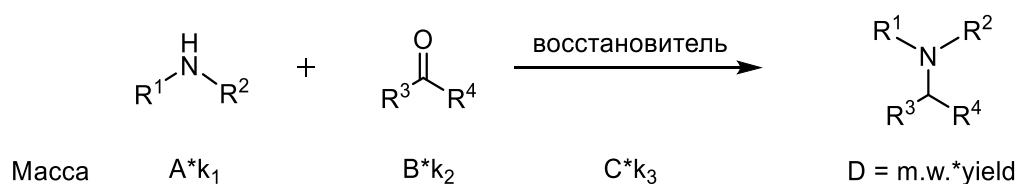


№ ^а	Давление CO ₂ , бар	Молярное соотношение CO ₂ к CO	Выход, %
1	0	0	60
2	2.6	0.04	39
3	5	0.08	35
4	10	0.19	34
5	17.6	0.31	38
6	40	1.25	80
7	62	3.81	42
8	100	6.53	27

^а2 мольн.% RuCl₃, 1 экв. 4-броманилина, 1.1 экв. 2-адамantanона, 30 бар CO, указанное давление CO₂ (0-100 бар), 140°C, 22 ч. Выходы определяли по ЯМР.

3.1.9. Сравнение эффективности применения монооксида углерода и классических восстановителей в восстановительном аминировании

Эффективность реакционной массы рассчитывали по формуле $RME = \frac{D}{A \cdot k_1 + B \cdot k_2 + C \cdot k_3}$, где A – C – это молярные массы исходных реагентов, k₁, k₂, k₃ – соответствующие мольные соотношения, а D – масса продукта (учитывающая его выход).



Обобщенную RME рассчитывали по той же формуле, но еще с учетом количеств растворителей, использованных во время реакции. В расчетах использовали условия реакции, в которых был достигнут максимальный выход продукта.

Таблица а43 RME, рассчитанный для каждого субстрата без учета растворителей

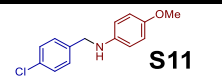
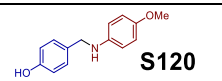
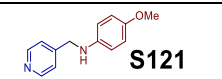
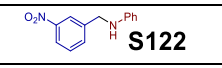
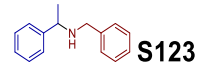
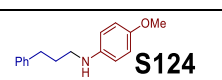
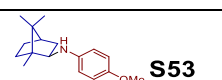
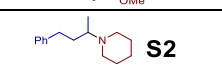
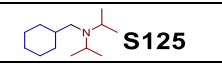
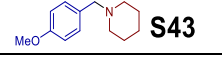
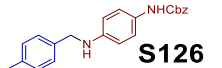
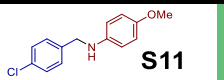
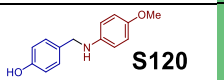
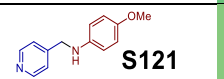
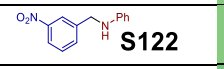
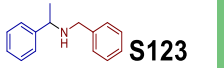
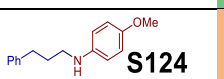
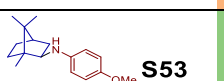
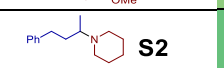
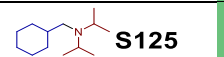
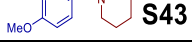
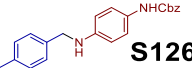
Продукт		Rh/CO	NaBH ₄	NaBH(OAc) ₃	NaBH ₃ CN	H ₂ /Pd
RME, %	 S11	77%	63%	44%	51%	0%
	 S120	75%	64%	39%	44%	42% ^b
	 S121	67%	62%	34%	47%	34% ^b
	 S122	67%	21% ^a	34%	55%	0%
	 S123	72%	24% ^a	23%	15% ^a	0%
	 S124	19%	26% ^a	23%	25%	39%
	 S53	65%	0%	0%	0%	0%
	 S2	76%	0%	12% ^a	17% ^a	34%
	 S125	75%	9%	33%	29%	38%
	 S43	47%	0%	13% ^a	6% ^a	3% ^b
	 S126	61%	30%	31%	55%	0%
Средний RME		64%	27%	25%	31%	17%

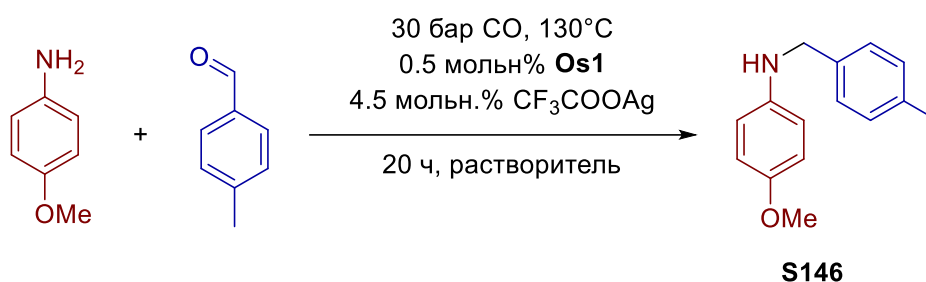
Таблица а44 Обобщенный RME, рассчитанный для каждого субстрата с учетом растворителей

Продукт		Rh/CO	NaBH ₄	NaBH(OAc) ₃	NaBH ₃ CN	H ₂ /Pd
Обобщенный RME, %	 S11	17.8%	1.4%	7.4%	1.8%	0.0%
	 S120	16.5%	1.4%	6.4%	1.4%	3.1%
	 S121	14.1%	1.2%	5.3%	1.5%	2.5%
	 S122	16.0%	0.2%	5.7%	1.9%	0.0%
	 S123	15.1%	0.4%	3.7%	0.4%	0.0%
	 S124	4.4%	0.4%	3.7%	0.6%	4.1%
	 S53	15.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	 S2	16.0%	0.0%	0.8%	0.1%	0.0%
	 S125	15.1%	0.2%	5.2%	0.9%	3.7%

 S43	9.4%	0.0%	1.1%	0.0%	0.2%
 S126	18.0%	0.9%	5.9%	2.3%	0.0%
Средний обобщенный RME	14.3%	0.6%	4.1%	1.0%	1.2%

3.1.10. Осмий-катализируемое восстановительное аминирование

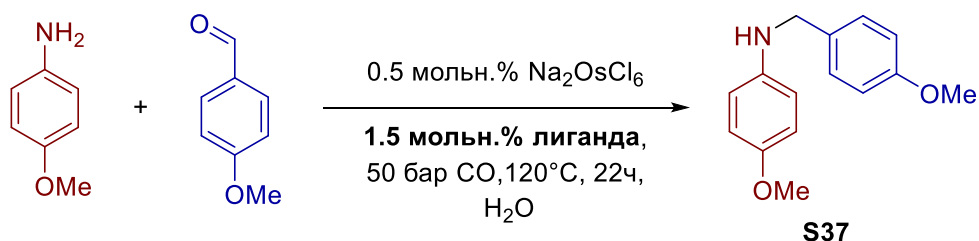
Таблица а45 Влияние растворителя на осмий-катализируемую реакцию восстановительного аминирования



№ ^a	Катализатор	Выход S146, %
1	ТГФ	12
2	Диоксан	11
3	MeCN	8
4	EtOAc	5
5	MeOH	18
6	MeOH+5%H ₂ O	26
7	EtOH (96%)	33
8	ⁱ PrOH	27
9	^t BuOH	11

^a 0.5 мольн% **Os1**, 4.5 мольн% AgCF₃COO, 150 мольн% п-аниидина, 100 мольн% 4-метилбензальдгида, 200 мкл растворителя, 30 бар СО, 130°C, 20 ч. Выход определяли по ЯМР.

Таблица а46 Влияние лиганда на каталитическую активность тетрахлоросмата натрия

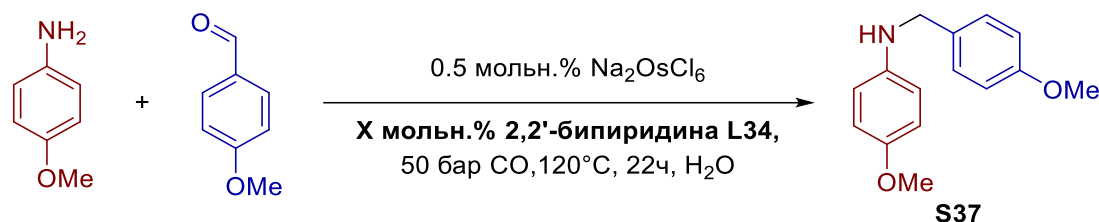


№ ^a	Лиганд	Выход S37, %
1	2,2'-бипиридин L34	89
2	7,8-Бензохинолин L35	4
3	Батофенантролин L36	99
4	2,2'-бихинолин L37	5
5	Неокупроин L38	4

6	2,3-Бис(2-пиридил)-пирозин L39	11
7	1,10-фенантролин L40	99

^a 0.5 мольн% Na₂OsCl₆ 0.9 мг (2.0 мкмоль), 1.5 мольн% лиганда, 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилин, 48.8мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, 120°C, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

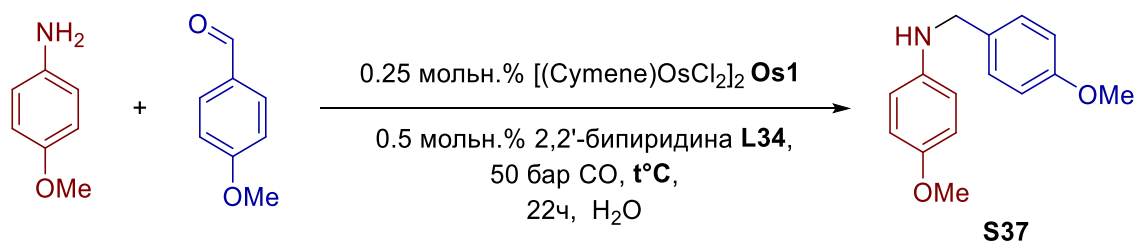
Таблица а47 Влияние количества 2,2'-бипиридина L1 на выход осмий-катализируемой реакции восстановительного аминирования в воде



№ ^a	Загрузка 2,2'-бипиридина, мольн.%	Выход S37, %
1	0.5	77
2	1.0	79
3	1.5	89
4	2.5	93
5	5	91

^a 0.5 мольн% Na₂OsCl₆ 0.9 мг (2.0 мкмоль), X мольн% лиганда, 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, 120°C, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

Таблица а48 Влияние температуры на осмий-катализируемую реакцию восстановительного аминирования в воде

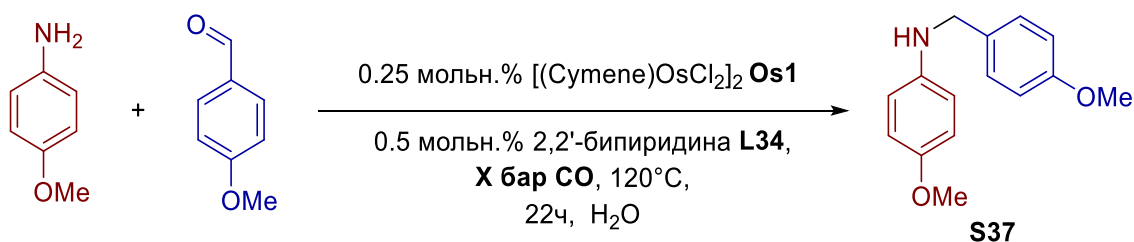


№ ^a	Температура, °C	Выход S37, %
1	60	Следы
2	80	Следы
3	100	27
4	120	81
5	140	88
6	160	74

7	180	41
8	200	15

^a 0.25 мольн% **Os1** 0.8 мг (1.0 мкмоль), 0.5 мольн% лиганда **L34** (0.32 мг, 2.0 мкмоль), 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8 мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, соответствующая температура, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

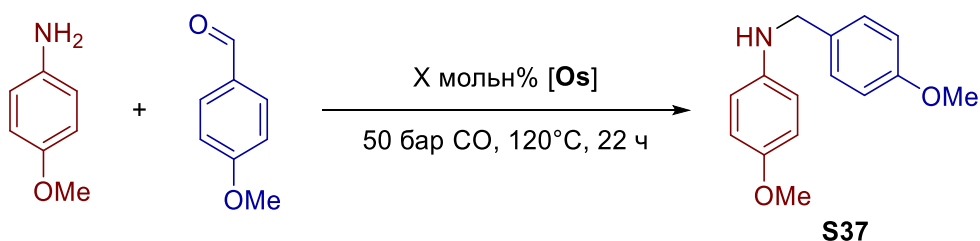
Таблица а49 Влияние давления на осмий-катализируемую реакцию восстановительного аминирования в воде



№ ^a	Давление, бар	Выход S37 , %
1	5	Следы
2	10	13
3	30	36
4	50	81

^a 0.25 мольн% **Os1** 0.8 мг (1.0 мкмоль), 0.5 мольн% лиганда **L34** (0.32 мг, 2.0 мкмоль), 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8 мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, указанное давление CO, 120°C, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

Таблица а50 Влияние загрузки различных катализаторов на выход реакции



№	Загрузка осмия, мольн. %	Na ₂ OsCl ₆ + BiPy L34 ^a , %	Os1 + BiPy L34 ^b , %	Os8 +BiPy L34 ^a , %	Os9 ^c , %	Os13 ^c , %
1	0.5	89	88	99	94	81
2	0.25	76	44	97	86	72
3	0.125	64	34	78	23	35

4	0.0625	30	26	54	12	6

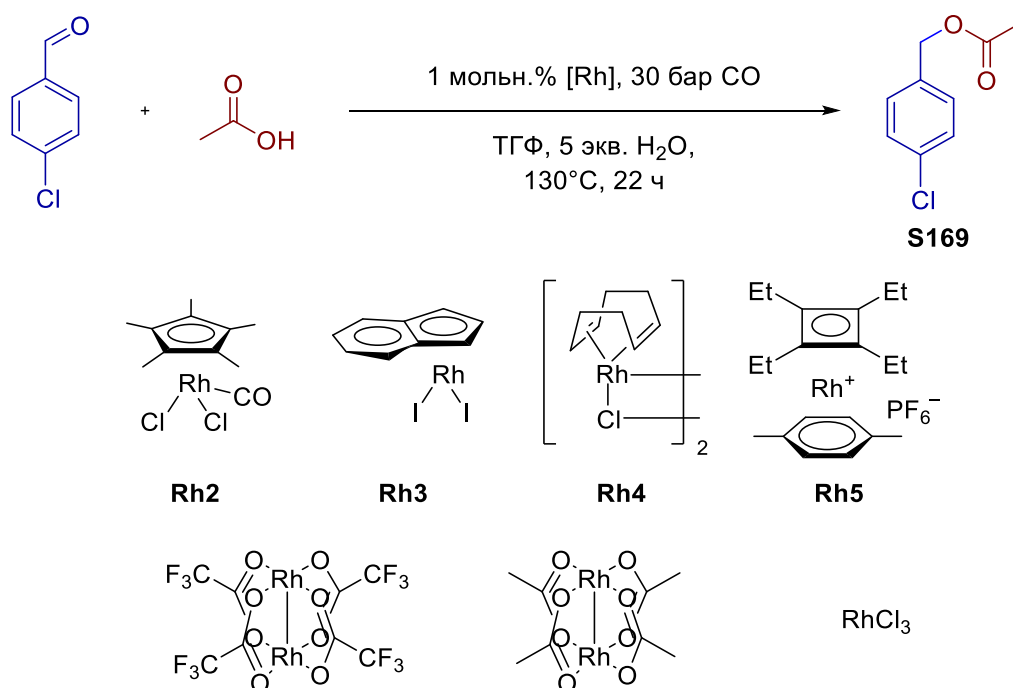
^a 0.5-0.0625 мольн% катализатора, 1.5 мольн% лиганда **L34**, 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, 120°C, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

^b 0.25-0.03125 мольн% катализатора, 1.5 мольн% лиганда **L34**, 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 320 мкл H₂O, 80 мкл EtOH, 50 бар CO, 120°C, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

^c 0.5-0.0625 мольн% катализатора, 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилина, 48.8мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегида, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, 120°C, 22 ч. Выходы определяли по ГХ.

3.1.11. Родий-катализируемое восстановительное этерифицирование карбонильных соединений

Таблица а51 Сравнение различных катализаторов в реакции восстановительного этерифицирования



№ ^a	Катализатор	Выход S169 ^b , %
1	Rh2	0
2	Rh3	7
3	Rh4	7
4	Rh5	6
5	Rh ₂ (OOC ₂ CF ₃) ₄	5
6	Rh ₂ (OAc) ₄	15

7	RhCl ₃	31

^a 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 143 мкл (2.5 ммоль) уксусной кислоты, 1 мольн. % катализатора (по родию, то есть Rh₂(OAc)₄ использовали 0.5 мольн.%), 85 мкл ТГФ (концентрация альдегида = 1 моль/л), и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

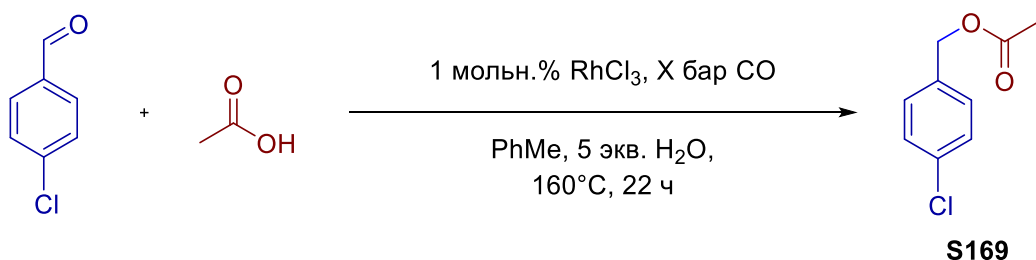
Таблица а52 Влияние температуры в реакции восстановительного этерифицирования



№ ^a	Температура, °C	Выход S169 ^b , %
1	110	Следы
2	130	31
3	160	66
4	180	31

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 143 мкл (2.5 ммоль) уксусной кислоты, 85 мкл ТГФ (концентрация альдегида = 1 моль/л) и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

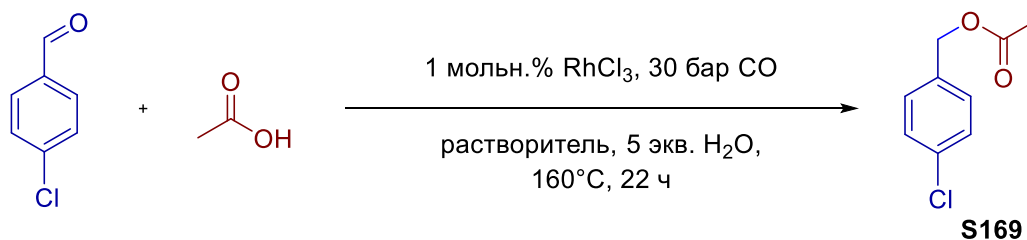
Таблица а53 Влияние давления на выход восстановительного этерифицирования



№ ^a	Давление, бар	Выход S169 ^b , %
1	10	11
2	20	27
3	30	58 ^c
4	40	53
5	50	33

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 71 мкл (1.25 ммоль) уксусной кислоты, 85 мкл толуола и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

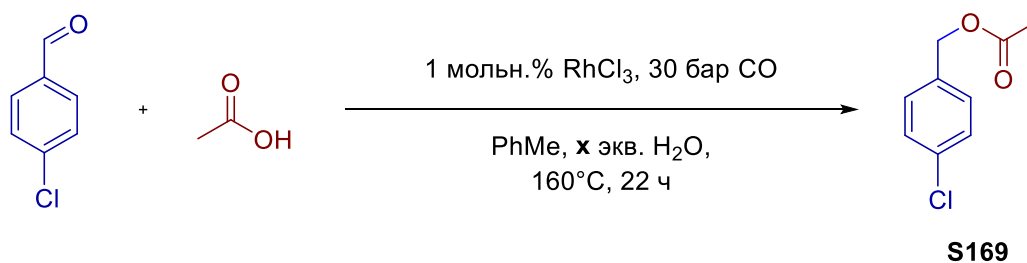
Таблица а54 Влияние растворителя на родий-катализируемое восстановительное этерифицирование



№ ^a	Растворитель	Выход S169 ^b , %
1	ТГФ	66
2	EtOAc	62
3	n-BuOH	47
4	PhMe	62
5	t-BuOH	42
6	i-PrOH	52
7	Без растворителя	52
8	EtOH	40
9	MeCN	0

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 143 мкл (2.5 ммоль) уксусной кислоты, 85 мкл растворителя (концентрация альдегида = 1 моль/л) и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

Таблица а55 Влияние количества воды на родий-катализируемое восстановительное этерифицирование

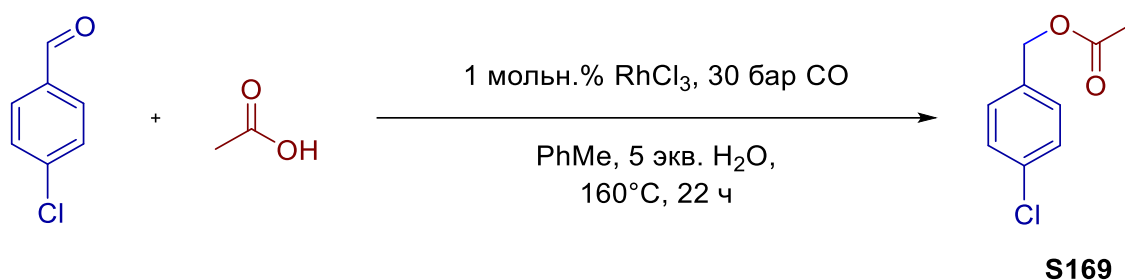


№ ^a	Количество эквивалентов воды	Выход S169 ^b , %
1	0	37
2	1	21
3	3	62

4	5	62
5	10	58
6	20	14

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 143 мкл (2.5 ммоль) уксусной кислоты, 85 мкл толуола (концентрация альдегида = 1 моль/л) и указанное количество воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

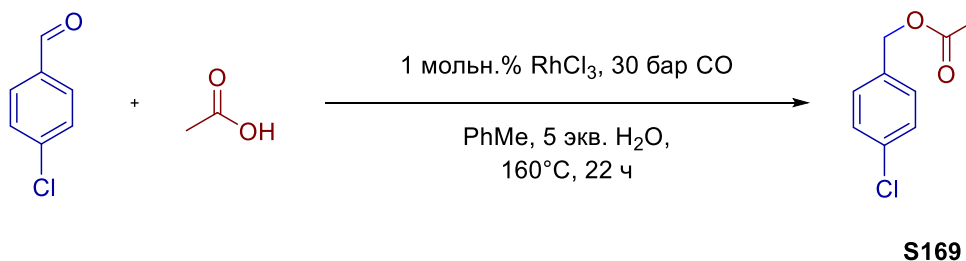
Таблица а56 Влияние концентрации п-хлорбензальдегида на выход восстановительного этерифицирования



№ ^a	Концентрация (моль/л)	Выход S169 ^b , %
1	0.10 (2335 мкл PhMe)	20
2	0.50 (335 мкл PhMe)	34
3	1 (85 мкл PhMe)	62
4	1.52 (Без растворителя)	56

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 143 мкл (2.5 ммоль) уксусной кислоты, указанное количество толуола и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

Таблица а57 Влияние избытка уксусной кислоты на выход восстановительного этерифицирования

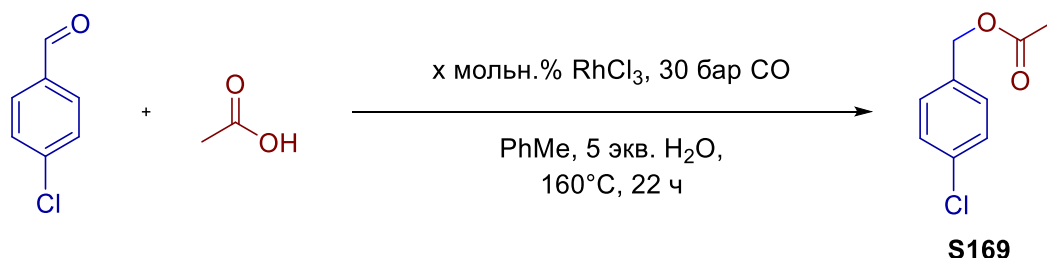


№ ^a	Количество уксусной кислоты (экв.)	Выход S169 ^b , %
1	20	55
2	10	62
3	5	58

4	3	26

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, указанное количество уксусной кислоты, 85 мкл толуола и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

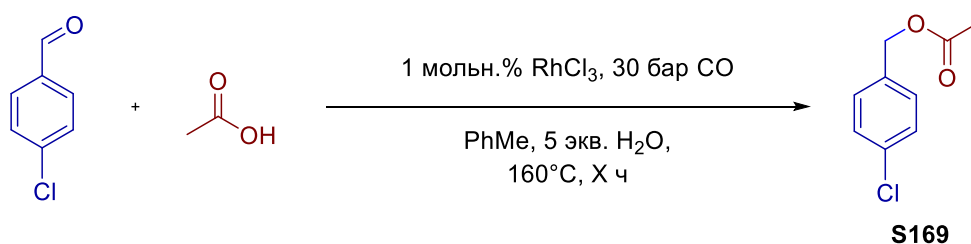
Таблица а58 Влияние загрузки катализатора на выход восстановительного этерифицирования



№ ^a	RhCl ₃ , мольн%	Выход S169 ^b , %
1	0.3	24
2	0.5	45
3	1	58
4	2	42
5	3	47

^a Указанное количество RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 71 мкл (1.25 ммоль) уксусной кислоты, 85 мкл толуола и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

Таблица а59 Влияние времени на выход восстановительного этерифицирования

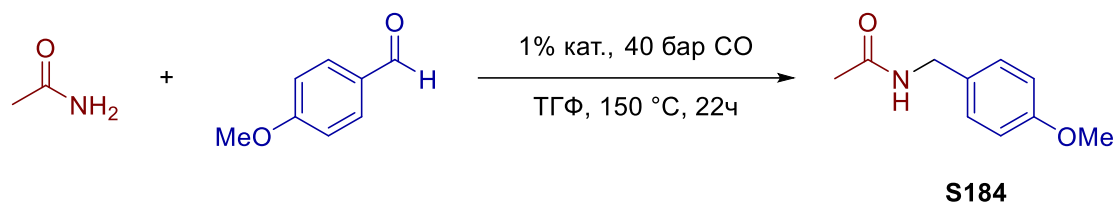


№ ^a	Время, ч	Выход S169 ^b , %
1	22	58
2	44	70

^a 0.52 мг (2.2 мкмоль) RhCl₃, 35.1 мг (0.25 ммоль) 4-хлорбензальдегида, 71 мкл (1.25 ммоль) уксусной кислоты, 85 мкл толуола и 22.5 мкл (1.25 ммоль) воды. ^b Выходы определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

3.1.12. Родий-катализируемое восстановительное амидирование карбонильных соединений

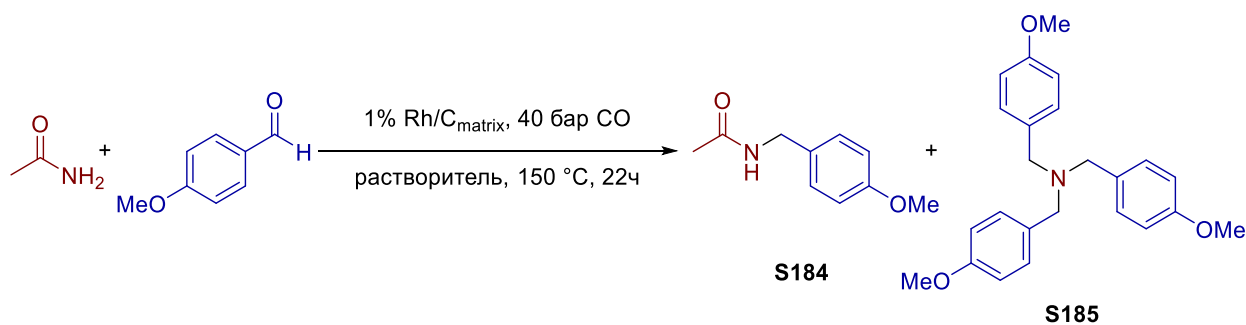
Таблица а60 Скрининг гетерогенных катализаторов в реакции восстановительного амидирования



№ ^a	Катализатор	Конверсия, %	Выход S184, %
1	Rh на углеродной матрице	97	58
2	Rh на активированном угле	48	18
3	Rh на угле	43	21
4	Rh на активированной окиси алюминия	24	7
5	Rh на окиси алюминия (тип Degussa)	45	7
6	Ru на активированном угле	10	0
7	Ru на активированном угле (восстановленный, 50% воды)	14	2
8	Ru на окиси алюминия	47	5
9	Ru на активированной окиси алюминия	45	7

^a Во всех случаях содержание металла составляло на подложке 5% по массе. 0.2 ммоль ацетамида, 0.2 ммоль альдегида, концентрация 1М. Выход определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

Таблица а61 Скрининг растворителей в реакции восстановительного амидирования

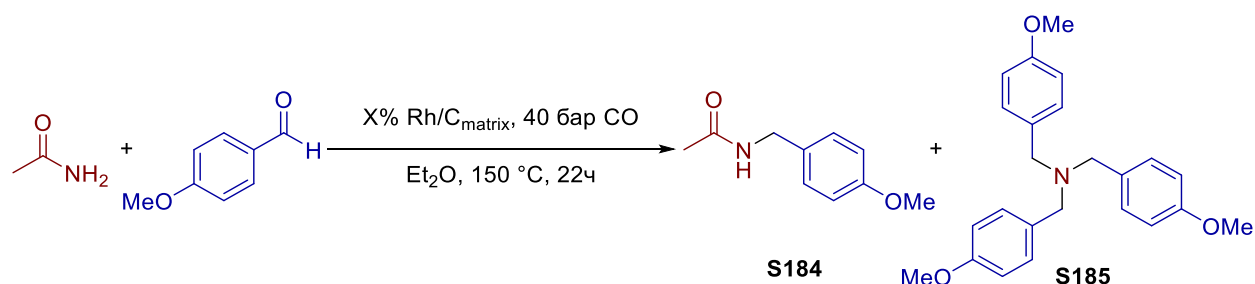


№	Растворитель	Конверсия, %	Выход S184, %	Выход S185, %
1	ТГФ	97	58	17
2	1,4-диоксан	89	56	14
3	Et ₂ O	>99	79	6
4	CH ₂ Cl ₂	43	24	-
5	CH ₃ CN	53	24	8
6	H ₂ O	>99	17	47
7	CH ₃ OH	>99	5	28
8	EtOH	>99	35	35
9	ⁱ PrOH	>99	73	9
10	BuOH	>99	22	42

11	^t BuOH	>99	77	7
12	Толуол	>99	70	5

5% по массе Rh на углеродной матрице. 0.2 ммоль ацетамида, 0.2 ммоль альдегида, концентрация 1М. Выход определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

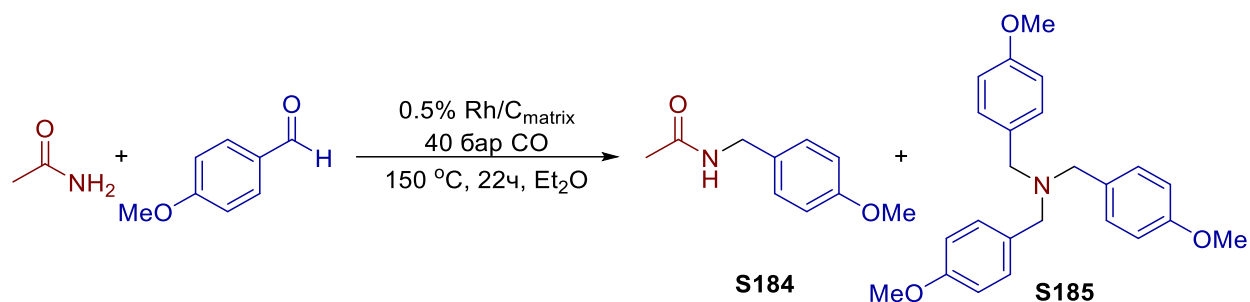
Таблица а62 Варьирование загрузки катализатора



№	Загрузка катализатора, мольн. %	Конверсия, %	Выход S184, %	Выход S185, %
1	1	>99	79	6
2	0.5	83	49	7
3	0.2	69	12	2

5% по массе Rh на углеродной матрице. 0.2 ммоль ацетамида, 0.2 ммоль альдегида, концентрация 1М. Выход определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

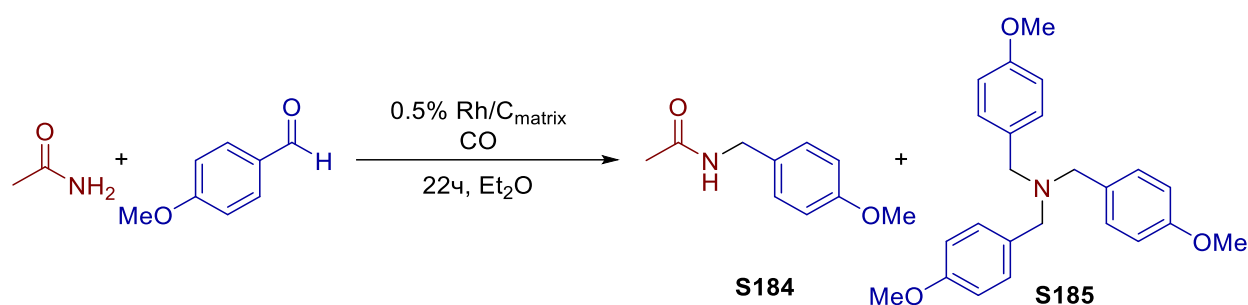
Таблица а63 Влияние концентрации на реакцию восстановительного амидирования



№	Концентрация	Конверсия, %	Выход S184, %	Выход S185, %
1	1 М	83	49	7
2	2М	90	36	5
3	0.5М	93	65	5
4 ^a	0.5М	>99	93	3

5% по массе Rh на углеродной матрице. 0.2 ммоль ацетамида, 0.2 ммоль альдегида. Выход определяли по ЯМР с внутренним стандартом. ^a 1 мольн. % Rh.

Таблица а64 Влияние температуры и давления на реакцию восстановительного амидирования

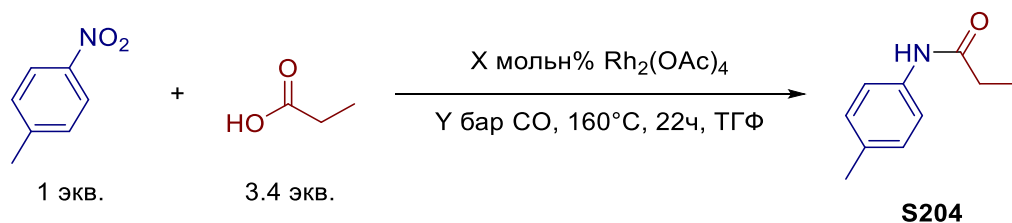


№	Давление, бар	Температура, °C	Конверсия, %	Выход S184, %	Выход S185, %
1	40	130	57	30	2
2	40	140	85	37	13
3	40	150	83	49	6
4	40	160	>99	33	3
5	40	170	97	43	7
6	20	150	66	29	<1
7	60	150	88	43	7

5% по массе Rh на углеродной матрице. 0.2 ммоль ацетамида, 0.2 ммоль альдегида, концентрация 1М. Выход определяли по ЯМР с внутренним стандартом.

3.1.13. Прямой синтез амидов из нитроаренов и карбоновых кислот

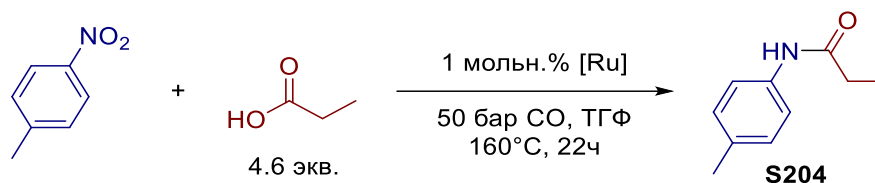
Таблица а65 Влияние загрузки катализатора и давления на выход родий-катализируемой реакции восстановительной конденсации нитроаренов и карбоновых кислот



№	Загрузка Rh ₂ (OAc) ₄	Давление, бар	Выход S204, %
1	1	50	99
2		10	92
3	0.5	50	95
4		40	95
5		30	97
6		20	91
7		10	45
8	0.1	50	92

Выход определяли по ЯМР.

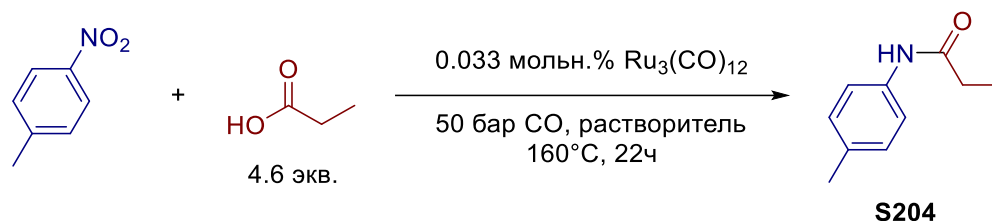
Таблица а66 Скрининг катализаторов в разных загрузках в рутений-катализируемой реакции восстановительной конденсации нитроаренов и карбоновых кислот



№	Катализатор	Загрузка [Ru], мольн. %	Выход S204, %
1	Ru8	1	94
2	Ru8	0.2	75
3	Ru8	0.1	60
4	Ru8	0.05	32
5	Ru9	1	Следы
9	Ru10	1	98
10	Ru10	0.2	57
11	Ru11	1	82
12	Ru11	0.2	32
13	Ru11	0.05	9
14	Ru12	1	56
15	Ru13	1	83
16	Ru13	0.2	87
17	Ru13	0.1	40
18	Ru13	0.05	25
19	Ru14	1	78
20	Ru14	0.2	80
21	Ru14	0.05	16
22	Ru15	1	76
23	Ru15	0.2	79
24	Ru16	1	65
25	Ru16	0.2	59
26	Ru17	1	67
27	Ru17	0.2	45
28	Ru6	1	94
29	Ru6	0.2	77
30	Ru6	0.05	12
31	Ru18	1	83
32	Ru18	0.2	39
33	Ru19	1	84
34	Ru19	0.2	45
35	Ru20	1	34
36	Ru1	1	50
37	Ru21	1	31
38	Ru7	1	64
39	Ru22	1	47

Выход определяли по ГХ

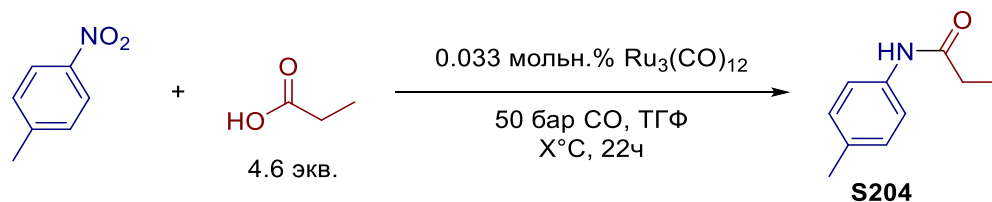
Таблица а67 Скрининг растворителей в реакции восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами



№	Растворитель	Выход S204, %
1	ТГФ	60
2	МТБЭ	49
3	^t BuOH	66
4	EtOH	67
5	Без растворителя	23
6	Ацетон	68
7	1,4-диоксан	28
8	MeOH	47
9	PhMe	23
10	Вода	54
11	Et ₂ O	56
12	EtOAc	18
13	PhH	22
14	MeCN	27
15	Гексан	32
16	Пентан	37
17	CHCl ₃	7
18	ДХМ	9
19	ДМСО	14

Выход определяли по ГХ

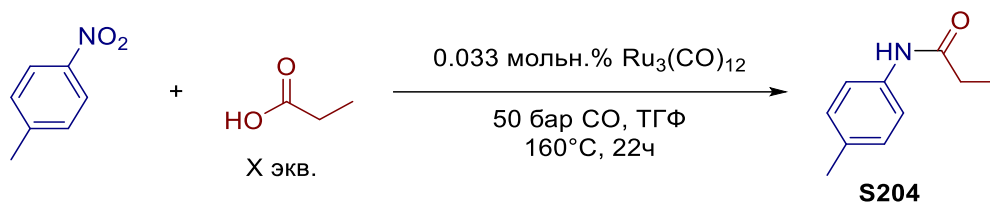
Таблица а68 Влияние температуры на реакцию восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами



№	Температура, °C	Выход S204, %
1	140	15
2	160	60
3	180	88

Выход определяли по ГХ

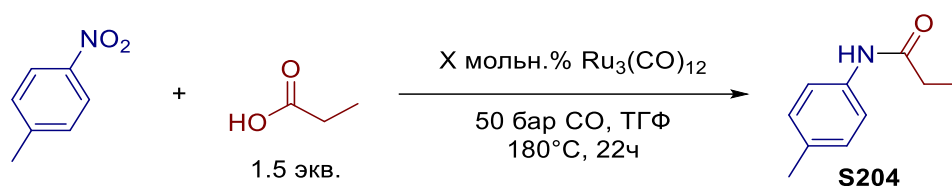
Таблица а69 Влияние избытка пропионовой кислоты на реакцию восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами



№	Экв. EtCOOH	Выход, %
1	1	34
2	1.1	37
3	1.25	57
4	1.5	58
5	2	57
6	3	54
7	5	44
8	10	35

Выход определяли по ГХ

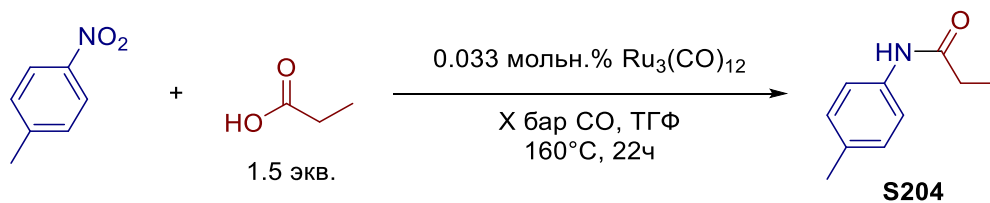
Таблица а70 Влияние загрузки рутения на реакцию восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами



№	Время (ч)	Загрузка $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ мольн.%	Выход S204, %	TON по катализатору	TON по металлу
1	22	0.0167	99	5940	1980
2	22	0.0067	99	14850	4950
3	96	0.0033	83	24900	8300
4	96	0.00167	57	34200	11400
5 ^a	96	0.00167	74	44400	14800

^a Прибавили 1 экв. воды, Выход определяли по ГХ

Таблица а71 Влияние давления CO на реакцию восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами

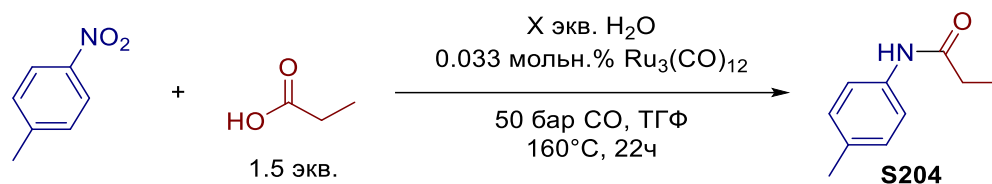


№	Давление CO, бар	Выход S204, %

1	10	30
2	30	43
3	50	58
4	70	51
5	90	46

Выход определяли по ГХ

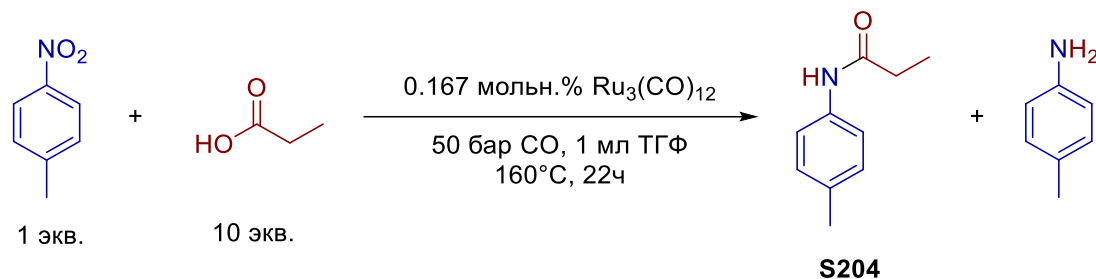
Таблица а72 Влияние добавки воды на реакцию восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами



№	Количество воды H ₂ O	Выход S204, %
1	0	60
2	0.5	89
3	1	88
4	2	84
5	5	76

Выход определяли по ГХ

Таблица а73 Состав реакционной смеси при восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами в зависимости от времени



Время (ч)	S204, %	4-нитротолуол, %	П-толуидин, %
1	0	95	1
2	1	95	3
4	4	87	8
6	8	78	6
8	14	76	11
12	23	67	10
14	28	60	12
16	39	46	12
20	41	47	12
22	48	39	13

Реакцию проводили на 0.29 ммоль, 1 экв. 4-нитротолуола, 10 экв. пропионовой кислоты, 1 мл ТГФ, 50 бар CO, 160 °С. Состав смеси определяли по ГХ

Таблица а74 Определение порядка реакции по катализатору

Загрузка катализатора, мольн. %	0.033	0.067 ^b	0.167 ^c	0.33 ^d
Время, ч				
1	1	1	1	2
2	2	1	6	6
4	4	6	13	21
6	5	8	19	27
8	7	11	29	43

В ячейках указан выход продукта в заданных условиях за заданное время. Реакцию проводили на 0.29 ммоль, 1 экв. 4-нитротолуола, 10 экв. пропионовой кислоты, 1 мл ТГФ, 50 бар СО, 160 °С. Состав смеси определяли по ГХ. ^a12 мкл аликвоты катализатора 5 мг/мл в ТГФ; ^b 25 мкл аликвоты катализатора 5 мг/мл в ТГФ; ^c 60 мкл аликвоты катализатора 5 мг/мл в ТГФ; ^d123 мкл аликвоты катализатора 5 мг/мл в ТГФ.

Таблица а75 Определение порядка реакции по нитроарену варьированием количества нитроарена

Количество нитротолуола, экв.	0.5	1	2	3
Время, ч				
1	1	1	1	1
2	3	3	5	4
4	6	8	13	12
6	11	17	21	35
8	17	30	40	46

В ячейках указан выход продукта в заданных условиях за заданное время. Реакцию проводили на 0.29 ммоль. 0.167 мольн. % $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (60 мкл аликвоты в ТГФ 5 мг/мл), X экв. 4-нитротолуола, 10 экв. пропионовой кислоты, 400 мкл ТГФ, 50 бар СО, 160 °С. Состав смеси определяли по ГХ, выход рассчитывали на 0.29 ммоль.

Таблица а76 Определение порядка по нитроарену варьированием количества растворителя

Количество ТГФ, мкл.	200	400	600	1000
Время, ч				
1	1	1	1	0
2	6	3	4	1
4	13	8	10	4
6	19	17	12	8
8	29	30	20	14
12	42	40	27	23
14	50	42	36	28
16	59	47	33	31

20	71	66	47	41
22	81	70	58	48

В ячейках указан выход продукта в заданных условиях за заданное время. Реакцию проводили на 0.29 ммоль. 0.167 мольн.% $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (60 мкл аликвоты в ТГФ 5 мг/мл), 1 экв. 4-нитротолуола, 10 экв. пропионовой кислоты, указанное количество ТГФ, 50 бар CO , 160 °С. Состав смеси определяли по ГХ.

Таблица а77 Выходы различных субстратов в конкурентных экспериментах в рамках исследования констант Гаммета

0.067 мольн.% $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$
50 бар CO , 100 мкл ТГФ
180 °С, х ч

Время , ч	X = Me		X = OH		X = COOH^b		X = CH=CHPh^b		X = NO_2^b	
	Замещен ный субстрат	М	Замещен ный субстрат	М	Замеще нный субстра т	М	Замеще нный субстра т	М	Замещенный субстрат	М
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	17	18	3	11	6 (14)	6	12 (15)	12	5 (22)	3
	15	19	4	16	9 (17)	6	17 (21)	33		
4	30	42	7	19	19 (30)	13	39 (39)	37	17 (61)	7
	29	44	8	26	23 (47)	13	52 (54)	44		
6	44	58	12	30	30 (56)	24	60 (82)	66	21 (82)	8
	68	92	11	29	33 (49)	21	52 (99)	90	26 (84)	1 3

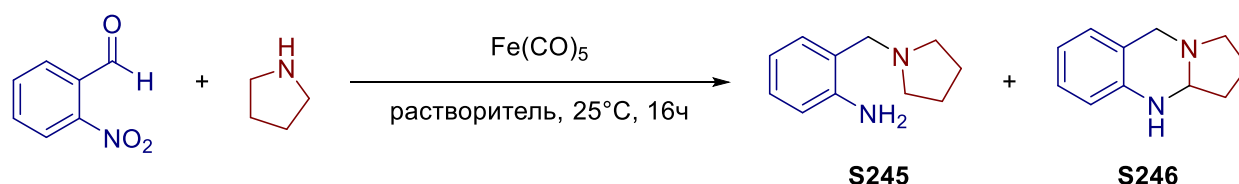
1 экв. = 0.145 ммоль.

^a М – выход модельного субстрата (нитробензол)

^b В скобках приведена конверсия. Если не приведена, то выход = конверсия

3.1.14. Разработка методов синтеза молекул семейства вазичинона на основе 2-нитробензальдегида

Таблица а78 Исследование влияния растворителя

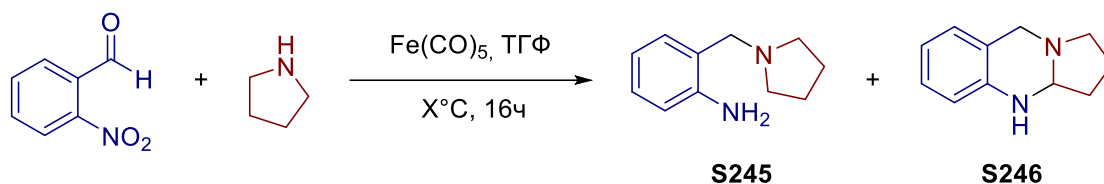


№ ^a	Растворитель	Выход S245, %	Выход S246, %
1	THF	79	25
2	tBuOH	48	16
3	MeOH	42	45
4	ДХМ	46	40

5	MeCN	49	47

^a 1 экв. 2-нитробензальдегида, 1 экв. пирролидина, 3 экв. Fe(CO)₅. 3 мл растворителя.

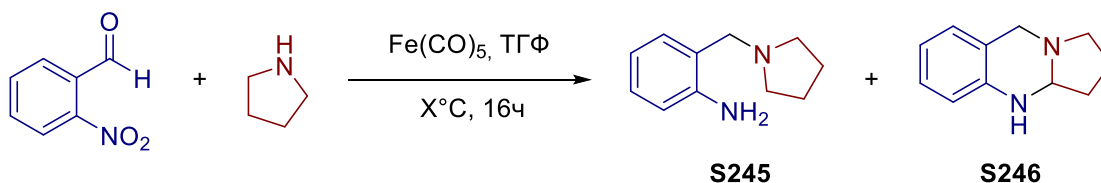
Таблица а79 Влияние температуры



№ ^a	Температура, °C	Выход S245, %	Выход S246, %
1 ^b	4	75	17
2	25	69	25
3 ^c	40	67	27
4 ^c	60	60	39
5 ^c	90	22	59
6 ^c	120	0	72

^a 1 экв. 2-нитробензальдегида, 1 экв. пирролидина, 3 экв. Fe(CO)₅. 3 мл ТГФ. ^b 1 экв. 2-нитробензальдегида, 1 экв. пирролидина, 2 экв. Fe(CO)₅ ^c 3 часа нагрева при указанной температуре, затем перемешивание при комнатной температуре в течение ночи.

Таблица а80 Влияние соотношения реагентов при различных температурах



№	Температура	Соотношение 2-нитробензальдегид: пирролидин:Fe(CO) ₅	Выход S245, %	Выход S246, %
1 ^a	120	1:3:3	0	72
2 ^a	120	1:3:2	0	66
3 ^a	120	1:3:1	30	0
4	25	1:3:3	69	25
5	25	1:3:2	70	15
6	25	1:3:1	45	следы
7 ^a	120	1:3:3	0	72
8 ^a	120	1:2:3	0	66
9 ^a	120	1:1:3	0	8

^a 3 часа нагрева при указанной температуре, затем перемешивание при комнатной температуре в течение ночи

3.2. Методики синтеза и прочие экспериментальные данные

3.2.1. Общая информация

Если не указано иное, все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. ТГФ либо перегоняли над натрием/бензофеноном, либо осушали с помощью SPS (solvent preparation system) от производителя BBrown. Диэтиловый эфир, дихлорметан, толуол, гексан, используемые в качестве среды проведения реакции, осушали с использованием SPS BBrown. Все остальные растворители марки ХЧ или ЧДА использовали без дополнительной очистки.

При испытаниях различных гетерогенных катализаторах использовали следующие катализаторы: Родий на углеродной матрице (5% Rh по массе, номер по каталогу 680710), рутений на активированном угле (5% Ru по массе, номер по каталогу 84031), родий на активированном угле (5% Rh по массе, номер по каталогу 83711), рутений на окиси алюминия (5% Ru по массе, порошок, тип Degussa H213 R/D, номер по каталогу 381152), родий на активированной окиси алюминия (5% Rh по массе, номер по каталогу 83720), родий на окиси алюминия (5% Rh по массе, тип Degussa G214 RA/D, номер по каталогу 663468) и родий на угле (5% Rh по массе, номер по каталогу 206164) были заказаны в Sigma-Aldrich. Рутений на активированном угле (5% Ru по массе, восстановленный, влажная паста, 50% воды, номер по каталогу AB155795) был куплен в ABCR.

Выделение продуктов проводили с использованием колоночной хроматографии (Macherey-Nagel, силикагель 0.04-0.063 мм или Acros Organics, силикагель 0.06-0.200 мм), или препаративной ТСХ (Macherey Nagel, Silica Gel N/UV254), или с использованием препаративного флэш хроматографа InterChim PuriFlash. Все подробности о конкретных хроматографических параметрах предоставляются вместе с описанием каждого соединения. За некоторыми исключениями в чистом виде выделяли продукты, полученные с выходом по ЯМР более 50%.

^1H , ^{13}C и ^{19}F спектры были зарегистрированы в CDCl_3 или DMCO-d_6 на спектрометрах Bruker Avance 300, Bruker Avance 400 или Varian Inova 400. Химические сдвиги указаны в миллионных долях относительно CHCl_3 и CDCl_3 (7.26 и 77.16 мд для ^1H и ^{13}C соответственно) или $\text{DMCO-d}_5/\text{d}_6$ (2.5 и 39.52 мд для ^1H и ^{13}C соответственно). Для обозначения мультиплетности химического сдвига использовались следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, дт = дублет триплетов, т = триплет, кв = квартет, квинт. = квинтет, м = мультиплет, ушир. = уширенный, септ = септет; константы связи даны в Герцах (Гц). Выходы по ЯМР определяли относительно внутреннего стандарта.

Аналитическую газовую хроматографию (ГХ) выполняли с использованием газового хроматографа Chromatec Crystal 5000.2, снабженного пламенно-ионизационным детектором

(ПИД) (в качестве газа-носителя использовали гелий) и детектором МС. Использовали капиллярные колонки Chromatec CR-5 и Chromatec CR-5MS (30 метров).

Температура порта ввода 250 °С, деление потока 50:1 в момент ввода, температура ПИД 250 °С. Температурный режим колонки: 100°С 2 мин, 100°С → 280°С со скоростью 30°С/мин, 280°С 3 мин. Скорость потока 2 мл/мин. Времена удерживания (t_R) и интегральные отношения были получены с использованием программного обеспечения Chromatec Analytic Software.

Выходы по ГХ рассчитывали с использованием внешней калибровки, построенной под конкретное вещество.

Масс спектры низкого разрешения с ионизацией электрораспылением (ESI) регистрировали с помощью LCMS-2020 (Shimadzu-ESI). Напряжение на капилляре составляло 4500 В; диапазон сканируемых масс, m/z 50-2000. Азот в качестве сухого газа (15 л/мин) и газа-распылителя (1.5 л/мин); температура интерфейса: 150 °С, температура нагревательного блока 150 °С, скорость потока 0.1-0.4 мл/мин (ацетонитрил в качестве элюента, прямое соединение модулей LC и MS без колонки).

MALDI масс спектры были зарегистрированы при помощи прибора AXIMA Confidence с ионизирующим лазером 337 нм с использованием пирена в качестве матрицы.

Масс спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на гибридном квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре MicrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics с использованием ионизации электрораспылением (ESI); измерения проводились в режиме положительных ионов. Напряжение на капилляре 4500 В; диапазон сканируемых масс, m/z 50-3000; внешняя калибровка (Electrospray Calibrant Solution; Fluka, Германия); давление небулайзера: 0.4 бар; скорость потока: 3 мкл/мин; азот в виде сухого газа (6 л/мин); температура интерфейса: 180°С.

Либо с использованием масс-спектрометра TripleTOF 5600+ ф. AB Sciex. с использованием ионизации электрораспылением (ESI): Напряжение на капилляре 5.5 кВ в режиме регистрации положительных ионов, 4.5кВ в режиме регистрации отрицательных ионов. Поток газа носителя 15 arb, газа распылителя 20 arb. Ввод проб производили с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 30 мкл/мин, элюент ацетонитрил + 0.1% муравьиной кислоты.

Либо с использованием масс спектрометра LCMS-9030 (Шимадзу, Япония) с ионизацией электрораспылением (ESI) в режиме положительных ионов. образцы растворяли в ацетонитриле и вводили в камеру масс-спектрометра из системы ВЭЖХ LC-40 Nexera (Шимадзу, Япония). Напряжение капилляра 4.5 кВ; диапазон сканирования масс: m/z 100–1000; внешняя калибровка с раствором NaI в MeOH/H₂O; газы для сушки и нагрева (азот) (каждый по 10 л/мин); распыляющий газ (азот) (3 л/мин); температура интерфейса: 300 °С; скорость потока ацетонитрила 0.4 мл/мин. Молекулярные ионы в спектрах анализировали и сопоставляли с

соответствующим образом рассчитанными профилями m/z и изотопами в программе LabSolutions v.5.114.

Реакции под давлением проводили в автоклавах из нержавеющей стали или титана объемом 10-300 мл.

В случае, если упомянуто проведение реакции в сосуде Шленка, то она проведена в атмосфере аргона, а сосуд подготовлен по технике Шленка: три раза вакуумировать сосуд при давлении 0.1-0.2 мбар и нагревании до $\sim 200-300^\circ\text{C}$ строительным феном и заполнить аргоном марки 4.8, затем остудить до комнатной температуры в атмосфере аргона.

Все реакции были воспроизведены как минимум два раза.

При проведении оптимизационных экспериментов, если не оговорено особо, следовали общим методикам для конкретной реакции, описанным в соответствующем разделе экспериментальной части.

Катализаторы, используемые в реакциях, если это не оговорено, были синтезированы и предоставлены коллегами из ИНЭОС: д.х.н. Логиновым Д.А., д.х.н. Перекалиным Д.С., к.х.н. Швыдким Н.В., к.х.н. Виноградовым М.М., к.х.н. Дудкиным С.В., Харитоновым В.Б.

3.2.2. Повышение доли каталитически активных частиц за счет использования синергетических восстановительных агентов

Методика приготовления синтез-газа:

В стальной баллон объемом 40 л закачивали 50 атмосфер водорода и доводили давление до 100 атмосфер с помощью монооксида углерода. Смесь эквилибировали сутки при комнатной температуре, после чего измеряли соотношение газов с помощью газовой хроматографии.

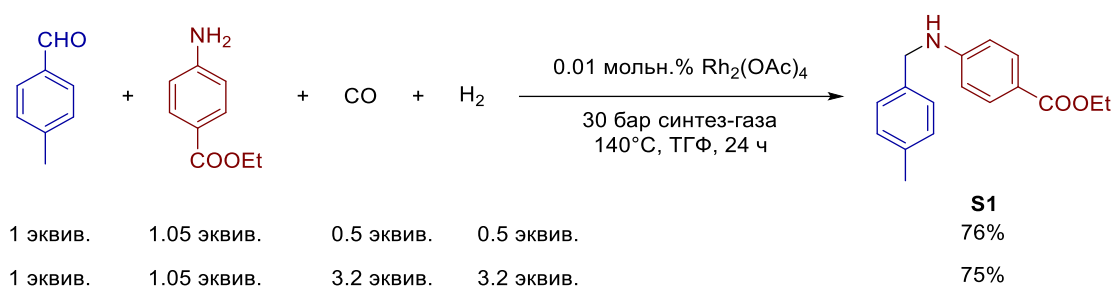
Общая методика восстановительного аминирования

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.005-0.1 мольн.%) в ТГФ, карбонильное соединение (100 мольн.%), амин (105 мольн.%) загрузили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали. Добавили ТГФ, закрыли автоклав, три раза продули 5 бар синтез-газа, а затем заполнили 30 бар синтез-газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до $140-160^\circ\text{C}$. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash.

Проведение реакции со субстехиометрическими количествами синтез-газа на большую загрузку

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2.3 мг, 5.2 мкмоль, 100 ppm), п-толилальдегид (6.1 мл, 52.0 ммоль, 100 мольн.%)

и этил 4-аминобензоат (9.0 г, 54.6 ммоль, 105 мольн%) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 100 мл. Добавили 13.4 мл ТГФ, автоклав герметично закрыли, трижды продули 5 атм синтез-газа, а затем заполнили 30 атм синтез-газа. Реактор нагревали при 140°C в течение 24 ч. После этого реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, промыли автоклав с помощью ДХМ. Органические растворители удаляли на роторном испарителе. По данным ^1H ЯМР реакционная смесь включала 76% **S1**, 6% этил (E)-4-((4-метилбензилиден)амино)бензоата (основание Шиффа) и 11% этил 4-аминобензоата.



$V_{\text{head space volume}}$

$$= V_{\text{autoclave}} - V_{\text{glass vial}} - V_{4\text{-methylbenzaldehyde}} - V_{4\text{-ethyl 4-aminobenzoate}} - V_{\text{THF}}$$

$$V_{\text{autoclave}} = 100 \text{ мл}, \quad V_{\text{glass vial}} = 30 \text{ мл}$$

$$n_{\text{syngas}} = \frac{p(\text{syngas}) \times V_{\text{head space volume}}}{R \times T}$$

Данные для расчета $V_{\text{head space volume}}$ и n_{syngas}

		4-метилбензальдегид	Этил 4-аминобензоат	Синтез-газ	ТГФ
1 экв. Синтез-газа (0.5 экв. CO + 0.5 экв. H ₂)	п, ммоль	52	54.6	61.9	
	V, мл	6.1	9	41.5	13.4
6.4 экв. Синтез-газа (3.2 экв. CO + 3.2 экв. H ₂)	п, ммоль	12	12.6	80.3	
	V, мл	1.4	4.3	61.2	3.1

Методика подготовки проб для контроля состава реакционной смеси по ИК

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ + синтез-газ

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (12.1 мг, 27.3 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 130 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды продули 5 атм синтез-газа, а затем заполнили 10 атм синтез-газа. Реактор нагревали при 100°C в течение 24 ч. После этого реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переносили в колбу, и все летучие компоненты удалили в вакууме. Полученное твердое вещество перемешали с KBr, спрессовали в таблетку, и зарегистрировали ИК спектр.

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ + H₂

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (11.9 мг, 26.9 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 130 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды продули 5 атм H_2 , а затем заполнили 10 атм H_2 . Реактор нагревали при 100°C в течение 24 ч. После этого реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переносили в колбу, и все летучие компоненты удалили в вакууме. Полученное твердое вещество перемешали с KBr, спрессовали в таблетку, и зарегистрировали ИК спектр.

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ + синтез-газ + органические соединения

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (12.0 мг, 27.1 ммоль, 10 мольн%), п-фторбензальдегид (29.1 мкл, 271.5 ммоль, 100 мольн%) и пирролидин (23.4 мкл, 285.1 ммоль, 105 мольн.%) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 130 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды продули 5 атм синтез-газа, а затем заполнили 10 атм синтез-газа. Реактор нагревали при 100°C в течение 24 часов. После этого реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переносили в колбу, и все летучие компоненты удалили в вакууме. Полученное масло перемешали с KBr, спрессовали в таблетку, и зарегистрировали ИК спектр.

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ + CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (11.3 мг, 25.6 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 130 мкл ТГФ, автоклав герметично закрывали, трижды продули 5 атм CO, а затем заполнили 10 атм CO. Реактор нагревали при 100 °C в течение 24 ч. После этого реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переносили в колбу, и все летучие компоненты удалили в вакууме. Полученное масло перемешали с KBr, спрессовали в таблетку, и зарегистрировали ИК спектр.

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ + CO + органические соединения

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (12.0 мг, 27.1 ммоль, 10 моль%), п-фторбензальдегид (29.1 мкл, 271.5 ммоль, 100 моль%) и пирролидин (23.4 мкл, 285.1 ммоль, 105 моль%) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 130 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды продували 5 атм CO, а затем заполнили 10 атм CO. Реактор нагревали при 100°C в течение 24 ч. После этого реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переносили в колбу, и все летучие компоненты удалили в вакууме. Полученное масло перемешали с KBr, спрессовали в таблетку, и зарегистрировали ИК спектр.

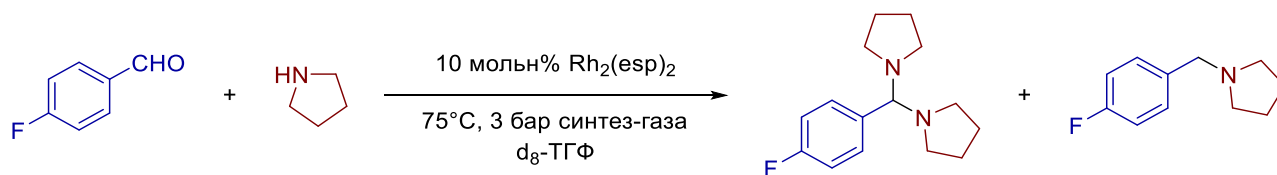
Контрольные эксперименты с предгенерацией каталитически активной частицы

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.16 мг, 2.62 мкмоль, 1 мольн%), п-толилальдегид (30.9 мкл, 0.262 ммоль, 100 мольн%) и этил 4-аминобензоат (45.5 мг, 0.276 ммоль, 105 мольн%) загрузили в стеклянный

флаконе в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 70 мкл ТГФ, автоклав герметично закрыли, трижды продули 5 атм СО, а затем заполнили 30 атм СО. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. Через 1 час нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Затем реактор трижды продули 5 атм Н₂ и заполнили 30 атм Н₂. После этого реактор снова поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 20 ч нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, автоклав промывали СН₂Cl₂; для удаления катализатора реакцию смесь пропустили через небольшой слой силикагеля; растворители удалили на роторном испарителе, остаток анализировали по ЯМР. Выход **S1** по данным ¹Н ЯМР составил 64%.

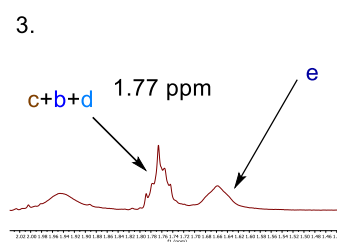
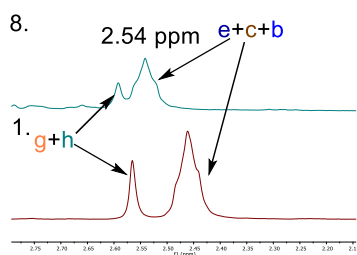
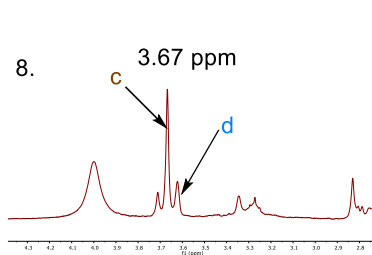
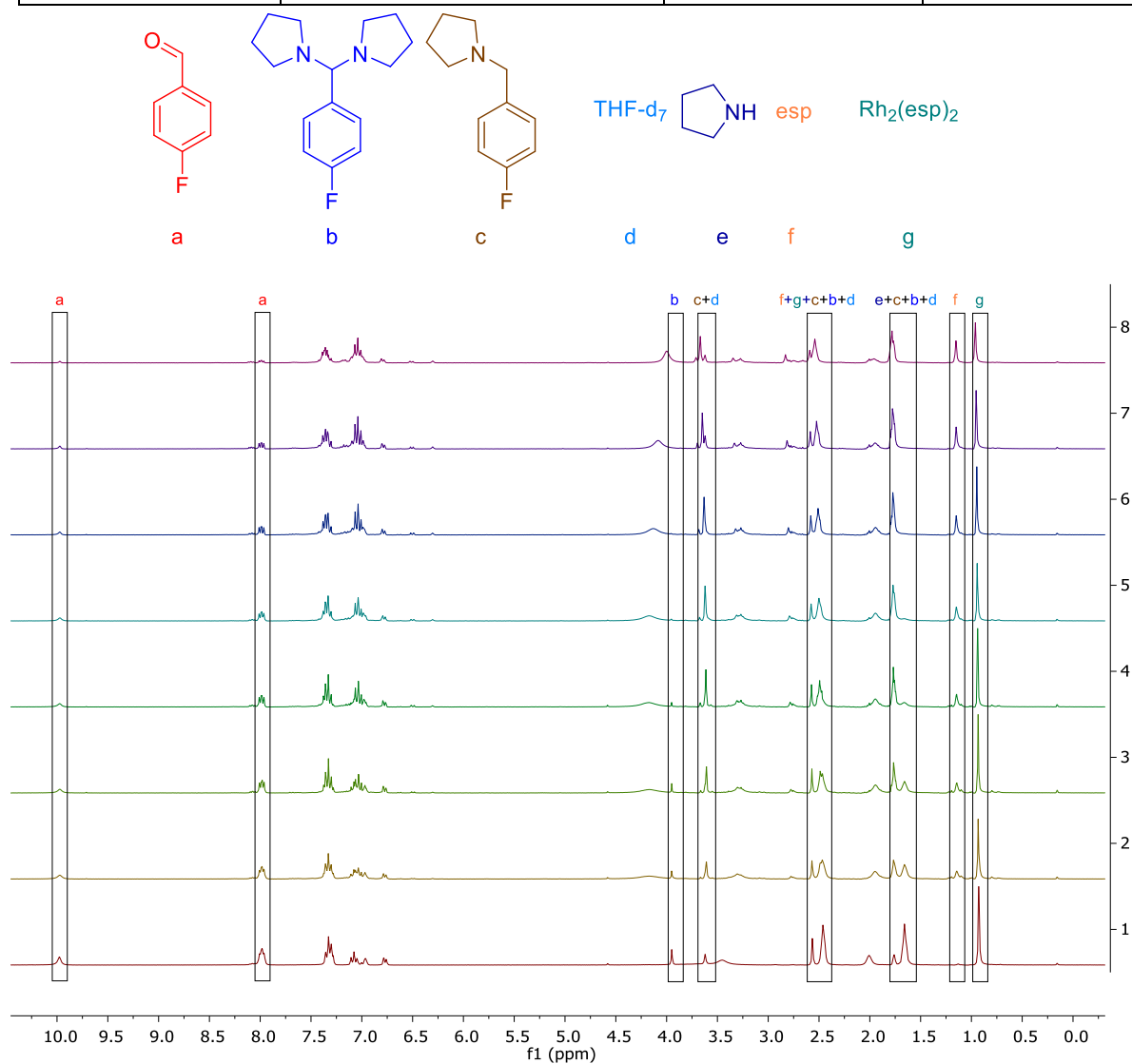
Rh₂(OAc)₄ (1.09 мг, 2.47 мкмоль, 1 мольн%) и 65 мкл ТГФ загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Автоклав герметизировали, трижды продули 5 атм СО, а затем заполнили 30 атм СО. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100°С. Через 1 час нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. п-толилальдегид (29.1 мкл, 0.246 ммоль, 100 моль%) и этил 4-аминобензоат (42.8 мг, 0.259 ммоль, 105 моль%) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Автоклав герметизировали, трижды продули 5 атм Н₂, а затем заполнили 30 атм Н₂. Реактор снова поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100°С. После 20 ч нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, автоклав промывали СН₂Cl₂; для удаления катализатора реакцию смесь пропустили через небольшой слой силикагеля; растворители удалили на роторном испарителе, остаток анализировали по ЯМР. Выход **S1** по данным ¹Н ЯМР составил 60%.

Мониторинг состава реакционной смеси по ЯМР



Rh₂(esp)₂ (8.1 мг, 10.6 ммоль, 10 мольн.%), п-фторбензальдегид (11.5 мкл, 106.8 ммоль, 100 мольн.%), пирролидин (9.2 мкл, 112.1 ммоль, 105 мольн.%) и 250 мкл d₈-ТГФ поместили в ЯМР-ампулу высокого давления. Ампулу герметично закрывали, трижды продули синтез-газом под давлением 3 атм, а затем заполнили синтез-газом под давлением 3 атм. Спектры ¹Н ЯМР и ¹⁹F ЯМР реакционной смеси регистрировали через 10 минут, а также после нагревания при 75°С в течение 1, 1.5, 2 и 2.5 часов соответственно.

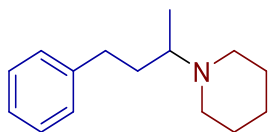
Время реакции, ч	Выход п- фторбензальденида	Выход аминаля	Выход амина
0	100	0	0
0.17	58	34	0
1	40	22	19
2.5	27	6	35
4.5	16	trace	46
7.33	6	trace	37



Все остальные механизмические эксперименты, если не оговорено особо, проведены по общей методике в условиях, указанных в тексте диссертации.

Ряд дополнительных механистических экспериментов описан во вспомогательной информации к нашей работе [5].

1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин (S2)



Загрузка катализатора 50 ppm

С использованием 50 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 2.64 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 83%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе CH_2Cl_2 -этилацетат (R_f 0.34 в CH_2Cl_2 -этилацетат 5:1), получено 411.4 мг (72%) в виде бежевого масла.

Загрузка катализатора 25 ppm

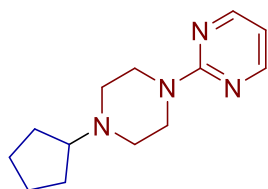
С использованием 50 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 2.64 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 73%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.30-7.26 (м., 2H), 7.21-7.16 (м., 3H), 2.71-2.47 (м., 5H), 2.41-2.39 (м., 2H), 1.91-1.83 (м., 1H), 1.60-1.51 (м., 5H), 1.45-1.41 (м., 2H), 1.00 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 143.1, 128.6, 128.4, 125.7, 59.0, 49.4, 35.7, 33.4, 26.7, 25.2, 13.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[197]

2-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиримидин (S3)



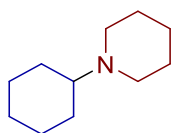
С использованием 50 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.79 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 90%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе CH_2Cl_2 -MeOH (R_f 0.27 в CH_2Cl_2 -MeOH 9:1), получено 140 мг (76%) в виде бежевого твердого вещества (температура плавления $111-113^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.27 (д., $J = 4.8$ Гц, 2H), 6.45 (т., $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.83-3.80 (м., 4H), 2.55-2.44 (м., 5H), 1.91-1.84 (м., 2H), 1.73-1.58 (м 2H), 1.52-1.38 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 161.7, 157.8, 109.9, 67.6, 52.3, 43.7, 30.6, 24.2.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 233.1761, найдено 233.1764.

1-циклогексилпиперидин (S4)



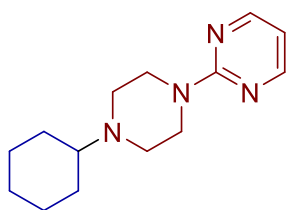
С использованием 50 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 2.64 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 80%, дополнительная очистка не требовалась, так как чистота продукта была $> 95\%$. Получено 352.6 мг бежевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2.50-2.48 (м., 4H), 2.26-2.19 (м., 1H), 1.85-1.77 (м., 4H), 1.63-1.53 (м., 5H), 1.43-1.39 (м., 2H), 1.23-1.15 (м., 4H), 1.12-1.05 (м., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 64.5, 50.2, 28.8, 26.7, 26.6, 26.3, 25.1.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[198].

2-(4-циклогексипиперазин-1-ил)пиримидин (S5)



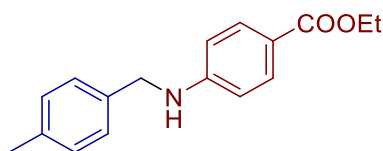
С использованием 50 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 1.32 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 67%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе CH_2Cl_2 -MeOH (R_f 0.36 в 7% MeOH в CH_2Cl_2), получено 210.8 мг (65%) в виде белого твердого вещества (температура плавления $93-95^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.27 (д., $J = 4.7$ Гц, 2H), 6.44 (т., $J = 4.7$ Гц, 1H), 3.81-3.78 (м., 4H), 2.62-2.60 (м., 4H), 2.33-2.23 (м., 1H), 1.88-1.78 (м., 4H), 1.63-1.60 (м., 1H), 1.28-1.17 (м., 4H), 1.14-1.08 (м., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 161.7, 157.8, 109.8, 63.8, 49.0, 44.3, 29.1, 26.4, 26.0.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 247.1917, найдено 247.1918.

Этил-4-[(4-метилбензил)амино]бензоат (S1)



С использованием 100 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 1.32 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 67%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 (R_f 0.4 в CH_2Cl_2), получено 326 мг (92%) в виде белого твердого вещества (температура плавления $111-113^\circ\text{C}$).

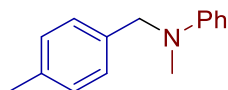
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.86 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.25 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.16 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.58 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.46 (ушир. с., 1H), 4.35-4.27 (м., 4H), 2.35 (с., 3H), 1.35 (т., $J =$

7.3 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 167.0, 151.8, 137.3, 135.4, 131.6, 129.6, 127.5, 119.0, 111.7, 60.3, 47.6, 21.2, 14.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[199].

***N*-метил-*N*-(4-метилбензил)анилин (S6)**



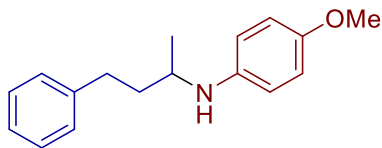
С использованием 100 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 2.64 ммоль, при 140°C, выход по ЯМР 81%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 (R_f 0.8 в гексан- CH_2Cl_2 1:1), получено 437.8 мг (79%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.30-7.26 (м., 2H), 7.19 (м., 4H), 6.82 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.79-6.75 (м., 1H), 4.56 (с., 2H), 3.06 (с., 3H), 2.39 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 149.9, 136.5, 136.0, 129.4, 129.3, 126.8, 116.5, 112.5, 56.5, 38.5, 21.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[200].

***4*-метокси-*N*-(4-фенилбутан-2-ил)анилин (S7)**



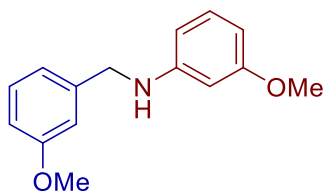
С использованием 100 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 2.64 ммоль, при 140°C, выход по ЯМР 75%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 -EtOAc (R_f 0.67 в CH_2Cl_2 :EtOAc 10:1), получено 492.3 мг (70%) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.30-7.27 (м., 2H), 7.21-7.17 (м., 3H), 6.76 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.53 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.74 (с., 3H), 3.40 (sext, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.73 (т., $J = 7.9$ Гц, 2H), 1.92-1.83 (м., 1H), 1.79-1.70 (м., 1H), 1.20 (д., $J = 6.3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 152.04, 142.17, 141.71, 128.55, 128.48, 125.93, 115.04, 114.96, 55.92, 49.14, 38.90, 32.60, 20.94.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[201].

***3*-метокси-*N*-(3-метоксибензил)анилин (S8)**



С использованием 100 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.66 ммоль, при 160°C, выход по ЯМР 74%. Очистку

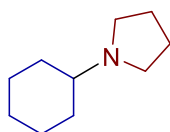
проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.28 в гексан:EtOAc 5:1), получено 91.8 мг (74%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.29-7.26 (м., 1H), 7.09 (т., $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.98-6.95 (м., 2H), 6.84-6.81 (м., 1H), 6.31-6.25 (м., 2H), 6.21-6.20 (м., 1H), 4.30 (с., 2H), 4.1-4.0 (ушир. с., 1H), 3.80 (с., 3H), 3.76 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 160.9, 160.0, 149.6, 141.1, 130.1, 129.8, 119.9, 113.1, 112.8, 106.1, 102.8, 99.0, 55.3, 55.2, 48.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[202].

1-циклогексилпирролидин (S9), синтез на граммовую загрузку

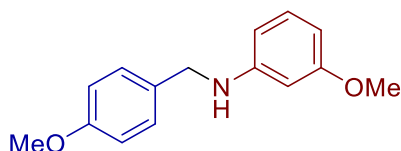


С использованием 100 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, 40.9 ммоль, при 140°C , выход по ГХ 70%. Очистку проводили перегонкой (80 градусов при 19 мбар), полученный продукт смешали с HCl в диоксане и перекристаллизовали из смеси Et_2O – диоксан 10:1, получено 4.88 г (63%) белого твердого продукта в форме гидрохлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ : 3.57-3.52 (м., 2H), 3.07-3.00 (м., 3H), 2.08-2.00 (м., 4H), 1.93-1.85 (м., 2H), 1.79-1.75 (м., 2H), 1.60-1.57 (м., 1H), 1.37-1.20 (м., 4H), 1.15-1.05 (м., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ : 63.8, 51.2, 28.8, 24.3, 23.9, 22.4.

3-метокси-N-(4-метоксибензил)анилин (S10)



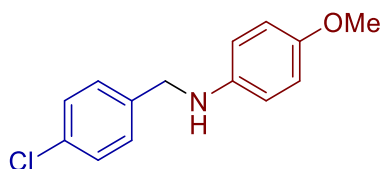
С использованием 200 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.66 ммоль, при 160°C , выход по ЯМР 85%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.33 в гексан:EtOAc 5:1), получено 127 мг (79%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.29 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.08 (т., $J = 8.7$ Гц, 1H), 6.88 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.28 (т., $J = 9.9$ Гц, 2H), 6.21-6.20 (м., 1H), 4.24 (с., 2H), 4.00-3.96 (ушир. с., 1H), 3.81 (с., 3H), 3.76 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 160.9, 158.9, 149.7, 131.4, 130.1, 128.9, 114.1, 106.1, 102.7, 98.9, 55.4, 55.2, 47.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[203].

N-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин (S11)



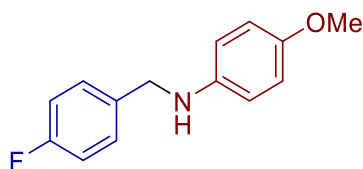
С использованием 500 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.53 ммоль, при 160°C, выход по ЯМР 95%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 -EtOAc (R_f 0.35 в гексан:EtOAc 5:1), получено 121.6 мг (94%) в виде коричневого твердого вещества (Температура плавления 69-70°C, Лит. данные 70-72°C[204]).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.30 (с., 4H), 6.77 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.58 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.26 (с., 2H), 3.82-3.78 (ушир. с., 1H), 3.74 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 152.4, 142.2, 138.4, 132.9, 128.9, 128.8, 115.0, 114.3, 55.9, 48.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[205].

N-(4-фторбензил)-4-метоксианилин (S12)



С использованием 500 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.53 ммоль, при 160°C, выход по ЯМР 94%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 -EtOAc (R_f 0.33 в гексан:EtOAc 5:1), получено 114.6 мг (94%) в виде коричневого твердого вещества (Температура плавления 29-30°C, лит. $T_{\text{пл}}$ 25-26°C[206]).

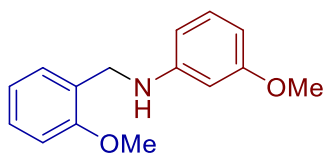
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.35-7.32 (м., 2H), 7.05-7.00 (м., 2H), 6.78 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.60 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.25, (с., 2H), 3.74 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 162.1 (д., $^2J_{\text{C-F}} = 245.0$ Гц), 152.4, 142.3, 135.5, 129.1 (д., $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Гц), 115.5 (д., $^2J_{\text{C-F}} = 21.4$ Гц), 115.0, 114.3, 55.9, 48.7.

^{19}F NMR (282 МГц, CDCl_3) δ : - 115.69.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[207]:[208].

3-метокси-*N*-(2-метоксибензил)анилин (S13)



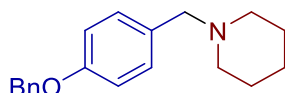
С использованием 500 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.53 ммоль, при 140°C, выход по ЯМР 87%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 -EtOAc (R_f 0.34 в гексан:EtOAc 5:1), получено 108 мг (84%) в виде коричневого твердого вещества (Температура плавления 41-43°C).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.31 (д., $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.28-7.24 (м., 1H), 7.08 (т., $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.94-6.88 (м., 2H), 6.29-6.26 (м., 2H), 6.24-6.23 (м., 1H), 4.33 (с., 2H), 4.2-4.1 (ушир. с., 1H), 3.87 (с., 3H), 3.76 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 160.9, 157.5, 149.9, 130.0, 129.0, 128.4, 127.3, 120.6, 110.3, 106.3, 102.6, 99.12, 55.4, 55.2, 43.6.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 244.1332, найдено 244.1337.

1-(4-(бензилокси)бензил)пиперидин (S14)



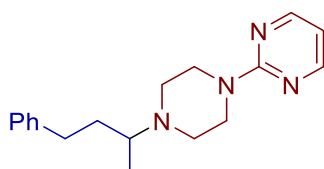
С использованием 500 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.79 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 87%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 -EtOAc (R_f 0.29 этилацетате), получено 193.6 мг (87%) в виде серого твердого вещества (Температура плавления $32\text{--}33^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.45-7.31 (м., 5H), 7.23 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.93 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 5.05 (с., 2H), 3.42 (с., 2H), 2.40-2.30 (м., 4H), 1.58-1.55 (м., 4H), 1.48-1.35 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 157.9, 137.3, 131.0, 130.6, 128.7, 128.0, 127.6, 114.5, 70.1, 63.4, 54.5, 26.1, 24.6.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 282.1852, найдено 282.1859.

2-(4-(4-фенилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)пириимидин (S15)



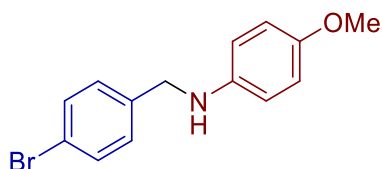
С использованием 400 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.66 ммоль, при 140°C , выход по ЯМР 68%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе CH_2Cl_2 -MeOH (R_f 0.49 в 10% MeOH в ДХМ), получено 140 мг (64%) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.33 (д., $J = 4.7$ Гц, 2H), 7.34-7.30 (м., 2H), 7.26-7.20 (м., 3H), 6.49 (т., $J = 4.6$ Гц, 1H), 3.92-3.84 (м., 4H), 2.77-2.64 (м., 5H), 2.57-2.52 (м., 2H), 1.98-1.89 (м., 1H), 1.69-1.59 (м., 1H), 1.05 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 161.7, 157.7, 142.6, 128.5, 128.3, 125.7, 109.6, 58.3, 48.0, 44.2, 35.5, 33.0, 13.8.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 297.2074, найдено 297.2081.

N-(4-бромбензил)-4-метоксианилин (S16)



С использованием 500 ppm $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, на 0.53 ммоль, при 160°C, выход по ЯМР 83%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан- CH_2Cl_2 (R_f 0.42 в гексан: CH_2Cl_2 1:2), получено 115.5 мг (75%) в виде желтоватого твердого вещества (Температура плавления 68-69°C, лит. $T_{\text{пл}}$ 73-75°C[207][206]).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.45 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.25 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.77 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.57 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.25, (с., 2H), 3.74 (с., 3H).

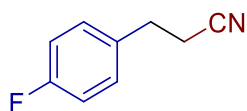
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 152.4, 142.1, 138.9, 131.7, 129.2, 120.9, 115.0, 114.2, 55.9, 48.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[207].

Общая методика формального восстановительного присоединения ацетонитрила

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.13 мкмоль, 0.02 мольн.%) в ТГФ, метилцианоацетат (0.66 ммоль, 100 мольн.%) и карбонильное соединение (0.66 ммоль, 100 мольн.%) загрузили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали. Добавили 340-430 мкл метанола и воду (24 мкл, 1.32 ммоль 200 мольн.%), закрыли автоклав, три раза продули 5 бар синтез-газа, а затем заполнили 50 бар синтез-газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 140-160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash.

3-(4-фторфенил)пропионитрил (S17)



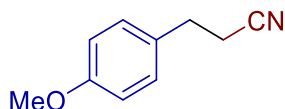
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 85%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.33 в гексан-EtOAc 5:1), получено 72.8 мг (74%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.23-7.18 (м., 2H), 7.06-7.00 (м., 2H), 2.93 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.6 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 162.2 (д., $J = 246$ Гц), 133.8 (д., $J = 3.7$ Гц), 130.0 (д., $J = 8.0$ Гц), 119.0, 115.9 (д., $J = 21.6$ Гц), 30.9, 19.7.

^{19}F NMR (282 МГц, CDCl_3) δ : - 115.32.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[209].

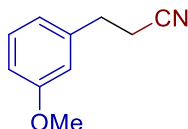
3-(4-метоксифенил)пропионитрил (S18)

Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 83%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.35 в гексан-EtOAc 5:1), получено 77.8 мг (73%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.15 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.87 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.80 (с., 3H), 2.90 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.58 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 158.8, 130.2, 129.4, 119.4, 114.3, 55.4, 30.8, 19.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[9].

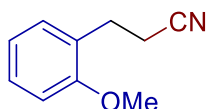
3-(3-метоксифенил)пропионитрил (S19)

Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 73%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.35 в гексан-EtOAc 5:1), получено 75.4 мг (71%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.28-7.24 (м., 1H), 6.83-6.77 (м., 3H), 3.81 (с., 3H), 2.94 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.62 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 160.0, 139.7, 130.0, 120.6, 119.2, 114.2, 112.6, 55.4, 31.7, 19.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[210].

3-(2-метоксифенил)пропионитрил (S20)

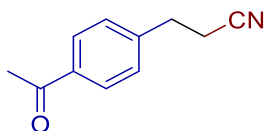
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 87%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.51 в гексан-EtOAc 5:1), получено 81.9 мг (77%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.28-7.24 (м., 1H), 7.18 (дд., $J = 7.4, 1.3$ Гц, 1H), 6.92 (т., $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.87 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.84 (с., 3H), 2.96 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.63 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 157.4, 130.3, 128.8, 126.5, 120.8, 119.8, 110.5, 55.3, 27.2, 17.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[9],[211].

3-(4-ацетилфенил)пропионитрил (S21)



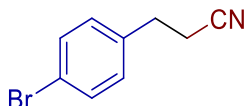
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 71%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.42 в гексан-EtOAc 2:1), получено 74 мг (65%) в виде бежевого твердого вещества (температура плавления 40-42°C, лит. $T_{пл}$ 44-46°C [212]).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.91 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.32 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.99 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.64 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.57 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 197.6, 143.4, 136.2, 128.9, 128.6, 118.8, 31.4, 26.7, 19.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [210].

3-(4-бромфенил)пропионитрил (S22)



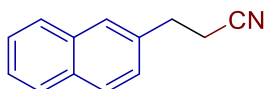
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 94%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.40 в гексан-EtOAc 5:1), получено 118.5 мг (86%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.47 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.12 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 2.91 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.61 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 137.0, 132.1, 130.1, 121.3, 118.9, 31.1, 19.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [210].

3-(нафталин-2-ил)пропионитрил (S23)



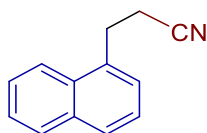
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 89%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.35 в гексан-EtOAc 5:1), получено 101.0 мг (85%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.85-7.81 (м., 3H), 7.69 (с., 1H), 7.52-7.47 (м., 2H), 7.34 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.12 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.70 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 135.6, 133.6, 132.6, 128.8, 127.8, 127.7, 127.0, 126.5, 126.4, 126.0, 119.3, 31.8, 19.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [210].

3-(нафталин-1-ил)пропионитрил (S24)



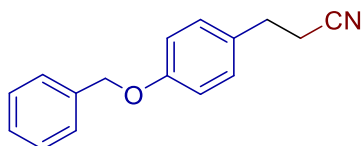
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 89%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.40 в гексан-EtOAc 5:1), получено 101.7 мг (85%) в виде бежевого твердого вещества (температура плавления 48-49°C, лит. $T_{пл}$ 48-50°C [213]).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.92 (т., $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.81 (д., $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.59-7.51 (м., 2H), 7.47-7.40 (м., 2H), 3.45 (т., $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.77 (т., $J = 7.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 134.0, 133.9, 131.2, 129.3, 128.2, 126.6 (2C), 126.0, 125.7, 122.7, 119.3, 28.9, 18.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[9]

3-(4-(бензилокси)фенил)пропионитрил (S25)



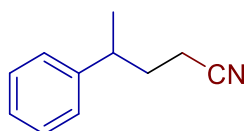
Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 83%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.30 в гексан-EtOAc 5:1), получено 125.6 мг (80%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.44-7.31 (м., 5H), 7.15 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.95 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 5.06 (с., 2H), 2.90 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.59 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 158.0, 137.0, 130.5, 129.4, 128.7, 128.1, 127.6, 119.3, 115.3, 70.1, 30.9, 19.7.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 238.1226, найдено 238.1225; рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NONa}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 260.1046, найдено 260.1052, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOK}^+$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$) 276.0785, найдено 276.0791.

4-фенилпентан-1-нитрил (S26)



Реакцию проводили при 160°C, выход по ЯМР 69%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.55 в гексан-EtOAc 5:1), получено 70.5 мг (67%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.35-7.31 (м., 2H), 7.26-7.24 (м., 1H), 7.21-7.19 (м., 2H), 2.91-2.82

(м., 1H), 2.27-2.19 (м., 1H), 2.15-2.07 (м., 1H), 2.02-1.84 (м., 2H), 1.32 (д., $J = 7.0$ Гц, 3H).

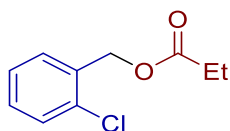
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 144.6, 128.9, 127.0, 126.9, 119.8, 39.0, 33.6, 22.0, 15.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[214].

Общая методика формального восстановительного присоединения ацетонитрила

Аликвоту $[\text{Ru}(\text{p-сyтene})\text{Cl}_2]_2$ (125 ppm) в ТГФ, альдегид (100 мольн.%) и карбоновую кислоту (200-1250 мольн.%) загрузили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали. Добавили 300 мкл/ммоль ТГФ, закрыли автоклав, три раза продули 5 бар синтез-газа, а затем заполнили 30 бар синтез-газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 180°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash.

2-Хлорбензил пропионат (S27)



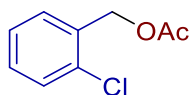
Реакцию проводили на 0.2 ммоль, 12.5 экв. пропионовой кислоты. Выход по ЯМР 76%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f 0.53 в гексан-EtOAc 5:1), получено 23.8 мг (71%) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 – 7.33 (м., 2H), 7.28 – 7.20 (м., 2H), 5.20 (с., 2H), 2.39 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.16 (т., $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.2, 133.9, 133.8, 129.9, 129.7, 129.6, 127.0, 63.6, 27.6, 9.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[215]

2-Хлорбензил ацетат (S28)

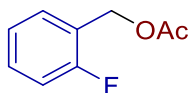


Реакцию проводили на 1 ммоль, 2 экв. уксусной кислоты. Выход по ЯМР 72%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.53 в гексан-ДХМ 7:3), получено 130.0 мг (70%) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42 – 7.37 (м., 2H), 7.27 – 7.25 (м., 2H), 5.21 (с., 2H), 2.13 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.7, 133.8, 133.7, 129.9, 129.7, 129.6, 127.0, 63.7, 21.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [10]

2-Фторбензил ацетат (S29)

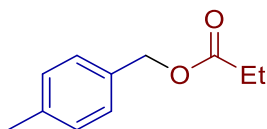
Реакцию проводили на 1 ммоль, 2.5 экв. уксусной кислоты. Выход по ЯМР 65%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.47 в гексан-ДХМ 1:1), получено 97.4 мг (58%) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (т., $J=7.4$ Гц, 1H), 7.32 (дд., $J_1=13.5$ Гц, $J_2=6.5$ Гц, 1H), 7.14 (т., $J=7.5$ Гц, 1H), 7.07 (т., $J=9.1$ Гц, 1H), 5.17 (с., 2H), 2.10 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.9, 161.1 (д., $J = 247.9$ Гц), 130.8 (д., $J = 3.9$ Гц), 130.4 (д., $J = 8.1$ Гц), 124.3 (д., $J = 3.7$ Гц), 123.2 (д., $J = 14.4$ Гц), 115.6 (д., $J = 21.2$ Гц), 60.3 (д., $J=5.0$ Гц), 21.0.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -118.00.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [10]

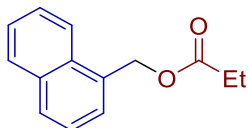
4-метилбензил пропионат (S30)

Реакцию проводили на 1 ммоль, 12 экв. пропионовой кислоты. Выход по ЯМР 84%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат (R_f 0.46 в гексан- этилацетат 5:1), получено 137 мг (77%) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.19 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 5.09 (с., 2H), 2.42 – 2.34 (м., 5H), 1.20 – 1.14 (м., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.3, 138.0, 133.2, 129.2, 128.4, 66.1, 27.6, 21.2, 9.1.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 201.0891, найдено 201.0893.

Нафталин-1-илметил ацетат (S31)

Реакцию проводили на 0.8 ммоль, 12 экв. пропионовой кислоты. Выход по ЯМР 71%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.3 в ДХМ), получено 96 мг (52%) в виде бесцветного масла.

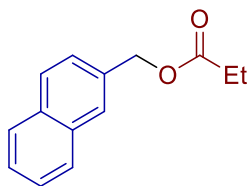
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (д., $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.88 (дд., $J = 14.2$, 8.0 Гц, 2H), 7.61 – 7.51 (м., 3H), 7.47 (дд., $J = 10.1$, 5.0 Гц, 1H), 5.60 (с., 2H), 2.40 (дт., $J = 7.5$, 5.1 Гц, 2H), 1.23 – 1.11 (м., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.4, 133.8, 131.7, 129.3, 128.8, 128.6, 127.5, 126.6, 126.0, 125.3,

123.6, 64.5, 27.7, 9.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [216]

Нафталин-2-ил метилпропионат (S32)



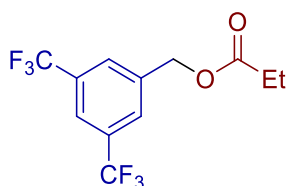
Реакцию проводили на 1 ммоль, 12.5 экв. пропионовой кислоты. Выход по ЯМР 85%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.41 в гексан/ДХМ 2:1), получено 148 мг (69%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.87 – 7.80 (м., 4H), 7.52 – 7.47 (м., 3H), 5.29 (с., 2H), 2.43 (кв., J = 7.6 Гц, 2H), 1.19 (т., J = 7.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ 174.4, 133.6, 133.3, 133.2, 128.4, 128.1, 127.8, 127.4, 126.4, 126.3, 126.0, 66.4, 27.7, 9.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [10]

3,5-бис(трифторметил)бензил пропионат (S33)



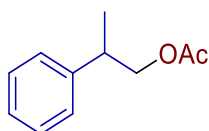
Реакцию проводили на 1 ммоль, 2 экв. пропионовой кислоты. Выход по ЯМР 74%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.4 в ДХМ), получено 210 мг (70%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.82 (д., J = 9.3 Гц, 1H), 5.22 (с., 2H), 2.44 (кв., J = 7.6 Гц, 2H), 1.19 (т., J = 7.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.1, 138.9, 132.1 (кв., J = 33.5 Гц), 128.1, 123.3 (кв., J = 272.7 Гц), 122.2 (dq, J = 7.5, 3.8 Гц), 64.5, 27.6, 9.1.

^{19}F NMR (282 МГц, CDCl_3) δ -62.93.

2-Фенилпропил ацетат (S34)



Реакцию проводили на 1 ммоль, 2 экв. уксусной кислоты. Выход по ЯМР 74%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-

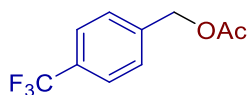
ДХМ (R_f 0.4 в ДХМ), получено 130 мг (73%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36 – 7.30 (м., 2H), 7.26 – 7.23 (м., 3H), 4.17 (ддд, $J = 26.2, 10.8, 7.1$ Гц, 2H), 3.11 (h, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.03 (с., 3H), 1.32 (д., $J = 7.0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.2, 143.3, 128.6, 127.4, 126.8, 69.5, 39.0, 21.1, 18.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [98]

4-Трифторметилбензил ацетат (S35)



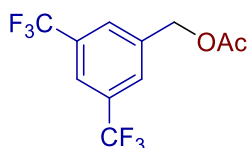
Реакцию проводили на 1 ммоль, 2 экв. уксусной кислоты. Выход по ЯМР 72%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.48 в гексан/ДХМ 7:3), получено 154.8 мг (71%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.47 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 5.16 (с., 2H), 2.13 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.8, 140.1, 130.5 (кв., $J = 32.4$ Гц), 128.3, 125.7 (кв., $J = 3.7$ Гц), 124.1 (кв., $J = 272.1$ Гц), 65.4, 21.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [217]

3,5-бис(трифторметил)бензил ацетат (S36)



Реакцию проводили на 1 ммоль, 2 экв. уксусной кислоты. Выход по ЯМР 66%. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f 0.4 в гексан/ДХМ 7:3), получено 183 мг (64%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83-7.81 (м., 3H), 5.20 (с., 2H), 2.15 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.6, 138.7, 132.1 (кв., $J = 33.5$ Гц), 128.17-128.15 (м), 123.3 (кв., $J = 272.6$ Гц), 122.2 (кв., $J = 7.5$ Гц), 64.6, 20.8.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -63.08.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [10]

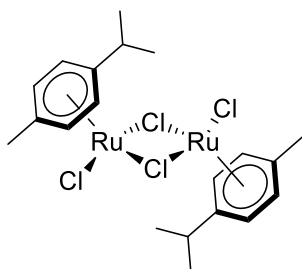
3.2.3. Стабилизация каталитически активных частиц в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода лигандами L-типа

Общая методика восстановительного аминирования

В стеклянный вкладыш внутри автоклава на 10 мл поместили 0.5 мольных процента [(p-cymene)RuCl₂]₂, 0.5 мольных процента лиганда, 300 мкл ацетонитрила, затем добавили 2

эквивалента амина и 1 эквивалент карбонильного соединения. Автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 50 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 22 часа нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2х1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash.

Синтез [(p-сумене)RuCl₂]₂ (Ru1)



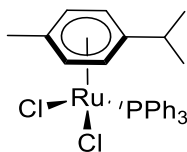
К раствору RuCl₃·4H₂O (1.65 г, 100 мольн.%, 5.9 ммоль) в EtOH (50 мл) в круглодонной колбе Шленка на 250 мл, прибавили α-фелландрен (5.67 мл, 600 мольн.%, 35.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 24 часа, затем охладили до 0°С. Выпавший осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме, получив продукт в виде темно-красных кристаллов (1.12 г, выход 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.45 (д., J = 5.7 Гц, 2H), 5.31 (д., J = 5.7 Гц, 2H), 2.88 (септ., J = 6.9 Гц, 1H), 2.13 (с., 3H), 1.25 (д., J = 6.9 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 101.2, 96.7, 81.3, 80.5, 30.6, 22.2, 19.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[218]

Синтез [(p-сумене)Ru(PPh₃)Cl₂] (Ru2)



Раствор [(p-сумене)RuCl₂]₂ (100 мг, 100 мольн.%, 0.16 ммоль) и PPh₃ (90 мг, 210 мольн.%, 0.34 ммоль) в CH₂Cl₂ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в сосуде Шленка в течение 17 часов. Затем раствор концентрировали в вакууме до, приблизительно, 1.5 мл. Прибавили гексан (8 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили в вакууме. Продукт представляет собой темно-коричневый порошок (169.6 мг, выход 91%).

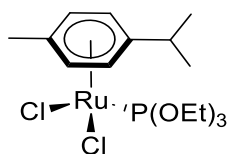
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87 – 7.73 (м., 6H), 7.42 – 7.28 (м., 9H), 5.18 (д., J = 5.9 Гц, 2H), 4.98 (д., J = 5.9 Гц, 2H), 2.84 (септ., J = 6.9 Гц, 1H), 1.85 (с., 3H), 1.08 (д., J = 6.9 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 134.4 (д., $J = 9.3$ Гц), 133.9 (д., $J = 45.6$ Гц), 130.3 (д., $J = 2.4$ Гц), 128.0 (д., $J = 10.0$ Гц), 111.2, 96.0, 89.1 (д., $J = 3.2$ Гц), 87.2 (д., $J = 5.5$ Гц), 30.3, 21.9, 17.8.

^{31}P NMR (162 МГц, CDCl_3) δ 24.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[219][220]

Синтез $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{P}(\text{OEt})_3)\text{Cl}_2]$ (Ru3)



Раствор $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$ (50 мг, 100 мольн.%, 0.08 ммоль) и POEt_3 (70 мкл, 500 мольн.%, 0.41 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в сосуде Шленка в течение 17 часов. Затем раствор концентрировали в вакууме до, приблизительно, 1.5 мл. Прибавили гексан (8 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили в вакууме. Продукт представляет собой оранжево-коричневый порошок (35 мг, выход 46%).

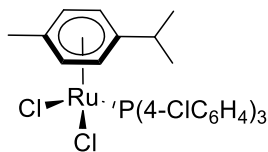
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.49 (д., $J = 6.0$ Гц, 2H), 5.35 (д., $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.13 (дублет кватетов, выглядящий как квинт., $J = 6.8$ Гц, 6H), 2.89 (септ., $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.13 (с., 3H), 1.25 (т., $J = 6.8$ Гц, 9H), 1.21 (д., $J = 6.9$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 109.0, 100.6, 89.3 (д., $J = 6.1$ Гц), 88.8 (д., $J = 6.1$ Гц), 63.1 (д., $J = 6.4$ Гц), 30.4, 22.1, 18.4, 16.3 (д., $J = 6.2$ Гц).

^{31}P NMR (162 МГц, CDCl_3) δ 112.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[221]

Синтез $[(p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{P}(p\text{-ClPh})_3)\text{Cl}_2]$ (Ru4)



Раствор $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$ (33 мг, 100 мольн.%, 0.053 ммоль) и $\text{P}(p\text{-ClPh})_3$ (50 мг, 256 мольн.%, 0.137 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в сосуде Шленка в течение 17 часов. Затем раствор концентрировали в вакууме до, приблизительно, 1.5 мл. Прибавили гексан (8 мл), выпавший осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили в вакууме. Продукт представляет собой темно-оранжевые порошок (68 мг, выход 94%).

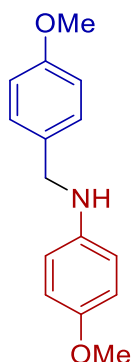
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.72 (т., $J = 9.1$ Гц, 6H), 7.35 (д., $J = 8.1$ Гц, 6H), 5.24 (д., $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.97 (д., $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.88 (септ., $J = 7.0$ Гц, 1H), 1.86 (с., 3H), 1.14 (д., $J = 7.0$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 137.4 (д., $J = 3.2$ Гц), 135.6 (д., $J = 10.3$ Гц), 131.7 (д., $J = 46.3$ Гц), 128.7 (д., $J = 10.4$ Гц), 112.2 (д., $J = 3.6$ Гц), 96.5, 88.9 (д., $J = 3.0$ Гц), 87.7 (д., $J = 5.7$ Гц), 30.5, 22.0, 18.1.

^{31}P NMR (121 МГц, CDCl_3) δ 23.82.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[222]

4-метокси-N-(4-метоксибензил)анилин (S37)



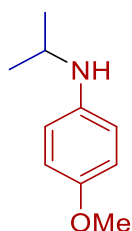
Реакцию проводили на 0.33 ммоль, $\text{P}(\text{p-ClC}_6\text{H}_4)_3$ в качестве лиганда. Выход по ЯМР 96%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.30$ в системе гексан:этилацетат 10:1), получено 68 мг (86%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления $89-91^\circ\text{C}$ (лит. $T_{\text{пл}}$ $89-90^\circ\text{C}$).[223].

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.30 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.89 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.79 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.62 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.22 (с., 2H), 3.81 (с., 3H), 3.75 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.9, 152.3, 142.6, 131.8, 128.9, 115.0, 114.2, 114.1, 55.9, 55.4, 48.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[223]

N-изопропил-4-метоксианилин (S38)



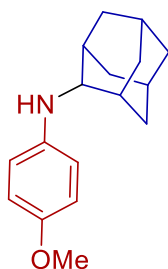
Реакцию проводили на 0.33 ммоль, $\text{P}(\text{p-ClC}_6\text{H}_4)_3$ в качестве лиганда. Выход по ЯМР 97%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.37$ в системе гексан:этилацетат 10:1), получено 48 мг (90%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.79 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.58 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.75 (с., 3H), 3.55 (септ., $J = 6.1$ Гц, 1H), 3.16-3.10 (ушир. с., 1H), 1.19 (д., $J = 6.1$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 141.9, 115.0 (2C), 55.9, 45.3, 23.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[197]

N-(4-метоксифенил)адамантан-2-амин (S39)



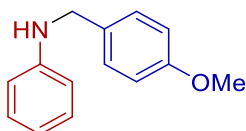
Реакцию проводили на 0.33 ммоль, $P(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$ в качестве лиганда. Выход по ЯМР 92%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.44$ в системе гексан:этилацетат 6:1), получено 73 мг (87%) продукта в виде серого твердого вещества. Температура плавления 102-103°C (лит. $T_{\text{пл}}$ 100-102°C).[223].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.59 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.75 (с., 3H), 3.48 (с., 1H), 2.14 – 1.69 (м., 13H), 1.59 (д., $J = 12.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.8, 141.8, 115.1, 114.7, 57.8, 56.0, 37.9, 37.6, 31.8, 31.7, 27.7, 27.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[223]

***N*-(4-метоксибензил)анилин (S40)**



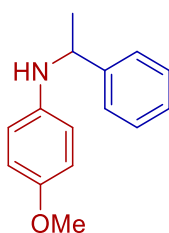
Реакцию проводили на 0.33 ммоль, без добавления лиганда. Выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.33$ в системе гексан:этилацетат 10:1), получено 56 мг (80%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.33-7.31 (м., 2H), 7.22-7.19 (м., 2H), 6.92-6.90 (м., 2H), 6.76-6.73 (м., 1H), 6.67-6.65 (м., 2H), 4.27 (с., 2H), 3.97 (ушир. с., 1H), 3.83 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.9, 148.3, 131.5, 129.4, 128.9, 117.6, 114.1, 112.9, 55.4, 47.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[224]

***4*-метокси-*N*-(1-фенилэтил)анилин (S41)**



Реакцию проводили на 0.33 ммоль, $P(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$ в качестве лиганда. Выход по ЯМР 97%.

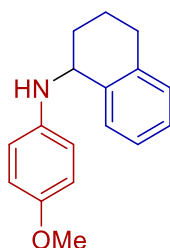
Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.25$ в системе гексан:этилацетат 10:1), получено 51 мг (69%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.44 – 7.17 (м., 5H), 6.71 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.49 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.43 (кв., $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.71 (с., 3H), 1.52 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 145.6, 141.8, 128.7, 126.9, 126.0, 114.9, 114.7, 55.9, 54.4, 25.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[197]

***N*-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин (S42)**



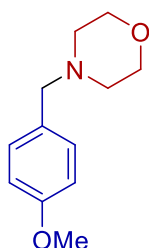
Реакцию проводили на 0.33 ммоль, $\text{P}(\text{p-ClC}_6\text{H}_4)_3$ в качестве лиганда, 160°C . Выход по ЯМР 54%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе дихлорметан-гексан-этилацетат ($R_f=0.52$ в чистом дихлорметане), получено 51 мг (69%) продукта в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.56 – 7.48 (м., 1H), 7.30 – 7.18 (м., 3H), 6.90 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.73 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.64 (м., 1H), 3.85 (с., 3H), 3.66 (ушир. с., 1H), 3.00 – 2.70 (м., 2H), 2.13 – 1.79 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.9, 141.8, 138.5, 137.6, 129.3, 129.0, 127.1, 126.1, 115.1, 114.3, 55.9, 52.0, 29.4, 28.7, 19.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[225]

***4*-(4-метоксибензил)морфолин (S43)**



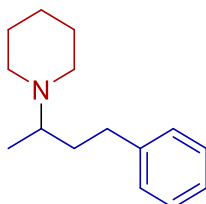
Реакцию проводили на 0.33 ммоль, без лиганда. Выход по ЯМР 50%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат-триэтиламин ($R_f=0.17$ в системе гексан-этилацетат-триэтиламин 4:1:0.05), получено 33 мг (48%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.91 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.86 (с., 3H), 3.76 (т., $J = 4.6$ Гц, 4H), 3.49 (с., 2H), 2.48 (т., $J = 4.6$ Гц, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.8, 130.4, 129.7, 113.6, 67.0, 62.9, 55.3, 53.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [226]

1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин (S2)



Реакцию проводили на 0.33 ммоль, без лиганда. Выход по ЯМР 90%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат-триэтиламин ($R_f=0.31$ в системе гексан-этилацетат-триэтиламин 15:1:0.1), получено 52 мг (73%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 – 7.14 (м., 5H), 2.73-2.60 (м., 2H), 2.61 – 2.48 (м., 3H), 2.45 – 2.35 (м., 2H), 1.93-1.84 (м., 1H), 1.67 – 1.53 (м., 5H), 1.50 – 1.38 (м., 2H), 1.01 (д., $J = 6.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.1, 128.6, 128.3, 125.6, 59.0, 49.4, 35.7, 33.4, 26.7, 25.2, 13.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[71]

3.2.4. Йодидная активация рутениевого катализатора в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода

Синтез $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$ (Ru21)

$\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1 г, 4.4 ммоль) растворили в метаноле (25 мл). К раствору небольшими порциями добавили 4 мл α -фелландрена (0.846 г/мл, 24.8 ммоль). Раствор перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч.

36 г KI перемешивали в водном этаноле (1:1, 40 мл) в течение 30 мин. После фильтрации полученный насыщенный раствор по каплям прибавили к описанной ранее реакционной смеси. Затем систему перемешивали в течение 24 ч.

Полученный раствор перенесли в делительную воронку. Нерастворимое масло из реакционной смеси переносили туда с помощью ДХМ. После многократной экстракции с помощью ДХМ (конечный объем 150 мл) органическую фракцию высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, затем удалили растворитель в вакууме. Остаток растворили в 200 мл кипящего этанола и оставили при перемешивании до охлаждения до комнатной температуры, затем поместили в холодильник на 20 мин. Осадок отфильтровали и высушили на фильтре в течение 1 ч. Получены темно-фиолетовые кристаллы, выход 1.01 г (47 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.54 (д., $J = 5.8$ Гц, 2H), 5.44 (д., $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.00 (септ., $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.35 (с., 1H), 1.24 (д., $J = 6.8$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 104.5, 97.8, 82.7, 82.2, 31.6, 22.9, 20.4.

Масс спектр (ЖХ МС): 852 $[(p\text{-Cymene})_2\text{Ru}_2\text{I}_3]^+$, 445 $[(p\text{-Cymene})\text{Ru}(\text{MeCN})_2\text{I}]^+$, 404 $[(p\text{-Cymene})\text{Ru}(\text{MeCN})\text{I}]^+$.

ИК и МС эксперименты

Следующие два эксперимента были проведены в автоклавах объёмом 10 мл:

а) В автоклав поместили 7.5 мг (0.012 ммоль) $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, затем 200 мкл ТГФ. Автоклав трижды продули 5 бар СО, затем заполнили 50 бар СО, герметично закрыли и нагревали на бане с силиконовым маслом до 160 °С в течение 20 ч;

б) Аналогично (а), но вместо $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ использовали 11.91 мг (0.012 ммоль) $[(p\text{-Cymene})\text{RuI}_2]_2$;

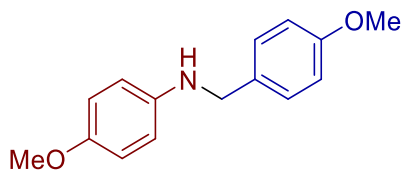
Затем в автоклавах а и б сбросили давление, неочищенные смеси перенесли в стеклянные флаконы с ДХМ, упарили на роторном испарителе и высушили в вакууме. Для каждой смеси регистрировали ИК-спектры с преобразованием Фурье. В случае (а) пики, соответствующие концевым карбонилам, наблюдались при 2132 cm^{-1} , 2061 cm^{-1} , 2016 cm^{-1} и 1988 cm^{-1} . В спектре также присутствовало колебание при 1744 cm^{-1} , которое можно было бы отнести к мостиковому СО. В ESI-MS спектре в отрицательных ионах наблюдали смеси карбонил-хлоридных частиц вида $[\text{Ru}_n(\text{CO})_m\text{I}]^-$.

В случае (б) пики карбонилов были смещены в область более низких частот относительно соответствующих пиков в случае (а) и наблюдались при 2107 cm^{-1} , 2038 cm^{-1} и 1719 cm^{-1} .

В ESI-MS спектре наблюдали преобладающий пик $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$.

Общая методика восстановительного аминирования

В стеклянный вкладыш внутри автоклава на 10 мл поместили указанное количество рутениевого прекатализатора в виде аликвоты в ДХМ. После испарения растворителя добавили KI (1 мольн.%), ТГФ, 2 эквивалента амина и 1 эквивалент карбонильного соединения. Автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 50 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 160-180 °С. Через 22 часа нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили с использованием препаративного хроматографа InterChim PuriFlash.

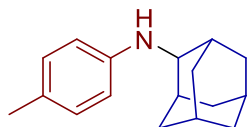
4-метокси-N-(4-метоксибензил)анилин (S37)

По общей методике с использованием 0.0075 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 1% KI, на 0.5 ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат (R_f=0.33 в системе гексан-этилацетат 5:1), получено 95 мг (80%) продукта в виде желтоватого твердого вещества. T_{пл} 95-97 °C (лит. T_{пл} 94-96 °C [227])

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.30 (д., J = 8.6 Гц, 2H), 6.89 (д., J = 8.6 Гц, 2H), 6.79 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 6.62 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 4.22 (с., 2H), 3.81 (с., 3H), 3.75 (с., 3H), 3.75 – 3.65 (ушир. с., 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 158.8, 152.2, 142.6, 131.8, 128.9, 115.0, 114.2, 114.1, 55.9, 55.4, 48.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[11].

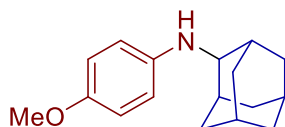
N-(адамантан-2-ил)-4-толуилин (S44)

По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 1% KI, на 0.5 ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 80%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f=0.69 в ДХМ), получено 118 мг (82%) продукта в виде белого твердого вещества. T_{пл} 55-57 °C (лит. T_{пл} 50-52 °C [228]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.98 (д., J = 8.3 Гц, 2H), 6.53 (д., J = 8.3 Гц, 1H), 3.85 (с., 1H), 3.57 – 3.48 (м., выглядящий как с., 1H), 2.24 (с., 3H), 2.09 – 1.98 (м., 2H), 1.98 – 1.70 (м., 10H), 1.65 – 1.54 (м., выглядящий как д., J = 12.8 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 145.2, 130.0, 126.0, 113.4, 57.1, 37.9, 37.6, 31.7, 27.6, 27.5, 20.5.

HRMS: рассчитано для C₁₇H₂₄N⁺ [M+H]⁺ 242.1903. Найдено: 242.1909.

N-адамантил-4-анизидин (S39)

По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂, 1% KI, на 0.5 ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 96%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ (R_f=0.38 в ДХМ), получено

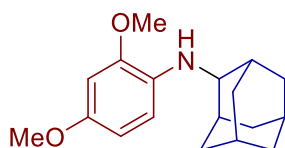
115 мг (92%) продукта в виде коричневатого твердого вещества. $T_{пл}$ 106-109 °С (лит. $T_{пл}$ 100-102 °С[223]).

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6.78 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.58 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.81-3.60 (ушир. с., 1H), 3.74 (с., 3H), 3.45-3.50 (м., выглядящий как с., 1H), 2.06 – 1.97 (м., 2H), 1.97 – 1.70 (м., 10H), 1.54 – 1.64 (м., выглядящий как д., $J = 12.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 151.7, 141.7, 115.0, 114.6, 57.8, 56.0, 37.8, 37.6, 31.7, 31.6, 27.6, 27.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[223].

N-адамантил-2,4-диметоксианилин (S45)



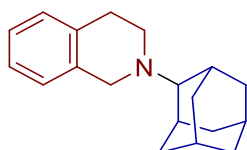
По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(*p*-Cymene) $RuCl_2$] $_2$, 1% KI, на 0.5 ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 96%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ ($R_f=0.35$ в ДХМ), получено 118 мг (82%) продукта в виде серого твердого вещества. $T_{пл}$ 67-71 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.51 (д., $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.46 (д., $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.39 (дд., $J = 8.6$, 2.6 Гц, 1H), 4.40-4.20 (ушир. с., 1H), 3.84 (с., 3H), 3.75 (с., 3H), 3.55 – 3.44 (м., выглядящий как с., 1H), 2.05 – 1.99 (м., 2H), 1.99 – 1.70 (м., 10H), 1.64 – 1.52 (м., выглядящий как д., $J = 12.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 151.4, 148.1, 131.7, 110.8, 104.0, 99.4, 57.3, 55.9, 55.6, 37.9, 37.7, 31.8, 27.7, 27.5.

HRMS: рассчитано для $C_{18}H_{26}NO_2^+$ $[M+H]^+$ 288.1958. Найдено: 288.1964.

2-(адамантан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (S46)



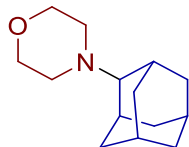
По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(*p*-Cymene) $RuCl_2$] $_2$, 1% KI, на 0.5 ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 74%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ ($R_f=0.46$ в ДХМ), получено 81.4 мг (70%) продукта в виде серого твердого вещества. $T_{пл}$ 68-71 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.18 – 7.06 (м., 3H), 7.06 – 7.00 (м., 1H), 3.68 (с., 2H), 2.87 (т., $J = 5.8$ Гц, 2H), 2.76 (т., $J = 5.8$ Гц, 2H), 2.34 – 2.03 (м., 5H), 1.97 – 1.62 (м., 8H), 1.51 – 1.35 (м., выглядящий как д., $J = 12.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 135.9, 135.2, 128.6, 127.0, 125.9, 125.5, 67.3, 53.0, 46.9, 38.0, 37.5, 31.6, 29.5, 27.7, 27.6.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.2060. Найдено: 268.2065.

N-адамантилморфолин (S47)



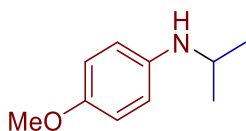
По общей методике с использованием 0.025 мольн.% $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 1% KI, на 0.5 ммоль, 3 экв. морфолина при 180°C . Выход по ЯМР 80%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-метанол ($R_f=0.82$ в ДХМ-метанол 5:1, визуализация йодом), получено 81.4 мг (75%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.72 (м., выглядящий как т., $J = 4.7$ Гц, 4H), 2.51 – 2.26 (м., выглядящий как с., 4H), 2.12 – 1.94 (м., 5H), 1.91 – 1.73 (м., 4H), 1.73 – 1.50 (м., 4H), 1.47 – 1.24 (м., выглядящий как д., $J = 11.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 68.1, 67.7, 50.3, 37.9, 37.3, 31.4, 28.7, 27.7, 27.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[84].

N-изопропил-4-анизидин (S38)



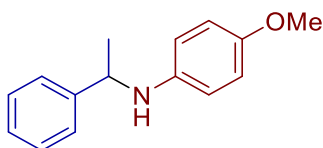
По общей методике с использованием 0.0125 мольн.% $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 1% KI, на 0.5 ммоль, 20 экв. ацетона при 180°C . Выход по ЯМР 87%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.38$ в гексан-этилацетат 5:1), получено 107 мг (66%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.57 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.75 (с., 3H), 3.54 (септ., $J = 6.3$ Гц, 1H), 3.31 – 2.86 (ушир. с., 1H), 1.19 (д., $J = 6.3$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 141.7, 115.0, 114.9, 55.7, 45.3, 23.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[11].

N-(1-фенилэтил)-4-анизидин (S41)



По общей методике с использованием 0.025 мольн.% $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 1% KI, на 0.5

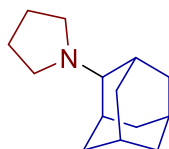
ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 74%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-ДХМ ($R_f=0.48$ в ДХМ), получено 75 мг (68%) продукта в виде коричневатого твердого вещества. $T_{пл}$ 62-64 °C (лит. $T_{пл}$ 65-66 °C[229]).

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.07 (м., 5H), 6.64 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.42 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.36 (кв., $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.91-3.44 (ушир. с., 1H), 3.64 (с., 3H), 1.44 (д., $J = 6.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 152.0, 145.6, 141.7, 128.7, 126.9, 126.0, 114.8, 114.6, 55.8, 54.3, 25.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[230].

1-(адамантан-2-ил)пирролидин (S48)



По общей методике с использованием 0.004 мольн.% [(*p*-Cymene) $RuCl_2$] $_2$, 1% KI, на 6.65 ммоль, 3 экв. пирролидина в 8 мл ТГФ в автоклаве на 100 мл при 180°C и 70 бар CO. Выход по ГХ 71%. Смесь концентрировали в вакууме примерно до 10 мл, после чего добавили 3 мл трифторуксусного ангидрида. Растворитель и избыток ангидрида упарили, провели флэш-хроматографию в ДХМ, а затем в MeOH. К метанольной фракции добавили раствор NaOH, после чего экстрагировали в системе вода-ДХМ. Органическую фазу упарили, получив 780 мг (57%) темно-коричневого масла.

Альтернативно, продукт может быть очищен вакуумной перегонкой ($T_{кип}$ 90-95 °C, 1 мбар) с сильными потерями массы в силу летучести продукта (530 мг, 45 %) в виде бесцветного твердого вещества, $T_{пл}$ 36-39 °C (Лит. $T_{пл}$ 31-32 °C [231]).

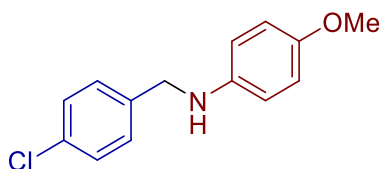
^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.62 – 2.33 (м., выглядящий как с., 4H), 2.24 – 1.58 (м., 17H), 1.52 – 1.26 (м., выглядящий как д., $J = 11.0$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 70.4, 51.6, 38.2, 37.4, 31.74, 31.70, 27.8, 27.7, 23.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[84].

Альтернативно, продукт в том же масштабе может быть получен с выходом 99% при использовании загрузки катализатора 0.025 мольн.%.

N-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин (S11)



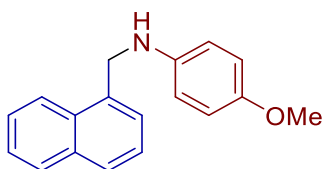
По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(p-Cymene)RuI₂]₂, 0.05 мольн.% трис(п-хлорфенил)фосфина на 0.5 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 77%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат (R_f=0.38 в гексан-этилацетат 5:1), получено 87 мг (73%) продукта в виде желтоватого твердого вещества. T_{пл} 67-70 °C (лит. T_{пл} 70-72 °C[204]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (с., 4H), 6.78 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 6.58 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 4.27 (с., 2H), 3.91 – 3.78 (ушир. с., 1H), 3.74 (с., 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152.4, 142.2, 138.4, 132.8, 128.8, 128.8 115.0, 114.2, 55.8, 48.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[232].

4-метокси-N-(нафтален-1-илметил)анилин (S49)



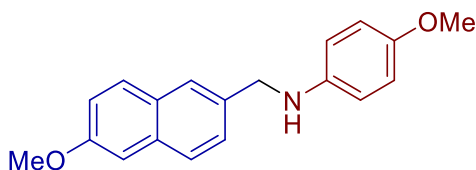
По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(p-Cymene)RuI₂]₂, на 0.5 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 83%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат (R_f=0.42 в гексан-этилацетат 5:1), получено 104 мг (81%) продукта в виде серого твердого вещества. T_{пл} 68-70 °C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.16 – 8.04 (м., 1H), 7.96 – 7.86 (м., 1H), 7.83 (д., J = 8.2 Гц, 1H), 7.62 – 7.49 (м., 3H), 7.45 (дд., J₁ = J₂ = 7.6 Гц, 1H), 6.84 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 6.67 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 4.71 (с., 2H), 3.78 (с., 4H(-OMe + -NH-)).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 152.2, 142.7, 134.7, 133.9, 131.6, 128.8, 128.1, 126.3, 126.0, 125.9, 125.6, 123.7, 115.0, 114.0, 55.9, 47.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [233].

4-метокси-N-((6-метоксинафталин-2-ил)метил)анилин (S50)



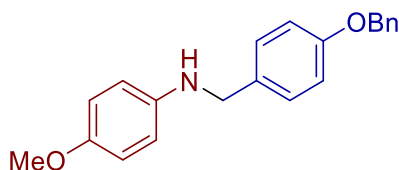
По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(p-Cymene)RuI₂]₂, на 0.5 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 87%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на

приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.42$ в гексан-этилацетат 5:1), получено 113 мг (79%) продукта в виде желтоватого твердого вещества. $T_{пл}$ 150-153 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.60 (м., 3H), 7.46 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.19 – 7.04 (м., 2H), 6.79 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.65 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.41 (с., 2H), 4.06 – 3.53 (ушир. с., 1H), 3.92 (с., 3H), 3.74 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 157.6, 152.3, 142.6, 134.9, 133.9, 129.3, 129.0, 127.3, 126.5, 126.0, 119.0, 115.0, 114.3, 105.8, 55.9, 55.4, 49.5.

N-(4-(бензилокси)бензил)-4-метоксианилин (S51)



По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(*p*-Cymene) RuI_2] $_2$, на 0.5 ммоль при 180°С. Выход по ЯМР 81%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.33$ в гексан-этилацетат 5:1), получено 108 мг (70%) продукта в виде белого твердого вещества. $T_{пл}$ 101-105 °С (Лит. $T_{пл}$. 100-102 °С [223])

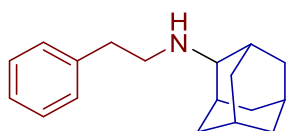
^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.50 – 7.32 (м., 5H), 7.30 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.96 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.79 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.61 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.07 (с., 2H), 4.21 (с., 2H), 3.75 (с., 4H (-OMe + -NH-)).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 158.1, 152.2, 142.6, 137.1, 132.1, 128.7, 128.1, 127.6, 115.04, 114.99, 114.2, 70.1, 55.9, 48.8.

HRMS: рассчитано для $C_{21}H_{22}NO_2^+$ $[M+H]^+$ 320.1645. Найдено: 320.1643.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [223].

N-фенилэтиладамантан-2-амин (S52)



По общей методике с использованием 0.025 мольн.% [(*p*-Cymene) RuI_2] $_2$, на 0.5 ммоль при 180°С. Выход по ЯМР 81%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.25$ в гексан-этилацетат 5:1), получено 91 мг (73%) продукта в виде желтоватого масла.

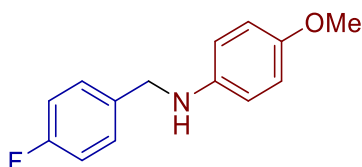
^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.15 (м., 5H), 2.92 – 2.77 (м., 4H), 2.77-2.72 (м., выглядящий как с., 1H), 1.91 – 1.76 (м., 7H), 1.76 – 1.59 (м., 5H), 1.55 – 1.37 (м., выглядящий как д., $J = 13.2$ Гц,

2H), 1.35 – 1.02 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140.6, 128.8, 128.5, 126.1, 61.7, 48.4, 38.1, 37.7, 37.0, 32.1, 31.4, 28.0, 27.7.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.2060. Найдено: 256.2061.

***N*-(4-фторбензил)-4-анизидин (S12)**



По общей методике с использованием 0.025 мольн.% $[(p\text{-Cymene})\text{RuI}_2]_2$, на 0.5 ммоль при 160°C . Выход по ЯМР 87%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.42$ в гексан-этилацетат 5:1), получено 87 мг (77%) продукта в виде коричневого масла.

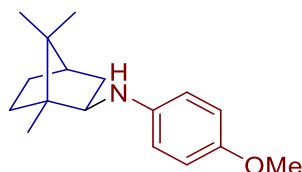
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41 – 7.28 (м., 2H), 7.10 – 6.96 (м., 2H), 6.79 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.60 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.26 (с., 2H), 3.75 (с., 4H(-OMe + -NH-)).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.1 (д., $J = 244.6$ Гц), 152.4, 142.3, 135.5 (д., $J = 3.2$ Гц), 129.1 (д., $J = 8.0$ Гц), 115.5 (д., $J = 21.4$ Гц), 115.0, 114.2, 55.8, 48.6.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -115.73.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[234].

***экзо-N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S53)**



По общей методике с использованием 0.125 мольн.% $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 1% KI на 0.5 ммоль при 180°C . Выход по ЯМР 77%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-этилацетат ($R_f=0.67$ в гексан-этилацетат 5:1), получено 83 мг (66%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.76 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.53 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.74 (с., 3H), 3.48 (ушир. с., 1H), 3.31 – 3.08 (м., 1H), 1.95 – 1.50 (м., 5H), 1.33 – 1.08 (м., 2H), 1.02 (с., 3H), 0.92 (с., 3H), 0.85 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 151.5, 142.7, 115.0, 113.9, 62.5, 56.0, 48.9, 47.3, 45.3, 40.9, 36.9, 27.5, 20.6 (2C), 12.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[71].

3.2.5. Фторидная активация рутениевого катализатора в восстановительной альдольной реакции

Общая методика восстановительной альдольной реакции

В сосуд Шленка с завинчивающейся крышкой объемом 100 мл поместили 2.5 мг (1 мольн.%) $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 35.4 мг (16 мольн.%) ТВАТ и 1 мл сухого ДХМ. Раствор перемешивали в течение 15 минут, затем ДХМ упаривали в вакууме, и сосуд Шленка заполняли СО. Затем в потоке СО добавляли реагенты, сосуд закрыли и погрузили в нагретую до 160 °С масляную баню на 3/5 высоты сосуда. Через 20 часов сосуд охладили до комнатной температуры, перенесли реакционную смесь в колбу, растворители удалили на роторном испарителе, выход оценивали по ЯМР. Очистку проводили хроматографией.

Контрольные эксперименты для установления роли фторида

В сосуд Шленка с завинчивающейся крышкой объемом 10 мл и загрузили 10 мг (1 экв.) $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 8 экв. ТВАТ или ТВАС (если указано), затем заполнили монооксидом углерода, добавили 1 мл ТГФ, закрыли сосуд и нагревали 4 часа при 160 °С. После этого реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили в MeCN до концентрации 0.1 мг/мл и проанализировали методом ESI-MS в режимах отрицательных и положительных ионов. Рутений-содержащие ионы были обнаружены только в режиме отрицательных ионов.

Обнаружены следующие ионы:

$[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{CO}$:

261.700: $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_3^-$; 292.650: $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3^-$; 492.450: $\text{Ru}_2(\text{CO})_4\text{Cl}_5^-$; 519.600: $\text{Ru}_2(\text{CO})_5\text{Cl}_5^-$; 565.550: $\text{Ru}_2\text{Cl}_5(\text{MeCN})(\text{THF})_2^-$.

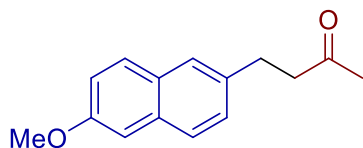
$[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{CO} + \text{TBAC}$:

206.650: RuCl_3^- ; 264.750: $\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_3^-$; 292.700: $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3^-$; 333.850: $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3(\text{MeCN})^- + \text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_3(\text{THF})^-$; 629.600: $\text{Ru}_2(\text{CO})_6\text{Cl}_5(\text{MeCN})_2^-$; 768.650: $\text{Ru}_2(\text{CO})_4\text{Cl}_6(\text{Bu}_4\text{N})^-$; 823.700: $\text{Ru}_2(\text{CO})_6\text{Cl}_6(\text{Bu}_4\text{N})^-$

$[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{CO} + \text{TBAT}$:

629.500: $\text{Ru}_2(\text{CO})_8\text{Cl}_4\text{F}_1(\text{MeCN})^-$; 741.400: $\text{Ru}_3(\text{CO})_4\text{Cl}_5\text{F}_2(\text{MeCN})(\text{THF})^-$; 768.350: $\text{Ru}_3(\text{CO})_2\text{Cl}_5\text{F}_2(\text{MeCN})_3(\text{THF})^-$; 863.600: $\text{Ru}_3(\text{CO})_5\text{F}_7(\text{MeCN})_7^-$; 911.200: $\text{Ru}_4(\text{CO})_3\text{Cl}_6\text{F}_3(\text{MeCN})_2(\text{THF})^-$

Набуметон, 4-(6-метоксинафталин-2-ил)бутан-2-он (S54)



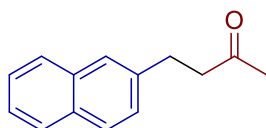
По общей методике с использованием 0.41 ммоль 6-метокси-2-нафталальдегида и 65.38 ммоль ацетона. Выход по ЯМР 94%. Продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (гексан: этилацетат 3:1; $R_f=0.63$), получено 83.0 мг (89%) продукта в виде желтых кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.68 (м., выглядящий как д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.55 (ушир. с., 1H), 7.29 (м., выглядящий как д., $J = 8.3$, 1H), 7.19 – 7.07 (м., 2H), 3.90 (с., 3H), 3.03 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.83 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.15 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 208.1, 157.3, 136.2, 133.1, 129.1, 129.0, 127.60, 127.0, 126.3, 118.9, 105.7, 55.3, 45.3, 30.2, 29.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[23].

4-(нафталин-2-ил)бутан-2-он (S55)



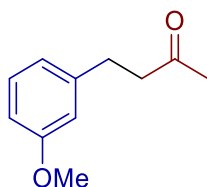
По общей методике с использованием 0.41 ммоль 2-нафталальдегида и 65.38 ммоль ацетона. Выход по ЯМР 68%. Продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (гексан: этилацетат 7:2; $R_f=0.60$), получено 48.1 мг (60%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.84 – 7.75 (м., 3H), 7.64 (с., 1H), 7.46 (м., выглядящий как квинт., $J = 6.7$ Гц, 2H), 7.34 (д., $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.07 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.85 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.16 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 208.0, 138.6, 133.7, 132.2, 128.2, 127.7, 127.5, 127.1, 126.5, 126.1, 125.4, 45.1, 30.2, 30.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[235].

4-(3-метоксифенил)бутан-2-он (S56)



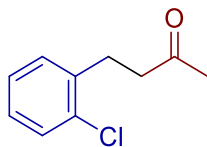
По общей методике с использованием 0.40 ммоль 3-метоксибензальдегида и 62.08 ммоль ацетона. Выход по ГХ 75%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.20 (т., $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.80 – 6.71 (синглет и два дублета, 3H),

3.79 (с., 3H), 2.87 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.76 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.15 (с., 3H).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[236].

4-(2-хлорфенил)бутан-2-он (S57)

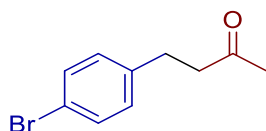


По общей методике с использованием 0.40 ммоль 2-хлорбензальдегида и 62 ммоль ацетона.
Выход по ГХ 66%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.34 (д., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.10-7.25 (м., 3H), 3.00 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.77 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.15 (с., 3H).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[237].

4-(4-бромфенил)бутан-2-он (S58)

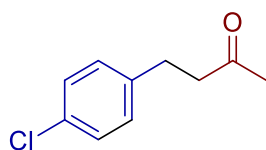


По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-бромбензальдегида и 62 ммоль ацетона.
Выход по ГХ 64%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.06 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 2.85 (т., $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.74 (т., $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.14 (с., 3H).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[238].

4-(4-хлорфенил)бутан-2-он (S59)

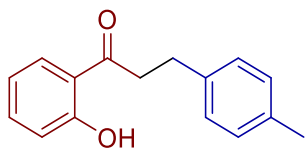


По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-хлорбензальдегида и 62 ммоль ацетона.
Выход по ГХ 62%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.24 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.11 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.86 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.74 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.14 (с., 3H).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[239].

1-(2-гидроксифенил)-3-(*n*-толил)пропан-1-он (S60)



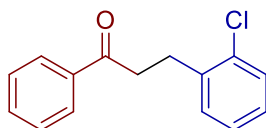
По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-метилбензальдегида и 1.2 ммоль 2-гидроксиацетофенона в 1.5 мл ТГФ. Выход по ЯМР 70%. Продукт выделяли с использованием препаративного жидкостного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан: этилацетат, получено 60.5 мг (63%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12.35 (ушир. с., 1H), 7.76 (д., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.48 (дд., выглядящий как т., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.15 (д., $J = 3.2$ Гц, 4H), 7.00 (д., $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.89 (дд., выглядящий как т., $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.32 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.05 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.35 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 205.6, 162.6, 137.7, 136.4, 136.0, 130.0, 129.4, 128.4, 119.4, 119.0, 118.66, 40.3, 29.7, 21.1.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[240].

3-(2-хлорфенил)-1-фенилпропан-1-он (S62)



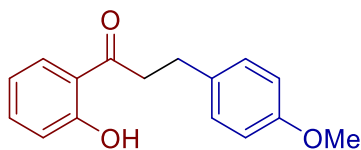
По общей методике с использованием 0.40 ммоль 2-хлорбензальдегида и 1.2 ммоль ацетофенона в 1.5 мл ТГФ. Выход по ЯМР 70%. Продукт выделяли с использованием препаративного жидкостного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан: этилацетат (R_f 0.3 в гексан:этилацетат 97:3), получено 61.0 мг (63%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (д., $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.56 (т., $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.46 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.34 (м., выглядящий как дд., $J = 18.7, 7.5$ Гц, 2H), 7.25 – 7.12 (м., 1H), 3.32 (т., $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.19 (т., $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.1, 138.9, 136.8, 134.0, 133.2, 130.9, 129.7, 128.7, 128.5, 127.9, 127.1, 38.6, 28.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[241].

1-(2-гидроксифенил)-3-(4-methoxyphenyl)пропан-1-он (S63)



По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-метоксибензальдегида и 1.2 ммоль 2-гидроксиацетофенона в 1.5 мл ТГФ. Выход по ЯМР 68%. Продукт выделяли с использованием препаративного жидкостного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан: этилацетат (R_f

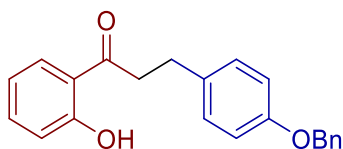
0.3 в гексан:этилацетат 95:5), получено 61.8 мг (60%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12.34 (с., 1H), 7.75 (д., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.47 (т., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.18 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.99 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.91 – 6.83 (м., 3H), 3.80 (с., 3H), 3.30 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.02 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 205.6, 162.5, 158.2, 136.4, 132.8, 129.9, 129.4, 119.4, 119.0, 118.6, 114.1, 55.3, 40.4, 29.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[242].

3-(4-(бензилокси)фенил)-1-(2-гидроксифенил)пропан-1-он (S64)



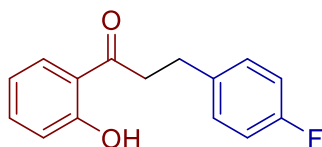
По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-бензилоксибензальдегида и 1.2 ммоль 2-гидроксиацетофенона в 1.5 мл ТГФ. Выход по ЯМР 62%. Продукт выделяли с использованием препаративного жидкостного хроматографа InterChim PuriFlash в системе гексан: этилацетат (R_f 0.3 в гексан:этилацетат 95:5), получено 70.4 мг (53%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12.35 (с., 1H), 7.75 (д., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.50 – 7.32 (м., 6H), 7.18 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.01 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.94 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.92 – 6.87 (м., 1H), 5.06 (с., 2H), 3.31 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.03 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 205.6, 162.6, 157.4, 137.2, 136.4, 133.1, 130.0, 129.5, 128.7, 128.04, 127.6, 119.4, 119.0, 118.7, 115.1, 70.2, 40.4, 29.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[243].

3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)пропан-1-он (S61)

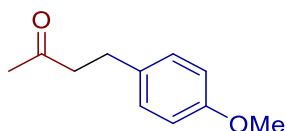


По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-фторбензальдегида и 1.2 ммоль 2-гидроксиацетофенона в 1.5 мл ТГФ. Выход по ГХ 76%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12.34 (с., 1H), 7.75 (д., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.47 (дд, выглядящий как т., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.20 (дд., $J = 8.3, 5.5$ Гц, 2H), 6.82-6.99 (м., 4H), 3.30 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.03 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [242].

4-(4-метоксифенил)бутан-2-он (S65)



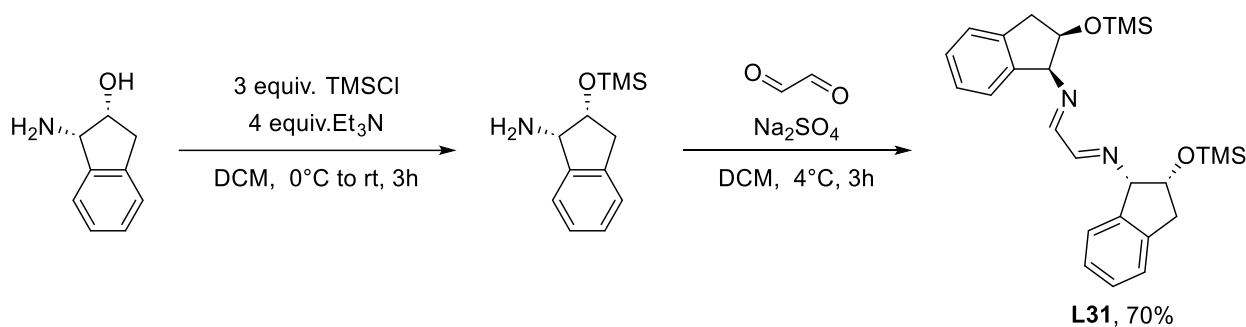
По общей методике с использованием 0.40 ммоль 4-метоксибензальдегида и 62 ммоль ацетона. Выход по ГХ 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.10 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.82 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.78 (с., 3H), 2.84 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.71 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.17 (с., 3H).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [239].

3.2.6. Фторидная активация никелевого катализатора хирального присоединения по Михаэлю

Методика синтеза лиганда L31



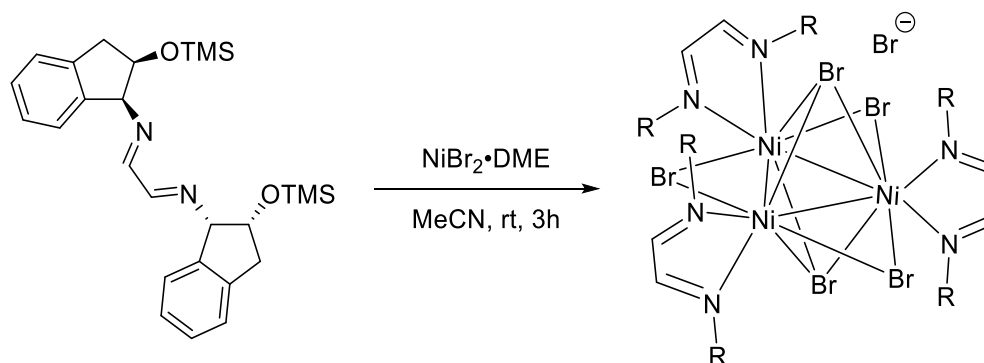
(1S,2R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол (2.0 г, 13.41 ммоль, 200 мольн.%) поместили в круглодонную колбу на 100 мл, прибавили 30 мл ДХМ и 7.5 мл триэтиламина (53.62 ммоль, 800 мольн.%). Реакционную смесь охладил до 0°C и прибавили TMSCl (5.1 мл, 40.22 ммоль, 600 мольн.%) 6 порциями при интенсивном перемешивании. При этом температуру поддерживали в интервале $0-5^\circ\text{C}$. Смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавили 50 мл воды и 50 мл ДХМ, органическую фазу промыли водой 2 раза, объединенную водную фракцию экстрагировали ДХМ 1 раз. Объединенную органическую фракцию высушили над сульфатом натрия и концентрировали до 30 мл. Прибавили 5 г Na_2SO_4 , якорь магнитной мешалки, охладил раствор до 4°C и прибавили раствор глиоксаля (0.77 мл, 6.7 ммоль, 100 мольн.%). Перемешивание продолжили при данной температуре в течение ночи. Полученный раствор пропустили через силикагель, который промыли еще одной порцией ДХМ. Целевой продукт имеет R_f в ДХМ порядка 0.6, тогда как R_f TMS-защищенного амининданола 0.1. Полученный коричневый раствор концентрировали при температуре не выше 40°C , получено коричневое масло. Чистота полученного лиганда порядка 70%, его необходимо использовать в таком виде как можно скорее, так как он разлагается при хранении.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.18 (с., 2H), 7.38 – 7.10 (м., 8H), 4.75 – 4.65 (м., 2H), 4.62 (д., $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.30 (дд., $J = 15.0, 8.2$ Гц, 2H), 3.14 (дд., $J = 15.0, 6.7$ Гц, 2H), 0.19 (с., 18H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.2, 141.3, 141.1, 128.6, 127.2, 125.3, 125.3, 77.2, 76.2, 39.5, 0.3.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2^+$ 465.2388; Найдено 465.2385

Синтез Ni1



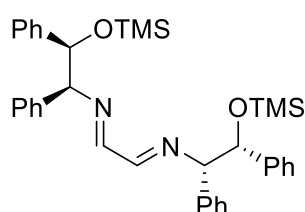
Лиганд **L31** (1.2 г, чистота 70%, примерно 1.8 ммоль, 140 мольн.%), растворили в 20 мл ацетонитрила. $\text{NiBr}_2 \cdot \text{DME}$ (398 мг, 1.3 ммоль, 100 мольн.%) добавили в твердом виде, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 часа. Образовался желто-коричневый осадок, его отфильтровали, промыли ацетонитрилом до получения бесцветных промывных вод. Порошок растворили в ДХМ (прямо на фильтре), полученный раствор центрифугировали, после чего надосадочную жидкость упарили, получив **Ni1** в виде желто-коричневого порошка, стабильного в течение нескольких месяцев.

ESI-MS (найденно): 601.3 (L_5NiBr^+), 642.3 ($\text{L}_5\text{NiBr}(\text{MeCN})^+$), 1065.6 (L_5NiBr^+). Прочая характеристика не настолько информативна, так как продукт является парамагнитным. Все копии спектров (ИК, ЯМР, Масс) приведены во вспомогательной информации к статье.[32]

Синтез Ni2

Следующую стадию проводили непосредственно перед проведением реакции. 10 мг **Ni-1** растворили в минимальном количестве ДХМ и пропустили через 3–4 см силикагеля в пипетке Пастера с использованием метанола в качестве элюента. Полученный раствор упарили при пониженном давлении, и остаток растворителя удалили в течение 30 минут в вакууме 0.2 мбар в течение 30 мин при комнатной температуре. В результате получено 9 мг затвердевающего твердого вещества, который использовали в качестве прекатализатора.

Синтез L27



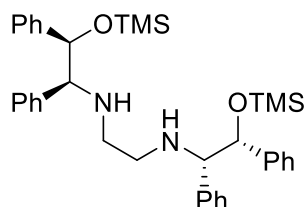
(1R,2S)-2-амино-1,2-дифенилэтан-1-ол (1.0 г, 4.69 ммоль, 200 мольн.%) поместили в круглодонную колбу объемом 100 мл, добавили 30 мл ДХМ и 2.6 мл триэтиламина (18.7 ммоль, 800 мольн.%). Реакционную смесь охладил до 0°C и добавили TMSCl (1.8 мл, 14.1 ммоль, 600 мольн.%) шестью порциями при интенсивном перемешивании. Температуру поддерживали на уровне 0-5°C. Смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавили 50 мл воды и 50 мл ДХМ, органическую фазу промыли водой 2 раза, объединенную водную фракцию экстрагировали ДХМ 1 раз. Объединенную органическую фракцию высушили над сульфатом натрия и концентрировали до 30 мл. Прибавили 5 г Na₂SO₄, якорь магнитной мешалки, охладил раствор до 4°C и прибавили раствор глиоксаля (0.27 мл, 2.34 ммоль, 100 мольн.%). Перемешивание продолжили при данной температуре в течение ночи. Полученный раствор пропустили через силикагель, который промыли этилацетатом, после чего упарили на ротаторном испарителе при температуре не выше 40°C. Получено 1.2 г (86%) продукта в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.47 (с., 2H), 7.37 – 7.04 (м., 20H), 4.86 (д., *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.24 (д., *J* = 7.3 Гц, 2H), -0.21 (с., 18H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 162.4, 141.7, 141.1, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3 (2C), 82.6, 78.8, -0.2.

HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Рассчитано для C₃₆H₄₅N₂O₂Si₂⁺ 593.3014; Найдено 593.3013

Лиганд L28

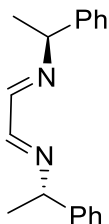


Лиганд **L27** (100 мг, 0.17 ммоль, 100 мольн.%) растворили в 2 мл ДХМ и прибавили 20 мл метанола. Раствор охладил до 0°C и прибавили NaBH₄ (19 мг, 0.51 ммоль, 300 мольн.%). Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Затем прибавили 50 мл воды, и продукт экстрагировали ДХМ. После очистки на препаративном жидкостном хроматографе InterChim puriflash в системе ДХМ-МеОН получено 70 мг (71%) продукта (*R_f* 0.5 в 10% МеОН в ДХМ).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.34 – 7.05 (м., 20H), 4.63 (д., *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.59 (д., *J* = 6.1 Гц, 2H), 2.36-2.26 (м., 2H), 2.22-2.13 (м., 2H), 1.71 (ушир. с., 2H) -0.17 (с., 18H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 142.6, 140.8, 128.9, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 127.1, 79.2, 69.6, 46.8, -0.1.

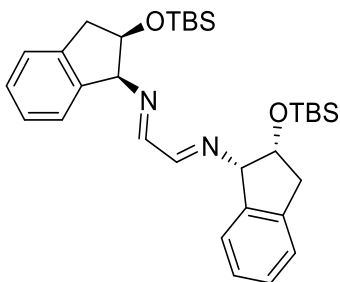
HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ Рассчитано для C₃₆H₄₉N₂O₂Si₂⁺ 597.3327; Найдено 597.3333

Лиганд L29

(S)-1-Фенилэтиламин (0.533 мл, 4.14 ммоль, 200 мольн.%) растворили в 20 мл ДХМ, прибавили 5 г Na_2SO_4 и раствор глиоксаля (0.236 мл, 2.07 ммоль, 100 мольн.%). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при 4°C. Продукт очищали методом флэш-хроматографии в этилацетате, получив 400 мг (73%) лиганда **L3** в виде бесцветного масла. [244]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (с., 2H), 7.38 – 7.21 (м., 10H), 4.52 (кв., $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.59 (д., $J = 6.7$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.8, 143.6, 128.7, 127.3, 126.7, 69.8, 24.1.

Лиганд L30

(1S,2R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол (1.0 г, 6.7 ммоль, 100 мольн.%), имидазол (1.83 г, 26.81 ммоль, 400 мольн.%), и DMAP (163 мг, 1.34 ммоль, 20 мольн.%) растворили в 20 мл ДХМ, после чего прибавили TBSCl (3.03 г, 20.11 ммоль, 300 мольн.%). Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Добавили 50 мл воды и 50 мл ДХМ, органическую фазу промыли водой 2 раза, объединенную водную фракцию экстрагировали ДХМ 1 раз. Объединенную органическую фракцию высушили над сульфатом натрия и концентрировали до 30 мл. Было получено 1.05 г TBS-защищенного аминаинданола. Его растворили в 20 мл ДХМ, прибавили 5г Na_2SO_4 и раствор глиоксаля. (0.228 мл, 2.0 ммоль, 50 мольн.%). Перемешивали суспензию при 4°C в течение ночи. Полученный раствор пропустили через силикагель, который промыли этилацетатом, после чего упарили на ротаторном испарителе при температуре не выше 40°C. Получено 800 мг (44%) продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.17 (с., 2H), 7.33 – 7.22 (м., 4H), 7.20 (тд, $J = 7.1, 2.0$ Гц, 2H), 7.14 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.71 (ддд, $J = 8.2, 6.7, 5.7$ Гц, 2H), 4.65 (д., $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.29 (дд., $J = 15.0,$

8.2 Гц, 2H), 3.14 (дд., $J = 15.0, 6.7$ Гц, 2H), 0.95 (с., 18H), 0.16 (с., 6H), 0.14 (с., 6H).

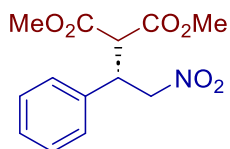
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.1, 141.3, 141.2, 128.6, 127.0, 125.3, 125.3, 77.0, 76.5, 39.6, 26.1, 18.5, -3.5.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}_3\text{O}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2^+$ 567.3433; Найдено 567.3438

Общая методика хирального присоединения по Михаэлю

Сосуд Шленка объемом 10 мл с завинчивающейся крышкой и мешалкой подготовили в соответствии со стандартной процедурой Шленка, в него аликвотой в хлороформе поместили 1 мг (0.2 мольн.%) прекатализатора **Ni2**, прибавили 0.6 мг (0.16 мольн.%) ТВАТ также в виде аликвоты в хлороформе. Бледно-желтый цвет раствора комплекса никеля исчезает сразу после добавления. После этого прибавили 100 мольн.% нитростирола и 300 мольн.% диметилмалоната. Конечная концентрация нитростирола должна составлять 1-2 моль/л. Сосуд Шленка герметично закрыли, поместили в предварительно нагретую до 60 °С масляную баню и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 20 часов. По истечении этого периода реактор охладили, реакцию смесь разбавили ДХМ, пропустили через 1 см силикагеля в пипетке Пастера и анализировали методом ЯМР с внутренним стандартом (для определения выхода) и хиральной ВЭЖХ (для определения соотношения энантиомеров). Очистку проводили с помощью хроматографии.

Диметил (S)-2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (S66).



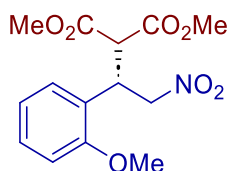
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 96%. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан: CH_2Cl_2 (2:1) ($R_f = 0.34$ в гексан: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$), получено 186 мг (90%) продукта в виде белого твердого вещества. ег 95:5. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $l = 208$ нм) $t_{R1} = 4.08$ (основной), $t_{R2} = 5.65$ (минорный). $T_{пл}$ 58-60°C.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.22 (м., 5H), 4.94 (дд., $J = 13.2, 5.2$ Гц, 1H), 4.88 (дд., $J = 13.2, 8.9$ Гц, 1H), 4.26 (ддд, $J = 9.1, 8.9, 5.2$ Гц, 1H), 3.88 (д., $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.78 (с., 3H), 3.58 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.9, 167.3, 136.2, 129.0, 128.4, 127.9, 77.5, 54.8, 53.0, 52.8, 43.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[21]

Диметил (S)-2-(1-(2-метоксифенил)-2-нитроэтил)малонат (S67).



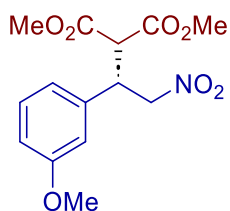
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 95%. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан: EtOAc (4:1) ($R_f = 0.5$ в гексан: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$), получено 207 мг (91%) продукта в виде белого твердого вещества. ег 95:5. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 90/10, скорость потока: 1 мл/мин, $l = 272$ нм) $t_{R1} = 6.67$ (основной), $t_{R2} = 7.31$ (минорный). $T_{пл}$ 108-110°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (м., 1H), 7.16 (дд., $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 6.93 – 6.85 (м., 2H), 5.05 (дд., $J = 13.1, 9.0$ Гц, 1H), 4.90 (дд., $J = 13.1, 4.8$ Гц, 1H), 4.42 (ддд, выглядящий как тд, $J = 9.5, 4.8$ Гц, 1H), 4.20 (д., $J = 9.9$ Гц, 1H), 3.88 (с., 3H), 3.77 (с., 3H), 3.52 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168.4, 167.7, 157.4, 130.7, 129.8, 123.8, 121.0, 111.3, 76.1, 55.6, 53.0, 52.7, 52.6, 40.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[21]

Диметил (S)-2-(1-(3-метоксифенил)-2-нитроэтил)малонат (S68).



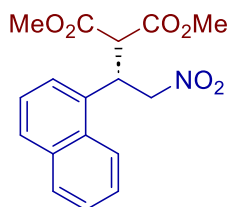
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 78%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.69$ в ДХМ), получено 165 мг (72%) продукта в виде белого твердого вещества. ег 96:4. ВЭЖХ (Chiralpak IB-3, гептан/изопропанол= 80/20, скорость потока: 1 мл/мин, $l = 272$ нм) $t_{R1} = 6.73$ (основной), $t_{R2} = 7.69$ (минорный). $T_{пл}$ 63-64°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24 (дд, выглядящий как т., $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.89 – 6.78 (м., 2H), 6.77 – 6.71 (м., 1H), 4.90 (дд., $J = 12.7, 4.6$ Гц, 1H), 4.85 (дд., $J = 12.7, 8.0$ Гц, 1H), 4.27 – 4.17 (м., 1H), 3.86 (д., $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.78 (с., 3H), 3.76 (с., 3H), 3.59 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.9, 167.4, 160.0, 137.9, 130.2, 119.9, 114.0, 113.8, 77.4, 55.4, 54.8, 53.2, 53.0, 43.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[21]

Диметил (S)-2-(1-(naphthalen-1-yl)-2-нитроэтил)малонат (S69).



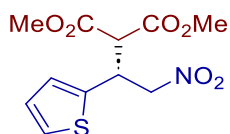
По общей методике на 0.73 ммоль, с использованием 1 мольного процента катализатора и 0.8 мольных процента ТВАТ, выход по ЯМР 97%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.7$ в CH_2Cl_2), получено 205 мг (90%) продукта в виде бесцветного масла. ег 95:5. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $l = 206$ нм) $t_{R1} = 4.07$ (основной), $t_{R2} = 5.57$ (минорный).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.18 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.88 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.80 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.62 (т., $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.53 (т., $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.48 – 7.37 (м., 2H), 5.27 – 5.13 (м., 2H), 5.07 (дд., $J = 12.9, 4.5$ Гц, 1H), 4.12 (д., $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.72 (с., 3H), 3.54 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168.1, 167.6, 134.3, 132.4, 131.1, 129.4, 129.2, 127.2, 126.2, 125.2, 124.1, 122.3, 76.7, 54.5, 53.1, 36.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[245]

Диметил (R)-2-(2-нитро-1-(тиофен-2-ил)этил)малонат (S70).



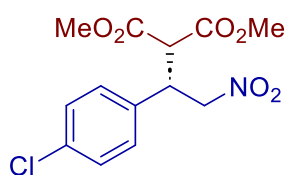
По общей методике на 0.66 ммоль, выход по ЯМР 75%. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан: EtOAc = 4:1 ($R_f = 0.3$ в гексан: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4:1$), получено 132 мг (70%) продукта в виде желтого масла. ег 96:4. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $l = 206$ нм) $t_{R1} = 3.90$ (основной), $t_{R2} = 4.59$ (минорный).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23 (дд., $J = 4.8, 1.5$ Гц, 1H), 6.99 – 6.88 (м., 2H), 4.93 (дд., $J = 13.5, 5.8$ Гц, 1H), 4.88 (дд., $J = 13.5, 7.7$ Гц, 1H), 4.56 (ддд, $J = 7.8, 7.7, 5.8$ Гц, 1H), 3.91 (д., $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 3.67 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.7, 167.2, 138.5, 127.2, 126.8, 125.7, 77.9, 55.4, 53.2, 53.1, 38.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[245]

Диметил (S)-2-(1-(4-хлорфенил)-2-нитроэтил)малонат (S71).



По общей методике на 0.73 ммоль, с использованием 1 мольного процента катализатора и 0.8

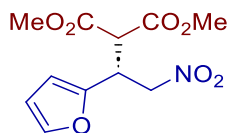
мольных процента ТВАТ, выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.55$ в гексан:EtOAc = 60:40), получено 194 мг (84%) целевого продукта в виде белого твердого вещества. $n_D^{20} 1.466$. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол = 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $\lambda = 205$ нм) $t_{R1} = 4.44$ (основной), $t_{R2} = 6.62$ (минорный). $T_{пл}$ 91-92°C.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.30 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.18 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.91 (дд., $J = 13.4, 4.9$ Гц, 1H), 4.84 (дд., $J = 13.4, 9.1$ Гц, 1H), 4.22 (ддд, выглядящий как тд, $J = 9.1, 4.9$ Гц, 1H), 3.82 (д., $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 3.59 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 167.8, 167.2, 134.7, 134.5, 129.4, 129.4, 77.3, 54.6, 53.3, 53.1, 42.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[21]

Диметил (R)-2-(1-(фуран-2-ил)-2-нитроэтил)малонат (S72).



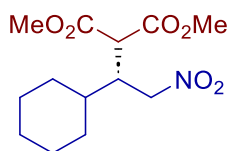
По общей методике на 0.15 ммоль, с использованием 5 мольного процента катализатора и 4 мольных процента ТВАТ, выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.7$ в гексан: EtOAc = 60:40), получено 30 мг (80%) продукта в виде желтоватого масла. $n_D^{20} 1.466$. ВЭЖХ (Chiralpak IB-3, гептан/изопропанол = 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $\lambda = 206$ нм) $t_{R1} = 3.55$ (минорный), $t_{R2} = 5.05$ (основной).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.35-7.32 (м., 1H), 6.33 – 6.18 (м., 2H), 4.98 – 4.83 (м., 2H), 4.38 (ддд, выглядящий как кв., $J = 6.5$ Гц, 1H), 3.94 (д., $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.75 (с., 3H), 3.68 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 167.7, 167.4, 149.5, 143.0, 110.7, 108.6, 75.4, 53.2, 53.2, 52.8, 36.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [245]

Диметил (R)-2-(1-циклогексил-2-нитроэтил)малонат (S73).



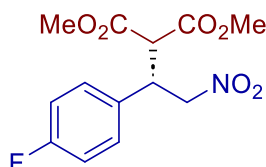
По общей методике на 0.15 ммоль, с использованием 5 мольного процента катализатора и 4 мольных процента ТВАТ, на 72 часа, выход по ЯМР 97%. Продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан:EtOAc = 85:15 ($R_f = 0.3$ в гексан: EtOAc = 85:15), получено 40 мг (95%) продукта в виде бесцветного масла. $n_D^{20} 1.466$. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол = 98/2, скорость потока: 1 мл/мин, $\lambda = 206$ нм) $t_{R1} = 6.78$ (минорный), $t_{R2} = 7.12$ (основной).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.71 (дд., $J = 14.5, 4.4$ Гц, 1H), 4.61 (дд., $J = 14.5, 6.5$ Гц, 1H), 3.76 – 3.72 (м., 7H), 2.92 – 2.82 (м., 1H), 1.78 – 1.62 (м., 5H), 1.49 – 1.37 (м., 1H), 1.26 – 1.08 (м., 3H), 1.05 – 0.93 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169.1, 168.7, 75.5, 53.1, 52.9, 51.1, 42.2, 39.7, 30.3, 29.9, 26.4, 26.3, 26.1.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[245]

Диметил (S)-2-(1-(4-фторфенил)-2-нитроэтил)малонат (S74).



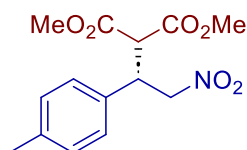
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 91%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc, ($R_f = 0.4$ в гексан: EtOAc = 5:1), получено 191 мг (87%) продукта в виде твердого белого вещества. er 96:4. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $\lambda = 206$ нм), $t_{R1} = 4.06$ (основной), $t_{R2} = 6.65$ (минорный). $T_{пл}$ 53-55°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.22 (дд., $J = 8.7, 5.0$ Гц, 1H), 7.01 (дд, выглядящий как с., $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.91 (дд., $J = 13.2, 5.0$ Гц, 1H), 4.84 (дд., $J = 13.2, 9.1$ Гц, 1H), 4.23 (ддд, выглядящий как тд, $J = 9.1, 5.0$ Гц, 1H), 3.82 (д., $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 3.57 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.8, 167.2, 162.6 (д., $J = 247.5$ Гц), 132.0, 129.8 (д., $J = 8.4$ Гц), 116.2 (д., $J = 21.5$ Гц), 77.5, 54.8, 53.2, 53.0, 42.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [21]

Диметил (S)-2-(2-нитро-1-(p-толуол)этил)малонат (S75).



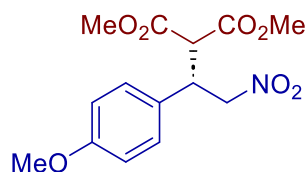
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 97%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.6$ в гексан:EtOAc = 60:40), получено 194 мг (90%) продукта в виде твердого белого вещества. er 96:4. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, $\lambda = 206$ нм) $t_{R1} = 3.88$ (основной), $t_{R2} = 5.11$ (минорный). $T_{пл}$ 69-71°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 – 7.06 (м., 4H), 4.95 – 4.80 (м., 2H), 4.20 (ддд, выглядящий как тд, $J = 9.0, 5.3$ Гц, 1H), 3.84 (д., $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 3.57 (с., 3H), 2.30 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168.0, 167.4, 138.3, 133.1, 129.8, 127.8, 77.7, 54.9, 53.1, 52.9, 42.7, 21.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [245]

Диметил (S)-2-(1-(4-метоксифенил)-2-нитроэтил)малонат (S76).



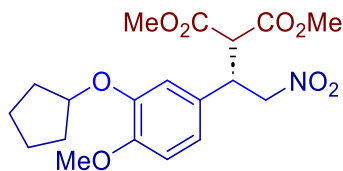
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 94%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f = 0.7 в ДХМ), получено 205 мг (90%) продукта в виде твердого белого вещества. ег 97:3. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, l = 206 нм) t_{R1} = 4.74 (основной), t_{R2} = 7.51 (минорный). $T_{пл}$ 65-66°C.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.14 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 6.83 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 4.93 – 4.77 (м., 2H), 4.19 (ддд, выглядящий как тд, J = 9.1, 5.0 Гц, 1H), 3.82 (д., J = 9.2 Гц, 1H), 3.77 (с., 3H), 3.75 (с., 3H), 3.56 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 168.0, 167.4, 159.6, 129.1, 128.0, 114.5, 77.8, 55.3, 54.9, 53.1, 52.9, 42.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [21]

Диметил (S)-2-(1-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-2-нитроэтил)малонат (S77).



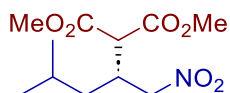
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 91%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан-EtOAc (R_f = 0.6 в ДХМ), получено 251 мг (87%) продукта в виде твердого серого вещества. ег 95:5. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, l = 207 нм) t_{R1} = 3.76 (основной), t_{R2} = 5.44 (минорный). $T_{пл}$ 95-96°C.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.76 (д., J = 8.6 Гц, 1H), 6.74 – 6.68 (м., 2H), 4.91 – 4.76 (м., 2H), 4.74 – 4.68 (м., 1H), 4.13 (ддд, выглядящий как тд., J = 9.0, 5.2 Гц, 1H), 3.83 (д., J = 9.2 Гц, 1H), 3.78 (с., 3H), 3.73 (с., 3H), 3.55 (с., 3H), 1.96 – 1.89 (м., 2H), 1.86 – 1.76 (м., 4H), 1.64 – 1.53 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 168.0, 167.4, 150.0, 147.7, 128.2, 120.0, 114.7, 112.0, 80.5, 77.8, 55.9, 54.9, 53.0, 52.9, 42.7, 32.8, 24.1.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [246]

Диметил (R)-2-(4-метил-1-нитропентан-2-ил)малонат (S78).



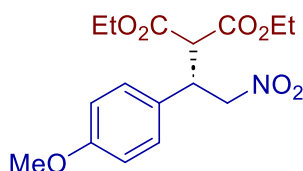
По общей методике на 0.44 ммоль, с использованием 5 мольного процента катализатора и 4 мольных процента ТВАТ, на 72 часа, выход по ЯМР 97%. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан: EtOAc = 80:20 (R_f = 0.33 в гексан: EtOAc = 80:20), получено 105 мг (92%) продукта в виде желтого масла. er 92:8. ВЭЖХ (Chiralpak IB-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, l = 205 нм) t_{R1} = 3.32 (минорный), t_{R2} = 4.43 (основной).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4.69 (дд., J = 13.4, 5.3 Гц, 1H), 4.51 (дд., J = 13.4, 6.4 Гц, 1H), 3.75 (с., 6H), 3.65 (д., J = 5.5 Гц, 1H), 3.05 – 2.92 (м., 1H), 1.67 – 1.59 (септ., J = 6.7 Гц, 1H), 1.30 (тд, J = 7.1, 2.7 Гц, 2H), 0.91 (д., J = 6.7 Гц, 3H), 0.90 (д., J = 6.7 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168.5, 168.3, 76.8, 53.0, 52.8, 52.5, 39.0, 35.0, 25.3, 22.5, 22.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[247]

Диэтил (S)-2-(1-(4-метоксифенил)-2-нитроэтил)малонат (S79).



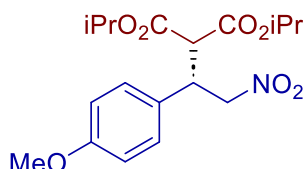
По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 47%. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан: EtOAc = 5:1 (R_f = 0.65 в ДХМ), получено 102 мг (41%) продукта в виде бесцветного масла. er 96:4. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость потока: 1 мл/мин, l = 190 нм) t_{R1} = 4.32 (основной), t_{R2} = 10.31 (минорный).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.15 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 6.83 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 4.93 – 4.76 (м., 2H), 4.30 – 4.11 (м., 3H), 4.01 (кв., J = 7.1 Гц, 2H), 3.78 (м., 4H), 1.26 (т., J = 7.1 Гц, 3H), 1.07 (т., J = 7.1 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (76 МГц, CDCl_3) δ 167.7, 167.0, 159.6, 129.3, 128.1, 114.4, 78.0, 62.2, 62.0, 55.4, 55.2, 42.5, 14.1, 13.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[248,249]

Диизопропил (S)-2-(1-(4-метоксифенил)-2-нитроэтил)малонат (S80).



По общей методике на 0.73 ммоль, выход по ЯМР 17%. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан: EtOAc = 15:1 (R_f = 0.6 в ДХМ), получено 40 мг (15%) продукта в виде бесцветного масла. er 96:4. ВЭЖХ (Chiralpak IA-3, гептан/изопропанол= 60/40, скорость

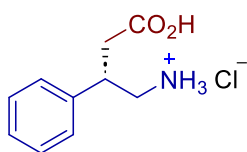
потока: 1 мл/мин, $l = 190$ нм) $t_{R1} = 3.86$ (основной), $t_{R2} = 8.51$ (минорный).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.15 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.82 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.07 (септ., $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.95 – 4.65 (м., 3H), 4.15 (тд, $J = 9.5$, 4.7 Гц, 1H), 3.76 (с., 3H), 3.71 (д., $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.24 (два дублета, выглядящие как дд., $J = 6.3$, 2.2 Гц, 6H), 1.06 (два дублета, выглядящие как дд., $J = 12.9$, 6.3 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (76 МГц, CDCl_3) δ 167.7, 167.0, 159.6, 129.3, 128.1, 114.4, 78.0, 62.2, 62.0, 55.4, 55.2, 42.5, 14.1, 13.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[250]

Хлорид (S)-3-карбокси-2-фенилпропан-1-аммония (Фенибут) (S81).



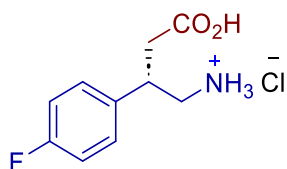
По общей методике хирального присоединения по Михаэлю на 0.73 ммоль в сосуде Шленка на 250 мл был получен интермедиат **1a** с выходом 94% (не выделяли). Все летучие компоненты удалили в вакууме, затем к полученному маслу добавили 3.1 мг Pd/C (10%, загрузка 1 мольн.%), 2 мл EtOH, в сосуд Шленка закачали 3 бар H_2 , и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 20 часов. Затем сосуд Шленка охладили, реакционную смесь профильтровали, чтобы избавиться от остатков катализатора, и полученное масло растворили в 20 мл 6М HCl и кипятили с обратным холодильником 6 часов. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ, водную фазу упарили в вакууме, получив 145 мг целевого вещества в виде белого порошка (91% от нитроолефина).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.35 – 7.15 (м., 5H), 3.36 – 3.19 (м., 2H), 3.10 (дд., $J = 12.5$, 10.4 Гц, 1H), 2.72 (дд., $J = 16.2$, 5.8 Гц, 1H), 2.61 (дд., $J = 16.2$, 8.8 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 175.1, 138.2, 129.3, 128.2, 127.8, 43.7, 39.7, 38.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[251]

Хлорид (S)-3-карбокси-2-(4-фторфенил)пропан-1-аммония (Фторфенибут) (S82).



87.6 мг очищенного продукта **1i** (0.293 ммоль, 1 экв.) растворили в этаноле (2 мл), этот раствор поместили в сосуд Шленка на 250 мл, добавили 3.1 мг Pd/C (10%, загрузка 1 мольн.%). В сосуд Шленка закачали 3 бар H_2 , и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 20

часов. Затем сосуд Шленка охладили, реакционную смесь профильтровали, чтобы избавиться от остатков катализатора, и полученное масло растворили в 20 мл 6М HCl и кипятили с обратным холодильником 6 часов. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ, водную фазу упарили в вакууме, получив 60 мг целевого вещества в виде белого порошка (77% от нитроолефина).

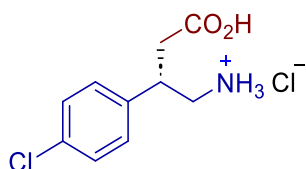
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.35 – 7.27 (дд., $J = 8.4$ Гц, 5.3 Гц, 2H), 7.10 (дд, выглядящий как т., $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.44– 3.28 (м., 2H), 3.18 (дд, выглядящий как т., $J = 11.5$ Гц, 1H), 2.80 (дд., $J = 16.2$, 5.8 Гц, 1H), 2.68 (дд., $J = 16.2$, 8.9 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 175.2, 162.12 (д., $J = 245.5$ Гц), 134.0, 129.6 (д., $J = 8.2$ Гц), 115.9 (д., $J = 22.1$ Гц), 43.7, 39.2, 38.2.

^{19}F NMR (282 МГц, D_2O) δ -112.24.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [252]

Хлорид (S)-3-карбокси-2-(4-хлорфенил)пропан-1-аммония (S83).



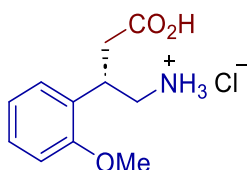
По общей методике хирального присоединения по Михаэлю на 1 ммоль в присутствии 1 мольн.% катализатора и 0.8 мольн.% ТВАТ в сосуде Шленка на 250 мл был получен интермедиат **1f** с выходом 92% (не выделяли). Все летучие компоненты удалили в вакууме, затем к полученному маслу добавили 3.1 мг Pd/C (10%, загрузка 1 мольн.%), 2 мл EtOH, в сосуд Шленка закачали 3 бар H_2 , и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 20 часов. Затем сосуд Шленка охладили, реакционную смесь профильтровали, чтобы избавиться от остатков катализатора, и полученное масло растворили в 20 мл 6М HCl и кипятили с обратным холодильником 6 часов. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ, водную фазу упарили в вакууме, получив 180 мг целевого вещества в виде белого порошка (72% от нитроолефина).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.36 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.27 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 3.45 – 3.27 (м., 1H), 3.18 (дд, выглядящий как т., $J = 11.1$ Гц, 1H), 2.80 (дд., $J = 16.1$, 5.0 Гц, 1H), 2.67 (дд., $J = 16.1$, 8.6 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 175.0, 136.8, 133.2, 129.3, 129.1, 43.5, 39.2, 37.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[251]

Хлорид (S)-3-карбокси-2-(2-метоксифенил)пропан-1-аммония (S84).

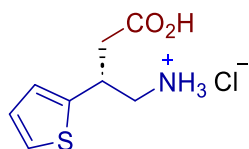


221 мг очищенного продукта **1b** (0.731 ммоль, 1 экв.) растворили в этаноле (2 мл), этот раствор поместили в сосуд Шленка на 250 мл, добавили 7.8 мг Pd/C (10%, загрузка 1 мольн.%). В сосуд Шленка закачали 3 бар H₂, и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 20 часов. Затем сосуд Шленка охладили, реакционную смесь профильтровали, чтобы избавиться от остатков катализатора, и полученное масло растворили в 20 мл 6М HCl и кипятили с обратным холодильником 6 часов. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ, водную фазу упарили в вакууме, получив 138 мг целевого вещества в виде белого порошка (77% от нитроолефина).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7.26 (т., J = 7.8 Гц, 1H), 7.18 (д., J = 7.3 Гц, 1H), 7.00 – 6.89 (м., 2H), 3.75 (с., 3H), 3.86-3.58 (м., 1H), 3.29-3.14 (м., 2H), 2.68 (м, выглядящий как д, J = 7.5 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O) δ 175.7, 157.4, 129.5, 128.6, 125.7, 121.2, 111.8, 55.3, 42.9, 36.4, 34.4.

Хлорид (R)-3-карбокси-2-(тиофен-2-ил)пропан-1-аммония (S85).



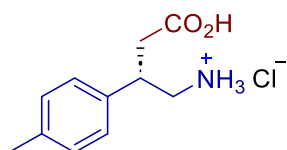
221 мг очищенного продукта **1i** (0.731 ммоль, 1 экв.) растворили в этаноле (2 мл), этот раствор поместили в сосуд Шленка на 250 мл, добавили 7.8 мг Pd/C (10%, загрузка 1 мольн.%). В сосуд Шленка закачали 3 бар H₂, и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 20 часов. Затем сосуд Шленка охладили, реакционную смесь профильтровали, чтобы избавиться от остатков катализатора, и полученное масло растворили в 20 мл 6М HCl и кипятили с обратным холодильником 6 часов. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ, водную фазу упарили в вакууме, получив 149 мг целевого вещества в виде белого порошка (69% от нитроолефина).

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 7.37 (д., J = 5.0 Гц, 1H), 7.04 (два сигнала, выглядящие как дд, J = 10.6, 3.9 Гц, 2H), 3.81 – 3.67 (м., 1H), 3.37 (дд., J = 12.8, 4.8 Гц, 1H), 3.18 (дд, выглядящий как т., J = 11.6 Гц, 1H), 2.86 (дд., J = 16.2, 5.9 Гц, 1H), 2.75 (дд., J = 16.2, 8.8 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O) δ 175.0, 141.2, 127.7, 126.6, 125.9, 44.5, 39.2, 35.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [253]

Хлорид (S)-3-карбокси-2-(n-толил)пропан-1-аммония (S86).



100 мг очищенного продукта **1j** (0.339 ммоль, 1 экв.) растворили в этаноле (2 мл), этот раствор поместили в сосуд Шленка на 250 мл, добавили 3.6 мг Pd/C (10%, загрузка 1 мольн.%).

В сосуд Шленка закачали 3 бар H_2 , и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 20 часов. Затем сосуд Шленка охладили, реакционную смесь профильтровали, чтобы избавиться от остатков катализатора, и полученное масло растворили в 20 мл 6М HCl и кипятили с обратным холодильником 6 часов. Затем реакционную смесь экстрагировали ДХМ, водную фазу упарили в вакууме, получив 56 мг целевого вещества в виде белого порошка (70% от нитроолефина).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.30 – 7.17 (м., 4H), 3.44 – 3.28 (м., 2H), 3.21 (д., $J = 12.3$ Гц, 1H), 2.81 (дд., $J = 16.1, 5.4$ Гц, 1H), 2.70 (дд., $J = 16.1, 8.6$ Гц, 1H), 2.28 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 175.4, 138.4, 135.1, 129.8, 127.7, 43.7, 39.4, 38.2, 20.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [253]

3.2.7. Исследование некаталитической реакции аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода

Оптимальные условия: Оптимизация условий привела к двум вариантам проведения реакции: общая методика А и общая методика В. И там и там предполагается 15 мольн.% O_2 по отношению к бензиловому спирту. В условиях А требуется избыток амина, и реакция обычно протекает за 4-8 часов, но для унификации мы продолжали ее в течение 24 часов для всех протестированных субстратов. Условия В требуют большего времени и избытка спирта. Обычно условия В позволяют достичь более высоких выходов, поскольку во всех случаях исходный спирт частично превращается в соответствующую кислоту через реакцию Канниццаро.

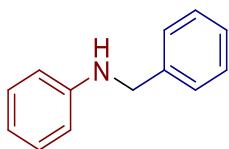
Общая методика А:

Ароматический амин (1.5 экв., 4.22 ммоль), бензиловый спирт (1 экв., 2.81 ммоль), $t\text{BuOK}$ (1 экв., 315 мг, 2.81 ммоль) и 1.41 мл толуола поместили в завинчивающуюся герметичную пробирку или сосуд Шленка в атмосфере воздуха (15 мольн.% O_2). Сосуд помещали в предварительно нагретую масляную баню и перемешивали в течение 24 ч. Затем смесь промывали водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

Общая методика В

Ароматический амин (1 экв., 1.41 ммоль), бензиловый спирт (2 экв., 2.81 ммоль), $t\text{BuOK}$ (1.75 экв., 276 мг, 2.46 ммоль) и 0.83 мл толуола поместили в завинчивающуюся герметичную пробирку или сосуд Шленка в атмосфере воздуха (30 мольн.% O_2 по отношению к амину или 15 мольн.% O_2 по отношению к спирту). Сосуд помещали в предварительно нагретую масляную баню и перемешивали в течение 48 ч. Затем смесь промывали водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

N-бензиланилин (S87)



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 75%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.44$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 384 мг (75%).

По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 89%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.44$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 230 мг (89%).

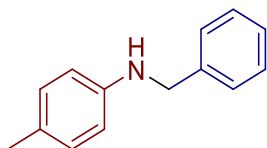
Температура плавления 36-38°C.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.45 – 7.29 (м., 5H), 7.23 (т., 2H), 6.77 (т., $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.68 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.37 (с., 2H), 4.18 – 3.94 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 148.2, 139.5, 129.4, 128.7, 127.6, 127.3, 117.7, 112.9, 48.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [179,254]

***N*-бензил-4-метиланилин (S89)**



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 75%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.47$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 395 мг (71%).

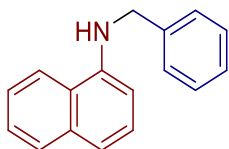
По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 88%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.47$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 243 мг (87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 – 7.28 (м., 4H), 7.28 – 7.21 (м., 1H), 6.97 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.56 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.28 (с., 2H), 4.38 – 4.13 (ушир. с., 1H), 2.21 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.0, 139.8, 129.9, 128.7, 127.6, 127.3, 126.8, 113.1, 48.7, 20.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[179] [255]

***N*-бензилнафталин-1-амин (S90)**



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 70%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.51$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 454 мг (69%).

По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 93%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.51$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 295 мг (90%).

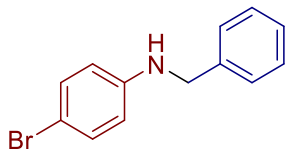
Температура плавления 67-69°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.89 – 7.79 (м., 2H), 7.53 – 7.24 (м., 9H), 6.65 (д., $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.76 – 4.68 (ушир. с., 1H), 4.52 (с., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.3, 139.2, 134.4, 128.9, 128.8, 127.9, 127.5, 126.7, 125.9, 124.9, 123.5, 120.0, 117.8, 105.0, 48.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[179]

***N*-бензил-4-броманилин (S91)**



По общей методике А при 120°C: Выход по ЯМР 72%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.35$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 510 мг (69%).

По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 84%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.35$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 287 мг (84%).

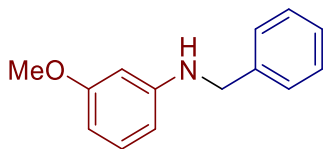
Температура плавления 52-53°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36 – 7.30 (м., 4H), 7.30 – 7.25 (м., 1H), 7.25 – 7.20 (м., 2H), 6.48 (дд., $J = 8.7, 1.5$ Гц, 2H), 4.27 (с., 2H), 4.24 – 4.05 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.1, 138.9, 132.0, 128.8, 127.5 (2C), 114.5, 109.1, 48.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [255]

***N*-бензил-3-метоксианилин (S92)**



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 73%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.26$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 425 мг (71%).

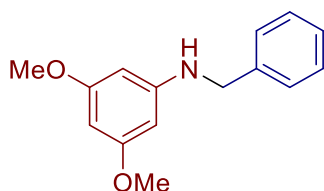
По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 82%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.26$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 238 мг (79%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41 – 7.32 (м., 4H), 7.32 – 7.25 (м., 1H), 7.12 – 7.06 (м., 1H), 6.33 – 6.25 (м., 2H), 6.23 – 6.18 (м., 1H), 4.32 (с., 2H), 4.10 – 4.03 (ушир. с., 1H), 3.76 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 149.7, 139.4, 130.1, 128.7, 127.6, 127.4, 106.1, 102.8, 99.0, 55.2, 48.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [179]

***N*-бензил-3,5-диметоксианилин (S93)**



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 57%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.19$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 384 мг (56%).

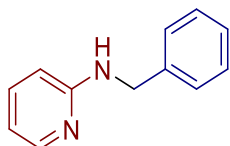
По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 77%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.19$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 251 мг (73%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (м., 5H), 5.92 – 5.89 (м., 1H), 5.85 – 5.83 (м., 2H), 4.32 – 4.29 (м., 2H), 4.10 – 4.02 (ушир. с., 1H), 3.74 (с., 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.8, 150.2, 139.4, 128.7, 127.6, 127.4, 91.8, 90.0, 55.2, 48.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [255]

***N*-бензилпиридин-2-амин (S94)**



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 72%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.17$ в гексан : EtOAc 5:1), получено 373 мг (72%).

По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 68%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.17$ в гексан : EtOAc 5:1), получено 177 мг (68%).

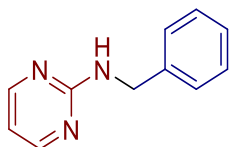
Температура плавления 94-96°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (д., $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.46 – 7.22 (м., 6H), 6.59 (дд., $J = 7.1, 5.1$ Гц, 1H), 6.37 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 5.00 – 4.89 (ушир. с., 1H), 4.51 (д., $J = 5.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.7, 148.3, 139.3, 137.6, 128.8, 127.5, 127.4, 113.3, 106.9, 46.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[179]

***N*-бензилпиримидин-2-амин (S95)**



По общей методике А при 120°C: Выход по ЯМР 69%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.11$ в гексан : EtOAc 5:1), получено 359 мг (69%).

По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 33%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.11$ в гексан : EtOAc 5:1), получено 86 мг (33%).

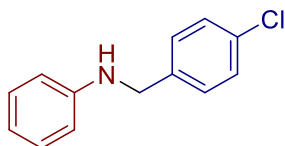
Температура плавления 78-80°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.20 (с., 2H), 7.42 – 7.23 (м., 5H), 6.51 (т., $J = 4.8$ Гц, 1H), 6.10 – 5.95 (ушир. с., 1H), 4.67 – 4.62 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.4, 158.2, 139.2, 128.7, 127.7, 127.4, 110.8, 45.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[256]

***N*-(4-хлорбензил)анилин (S96)**



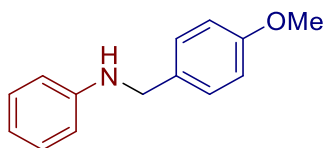
По общей методике В при 120°C: Выход по ЯМР 76%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.38$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 232 мг (76%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.31 (м., 4H), 7.22 (т., $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.78 (т., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.65 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.33 (с., 2H), 4.15 – 4.00 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.9, 138.1, 132.9, 129.4, 128.8, 128.8, 117.9, 113.0, 47.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [179], [257]

***N*-(4-метоксибензил)анилин (S97)**



По общей методике А при 90°C: Выход по ЯМР 65%.

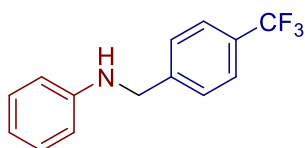
По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 96%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.32$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 281 мг (93%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.25 – 7.17 (м., 2H), 6.91 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.75 (т., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.67 (дт., $J = 7.6, 1.1$ Гц, 2H), 4.28 (с., 2H), 4.01 – 3.94 (ушир. с., 1H), 3.83 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.9, 148.3, 131.5, 129.4, 128.9, 117.6, 114.1, 112.9, 55.4, 47.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [179], [257]

***N*-(4-(трифторметил)бензил)анилин (S98)**



По общей методике А при 70°C: Выход по ЯМР 17%.

По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 57%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.26$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 158 мг (57%).

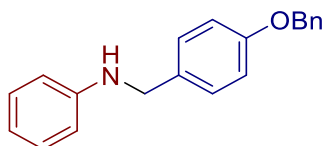
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.62 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.51 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.26 – 7.15 (м., 2H), 6.77 (т., $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.64 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.43 (с., 2H), 4.49 – 4.18 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.5, 143.7, 129.6 (кв., $J = 32.3$ Гц), 129.5, 127.6, 125.7 (кв., $J = 3.8$ Гц), 124.3 (кв., $J = 272.0$ Гц), 118.3, 113.2, 48.0.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -62.40.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[258]

***N*-(4-(бензилокси)бензил)анилин (S99)**



По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 95%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.29$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 357 мг (88%).

Температура плавления 75-77°C.

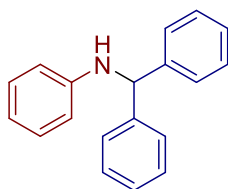
$R_f = 0.29$ (hexane : EtOAc = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.50 – 7.27 (м., 7H), 7.24 – 7.15 (м., 2H), 6.97 (д., $J = 7.1$ Гц, 2H), 6.74 (т., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.69 – 6.62 (м., 2H), 5.08 (с., 2H), 4.27 (с., 2H), 4.01 – 3.91 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.2, 148.3, 137.1, 131.8, 129.4, 129.0, 128.7, 128.1, 127.6, 117.6, 115.1, 112.9, 70.2, 47.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[259] [257]

***N*-бензгидриланилин (S100)**



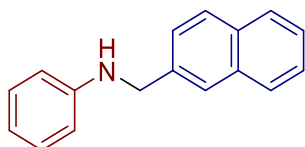
По общей методике В при 120°C: Выход по ЯМР 81%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.41$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 292 мг (80%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 – 7.25 (м., 10H), 7.15 (т., $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.73 (т., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.58 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 5.53 (с., 1H), 4.29 – 4.23 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.5, 143.1, 129.3, 128.9, 127.6, 127.5, 117.8, 113.6, 63.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[260]

***N*-(нафталин-2-илметил)анилин (S101)**



По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 90%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.41$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 273 мг (83%).

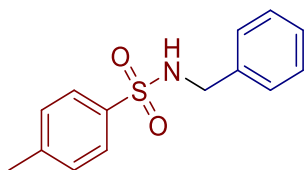
Температура плавления 63-65°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 – 7.78 (м., 4H), 7.58 – 7.43 (м., 3H), 7.29 – 7.15 (м., 2H), 6.84 – 6.75 (м., 1H), 6.75 – 6.66 (м., 2H), 4.52 (с., 2H), 4.31 – 4.07 (ушир. с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.3, 137.1, 133.7, 132.9, 129.5, 128.5, 127.9, 127.9, 126.3, 126.1, 125.9, 117.8, 113.1 (2C), 48.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[261]

***N*-бензил-4-метилбензолсульфонамид (S102)**



По общей методике В при 160°C: Выход по ЯМР 88%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.24$ в гексан : EtOAc 5:1), получено 217 мг (75%).

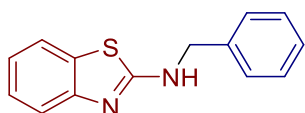
Температура плавления 116-118°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.31 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.29 – 7.22 (м., 3H), 7.19 (дд., $J = 7.3, 2.2$ Гц, 2H), 4.73 – 4.66 (ушир. Т., $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.11 (д., $J = 6.2$ Гц, 2H), 2.44 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.6, 136.9, 136.4, 129.9, 128.8, 128.0, 128.0, 127.3, 47.4, 21.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[262]

***N*-бензилбензо[d]тиазол-2-амин (S103)**



По общей методике А при 120°C: Выход по ЯМР 67%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.26$ в гексан : EtOAc 5:1), получено 454 мг (67%).

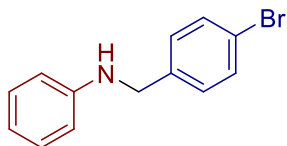
Температура плавления 159–161°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (дд., $J = 7.8, 1.3$ Гц, 1H), 7.47 – 7.24 (м., 7H), 7.08 (тд, $J = 7.8, 1.3$ Гц, 1H), 6.52 – 6.42 (ушир. с., 1H), 4.64 (с., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.39, 152.46, 138.25, 137.56, 128.99, 128.05, 127.84, 126.14, 121.84, 120.98, 119.17, 49.50.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[263]

***N*-(4-бромбензил)анилин (S104)**



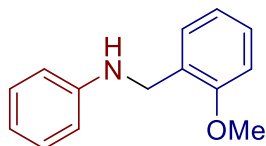
По общей методике В при 120°C: Выход по ЯМР 84%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.32$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 278 мг (75%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.46 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.25 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.18 (дд., $J = 8.5$, 7.4 Гц, 2H), 6.73 (т., $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.61 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.30 (с., 2H), 4.07 (с., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.9, 138.7, 131.8, 129.4, 129.2, 121.1, 118.0, 113.0, 47.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [255]

***N*-(2-метоксибензил)анилин (S105)**



По общей методике В при 90°C: Выход по ЯМР 75%, продукт очищали методом колоночной хроматографии в системе гексан-EtOAc ($R_f = 0.33$ в гексан : EtOAc 20:1), получено 217 мг (75%).

Температура плавления 92-94°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42 (д., $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.36 (т., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.28 (т., $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.06 – 6.95 (м., 2H), 6.82 (т., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.76 (д., $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.45 (с., 2H), 4.28 – 4.16 (ушир. с., 1H), 3.94 (с., 3H).

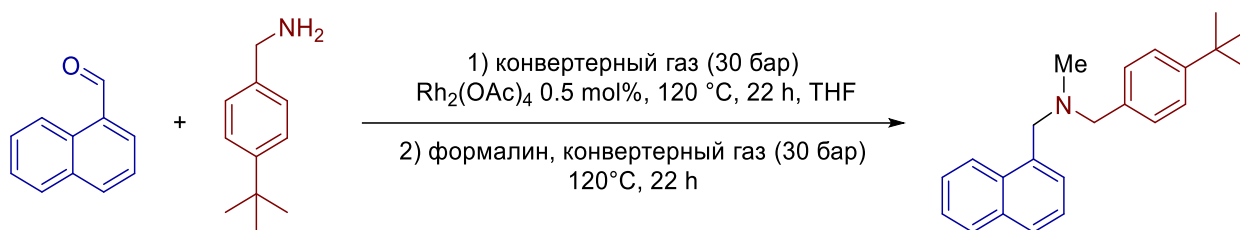
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.4, 148.5, 129.2, 128.9, 128.3, 127.4, 120.6, 117.3, 113.1, 110.3, 55.3, 43.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[264]

3.2.8. Использование восстановительного аминирования без внешнего источника водорода в синтезе фармацевтических субстанций

Конвертерный газ был приготовлен путем последовательного закачивания в 40-литровый баллон 29 бар монооксида углерода, 10 бар диоксида углерода и 11 бар азота с последующим эквilibрированием при комнатной температуре.

***Бутенафин, N*-(4-(третбутил)бензил)-*N*-метил-1-(нафтален-1-ил)метиламин (S112)**



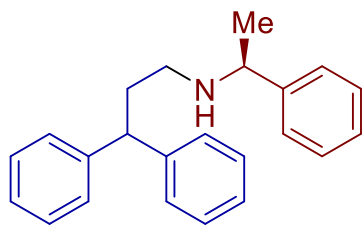
Димер ацетата родия (0.53 мг, 0.5 мольн.%, 1.20 мкмоль), 235 мкл ТГФ, (4-(третбутил)фенил)метиламин (63 мкл, 150 мольн.%, 0.36 ммоль) и 1-нафталальдегид (32.4 мкл, 100 мольн.%, 0.24 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из нержавеющей стали. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили 30 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Автоклав открыли и прибавили водный раствор формальдегида (40 мкл, 220 мольн.%, 0.53 ммоль). Автоклав закрыли, заполнили 30 бар конвертерного газа, и снова поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2 x 1 мл), растворители удалили на роторном испарителе, остаток анализировали методом ЯМР. Выход по ЯМР 72%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: этилацетат:гексан:триэтиламин= 0.10:6.00:0.01; $R_f=0.2$), получено 47.1 мг (62%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27 – 8.19 (м., 1H), 7.88 – 7.81 (м., 1H), 7.77 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.52 – 7.45 (м., 3H), 7.45 – 7.36 (м., выглядящий как т., 1H), 7.35 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.29 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.93 (с., 2H), 3.59 (с., 2H), 2.21 (с., 3H), 1.32 (с., 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 150.0, 136.4, 135.2, 134.0, 132.7, 128.9, 128.5, 128.0 (2C), 127.5, 125.8, 125.7, 125.2, 125.0, 62.2, 60.6, 42.5, 34.6, 31.6.

ЯМР спектр соответствует литературным данным. [265,266]

Фендилин, (S)-3,3-дифенил-N-(1-фенилэтил)пропан-1-амин (S113)



Димер ацетата родия (0.51 мг, 0.5 мольн.%, 1.2 мкмоль), 3,3-дифенилпропаналь (48.2 мг, 100 мольн.%, 0.23 ммоль) и (S)-1-фенилэтил-1-амин (32 мкл, 109 мольн.%, 0.25 ммоль) растворили в 412 мкл ТГФ, поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из нержавеющей стали. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем

заполнили 30 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2 x 1 мл), растворители удалили на роторном испарителе, остаток анализировали методом ЯМР. Выход по ЯМР 83%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: этилацетат:гексан:триэтиламин= 1.00:5.00:0.05; Rf=0.2), получено 58.5 мг (80%) продукта в виде бесцветного масла.

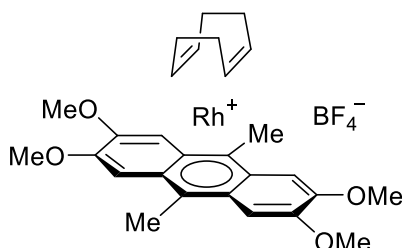
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.36 – 7.18 (м., 15H), 4.03 (т., $J = 7.7$ Гц, 1H), 3.72 (кв., $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.60 – 2.37 (м., 1H), 2.37 – 2.13 (м., 1H), 1.34 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145.8, 145.1, 144.8, 128.5, 128.5, 128.0, 127.8, 126.9, 126.6, 126.2, 58.2, 49.1, 46.1, 36.2, 24.5.

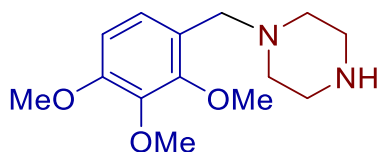
ЯМР спектр соответствует литературным данным.[267]

Триметазидин, 1-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин (S114)

Синтез катализатора: $[(\eta^4\text{-циклооктадиен})\text{Rh}(\eta^6\text{-2,3,6,7-тетраметокси-9,10-диметилантрацен})]\text{BF}_4$, **Rh1**



Rh-1 синтезировали по литературной методике. [268] Смесь $[(\eta^4\text{-циклооктадиен})\text{RhCl}]_2$ (50 мг, 0.1 ммоль) и $\text{AgBF}_4 \cdot 3\text{дикосан}$ (92 мг, 0.2 ммоль) растворили в дегазированном нитрометане (4 мл) и перемешивали 1 час в атмосфере аргона. Затем к раствору прибавили 2,3,6,7-тетраметокси-9,10-диметилантрацен (82 мг, 0.25 ммоль) и цвет раствора немедленно изменился с оранжевого на темно-красный. Смесь перемешивали еще 2 часа, после чего упарили досуха. Остаток промыли Et_2O (10 мл), затем растворили в смеси CH_2Cl_2 (6 мл) и MeNO_2 (0.2 мл). Осадок AgCl отцентрифугировали, продукт осадил из раствора добавлением Et_2O (50 мл). Получено 68 мг продукта (54%).



Родиевый катализатор **Rh1** (1.1 мг, 1 мольн.%, 1.76 мкмоль), 2,3,4-триметоксибензальдегид (35.2 мг, 100 мольн.%, 0.18 ммоль), пиперазин (158 мг, 1020 мольн.%, 1.84 ммоль) и 2 мл $t\text{BuOH}$

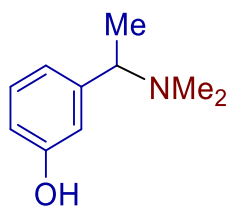
поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из нержавеющей стали. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили 30 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2 x 1 мл), раствор пропустили через тонкий слой силикагеля, растворители и избыток пиперазина удалили на роторном испарителе, остаток проанализировали методом ЯМР. Выход составил 83%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: метанол : дихлорметан : триэтиламин= 0.20:3.00:0.02; Rf=0.3), получено 37.2 мг (78%) продукта в виде желтого вязкого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.95 (д., $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.61 (д., $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.01 – 3.69 (м., 9H), 3.46 (с., 2H), 2.93 (т., $J = 4.9$ Гц, 4H), 2.56 – 2.44 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 153.1, 152.7, 142.4, 125.2, 123.5, 107.0, 61.3, 60.9, 56.9, 56.1, 52.7, 45.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 267.1703; Найдено: 267.1704

3-(1-(диметиламино)этил)фенол

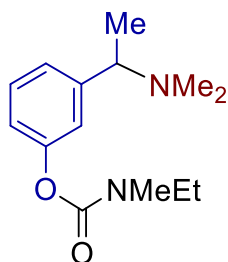


Димер ацетата родия (0.57 мг, 0.54 мольн.%, 1.3 мкмоль), 3-(1-(диметиламино)этил)фенол (32.1 мг, 0.24 ммоль, 100 мольн.%), 247 мкл ТГФ, и раствор диметиламина (680 мкл, 1.24 ммоль, 5.25 экв., 1.82 М раствор в ТГФ) поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из нержавеющей стали. Автоклав закрыли и без предварительной продувки заполнили 30 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 120°С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2 x 1 мл), раствор пропустили через тонкий слой силикагеля, растворители удалили на роторном испарителе, остаток проанализировали методом ЯМР. Выход по ЯМР 77%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: MeOH: CH_2Cl_2 : Et_3N = 5:50:0.2; Rf = 0.2), получено 27.5 мг (71%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.58 (с., 1H), 7.14 (т., $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.84 – 6.70 (м., 3H), 3.33 (кв., $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.24 (с., 6H), 1.41 (д., $J = 6.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.2, 143.6, 129.5, 119.8, 115.5, 115.3, 66.1, 43.0, 19.4.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[269]

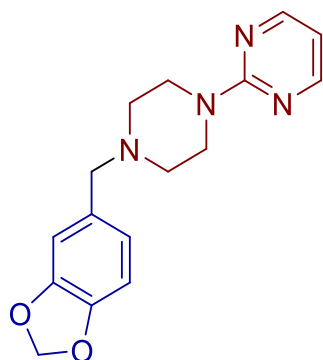
Ривастигмин, 3-(1-(диметиламин)этил)фенил этил(метил)карбамат (S115)

Реакцию проводили в соответствии с литературной методикой. [269] NaN (60% суспензия в масле) (18.0 мг, 0.45 ммоль, 2 экв.) суспендировали в 7 мл сухого ТГФ, прибавили (S)-3-(1-(диметиламино)этил)фенол **S15** (36.8 мг, 0.22 ммоль, 1 экв.), и суспензию перемешивали в течение 60 минут при комнатной температуре. Затем по каплям прибавили раствор этил(метил)карбамоилхлорида (53.8 мг, 0.44 ммоль, 2 экв.) в 3 мл сухого ТГФ, и смесь перемешивали 5 часов при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси прибавили дистиллированную воду и насыщенный раствор K_2CO_3 до достижения основного pH. Продукт экстрагировали дихлорметаном, растворитель упарили при пониженном давлении. Выход по ЯМР 96%. Продукт очищали методом флеш-хроматографии в системе ДХМ/MeOH =94:6. Выделено 49.7 мг продукта в виде желтоватого масла (92%).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.25 (м., 1H), 7.10 (д., $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.08 – 7.04 (м., 1H), 7.03 – 6.96 (м., 1H), 3.52 – 3.33 (м., 2H, 2 ротамера), 3.23 (кв., $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.05 (с., 1.5H, rotamer 1), 2.98 (с., 1.5H, rotamer 1), 2.19 (с., 6H), 1.35 (д., $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.28 – 1.13 (м., 3H, 2 ротамера).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) (2 ротамера) δ 154.7, 154.5, 151.6, 145.7, 145.6, 129.0, 124.4, 120.9, 120.8, 120.4, 65.7, 44.1, 43.3, 34.3, 33.9, 20.1, 13.3, 12.6.

ЯМР спектр соответствует литературным данным. [269]

Пирибедил, 2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)пиримидин (S116)

Димер ацетата родия (0.50 мг, 0.5 мольн.%, 1.1 мкмоль), пиперональ (34.0 мг, 100 мольн.%, 0.23 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин (37.2 мг, 100 мольн.%, 0.23 ммоль) и 100 мкл ТГФ поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из нержавеющей стали. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили 30 бар

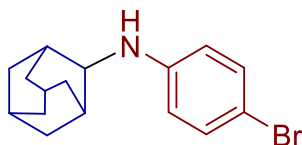
конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл), растворители удалили на роторном испарителе, остаток проанализировали методом ЯМР. Выход по ЯМР 90%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: этилацетат:гексан:триэтиламин = 1.00:4.00:0.05; Rf=0.3), получено 57 мг (85%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.27 (д., $J = 4.8$ Гц, 2H), 6.87 (с., 1H), 6.74 (д., $J = 1.1$ Гц, 2H), 6.44 (т., $J = 4.7$ Гц, 1H), 5.92 (с., 2H), 3.80 (дд, выглядящий как т., $J = 5.1$ Гц, 4H), 3.43 (с., 2 H), 2.46 (дд, выглядящий как т., $J = 5.1$ Гц, 4H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 161.7, 157.8, 147.7, 146.7, 131.9, 122.3, 109.8, 109.6, 108.0, 101.0, 62.9, 52.9, 43.7.

ЯМР спектр соответствует литературным данным[266,270]

Бромантан, N-(4-бромфенил)адамантил-2-амин (S117)



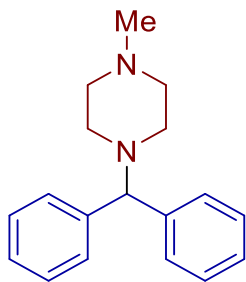
Димер ацетата родия (0.62 мг, 0.5 мольн.%, 1.4 мкмоль), 2-адамantanон (86.6 мг, 0.58 ммоль, 200 мольн.%), 4-броманилин (49.8 мг, 0.29 ммоль, 100 мольн.%), и 186 мкл tBuOH поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из нержавеющей стали. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили 42 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 120°C. Через 20 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл), растворители удалили на роторном испарителе, остаток проанализировали методом ЯМР. Выход по ЯМР 85%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: толуол:этилацетат = 20:1; Rf = 0.95), получено 76.1 мг (85%) продукта в виде твердого белого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.48 (д., $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.01 (ушир. с., 1H), 3.49 (с., 1H), 2.01 (с., 2H), 1.95 – 1.71 (м., 10H), 1.60 (д., $J = 12.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.4, 132.0, 114.7, 108.1, 56.9, 37.7, 37.4, 31.6, 31.5, 27.5, 27.3.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

Циклизин, 1-бензгидрил-4-метилперперазин (S118)



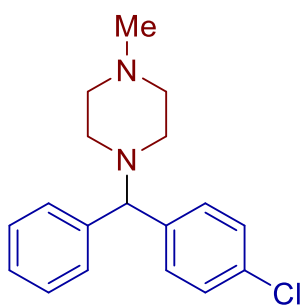
Димер ацетата родия (2 мг, 2 мольн.%, 4.5 мкмоль), N-метилпиперазин (125 мкл, 500 мольн.%, 1.13 ммоль), бензофенон (41 мг, 100 мольн.%, 0.23 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из титана. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили 45 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл), растворители удалили на роторном испарителе. Выход по ЯМР 76%. Остаток очистили на препаративном флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в бинарной системе ДХМ – MeOH (градиент от 100% ДХМ до 10% MeOH в ДХМ в течение 30 минут, Rf 0.4 в системе 10:1 ДХМ:MeOH), получено 45 мг (73%) продукта в виде твердого белого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.33 (д., $J = 6.7$ Гц, 4H), 7.18 (т., $J = 7.5$ Гц, 4H), 7.08 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 4.12 (с., 1H), 2.67 – 2.11 (ушир. с., 8H), 2.19 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.0, 128.6, 128.0, 127.0, 76.4, 55.5, 52.1, 46.1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[271]

Хлорциклизин, 1-((4-хлорфенил)(фенил)метил)-4-метилпиперазин (S119)



Димер ацетата родия (2 мг, 2 мольн.%, 4.5 мкмоль), N-метилпиперазин (125 мкл, 500 мольн.%, 1.13 ммоль), (4-хлорфенил)(фенил)метанон (49 мг, 100 мольн.%, 0.23 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава из титана. Автоклав закрыли, три раза заполнили и сбросили по 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили 45 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь переместили в стеклянный сосуд, автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл), растворители удалили на

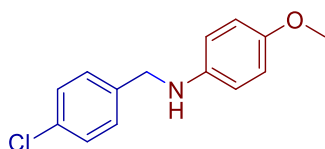
ротормом испарителе. Выход по ЯМР 72%. Остаток очистили на препаративном флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в бинарной системе ДХМ – MeOH (градиент от 100% ДХМ до 10% MeOH в ДХМ в течение 30 минут, Rf 0.4 в системе 10:1 ДХМ:MeOH), получено 45 мг (65%) продукта в виде твердого белого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 – 7.34 (м., 4H), 7.29 – 7.22 (м., 4H), 7.21 – 7.16 (м., 1H), 4.19 (с., 1H), 2.74 – 2.04 (м, выглядящий как ушир. с., 8H), 2.28 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142.4, 141.6, 132.6, 129.3, 128.8, 128.7, 127.9, 127.3, 75.6, 55.5, 52.0, 46.1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[272]

3.2.9. Сравнение эффективности применения монооксида углерода и классических восстановителей в восстановительном аминировании [71] *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин (**S11**)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 12 мкмоль, 0.7 мольн. %), п-анизидин (243.9 мг, 1.98 ммоль) и 4-хлорбензальдегид (231.9 мг, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO , а затем заполняли 50 бар CO . Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на ротормом испарителе. Выход **S1** составил 94% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали 4-хлорбензальдегид (33.7 мг, 0.24 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили

с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S1** составил 94% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта)

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ag загружали 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 0.2 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S1** составил 99% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали п-анизидин (24 мг, 0.20 ммоль), ледяную уксусную кислоту (11 мкл, 0.20 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли 4-хлорбензальдегид (28 мг, 0.20 ммоль) и раствор NaBH₃CN (25 мг, 0.40 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S1** составил 93% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

H₂/Pd/C, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль), 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H₂. Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен. Основным компонентом полученной реакционной смеси является гидрохлорид п-

анизидина.

H₂/Pd/C, 1% Pd

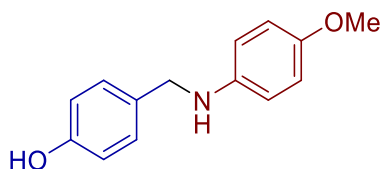
10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), п-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 0.20 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H₂ при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен. Основным компонентом полученной реакционной смеси был гидрохлорид п-анизидина.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.31 (с, 4H, Cl-ArH), 6.79 (д., *J* = 8.9 Гц, 2H, ArH), 6.59 (д., *J* = 8.9 Гц, 2H, ArH), 4.27 (с., 2H, NCH₂), 3.75 (с., 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152.4 (C_{Ar}-O), 142.1 (C_{Ar}-N), 138.4 (C_{Ar}-C), 132.8 (C_{Ar}-Cl), 128.83 (C_{Ar}), 128.78 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 55.9 (OCH₃), 48.6 (NCH₂).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[232]

4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенол (S120)



Rh/CO

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 12 мкмоль, 0.7 мольн. %), п-анизидин (243.9 мг, 1.98 ммоль) и 4-гидроксibenзальдегид (201.5 мг, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO, а затем заполняли 50 бар CO. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH₂Cl₂; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S2** составил 84% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали 4-гидроксibenзальдегид (29.3 мг, 0.24 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S2** составил 96% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта)

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ag загружали 4-гидроксibenзальдегид (24.4 мг, 0.2 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S2** составил 93% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали п-анизидин (23 мг, 0.19 ммоль), ледяную уксусную кислоту (11 мкл, 0.19 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли 4-гидроксibenзальдегид (23 мг, 0.19 ммоль) и раствор NaBH₃CN (24 мг, 0.38 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S2** составил 82% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

H₂/Pd/C, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), п-

анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль), 4-гидроксибензальдегид (24.5 мг, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H_2 . Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен. Остаток представляет собой смесь п-анизидина и п-крезола.

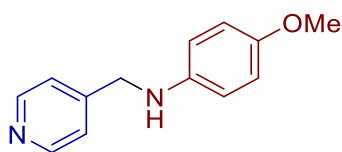
$H_2/Pd/C$, 1% Pd

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), п-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), 4-гидроксибензальдегид (24.5 мг, 0.20 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H_2 при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S2** составил 48% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное соответствует смеси п-анизидина и п-крезола.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9.24 (с., 1H), 7.13 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.71 – 6.63 (м., 4H), 6.51 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.05 (с., 2H), 3.60 (с., 3H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[273]

4-метокси-N-(пиридин-4-илметил)анилин (S121)



Rh/CO

$Rh_2(OAc)_4$ (5.1 мг, 12 мкмоль, 0.7 мольн. %), п-анизидин (243.9 мг, 1.98 ммоль) и 4-пиридинкарбоксальдегид (155 мкл, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO, а затем заполняли 50 бар CO. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °C. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав

промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S3** составил 89% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали 4-пиридинкарбоксальдегид (23 мкл, 0.24 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S3** составил 92% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта)

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ag загружали 4-пиридинкарбоксальдегид (18.8 мкл, 0.2 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S3** составил 83% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали п-анизидин (25 мг, 0.21 ммоль), ледяную уксусную кислоту (12 мкл, 0.21 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли 4-пиридинкарбоксальдегид (19 мкл, 0.21 ммоль) и раствор NaBH_3CN (26 мг, 0.42 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S3** составил 92% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

H₂/Pd/C, общие условия

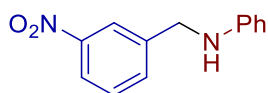
10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль), 4-пиридинкарбоксальдегид (19 мкл, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H₂. Автоклав выдерживали при 40 °С с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S3** составил 11% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой сложную смесь побочных продуктов.

H₂/Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), п-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), 4-пиридинкарбоксальдегид (19 мкл, 0.2 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H₂ при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S3** составил 41% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (д., *J* = 4.5 Гц, 2H), 7.32 – 7.28 (д., *J* = 4.5 Гц, 2H), 6.81 – 6.75 (д., *J* = 9.0 Гц, 2H), 6.54 (д., *J* = 9.0 Гц, 2H), 4.32 (с., 2H), 3.74 (с., 3H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[274]

N-(3-нитробензил)анилин (S122)***Rh/CO***

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 12 мкмоль, 0.7 мольн. %), анилин (181 мкл, 1.98 ммоль) и 3-нитробензальдегид (250 мг, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO, а затем заполняли 50 бар CO. Автоклав помещали в масляную баню,

предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S4** составил 86% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали 3-нитробензальдегид (36.3 мг, 0.24 ммоль), анилин (18 мкл, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S4** составил 10% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой смесь м-нитробензилового спирта и анилина.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали 3-нитробензальдегид (36.3 мг, 0.24 ммоль), анилин (18 мкл, 0.20 ммоль), $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Экстракт CH_2Cl_2 высушивали (Na_2SO_4) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Выход **S4** составил 77% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали 3-нитробензальдегид (30.2 мг, 0.2 ммоль), анилин (18.3 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным

водным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S4** составил 75% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали анилин (18 мкл, 0.20 ммоль), ледяную уксусную кислоту (11 мкл, 0.20 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли 3-нитробензальдегид (30 мг, 0.2 ммоль) и раствор NaBH_3CN (25 мг, 0.40 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S4** составил 99% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта).

H₂/Pd/C, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), анилин (18 мкл, 0.2 ммоль), 3-нитробензальдегид (30.2 мг, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH , автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H_2 . Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. По ЯМР видно полное восстановление нитрогруппы.

H₂/Pd/C, 1% Pd

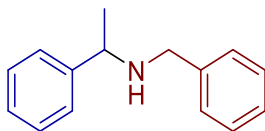
10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), анилин (18 мкл, 0.2 ммоль), 3-нитробензальдегид (30.2 мг, 0.2 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H_2 при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. По ЯМР видно полное восстановление нитрогруппы.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.26 (с., 1H), 8.13 (д., $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.73 (д., $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.51

(т., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.19 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 6.77 (т., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.62 (д., $J = 7.7$ Гц, 2H), 4.47 (с., 2H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[232]

N-бензил-1-фенилэтил-1-амин (S123)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 12 мкмоль, 0.7 мольн. %), бензиламин (216 мкл, 1.98 ммоль) и ацетофенон (193 мкл, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO , а затем заполняли 50 бар CO . Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S5** составил 85% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали ацетофенон (28 мкл, 0.24 ммоль), бензиламин (22 мкл, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S5** составил 32% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой смесь 1-фенилэтанола спирта и бензиламина.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали ацетофенон (28 мкл, 0.24 ммоль), бензиламин (22 мкл, 0.20 ммоль), $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Выход **S5** составил 99% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали ацетофенон (23 мкл, 0.2 ммоль), бензиламин (22 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S5** составил 66% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой сложную смесь неидентифицированных побочных продуктов.

NaBH(OAc)₃ + AcOH оптимизированные условия

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали ацетофенон (23 мкл, 0.2 ммоль), бензиламин (22 мкл, 0.2 ммоль), ледяную уксусную кислоту (12 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S5** составил 69% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой ацетофенон (11%).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали бензиламин (18 мкл, 0.17 ммоль), ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0.17 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли ацетофенон (19 мкл, 0.17 ммоль) и раствор NaBH₃CN (21 мг, 0.34 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10

мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S5** составил 23% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой исходные соединения.

$\text{NaBH}_3\text{CN} + \text{Ti}(\text{OiPr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали ацетофенон (22 мкл, 0.19 ммоль), бензиламин (21 мкл, 0.19 ммоль), $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (113 мкл, 0.38 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере Ar . Затем ТГФ выпаривали при пониженном давлении. Добавляли раствор NaBH_3CN (24 мг, 0.38 ммоль) в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S5** составил 65% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

$\text{H}_2/\text{Pd/C}$, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), бензиламин (22 мкл, 0.2 ммоль), ацетофенон (23 мкл, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH , автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H_2 . Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Основной компонент смеси – это 1-фенилэтанол.

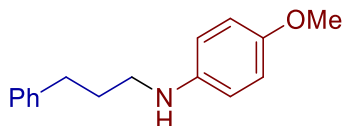
$\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 1% Pd

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), бензиламин (22 мкл, 0.2 ммоль), ацетофенон (23 мкл, 0.2 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H_2 при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.33-7.18 (м., 10H), 3.78 (кв., $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.63 (д., $J = 13.3$ Гц, 1H) 3.57 (д., $J = 13.3$ Гц, 1H), 1.33 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[275]

4-метокси-N-(3-фенилпропил)анилин (S124)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 12 мкмоль, 0.7 мольн. %), п-анизидин (243.9 мг, 1.98 ммоль) и гидрокоричный альдегид (219 мкл, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO , а затем заполняли 50 бар CO . Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S6** составил 23% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой продукты самоконденсации гидрокоричного альдегида.

Rh/CO оптимизированные условия

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.77 мг, 4 мкмоль, 2 мольн. %), п-анизидин (49.3 мг, 0.4 ммоль) и гидрокоричный альдегид (27 мкл, 0.2 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 2 мл толуола и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO , а затем заполняли 50 бар CO . Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S6** составил 41% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой продукты самоконденсации гидрокоричного альдегида.

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали гидрокоричный альдегид (32 мкл, 0.24

ммоль), *p*-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S6** составил 27% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой сложную смесь побочных продуктов.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали гидрокоричный альдегид (32 мкл, 0.24 ммоль), *p*-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Выход **S6** составил 99% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта).

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали гидрокоричный альдегид (26.6 мкл, 0.2 ммоль), *p*-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S6** составил 55% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой гидрокоричный спирт (15%) и сложную смесь побочных продуктов.

NaBH(OAc)₃ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали гидрокоричный альдегид (27 мкл, 0.20 ммоль), *p*-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), Ti(Oi-

$\text{Pr})_4$ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar . Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль) и 1,2-дихлорэтано (0.7 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на ротормном испарителе. Выход **S6** составил 55% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой гидрокоричный альдегид (12%).

NaBH_3CN

В пенициллиновый флакон загружали п-анизидин (27 мг, 0.22 ммоль), ледяную уксусную кислоту (12 мкл, 0.22 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли гидрокоричный альдегид (29 мкл, 0.22 ммоль) и раствор NaBH_3CN (27 мг, 0.44 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на ротормном испарителе. Выход **S6** составил 33% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой продукты самоконденсации альдегида.

$\text{NaBH}_3\text{CN} + \text{Ti}(\text{OiPr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали гидрокоричный альдегид (24 мкл, 0.18 ммоль), п-анизидин (22 мг, 0.18 ммоль), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (107 мкл, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере Ar . Затем ТГФ выпаривали при пониженном давлении. Добавляли раствор NaBH_3CN (23 мг, 0.36 ммоль) в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на ротормном испарителе. Выход **S6** составил >99% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

$\text{H}_2/\text{Pd/C}$, общие условия

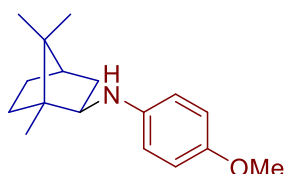
10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), п-анизидин (24.6 мкл, 0.2 ммоль), гидрокоричный альдегид (26 мкл, 0.2 ммоль) и якорь магнитной

мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H_2 . Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на ротаторном испарителе. Выход **S6** составил 61% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.22 (м., 2H), 7.17-7.14 (м., 3H), 6.76 – 6.71 (м., 2H), 6.51-6.49 (м., 2H), 3.69 (с., 3H), 3.05 (т., $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.67 (т., $J = 7.7$ Гц, 2H), 1.88 (дт, выглядящий как квинт., $J = 7.2$ Гц, 2H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[276]

N-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (**S53**)



Rh/CO

$Rh_2(OAc)_4$ (2.0 мг, 4.6 мкмоль, 0.7 мольн. %), *p*-анизидин (97.5 мг, 0.792 ммоль) и D-камфору (100.5 мг, 0.66 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.2 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO, а затем заполняли 50 бар CO. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °C. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакцию смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на ротаторном испарителе. Выход **S7** составил 8% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь соответствующего основания Шиффа и исходных молекул.

Rh/CO, оптимизированные условия

$Rh_2(OAc)_4$ (1.0 мг, 2.3 мкмоль, 0.7 мольн. %), *p*-анизидин (48.7 мг, 0.396 ммоль) и D-камфору (50.2 мг, 0.33 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.15 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO, а затем заполняли 50 бар CO. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °C. Через 48 часов нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления

катализатора реакцию смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S7** составил 69% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь соответствующего основания Шиффа (15%) и исходных молекул.

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали D-камфору (36.5 мг, 0.24 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали D-камфору (36.5 мг, 0.24 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали D-камфору (30.0 мг, 0.2 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в

реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

NaBH(OAc)₃ + AcOH

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали D-камфору (30.0 мг, 0.2 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль), ледяную уксусную кислоту (12 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

NaBH(OAc)₃ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали D-камфору (30.0 мг, 0.20 ммоль), п-анизидин (24.6 мг, 0.20 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль) и 1,2-дихлорэтано (0.7 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали п-анизидин (23 мг, 0.18 ммоль), ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0.18 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли D-камфору (28 мг, 0.18 ммоль) и раствор NaBH₃CN (23 мг, 0.36 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

NaBH₃CN + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали D-камфору (27 мг, 0.18 ммоль), п-анизидин (22 мг, 0.18 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (107 мкл, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ выпаривали при пониженном давлении. Добавляли раствор NaBH₃CN (23 мг, 0.36 ммоль) в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

H₂/Pd/C, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль), D-камфору (30.5 мг, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H₂. Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

H₂/Pd/C, 1% Pd

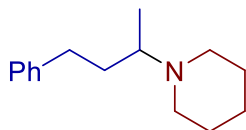
10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), п-анизидин (24.6 мг, 0.2 ммоль), D-камфору (30.5 мг, 0.2 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H₂ при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь состоит из непрореагировавших исходных соединений.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.78 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 6.55 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 3.75 (с., 3H), 3.51 (ушир. с., 1H), 3.22 (дд., J = 8.3, 4.7 Гц, 1H), 1.87 (дд., J = 12.7, 8.3 Гц, 1H), 1.82 – 1.53 (м., 4H), 1.32 – 1.12 (м., 2H), 1.04 (с., 3H), 0.94 (с., 3H), 0.87 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.5, 142.6, 114.9, 113.8, 62.4, 55.9, 48.8, 47.2, 45.2, 40.8, 36.8, 27.4, 20.5, 12.3.

Структура соответствует экзо-изомеру, что было подтверждено методом NOESY ЯМР. Детали приведены в соответствующей публикации[71]

1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин (**S2**)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 11.6 мкмоль, 0.7 мольн. %), пиперидин (196 мкл, 1.98 ммоль) и бензилацетон (247 мкл, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO , а затем заполняли 50 бар CO . Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил >99% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали бензилацетон (36 мкл, 0.24 ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.20 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Продуктом реакции является 4-фенилбутан-2-ол.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали бензилацетон (36 мкл, 0.24 ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.20 ммоль), $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar . Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении.

Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Продуктом реакции является 4-фенилбутан-2-ол.

NaBH₄ + TiCl₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали бензилацетон (36 мкл, 0.24 ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.20 ммоль), TiCl₄ (10 мкл, 0.1 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Выход **S8** составил 8% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное - 4-фенилбутан-2-ол.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали бензилацетон (30.0 мкл, 0.2 ммоль), пиперидин (19.8 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил 13% (определяли методом ¹H ЯМР с 1,4-динитробензолом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь бензилацетона (22%) и неидентифицированных побочных продуктов.

NaBH(OAc)₃ + AcOH

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали бензилацетон (30.0 мкл, 0.2 ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.2 ммоль), ледяную уксусную кислоту (12 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28

ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил 36% (определяли методом ^1H ЯМР с 1,4-динитробензолом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь бензилацетона (44%) и неидентифицированных побочных продуктов.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, оптимизированные условия

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали бензилацетон (30.0 мкл, 0.2 ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 48 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил 54% (определяли методом ^1H ЯМР с 1,4-динитробензолом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь бензилацетона (42%) и неидентифицированных побочных продуктов.

NaBH_3CN

В пенициллиновый флакон загружали пиперидин (19 мкл, 0.19 ммоль), ледяную уксусную кислоту (11 мкл, 0.19 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли бензилацетон (28 мкл, 0.18 ммоль) и раствор NaBH_3CN (24 мг, 0.38 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил 6% (определяли методом ^1H ЯМР с 1,4-динитробензолом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой бензилацетон.

$\text{NaBH}_3\text{CN} + \text{Ti}(\text{OiPr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали бензилацетон (33 мкл, 0.22 ммоль), пиперидин (22 мкл, 0.22 ммоль), $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (130 мкл, 0.44 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ выпаривали при пониженном давлении.

Добавляли раствор NaBH_3CN (28 мг, 0.44 ммоль) в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил 71% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой бензилацетон.

$\text{H}_2/\text{Pd/C}$, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), пиперидин (20 мкл, 0.2 ммоль), бензилацетон (30 мкл, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH , автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H_2 . Автоклав выдерживали при 40 °С с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь в основном состоит из 4-фенилбутан-2-ола.

$\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 1% Pd

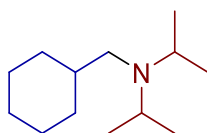
10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), пиперидин (20 мкл, 0.2 ммоль), бензилацетон (30 мкл, 0.2 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H_2 при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S8** составил 40% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой бензилацетон (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29 (т., $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.25 – 7.13 (м., 3H), 2.77 – 2.48 (м., 5H), 2.45 – 2.36 (м., 2H), 1.89 (ддт, $J = 12.3, 9.9, 5.9$ Гц, 1H), 1.68 – 1.52 (м., 5H), 1.50 – 1.40 (м., 2H), 1.02 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142.9, 128.5, 128.2, 125.6, 58.9, 49.3, 35.6, 33.3, 26.6, 25.1, 13.8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[277]

N -(циклогексилметил)- N -изопропилпропан-2-амин (**S125**)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 11.6 мкмоль, 0.7 мольн. %), диизопропиламин (280 мкл, 1.98 ммоль) и циклогексанкарбоксальдегид (200 мкл, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар СО, а затем заполняли 50 бар СО. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S9** составил 18% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

Rh/CO, оптимизированные условия

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 мг, 4.6 мкмоль, 0.7 мольн. %), диизопропиламин (466 мкл, 3.30 ммоль) и циклогексанкарбоксальдегид (80 мкл, 0.66 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.3 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар СО, а затем заполняли 50 бар СО. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 140 °С. Через 2 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S9** составил 63% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали циклогексанкарбоксальдегид (29 мкл, 0.24 ммоль), диизопропиламин (28 мкл, 0.20 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Основным компонентом реакционной смеси

является циклогексилметанол.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали циклогексанкарбоксальдегид (29 мкл, 0.24 ммоль), диизопропиламин (28 мкл, 0.20 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Основным компонентом реакционной смеси является циклогексилметанол.

NaBH₄ + TiCl₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали циклогексанкарбоксальдегид (29 мкл, 0.24 ммоль), диизопропиламин (28 мкл, 0.20 ммоль), TiCl₄ (10 мкл, 0.1 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Выход **S9** составил 16% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Основным компонентом реакционной смеси является циклогексилметанол.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали циклогексанкарбоксальдегид (1.2 мл, 10.0 ммоль), диизопропиламин (1.4 мл, 10.0 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (35 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (3.0 г, 14.0 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 8 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на

ротормом испарителе. Выход **S9** составил 66% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь циклогексилметанола и неидентифицированных побочных продуктов.

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали диизопропиламин (25 мкл, 0.17 ммоль), ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0.17 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли циклогексанкарбоксальдегид (21 мкл, 0.18 ммоль) и раствор NaBH₃CN (22 мг, 0.34 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на ротормом испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Реакционная смесь представляет собой смесь циклогексилметанола и циклогексанкарбоксальдегида.

NaBH₃CN + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали циклогексанкарбоксальдегид (22 мкл, 0.18 ммоль), диизопропиламин (25 мкл, 0.18 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (107 мкл, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ выпаривали при пониженном давлении. Добавляли раствор NaBH₃CN (23 мг, 0.36 ммоль) в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на ротормом испарителе. Выход **S9** составил 27% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остальное представляет собой смесь циклогексилметанола (23%) и циклогексанкарбоксальдегида (14%).

H₂/Pd/C, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), диизопропиламин (28 мкл, 0.2 ммоль), циклогексанкарбоксальдегид (24 мкл, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H₂. Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до

комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Смесь в основном состоит из циклогексилметанола.

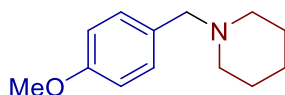
H₂/Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (4.8 мг, 2 мкмоль, 1 моль%), диизопропиламин (28 мкл, 0.2 ммоль), циклогексанкарбоксальдегид (24 мкл, 0.2 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H_2 при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S9** составил 17% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.96 (септ., $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.17 (д., $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.80 – 1.67 (м., 5H), 1.30 – 1.22 (м., 6H), 0.96 (д., $J = 6.6$ Гц, 12H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[278]

1-(4-метоксибензил)пиперидин (S43)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 11.6 мкмоль, 0.7 мольн. %), пиперидин (196 мкл, 1.98 ммоль) и п-метоксибензальдегид (201 мкл, 1.65 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар CO, а затем заполняли 50 бар CO. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °C. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S10** составил 98% (определяли методом ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали п-метоксибензальдегид (29 мкл, 0.24

ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.20 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S10** составил 14% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Основным компонентом реакционной смеси является 4-метоксибензиловый спирт.

NaBH₄ + Ti(OiPr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали п-метоксибензальдегид (29 мкл, 0.24 ммоль), пиперидин (20 мкл, 0.20 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем ТГФ упаривали при пониженном давлении. Добавляли боргидрид натрия (15.1 мг, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Экстракт CH₂Cl₂ высушивали (Na₂SO₄) и растворитель упаривали на роторном испарителе. Выход **S10** составил 30% (определяли методом ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта). Основным компонентом реакционной смеси является 4-метоксибензиловый спирт.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ar загружали п-метоксибензальдегид (24.3 мкл, 0.2 ммоль), пиперидин (19.8 мкл, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (59.4 мг, 0.28 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S10** составил 84% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали пиперидин (18 мкл, 0.18 ммоль), ледяную уксусную кислоту (10 мкл, 0.18 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли п-метоксибензальдегид

(21 мкл, 0.18 ммоль) и раствор NaBH_3CN (23 мг, 0.36 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S10** составил 57% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Реакционная смесь содержит п-метоксибензальдегид (10%)

$\text{NaBH}_3\text{CN} + \text{Ti}(\text{OiPr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха из стеклянного сосуда Шленка в него загружали п-метоксибензальдегид (22 мкл, 0.18 ммоль), пиперидин (18 мкл, 0.18 ммоль), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (108 мкл, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере Ar . Затем ТГФ выпаривали при пониженном давлении. Добавляли раствор NaBH_3CN (23 мг, 0.36 ммоль) в MeOH (2 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH_2Cl_2 . Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S10** составил 79% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

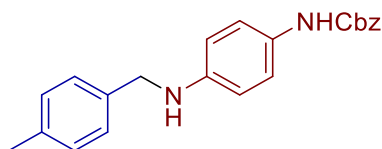
$\text{H}_2/\text{Pd/C}$, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (24 мг, 10 мкмоль, 5 мольн.%), пиперидин (20 мкл, 0.2 ммоль), п-метоксибензальдегид (29 мкл, 0.2 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH , автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H_2 . Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S10** составил 64% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Реакционная смесь содержит п-метоксибензиловый спирт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.83 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.78 (с., 3H), 3.40 (с., 2H), 2.48-2.23 (м., 4H), 1.58-1.52 (м., 4H), 1.49-1.35 (м., 2H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[279]

Бензил (4-((4-метоксибензил)амино)фенил)карбамат (S126)



Rh/CO

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.3 мг, 0.6 мкмоль, 0.7 мольн. %), бензил 4-аминофенилкарбамат (29 мг, 0.12 ммоль) и 4-метилбензальдегид (12 мкл, 0.1 ммоль) загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавляли 0.7 мл ТГФ и автоклав герметично закрывали, трижды продували 3 бар СО, а затем заполняли 50 бар СО. Автоклав помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S11** составил 60% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH₄

В круглодонную колбу объемом 10 мл загружали 4-метилбензальдегид (14 мкл, 0.12 ммоль), бензил 4-аминофенилкарбамат (24 мг, 0.10 ммоль) и MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (7.5 мг, 0.2 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 2 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой, а продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl 2 раза, высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S11** составил 40% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу объемом 10 мл с вводом для Ag загружали 4-метилбензальдегид (12 мкл, 0.1 ммоль), бензил 4-аминофенилкарбамат (33.6 мг, 0.1 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (29.7 мг, 0.14 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S11** составил 55% (определяли методом ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта).

стандарта).

NaBH₃CN

В пенициллиновый флакон загружали бензил 4-аминофенилкарбамат (36 мг, 0.15 ммоль), ледяную уксусную кислоту (8 мкл, 0.15 ммоль) и метанол (2 мл). После этого добавляли 4-метилбензальдегид (17 мкл, 0.15 ммоль) и раствор NaBH₃CN (19 мг, 0.30 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор упаривали, остаток растворяли в 10 мл воды и дважды экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органическую фракцию объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли на роторном испарителе. Выход **S11** составил 89% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта).

H₂/Pd/C, общие условия

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (12 мг, 5 мкмоль, 5 мольн.%), бензил 4-аминофенилкарбамат (20 мг, 0.08 ммоль), 4-метилбензальдегид (10 мкл, 0.08 ммоль) и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли 0.5 мл EtOH, автоклав герметично закрывали и заполняли 5 бар H₂. Автоклав выдерживали при 40 °C с перемешиванием в течение 24 часов. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, а автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси. Остаток представляет собой п-фенилендиамин.

H₂/Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (на влажной основе, содержание воды 56%) (2.4 мг, 1 мкмоль, 1 моль%), бензил 4-аминофенилкарбамат (20 мг, 0.08 ммоль), 4-метилбензальдегид (10 мкл, 0.08 ммоль), 0.2 мл MeOH и якорь магнитной мешалки загружали в стеклянный флакон в 10 мл автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем автоклав заполняли 3 бар H₂ при комнатной температуре. Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре давление в реакторе сбрасывали. Реакционную смесь переносили в колбу, и автоклав промывали CH₂Cl₂; растворители удаляли на роторном испарителе. Выход **S11** составил 4% (определяли методом ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта). Остаток представляет собой п-фенилендиамин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.44 – 7.36 (м., 5H), 7.28 (д., *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.18-7.16 (м., 4H),

6.61 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.54 (с., 1H), 5.21 (с., 2H), 4.29 (с., 2H), 2.38 (с., 3H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[280]

3.2.10. Синтез производных камфорилamina с использованием синтетического эквивалента монооксида углерода – пентакарбонильного железа

Общая методика восстановительного аминирования

Сосуд Шленка был высушен в вакууме и заполнен аргонem. В него поместили камфору (1 экв.), пирролидин (3 экв.) и пентакарбонил железа (3 экв.), сосуд закрыли и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до указанной температуры. Через 14 часов нагрева сосуд Шленка охладили и открыли на воздух, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили упариванием в вакууме. Прибавили 1 мл триэтиламина и повторно упарили. Остаток анализировали по ГХ и выделяли колоночной хроматографией.

1-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пирролидин (S127)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Согласно ГХ получено два изомера, соотношение основного к минорному 2.7:1. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:MeOH. R_f 0.4 (экзо-изомер, минорный) и 0.35 (эндо-изомер, основной) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 63 мг смеси и 30 мг чистого эндо-изомера, общий выход 68%

Эндо-изомер (основной):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.50 – 2.40 (м., 4H), 2.23 – 2.14 (м., 1H), 2.06 – 1.97 (м., 1H), 1.96 – 1.87 (м., 1H), 1.80 – 1.62 (м., 5H), 1.54 (дд., $J = 4.5$, 4.5 Гц, 1H), 1.31 – 1.19 (м., 2H), 1.11 (дд., $J = 12.4$, 4.0 Гц, 1H), 0.92 (с., 3H), 0.87 (с., 3H), 0.82 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 72.4, 54.7, 50.0, 49.0, 44.4, 36.9, 28.7, 27.9, 23.3, 20.2, 18.8, 16.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}$: 208.2060 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 208.2060

^{13}C ЯМР спектр эндо-изомера соответствует литературным данным.[281]

Экзо изомер (минорный):

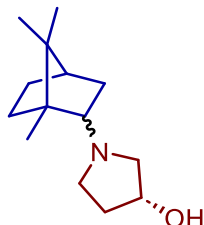
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.58 – 2.40 (м., 4H), 2.09 (дд., $J = 8.6$, 5.7 Гц, 1H), 1.89 – 1.83 (м., 1H), 1.70 – 1.59 (м., 5H), 1.57 (дд., $J = 4.4$ Гц, 1H), 1.48 – 1.34 (м., 2H), 1.29 – 1.19 (м., 1H), 1.08 –

1.03 (м., 1H), 1.02 (с., 3H), 0.94 (с., 3H), 0.77 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 75.6, 54.1, 49.8, 47.1, 45.2, 37.4, 36.9, 27.5, 23.5, 20.9, 20.1, 15.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}$: 208.2060 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 208.2058

(R)-1-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пирролидин-3-ол (S128)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Согласно ГХ получено два изомера, соотношение основного к минорному 1.8:1. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.2 (экзо-изомер, минорный) и 0.15 (эндо-изомер, основной) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по объему). Выделено 101 мг смеси, общий выход 69%.

Эндо-изомер (основной):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.26 – 4.18 (м., 1H), 2.91 – 2.82 (м., 2H), 2.79 – 2.70 (м., 1H), 2.41 (дд., J = 10.1, 5.3 Гц, 1H), 2.30 – 2.11 (м., 3H), 2.07 – 1.97 (м., 1H), 1.92 – 1.83 (м., 1H), 1.76 – 1.62 (м., 2H), 1.55 (дд., J = 4.5 Гц, 1H), 1.30 – 1.18 (м., 2H), 1.10 – 1.03 (м., 1H), 0.91 (с., 3H), 0.85 (с., 3H), 0.82 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 71.1, 70.6, 63.7, 52.5, 49.8, 48.9, 44.6, 37.5, 35.1, 28.9, 27.8, 20.2, 18.8, 16.2.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2009

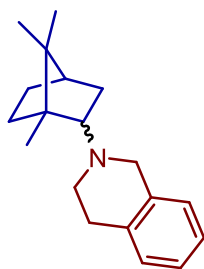
Экзо-изомер (минорный):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.25 – 4.17 (м., 1H), 3.04 – 2.91 (м., 2H), 2.26 – 2.11 (м., 3H), 2.09 – 1.96 (м., 1H), 1.94 – 1.83 (м., 1H), 1.74 – 1.56 (м., 3H), 1.52 – 1.36 (м., 2H), 1.11 – 1.00 (м., 2H), 1.03 (с., 3H), 0.97 (с., 3H), 0.80 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 74.2, 71.8, 63.7, 50.8, 49.8, 47.3, 45.2, 37.3, 36.4, 33.8, 27.5, 20.8, 20.0, 15.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2009

2-((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (S129)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 140 °С. Согласно ГХ получено два изомера, соотношение основного к минорному 4.0:1. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.6 (экзо-изомер, минорный) и 0.5 (эндо-изомер, основной) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по объему). Выделено 75 мг смеси, 35 мг чистого экзо-изомера и 10 мг чистого эндо-изомера общий выход 68%.

Эндо-изомер (основной)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 – 7.07 (м., 3H), 7.06 – 7.00 (м., 1H), 3.76 (д., $J = 14.8$ Гц, 1H), 3.60 (д., $J = 14.8$ Гц, 1H), 2.99 – 2.77 (м., 3H), 2.70 – 2.63 (м., 1H), 2.48 – 2.42 (м., 1H), 2.22 – 2.12 (м., 1H), 2.07 – 1.97 (м., 1H), 1.80 – 1.68 (м., 1H), 1.61 (дд., $J = 4.7$ Гц, 1H), 1.37 – 1.26 (м., 2H), 1.20 (дд., $J = 12.4, 4.0$ Гц, 1H), 1.09 (с., 3H), 0.92 (с., 3H), 0.87 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 135.4, 134.8, 128.7, 126.8, 126.1, 125.6, 70.7, 56.6, 50.5, 50.4, 48.6, 44.4, 37.6, 29.1, 29.0, 27.4, 20.3, 18.9, 17.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}$ 270.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 270.2208

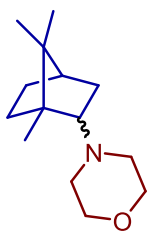
Экзо изомер (минорный):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 – 7.06 (м., 3H), 7.02 (д., $J = 5.1$ Гц, 1H), 3.83 (д., $J = 14.9$ Гц, 1H), 3.61 (с., 1H), 2.98 – 2.85 (м., 2H), 2.76 – 2.64 (м., 1H), 2.63 – 2.54 (м., 1H), 2.34 (т., $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.06 (дд., $J = 12.7, 6.7$ Гц, 1H), 1.77 – 1.56 (м., 2H), 1.54 – 1.42 (м., 2H), 1.16 – 1.01 (м., 2H), 1.05 (с., 3H), 0.93 (с., 3H), 0.81 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 136.2, 135.6, 128.6, 127.0, 125.9, 125.5, 72.5, 54.8, 51.3, 49.7, 47.3, 45.1, 37.3, 34.1, 29.5, 27.5, 20.9, 19.9, 14.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}$ 270.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 270.2208

2-((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-морфолин (S130)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 160 °С. Согласно ГХ получено два изомера, соотношение основного к минорному 2.1:1. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.7 (экзо-изомер, минорный) и 0.6 (эндо-изомер, основной) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по объему). Выделено 32 мг смеси, 10 мг чистого экзо-изомера и 47 мг чистого эндо-изомера общий выход 62%.

Эндо-изомер (основной):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.69 (кв., $J = 4.3$ Гц, 4H), 2.44 (с., 4H), 2.22 (ддд, $J = 9.8, 4.0, 1.7$ Гц, 1H), 2.06 – 1.80 (м., 2H), 1.71 (тт., $J = 13.7, 4.4$ Гц, 1H), 1.56 (т., $J = 4.6$ Гц, 1H), 1.29 – 1.19 (м., 2H), 1.06 – 0.97 (м., 1H), 0.95 (с., 3H), 0.86 (с., 3H), 0.82 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 71.3, 67.2, 54.0, 50.4, 48.3, 44.3, 36.8, 29.0, 27.4, 20.2, 18.8, 17.2.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2011

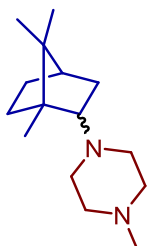
Экзо изомер (минорный):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.65 (д., $J = 21.3$ Гц, 4H), 2.46 (с., 4H), 2.11 (дд., $J = 8.8, 6.1$ Гц, 1H), 1.74 – 1.56 (м., 3H), 1.52 – 1.37 (м., 1H), 1.32 (дд., $J = 12.6, 8.8$ Гц, 1H), 1.04 (кв., $J = 8.5, 7.2$ Гц, 2H), 0.96 (с., 3H), 0.91 (с., 3H), 0.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 73.2, 67.7, 53.5, 49.7, 47.1, 45.0, 37.3, 33.2, 27.4, 20.8, 19.8, 14.7.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2009

1-метил-4-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин (S131)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 160 °С. Согласно ГХ получено два изомера, соотношение основного к минорному 2.0:1. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.4 (экзо-изомер, минорный) и 0.35 (эндо-изомер, основной) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по

объему). Выход по ГХ 32%. Выделено 10 мг смеси и 12 мг чистого эндо-изомера.

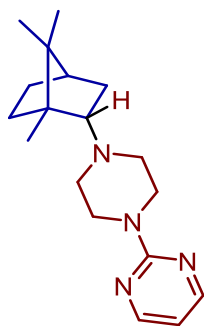
Эндо-изомер:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.71 – 2.35 (м., 7H), 2.30 (с., 3H), 2.27 – 2.21 (м., 1H), 2.08 – 1.97 (м., 1H), 1.95 – 1.85 (м., 1H), 1.74 – 1.64 (м., 1H), 1.55 (дд., $J = 4.6$ Гц, 4.6 Гц, 1H), 1.31 – 1.20 (м., 3H), 1.04 (дд., $J = 12.3$, 3.9 Гц, 1H), 0.95 (с., 3H), 0.85 (с., 3H), 0.82 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 71.1, 55.1, 53.0, 50.5, 48.4, 45.9, 44.3, 37.2, 29.0, 27.4, 20.3, 18.9, 17.2.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 237.2325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 237.2325

2-(4-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин (S132)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 160 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:MeOH. R_f 0.3 (только эндо-изомер) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 59 мг продукта, выход 30%.

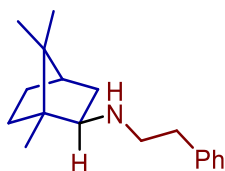
Эндо-изомер

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.29 (д., $J = 4.7$ Гц, 2H), 6.45 (т., $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.89 – 3.66 (м., 4H), 2.60 – 2.38 (м., 4H), 2.30 – 2.19 (м., 1H), 2.13 – 1.92 (м., 2H), 1.86 – 1.64 (м., 1H), 1.62 – 1.55 (м., 1H), 1.35 – 1.21 (м., 2H), 1.10 (д., $J = 12.7$ Гц, 1H), 0.97 (с., 3H), 0.86 (с., 3H), 0.83 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.7, 157.8, 109.7, 71.0, 53.2, 50.5, 48.4, 44.4, 43.8, 37.3, 29.0, 27.5, 20.2, 18.9, 17.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4$: 301.2387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 301.2383

(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-фенэтилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S133)



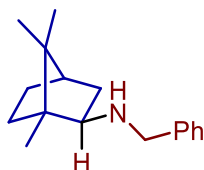
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:MeOH. Rf 0.4 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 119 мг продукта, выход 70%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.25 (м., 2H), 7.24 – 7.17 (м., 3H), 2.89 – 2.68 (м., 4H), 2.54 (дд., $J = 7.6, 5.6$ Гц, 1H), 1.75 – 1.61 (м., 2H), 1.60 – 1.43 (м., 3H), 1.09 – 1.01 (м., 2H), 0.94 (с., 3H), 0.81 (с., 3H), 0.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140.7, 128.9, 128.4, 126.1, 66.6, 50.2, 48.5, 46.8, 45.3, 39.1, 37.1, 36.8, 27.5, 20.7, 20.5, 12.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$: 258.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 258.2218

(1S,2R,4R)-N-бензил-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-амин (S134)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 120 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:MeOH. Rf 0.7 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 103 мг продукта, выход 64%.

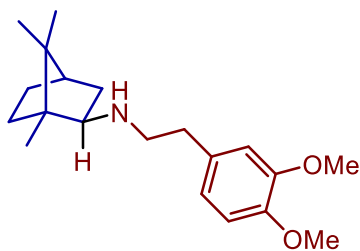
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38 – 7.20 (м., 5H), 3.79 (д., $J = 13.3$ Гц, 1H), 3.61 (д., $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.60 (дд., $J = 7.9, 4.9$ Гц, 1H), 1.77 – 1.45 (м., 6H), 1.09 (с., 3H), 1.11 – 1.01 (м., 2H), 0.90 (с., 3H), 0.82 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 141.6, 128.4, 128.2, 126.7, 66.4, 52.7, 48.6, 46.9, 45.4, 38.9, 37.0, 27.5, 20.8, 20.7, 12.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}$: 244.2060 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 244.2054

ЯМР спектр соответствует литературным данным [282]

(1S,2R,4R)-N-(3,4-диметоксифенилэтил)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-амин (S135)



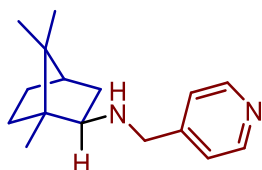
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:MeOH. Rf 0.5 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 130 мг продукта, выход 63%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.82 – 6.69 (м., 3H), 3.86 (с., 3H), 3.85 (с., 3H), 2.86 – 2.62 (м., 4H), 2.51 (м, выглядящий как т., $J = 6.5$ Гц, 1H), 1.74 – 1.40 (м., 5H), 1.08 – 0.99 (м., 2H), 0.94 (с., 3H), 0.80 (с., 3H), 0.77 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.8, 147.3, 133.3, 120.7, 112.1, 111.2, 66.7, 56.0, 55.9, 50.3, 48.5, 46.7, 45.3, 39.1, 37.0, 36.3, 27.5, 20.7, 20.6, 12.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$: 318.2428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 318.2431

(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-(пиридин-4-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S136)



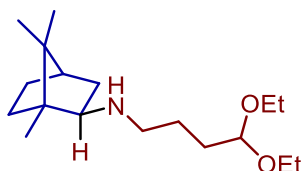
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:MeOH. Rf 0.4 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 70 мг продукта, выход 44%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.55 – 8.50 (м., 2H), 7.28 (дд., $J = 4.9, 3.1$ Гц, 2H), 3.79 (д., $J = 14.7$ Гц, 1H), 3.65 (д., $J = 14.7$ Гц, 1H), 2.57 (дд., $J = 7.6, 5.4$ Гц, 1H), 1.75 – 1.47 (м., 5H), 1.09 (с., 3H), 1.09 – 1.01 (м., 2H), 0.91 (с., 3H), 0.83 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 150.6, 149.8, 123.1, 66.4, 51.5, 48.6, 46.9, 45.3, 38.9, 36.9, 27.4, 20.7, 20.6, 12.3.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$: 245.2012 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 245.2003

(1S,2R,4R)-N-(4,4-диэтоксиптил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S137)



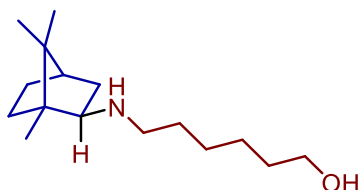
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.3 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по объему). Выделено 70 мг продукта, выход 37%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.49 (т., $J = 5.7$ Гц, 1H), 3.69 – 3.59 (м., 2H), 3.53 – 3.41 (м., 2H), 2.58 – 2.36 (м., 3H), 1.73 – 1.43 (м., 9H), 1.20 (т., $J = 7.1$ Гц, 6H), 1.08 – 1.00 (м., 2H), 1.00 (с., 3H), 0.85 (с., 3H), 0.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 103.06, 67.00, 61.09, 61.04, 48.72, 48.45, 46.78, 45.37, 39.17, 37.09, 31.71, 27.50, 25.82, 20.73, 20.67, 15.49, 12.31.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_2$: 298.2741 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 298.2743

((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил)амино)гексан-1-ол (S138)



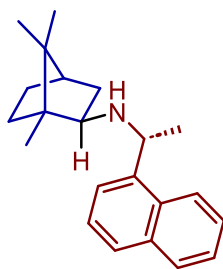
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.2 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по объему). Выделено 66 мг продукта, выход 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.59 (т., $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.57 – 2.37 (м., 3H), 1.71 – 1.22 (м., 14H), 1.08 – 0.98 (м., 2H), 0.96 (с., 3H), 0.84 (с., 3H), 0.77 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 66.95, 62.85, 48.90, 48.44, 46.74, 45.27, 39.18, 37.12, 32.81, 30.42, 27.43, 27.38, 25.79, 20.69, 20.61, 12.31.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}$: 254.2478 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 254.2485

(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-((R)-1-(нафтаден-1-ил)этил)бicyclo[2.2.1]гептан-2-амин (S139)



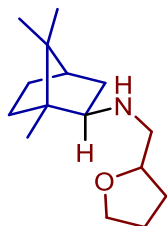
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 120 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ. Rf 0.6 (только экзо-изомер) в ДХМ. Выделено 66 мг продукта, выход 34%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.25 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.90 (д., $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.76 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.72 (д., $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.55 – 7.45 (м., 3H), 4.65 (кв., $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.54 (дд., $J = 8.7, 4.4$ Гц, 1H), 1.69 – 1.26 (м., 9H), 1.06 (с., 3H), 1.04 (с., 3H), 1.01 – 0.91 (м., 2H), 0.83 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142.8, 134.0, 131.6, 129.0, 127.0, 125.8, 125.6, 125.3, 123.4, 123.3, 65.4, 54.2, 48.8, 47.0, 45.3, 40.6, 36.9, 27.3, 24.1, 20.7, 20.6, 12.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}$: 308.2373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 308.2366

(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S140)



Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан:ДХМ:MeOH. Получено два изомера с соотношением 1.7:1. Оба имеют экзо-конфигурацию, отличаются только конфигурацией хирального атома в тетрагидрофурильном кольце. Rf 0.7 (минорный экзо-изомер) и 0.6 (основной экзо-изомер) в системе ДХМ:MeOH = 10:1 (по объему). Выделено 20 мг минорного изомера, 27 мг основного и 81 мг смеси. Общий выход 82%.

Первый изомер (экзо)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.94 (дд., $J = 7.4, 4.0$ Гц, 1H), 3.88 – 3.80 (м., 1H), 3.78 – 3.68 (м., 1H), 2.61 (дд., $J = 11.8, 4.0$ Гц, 1H), 2.55 – 2.42 (м., 2H), 2.03 – 1.79 (м., 3H), 1.73 – 1.43 (м., 7H), 1.05 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 1.02 (с., 3H), 0.87 (с., 3H), 0.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 79.17, 68.07, 67.15, 53.80, 48.59, 46.79, 45.42, 39.02, 37.02, 29.63, 27.54, 25.91, 20.75, 20.65, 12.28.

HRMS: Рассчитано для $C_{15}H_{27}NO$: 238.2165 ($[M+H]^+$); Найдено: 238.2166

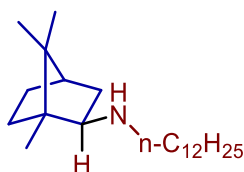
Второй изомер (*экзл*)

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.04 – 3.94 (м., 1H), 3.87 – 3.78 (м., 1H), 3.75 – 3.66 (м., 1H), 2.63 – 2.42 (м., 3H), 1.98 – 1.78 (м., 3H), 1.73 – 1.40 (м., 7H), 1.09 – 0.99 (м., 2H), 1.01 (с., 3H), 0.87 (с., 3H), 0.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 78.46, 68.30, 66.57, 52.79, 48.47, 46.79, 45.37, 38.84, 37.01, 29.28, 27.52, 26.18, 20.79, 20.64, 12.33.

HRMS: Рассчитано для $C_{15}H_{27}NO$: 238.2165 ($[M+H]^+$); Найдено: 238.2167

(1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-додецил-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S141)



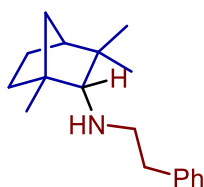
Реакцию проводили на 0.66 ммоль при 100 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ:МеОН. Rf 0.3 (только экзо-изомер) в системе ДХМ:МеОН = 10:1 (по объему). Выделено 108 мг продукта, выход 51%.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.57 – 2.36 (м., 3H), 1.73 – 1.59 (м., 2H), 1.58 – 1.35 (м., 5H), 1.35 – 1.16 (м., 18H), 1.10 – 1.02 (м., 2H), 1.00 (с., 3H), 0.92 – 0.82 (м., 6H), 0.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 67.06, 49.09, 48.44, 46.77, 45.38, 39.26, 37.14, 32.08, 30.64, 29.83, 29.80 (3C), 29.76, 29.52, 27.68, 27.52, 22.85, 20.75, 20.67, 14.28, 12.33.

HRMS: Рассчитано для $C_{22}H_{43}N$: 322.3468 ($[M+H]^+$); Найдено: 322.3467

(1*S*,2*R*,4*S*)-1,3,3-триметил-*N*-фенэтилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (S142)



Реакцию проводили с использованием фенхона на 0.66 ммоль при 180 °С. Остаток очистили с использованием колоночной хроматографии на флеш-хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-этилацетат. Rf 0.7 (только эндо-изомер) в системе этилацетат:гексан = 1:10 (по объему). Выделено 50 мг продукта, выход 30%.

Эндо-изомер

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.33 – 7.16 (м., 5H), 2.94 – 2.73 (м., 4H), 2.18 – 2.14 (м., 1H), 1.64 – 1.56 (м., 2H), 1.51 – 1.23 (м., 3H), 1.16 – 1.05 (м., 2H), 1.03 (с., 3H), 1.00 (с., 3H), 0.98 – 0.91 (м., 1H), 0.83 (с., 3H).

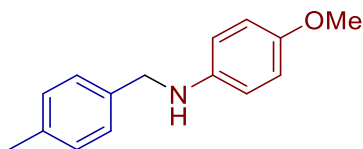
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140.6, 128.9, 128.4, 126.1, 73.8, 52.2, 49.2, 49.1, 43.0, 39.4, 37.2, 32.7, 26.6, 26.4, 20.9, 20.6.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$: 258.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 258.2219

3.2.11. Осмий-катализируемое восстановительное аминирование

Общая методика для активируемого серебром осмиевого катализатора. В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали на 10 мл поместили $[(\text{Cymene})\text{OsCl}_2]_2$ (1.6 мг; 2 мкмоль; 0.5 мольн%), AgCF_3COO (2.0 мг; 9 мкмоль; 4.5 мольн%), этанол (400 мкл), карбонильные соединения (400 мкмоль; 100 мольн%) и амин (800 мкмоль; 200 мольн%). Автоклав закрыли, три раза продули 10 бар CO , а затем заполнили 50 бар CO . Затем автоклав поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 150 °С (в случае субстратов **S15** и **S17** – 160 °С). Через 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл); растворитель удалили на роторном испарителе. Выход определяли по ЯМР, затем вещество выделяли колоночной хроматографией.

N-(4-метилбензил)-4-метоксианилин (**S146**)



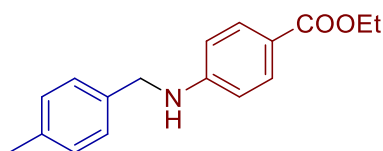
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 76%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 5 : 1 : 0.05, R_f = 0.47), получено 63.5 мг (70%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.28 (д., J = 8.0 Гц, 2H), 7.17 (д., J = 8.0 Гц, 2H), 6.79 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 6.62 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 4.25 (с., 2H), 3.75 (с., 3H), 2.36 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.2, 142.6, 136.9, 136.7, 129.4, 127.6, 115.0, 114.2, 55.9, 49.1, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[283]

Этил 4-((4-метилбензил)амино)бензоат (S1)



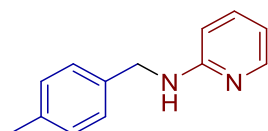
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 96%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 5 : 1 : 0.05, R_f = 0.43), получено 88 мг (82%) продукта в виде бесцветных кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.90 (д., J = 8.7 Гц, 2H), 7.27 (д., J = 7.9 Гц, 2H), 7.19 (д., J = 7.9 Гц, 2H), 6.61 (д., J = 8.7 Гц, 2H), 4.36 (с., 2H), 4.33 (кв., J = 7.1 Гц, 2H), 2.38 (с., 3H), 1.38 (т., J = 7.1 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.9, 151.8, 137.4, 135.4, 131.6, 129.5, 127.5, 119.0, 111.7, 60.3, 47.5, 21.2, 14.6.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[199]

N-(4-метилбензил)пиридин-2-амин (S147)



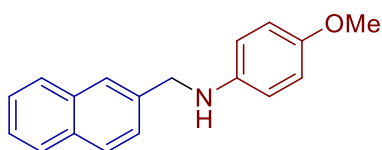
Реакцию проводили на 0.5 ммоль. Выход по ЯМР 35%. Очистку проводили методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ, R_f = 0.71 (ДХМ), получено 30 мг (30%) продукта в виде твердого желтоватого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.10 (д., J = 4.3 Гц, 1H), 7.40 (ддд, J = 8.7, 7.1, 1.9 Гц, 1H), 7.26 (д., J = 7.9 Гц, 2H), 7.15 (д., J = 7.9 Гц, 2H), 6.63 – 6.54 (м., 1H), 6.37 (д., J = 8.4 Гц, 1H), 4.94 – 4.85 (ушир. с., 1H), 4.45 (д., J = 5.7 Гц, 2H), 2.34 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.5, 148.0, 137.3, 136.7, 135.8, 129.1, 127.2, 112.9, 106.6, 45.9, 20.9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[284]

4-метокси-N-(нафтален-2-илметил)анилин (S148)



Реакцию проводили на 0.5 ммоль при 160 градусах. Выход по ЯМР 62%. Очистку проводили методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ, R_f = 0.73 (ДХМ), получено 81 мг (61%) продукта в виде твердого

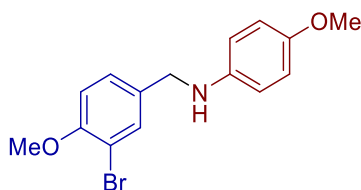
желтоватого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.87 – 7.78 (м., 4H), 7.53 – 7.43 (м., 3H), 6.79 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.65 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.46 (с., 2H), 3.74 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.4, 142.6, 137.3, 133.6, 132.9, 128.5, 127.9, 127.8, 126.3, 126.1, 126.0, 125.8, 115.0, 114.3, 55.9, 49.6.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[285]

N-(3-бромо-4-метоксибензил)-4-метоксианилин (S149)



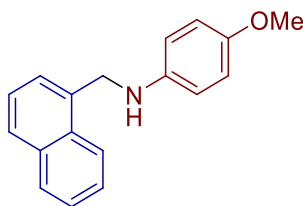
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 80%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 5 : 1 : 0.05, $R_f = 0.45$), получено 102 мг (79%) продукта в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.55 (с., 1H), 7.25 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.84 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.76 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.57 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.18 (с., 2H), 3.86 (с., 3H), 3.73 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 155.0, 152.3, 142.2, 133.4, 132.5, 127.6, 115.0, 114.2, 112.0, 111.8, 56.4, 55.9, 48.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[6]

4-метокси-N-(нафталени-1-илметил)анилин (S49)

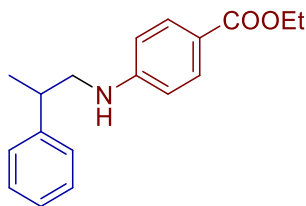


Реакцию проводили на 0.5 ммоль при 160 градусах. Выход по ЯМР 63%. Очистку проводили методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ, $R_f = 0.43$ (ДХМ), получено 80 мг (60%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.14 – 8.08 (м., 1H), 7.92 (дд., $J = 7.6, 2.3$ Гц, 1H), 7.83 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.58 – 7.51 (м., 3H), 7.45 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.84 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.68 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.71 (с., 2H), 3.78 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.3, 142.7, 134.7, 134.0, 131.7, 128.9, 128.2, 126.4, 126.1, 125.9, 125.7, 123.7, 115.1, 114.1, 55.9, 47.4.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[286]

4-карбоксиэтил-N-(2-фенилпропил)анилин (S150)

Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 94%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 10 : 1 : 0.1, R_f = 0.29), получено 100 мг (89%) продукта в виде желтоватого масла.

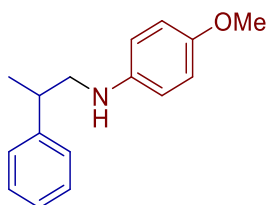
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.88 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 7.76 – 7.21 (м., 5H), 6.52 (д., J = 8.8 Гц, 2H), 4.32 (кв., J = 7.1 Гц, 2H), 4.18 – 4.10 (ушир. с., 1H), 3.41– 3.35 (м., 1H), 3.30– 3.25 (м., 1H), 3.08– 3.03 (м., 1H), 1.38– 1.34 (м., 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 166.9, 151.8, 144.1, 131.5, 128.8, 127.2, 126.8, 118.6, 111.5, 60.2, 50.2, 39.2, 19.7, 14.5.

HRMS:

Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 284.1645; Найдено: 284.1649

Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 306.1464; Найдено: 306.1463

N-(2-фенилпропил)-4-метоксианилин (S151)

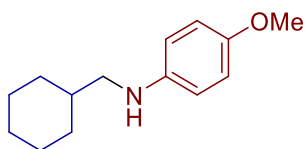
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 83%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 10 : 1 : 0.1, R_f = 0.35) получено 70 мг (73%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38 (т., J = 7.4 Гц, 2H), 7.29 – 7.24 (м., 3H), 6.80 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 6.58 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 3.78 (с., 3H), 3.34 (дд., J = 12.1, 6.1 Гц, 1H), 3.23 (дд., J = 12.1, 8.3 Гц, 1H), 3.09 (септ., J = 7.0 Гц, 1H), 1.37 (д., J = 7.0 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.2, 144.7, 142.5, 128.8, 127.4, 126.7, 115.0, 114.5, 55.9, 52.1, 39.4, 19.9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[287]

N-(циклогексилметил)-4-метоксианилин (S152)



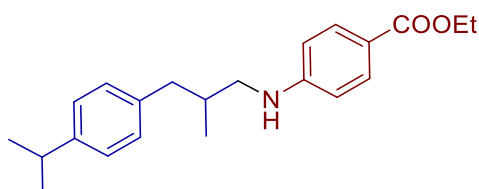
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 82%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 10 : 1 : 0.1, R_f = 0.46), получено 69 мг (79%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.79 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 6.52 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 3.75 (с., 3H), 2.91 (д., J = 6.7 Гц, 2H), 1.84 – 1.68 (м., 6H), 1.59 – 1.52 (м., 1H), 1.31 – 1.17 (м., 4H), 1.03 – 0.91 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.8, 143.1, 115.0, 113.9, 55.9, 51.7, 37.7, 31.4, 26.7, 26.1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

Этил 4-((3-(4-изопропилфенил)-2-метилпропил)амино)бензоат (S153)



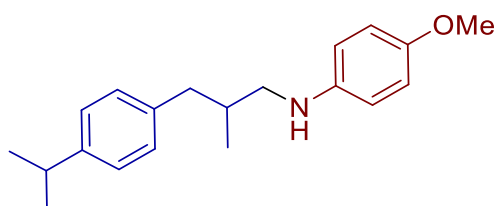
Реакцию проводили на 0.5 ммоль. Выход по ЯМР 59%. Очистку проводили методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ, R_f = 0.51 (ДХМ), получено 99 мг (58%) продукта в виде бесцветного масла, затвердевающего при комнатной температуре.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.85 (д., J = 8.7 Гц, 2H), 7.17 (д., J = 8.1 Гц, 2H), 7.09 (д., J = 8.1 Гц, 2H), 6.45 (д., J = 8.7 Гц, 2H), 4.32 (кв., J = 7.1 Гц, 2H), 4.18 – 4.11 (ушир. с., 1H), 3.13 (дт., J = 12.4, 6.1 Гц, 1H), 3.00 (дт., J = 12.4, 6.1 Гц, 1H), 2.91 (квинт., J = 6.9 Гц, 1H), 2.67 (дд., J = 13.5, 7.1 Гц, 1H), 2.53 (дд., J = 13.5, 7.1 Гц, 1H), 2.07 (септ., J = 6.9 Гц, 1H), 1.37 (т., J = 7.1 Гц, 3H), 1.27 (д., J = 6.9 Гц, 6H), 1.00 (д., J = 6.9 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.0, 152.1, 146.8, 137.6, 131.6, 129.1, 126.5, 118.4, 111.4, 60.3, 49.3, 41.1, 35.1, 33.8, 24.2, 18.4, 14.6.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 340.2271; Найдено: 340.2267

N-(3-(4-изопропилфенил)-2-метилпропил)-4-метоксианилин (S154)



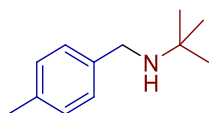
Реакцию проводили на 0.5 ммоль. Выход по ЯМР 50%. Очистку проводили методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ, $R_f = 0.62$ (ДХМ), получено 68 мг (46%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.17 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.11 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.78 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.52 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.06 (дд., $J = 12.2, 6.0$ Гц, 1H), 2.96 – 2.85 (м., 2H), 2.72 (дд., $J = 13.5, 7.0$ Гц, 1H), 2.50 (дд., $J = 13.5, 7.0$ Гц, 1H), 2.04 (септ., $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.27 (д., $J = 7.0$ Гц, 6H), 0.99 (д., $J = 6.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 146.6, 142.8, 138.0, 129.2, 126.4, 114.9, 114.1, 55.9, 51.0, 41.2, 35.2, 33.8, 24.2, 18.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 298.2165; Найдено: 298.2165.

N-(4-метилбензил)-третбутиламин (S155)



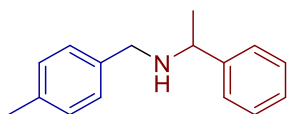
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 71%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: этанол : этилацетат : триэтиламин = 1 : 10 : 0.1, $R_f = 0.64$), получено 47 мг (66%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27 (д., $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.16 (д., $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.73 (с., 2H), 2.36 (с., 3H), 1.22 (с., 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 138.3, 136.4, 129.2, 128.3, 50.8, 47.1, 29.2, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[288]

N-(4-метилбензил)-1-фенилэтил-1-амин (S156)

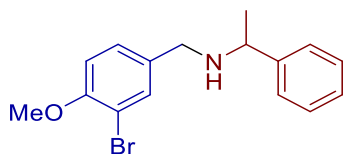


Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 91%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 10 : 1 : 0.1, $R_f = 0.37$), получено 72 мг (80%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.45 – 7.34 (м., 5H), 7.27 (д., $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.15 (д., $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.91 - 3.89 (м., 1H), 3.68 (д., $J = 13.0$ Гц, 2H), 2.42 (с., 3H), 1.72 – 1.68 – 1.64 (ушир. с., 1H), 1.46 (д., $J = 4.4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145.7, 137.7, 136.4, 129.1, 128.5, 128.2, 127.0, 126.8, 57.5, 51.4, 24.6, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[289]

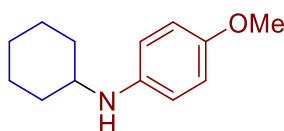
***N*-(3-бromo-4-метоксибензил)-1-фенилэтил-1-амин (S157)**

Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 92%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 4 : 1 : 0.02, R_f = 0.42), получено 95 мг (74%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.49 (д., J = 2 Гц, 1H), 7.36 – 7.30 (м., 4H), 7.28 – 7.24 (м., 1H), 7.16 (дд., J = 2.0 Гц, 8.4 Гц, 1H), 6.82 (д., J = 8.4 Гц, 1H), 3.86 (с., 3H), 3.78 (кв., J = 6.6 Гц, 1H), 3.53 (кв., J = 13.2 Гц, 2H), 1.56 – 1.50 (ушир. с., 1H), 1.37 (д., J = 6.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 154.8, 145.4, 134.5, 133.0, 128.6, 128.2, 127.0, 126.7, 111.8, 111.5, 57.5, 56.3, 50.6, 24.6.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 320.0645; Найдено: 320.0640

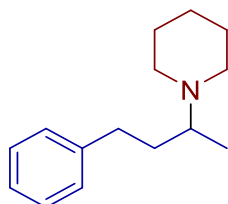
***N*-циклогексил-4-метоксианилин (S158)**

Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 79%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 10 : 1 : 0.1, R_f = 0.37), получено 61 мг (74%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.80 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 6.61 (д., J = 8.9 Гц, 2H), 3.77 (с., 2H), 3.23 – 3.17 (м., 1H), 2.10 – 1.95 (м., 2H), 1.82 – 1.76 (м., 2H), 1.71 – 1.67 (м., 2H), 1.47 – 1.03 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.9, 141.7, 115.0, 114.9, 55.9, 52.9, 33.7, 26.1, 25.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[290]

***1*-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин (S2)**

Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 75%. Остаток перемешивали с раствором КОН в метаноле в течение 24 часов при 50 градусах для гидролиза побочного *N*-формилпиперидина, метанол упарили при пониженном давлении, добавили воды и продукт экстрагировали дихлорметаном несколько раз. Растворитель удалили в вакууме, после чего

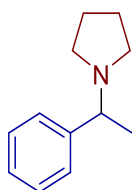
продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: этанол : этилацетат : триэтиламин = 1 : 10 : 0.1, R_f = 0.70), получено 58 мг (67%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.29 (т., J = 7.5 Гц, 2H), 7.25 – 7.13 (м., 3H), 2.77 – 2.48 (м., 5H), 2.45 – 2.36 (м., 2H), 1.89 (ддт, J = 12.3, 9.9, 5.9 Гц, 1H), 1.68 – 1.52 (м., 5H), 1.50 – 1.40 (м., 2H), 1.02 (д., J = 6.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142.9, 128.5, 128.2, 125.6, 58.9, 49.3, 35.6, 33.3, 26.6, 25.1, 13.8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[277]

1-(1-фенилэтил)пирролидин (S159)



Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 83%. Очистку проводили методом колоночной хроматографии (элюент: этанол : этилацетат : триэтиламин = 1 : 10 : 0.1, R_f = 0.56), получено 42 мг (60%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.23 (м., 5H), 3.18 (кв., J = 6.6 Гц, 1H), 2.63 – 2.50 (м., 2H), 2.44 – 2.31 (м., 2H), 1.82 – 1.69 (м., 4H), 1.41 (д., J = 6.6 Гц, 3H).

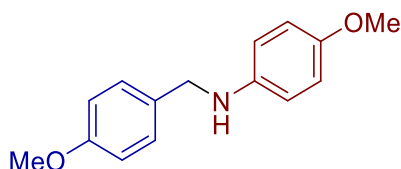
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145.8, 128.3, 127.3, 126.9, 66.1, 53.1, 23.5, 23.3.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[291]

Общая методика для осмий-катализируемого восстановительного аминирования в условиях реакции сдвига водяного газа.

В стеклянный вкладыш в титановом автоклаве на 10 мл поместили $[(\text{Cymene})\text{OsI}_2]_2$ **Os8** (1.16 мг; 1 мкмоль; 0.25 мольн%), 2,2'-бипиридин **L34** (0.96 мг, 6.0 мкмоль, 1.5 мольн.%), амин (0.8 ммоль, 200 мольн.%), карбонильное соединение (0.4 ммоль, 100 мольн.%) и воду (400 мкл). Автоклав закрыли, три раза продули 10 бар CO, а затем заполнили 50 бар CO. Затем автоклав поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °C (в случае субстратов **S170** и **S174** - 140°C; **S11**, **S171**, **S51**, **S38**, **S177** – 160°C, **S39** – 180°C). Через 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл); растворитель удалили на роторном испарителе. Выход определяли по ЯМР, затем вещество выделяли колоночной хроматографией.

4-метокси-N-(4-метоксибензил)анилин (S37)



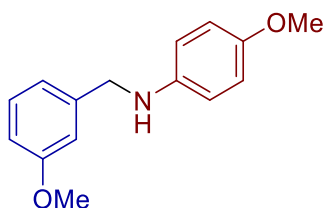
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 93%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на роторном испарителе, и остаток очистили методом препаративной флэш-хроматографии с использованием хроматографа InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-этилацетат ($R_f=0.5$ гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/1/0.05). Выделено в виде белого твердого вещества - 93% (90.9 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.30 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H, ArH), 6.88 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H, ArH), 6.79 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 6.61 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 4.21 (с., 2H, NCH_2), 3.81 (с., 3H, OCH_3), 3.75 (с., 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.9 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 152.2 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 131.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-CH}_2}$), 128.9 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 114.06 (C_{Ar}), 55.9 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 48.8 (NCH_2).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

4-метокси-N-(3-метоксибензил)анилин (S160)



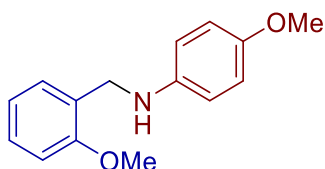
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 86%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на роторном испарителе, и остаток был очищен методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин 10/1/0.1 ($R_f = 0.11$). Выделено в виде желтого масла - 71% (69.6 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.21 (м., 1H, ArH), 7.05 – 6.90 (м., 2H, ArH), 6.89 – 6.71 (м., 3H, ArH), 6.62 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 4.27 (с., 2H, NCH_2), 3.81 (с., 3H, OCH_3), 3.76 (с., 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.0 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 152.3 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 142.5 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 141.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-C}}$), 129.7 (C_{Ar}), 119.9 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 113.1 (C_{Ar}), 112.7 (C_{Ar}), 55.9 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 49.3 (NCH_2).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

4-метокси-N-(2-метоксибензил)анилин (S161)



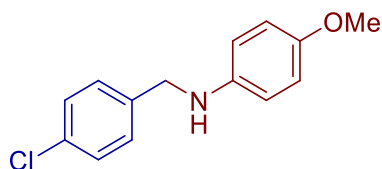
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 140°C. Выход по ЯМР 86%. Очистка: реакцию смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на роторном испарителе, и остаток был очищен методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин 10/1/0.1 ($R_f = 0.11$). Выделено в виде желтого масла - 80% (77.7 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (д., $J = 7.4$ Гц, 1H, ArH), 7.26 (т., $J = 7.7$ Гц, 1H, ArH), 6.98 – 6.95 (м., 2H, ArH), 6.79 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 6.64 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 4.30 (с., 2H, NCH_2), 3.87 (с., 3H, OCH_3), 3.75 (с., 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.5 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 152.2 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 129.1 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-CH}_2}$), 120.6 (C_{Ar}), 114.9 (C_{Ar}), 114.54 (C_{Ar}), 110.3 (C_{Ar}), 55.9 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 44.6 (NCH_2).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

N-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин (S11)



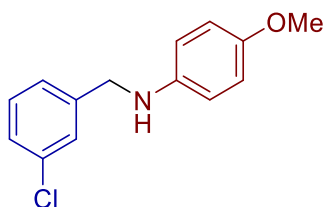
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 80%. Очистка: реакцию смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на роторном испарителе, и остаток был очищен методом колоночной хроматографии, элюент: от гексан/этилацетат/триэтиламин 20/1/0.1 ($R_f = 0.11$) до гексан/этилацетат/триэтиламин 10/1/0.1 ($R_f = 0.2$). Выделено в виде желтого масла 70% (69 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (с., 4H, Cl-Ar $\underline{\text{H}}$), 6.79 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 6.59 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 4.27 (с., 2H, NCH_2), 3.75 (с., 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.4 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 142.1 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 138.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-C}}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 128.83 (C_{Ar}), 128.78 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 55.9 (OCH_3), 48.6 (NCH_2).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[232]

N-(3-хлорбензил)-4-метоксианилин (S162)



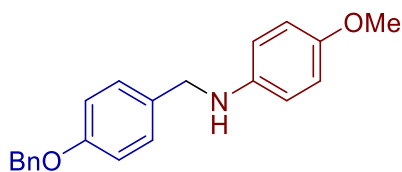
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 78%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток был очищен методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин 10/1/0.1 ($R_f = 0.2$). Выделено в виде желтого масла - 73% (72.5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (с., 1H, Cl-ArH), 7.26 (с., 3H, Cl-ArH), 6.79 (д., $J = 7.0$ Гц, 2H, ArH), 6.59 (д., $J = 7.0$ Гц, 2H, ArH), 4.28 (с., 2H, NCH_2), 3.75 (с., 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.4 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 142.1 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 134.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-C}}$), 130.0 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 55.9 (OCH_3), 48.7 (NCH_2).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[274]

***N*-(4-(бензилокси)бензил)-4-метоксианилин (S51)**



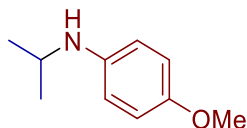
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 68%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток очистили методом препаративной флэш-хроматографии с использованием хроматографа InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ ($R_f=0.16$ ДХМ). Выделено в виде желтоватого твердого вещества - 56% (71.2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.56 – 7.21 (м., 7H, ArH), 6.97 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H, ArH), 6.80 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 6.62 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 5.07 (с., 2H, OCH_2), 4.22 (с., 2H, NCH_2), 3.76 (с., 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.1 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 152.3 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 137.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-C}}$), 132.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar-C}}$), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 115.0 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 70.1 (OCH_2), 55.9 (OCH_3), 48.8 (NCH_2).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

***N*-изопропил-4-метоксианилин (S38)**



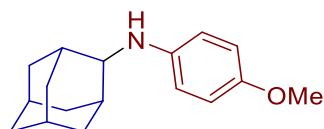
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 160°C с использованием 20 эквивалентов ацетона. Выход по ЯМР 87%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток был очищен методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин 10/1/0.1 ($R_f = 0.22$). Выделено в виде желтого масла - 67% (88 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.79 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 6.58 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 3.75 (с., 3H, OCH_3), 3.55 (септ., $J = 6.3$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (д., $J = 6.3$ Гц, 6H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 141.9 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 115.0 (2C, C_{Ar}), 55.9 (OCH_3), 45.3 (NCH), 23.2 (CH_3).

ЯМР спектр соответствует литературным данным[197]

N-(4-метоксифенил)адамантан-2-амин (S39)



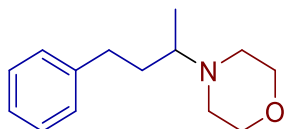
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 180°C. Выход по ЯМР 82%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток очистили методом препаративной флэш-хроматографии с использованием хроматографа InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН ($R_f=0.3$ в ДХМ). Выделено в виде бурого масла - 70% (72.5 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 6.59 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H, ArH), 3.75 (с., 3H, OCH_3), 3.48 (с., 1H, NCH), 2.10 – 1.69 (м., 12H, адамантил), 1.59 (м, выглядящий как д., $J = 12.9$ Гц, 2H, Адамантил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.8 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 141.7 ($\text{C}_{\text{Ar-N}}$), 115.1 (C_{Ar}), 114.7 (C_{Ar}), 57.9 (NCH), 56.0 (OCH_3), 37.9 (Адамантил), 37.6 (Адамантил), 31.7 (Адамантил), 31.6 (Адамантил), 27.6 (Адамантил), 27.5 (Адамантил).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[223]

4-(4-фенилбут-2-ил)-морфолин (S163)



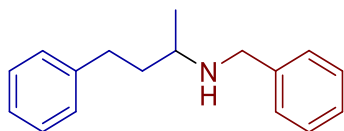
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 83%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток очистили колоночной хроматографией (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/1/0.1, R_f = 0.19). Получено в виде желтоватого масла – 71% (62 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 – 7.07 (м., 5H, ArH), 3.79 – 3.53 (м., 4H, CH_2O), 2.81 – 2.24 (м., 7H, Ph $\underline{\text{CH}_2}$, $\text{CH}_3\underline{\text{CHN}}$, CH_2N), 1.90 – 1.78 (м., 1H, $\text{CC}\underline{\text{HNC}}$), 1.65 – 1.42 (м., 1H, $\text{CC}\underline{\text{HNC}}$), 1.02 (д., J = 6.6 Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 67.4 (CH_2O), 58.5 (CHN), 48.7 (CH_2N), 35.2 ($\text{C}\underline{\text{CH}_2\text{C}}$), 32.9 (Ph $\underline{\text{CH}_2}$), 13.9 (CH_3).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.¹⁰

S36 *N*-бензил-4-фенилбутил-2-амин (S164)



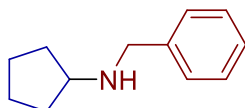
Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 140°C. Выход по ЯМР 84%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток очистили колоночной хроматографией (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/1/0.1, R_f = 0.17). Получено в виде желтоватого масла – 83% (79.7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.47 – 7.00 (м., 10H, ArH), 3.79 (м., 2H, NCH_2), 2.80 – 2.58 (м., 3H, Ph $\underline{\text{CH}_2\text{C}}$, $\text{N}\underline{\text{CHCH}_3}$), 2.51 (с., 1H, NH), 1.88 – 1.77 (м., 1H, $\text{CC}\underline{\text{HNC}}$), 1.74 – 1.60 (м., 1H, $\text{CC}\underline{\text{HNC}}$), 1.16 (д., J = 6.3 Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142.6 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 128.5 (C_{Ar}), 128.46 (C_{Ar}), 128.45 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 52.1 (C-N), 51.4 (C-N), 38.8 ($\text{C}\underline{\text{CH}_2\text{C}}$), 32.4 (Ph $\underline{\text{CH}_2\text{C}}$), 20.5 ($\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[207]

N-бензилциклопентиламин (S165)



Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 140°C. Выход по ЯМР 72%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротаторном испарителе, и остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 20/1/1, R_f = 0.33). Получено в виде желтоватого масла – 65%

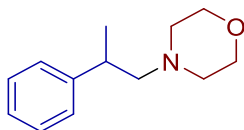
(49.5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38 – 7.30 (м., 4H, ArH), 7.30 – 7.23 (м., 1H, ArH), 3.79 (с., 2H, PhCH₂N), 3.14 (квинт., $J = 6.7$ Гц, 1H, NCH), 1.93 – 1.81 (м., 2H, Циклопентил), 1.78 – 1.65 (м., 2H, Циклопентил), 1.62 – 1.48 (м., 2H, Циклопентил), 1.46 – 1.34 (м., 3H, NH, Циклопентил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}$), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 59.2 (NCH), 52.9 (PhCH₂N), 33.3 (Циклопентил), 24.2 (Циклопентил).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[292]

4-(2-фенилпропил)морфолин (S166)



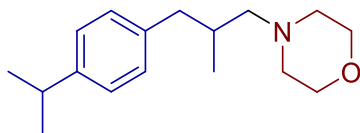
Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 71%. Очистка: реакцию смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на роторном испарителе, и остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 10/1/0.1, $R_f = 0.13$). Получено в виде желтоватого масла – 63% (50.9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 – 7.16 (м., 5H, ArH), 3.74 – 3.63 (м., 4H, OCH₂CH₂N), 3.03 – 2.87 (м., 1H, CHCH₃), 2.59 – 2.44 (м., 4H, OCH₂CH₂N), 2.44 – 2.32 (м., 2H, NCH₂CH), 1.29 (д., $J = 6.6$ Гц, 3H, CHCH₃).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}$), 128.4 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 67.2 (OCH₂CH₂N), 66.7 (NCH₂CH), 54.1 (OCH₂CH₂N), 37.2 (CHCH₃), 20.0 (CHCH₃).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[84]

4-(3-(4-изопропилфенил)-2-метилпропил)морфолин (S167)



Реакцию проводили на 0.4 ммоль. Выход по ЯМР 71%. Очистка: реакцию смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на роторном испарителе, и остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/1/0.1, $R_f = 0.27$). Получено в виде желтоватого масла – 66% (69 мг).

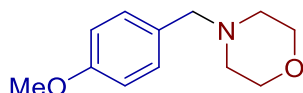
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.14 (д., $J = 7.7$ Гц, 2H, ArH), 7.08 (д., $J = 7.7$ Гц, 2H, ArH), 3.73 (т., $J = 4.3$ Гц, 4H, OCH₂CH₂N), 2.95 – 2.83 (м., 1H, CH(CH₃)₂), 2.82 – 2.74 (м., 1H, CHCH₂), 2.43

(ушир. с., 4H, OCH₂CH₂N), 2.35 – 2.19 (м., 2H, CHCH₂), 2.18 – 2.10 (м., 1H, CHCH₂), 2.05 – 1.88 (м., 1H, CHCH₃), 1.25 (д., $J = 6.9$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂), 0.87 (д., $J = 6.5$ Гц, 3H, CHCH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 146.3 (C_{Ar}-CH(CH₃)₂), 138.3 (C_{Ar}-CH₂), 129.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 67.2 (OCH₂CH₂N), 65.5 (NCH₂CH), 54.1 (OCH₂CH₂N), 40.9 (PhCH₂), 33.8 (CH), 32.1 (CH), 24.2 (CH(CH₃)₂), 18.2 (CHCH₃).

HRMS: рассчитано для C₁₇H₂₈NO⁺ [M+H]⁺ 262.2165, найдено 262.2165.

4-(4-метоксибензил)морфолин (S43)



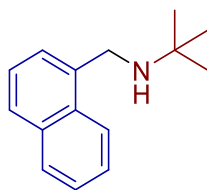
Реакцию проводили на 0.4 ммоль с использованием 0.0625 мольн.% [(Cymene)OsI₂]₂ (0.29 мг, 0.25 мкмоль) в качестве катализатора. Выход по ЯМР 80%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротонном испарителе, и остаток был очищен методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин 4/1/0.05 (R_f = 0.13). Выделено в виде желтого масла - 75% (65.5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.23 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H, ArH), 6.85 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H, ArH), 3.79 (с., 3H, OCH₃), 3.70 (т., $J = 4.7$ Гц, 4H, OCH₂CH₂N), 3.43 (с., 2H, PhCH₂N), 2.45 – 2.39 (м., 4H, OCH₂CH₂N).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 158.9 (C_{Ar}-O), 130.5 (C_{Ar}-C), 129.8 (C_{Ar}), 113.7 (C_{Ar}), 67.1 (OCH₂CH₂N), 63.0 (PhCH₂N), 55.3 (OCH₃), 53.6 (OCH₂CH₂N).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[293]

2-метил-N-(нафтален-1-илметил)пропан-2-амин (S168)



Реакцию проводили на 0.4 ммоль при 160°C с использованием 5 экв. амина. Выход по ЯМР 63%. Очистка: реакционную смесь разбавили в 5 мл ДХМ, высушили над сульфатом натрия, растворитель удалили на ротонном испарителе, и остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 20/1/1, R_f = 0.41). Выделено в виде желтоватого масла – 51% (43.8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H, ArH), 7.87 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H, ArH), 7.78 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H, ArH), 7.62 – 7.37 (м., 4H, ArH), 4.20 (с., 2H, CH₂N), 1.30 (с., 9H, C(CH₃)₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 137.0 (C_{Ar}-CH₂), 134.0 (C_{Ar}-C), 132.0 (C_{Ar}-C), 128.8 (C_{Ar}), 127.7

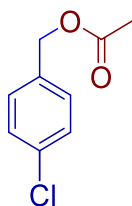
(C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 51.0 (C(CH₃)₃), 44.9 (CH₂N), 29.3 (C(CH₃)₃).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[294]

3.2.12. Родий-катализируемая реакция восстановительного этерифицирования

Общая методика реакции восстановительного этерифицирования. В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали на 10 мл поместили RhCl₃ (1 мольн.%), карбонильные соединения (100 мольн%), кислоту (500 мольн%), воду (500 мольн.%) и растворитель. Автоклав закрыли, три раза продули 10 бар СО, а затем заполнили 30 бар СО. Затем автоклав поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 44 часа автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл); растворитель удалили на ротаторном испарителе. Выход определяли по ЯМР, затем вещество выделяли колоночной хроматографией.

4-хлорбензилацетат (S169)



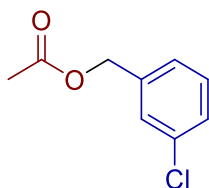
По общей методике с использованием RhCl₃ (1.56 мг, 0.87 мольн%, 6.5 мкмоль), 4-хлорбензальдегида (105.5 мг, 100 мольн%, 0.75 ммоль), уксусной кислоты (215 мкл, 500 мольн%, 3.75 ммоль) и воды (68 мкл, 500 мольн%, 3.75 ммоль) в 0.255 мл толуола. 70% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; R_f=0.46), получено 64.6 мг (47%) продукта в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28 (два накладываются д. J = 8.2 Гц, выглядящие как дд., 4H), 5.04 (с., 2H), 2.07 (с., 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170.8, 134.6, 134.2, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 65.5, 21.0.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[295]

3-Хлорбензилацетат (S170)



По общей методике с использованием RhCl₃ (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 3-хлорбензальдегида (70.3 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), уксусной кислоты (143 мкл, 500 мольн%,

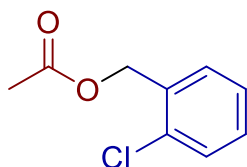
2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 72% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.56$), получено 59.1 мг (64 %) продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.35 (с., 1H), 7.30 – 7.29 (м., 2H), 7.26 – 7.22 (м., 1H), 5.07 (с., 2H), 2.12 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.8, 138.1, 134.6, 130.0, 128.5, 128.3, 126.3, 65.5, 21.0.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[296]

2-Хлорбензилацетат (S28)



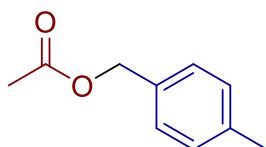
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 2-хлорбензальдегида (70.3 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), уксусной кислоты (143 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 57 % выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.53$), получено 39.7 мг (43 %) продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41 – 7.36 (м., 2H), 7.26 – 7.24 (м., 2H), 5.20 (с., 2H), 2.12 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.8, 133.8, 133.7, 130.0, 129.7, 129.6, 127.0, 63.8, 21.0.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[295]

4-метилбензилацетат (S171)



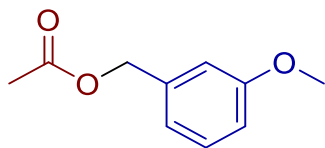
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 4-метилбензальдегида (60.0 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), уксусной кислоты (143 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 70% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.56$), получено 57.4 мг (68 %) продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.24 (м., выглядящий как д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.16 (м., выглядящий как д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 5.05 (с., 2H), 2.34 (с., 3H), 2.07 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.1, 138.2, 133.0, 129.4 (2C), 128.6 (2C), 66.4, 21.3, 21.2

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[295]

3-метоксибензил ацетат (S172)



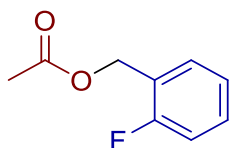
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 3-метоксибензальдегида (68.0 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), уксусной кислоты (143 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 72% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.62$), получено 46.0 мг (51 %) продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27 (т., $J=7.9$ Гц, 1H), 6.94 – 6.84 (м., 3H), 5.08 (с., 2H), 3.81 (с., 3H), 2.11 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.0, 159.8, 137.5, 129.7, 120.5, 113.8 (2C), 66.3, 55.4, 21.1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[297]

2-фторбензилацетат (S29)



По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 2-фторбензальдегида (62.0 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), уксусной кислоты (143 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 60 % выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.48$), получено 37.0 мг (44 %) продукта в виде желтого масла.

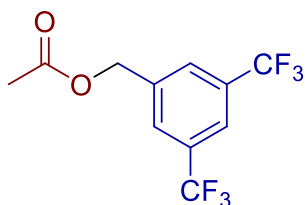
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (т., $J=7.4$ Гц, 1H), 7.32 (дд., $J_1=13.5$ Гц, $J_2=6.5$ Гц, 1H), 7.14 (т., $J=7.5$ Гц, 1H), 7.07 (т., $J=9.1$ Гц, 1H), 5.17 (с., 2H), 2.10 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.9, 161.1 (д., $J=247.9$ Гц), 130.8 (д., $J=3.9$ Гц), 130.4 (д., $J=8.1$ Гц), 124.3 (д., $J=3.7$ Гц), 123.2 (д., $J=14.4$ Гц), 115.6 (д., $J=21.2$ Гц), 60.32 (д., $J=5.0$ Гц), 21.01.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -118.02.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[10]

3,5-бис(трифторметил)бензилацетат (S36)



По общей методике с использованием RhCl_3 (1 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), 3,5-

бис(трифторметил)бензальдегида (67 мкл, 100 мольн%, 0.41 ммоль), уксусной кислоты (117 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) в 0.4 мл этилацетата. 55% выход по ЯМР. Продукт выделяли на препаративном жидкостном хроматографе InterChim PuriFlash в бинарной системе ДХМ-гексан (30% ДХМ 70 % гексан в течение 7 мин, затем градиент до 100% ДХМ в течение 10 мин и 100% ДХМ в течение 5 мин; Rf продукта составляет 0.4 в ДХМ). Получено 59 мг (51%) продукта в виде бесцветного масла.

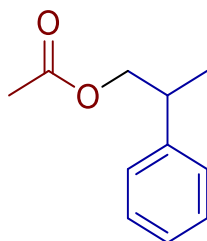
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.84 (с., 1H), 7.81 (с., 2H), 5.21 (с., 2H), 2.16 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.6, 138.6, 132.1 (кв., $J = 33.5$ Гц), 128.2, 123.3 (кв., $J = 272.9$ Гц), 122.3, 64.7, 21.0.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -62.91.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[10]

2-Фенилпропилацетат (S34)



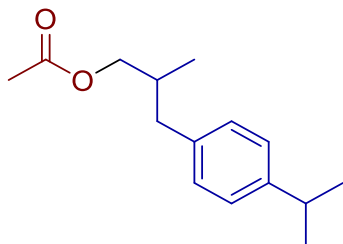
По общей методике с использованием RhCl_3 (1 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), 2-фенилпропаналя (50 мкл, 100 мольн%, 0.41 ммоль), уксусной кислоты (117 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) в 0.4 мл толуола. 85% выход по ЯМР. Продукт выделяли на препаративном жидкостном хроматографе InterChim PuriFlash в бинарной системе ДХМ-гексан (30% ДХМ 70 % гексан в течение 7 мин, затем градиент до 100% ДХМ в течение 10 мин и 100% ДХМ в течение 5 мин; Rf продукта составляет 0.4 в ДХМ). Получено 50 мг (69%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 (т., $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.29 – 7.18 (м., 3H), 4.24 – 4.10 (м., 1H), 3.10 (м., 1H), 2.02 (с., 3H), 1.31 (д., $J = 7.0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.2, 143.3, 128.6, 127.4, 126.8, 69.5, 39.0, 21.1, 18.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [298]

3-(4-изопропилфенил)-2-метилпропилацетат (S173)

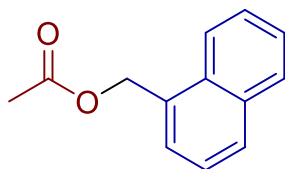


По общей методике с использованием RhCl_3 (1 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), 3-(4-изопропилфенил)-2-метилпропаналя (82 мкл, 100 мольн%, 0.41 ммоль), уксусной кислоты (117 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) в 0.4 мл толуола. 75% выход по ЯМР. Продукт выделяли на препаративном жидкостном хроматографе InterChim PuriFlash в бинарной системе ДХМ-гексан (30% ДХМ 70 % гексан в течение 7 мин, затем градиент до 100% ДХМ в течение 10 мин и 100% ДХМ в течение 5 мин; R_f продукта составляет 0.6 в ДХМ). Получено 71 мг (74%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.08 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.01 – 3.84 (м., 2H), 2.89 (септ., $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.69 (дд., $J = 13.6, 6.5$ Гц, 1H), 2.44 (дд., $J = 13.6, 7.8$ Гц, 1H), 2.10 (септ., $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.06 (с., 3H), 1.25 (д., $J = 7.0$ Гц, 6H), 0.94 (д., $J = 6.8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.4, 146.6, 137.3, 129.1, 126.4, 68.9, 39.5, 34.6, 33.8, 24.2, 21.1, 16.9.

Нафталин-1-илметилацетат (S174)



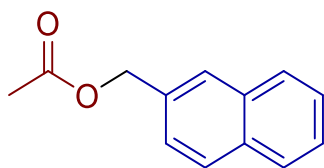
По общей методике с использованием RhCl_3 (1 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), 1-нафталальдегида (55 мкл, 100 мольн%, 0.41 ммоль), уксусной кислоты (117 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) в 0.4 мл толуола. 66% выход по ЯМР. Продукт выделяли на препаративном жидкостном хроматографе InterChim PuriFlash в бинарной системе ДХМ-гексан (30% ДХМ 70 % гексан в течение 7 мин, затем градиент до 100% ДХМ в течение 10 мин и 100% ДХМ в течение 5 мин; R_f продукта составляет 0.4 в ДХМ). Получено 49 мг (60%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.92 – 7.85 (м., 2H), 7.61 – 7.51 (м., 3H), 7.47 (дд., $J = 8.2, 7.0$ Гц, 1H), 5.59 (с., 2H), 2.13 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.1, 133.8, 131.7, 131.5, 129.4, 128.8, 127.6, 126.7, 126.1, 125.4, 123.6, 64.7, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[10]

(Нафталин-2-ил)метилацетат (S175)



По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 2-

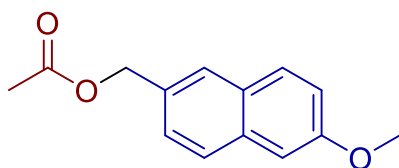
нафталальдегида (78.1 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), уксусной кислоты (143 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола, автоклав закрыли, три раза продули 10 бар CO, а затем заполнили 30 бар CO. 78% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.47$), получено 61.1 мг (61 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 7.87-7.84 (м., 4H), 7.52-7.46 (м., 3H), 5.29 (с., 2H), 2.15 (с., 3H)

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.6, 133.4, 133.3, 133.2, 128.5, 128.1, 127.8, 127.5, 126.4, 126.4, 126.0, 66.5, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[299]

(6-метоксинафталин-2-ил)метилацетат (S176)

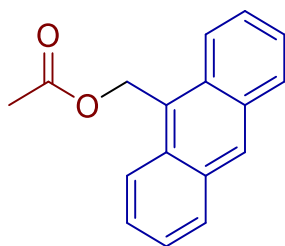


По общей методике с использованием RhCl_3 (1.0 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), 6-метокси-2-нафталальдегида (78.9 мг, 100 мольн%, 0.4 ммоль), уксусной кислоты (116 мкл, 500 мольн%, 2.0 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.0 ммоль) в 0.4 мл толуола. 30% выход по ЯМР. Также было обнаружено 30% исходного альдегида и 8% 2-метил-6-метоксинафталина.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.78 – 7.71 (м., 3H), 7.44 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.25 – 7.09 (м., 2H), 5.24 (с., 2H), 3.93 (с., 3H), 2.13 (с., 3H).

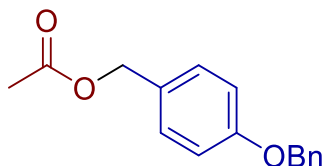
ЯМР спектр соответствует литературным данным.[300]

Антрацен-9-илметилацетат (S177)



По общей методике с использованием RhCl_3 (1.0 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), антраценкарбоксальдегида (83.7 мг, 100 мольн%, 0.4 ммоль), уксусной кислоты (116 мкл, 500 мольн%, 2.0 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.0 ммоль) в 0.4 мл толуола. Продукт не был обнаружен в реакционной смеси.

4-(бензилокси)бензилацетат (S178)

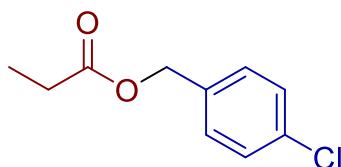


По общей методике с использованием RhCl_3 (1 мг, 1 мольн%, 4.1 мкмоль), 4-бензилоксибензальдегида (86.5 мг, 100 мольн%, 0.41 ммоль), уксусной кислоты (117 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) и воды (37 мкл, 500 мольн%, 2.04 ммоль) в 0.4 мл толуола. 44% выход по ЯМР. Было обнаружено 30% исходного альдегида.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.49 – 7.26 (м., 7H), 6.98 (д., $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.08 (с., 2H), 5.05 (с., 2H), 2.09 (с., 3H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным. [301]

4-хлорбензил пропионат (S179)



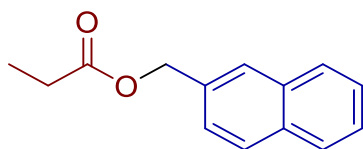
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 4-хлорбензальдегида (70.3 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), пропионовой кислоты (187 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 65% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.80$), получено 51.7 мг (52%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (м., 4H), 5.08 (с., 2H), 2.38 (кв., $J_1 = 7.5$ Гц, 2H), 1.16 (т., $J_1 = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.3, 134.7, 134.2, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 65.4, 27.7, 9.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[215]

Нафтален-2-илметилпропионат (S32)



По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 2-нафталяльдегида (78.1 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), пропионовой кислоты (187 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 52% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.52$), получено 43.3 мг (40%) продукта в виде желтоватого масла.

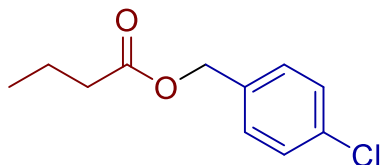
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.87 – 7.80 (м., 4H), 7.52 – 7.47 (м., 3H), 5.31 (с., 2H), 2.44 (кв., J

= 7.6 Гц, 2H), 1.21 (т., J = 7.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ 174.4, 133.6, 133.3, 133.2, 128.4, 128.1, 127.8, 127.4, 126.4, 126.3, 126.0, 66.4, 27.7, 9.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[302]

4-хлорбензилбутират (S180)



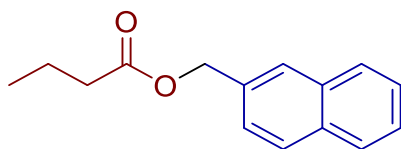
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 4-хлорбензальдегида (70.3 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), масляной кислоты (230 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 72% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.72$), получено 74.4 мг (70%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (м., 4H), 5.07 (с., 2H), 2.33 (т., J=7.4 Гц, 2H), 1.72-1.61 (м., 2H), 0.94 (т., J=7.4, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 173.5, 134.8, 134.1, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 65.3, 36.2, 18.5, 13.8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[303]

Нафталин-2-илметил бутират (S181)



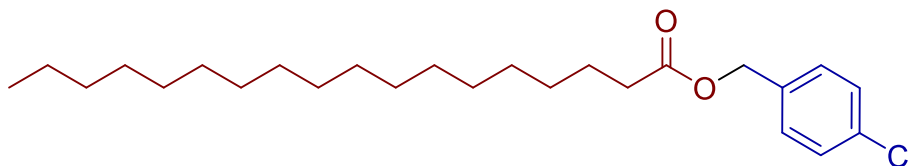
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 2-нафталальдегида (78.1 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), масляной кислоты (230 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 60% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.62$), получено 55.9 мг (49%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.89-7.81 (м., 4H), 7.54-7.44 (м., 3H), 5.29 (с., 2H), 2.38 (т., J = 7.4 Гц, 2H), 1.76-1.64 (м., 2H), 0.96 (т., J = 7.4 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 173.6, 133.6, 133.3, 133.2, 128.5, 128.1, 127.8, 127.4, 126.4, 126.3, 126.0, 66.3, 36.3, 18.6, 13.8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[304]

4-хлорбензилстеарат (S182)



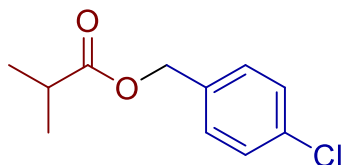
По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 4-хлорбензальдегида (70.3 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), стеариновой кислоты (711.2 мг, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 3 мл толуола. 30% выход по ЯМР. Продукт выделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 10:1; $R_f=0,62$), получено 33.7 мг (16%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (м., 4H), 5.07 (с., 2H), 2.34 (т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.65-1.61 (м., 2H), 1.25 (с., 28H), 0.88 (т., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 173.8, 134.8, 134.2, 129.7 (2C), 128.9 (2C), 65.4, 34.4, 32.1, 29.8 (5C), 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 25.1, 22.9, 14.3.

HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{ClO}_2\text{Na}^+$): 431.2687, Найдено: 431.2689.

4-хлорбензилизобутират (S183)



По общей методике с использованием RhCl_3 (1.04 мг, 0.87 мольн%, 4.3 мкмоль), 4-хлорбензальдегида (70.3 мг, 100 мольн%, 0.5 ммоль), изомасляной кислоты (227 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) и воды (45 мкл, 500 мольн%, 2.5 ммоль) в 0.17 мл толуола. 58% выход по ЯМР.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35 – 7.27 (м., 4H), 5.06 (с., 2H), 2.59 (септ., $J = 7.0$ Гц, 1H), 1.17 (д., $J = 7.0$ Гц, 6H).

3.2.13. Родий-катализируемое восстановительное амидирование карбонильных соединений

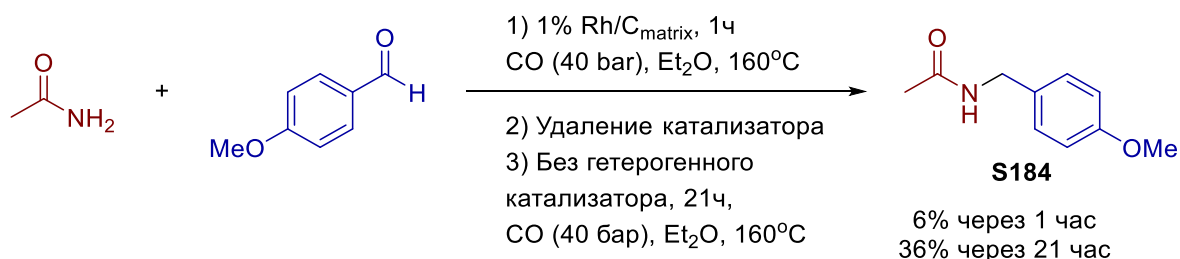
Общая методика восстановительного амидирования

Родий на углеродной матрице (1 мольный %), предварительно высушенный в вакууме масляного насоса, амид (1 экв.), альдегид (1 экв) поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава на 10 мл, добавили диэтиловый эфир (концентрация альдегида 0.5 М) и якорь магнитной мешалки, автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар CO , затем заполнили 40 бар CO . Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 150 или 160 °С. Через 22 часа нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл), для удаления катализатора смесь

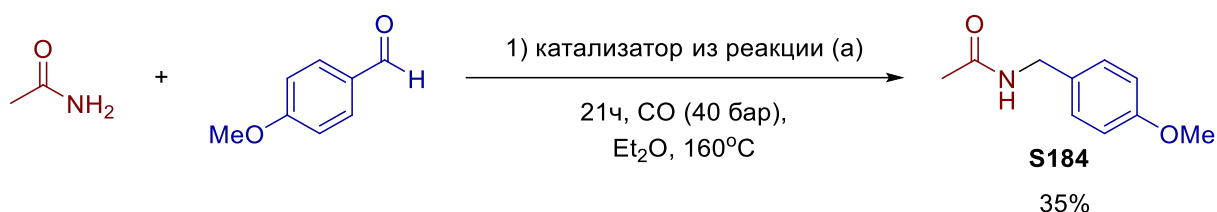
центрифугировали, растворитель удалили на роторном испарителе. Выход определяли по ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта.

Исследование вымывания катализатора

а) Реакция после извлечения катализатора



б) Реакция с использованием извлеченного катализатора

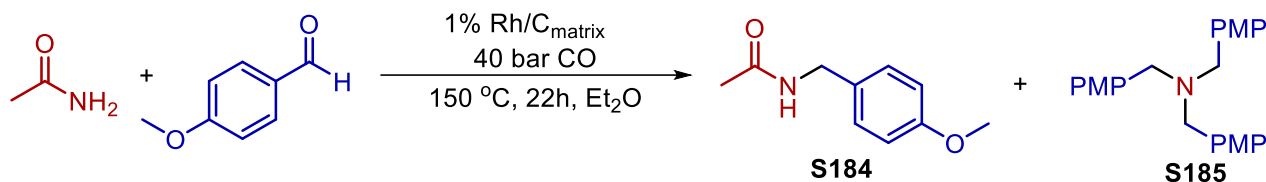


Родий на углеродной матрице (1 мольный %, 21 мг, 10 мкмоль), предварительно высушенный в вакууме масляного насоса и завернутый в конвертик из фильтровальной бумаги, ацетамид (1 экв., 59 мг, 1 ммоль), 4-метилбензальдегид (1 экв., 121 мкл, 1 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш внутри автоклава на 10 мл, добавили 2 мл диэтилового эфира, автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 40 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 1 час нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Конвертик с катализатором удалили, 0.1 мкл реакционной смеси взяли на анализ. Выход продукта составил 6% (по ЯМР). Цвет реакционной смеси был темно-красный, что указывает на образование родиевых комплексов. Автоклав без конвертика с катализатором закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 40 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 21 час нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл), для удаления катализатора смесь центрифугировали, растворитель удалили на роторном испарителе. 35% выход по ЯМР.

Пакетик катализатора перенесли в другой автоклав, содержащий ацетамид (1 экв., 59 мг, 1 ммоль) и 4-метилбензальдегид (1 экв., 121 мкл, 1 ммоль) в 2 мл диэтилового эфира. Автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 40 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 21 час нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли

дихлорметаном (2x1мл), для удаления катализатора смесь центрифугировали, растворитель удалили на роторном испарителе. Выход 35% по ЯМР.

Повторное использование катализатор



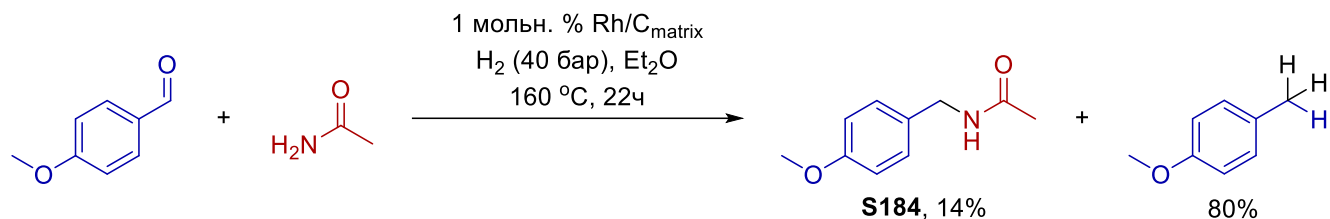
№	№ цикла	Конверсия альдегида	Выход S184 , %	Выход S185 , %
1	1	>99	82	<1
2	2	>99	28	26
3	3	90%	25	<1

Rh на углеродной матрице (5% по массе, 7 мг, 3.4 мкмоль, 1 мольн%), ацетамид (57 мг, 1 ммоль) и 4-метоксибензальдегид (41 мкл, 0.34 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объёмом 10 мл. Добавили 0.2 мл диэтилового эфира, герметично закрыли автоклав, трижды продували СО под давлением 3 бар и заполнили СО под давлением 40 бар. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Провели анализ состава смеси по ГХ.

К реакционной смеси добавляли второй эквивалент 4-метоксибензальдегида (41 мкл, 0.34 ммоль) в 0.2 мл диэтилового эфира. Автоклав герметизировали трижды продували СО под давлением 3 бар и заполнили СО под давлением 40 бар. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Провели анализ состава смеси по ГХ.

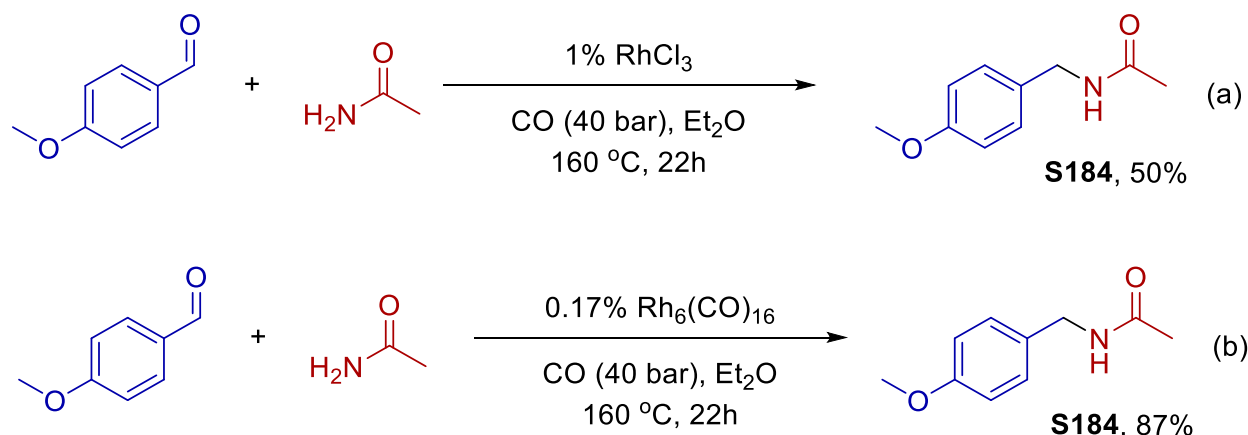
К реакционной смеси добавили третий эквивалент 4-метоксибензальдегида (41 мкл, 0.34 ммоль) в 0.2 мл диэтилового эфира. Автоклав герметизировали, трижды продули СО₂ под давлением 3 бар, а затем загружали СО₂ под давлением 40 бар. Автоклав герметизировали трижды продували СО под давлением 3 бар и заполнили СО под давлением 40 бар. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Провели анализ состава смеси по ГХ.

Использование водорода вместо монооксида углерода



Rh на углеродной матрице (7 мг, 3.4 мкмоль, 1 мольн %), ацетамид (20 мг, 0.34 ммоль) и 4-метоксибензальдегид (41 мкл, 0.34 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл диэтилового эфира, автоклав герметично закрыли, трижды продули H₂ под давлением 3 бар и затем заполнили H₂ под давлением 40 бар. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °C. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, автоклав промыли CH₂Cl₂; для удаления катализатора реакционную смесь центрифугировали; объединенные растворители удаляли при пониженном давлении. Смесь анализировали по ЯМР: 14% целевого амида (**S184**) и 80% 1-метокси-4-метилбензола.

Использование гомогенных катализаторов вместо Rh/C_{matrix}

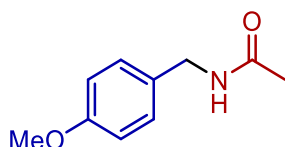


RhCl₃

RhCl₃ (2 мг, 10 мкмоль, 1 мольн.%) ацетамид (59.1 мг, 1 ммоль) и 4-метоксибензальдегид (122 мкл, 1 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 2 мл диэтилового эфира, автоклав герметично закрыли, трижды продули CO под давлением 3 бар и затем заполнили CO под давлением 40 бар. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °C. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, автоклав промыли CH₂Cl₂; для удаления катализатора реакционную смесь центрифугировали; объединенные растворители удаляли при пониженном давлении. Смесь анализировали по ЯМР: 50% целевого амида (**S184**).

Rh₆CO₁₆

Rh₆(CO)₁₆ (2 мг, 10 мкмоль, 1 мольн.%) ацетамид (11.8 мг, 0.2 ммоль) и 4-метоксибензальдегид (24 мкл, 0.2 ммоль) загрузили в стеклянный флакон в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.4 мл диэтилового эфира, автоклав герметично закрыли, трижды продули СО под давлением 3 бар и затем заполнили СО под давлением 40 бар. Реактор поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, автоклав промыли CH₂Cl₂; для удаления катализатора реакционную смесь центрифугировали; объединенные растворители удаляли при пониженном давлении. Смесь анализировали по ЯМР: 87% целевого амида (**S184**).

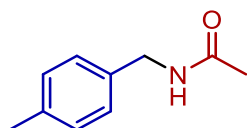
***N*-(4-метоксибензил)ацетамид (**S184**)**

Реакцию проводили на 0.34 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 93%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); R_f=0.13) получено 51мг (84%) продукта в виде белых кристаллов. Температура плавления 89-91°C (Лит. T_{пл} 90-93°C).[109]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.16 (д., J = 8.4 Гц, 2H), 6.82 (д., J = 8.4 Гц, 2H), 6.45-6.10 (ушир. с., 1H), 4.28 (д., J = 5.6 Гц, 2H), 3.75 (с., 3H), 1.94 (с., 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170.07, 158.94, 130.45, 129.17, 114.03, 55.30, 43.12, 23.18.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

***N*-(4-метилбензил)ацетамид (**S186**)**

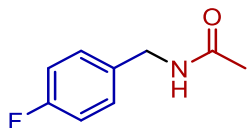
Реакцию проводили на 0.6 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 86%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин (5:1:0.1); R_f=0.21) получено 71 мг (72%) продукта в виде белых кристаллов. Температура плавления 105-107°C (Лит. T_{пл} 105-107°C).[109]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.12 (с., 4H), 6.55-6.16 (ушир. с., 1H), 4.30 (д., J = 5.6 Гц, 2H), 2.31 (с., 3H), 1.94 (с., 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170.11, 137.11, 135.32, 129.31, 127.82, 43.42, 23.17, 21.11.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

***N*-(4-фторбензил)ацетамид (S187)**



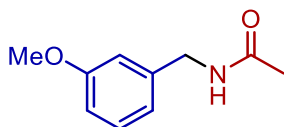
Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 150°C, выход по ЯМР 82%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (2:1); $R_f=0.26$) получено 40 мг (71%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 97-99°C (Лит. $T_{пл}$ 96-98°C).[108]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21 (дд., $J = 8.3, 5.5$ Гц, 2H), 6.98 (дд, выглядящий как т., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.22-5.95 (ушир. с., 1H), 4.34 (д., $J = 5.8$ Гц, 2H), 1.97 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 163.46, 161.01, 134.20, 129.56 (д., $J = 8.1$ Гц), 115.59 (д., $J = 21.5$ Гц), 43.04, 23.31.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [108]

***N*-(3-метоксибензил)ацетамид (S188)**



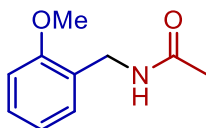
Реакцию проводили на 0.34 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 80%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (2:1); $R_f=0.26$) получено 43 мг (76%) продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30 – 7.14 (м., 2H), 6.88 – 6.73 (м., 2H), 6.32-6.01 (ушир. с., 1H), 4.35 (д., $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.77 (с., 3H), 1.98 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.13, 159.88, 139.93, 129.77, 120.07, 113.47, 112.89, 55.28, 43.69, 23.25.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[109]

***N*-(2-метоксибензил)ацетамид (S189)**



Реакцию проводили на 0.49 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 51%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.26$) получено 33 мг (38%)

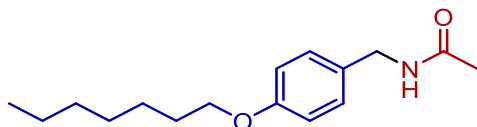
продукта в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.23 (м., 2H), 6.94-6.84 (м., 2H), 6.13-5.91 (ушир. с., 1H), 4.42 (д., $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.85 (с., 3H), 1.97 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169.80, 157.62, 129.92, 128.98, 126.35, 120.79, 110.37, 55.42, 39.53, 23.49.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

N-(4-(гептилокси)бензил)ацетамид (S190)

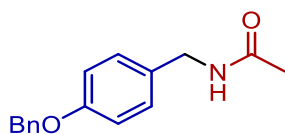


Реакцию проводили на 0.29 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 76%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.18$) получено 57 мг (74%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 93-95°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.16 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.82 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.17-5.95 (ушир. с., 1H), 4.30 (д., $J = 5.0$ Гц, 2H), 3.91 (т., $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.96 (с., 3H), 1.75 (квинт., $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.45 – 1.38 (м., 2H), 1.39 – 1.22 (м., 6H), 0.88 (т., $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.00, 158.63, 130.18, 129.23, 114.68, 68.12, 43.28, 31.85, 29.32, 29.14, 26.07, 23.30, 22.68, 14.17.

N-(4-(бензилокси)бензил)ацетамид (S191)



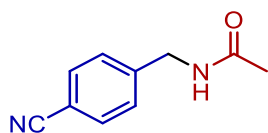
Реакцию проводили на 0.7 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 72%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин (5:1:0.1); $R_f=0.25$) получено 127 мг (71%) продукта в виде белых кристаллов. Температура плавления 144-146°C (Лит. $T_{пл}$ 146-148°C).[109]

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.46 – 7.28 (м., 5H), 7.20 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.93 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 5.95-5.73 (ушир. с., 1H), 5.05 (с., 2H), 4.35 (д., $J = 5.5$ Гц, 2H), 1.99 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169.85, 158.21, 136.89, 130.64, 129.25, 128.61, 128.01, 127.45, 115.05, 70.03, 43.22, 23.29.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

N-(4-цианобензил)ацетамид (S192)



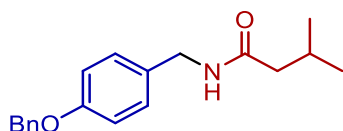
Реакцию проводили на 0.73 ммоль при 160°C в течение 44 часов с использованием 2 мольных % родия, выход по ЯМР 49%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: этилацетат/метанол (10:1); $R_f=0.46$) получено 52 мг (41%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 142-144°C

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.60 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.37 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.30-6.03 (ушир. с., 1H), 4.47 (д., $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.04 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.47, 144.12, 132.46, 128.20, 118.83, 111.07, 43.13, 23.20.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[106]

N-(4-(бензилокси)бензил)-3-метилбутанамид (S193)

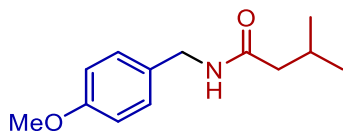


Реакцию проводили на 0.34 ммоль при 160°C в течение 44 часов, выход по ЯМР 88%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.44$) получено 80 мг (79%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 104-106°C

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43-7.31 (м., 5H), 7.19 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.92 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.08-5.87 (ушир. с., 1H), 4.34 (д., $J = 5.6$ Гц, 2H), 2.18-2.08 (м., 1H), 2.04 (д., $J = 7.1$ Гц, 2H), 0.95 (д., $J = 6.5$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.39, 158.16, 136.94, 130.96, 129.21, 128.65, 128.04, 127.49, 115.03, 70.04, 46.10, 42.99, 26.22, 22.57.

N-(4-(метилокси)бензил)-3-метилбутанамид (S194)



Реакцию проводили на 0.19 ммоль при 160°C в течение 44 часов, выход по ЯМР 87%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.54$) получено 34 мг (80%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 86-88°C (Лит. $T_{пл}$ 88-90°C).[109]

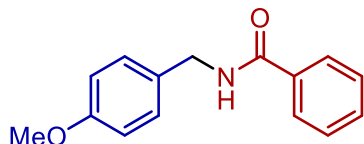
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.18 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.83 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 5.97-5.73 (ушир. с., 1H), 4.34 (д., $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.77 (с., 3H), 2.14 – 2.07 (м., 1H), 2.03 (д., $J = 7.0$ Гц, 2H), 0.93 (д.,

$J = 6.4$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.38, 159.00, 130.65, 129.24, 114.09, 55.36, 46.18, 43.04, 26.26, 22.58.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

***N*-(4-метоксибензил)бензамид (S195)**



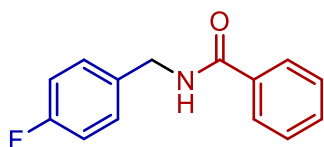
Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 85%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.50$) получено 55 мг (76%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 92-94°C (Лит. $T_{\text{пл}}$ 92-95°C).[109]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.78 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.49 (дд, выглядящий как т., $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.40 (дд, выглядящий как т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.27 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.87 (д., $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.61-6.44 (ушир. с., 1H), 4.56 (д., $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.39, 159.16, 134.51, 131.57, 130.37, 129.38, 128.64, 127.06, 114.21, 55.41, 43.70.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

***N*-(4-фторбензил)бензамид (S196)**

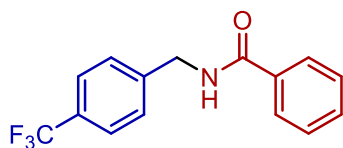


Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C, выход по ЯМР 78%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.59$) получено 39 мг (70%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 111-113°C (Лит. $T_{\text{пл}}$ 110-112°C). [305]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.78 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.51-7.47 (м., 1H), 7.42-7.38 (м., 2H), 7.30-7.27 (м., 2H), 7.02-6.98 (м., 2H), 6.87-6.52 (ушир. с., 1H), 4.56 (д., $J = 5.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.5, 162.3 (д., $J = 245.6$ Гц), 134.3, 134.2 (д., $J = 2.8$ Гц), 131.7, 129.6 (д., $J = 8.1$ Гц), 128.7, 127.1, 115.6 (д., $J = 21.4$ Гц), 43.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [305]

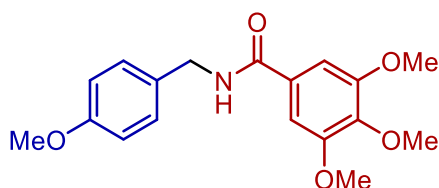
***N*-(4-(трифторметил)бензил)бензамид (S197)**

Реакцию проводили на 0.17 ммоль при 160°C в течение 44 часов с использованием 2 мольных % родия, выход по ЯМР 76%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.68$) получено 33 мг (69%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 138-140°C (Лит. $T_{пл}$ 140-141°C). [306]

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.79 (д., $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.57 (д., $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.53-7.40 (м., 5H), 6.86-6.70 (ушир. с., 1H), 4.67 (д., $J = 5.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 167.6, 142.5, 134.2, 132.0, 130.0 (д., $J = 32.6$ Гц), 128.9 128.2, 127.10, 125.9 (д., $J = 3.8$ Гц), 124.2 (кв., $J = 272.3$ Гц), 43.62.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [306]

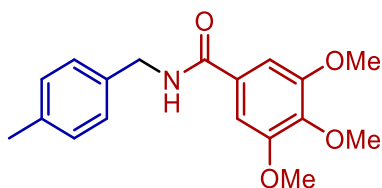
***3,4,5*-триметокси-*N*-(4-метоксибензил)бензамид (S198)**

Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C в течение 44 часов, выход по ЯМР 83%. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/этилацетат (1:1); $R_f=0.30$) получено 49 мг (64%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 130-132°C.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.23 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.02 (с., 2H), 6.83 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.81-6.67 (ушир. с., 1H), 4.50 (д., $J = 5.5$ Гц, 2H), 3.84 (с., 3H), 3.81 (с., 6H), 3.76 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 167.06, 159.22, 153.28, 140.99, 130.36, 129.97, 129.45, 114.24, 104.46, 61.02, 56.42, 55.43, 43.83.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[307]

***3,4,5*-триметокси-*N*-(4-метилбензил)бензамид (S199)**

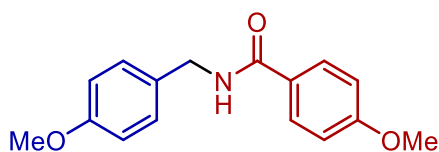
Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C в течение 44 часов, выход по ЯМР 85%. Остаток

очищали методом колоночной хроматографии, (элюент: гексан/хлористый метилен/изопропанол (10:2:1); $R_f=0.40$) получено 61 мг (79%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 145-147°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.25 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.17 (д., $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.01 (с., 2H), 6.39-6.27 (ушир. с., 1H), 4.59 (д., $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.88 (с., 6H), 3.87 (с., 3H), 2.35 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 153.32, 137.57, 135.26, 129.99, 129.59, 128.14, 104.48, 61.05, 56.47, 44.17, 21.26.

4-метокси-N-(4-метоксибензил)бензамид (S200)



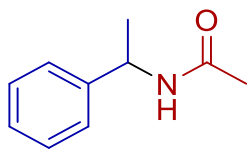
Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C, выход по ЯМР количественный. Продукт получен в виде белого твердого вещества. Температура плавления 128-129°C (Лит. $T_{\text{пл}}$ 132-134°C).[109]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.26 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.96 – 6.78 (м., 4H), 6.61-6.49 (ушир. с., 1H), 4.54 (д., $J = 5.5$ Гц, 2H), 3.83 (с., 3H), 3.79 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 166.93, 162.20, 159.05, 130.61, 129.31, 128.87, 126.75, 114.13, 113.76, 55.41 (д., $J = 9.0$ Гц), 43.57.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [109]

N-(1-фенилэтил)ацетамид (S201)

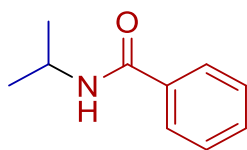


Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C в течение 44 часов с использованием 2 мольных % родия. Выход по ЯМР 23%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38 - 7.20 (м., 5 H), 6.02 (ушир. с., 1 H), 5.11 (dq, $J = 7.1$ Гц, $J = 7.1$ Гц, 1 H), 1.95 (с., 3 H), 1.47 (д., $J = 7.1$ Гц, 3 H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным.[308]

N-изопропилбензамид (S202)



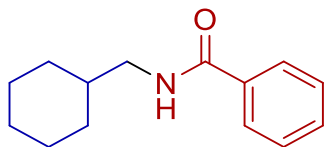
Реакцию проводили на 0.17 ммоль при 160°C в течение 44 часов с использованием 2 мольных

% родия. Выход по ЯМР 17%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.75 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.49-7.46 (м., 1H), 7.43-7.39 (м., 2H), 5.99 (bs, 1H), 4.32-4.24 (м., 1H), 1.26 (д., $J = 6.4$ Гц, 6H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным. [309]

N-(циклогексилметил)бензамид (S203)



Реакцию проводили на 0.24 ммоль при 160°C. Выход по ЯМР 41%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.80-7.75 (м., 2H), 7.52-7.47 (м., 1H), 7.43 (дд., $J = 8.3, 6.7$ Гц, 2H), 6.27 (с., 1H), 3.31 (т., $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.83-1.72 (м., 5H), 1.65-1.56 (м., 1H), 1.28-1.20 (м., 3H), 1.05-0.97 (м., 2H).

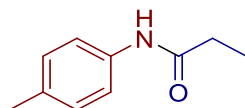
ЯМР спектр соответствует литературным данным. [310]

3.2.14. Прямой синтез амидов из нитроаренов и карбоновых кислот

Общая методика рутений-катализируемой восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами

В стеклянный вкладыш внутри титанового автоклава на 10 мл поместили $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.5 мольн.%), к нему прибавили нитроарен (1 экв.) и карбоновую кислоту (3.4 экв.) и ТГФ (300 мкл/ммоль). Автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 50 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 22 часа нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили хроматографически.

N-(*n*-толил)пропионамид S204



По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 89%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.51 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 36 мг (75%) продукта в виде белого твердого вещества.

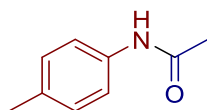
По общей методике на 7.29 ммоль в автоклаве на 100 мл, выход по ЯМР 87%. Продукт выделяли сублимацией в вакууме, получен 1 г (84%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.62 – 7.45 (ушир. с., 1H), 7.39 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.09 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.36 (кв., $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.30 (с., 3H), 1.22 (т., $J = 7.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172.3, 135.6, 133.8, 129.5, 120.1, 30.7, 20.9, 9.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[311]

N-(*n*-толил)ацетамид (S205)



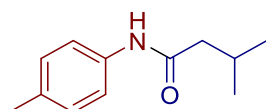
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.45 в 5:1 Гексан:EtOAc), получено 34 мг (78%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.68 – 7.47 (ушир. с., 1H), 7.37 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.10 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.30 (с., 3H), 2.14 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168.7, 135.5, 134.0, 129.5, 120.3, 24.5, 21.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[312]

3-метил-*N*-(*n*-толил)бутанамид (S206)



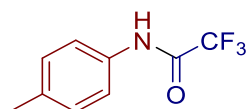
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 77%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.30 в 5:1 Гексан:EtOAc), получено 36 мг (64%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (д., накладывающийся на ушир. с., $J = 8.0$ Гц, 3H), 7.10 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.30 (с., 3H), 2.26 – 2.08 (м., 3H), 0.99 (д., $J = 5.5$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 171.0, 135.5, 133.9, 129.5, 120.2, 47.1, 26.4, 22.6, 21.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[313]

2,2,2-трифтор-*N*-(*n*-толил)ацетамид (S207)



По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.56 в 8:1 Гексан:EtOAc), получено 34 мг (57%) продукта в виде белого твердого вещества.

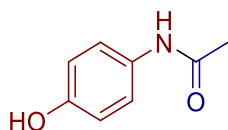
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.05 – 7.68 (ушир. с., 1H), 7.44 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.19 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.35 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 154.8 (кв., $J = 37.0$ Гц), 136.4, 132.6, 130.0, 120.6, 117.1 (кв., $J = 288.7$ Гц), 21.1.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -75.72.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[314]

***N*-(4-гидроксифенил)ацетамид (S208)**



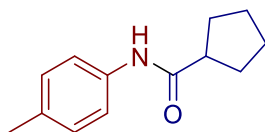
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 83%. По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.5 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 36 мг (82%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.74 – 9.60 (ушир. с., 1H), 9.23 – 9.09 (ушир. с., 1H), 7.34 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.67 (д., $J = 8.6$ Гц, 2H), 1.98 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 167.7, 153.2, 131.1, 120.9, 115.1, 23.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[315]

***N*-(*n*-толил)циклопентанкарбоксамид (S209)**



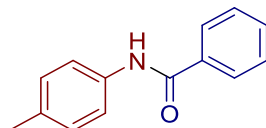
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.44 в 4:1 Гексан:EtOAc), получено 52 мг (88%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.34 – 7.23 (ушир. с., 1H), 7.10 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.66 (квинт., $J = 8.0$ Гц, 1H), 2.30 (с., 3H), 2.00 – 1.49 (м., 8H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.6, 135.8, 133.7, 129.5, 119.9, 46.9, 30.7, 26.1, 21.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[316]

***N*-(*n*-толил)бензамид (S210)**



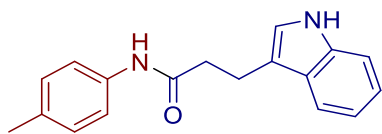
По общей методике на 0.3 ммоль, в течение 48 часов, выход по ЯМР 72%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.29 в 5:1 Гексан:EtOAc), получено 34 мг (55%) продукта в виде белого твердого вещества ($T_{\text{пл}}$ 159 – 160°C; лит. $T_{\text{пл}}$ 156°C[317]).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (ушир. с., 1H), 7.86 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.57 – 7.49 (м., 3H), 7.46 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.16 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.34 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 165.8, 135.5, 135.2, 134.4, 131.9, 129.7, 128.9, 127.1, 120.5, 21.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[317]

3-(1H-индол-3-ил)-N-(*n*-толил)пропанамид (S211)



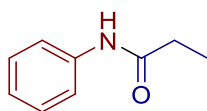
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.47 в 9:1 ДХМ:EtOAc), получено 74 мг (91%) продукта в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.11 – 7.92 (ушир. с., 1H), 7.63 (д., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.37 (д., $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.30 – 6.91 (м., 8H), 3.20 (т., $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.72 (т., $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.29 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 171.0, 136.5, 135.3, 134.0, 129.5, 127.2, 122.3, 122.1, 120.1, 119.6, 118.8, 114.9, 111.4, 38.5, 21.4, 21.0.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 279.1492; Найдено: 279.1493

N-фенилпропионамид (S212)



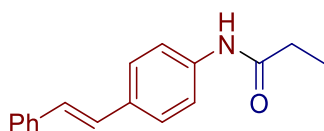
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.43 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 43 мг (99%) продукта в виде белого твердого вещества ($T_{\text{пл.}}$ 102 – 104°C; Лит. $T_{\text{пл}}$ 102.8 – 104.1°C[312]).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.95 – 7.69 (ушир. с., 1H), 7.53 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.29 (дд, выглядящий как т., $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.08 (т., $J = 7.4$ Гц, 1H), 2.37 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.22 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.7, 138.2, 129.0, 124.2, 120.1, 30.7, 9.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[312]

(E)-N-(*p*-стирилфенил)пропионамид (S213)

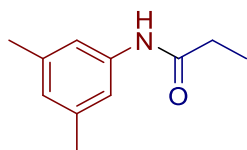


По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 90%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.47 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 60 мг (82%) продукта в виде белого твердого вещества ($T_{\text{пл.}}$ 218 – 220°C).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.57 – 7.44 (м., 5H), 7.35 (дд, выглядящий как т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.29 – 7.15 (м., 3H), 7.08 – 7.03 (м., 2H), 2.41 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.26 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172.0, 137.5, 133.5, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 126.5, 119.9,

31.0, 9.8.

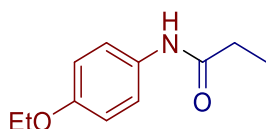
HRMS (ESI) Рассчитано для $[M+H]^+$ $C_{17}H_{18}NO$ 252.1383; Найдено: 252.1387***N*-(3,5-диметилфенил)пропионамид (S214)**

По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 70%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.48 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 33 мг (64%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.27 (ушир. с., 1H), 7.16 (с., 2H), 6.74 (с., 1H), 2.36 (кв., J = 7.6 Гц, 2H), 2.27 (с., 6H), 1.23 (т., J = 7.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 172.3, 138.7, 138.0, 126.0, 117.7, 30.8, 21.4, 9.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[318]

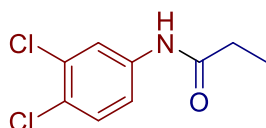
***N*-(*p*-этоксифенил)пропионамид (S215)**

По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 90%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.61 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 35 мг (62%) продукта в виде белого твердого вещества ($T_{пл}$ 120 – 121°C; лит. $T_{пл}$ 120°C[319]).

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 (д., J = 8.7 Гц, 2H), 7.35 – 7.25 (ушир. с., 1H), 6.82 (д., J = 8.7 Гц, 2H), 3.99 (кв., J = 7.0 Гц, 2H), 2.35 (кв., J = 7.6 Гц, 2H), 1.39 (т., J = 7.0 Гц, 3H), 1.22 (т., J = 7.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 172.1, 155.8, 131.1, 121.9, 114.8, 63.8, 30.7, 15.0, 9.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[320]

***N*-(3,4-дихлорфенил)пропионамид (S216)**

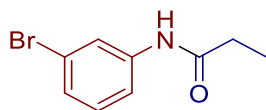
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 75%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.41 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 45 мг (71%) продукта в виде белого твердого вещества ($T_{пл}$ 86 – 87°C; лит. $T_{пл}$ 86 – 88°C[321]).

^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.81 – 7.68 (м., 2H), 7.36 – 7.27 (м., 2H), 2.39 (кв., J = 7.5 Гц, 2H), 1.22 (т., J = 7.5 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.7, 137.6, 132.8, 130.5, 127.4, 121.8, 119.3, 30.7, 9.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[322]

***N*-(*m*-бромфенил)пропионамид (S217)**



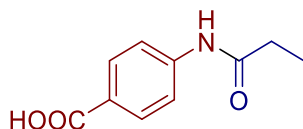
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 62%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.48 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 34 мг (51%) продукта в виде сероватого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.84 – 7.72 (м., 1H), 7.67 – 7.52 (ушир. с., 1H), 7.41 (д., J = 8.2 Гц, 1H), 7.24 – 7.08 (м., 2H), 2.39 (кв., J = 7.5 Гц, 2H), 1.22 (т., J = 7.5 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.6, 139.4, 130.3, 127.2, 123.0, 122.7, 118.5, 30.8, 9.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[313]

***n*-пропионамидбензойная кислота (S218)**



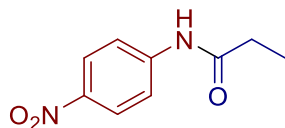
По общей методике на 0.3 ммоль, выход по ЯМР 80%. Остаток выделяли на препаративном жидкостном хроматографе InterChim PuriFlash (R_f 0.4 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 41 мг (72%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (с., 1H), 7.87 (д., J = 8.3 Гц, 2H), 7.70 (д., J = 8.3 Гц, 2H), 2.35 (кв., J = 7.5 Гц, 2H), 1.08 (т., J = 7.5 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.6, 167.0, 143.4, 130.4, 124.9, 118.3, 29.7, 9.6.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 194.0812; Найдено: 194.0812

***N*-(*p*-нитрофенил)пропионамид (S219)**

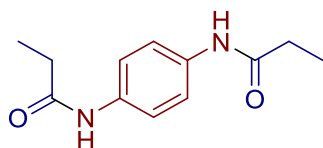


По общей методике на 0.3 ммоль с использованием 1.5 экв. пропионовой кислоты, выход по ЯМР 72%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.5 in 10:1 Гексан:EtOAc), получено 27 мг (62%) продукта в виде твердого желтого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (с., 1H), 8.18 (д., J = 9.3 Гц, 2H), 7.81 (д., J = 9.3 Гц, 2H), 2.38 (кв., J = 7.5 Гц, 2H), 1.07 (т., J = 7.5 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.3, 145.7, 142.1, 125.1, 118.7, 29.8, 9.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[323]

N,N'-(1,4-фенилен)дипропионамид (S220)

По общей методике на 0.3 ммоль с использованием 10 экв. пропионовой кислоты, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (R_f 0.20 в 9:1 ДХМ:MeOH), получено 64 мг (99%) продукта в виде серого твердого вещества ($T_{пл.} > 300^\circ\text{C}$).

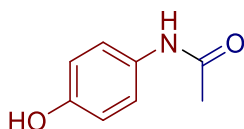
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.76 (с., 2H), 7.48 (с., 4H), 2.28 (кв., $J = 7.6$ Гц, 4H), 1.07 (т., $J = 7.6$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 171.6, 134.6, 119.4, 29.4, 9.7.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 221.1285; Найдено: 221.1287

Общая методика рутений-катализируемой восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами

В стеклянный вкладыш внутри титанового автоклава на 10 мл поместили указанную загрузку $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$, к нему прибавили нитроарен (1 экв.), карбоновую кислоту (указанное количество) и ТГФ (1200 мкл/ммоль нитроарена). Автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар конвертерного газа, затем заполнили 30 бар конвертерного газа. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до указанной температуры. Через 22 часа нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили хроматографически.

Парацетамол, N-(4-гидроксифенил)ацетамид (S208)

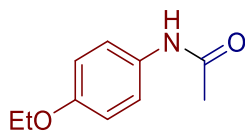
По общей методике с использованием 1 мольн.% $[(p\text{-Cymene})\text{RuCl}_2]_2$ на 0.56 ммоль п-нитрофенола в присутствии 10 экв. уксусной кислоты при 140°C . Выход по ЯМР 99 %. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – MeOH (R_f 0.5 в 10:1 ДХМ:MeOH), получено 82.7 мг (98%) продукта в виде белого кристаллического вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.67 – 9.63 (ушир. с., 1H), 9.14 (с., 1H), 7.33 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.66 (д., $J = 8.9$ Гц, 2H), 1.97 (с., 3H)

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 167.6, 153.2, 131.1, 120.8, 115.0, 23.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[315]

Фенацетин, 4-метокси-N-(4-метилбензил)анилин (S221)



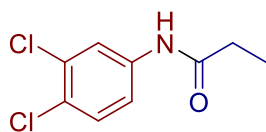
По общей методике с использованием 0.5 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂ на 0.42 ммоль 1-этоксид-4-нитробензола в присутствии 10 экв. уксусной кислоты при 180 °С и 50 бар конвертерного газа. Выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе Гексан – ДХМ (Rf 0.3 в ДХМ), получено 57.8 мг (77 %) продукта в виде желтых кристаллов.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.62 – 7.57 (ушир. с., 1H), 7.36 (д., J = 9.0 Гц, 2H), 6.81 (д., J = 9.0 Гц, 2H), 3.98 (кв., J = 7.0 Гц, 2H), 2.12 (с., 3H), 1.39 (т., J = 7.0 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 168.6, 155.9, 131.0, 122.1, 114.8, 63.8, 24.4, 15.0.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[317]

Пропанил, N-(3,4-дихлорфенил)пропионамид (S216)



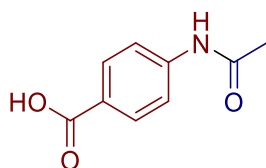
По общей методике с использованием 0.5 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂ на 0.42 ммоль 1,2-дихлор-4-нитробензола в присутствии 10 экв. уксусной кислоты при 160 °С. Выход по ЯМР 86%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе Гексан – ДХМ (Rf 0.3 в ДХМ), получено 75 мг (86 %) продукта в виде желтых кристаллов.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.19 – 8.14 (ушир. с., 1H), 7.75 (с., 1H), 7.33 – 7.27 (м., выглядящий как с., 2H), 2.38 (кв., J = 7.5 Гц, 2H), 1.20 (т., J = 7.5 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173.1, 137.6, 132.6, 130.4, 127.4, 121.8, 119.4, 30.7, 9.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[322]

Ацедобен, 4-ацетамидобензойная кислота (S222)



По общей методике с использованием 0.5 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂ на 0.4 ммоль 4-

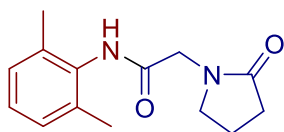
нитробензойной кислоты в присутствии 10 экв. уксусной кислоты при 170 °С. Выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – MeOH (Rf 0.3 в 10:1 ДХМ:MeOH), получено 60.0мг (83%) продукта в виде белого кристаллического вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.29 – 10.24 (ушир. с., 1H), 7.87 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.68 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.07 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.9, 167.1, 143.3, 130.5, 125.2, 118.2, 24.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[324]

Нефирацетам, N-(2,6-диметилфенил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (S223)



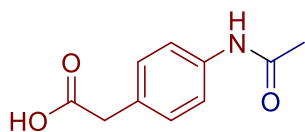
По общей методике с использованием 0.5 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂ на 0.2 ммоль 1,3-диметил-2-нитробензола в присутствии 5 экв. 2-(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты при 170 °С. Выход по ЯМР 67%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – MeOH (Rf 0.5 в 20:1 ДХМ:MeOH), получено 33.0 мг (67 %) продукта в виде желтоватых кристаллов.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.90 – 7.82 (ушир. с., 1H), 7.30-7.05 (м., 3H), 4.07 (с., 2H), 3.57 (т., $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.42 (т., $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.18 (с., 6H), 2.10 (тт, выглядящий как кв., $J = 8.1$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 176.4, 167.0, 135.3, 133.4, 128.3, 127.5, 48.7, 47.7, 30.5, 18.5, 18.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[325]

Актарит, 2-(4-ацетамидофенил)уксусная кислота (S224)



По общей методике с использованием 0.75 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂ на 0.42 ммоль 2-(4-нитрофенил)уксусной кислоты в присутствии 10 экв. уксусной кислоты при 140 °С, в течение 40 часов. Выход по ЯМР 65%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – MeOH (Rf 0.2 в 20:1 ДХМ:MeOH), получено 52.0 мг (64%) продукта в виде желтоватых кристаллов.

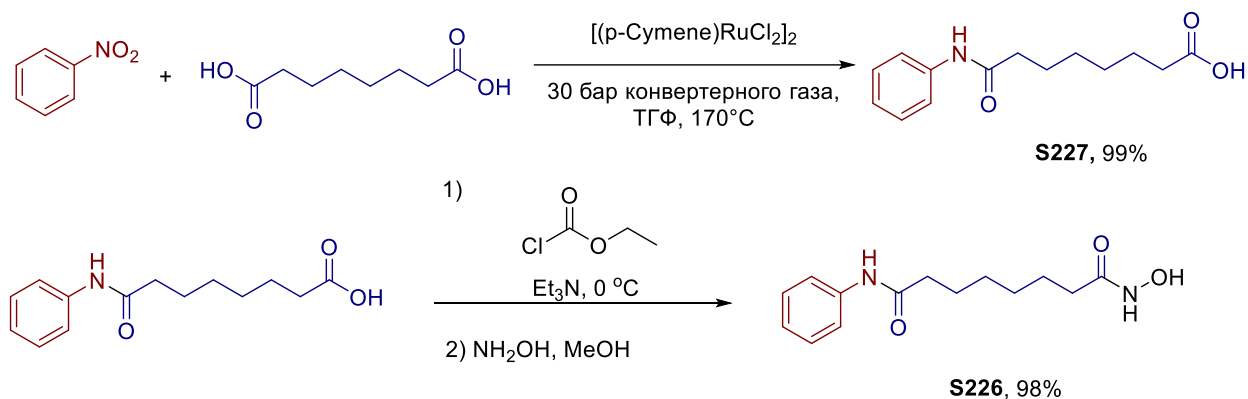
^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 7.49 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.22 (д., $J = 8.1$ Гц, 2H), 3.56 (с., 2H), 2.11 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 173.0, 168.4, 138.0, 129.70, 129.66, 119.0, 40.2, 24.1.

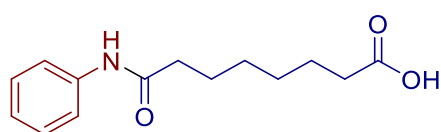
ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[326]

Воринонат, N¹-гидрокси-N⁸-фенилоктандиамид (S226)

Воринолат синтезировали в две стадии через получение суберанилиновой кислоты **S227**.



Суберанилиновая кислота, 8-оксо-8-(фениламино)октановая кислота (**S227**)



По общей методике с использованием 0.75 мольн.% [(p-Cymene)RuCl₂]₂ на 0.2 ммоль нитробензола в присутствии 5 экв. субериновой кислоты при 170 °С. Выход по ЯМР 99%. Продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – MeOH (R_f 0.5 в 10:1 ДХМ:MeOH), получено 49.3 мг (99 %) продукта в виде белого кристаллического вещества.

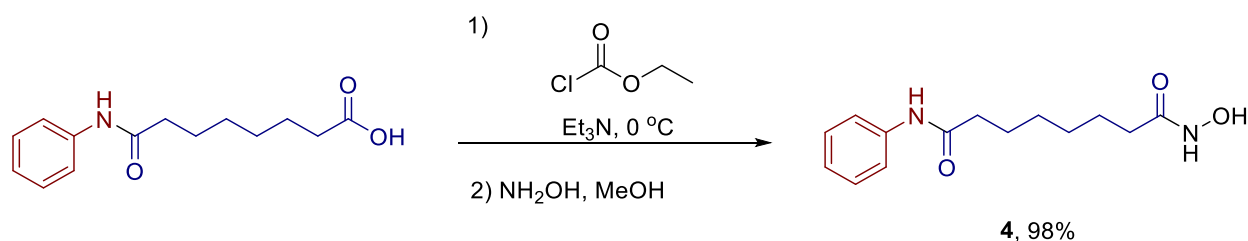
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.32 – 11.61 (ушир. с., 1H), 9.86 (с., 1H), 7.58 (д., J = 7.9 Гц, 2H), 7.27 (дд, выглядящий как т., J = 7.9 Гц, 2H), 7.01 (т., J = 7.4 Гц, 1H), 2.28 (т., J = 7.4 Гц, 2H), 2.19 (т., J = 7.3 Гц, 2H), 1.62 – 1.42 (м., 4H), 1.39 – 1.18 (м., 4H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 174.6, 171.3, 139.4, 128.7, 123.0, 119.0, 36.4, 33.7, 28.5, 28.4, 25.0, 24.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[327,328]

Воринолат (**S226**)

Следующую стадию осуществляли по описанной методике [329]:



Реакцию проводили в сосуде Шленка в инертной атмосфере. К раствору суберанилиновой кислоты **S236** (90 мг, 100 мольн.%, 0.36 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) прибавили этилхлорформиат (90 мкл, 200 мольн.%, 0.70 ммоль) и триэтиламин (72 мкл, 270 мольн.%, 0.98 ммоль), смесь перемешивали 20 минут. Твердый осадок отфильтровали, фильтрат прибавили к

свежеприготовленному раствору гидроксиламина (40 мг, 40 мольн.%, 1.23 ммоль) в метаноле. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем растворитель упарили, и продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – iPrOH (R_f 0.3 в 10:1 ДХМ:iPrOH), получено 94.0 мг (98%) продукта в виде белого кристаллического вещества.

Для приготовления раствора гидроксиламина в метаноле к раствору гидроксиламина гидрохлорида в метаноле (86 мг, 100 мольн.%, 1.23 ммоль) (2 mL) прибавили раствор гидроксида калия (69 мг, 100 мольн.%, 1.23 ммоль) в метаноле (2 mL). После перемешивания в течение 15 минут осадок отфильтровали и фильтрат использовали в последующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.39 – 10.33 (ушир. с., 1H), 9.91 – 9.83 (ушир. с., 1H), 8.72 – 8.66 (ушир. с., 1H), 7.58 (д., J = 8.0 Гц, 2H), 7.27 (дд, выглядящий как т., J = 7.8 Гц, 2H), 7.01 (т., J = 7.4 Гц, 1H), 2.28 (т., J = 7.4 Гц, 2H), 1.93 (т., J = 7.3 Гц, 2H), 1.56 (т., J = 7.2 Гц, 2H), 1.48 (т., J = 7.2 Гц, 2H), 1.29 – 1.24 (м., 4H).

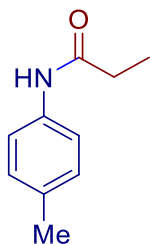
^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 171.3, 169.1, 139.4, 128.7, 123.0, 119.0, 36.4, 32.3, 28.49, 28.47, 25.1 (2C).

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [330]

Общая методика катализируемой карбонилем рутения восстановительной конденсации нитроаренов с карбоновыми кислотами

В стеклянный вкладыш внутри титанового автоклава на 10 мл поместили $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, 60 мкг, 0.033 мольн. % в виде аликвоты в ТГФ 5 мг/мл, к нему прибавили нитроарен (1 экв.) и карбоновую кислоту (1.5 экв) и ТГФ (100 мкл). Автоклав закрыли, 3 раза продули 3 бар СО, затем заполнили 50 бар СО. Реактор поместили в масляную баню, нагретую до 180°C. Через 22 часа нагрева реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав промыли дихлорметаном (2x1мл). Выход определяли по ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта или по ГХ. Очистку проводили хроматографически.

***N*-(*p*-толил)пропионамид (S204)**



На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали препаративной тонкослойной

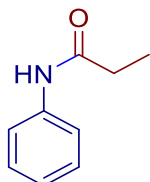
хроматографией (Rf 0.51 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 34 мг (72%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.27 (ушир. с., 1H), 7.10 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.37 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.30 (с., 3H), 1.23 (т., $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.0, 135.4, 133.89, 129.5, 119.9, 30.7, 20.9, 9.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[311]

N-фенилпропионамид (S212)



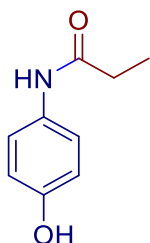
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ получено 39 мг (89%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (д., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.37 (ушир. с., 1H), 7.31 (дд, выглядящий как т., $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.09 (т., $J = 7.9$ Гц, 1H), 2.39 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.24 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.1, 138.0, 129.0, 124.2, 119.8, 30.7, 9.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[312]

N-(4-гидроксифенил)пропионамид (S228)



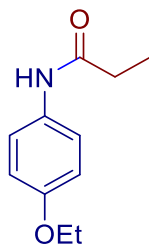
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в метаноле, получено 37 мг (78%) продукта в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (с., 1H), 9.10 (с., 1H), 7.32 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.63 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 2.21 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.02 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.7, 153.7, 131.4, 121.2, 115.4, 29.8, 10.32.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [331]

N-(4-этоксифенил)пропионамид (S215)



На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ, получено 49 мг (86%) продукта в виде белого твердого вещества.

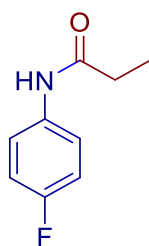
На 0.29 ммоль в присутствии 15 мкг, 80 ppm $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, в течение 96 часов, выход по ЯМР 99%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.51 (ушир. с., 1H), 7.38 (д., $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.81 (д., $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.98 (кв., $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.34 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.38 (т., $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.21 (т., $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.1, 155.6, 131.1, 121.8, 114.7, 63.7, 30.5, 14.9, 9.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[320]

***N*-(4-фторфенил)пропионамид (S230)**



На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в MeOH, получено 38 мг (94%) продукта в виде коричневатого вещества.

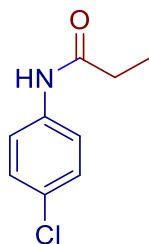
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (ушир. с., 1H), 7.46 (дд., $J = 8.6, 4.7$ Гц, 2H), 6.96 (дд, выглядящий как т., $J = 8.6$ Гц, 2H), 2.36 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.21 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.4, 159.3 (д., $J = 243.2$ Гц), 134.1 (д., $J = 2.8$ Гц), 121.8 (д., $J = 7.8$ Гц), 115.5 (д., $J = 22.4$ Гц), 30.5, 9.7.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -118.31.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[332]

***N*-(*p*-хлорфенил)пропионамид (S231)**



На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в MeOH,

получено 43 мг (95%) продукта в виде коричневатого вещества.

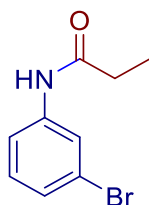
На 0.29 ммоль в присутствии 15 мкг, 80 ppm $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, в течение 96 часов, выход по ЯМР 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.46 (д., накладывающийся на с., $J = 8.4$ Гц, 3H), 7.25 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 2.37 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.22 (т., $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.1, 136.6, 129.1, 129.0, 121.1, 30.7, 9.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[311]

***N*-(*m*-бромфенил)пропионамид (S217)**



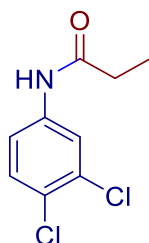
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ получено 61 мг (92%) продукта в виде коричневатого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.81 (ушир. с., 1H), 7.79 (с., 1H), 7.41 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.20 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.13 (т., $J = 8.1$ Гц, 1H), 2.38 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.22 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.6, 139.3, 130.2, 127.1, 122.9, 122.5, 118.4, 30.7, 9.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [313]

***N*-(3,4-дихлорфенил)пропионамид (S216)**



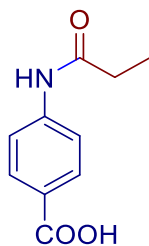
На 0.29 ммоль, в присутствии 1 экв. воды, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в MeOH получено 54 мг (85%) продукта в виде коричневатого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (с., 1H), 7.58 (с., 1H), 7.33 (с., 2H), 2.39 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.23 (т., $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.4, 137.4, 132.7, 130.5, 127.3, 121.6, 119.1, 30.7, 9.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[322]

***4*-пропионамидобензойная кислота (S218)**



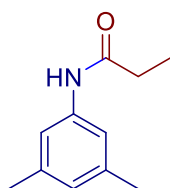
На 0.29 ммоль, в присутствии 3 экв. кислоты при 160°C, выход по ЯМР 73%. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (R_f 0.3 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 32 мг (56%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.18 (с., 1H), 7.87 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.70 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 2.36 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.08 (т., $J = 7.5$ Гц, 3H)

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 173.0, 167.5, 143.8, 130.8, 125.3, 118.6, 30.1, 9.9.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 194.0812; Найдено: 194.0812

N-(3,5-диметилфенил)пропионамид (S232)



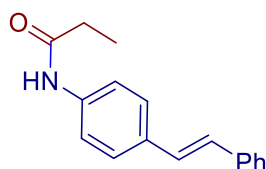
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 63%. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (R_f 0.48 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 30 мг (58%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.26 (ушир. с., 1H), 7.15 (с., 2H), 6.74 (с., 1H), 2.36 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.28 (с., 6H), 1.23 (т., $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172.1, 138.7, 137.8, 125.9, 117.6, 30.8, 21.4, 9.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[318]

(*E*)-*N*-(*n*-стирилфенил)пропионамид (S213)



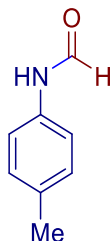
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ, получено 61 мг (82%) продукта в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.64 – 7.41 (м., накладывающийся на с., 6H), 7.34 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.29 – 7.19 (м., 2H), 7.07 – 7.01 (м., 2H), 2.40 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.24 (т., $J = 7.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.9, 137.4, 137.4, 133.3, 128.7, 128.0, 127.8, 127.5, 127.1, 126.4, 119.8, 30.8, 9.7.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ 252.1383; Найдено: 252.1387

***N*-(*n*-толил)формамид (S233)**



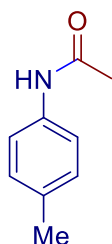
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 60%. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (R_f 0.55 в 2:1 Гексан:EtOAc), получено 16 мг (40%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.62 (д., $J = 11.5$ Гц, 1H), 8.36 (с., 1H), 7.42 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.15 (два д., выглядящие как т., $J = 7.6$ Гц, 4H), 6.98 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.34 (с., 3H), 2.32 (с., 3H). Смесь двух ротамеров (соотношение $\sim 1.1:1$)

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.5, 158.8, 135.3, 134.6, 134.2, 133.9, 130.3, 129.6, 120.0, 119.3, 29.7, 20.8.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным[333]

***N*-(*n*-толил)ацетамид (S205)**



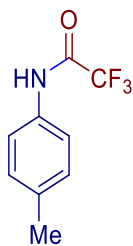
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ получено 40 мг (93%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.68 – 7.47 (ушир. с., 1H), 7.37 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.10 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.30 (с., 3H), 2.14 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168.4, 135.4, 133.9, 129.5, 120.1, 29.7, 20.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[312]

2,2,2-трифтор-*N*-(*n*-толил)ацетамид (S207)



На 0.29 ммоль, в присутствии 3 экв. трифторуксусной кислоты, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в MeOH, получено 29 мг (67%) продукта в виде белого твердого вещества

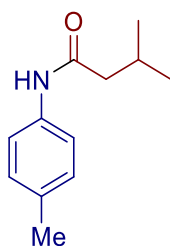
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (ушир. с., 1H), 7.44 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.18 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.35 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 154.8 (кв., $J = 37.1$ Гц), 136.3, 132.5, 129.8, 120.6, 115.8 (кв., $J = 288.6$ Гц), 21.0.

^{19}F NMR (376 МГц, CDCl_3) δ -75.74.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным [314]

3-метил-N-(*p*-толил)бутанамид (S206)



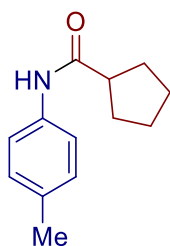
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ получено 49 мг (87%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (д., накладывающийся на с., $J = 8.0$ Гц, 3H), 7.10 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.30 (с., 3H), 2.26 – 2.08 (м., 3H), 0.99 (д., $J = 5.5$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.9, 135.5, 133.8, 129.4, 120.1, 47.0, 26.3, 22.5, 20.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[313]

N-(*p*-толил)циклопентанкарбоксамид (S209)



На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в ДХМ получено 52 мг (88%) продукта в виде белого твердого вещества

Experiment with ppm catalyst loading:

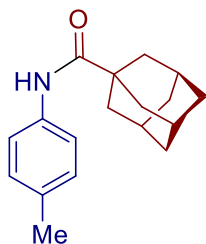
На 0.29 ммоль, в присутствии 80 ppm катализатора и 1 экв. воды, 96 часов. Выход по ЯМР 99%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.34 – 7.23 (ушир. с., 1H), 7.10 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.66 (квинт., $J = 8.0$ Гц, 1H), 2.30 (с., 3H), 2.00 – 1.49 (м., 8H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.7, 135.7, 133.5, 129.4, 119.9, 46.7, 30.6, 26.0, 20.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[316]

***N*-(*n*-толил)адамантан-2-карбоксамид (S234)**



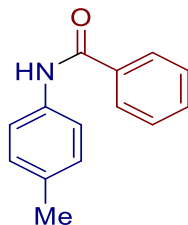
На 0.29 ммоль, в присутствии 1 экв. воды. Выход по ЯМР 99%. Остаток очищали флэш-хроматографией в MeOH, получено 70 мг (89%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.40 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.26 (ушир. с., 1H), 7.09 (д., $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.29 (с., 3H), 2.10 – 2.03 (м., 3H), 1.94 (м., 6H), 1.81 – 1.65 (м., 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 175.9, 135.5, 133.7, 129.4, 120.0, 41.4, 39.3, 36.5, 29.7, 28.2, 20.9.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}^+$ 270.1852; Найдено: 270.1851

***N*-(*n*-толил)бензамид (S210)**



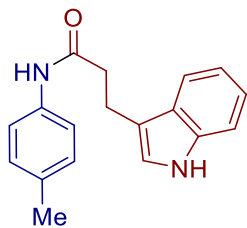
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 80%. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (R_f 0.30 в 5:1 Гексан:EtOAc), получено 39 мг (65%) продукта в виде белого твердого вещества

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (ушир. с., 1H), 7.86 (д., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.57 – 7.49 (м., 3H), 7.46 (т., $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.16 (д., $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.34 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165.6, 135.4, 135.1, 134.3, 131.8, 129.7, 128.8, 127.0, 120.3, 20.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[317]

***3*-(1H-индол-3-ил)-*N*-(*n*-толил)пропанамид (S211)**



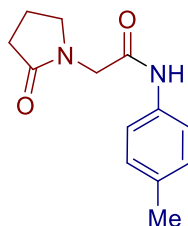
На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 99%. Продукт очищали промыванием раствора в ДХМ насыщенным раствором КОН. Получено 65 мг (80%) продукта в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.1 – 7.9 (с., 1H), 7.61 (д., $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.35 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.23 (д., $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.22 – 7.17 (м. 1H), 7.12 (т., $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.05 (д., $J = 8.3$ Гц, 3H), 7.00 – 6.97 (м., 1H), 3.18 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.70 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.27 (с., 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.9, 136.4, 135.2, 133.8, 129.4, 127.0, 122.2, 122.0, 120.0, 119.5, 118.7, 114.7, 111.3, 38.3, 21.3, 20.9.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 279.1492; Найдено: 279.1493

2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-(*p*-толил)ацетамид (S235)



На 0.29 ммоль, выход по ЯМР 73%. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (R_f 0.37 в 20:1 ДХМ:MeOH), получено 45 мг (67%) продукта в виде белого твердого вещества

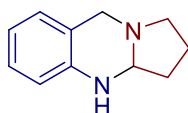
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.75 (с., 1H), 7.39 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.08 (д., $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.06 (с., 2H), 3.57 (т., $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.44 (т., $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.29 (с., 3H), 2.08 (тт, выглядящий как квинт., $J = 7.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 176.5, 166.3, 135.2, 133.9, 129.4, 120.0, 48.7, 48.0, 30.5, 20.9, 18.0.

HRMS (ESI) Рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$: 255.1104; Найдено: 255.1102

3.2.15. Разработка методов синтеза молекул семейства вазипинона на основе 2-нитробензальдегида

1,2,3,3a,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин (S246)



В сосуд Шленка объемом 25 мл поместили о-нитробензальдегид (128.6 мг, 100 мольн.%, 0.85

ммоль), пирролидин (349 мкл, 300 мольн.%, 4.25 ммоль) и 5 мл ТГФ. Реакционную смесь заморозили в жидком азоте до твердого состояния, и добавили пентакарбонил железа (344 мкл, 300 мольн.%, 2.6 ммоль). Сосуд медленно отогрели до -30°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи при -30°C реакционный сосуд оставили нагреваться до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение дополнительных 20 часов.

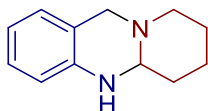
Реакционную смесь погасили 10% раствором HCl для достижения pH водной фазы около 1, полученную смесь экстрагировали ДХМ три раза, водную фазу подщелачивали раствором NaOH до pH 12 и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенную органическую фазу после второй экстракции (экстракция щелочного раствора) высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Выход 74% по ЯМР. В реакционной смеси также было обнаружено 15% **3aa**. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, получено 94 мг (63%) **4aa** в виде желтоватого твердого вещества (элюент: гексан:этилацетат:триэтиламин = 1:2:0.3, Rf 0,4). Температура плавления $63-64^{\circ}\text{C}$. (лит. $T_{\text{пл}}$ $63-64^{\circ}\text{C}$).[334]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.02 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.95 (д., $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.70 (т., $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.53 (д., $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.18 – 4.11 (м., 1H), 4.04 (д., $J = 15.6$ Гц, 1H), 3.90 (д., $J = 15.6$ Гц, 1H), 3.85 – 3.67 (ушир. с., 1H), 3.03 (тд, $J = 8.8$, 5.5 Гц, 1H), 2.68 (дт., $J = 8.8$, 5.5 Гц, 1H), 2.19 – 2.07 (м., 1H), 2.05 – 1.84 (м., 2H), 1.66 (ддт, $J = 12.2$, 10.2, 4.4 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.1, 127.4, 127.2, 119.6, 118.2, 115.1, 71.4, 50.7, 50.4, 32.0, 21.3.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[147]

5a,6,7,8,9,11-гексагидро-5H-пиридо[2,1-b]хинозалин (S247)



В сосуд Шленка объемом 250 мл поместили о-нитробензальдегид (2.0 г, 100 мольн.%, 13.23 ммоль), пиперидин (3.92 мл, 300 мольн.%, 39.70 ммоль) и 50 мл ТГФ. Реакционную смесь заморозили в жидком азоте до твердого состояния, и добавили пентакарбонил железа (5.33 мл, 300 мольн.%, 39.70 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали ($-110^{\circ}\text{C} \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$ в течение 8 ч) и перемешивали (149 ч (-20°C) $\rightarrow$ 2 ч (0°C) $\rightarrow$ 1 ч (комн. температура)) до появления темно-коричневого цвета. Реакционную смесь погасили 10% раствором HCl до достижения pH водной фазы около 1, полученную смесь экстрагировали ДХМ три раза, водную фазу подщелачивали раствором NaOH до pH 12 и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенную органическую фазу после второй экстракции (экстракция щелочного раствора) сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Выход 70% по ЯМР. В реакционной смеси также было обнаружено 20% **3aa**. Полученное темно-желтое масло очищали колоночной

хроматографией (элюент: гексан:этилацетат:триэтиламин = 1:2:0.1 Rf 0.3), получено 1.52 г (62%) продукта в виде слегка желтого твердого вещества. Температура плавления 71-73°C (лит. T_{пл} 71-72°C).[335]

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7.01 (т., J = 7.7 Гц, 1H), 6.91 (д., J = 7.3 Гц, 1H), 6.68 (т., J = 7.4 Гц, 1H), 6.55 (д., J = 7.9 Гц, 1H), 3.84 – 3.79 (ушир. с., 1H), 3.79 – 3.70 (м., 3H), 3.10 – 3.03 (м., 1H), 2.29 – 2.22 (м., 1H), 1.97 – 1.90 (м., 1H), 1.83 – 1.76 (м., 1H), 1.76 – 1.71 (м., 2H), 1.62 – 1.54 (м., 1H), 1.52 – 1.43 (м., 1H).

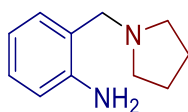
¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 141.9, 127.6, 126.9, 119.3, 118.3, 114.7, 70.4, 56.1, 52.1, 31.8, 25.3, 21.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [335]

Общая методика синтеза анилинов из аминов и о-нитробензальдегида

В сосуд Шленка с завинчивающейся крышкой поместили 1 экв. нитробензальдегида, 3 экв. амина и ТГФ (1 мл/ммоль). Реакционную смесь заморозили в жидком азоте до твердого состояния. После этого добавили указанное количество пентакарбонильного железа в токе аргона. Затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакция обычно начинается при температуре около 0°C. После этого реакционный сосуд переносили в предварительно нагретую масляную баню и выдерживали при повышенной температуре в течение указанного времени (в большинстве случаев 120°C в течение 3 часов). Время реакции при повышенной температуре имеет важное значение. Обычно достаточно 120°C в течение 3-6 часов. Если реакционную смесь оставить при этой температуре на ночь, продукты начнут разлагаться. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее оставляли перемешиваться на ночь. Однако этот шаг не является обязательным, и можно обрабатывать систему сразу после охлаждения. После этого реакционную смесь гасили 10% раствором HCl для достижения pH≈1 в водной фазе. Полученную смесь экстрагировали ДХМ три раза. Водную фазу подщелачивали раствором NaOH до pH 12 и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенную органическую фазу после второй экстракции (экстракция щелочного раствора) сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

2-(пирролидин-1-илметил)анилин (S245)



По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 1.32 ммоль, выход по ЯМР 81%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе

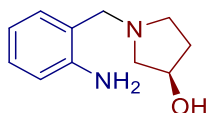
ДХМ – MeOH (Rf 0.6 в 10:1 ДХМ:MeOH), получено 172 мг (73%) продукта **3aa** в виде желтоватого твердого вещества. Температура плавления 32-34°C (лит T_{пл} 31-32°C).[336]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.08 (т., J = 7.71 Гц, 1H), 7.01 (д., J = 7.33, 1H), 6.68-6.63 (м., 2H), 4.80-4.62 (ушир. с., 2H), 3.62 (с., 2H), 2.49-2.46 (м., 4H), 1.78-1.73 (м., 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 147.0, 129.8, 128.2, 123.9, 117.6, 115.4, 59.4, 53.8, 23.7.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[337]

(R)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол (S249)



По общей методике в сосуде Шленка на 100 мл на 6.62 ммоль в 40 мл ДМФА. Выход по ЯМР 89%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ – MeOH (Rf 0.4 в 10:1 ДХМ:MeOH), получено 1.030 г (86%) в виде белого твердого вещества. Температура плавления 72-73°C. ([α]_D²⁰ = +6.5°, 10.3 мг/мл в CHCl₃).

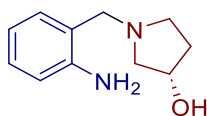
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (т., J = 7.6 Гц, 1H), 7.00 (д., J = 7.3 Гц, 1H), 6.71 – 6.60 (м., 2H), 4.35 (с., 1H), 4.14 – 3.76 (ушир. с., 2H), 3.66 (д., J = 12.9 Гц, 1H), 3.61 (д., J = 12.9 Гц, 1H), 2.83 (кв., J = 7.5, 6.7 Гц, 1H), 2.66 – 2.52 (м., 2H), 2.34 (кв., J = 8.1 Гц, 1H), 2.23 – 2.10 (м., 1H), 1.73 (дт., J = 14.1, 7.2 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 146.7, 129.9, 128.4, 123.5, 117.8, 115.6, 71.5, 62.8, 59.2, 52.4, 35.1.

Хиральная ВЭЖХ: Колонка Cellucoat 3; 1 мл/мин гептан/изопропанол: 95/5; детектирование при 240 нм. t_R (R) = 17.8 мин, t_R (S) = 20.9 мин, ee > 99%.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[338]

(S)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол (S250)



В сосуд Шленка на 100 мл поместили (S)-пирролидинол гидрохлорид (4.91 г, 300 мольн.%, 39.70ммоль, энантиомерная чистота >99%), 50 мл ДМФА и трет-бутилат калия (4.46 г, 300 мольн.%, 39.70 ммоль). Перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Далее добавили 2-нитробензальдегид (2.0 г, 100 мольн.%, 13.23 ммоль), заморозили в жидком азоте до твердого состояния и далее действовали по общей методике. Выход по ЯМР 75%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-MeOH (Rf 0.4 в 10:1 ДХМ:MeOH), получено 1.75 г (69%) в виде белого твердого вещества. Температура плавления 73-74°C. ([α]_D²⁰ = -3.7°, 4.3 мг/мл в CHCl₃).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.08 (тд, J = 7.4, 1.6 Гц, 1H), 7.00 (дд., J = 7.4, 1.6 Гц, 1H), 6.71 –

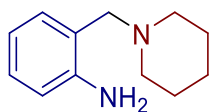
6.60 (м., 2H), 4.31 (ддт, $J = 7.7, 5.3, 2.7$ Гц, 1H), 4.90 – 3.01 (ушир. с., 2H), 3.62 (д., $J = 12.9$ Гц, 1H), 3.57 (д., $J = 12.9$ Гц, 1H), 2.82 – 2.73 (м., 1H), 2.60 – 2.44 (м., 2H), 2.28 (тд, $J = 8.8, 6.4$ Гц, 1H), 2.20 – 2.07 (м., 1H), 1.74 – 1.61 (м., 1H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 146.5, 129.8, 128.4, 123.5, 117.9, 115.6, 71.2, 62.7, 59.1, 52.4, 34.9.

Хиральная ВЭЖХ: Колонка Cellucoat 3; 1 мл/мин гептан/изопропанол: 95/5; детектирование при 240 нм. t_R (R) = 17.8 мин, t_R (S) = 20.9 мин, ee > 99%

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[339]

2-(пиперидин-1-илиметил)анилин (S251)



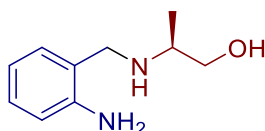
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 1 ммоль, выход по ЯМР 85%. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент = EtOAc:гексан, R_f 0.5 в 5:1 гексан: EtOAc), получено 124 мг (66%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.09 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.97 (д., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.68-6.63 (м., 2H), 5.02 – 4.93 (ушир. с., 2H), 3.50 (с., 2H), 2.44-2.34 (м., 4H), 1.59-1.53 (м., 4H), 1.48-1.42 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.2, 130.6, 128.4, 122.4, 117.5, 115.6, 62.6, 54.1, 26.1, 24.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[340]

2-((2-аминобензил)амино)пропан-1-ол (S252)



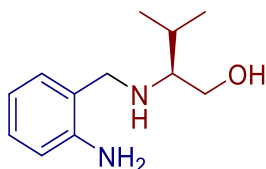
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 1 ммоль, выход по ЯМР 73%. Продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент = EtOAc:гексан:триэтиламин = 33.3:6.6:1, $R_f = 0.48$), получено 108 мг (60%) продукта в виде белого твердого вещества. ($[\alpha]_{20}^D = +4.9^\circ$, 4.5 мг/мл в CHCl_3). Температура плавления 81-82°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.09 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.05 (д., $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.72-6.66 (м., 2H), 3.91 (д., $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.74 (д., $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.61 (дд., $J = 10.8, 4.0$ Гц, 1H), 3.35 (дд., $J = 10.7, 7.1$ Гц, 1H), 3.45 – 3.02 (ушир. с., 3H), 2.87-2.79 (м., 1H), 1.11 (д., $J = 6.4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.3, 130.1, 128.7, 124.0, 118.2, 116.1, 66.2, 54.3, 49.9, 16.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[341]

2-((2-аминобензил)амино)-3-метилбутан-1-ол (S253)



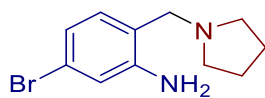
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 1 ммоль, выход по ЯМР 88%. Продукт очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент = EtOAc:гексан:триэтиламин = 13.3:6.6:1, $R_f = 0.5$), получено 143 мг (70%) продукта в виде бежевого твердого вещества. ($[\alpha]_{20}^D = +19^\circ$, 4.8 мг/мл в CHCl_3). Температура плавления 54-56°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.10 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.04 (д., $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.72-6.76 (м., 2H), 3.84 (д., $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.78 (д., $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.65 (дд., $J = 10.8, 4.0$ Гц, 1H), 3.46 (дд., $J = 10.9, 6.8$ Гц, 1H), 3.52 – 3.14 (ушир. с., 3H), 2.46-2.42 (м., 1H), 1.90 (dq, $J = 13.2, 6.7$ Гц, 1H), 0.95 (д., $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.92 (д., $J = 6.8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.3, 130.1, 128.6, 124.3, 118.2, 116.1, 64.1, 61.3, 50.5, 28.7, 19.3, 18.7.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 209.1648; Найдено: 209.1648.

5-бром-2-(пирролидин-1-идметил)анилин (S254)



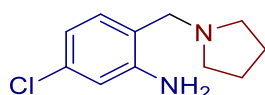
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 0.65 ммоль, с 5 экв. амина, нагревание 6 часов. Выход по ЯМР 97%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.3 в 10:1 ДХМ:МеОН). Получено 138 мг (83%) в виде бежевого твердого вещества. Температура плавления 38-39°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.85 (д., $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.76-6.74 (м., 2H), 4.99-4.80 (ушир. с., 2H), 3.55 (с., 2H), 2.44 (м., 4H), 1.75 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.5, 130.9, 122.9, 121.6, 120.2, 117.8, 59.1, 53.7, 23.8.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 255.0491; Найдено: 255.0494

5-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилин (S255)



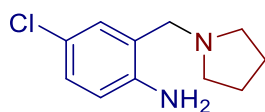
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 0.81 ммоль, с 5 экв. амина, нагревание 6 часов. Выход по ЯМР 89%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.3 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 136 мг (80%) в виде бежевого твердого вещества. Температура плавления 41-43°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.92 (д., $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.63-6.62 (м., 2H), 5.06-4.74 (ушир. с., 2H), 3.59 (с., 2H), 2.46 (м., 4H), 1.77 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.3, 133.5, 130.6, 122.5, 117.3, 115.0, 59.1, 53.8, 23.8.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 211.0997; Найдено: 211.0997.

4-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилин (S256)



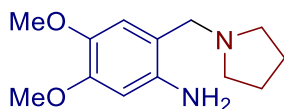
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 0.81 ммоль, с 5 экв. амина, нагревание 6 часов. Выход по ЯМР 84%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.6 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 125 мг (74%) в виде бежевого твердого вещества. Температура плавления 65-66°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.03-6.98 (м., 2H), 6.54 (д., $J = 9.8$ Гц, 1H), 4.99-4.56 (ушир. с., 2H), 3.55 (с., 2H), 2.45 (м., 4H), 1.76 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145.6, 129.3, 127.8, 125.6, 121.9, 116.3, 59.1, 53.8, 23.8.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 211.0997; Найдено: 211.0994

4,5-диметокси-2-(пирролидин-1-илметил)анилин (S257)



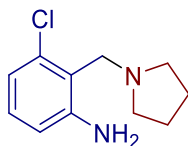
По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 0.71 ммоль, с 5 экв. амина, нагревание 6 часов. Выход по ЯМР 95%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.6 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 164 мг (93%) в виде бежевого твердого вещества. Температура плавления 81-82°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.58 (с., 1H), 6.25 (с., 1H), 4.81-4.03 (ушир. с., 2H), 3.81 (с., 3H), 3.79 (с., 3H), 3.53 (с., 2H), 2.45 (м., 4H), 1.74 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 149.1, 141.0, 140.8, 115.4, 114.9, 100.8, 59.0, 57.0, 55.9, 53.8, 23.7.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 237.1598; Найдено: 237.1597

3-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилин (S258)



По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 0.81 ммоль, с 5 экв. амина, нагревание 6 часов. Выход по ЯМР 80%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.7 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 130 мг (77%) в виде бежевого масла.

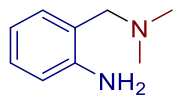
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.96 (т., $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.73 (д., $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.52 (д., $J = 7.9$

Гц, 1H), 5.13-4.85 (ушир. с., 2H), 3.85 (с., 2H), 2.52 (м., 4H), 1.76 (м., 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 149.0, 134.3, 128.4, 121.1, 118.7, 114.0, 53.9, 53.5, 23.8.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 211.0997; Найдено: 211.0997

2-((диметиламино)метил)анилин (S259)



По общей методике в сосуде Шленка на 25 мл на 1.32 ммоль, с 5 экв. амина (добавляли в виде 1.8М раствора в ТГФ). Перемешивали в течение ночи при -30°C , затем еще сутки при комнатной температуре. Выход по ЯМР 86%. Остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.7 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 153 мг (77%) в виде бежевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.09 (тд, $J = 7.6$, 1.6 Гц, 1H), 6.98 (дд., $J = 7.3$, 1.5 Гц, 1H), 6.69 – 6.62 (м., 2H), 4.82 – 4.61 (ушир. с., 2H), 3.41 (с., 2H), 2.19 (с., 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147.2, 130.3, 128.4, 123.4, 117.6, 115.5, 63.5, 45.1.

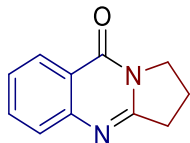
ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[342]

Общая методика синтеза хинозалинонов

В сосуд Шленка с завинчивающейся крышкой поместили 1 экв. нитробензальдегида, 3 экв. амина и ТГФ (1 мл/ммоль). Реакционную смесь заморозили в жидком азоте до твердого состояния, и добавили указанное количество пентакарбонильного железа. Смесь отогревали до -30°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После этого смесь отогревали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 20 часов. После этого реакционную смесь загасили 10% раствором HCl до достижения $\text{pH} \approx 1$ в водной фазе. Затем полученную смесь экстрагировали ДХМ три раза. Водную фазу подщелачивали раствором NaOH до pH 12 и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенную органическую фазу после второй экстракции (экстракция щелочного раствора) сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Анализ полученной смеси по ГХ и ЯМР показывает, что она содержит в основном хиназолин **4** с 20-50% анилина **3** и 10-15% дезоксивазицина. Затем органический остаток растворяли в ацетоне и добавляли 10 эквивалентов KMnO_4 , предварительно измельченного до тонкого порошка. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение указанного времени на воздухе. Обычно для полного окисления до хиназолинона **5** достаточно 1 часа (контроль по ГХ-МС). Во всех случаях было достаточно трех часов кипячения. После завершения реакции остатки KMnO_4 и MnO_2 отфильтровывали, а ацетон удаляли при пониженном давлении.

Хиназолиноны **5** могут быть очищены стандартными лабораторными методами или использованы как есть для дальнейших модификаций, поскольку их чистота после описанной обработки составляет около 80-90%.

2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1H)-он (S261)



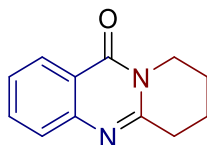
По общей методике, реакцию проводили на 6 ммоль в сосуде Шленка на 50 мл. После окисления продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.6 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 598 мг (54% на нитробензальдегид) в виде белого твердого вещества. Температура плавления 110-115°C (лит. $T_{пл}$ 105-107°C). [147]

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.28 (д., $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.72 (т., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.64 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.44 (т., $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.21 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.18 (т., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.29 (квинт., $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 161.1, 159.5, 149.2, 134.2, 126.8, 126.4, 126.3, 120.5, 46.6, 32.6, 19.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[147]

6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-он (S262)

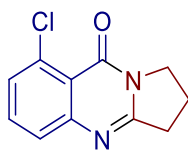


В круглодонную колбу на 250 мл поместили **4ad** (1.2 г, 100 мольн.%, 63.74 ммоль) и 100 мл ацетона. Прибавили измельченный порошок $KMnO_4$ (15.11 г, 500 мольн.%, 95.61 ммоль) и кипятили 3 часа с обратным холодильником. Отфильтровали полученный раствор, аетон упарили, и продукт очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:EtOAc:триэтиламин = 1:2:0.1, R_f 0.43), получено 592 мг (46% на нитробензальдегид). Температура плавления 79-82°C (лит $T_{пл}$ 81-83°C).[343]

^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8.11 (дд., $J = 8.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.58 (тд, $J = 7.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.47 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.29 (т., $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.94 (т., $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.87 (т., $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.86 (dq, $J = 32.1, 6.3$ Гц, 4H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 161.9, 154.8, 147.1, 134.0, 126.4, 126.1, 125.9, 120.2, 42.2, 31.7, 21.9, 19.2.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [343]

8-хлор-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1H)-он (S263)

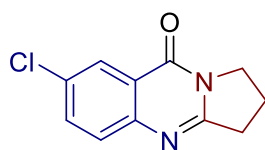
По общей методике, реакцию проводили на 1.08 ммоль в сосуде Шленка на 25 мл. После окисления продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.5 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 90 мг (38% на нитробензальдегид) в виде почти белого твердого вещества. Температура плавления 152-153°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 – 7.48 (м., 2H), 7.40 (дд., $J = 7.4, 1.6$ Гц, 1H), 4.19 – 4.15 (м., 2H), 3.15 (т., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.27 (квинт., $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 158.2, 157.2, 149.9, 132.2, 131.6, 127.1, 124.3, 115.9, 45.0, 30.7, 17.4.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 221.0476; Найдено: 221.0475

Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{ONa}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 243.0296; Найдено: 243.0297

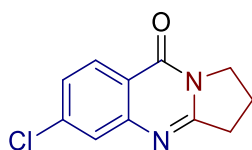
7-хлор-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1H)-он (S264)

По общей методике, реакцию проводили на 1.08 ммоль в сосуде Шленка на 25 мл. После окисления продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (R_f 0.7 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 102.3 мг (43% на нитробензальдегид) в виде почти белого твердого вещества. Температура плавления 176-177°C. (Лит. $T_{\text{пл}}$ 177°C).[344]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.19 (с., 1H), 7.62 (дд., $J = 9.0, 2.1$ Гц, 1H), 7.54 (д., $J = 9.0$ Гц, 1H), 4.18 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.15 (т., $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.28 (квинт., $J = 7.7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.0, 159.9, 147.7, 134.6, 132.0, 128.5, 125.8, 121.6, 46.7, 32.6, 19.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [345]

6-хлор-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1H)-он (S265)

По общей методике, реакцию проводили на 1.08 ммоль в сосуде Шленка на 25 мл. После окисления продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim

PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (Rf 0.7 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 93 мг (39% на нитробензальдегид) в виде почти белого твердого вещества. Температура плавления 187-188°C. (лит. Тпл 186-188°C).[346]

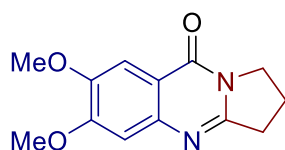
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.16 (д., $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.59 (с., 1H), 7.36 (д., $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.17 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.15 (т., $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.28 (квинт., $J = 7.7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 160.4, 150.2, 140.4, 127.9, 126.9, 126.5, 119.1, 46.7, 32.7, 19.6.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 221.0476; Найдено: 221.0476

^1H ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[346]

6,7-диметокси-2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1H)-он (S266)

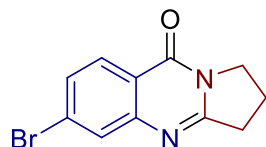


По общей методике, реакцию проводили на 0.947 ммоль в сосуде Шленка на 25 мл. После окисления продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (Rf 0.5 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 121 мг (52% на нитробензальдегид) в виде твердого желтого вещества. Температура плавления 205-206°C. (Лит. Тпл. 205-207°C).[347]

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7.50 (с., 1H), 6.96 (с., 1H), 4.13 (дд., $J = 8.0, 6.5$ Гц, 2H), 3.92 (с., 3H), 3.91 (с., 3H), 3.08 (т., $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.22 (квинт., $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 160.4, 158.1, 154.7, 148.5, 145.4, 113.7, 107.3, 105.4, 56.3, 56.2, 46.5, 32.4, 19.6.

6-бром -2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1H)-он (S267)



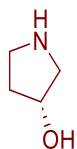
По общей методике, реакцию проводили на 0.947 ммоль в сосуде Шленка на 25 мл. После окисления продукт очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (Rf 0.3 в 50:1 ДХМ:МеОН), получено 100 мг (43% на нитробензальдегид) в виде белого твердого вещества. Температура плавления 223-225°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (д., $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.78 (с., 1H), 7.51 (д., $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.17 (т., $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.16 (т., $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.28 (квинт., $J = 7.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 160.6, 150.3, 129.7, 129.7, 128.9, 127.9, 119.5, 46.7, 32.7, 19.6.

HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 264.9971; Найдено: 264.9966.

(R)-пирролидин-3-ол



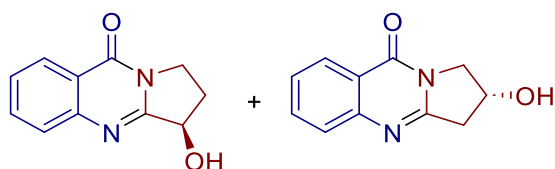
Реакцию проводили по методике [153]. В автоклав из нержавеющей стали объемом 100 мл с магнитной мешалкой поместили (L)-гидроксипролин (48.5 г, 100 мольн.%, 0.37 ммоль), циклогексанон (3.58 мл, 10 мольн.%, 37 ммоль) и 30 мл этанола. Автоклав герметично закрыли, трижды продули азотом и выдерживали при 160 °С в течение 48 часов. Автоклав охладили до комнатной температуры, открыли и содержимое перенесли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Продукт перегнали в вакууме, получено 13 г (40%) в виде бесцветной вязкой жидкости. Температура кипения 80-82 °С при 1 мбар.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.17 – 4.11 (м., 1H), 2.91 – 2.82 (м., 1H), 2.76 – 2.63 (м., 2H), 2.61 – 2.56 (м., 1H), 2.51 – 2.48 (м., 1H), 1.75 – 1.65 (м., 1H), 1.55 – 1.46 (м., 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 71.0, 55.3, 44.8, 35.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [153]

(R)-3-гидрокси-2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-он ((R)-Вазацинон, S268) и (R)-2-гидрокси-2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-он ((R)-Изовазацинон, S269)



В круглодонную колбу объемом 200 мл с магнитной мешалкой поместили (R)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол (**S249**) (13.7 г, 66 ммоль, чистота 93%) и йодид калия (3.3 г, 30 моль%, 19.85 ммоль) в атмосфере воздуха. Затем добавили 70% водный раствор третбутилгидропероксида (90.6 мл, 1000 моль%, 661 ммоль) и 90 мл дистиллированной воды. Перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и гасили конц. HCl (15 мл) и дистиллированной водой (200 мл) (до pH 1-2). Эту смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Водный слой отделяли. К водному слою добавляли раствор NaOH до pH 12. Экстрагировали дихлорметаном (4×100 мл). Органический слой сушили с использованием безводного Na_2SO_4 , растворитель выпаривали, получая 4 г коричневого масла. Его растворили в 5 мл ДХМ с примесью 2% MeOH и оставили при -30 °С на ночь. В виде белого осадка получено 2.0 г (15%) (R)-вазацинона **S268**. Маточную жидкость очищали с

использованием препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (изократическое элюирование 3% МеОН в течение 20 мин, затем градиент до 10% МеОН в течение 20 мин), Rf **S268** составляет 0.50 в 10:1 ДХМ:МеОН и Rf **S269** 0.45 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 95 мг **S268** и 1.3 г (10%) **S269** в виде белого твердого вещества.

(R)-Вазицинон S268: Температура плавления 210-211°C. (Лит. T_{пл} 200-201°C). [346] ($[\alpha]^{D}_{20} = +54^{\circ}$, 3.5 мг/мл в CHCl₃), Энантиометрая чистота >99% (Хиральная ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.30 (д., J = 8.0 Гц, 1H), 7.79 – 7.70 (м., 2H), 7.49 (ддд, J = 8.3, 6.0, 2.1 Гц, 1H), 5.76 – 5.69 (ушир. с., 1H), 5.26 (т., J = 7.6 Гц, 1H), 4.38 (ддд, J = 12.4, 8.7, 3.7 Гц, 1H), 4.01 (дт., J = 12.3, 7.8 Гц, 1H), 2.73 – 2.62 (м., 1H), 2.37 – 2.25 (м., 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 160.7, 160.6, 148.6, 134.6, 127.1, 126.7, 126.7, 121.0, 71.9, 43.5, 29.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [346]

Хиральная ВЭЖХ: Колонка Daicel Chiralpak IA-3 (4.6 × 150 мм); 1 мл/мин гептан/изопропанол: 90/10; детектирование при 254 нм. t_R (R) = 19.2 мин, t_R (S) = 21.1 мин, ee > 99%

(R)-Изовазицинон S269: Температура плавления 167-168 °C. (Лит. T_{пл} 168-171°C).[148] ($[\alpha]^{D}_{20} = -16^{\circ}$, 4.8 мг/мл в CHCl₃). Энантиометрая чистота >99% (Хиральная ВЭЖХ).

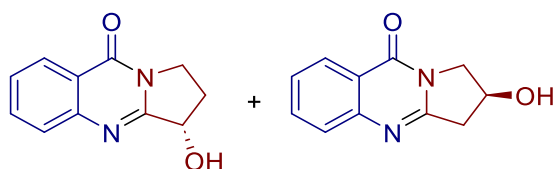
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (д., J = 7.6 Гц, 1H), 7.70 (т., J = 7.6 Гц, 1H), 7.56 (д., J = 8.2 Гц, 1H), 7.41 (т., J = 7.6 Гц, 1H), 4.83 – 4.75 (м., 1H), 4.33 (д., J = 13.3 Гц, 1H), 4.17 (дд., J = 13.3, 4.7 Гц, 1H), 3.82 – 3.68 (ушир. с., 1H), 3.38 (дд., J = 17.8, 5.6 Гц, 1H), 3.18 (д., J = 18.1 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 161.0, 158.0, 148.7, 134.5, 126.6, 126.5, 126.4, 120.3, 65.7, 55.5, 42.4.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[148]

Хиральная ВЭЖХ: Колонка Cellucoat 3; 1 мл/мин гептан/изопропанол: 80/20; детектирование при 227 нм. t_R (R) = 7.0 мин, t_R (S) = 5.6 мин, ee > 99%.

(S)-3-гидрокси-2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-он ((S)-Вазицинон, S270) и (S)-2-гидрокси-2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-он ((S)-Изовазицинон, S271)



Аналогично (R)-Вазицинону, начиная с 3.85 ммоль (S)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ола (**S250**). После окисления продукты разделяли с использованием препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash в системе ДХМ-МеОН (изократическое элюирование 3% МеОН в течение 20 мин, затем градиент до 10% МеОН в течение 20 мин), Rf **S270** 0.50 в 10:1

ДХМ:МеОН и Rf **S271** 0.45 в 10:1 ДХМ:МеОН), получено 109 мг **S270** (14%) в виде белого твердого вещества и 86 мг **S271** (11%) в виде почти белого твердого вещества.

(S)-Вазицинон S270: Температура плавления 200-201°C. (Лит. T_{пл} 200-201°C).[337] ($[\alpha]_{20}^D = -32^\circ$, 3.1 мг/мл в CHCl₃).

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8.29 (д., J = 8.3 Гц, 1H), 7.77 – 7.71 (м., 2H), 7.48 (ддд, J = 8.2, 6.4, 2.0 Гц, 1H), 6.36 – 6.27 (ушир. с., 1H), 5.24 (т., J = 7.5 Гц, 1H), 4.36 (ддд, J = 12.4, 8.8, 3.9 Гц, 1H), 4.00 (дт., J = 12.2, 7.7 Гц, 1H), 2.73 – 2.62 (м., 1H), 2.37 – 2.25 (м., 1H).

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 160.7, 160.5, 148.7, 134.6, 127.1, 126.8, 126.8, 121.1, 72.0, 43.5, 29.6.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным.[346]

Хиральная ВЭЖХ: Колонка Daicel Chiralpak IA-3 (4.6 × 150 мм); 1 мл/мин гептан/изопропанол: 90/10; детектирование при 254 нм. t_R (R) = 19.2 мин, t_R (S) = 21.1 мин, ee 99%.

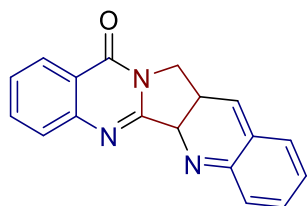
(S)-Изовазицинон S271: Температура плавления 159-160°C. ($[\alpha]_{20}^D = +8^\circ$, 3.1 мг/мл в CHCl₃).

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8.13 (д., J = 7.6 Гц, 1H), 7.69 (т., J = 7.6 Гц, 1H), 7.56 (д., J = 8.1 Гц, 1H), 7.40 (т., J = 7.5 Гц, 1H), 4.78 (т., J = 4.9 Гц, 1H), 4.32 (д., J = 13.1 Гц, 1H), 4.16 (дд., J = 13.1, 4.8 Гц, 1H), 4.02 – 3.71 (ушир. с., 1H), 3.37 (дд., J = 17.6, 5.7 Гц, 1H), 3.18 (д., J = 17.6 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 161.0, 157.9, 148.8, 134.5, 126.7, 126.6, 126.5, 120.5, 65.9, 55.5, 42.4.

Хиральная ВЭЖХ: Колонка Cellucoat 3; 1 мл/мин гептан/изопропанол: 80/20; детектирование при 227 нм. t_R (R) = 7.0 мин, t_R (S) = 5.6 мин, ee = 96%.

Луотонин А (S272)



В завинчивающуюся вials объемом 1 мл с магнитной мешалкой в атмосфере аргона поместили (R)-Вазицинон (**5ab**) (30 мг, 0.149 ммоль, 100 мольн.%), 2-нитробензальдегид **1a** и 100 мкл ТГФ. Оба органических прекурсора были измельчены до тонкого порошка и тщательно перемешаны перед добавлением. Был добавлен пентакарбонил железа (60 мкл, 0.447 ммоль, 300 мольн.%), флакон герметично закрыли и выдерживали при 160°C при перемешивании в течение ночи. Затем флакон охладили, открыли, и его содержимое суспендировали в 20 мл ДХМ с использованием ультразвуковой ванны. Полученная суспензия была отфильтрована через слой

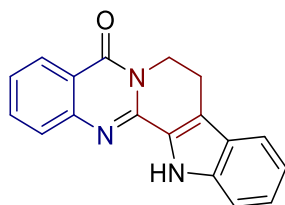
силикагеля (диаметр 3 см, высота 2 см). Силикагель был промыт 50 мл EtOAc. Объединенный фильтрат (ДХМ и EtOAc) упарили и остаток очищали методом препаративной флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash в системе гексан – EtOAc (R_f 0.6 в гексан:EtOAc (1:1)), получено 6.4 мг (15%) в виде белого твердого вещества. $T_{пл.}$: 267-268°C (лит. $T_{пл.}$: 265-270°C).[348]

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.50 – 8.39 (м., 3H), 8.11 (д., $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.94 (д., $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.89 – 7.79 (м., 2H), 7.72 – 7.63 (м., 1H), 7.57 (т., $J = 7.5$ Гц, 1H), 5.33 (с., 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 160.8, 152.7, 151.3, 149.6, 149.5, 134.7, 131.7, 130.8 (2C), 129.6, 128.9 (2C), 128.7, 128.1, 127.6, 126.6, 121.4, 47.5.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [348]

Рутаекарпин (S273)



Синтез проводили по методикам, описанным Фангом и Чжоу.[349] Для приготовления фенилдиазонийхлорида к охлажденному раствору гидрохлорида анилина (120 мг, 0.94 ммоль, 110 мольн.%) в 20% соляной кислоте (2 мл) по каплям добавляли раствор нитрита натрия (65 мг, 0.94 ммоль, 110 мольн.%) в воде (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и разбавили уксусной кислотой (4 мл), а затем довели до pH=4 с помощью ацетата натрия (0.8 г). После этого к этому раствору фенилдиазонийхлорида по каплям добавили раствор хиназолинона **5ad** (170 мг, 0.85 ммоль, 110 моль%) в 50% уксусной кислоте (5 мл) при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 5 °C. Затем смесь оставили на ночь в холодильнике. Выпавшие кристаллы собрали и промыли водой, высушили в вакууме, получив продукт (E)-6-(2-фенилгидразоно)-8,9-дигидро-6H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11(7H)-он, 245 мг, выход 95%, его использовали напрямую без дополнительной очистки.

Полученный гидразон (200 мг, 0.65 ммоль) добавили к полифосфорной кислоте (1 г) при 160-180°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут. pH охлажденной, разбавленной (20 мл воды) реакционной смеси довели до 5 25% водным раствором аммиака и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), органическую фазу высушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удалили, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексана - EtOAc (4:1) (R_f 0.3), получено 167 мг, 83% рутаекарпина в виде желтого твердого вещества, $T_{пл.}$: 255 - 258 °C (лит. $T_{пл.}$: 257 - 259 °C[350]).

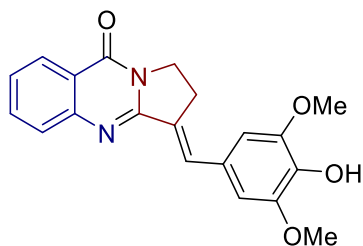
^1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.60 (с., 1H), 8.06 (д., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.73 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H),

7.62 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.55 (д., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.45 (д., $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.40 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.22 (т., $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.03 (т., $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.35 (т., $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.08 (т., $J = 6.9$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, DMCO-d_6) δ 161.72, 147.86, 145.70, 139.25, 135.34, 127.46, 127.21, 127.18, 126.91, 125.73, 125.55, 121.01, 120.70, 120.68, 118.82, 113.21, 41.62, 19.46.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [349]

Изаиндиготон (S274)



Синтез проводили по методике [351]. В круглодонную колбу на 250 мл поместили дезоксиазицинон (6.5 г, 35 ммоль, 100 мольн.%), 4-гидрокси-3,5-диметоксибензальдегид (12.7 г, 70 ммоль, 200 мольн.%), AcONa (573 мг, 7 ммоль, 20 мольн.%) и AcOH (70 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч, а затем перемешивали в течение 48 ч, в течение которых частицы образующегося осадка укрупняются. Осадок отфильтровали, промыли холодным EtOH и высушили при пониженном давлении. Продукт получили в виде желтого твердого вещества (9.5 г) с выходом 81% и чистотой 99%, поэтому он не требует дополнительной очистки. Температура плавления $264\text{--}270^\circ\text{C}$ (лит. $T_{\text{пл.}}$ $248\text{--}249^\circ\text{C}$). [352]

Общий выход изаиндиготона на нитробензальдегид равен 43%.

^1H (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 9.17-8.77 (ушир. с., 1H), 8.12 (д., $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.79 (т., $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.68-7.66 (м., 2H), 7.45 (т., 7.5 Гц, 1H), 6.95 (с., 2H), 4.18 (т., $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.84 (с., 6H), 3.38-3.30 (м., 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, DMCO-d_6) δ : 160.2, 156.1, 149.5, 148.0, 137.1, 134.2, 130.0, 129.3, 126.8, 125.8, 125.7, 125.6, 120.4, 107.7, 56.0, 44.1, 24.9.

ЯМР спектры соответствуют литературным данным. [353]

4. Заключение

В данной диссертации был рассмотрен комплекс подходов к повышению эффективности химических реакций. Основные результаты можно сформулировать следующим образом (Схема 124).

Были предложены подходы к повышению активности катализаторов коктейльного типа, которые позволяют как увеличивать долю каталитически активных частиц относительно неактивных, так и увеличивать их время жизни (оба фактора приводят к повышению наблюдаемого TON катализатора). Разработанные подходы фторидной и йодидной активации позволяют управлять не только активностью, но и селективностью реакции, в том числе при применении в области асимметрического катализа. Хотя и нельзя гарантировать, что данные подходы сработают в 100% случаев, однако их достаточно просто проверить, что дает дополнительный инструментарий для разработки новых реакций и внедрения уже известных. Использование описанных нами подходов к анализу литературных данных позволяет разграничить области, где оправдано применение катализатора, а где можно обойтись без него.

- Использование простых катализаторов и генерация динамического коктейля частиц
- Стабилизация каталитически активных частиц лигандами
- Повышение активности индивидуальных частиц за счет использования фторидной или йодидной активации
- Повышение доли каталитически активных частиц за счет синергетических реагентов
- Отказ от использования катализатора без необходимости



Схема 124 Основные подходы к повышению эффективности химических реакций, рассмотренные в данной диссертации

Использование промышленных газовых смесей (конвертерный газ/синтез-газ) позволяет сократить общую производственную цепочку за счет исключения из нее получения восстановителя, которое редко когда учитывают в оценке синтеза, а также упростить выделение продуктов реакции (нет необходимости отделения от твердых и жидких продуктов конверсии восстановителя). Высокая селективность при отказе от внешнего источника водорода позволяет избежать введения и удаления защитных групп, что повышает атомную экономичность процесса. Наконец, переход к использованию более стабильных субстратов и *in situ* генерации реагентов в

условиях реакции позволяет сэкономить еще одну производственную стадию и повысить доступность материалов.

5. Выводы

1) Создано новое направление исследований: методология повышения эффективности каталитических превращений в ряде органических реакций, в том числе применимых в синтезе практически важных молекул.

2) Повышение эффективности каталитических реакций достигается за счет использования добавок галогенид-анионов или активных газов (СО, конвертерный газ, синтез-газ, кислород) в каталитическую систему. Применимость этих подходов проиллюстрирована на примере реакций восстановительного присоединения пяти типов нуклеофилов, различных восстановительных превращений нитроаренов, асимметрического присоединения нуклеофилов по Михаэлю, аминирования спиртов по механизму автопереноса водорода.

3) Впервые разработана методология *in situ* активации катализаторов в реакционной смеси в следующих процессах:

- активация рутений-содержащих и осмий-содержащих металлокомплексов под действием йодид-иона позволила увеличить число оборотов катализатора в реакции восстановительного аминирования вплоть до 30 раз.
- активация никель-содержащего катализатора фторид-ионом позволила в 3 раза увеличить выход и повысить энантиоселективность хирального присоединения по Михаэлю до синтетически приемлемых значений ($ee > 90\%$).
- активация рутений-содержащего катализатора фторид-ионом позволила снизить давление СО в восстановительной альдольной реакции до 1 атмосферы с сохранением препаративного выхода.
- использование синтез-газа вместо водорода позволило повысить активность родий-содержащего и рутений-содержащего катализаторов в реакциях восстановительного присоединения: вплоть до 60 раз для реакции восстановительного аминирования, вплоть до 40 раз для восстановительного этерифицирования, вплоть до 10 раз для реакции формального восстановительного присоединения ацетонитрила.

4) Впервые разработан методологический подход к алгоритмическому анализу литературных данных по однотипным реакциям для поиска оптимальных условий и общих закономерностей. Применение этой методологии для реакции аминирования спиртов показало, что, вопреки устоявшимся представлениям, этот процесс можно проводить без катализаторов на основе переходных металлов. Ключевыми факторами процесса являются температура и

присутствие кислорода воздуха, который необходим для генерирования промежуточного альдегида. Очерчены границы применимости этого подхода и построена модель для предсказания оптимальных условий реакции.

5) Конвертерный газ и монооксид углерода являются высоко-селективными и универсальными восстановителями в реакции аминирования широкого ряда карбонильных соединений. Это позволяет использовать доступные побочные продукты химического производства и металлургии вместо дорогих классических восстановителей, которые требуют отдельных стадий синтеза.

6) Использование конвертерного газа и СО в качестве восстановителя позволяет осуществлять прямой синтез амидов из нитроаренов и карбоновых кислот. Этот способ превосходит по атомной экономичности ранее известные подходы.

7) С использованием разработанных подходов осуществлен экономичный синтез нескольких алкалоидов семейства вазикцинона (Луотонин А, Рутакарпин, Вазикцинон, Деоксивазикцинон, Изаиндигатон) из 2-нитробензальдегида.

8) Эффективные синтезы 20 фармацевтических субстанций с использованием созданных в работе подходов демонстрируют их практическую значимость.

6. Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки лежат в плоскости практического внедрения полученных результатов и проверки применимости методов активации катализаторов в других реакциях. В работе была предложена линейка легко реализуемых подходов, позволяющих без глобальной перестройки схемы работы заметно повысить эффективность ряда химических реакций. Особенно большое значение это имеет в контексте развития сектора малотоннажной химии в нашей стране. Кроме того, разработанные подходы имеет смысл применять при разработке новых катализаторов различных процессов, так как они позволяют повысить эффективность каталитических систем и вывести их на принципиально новый уровень.

7. Список литературы

1. Pd₂(dba)₃ as a precursor of soluble metal complexes and nanoparticles: determination of palladium active species for catalysis and synthesis. / Sergey S. Zaleskiy, Valentine P. Ananikov // *Organometallics*. — 2012. — Vol. 31. — № 6. — P. 2302-2309.
2. Transition metal ‘cocktail’-type catalysis. / Darya O. Prima, Natalia S. Kulikovskaya, Alexey S. Galushko, Roman M. Mironenko, Valentine P. Ananikov // *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. — 2021. — Vol. 31. — P. 100502.
3. Чусов, Д.А. Селективные реакции восстановительного присоединения водород-содержащих нуклеофилов к карбонильным соединениям на основе монооксида углерода: диссертация доктора химических наук: 1.4.3. / Чусов Денис Александрович. - М. 2020. - 334 с.
4. Reductive amination without an external hydrogen source. / Denis Chusov, Benjamin List // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2014. — Vol. 53. — № 20. — P. 5199-5201.
5. Syngas instead of hydrogen gas as a reducing agent—a strategy to improve the selectivity and efficiency of organometallic catalysts. / Evgeniya Podyacheva, Oleg I. Afanasyev, Vladimir S. Ostrovskii, Denis Chusov // *ACS Catalysis*. — 2022. — Vol. 12. — № 9. — P. 5145-5154.
6. Cyclobutadiene metal complexes: a new class of highly selective catalysts. an application to direct reductive amination. / Oleg I. Afanasyev, Alexey A. Tsygankov, Dmitry L. Usanov, Dmitry S. Perekalin, Nikita V. Shvydkiy, Victor I. Maleev, Alexander R. Kudinov, Denis Chusov // *ACS Catalysis*. — 2016. — Vol. 6. — № 3. — P. 2043-2046.
7. A process for the synthesis of formic acid by CO₂ hydrogenation: thermodynamic aspects and the role of co. / Thomas Schaub, Rocco A. Paciello // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2011. — Vol. 50. — № 32. — P. 7278-7282.
8. Highly active and selective manganese C=O bond hydrogenation catalysts: the importance of the multidentate ligand, the ancillary ligands, and the oxidation state. / Fabian Kallmeier, Torsten Irrgang, Thomas Dietel, Rhett Kempe // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — Vol. 55. — № 39. — P. 11806-11809.
9. Formal reductive addition of acetonitrile to aldehydes and ketones. / Karim Muratov, Ekaterina Kuchuk, Sreekumar Vellalath, Oleg I. Afanasyev, Alexei P. Moskovets, Gleb Denisov, Denis Chusov // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 16. — № 41. — P. 7693-7701.
10. Atom- and step-economical ruthenium-catalyzed synthesis of esters from aldehydes or ketones and carboxylic acids. / Sofiya A. Runikhina, Dmitry L. Usanov, Alexander O. Chizhov, Denis Chusov // *Organic Letters*. — 2018. — Vol. 20. — № 24. — P. 7856-7859.
11. Phosphine ligands in the ruthenium-catalyzed reductive amination without an external hydrogen source. / Maria Makarova, Oleg I. Afanasyev, Fedor Kliuev, Yulia V. Nelyubina, Maria Godovikova, Denis Chusov // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2021. — Vol. 941. — P. 121806.

12. Nitrogen ligand influence on the co-assisted ruthenium-catalyzed reductive amination. / Andrey S. Kozlov, Oleg I. Afanasyev, Mikhail A. Losev, Maria I. Godovikova, Denis Chusov // *Mendeleev Communications*. — 2023. — Vol. 33. — № 2. — P. 174-176.
13. Enhancing the efficiency of the ruthenium catalysts in the reductive amination without an external hydrogen source. / Artemy R. Fatkulin, Oleg I. Afanasyev, Alexey A. Tsygankov, Denis Chusov // *Journal of Catalysis*. — 2022. — Vol. 405. — P. 404-409.
14. Эффект атома галогена в рутениевом катализе / Фаткулин А.Р., Афанасьев О.И., Чусов Д.А. // *Успехи химии* – 2025. Т. – 94, – № 6. – С. RCR5170.
15. Halide effects in transition metal catalysis. / Keith Fagnou, Mark Lautens // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2002. — Vol. 41. — № 1. — P. 26-47.
16. Iodide effects in transition metal catalyzed reactions. / Peter M. Maitlis, Anthony Haynes, Brian R. James, Marta Catellani, Gian Paolo Chiusoli // *Dalton Transactions*. — 2004. — № 21. — P. 3409.
17. Direct observation of $\text{MeRh}(\text{CO})_2\text{I}_3^-$, the key intermediate in rhodium-catalyzed methanol carbonylation. / Anthony Haynes, Brian E. Mann, David J. Gulliver, George E. Morris, Peter M. Maitlis // *Journal of the American Chemical Society*. — 1991. — Vol. 113. — № 22. — P. 8567-8569.
18. Palladium/iodide catalyzed oxidative carbonylation of aniline to diphenylurea: effect of ppm amounts of iron salts. / Francesco Ferretti, Edoardo Barraco, Claudia Gatti, Doaa R. Ramadan, Fabio Ragaini // *Journal of Catalysis*. — 2019. — Vol. 369. — P. 257-266.
19. Efficient synthesis of ureas by direct palladium-catalyzed oxidative carbonylation of amines. / Bartolo Gabriele, Giuseppe Salerno, Raffaella Mancuso, Mirco Costa // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2004. — Vol. 69. — № 14. — P. 4741-4750.
20. “simple” carbonyls of ruthenium: new avenues from the hieber base reaction. / Anthony F. Hill // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2000. — Vol. 39. — № 1. — P. 130-133.
21. Straightforward access to high-performance organometallic catalysts by fluoride activation: proof of principle on asymmetric cyanation, asymmetric michael addition, CO_2 addition to epoxide, and reductive alkylation of amines by tetrahydrofuran. / Alexey A. Tsygankov, Denis Chusov // *ACS Catalysis*. — 2021. — Vol. 11. — № 21. — P. 13077-13084.
22. Reductive α -alkylation of ketones with aldehydes at atmospheric pressure of carbon monoxide: the effect of fluoride activation in ruthenium catalysis. / Sofiya A. Runikhina, Alexey A. Tsygankov, Oleg I. Afanasyev, Denis Chusov // *Mendeleev Communications*. — 2023. — Vol. 33. — № 1. — P. 17-20.
23. Aldehydes as alkylating agents for ketones. / Sofiya A. Runikhina, Oleg I. Afanasyev, Klim Biriukov, Dmitry S. Perekalin, Martin Klussmann, Denis Chusov // *Chemistry – A European Journal*. — 2019. — Vol. 25. — № 71. — P. 16225-16229.

24. Reductive aldol-type reactions in the synthesis of pharmaceuticals. / Sofiya Runikhina, Dmitry Eremin, Denis Chusov // *Chemistry – A European Journal*. — 2021. — Vol. 27. — № 62. — P. 15327-15360.
25. Selective hydrogenation of α,β -unsaturated carbonyl compounds on silica-supported copper nanoparticles. / Jorge Mendes-Burak, Behnaz Ghaffari, Christophe Copéret // *Chemical Communications*. — 2018. — Vol. 55. — № 2. — P. 179-181.
26. The preparation and crystal structure of a ruthenium carbonyl fluoride $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{F}_2]_4$. / C. J. Marshall, R. D. Peacock, D. R. Russell, I. L. Wilson // *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. — 1970. — № 23. — P. 1643.
27. Synthesis and characterisation of ruthenium carbonyl fluorides. / Karl S. Coleman, John H. Holloway, Eric G. Hope // *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. — 1997. — № 10. — P. 1713-1718.
28. Fluorine as a hydrogen-bond acceptor: experimental evidence and computational calculations. / Claudio Dalvit, Christian Invernizzi, Anna Vulpetti // *Chemistry – A European Journal*. — 2014. — Vol. 20. — № 35. — P. 11058-11068.
29. Hydrogen bond acceptor propensity of different fluorine atom types: an analysis of experimentally and computationally derived parameters. / Anna Vulpetti, Claudio Dalvit // *Chemistry – A European Journal*. — 2021. — Vol. 27. — № 34. — P. 8764-8773.
30. Ni(II)–bis[(R,R)-N,N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine] Br_2 catalyzed enantioselective michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to conjugated nitroalkenes. / David A. Evans, Daniel Seidel // *Journal of the American Chemical Society*. — 2005. — Vol. 127. — № 28. — P. 9958-9959.
31. Scope and mechanism of enantioselective michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by nickel(II)–diamine complexes. / David A. Evans, Shizue Mito, Daniel Seidel // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129. — № 37. — P. 11583-11592.
32. Fluoride additive as a simple tool to qualitatively improve performance of nickel-catalyzed asymmetric michael addition of malonates to nitroolefins. / Oleg I. Afanasyev, Fedor S. Kliuev, Alexey A. Tsygankov, Yulia V. Nelyubina, Evgenii Gutsul, Valentin V. Novikov, Denis Chusov // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2022. — Vol. 87. — № 18. — P. 12182-12195.
33. Density-functional thermochemistry. III. the role of exact exchange. / Axel D. Becke // *The Journal of Chemical Physics*. — 1993. — Vol. 98. — № 7. — P. 5648-5652.
34. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. / Chengteh Lee, Weitao Yang, Robert G. Parr // *Physical Review B*. — 2002. — Vol. 37. — № 2. — P. 785-789.

35. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for h to rn: design and assessment of accuracy. / Florian Weigend, Reinhart Ahlrichs // *Physical Chemistry Chemical Physics*. — 2005. — Vol. 7. — № 18. — P. 3297.
36. Accurate coulomb-fitting basis sets for h to rn. / Florian Weigend // *Physical Chemistry Chemical Physics*. — 2006. — Vol. 8. — № 9. — P. 1057.
37. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. / Stefan Grimme, Stephan Ehrlich, Lars Goerigk // *Journal of Computational Chemistry*. — 2011. — Vol. 32. — № 7. — P. 1456-1465.
38. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. / Stefan Grimme, Jens Antony, Stephan Ehrlich, Helge Krieg // *The Journal of Chemical Physics*. — 2010. — Vol. 132. — № 15. — P. 154104.
39. Synthesis of nhc-iridium(III) complexes based on n-iminoimidazolium ylides and their use for the amine alkylation by borrowing hydrogen catalysis. / Vincent Guérin, Claude Y. Legault // *Organometallics*. — 2021. — Vol. 40. — № 3. — P. 408-417.
40. Advances in one-pot synthesis through borrowing hydrogen catalysis. / Avelino Corma, Javier Navas, Maria J. Sabater // *Chemical Reviews*. — 2018. — Vol. 118. — № 4. — P. 1410-1459.
41. 3d-metal catalyzed n- and c-alkylation reactions via borrowing hydrogen or hydrogen autotransfer. / Torsten Irrgang, Rhett Kempe // *Chemical Reviews*. — 2019. — Vol. 119. — № 4. — P. 2524-2549.
42. Recent advances in homogeneous borrowing hydrogen catalysis using earth-abundant first row transition metals. / Benjamin G. Reed-Berendt, Kurt Polidano, Louis C. Morrill // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 17. — № 7. — P. 1595-1607.
43. Borrowing hydrogen for organic synthesis. / Benjamin G. Reed-Berendt, Daniel E. Latham, Mubarak B. Dambatta, Louis C. Morrill // *ACS Central Science*. — 2021. — Vol. 7. — № 4. — P. 570-585.
44. The catalytic amination of alcohols. / Sebastian Bähn, Sebastian Imm, Lorenz Neubert, Min Zhang, Helfried Neumann, Matthias Beller // *ChemCatChem*. — 2011. — Vol. 3. — № 12. — P. 1853-1864.
45. Borrowing hydrogen amination reactions: a complex analysis of trends and correlations of the various reaction parameters. / Evgeniya Podyacheva, Oleg I. Afanasyev, Dmitry V. Vasilyev, Denis Chusov // *ACS Catalysis*. — 2022. — Vol. 12. — № 12. — P. 7142-7198.
46. Solid base catalyzed highly efficient N-alkylation of amines with alcohols in a solvent-free system. / X.-H. Lu, Y.-W. Sun, X.-L. Wei, C. Peng, D. Zhou, Q.-H. Xia // *Catalysis Communications*. — 2014. — Vol. 55. — P. 78-82.
47. Insight into o2-promoted base-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols. / Chao Wang, Changpeng Chen, Jian Han, Jingyu Zhang, Yingming Yao, Yingsheng Zhao // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2015. — Vol. 2015. — № 13. — P. 2972-2977.

48. Efficient and practical catalyst-free-like dehydrative N-alkylation of amines and sulfinamides with alcohols initiated by aerobic oxidation of alcohols under air. / Xiaohui Li, Shuangyan Li, Qiang Li, Xu Dong, Yang Li, Xiaochun Yu, Qing Xu // *Tetrahedron*. — 2016. — Vol. 72. — № 2. — P. 264-272.
49. Direct alkylation of amines with alcohols catalyzed by base. / Qiang-Qiang Li, Zu-Feng Xiao, Chuan-Zhi Yao, Hong-Xing Zheng, Yan-Biao Kang // *Organic Letters*. — 2015. — Vol. 17. — № 21. — P. 5328-5331.
50. Sodium hydroxide catalyzed N-alkylation of (hetero) aromatic primary amines and n1,c5-dialkylation of 4-phenyl-2-aminothiazoles with benzyl alcohols. / Ramachandra Reddy Donthiri, Venkatanarayana Pappula, Darapaneni Chandra Mohan, Hiren H. Gaywala, Subbarayappa Adimurthy // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 78. — № 13. — P. 6775-6781.
51. Structure-dependent tautomerization induced catalyst-free autocatalyzed N-alkylation of heteroaryl amines with alcohols. / Shuangyan Li, Xiaohui Li, Qiang Li, Qiaochao Yuan, Xinkang Shi, Qing Xu // *Green Chemistry*. — 2015. — Vol. 17. — № 6. — P. 3260-3265.
52. Borrowing hydrogen amination: whether a catalyst is required?. / Andrey S. Kozlov, Oleg I. Afanasyev, Denis Chusov // *Journal of Catalysis*. — 2022. — Vol. 413. — P. 1070-1076.
53. Hans Reich. Hans Reich's collection. Bordwell pKa table. [Электронный ресурс] / Hans Reich - 2025. Режим доступа: <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/>.
54. Base-mediated transition-metal-free dehydrative c-c and C-N bond-forming reactions from alcohols. / Andrea Porcheddu, Giorgio Chelucci // *The Chemical Record*. — 2019. — Vol. 19. — № 12. — P. 2398-2435.
55. Base-catalyzed selective esterification of alcohols with unactivated esters. / Chunyan Zhang, Guoying Zhang, Shizhong Luo, Chunfu Wang, Huiping Li // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 16. — № 44. — P. 8467-8471.
56. Ruthenium-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols under mild conditions using the borrowing hydrogen methodology. / Arrey B. Enyong, Bahram Moasser // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 79. — № 16. — P. 7553-7563.
57. N-monoalkylation of amines with alcohols by tandem photocatalytic and catalytic reactions on tio2 loaded with pd nanoparticles. / Yasuhiro Shiraishi, Keisuke Fujiwara, Yoshitsune Sugano, Satoshi Ichikawa, Takayuki Hirai // *ACS Catalysis*. — 2013. — Vol. 3. — № 3. — P. 312-320.
58. Room temperature and solvent-free iridium-catalyzed selective alkylation of anilines with alcohols. / Jia-Qi Li, Pher G. Andersson // *Chemical Communications*. — 2013. — Vol. 49. — № 55. — P. 6131.
59. Room temperature n-heterocyclic carbene manganese catalyzed selective N-alkylation of anilines with alcohols. / Ming Huang, Yukui Li, Yinwu Li, Jiahao Liu, Siwei Shu, Yan Liu, Zhuofeng Ke // *Chemical Communications*. — 2019. — Vol. 55. — № 44. — P. 6213-6216.

60. Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals. / Oleg I. Afanasyev, Ekaterina Kuchuk, Dmitry L. Usanov, Denis Chusov // *Chemical Reviews*. — 2019. — Vol. 119. — № 23. — P. 11857-11911.
61. Symmetrical tertiary amines: applications and synthetic approaches. / Oleg I. Afanasyev, Ekaterina A. Kuchuk, Karim M. Muratov, Gleb L. Denisov, Denis Chusov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2021. — Vol. 2021. — № 4. — P. 543-586.
62. Clayden J., Greeves N., Warren S. *Organic chemistry*. Second Ed. / Oxford: Oxford University Press, 2012. 1260 p.
63. A review of energy use and energy-efficient technologies for the iron and steel industry. / Kun He, Li Wang // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. — 2017. — Vol. 70. — P. 1022-1039.
64. A review of the technologies, economics and policy instruments for decarbonising energy-intensive manufacturing industries. / T.A. Napp, A. Gambhir, T.P. Hills, N. Florin, P.S Fennell // *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. — 2014. — Vol. 30. — P. 616-640.
65. Evaluation of dust generated from basic oxygen furnace steel making. / Santanu K. Ray, Gautam Chattopadhyay, Asim K. Ray // *Journal of the Air & Waste Management Association*. — 1997. — Vol. 47. — № 6. — P. 716-721.
66. Catalytic utilization of converter gas – an industrial waste for the synthesis of pharmaceuticals. / Sofiya A. Runikhina, Oleg I. Afanasyev, Ekaterina A. Kuchuk, Dmitry S. Perekalin, Rajenahally V. Jagadeesh, Matthias Beller, Denis Chusov // *Chemical Science*. — 2023. — Vol. 14. — № 16. — P. 4346-4350.
67. Кучук Е.А., Афанасьев О.И., Чусов Д.А. Способ получения фендилина: патент РФ RU2739376C1, 2020
68. Effect of carbon dioxide on bromantane syntesis by reductive amination without an external hydrogen source. / D. Kletnov, K. O. Biriukov, A. Nikolaev, O. I. Afanasyev, D. Chusov // *INEOS OPEN*. — 2024. — Vol. 6. — № 2. — P. 40-43.
69. Abdullah S.A. *Solubility in supercritical carbon dioxide*. / New Jersey Institute of Technology, 2006.
70. Overview of schiff bases. / Nuriye Tuna Subasi // *Schiff base in organic, inorganic and physical chemistry*. — 2022. — doi: 10.5772/intechopen.108178
71. Hitchhiker's guide to reductive amination. / Evgeniya Podyacheva, Oleg I. Afanasyev, Alexey A. Tsygankov, Maria Makarova, Denis Chusov // *Synthesis*. — 2019. — Vol. 51. — № 13. — P. 2667-2677.
72. Palladium on carbon–bromobenzene mediated esterification and transesterification. / Sanjeev Kumar Aavula, Anil Chikkulapalli, N. Hanumanthappa, Indira Jyothi, C.H. Vinod Kumar, Sulur G. Manjunatha // *Tetrahedron Letters*. — 2013. — Vol. 54. — № 42. — P. 5690-5694.

73. Reductive alkylation of dimethylamine using titaniumIV isopropoxide and sodium borohydride: an efficient, safe, and convenient method for the synthesis of N,N-dimethylated tertiary amines.. / Sukanta Bhattacharyya // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1995. — Vol. 60. — № 15. — P. 4928-4929.
74. Nontricyclic antidepressant agents derived from cis- and trans-1-amino-4-aryltetralins. / Willard M. Welch, Allen R. Kraska, Reinhard Sarges, B. Kenneth Koe // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1984. — Vol. 27. — № 11. — P. 1508-1515.
75. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. studies on direct and indirect reductive amination procedures1. / Ahmed F. Abdel-Magid, Kenneth G. Carson, Bruce D. Harris, Cynthia A. Maryanoff, Rekha D. Shah // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1996. — Vol. 61. — № 11. — P. 3849-3862.
76. Lapkin A., Constable D.J.C. Green chemistry metrics: Measuring and monitoring sustainable processes / Blackwell Publishing Ltd, 2009. 324 p.
77. Синтез (1S)-(+)-камфора-10-сульфонамидов и исследование их антифиловирусной активности. / А. С. Соколова, Д. В. Баранова, О. И. Яровая, А. В. Зыбкина, Е. Д. Мордвинова, А. В. Зайковская, Д. С. Баев, Т. Г. Толстикова, Д. Н. Щербаков, О. В. Пьянков, Р. А. Максюттов, Н. Ф. Салахутдинов // *Известия Академии Наук — Серия Химическая* — 2023. — Т. 72. — № 10. — С. 2536-2547.
78. Design, synthesis, and biological evaluation of (+)-camphor- and (–)-fenchone-based derivatives as potent orthopoxvirus inhibitors. / Anastasiya S. Sokolova, Kseniya S. Kovaleva, Sergey O. Kuranov, Nikolay I. Bormotov, Sophia S. Borisevich, Anastasiya A. Zhukovets, Olga I. Yarovaya, Olga A. Serova, Maxim B. Nawrozkij, Andrey A. Vernigora, Andrey V. Davidenko, Eduard M. Khamitov, Roman Y. Peshkov, Larisa N. Shishkina, Rinat A. Maksuytov, Nariman F. Salakhutdinov // *ChemMedChem*. — 2022. — Vol. 17. — № 12. — P. e202100771.
79. A single step reductive amination of carbonyl compounds with polymethylhydrosiloxane-Ti(O(Pr)₄) / S. Chandrasekhar, C.R. Reddy, M. Ahmed. // *Synlett*. — 2000. Vol. — 2000. — № 11. — P. 1655–1657.
80. (chiral) lithium–(magnesium–)zinc and lithium–cobalt combinations as dual reagents for aromatic deprotonation and aryl transfer to aldehydes. / David Tilly, Katia Snégaroff, Gandrath Dayaker, Floris Chevallier, Philippe C. Gros, Florence Mongin // *Tetrahedron*. — 2012. — Vol. 68. — № 42. — P. 8761-8766.
81. Asymmetric deprotonation of prochiral ketones using chiral lithium amide bases. / Christian M. Cain, Richard P.C. Cousins, Greg Coumbarides, Nigel S. Simpkins // *Tetrahedron*. — 1990. — Vol. 46. — № 2. — P. 523-544.

82. N-alicyclic-substituted derivatives of 2-aminoethanethiol and related compounds as antiradiation agents. / Robert D. Elliott, James R. Piper, Carl R. Stringfellow, Thomas P. Johnston // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1972. — Vol. 15. — № 6. — P. 595-600.
83. Preparation and reduction of some camphor imines. / Roger Bolton, Timothy N. Danks, Jane M. Paul // *Tetrahedron Letters*. — 1994. — Vol. 35. — № 20. — P. 3411-3412.
84. Hydrogen-free reductive amination using iron pentacarbonyl as a reducing agent. / Oleg I. Afanasyev, Dmitry L. Usanov, Denis Chusov // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2017. — Vol. 15. — № 48. — P. 10164-10166.
85. Direct reductive amination of camphor using iron pentacarbonyl as stoichiometric reducing agent: features and limitations. / Oleg I. Afanasyev, Artemy R. Fatkulin, Pavel N. Sol'yev, Ivan Smirnov, Artem Amangeldyev, Sergey E. Semenov, Denis Chusov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 2020. — № 39. — P. 6289-6294.
86. The reaction of metal carbonyls and amines. I. iron carbonyl with piperidine and n-butylamine. the initial stages of the reaction^{1,2}. / Walter F. Edgell, Meiling T. Yang, Bernard J. Bulkin, Robert Bayer, N. Koizumi // *Journal of the American Chemical Society*. — 1965. — Vol. 87. — № 14. — P. 3080-3088.
87. The reaction between metal carbonyls and amines. II. iron carbonyl with pyrrolidine. initial stages of the reaction¹⁻³. / Walter F. Edgell, Bernard J. Bulkin // *Journal of the American Chemical Society*. — 1966. — Vol. 88. — № 21. — P. 4839-4843.
88. Amine-substituted iron tetracarbonyl. / Bernard J. Bulkin, June A. Lynch // *Inorganic Chemistry*. — 1968. — Vol. 7. — № 12. — P. 2654-2655.
89. Reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds to the saturated alcohols using hydridocarbonyliron complexes. / Masakazu Yamashita, Kanako Miyoshi, Yasuhiro Okada, Rikisaku Suemitsu // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. — 1982. — Vol. 55. — № 4. — P. 1329-1330.
90. The selective amination of carbonyl compounds using iron pentacarbonyl. / Yoshihisa Watanabe, Masakazu Yamashita, Take-aki Mitsudo, Masato Tanaka, Yoshinobu Takegami // *Tetrahedron Letters*. — 1974. — Vol. 15. — № 22. — P. 1879-1880.
91. Oxidation reactions catalyzed by osmium compounds. part 4. highly efficient oxidation of hydrocarbons and alcohols including glycerol by the $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Os}(\text{CO})_2/\text{pyridine}$ reagent. / Georgiy B. Shul'pin, Yuriy N. Kozlov, Lidia S. Shul'pina, Wagner A. Carvalho, Dalmo Mandelli // *RSC Advances*. — 2013. — Vol. 3. — № 35. — P. 15065.
92. Осмий-катализируемые восстановительные процессы / Бирюков К. О., Афанасьев О. И., Годовикова М. И., Логинов Д. А., Чусов Д. А. // *Успехи Химии*. — 2022. — Т. 91. — № 9. — С. RCR5045.

93. Osmium catalysis in the reductive amination using carbon monoxide as a reducing agent. / Mikhail M. Vinogradov, Oleg I. Afanasyev, Yulia V. Nelyubina, Gleb L. Denisov, Dmitry A. Loginov, Denis Chusov // *Molecular Catalysis*. — 2020. — Vol. 498. — P. 111260.
94. Carbon monoxide-driven osmium catalyzed reductive amination harvesting wgsr power. / Klim O. Biriukov, Mikhail M. Vinogradov, Oleg I. Afanasyev, Dmitry V. Vasilyev, Alexey A. Tsygankov, Maria Godovikova, Yulia V. Nelyubina, Dmitry A. Loginov, Denis Chusov // *Catalysis Science & Technology*. — 2021. — Vol. 11. — № 14. — P. 4922-4930.
95. Harnessing the power of the water-gas shift reaction for organic synthesis. / Andrea Ambrosi, Scott E. Denmark // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — Vol. 55. — № 40. — P. 12164-12189.
96. Room temperature, reductive alkylation of activated methylene compounds: carbon–carbon bond formation driven by the rhodium-catalyzed water–gas shift reaction. / Scott E. Denmark, Malek Y. S. Ibrahim, Andrea Ambrosi // *ACS Catalysis*. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 613-630.
97. Hydrogenolysis of allyl and benzyl halides and related compounds. / Ian D. Entwistle, William W. Wood // *Comprehensive Organic Synthesis*. — 1991. — Vol. 8. — P. 955-981.
98. Rhodium-catalyzed reductive esterification using carbon monoxide as a reducing agent. / Vladimir S. Ostrovskii, Sofiya A. Runikhina, Oleg I. Afanasyev, Denis Chusov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 2020. — № 27. — P. 4116-4121.
99. Toward the ideal catalyst: from atomic centers to a “cocktail” of catalysts. / Valentine P. Ananikov, Irina P. Beletskaya // *Organometallics*. — 2012. — Vol. 31. — № 5. — P. 1595-1604.
100. Carbon monoxide related reductions. / O. I. Afanasyev, D. Chusov // *INEOS OPEN*. — 2020. — Vol. 3. — P. 133-139.
101. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. a qualitative and quantitative characterization of known drug databases. / Arup K. Ghose, Vellarkad N. Viswanadhan, John J. Wendoloski // *Journal of Combinatorial Chemistry*. — 1999. — Vol. 1. — № 1. — P. 55-68.
102. Analysis of past and present synthetic methodologies on medicinal chemistry: where have all the new reactions gone?. / Dean G. Brown, Jonas Boström // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2016. — Vol. 59. — № 10. — P. 4443-4458.
103. Large-scale applications of amide coupling reagents for the synthesis of pharmaceuticals. / Joshua R. Dunetz, Javier Magano, Gerald A. Weisenburger // *Organic Process Research & Development*. — 2016. — Vol. 20. — № 2. — P. 140-177.

104. Anaphylaxis induced by peptide coupling agents: lessons learned from repeated exposure to HATU, HBTU, and HCTU. / Kate J. McKnelly, William Sokol, James S. Nowick // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 85. — № 3. — P. 1764-1768.
105. Rhodium-catalyzed homogeneous reductive amidation of aldehydes. / Saeed Raoufmoghaddam, Eite Drent, Elisabeth Bouwman // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2013. — Vol. 355. — № 4. — P. 717-733.
106. One-pot stibine modified $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ catalyzed reductive N-alkylation of primary amides with carbonyl compounds. / Laura Rubio-Pérez, Pankaj Sharma, F. Javier Pérez-Flores, Luis Velasco, J. Luis. Arias, Armando Cabrera // *Tetrahedron*. — 2012. — Vol. 68. — № 10. — P. 2342-2348.
107. The direct reductive amination of electron-deficient amines with aldehydes: the unique reactivity of the Re_2O_7 catalyst. / Braja Gopal Das, Prasanta Ghorai // *Chemical Communications*. — 2012. — Vol. 48. — № 66. — P. 8276.
108. Dichotomy of atom-economical hydrogen-free reductive amidation vs exhaustive reductive amination. / Pavel N. Kolesnikov, Dmitry L. Usanov, Karim M. Muratov, Denis Chusov // *Organic Letters*. — 2017. — Vol. 19. — № 20. — P. 5657-5660.
109. Ruthenium-catalyzed reductive amidation without an external hydrogen source. / Niyaz Z. Yagafarov, Karim M. Muratov, Klim Biriukov, Dmitry L. Usanov, Olga Chusova, Dmitry S. Perekalin, Denis Chusov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 2018. — № 4. — P. 557-563.
110. Reductive amidation without an external hydrogen source using rhodium on carbon matrix as a catalyst. / Alexey A. Tsygankov, Maria Makarova, Oleg I. Afanasyev, Alexey S. Kashin, Alexander V. Naumkin, Dmitry A. Loginov, Denis Chusov // *ChemCatChem*. — 2020. — Vol. 12. — № 1. — P. 112-117.
111. Direct synthesis of amides from nitroarenes and carboxylic acids via CO-mediated reduction. / Mikhail A. Losev, Oleg I. Afanasyev, Denis Chusov // *Journal of Catalysis*. — 2025. — Vol. 445. — P. 116042.
112. Reductive coupling of nitroarenes with carboxylic acids – a direct route to amide synthesis. / Mikhail A. Losev, Andrey S. Kozlov, Vladimir B. Kharitonov, Oleg I. Afanasyev, Fedor S. Kliuev, Ludmila A. Bulygina, Natalya S. Khrushcheva, Dmitry A. Loginov, Denis Chusov // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2023. — Vol. 21. — № 42. — P. 8477-8481.
113. Redox condensations of o-nitrobenzaldehydes with amines under mild conditions: total synthesis of the vasicinone family. / Oleg I. Afanasyev, Evgeniya Podyacheva, Alexander Rudenko, Alexey A. Tsygankov, Maria Makarova, Denis Chusov // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 85. — № 14. — P. 9347-9360.

114. Amines, aromatic. / Peter F. Vogt, John J. Gerulis // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. — 2004. — p. 476
115. One-pot conversion of nitroarenes into N-arylamides / K.Y. Lee, J.M. Kim, J.N. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2002. — Vol. 23. — № 10. — P. 1359–1360.
116. Site-specific umpolung amidation of carboxylic acids via triplet synergistic catalysis. / Yunyun Ning, Shuaishuai Wang, Muzi Li, Jie Han, Chengjian Zhu, Jin Xie // *Nature Communications*. — 2021. — Vol. 12. — № 1. — P. 4637.
117. Direct amidation of carboxylic acids with nitroarenes. / Shao-Peng Wang, Chi Wai Cheung, Jun-An Ma // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 84. — № 21. — P. 13922-13934.
118. A one pot protocol to convert nitro-arenes into N-aryl amides. / Elisabetta Massolo, Margherita Pirola, Alessandra Puglisi, Sergio Rossi, Maurizio Benaglia // *RSC Advances*. — 2020. — Vol. 10. — № 7. — P. 4040-4044.
119. Photomediated reductive coupling of nitroarenes with aldehydes for amide synthesis. / Qingyao Li, Peng Dai, Haidi Tang, Muliang Zhang, Jie Wu // *Chemical Science*. — 2022. — Vol. 13. — № 32. — P. 9361-9365.
120. Direct hydrogenation and one-pot reductive amidation of nitro compounds over pd/zno nanoparticles as a recyclable and heterogeneous catalyst. / Mona Hosseini-Sarvari, Zahra Razmi // *Applied Surface Science*. — 2015. — Vol. 324. — P. 265-274.
121. Metal-free hydrogenation and one-pot amidation with carboxylic acids of nitroaromatics using S8 or CS2. / Yan Fang Sun, Guo He Xu, Min Jie Gao, Qiu Ling Hu, Jing Jun Ma // *Current Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 21. — № 28. — P. 2884-2889.
122. Cobalt-catalyzed deoxygenative hydroboration of nitro compounds and applications to one-pot synthesis of aldimines and amides. / Kristina A. Gudun, Raikhan Zakarina, Medet Segizbayev, Davit Hayrapetyan, Ainur Slamova, Andrey Y. Khalimon // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2022. — Vol. 364. — № 3. — P. 601-611.
123. Козлов А.С., Рунихина С.А.; Афанасьев О.И, Чусов Д.А. Способ получения субераниловой кислоты - предшественника вориностата: Патент РФ RU2807017C1, 2023
124. Transition metal catalyzed reductive cyclization reactions of nitroarenes and nitroalkenes. / Francesco Ferretti, Doaa R. Ramadan, Fabio Ragaini // *ChemCatChem*. — 2019. — Vol. 11. — № 18. — P. 4450-4488.
125. Mechanistic study of the Ru₃(CO)₁₂/chloride catalyzed carbonylation reactions of nitroarenes to carbamates and ureas; the role of the alkylammonium cation. / Fabio Ragaini, Sergio Cenini // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. — 2000. — Vol. 161. — № 1-2. — P. 31-38.

126. Role of alkali halides in the synthesis of nitrogen containing heterocycles by reductive carbonylation of aromatic nitro-derivatives catalysed by $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$. / Maddalena Pizzotti, Sergio Cenini, Silvio Quici, Stefano Tollari // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. — 1994. — № 4. — P. 913.
127. Ruthenium carbonyl-catalyzed deoxygenation by carbon monoxide of o-substituted nitrobenzenes. Synthesis of benzimidazoles. / Corrado Crotti, Sergio Cenini, Fabio Ragaini, Francesca Porta, Stefano Tollari // *Journal of Molecular Catalysis*. — 1992. — Vol. 72. — № 3. — P. 283-298.
128. Anslyn E. V., Dougherty D.A. *Modern physical organic chemistry*. / Sausalito, CA, USA: Edwards Brothers, Inc., 2006. 1234 p.
129. Mixed first and zero order kinetics in the electrooxidation of sulfamethoxazole at a boron-doped diamond (bdd) anode. / Shuhuan Li, Dorin Bejan, M. S. McDowell, Nigel J. Bunce // *Journal of Applied Electrochemistry*. — 2008. — Vol. 38. — № 2. — P. 151-159.
130. A survey of hammett substituent constants and resonance and field parameters. / Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft // *Chemical Reviews*. — 1991. — Vol. 91. — № 2. — P. 165-195.
131. The reduction of organic nitro compounds by carbon monoxide as an effective strategy for the synthesis of n-heterocyclic compounds: a personal account. / Francesco Ferretti, Dario Formenti, Fabio Ragaini // *Rendiconti Lincei*. — 2017. — Vol. 28. — № S1. — P. 97-115.
132. Fine chemicals by reductive carbonylation of nitroarenes, catalyzed by transition metal complexes. / Fabio Ragaini, Sergio Cenini, Emma Gallo, Alessandro Caselli, Simone Fantauzzi // *Current Organic Chemistry*. — 2006. — Vol. 10. — № 12. — P. 1479-1510.
133. Intermediate formation of anilines in the synthesis of schiff bases from nitroarenes and aldehydes. / Fabio Ragaini, Sergio Cenini // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. — 1999. — Vol. 144. — № 3. — P. 405-410.
134. Catalytic reduction of nitroaromatics with carbon monoxide and water using tricarbonyltetraphenylcyclopentadienone ruthenium(0). / Youval Shvo, Dorotha Czarkie // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 1989. — Vol. 368. — № 3. — P. 357-365.
135. Efficient selective reduction of aromatic nitro compounds by ruthenium catalysis under $\text{CO-H}_2\text{O}$ conditions. / Kotohiro Nomura // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. — 1995. — Vol. 95. — № 3. — P. 203-210.
136. A review of the selective catalytic reduction of aromatic nitro compounds into aromatic amines, isocyanates, carbamates, and ureas using CO . / Ahmed M. Tafesh, Jens Weiguny // *Chemical Reviews*. — 1996. — Vol. 96. — № 6. — P. 2035-2052.
137. Homogeneous catalytic carbonylation of nitroaromatics. 8. kinetic and mechanistic studies of the carbon-nitrogen bond and product forming steps from $\text{Ru}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)(\text{CO})_2[\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3]_2$: the

- turnover limiting reactions in the catalytic cycle. / Jerry D. Gargulak, Wayne L. Gladfelter // *Journal of the American Chemical Society*. — 1994. — Vol. 116. — № 9. — P. 3792-3800.
138. High-throughput physical organic chemistry hammett parameter evaluation. / Christophe F. Portal, Mark Bradley // *Analytical Chemistry*. — 2006. — Vol. 78. — № 14. — P. 4931-4937.
139. A bronchodilator alkaloid (vasicinone) from *adhatoda vasica* nees. / A. H. AMIN, D. R. MEHTA // *Nature*. — 1959. — Vol. 184. — № 4695. — P. 1317-1317.
140. Quinazolinone analogs as potential therapeutic agents. / P. C. Sharma, G. Kaur, R. Pahwa, A. Sharma, H. Rajak // *Current Medicinal Chemistry*. — 2011. — Vol. 18. — № 31. — P. 4786-4812.
141. Synthesis, biological evaluation, and computational studies of tri- and tetracyclic nitrogen-bridgehead compounds as potent dual-acting ache inhibitors and HH3 receptor antagonists. / Fouad H. Darras, Steffen Pockes, Guozheng Huang, Sarah Wehle, Andrea Strasser, Hans-Joachim Wittmann, Martin Nimczick, Christoph A. Sotriffer, Michael Decker // *ACS Chemical Neuroscience*. — 2014. — Vol. 5. — № 3. — P. 225-242.
142. Design, Synthesis, and Evaluation of New Selective NM23-H2 Binders as c-MYC Transcription Inhibitors via Disruption of the NM23-H2/G-Quadruplex Interaction. / Yu-Qing Wang, Zhou-Li Huang, Shuo-Bin Chen, Chen-Xi Wang, Chan Shan, Qi-Kun Yin, Tian-Miao Ou, Ding Li, Lian-Quan Gu, Jia-Heng Tan, Zhi-Shu Huang // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 60. — № 16. — P. 6924-6941.
143. Visible-light photoredox catalyzed oxidative/reductive cyclization reaction of n-cyanamide alkenes for the synthesis of sulfonated quinazolinones. / Ping Qian, Yu Deng, Haibo Mei, Jianlin Han, Jie Zhou, Yi Pan // *Organic Letters*. — 2017. — Vol. 19. — № 18. — P. 4798-4801.
144. Ortho-lithiophenyl isocyanide: a versatile precursor for 3h-quinazolin-4-ones and 3h-quinazolin-4-thiones. / Alexander V. Lygin, Armin de Meijere // *Organic Letters*. — 2009. — Vol. 11. — № 2. — P. 389-392.
145. MOF-derived nanocobalt for oxidative functionalization of cyclic amines to quinazolinones with 2-aminoarylmethanols. / Feng Xie, Qing-Hua Chen, Rong Xie, Huan-Feng Jiang, Min Zhang // *ACS Catalysis*. — 2018. — Vol. 8. — № 7. — P. 5869-5874.
146. Synthesis of c-ring-substituted vasicinones and luotonins via regioselective aza-nazarov cyclization of quinazolinonyl enones. / Sivappa Rasapalli, Vamshikrishna Reddy Sammeta, Zachary F. Murphy, Yanchang Huang, Jeffrey A. Boerth, James A. Golen, Sergey N. Savinov // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21. — № 24. — P. 9824-9828.
147. A-amination of nitrogen heterocycles: ring-fused amins. / Chen Zhang, Chandra Kanta De, Rudrajit Mal, Daniel Seidel // *Journal of the American Chemical Society*. — 2008. — Vol. 130. — № 2. — P. 416-417.

148. Facile access to ring-fused amins via direct α -amination of secondary amines with o-aminobenzaldehydes: synthesis of vasicine, deoxyvasicine, deoxyvasicinone, mackinazolinone, and ruteacarpine. / Daniel Seidel, Matthew Richers, Indubhusan Deb, Alena Platonova, Chen Zhang // *Synthesis*. — 2013. — Vol. 45. — № 13. — P. 1730-1748.
149. Selective copper(II) acetate and potassium iodide catalyzed oxidation of amins to dihydroquinazoline and quinazolinone alkaloids. / Matthew T Richers, Chenfei Zhao, Daniel Seidel // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 9. — P. 1194-1201.
150. Redox-annulations of cyclic amines with ortho-cyanomethylbenzaldehydes. / Anirudra Paul, Hemant S. Chandak, Longle Ma, Daniel Seidel // *Organic Letters*. — 2020. — Vol. 22. — № 3. — P. 976-980.
151. Transition metal-catalyzed C-H amination: scope, mechanism, and applications. / Yoonsu Park, Youyoung Kim, Sukbok Chang // *Chemical Reviews*. — 2017. — Vol. 117. — № 13. — P. 9247-9301.
152. Iron(II) bromide-catalyzed intramolecular C-H bond amination [1,2]-shift tandem reactions of aryl azides. / Quyen Nguyen, Tuyen Nguyen, Tom G. Driver // *Journal of the American Chemical Society*. — 2013. — Vol. 135. — № 2. — P. 620-623.
153. Decarboxylation of α -amino acids containing two and three stereogenic centers: a simple one-step procedure to prepare two optically active β -amino alcohols and a bicyclic pyrrolidine derivative. / Sabine Wallbaum, Thomas Mehler, Jürgen Martens // *Synthetic Communications*. — 1994. — Vol. 24. — № 10. — P. 1381-1387.
154. Brauer G. Handbook of preparative inorganic chemistry ed. Brauer G. / Elsevier, 1963. 1002 p.
155. Ruthenium(II)-NNN-pincer-complex-catalyzed reactions between various alcohols and amines for sustainable C-N and C-C bond formation. / Milan Maji, Kaushik Chakrabarti, Bhaskar Paul, Bivas Chandra Roy, Sabuj Kundu // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2018. — Vol. 360. — № 4. — P. 722-729.
156. Hemilabile N-heterocyclic carbene (NHC)-nitrogen-phosphine mediated Ru (II)-catalyzed N-alkylation of aromatic amine with alcohol efficiently. / Xiao-Jun Yu, Hai-Yu He, Lei Yang, Hai-Yan Fu, Xue-Li Zheng, Hua Chen, Rui-Xiang Li // *Catalysis Communications*. — 2017. — Vol. 95. — P. 54-57.
157. Complexes of Pd(II), η^6 -C₆H₆Ru(II), and η^5 -Cp*Rh(III) with chalcogenated schiff bases of anthracene-9-carbaldehyde and base-free catalytic transfer hydrogenation of aldehydes/ketones and N-alkylation of amines. / Pooja Dubey, Sonu Gupta, Ajai K. Singh // *Organometallics*. — 2019. — Vol. 38. — № 4. — P. 944-961.
158. Cyclometalated palladium pre-catalyst for N-alkylation of amines using alcohols and regioselective alkylation of sulfanilamide using aryl alcohols. / Ramesh Mamidala, Vanga Mukundam, Kunchala

Dhanunjayarao, Krishnan Venkatasubbaiah // *Tetrahedron*. — 2017. — Vol. 73. — № 16. — P. 2225-2233.

159. An efficient palladium-catalyzed N-alkylation of amines using primary and secondary alcohols. / Tuan Thanh Dang, Balamurugan Ramalingam, Siah Pei Shan, Abdul Majeed Seayad // *ACS Catalysis*. — 2013. — Vol. 3. — № 11. — P. 2536-2540.

160. Palladium catalyzed N-alkylation of amines with alcohols. / Yan Zhang, Xiujuan Qi, Xinjiang Cui, Feng Shi, Youquan Deng // *Tetrahedron Letters*. — 2011. — Vol. 52. — № 12. — P. 1334-1338.

161. Synthesis of an Fe–Pd bimetallic catalyst for N-alkylation of amines with alcohols via a hydrogen auto-transfer methodology. / Peng-yu Wu, Guo-ping Lu, Chun Cai // *Green Chemistry*. — 2020. — Vol. 23. — № 1. — P. 396-404.

162. Scalable synthesis of secondary and tertiary amines by heterogeneous Pt-Sn/ γ -Al₂O₃ catalyzed N-alkylation of amines with alcohols. / Kaikai Wu, Wei He, Chenglin Sun, Zhengkun Yu // *Tetrahedron*. — 2016. — Vol. 72. — № 51. — P. 8516-8521.

163. Pt–Sn/ γ -Al₂O₃-catalyzed highly efficient direct synthesis of secondary and tertiary amines and imines. / Wei He, Liandi Wang, Chenglin Sun, Kaikai Wu, Songbo He, Jiping Chen, Ping Wu, Zhengkun Yu // *Chemistry – A European Journal*. — 2011. — Vol. 17. — № 47. — P. 13308-13317.

164. Efficient and clean gold-catalyzed one-pot selective N-alkylation of amines with alcohols. / Lin He, Xia-Bing Lou, Ji Ni, Yong-Mei Liu, Yong Cao, He-Yong He, Kang-Nian Fan // *Chemistry – A European Journal*. — 2010. — Vol. 16. — № 47. — P. 13965-13969.

165. An efficient homogeneous gold(I) catalyst for N-alkylation of amines with alcohols by hydrogen autotransfer. / Hongwei Yang, Rongfang Mao, Cuicui Luo, Chunxu Lu, Guangbin Cheng // *Tetrahedron*. — 2014. — Vol. 70. — № 46. — P. 8829-8835.

166. Support effects of metal oxides on gold-catalyzed one-pot N-alkylation of amine with alcohol. / Tamao Ishida, Rena Takamura, Takashi Takei, Tomoki Akita, Masatake Haruta // *Applied Catalysis A: General*. — 2012. — Vol. 413-414. — P. 261-266.

167. New iridium catalysts for the selective alkylation of amines by alcohols under mild conditions and for the synthesis of quinolines by acceptor-less dehydrogenative condensation. / Susanne Ruch, Torsten Irrgang, Rhett Kempe // *Chemistry – A European Journal*. — 2014. — Vol. 20. — № 41. — P. 13279-13285.

168. New iridium catalysts for the efficient alkylation of anilines by alcohols under mild conditions. / Stefan Michlik, Rhett Kempe // *Chemistry – A European Journal*. — 2010. — Vol. 16. — № 44. — P. 13193-13198.

169. Base free N-alkylation of anilines with arch2oh and transfer hydrogenation of aldehydes/ketones catalyzed by the complexes of η^5 -cp*Ir($\langle$ scp>iii $\rangle$) with chalcogenated schiff bases of anthracene-

- 9-carbaldehyde. / Pooja Dubey, Sonu Gupta, Ajai K. Singh // Dalton Transactions. — 2018. — Vol. 47. — № 11. — P. 3764-3774.
170. Design of a bifunctional Ir-Zr based metal–organic framework heterogeneous catalyst for the N-alkylation of amines with alcohols. / A. M. Rasero-Almansa, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez // ChemCatChem. — 2014. — Vol. 6. — № 6. — P. 1794-1800.
171. A highly active bifunctional iridium complex with an alcohol/alkoxide-tethered N-heterocyclic carbene for alkylation of amines with alcohols. / Agnieszka Bartoszewicz, Rocío Marcos, Suman Sahoo, A. Ken Inge, Xiaodong Zou, Belén Martín-Matute // Chemistry – A European Journal. — 2012. — Vol. 18. — № 45. — P. 14510-14519.
172. Highly efficient rh(I) homo- and heterogeneous catalysts for C-N couplings via hydrogen borrowing. / Chin M. Wong, Matthew B. Peterson, Indrek Pernik, Roy T. McBurney, Barbara A. Messerle // Inorganic Chemistry. — 2017. — Vol. 56. — № 23. — P. 14682-14687.
173. Silver/manganese dioxide nanorod catalyzed hydrogen-borrowing reactions and tert-butyl ester synthesis. / Huanhuan Luo, Yike Yang, Bobin Yang, Zhaojun Xu, Dawei Wang // Journal of Chemical Research. — 2021. — Vol. 45. — № 7-8. — P. 708-715.
174. Silver cluster-promoted heterogeneous copper catalyst for N-alkylation of amines with alcohols. / Ken-ichi Shimizu, Katsuya Shimura, Masanari Nishimura, Atsushi Satsuma // RSC Advances. — 2011. — Vol. 1. — № 7. — P. 1310.
175. A highly reactive and magnetic recyclable catalyst based on silver nanoparticles supported on ferrite for n-monoalkylation of amines with alcohols. / Ahmad Bayat, Mehdi Shakourian-Fard, Peyman Nouri, Mohammad Mahmoodi Hashemi // Applied Organometallic Chemistry. — 2017. — Vol. 31. — № 10. — P. e3720.
176. γ -alumina-supported silver cluster for n-benzylation of anilines with alcohols. / Kenichi Shimizu, Masanari Nishimura, Atsushi Satsuma // ChemCatChem. — 2009. — Vol. 1. — № 4. — P. 497-503.
177. Solvent-free N-alkylation and dehydrogenative coupling catalyzed by a highly active pincer-nickel complex. / Vinay Arora, Moumita Dutta, Kanu Das, Babulal Das, Hemant Kumar Srivastava, Akshai Kumar // Organometallics. — 2020. — Vol. 39. — № 11. — P. 2162-2176.
178. Heterogeneous ni catalysts for N-alkylation of amines with alcohols. / Ken-ichi Shimizu, Naomichi Imaiida, Kenichi Kon, S. M. A. Hakim Siddiki, Atsushi Satsuma // ACS Catalysis. — 2013. — Vol. 3. — № 5. — P. 998-1005.
179. $[(PPh_3)_2NiCl_2]$ -catalyzed C-N bond formation reaction via borrowing hydrogen strategy: access to diverse secondary amines and quinolines. / S. N. R. Donthireddy, Vipin K. Pandey, Arnab Rit // The Journal of Organic Chemistry. — 2021. — Vol. 86. — № 9. — P. 6994-7001.

180. A highly active PN3 manganese pincer complex performing N-alkylation of amines under mild conditions. / Leonard Homberg, Alexander Roller, Kai C. Hultzsich // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21. — № 9. — P. 3142-3147.
181. Magnetite (Fe_3O_4) silica based organic-inorganic hybrid copper(II) nanocatalyst: a platform for aerobic N-alkylation of amines. / Rakesh K. Sharma, Yukti Monga, Aditi Puri, Garima Gaba // *Green Chemistry*. — 2013. — Vol. 15. — № 10. — P. 2800.
182. Binap-copper supported by hydrotalcite as an efficient catalyst for the borrowing hydrogen reaction and dehydrogenation cyclization under water or solvent-free conditions. / Zhaojun Xu, Xiaoli Yu, Xinxin Sang, Dawei Wang // *Green Chemistry*. — 2018. — Vol. 20. — № 11. — P. 2571-2577.
183. N-alkylation of amines through hydrogen borrowing over a heterogeneous Cu catalyst. / Federica Santoro, Rinaldo Psaro, Nicoletta Ravasio, Federica Zaccheria // *RSC Advances*. — 2013. — Vol. 4. — № 6. — P. 2596-2600.
184. Cobalt-catalyzed alkylation of aromatic amines by alcohols. / Sina Rösler, Michael Ertl, Torsten Irrgang, Rhet Kempe // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54. — № 50. — P. 15046-15050.
185. Co(II) pcp pincer complexes as catalysts for the alkylation of aromatic amines with primary alcohols. / Matthias Mastalir, Gerald Tomsu, Ernst Pittenauer, Günter Allmaier, Karl Kirchner // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18. — № 14. — P. 3462-3465.
186. Cobalt-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols. / Guoqi Zhang, Zhiwei Yin, Shengping Zheng // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18. — № 2. — P. 300-303.
187. Iron-catalyzed N-alkylation of aromatic amines via borrowing hydrogen strategy. / Hui Chen, Qingfu Wang, Tingting Liu, Haitao Chen, Duo Zhou, Fengbo Qu // *Journal of Coordination Chemistry*. — 2021. — Vol. 74. — № 4-6. — P. 877-884.
188. Iron phthalocyanine as an efficient and versatile catalyst for N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols: one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles. / Manju Bala, Praveen Kumar Verma, Upendra Sharma, Neeraj Kumar, Bikram Singh // *Green Chemistry*. — 2013. — Vol. 15. — № 6. — P. 1687.
189. Air stable iron(II) PNP pincer complexes as efficient catalysts for the selective alkylation of amines with alcohols. / Matthias Mastalir, Berthold Stöger, Ernst Pittenauer, Michael Puchberger, Günter Allmaier, Karl Kirchner // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2016. — Vol. 358. — № 23. — P. 3824-3831.
190. Iron/amino acid catalyzed direct N-alkylation of amines with alcohols. / Yingsheng Zhao, Siong Wan Foo, Susumu Saito // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2011. — Vol. 50. — № 13. — P. 3006-3009.

191. Switching the N-alkylation of arylamines with benzyl alcohols to imine formation enables the one-pot synthesis of enantioenriched α -n-alkylaminophosphonates. / Natalie Hofmann, Kai C. Hultzsch // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 2019. — № 20. — P. 3105-3111.
192. Chromium-catalyzed alkylation of amines by alcohols. / Fabian Kallmeier, Robin Fertig, Torsten Irrgang, Rhett Kempe // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2020. — Vol. 59. — № 29. — P. 11789-11793.
193. Zinc-catalyzed N-alkylation of aromatic amines with alcohols: a ligand-free approach. / Velayudham Sankar, Murugavel Kathiresan, Bitragunta Sivakumar, Subramaniyan Mannathan // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2020. — Vol. 362. — № 20. — P. 4409-4414.
194. A microwave-assisted SmI_2 -catalyzed direct N-alkylation of anilines with alcohols. / Jitendra Gour, Srikanth Gatadi, Satyaveni Malasala, Madhavi Venkata Yaddanpudi, Srinivas Nanduri // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 84. — № 11. — P. 7488-7494.
195. Rhenium-catalyzed amination of alcohols by hydrogen transfer process. / Ablimit Abdukader, Hongming Jin, Yixiang Cheng, Chengjian Zhu // *Tetrahedron Letters*. — 2014. — Vol. 55. — № 30. — P. 4172-4174.
196. The empirical treatment of solvent-solute interactions: 15 years of .pi.*. / Christian Laurence, Pierre Nicolet, M. Tawfik Dalati, Jose-Luis M. Abboud, Rafael Notario // *The Journal of Physical Chemistry*. — 1994. — Vol. 98. — № 23. — P. 5807-5816.
197. Fluorene complexes of group 9 metals: fluorene effect and application for reductive amination. / Vladimir B. Kharitonov, Evgeniya Podyacheva, Yulia V. Nelyubina, Dmitry V. Muratov, Alexander S. Peregudov, Gleb Denisov, Denis Chusov, Dmitry A. Loginov // *Organometallics*. — 2019. — Vol. 38. — № 16. — P. 3151-3158.
198. Palladium-catalyzed formal cross-coupling of diaryl ethers with amines: slicing the 4-o-5 linkage in lignin models. / Huiying Zeng, Dawei Cao, Zihang Qiu, Chao-Jun Li // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2018. — Vol. 57. — № 14. — P. 3752-3757.
199. Amination of aryl iodides using a fluorine-tagged ammonia equivalent. / Simon Dalsgaard Nielsen, Garrick Smith, Mikael Begtrup, Jesper Langgaard Kristensen // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2010. — Vol. 2010. — № 19. — P. 3704-3710.
200. $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed deoxygenative reduction of amides to amines with ammonia borane. / Yixiao Pan, Zhenli Luo, Jiahong Han, Xin Xu, Changjun Chen, Haoqiang Zhao, Lijin Xu, Qinghua Fan, Jianliang Xiao // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2019. — Vol. 361. — № 10. — P. 2301-2308.
201. Titanium-mediated amination of grignard reagents using primary and secondary amines. / Timothy J. Barker, Elizabeth R. Jarvo // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2011. — Vol. 50. — № 36. — P. 8325-8328.

202. Synthesis of dibac analogues with excellent spaaac rate constants. / Marjoke F. Debets, Jasper S. Prins, Donny Merckx, Sander S. van Berkel, Floris L. van Delft, Jan C. M. van Hest, Floris P. J. T. Rutjes // *Org. Biomol. Chem.*. — 2014. — Vol. 12. — № 27. — P. 5031-5037.
203. Controlling first-row catalysts: amination of aryl and heteroaryl chlorides and bromides with primary aliphatic amines catalyzed by a binap-ligated single-component No(0) complex. / Shaozhong Ge, Rebecca A. Green, John F. Hartwig // *Journal of the American Chemical Society*. — 2014. — Vol. 136. — № 4. — P. 1617-1627.
204. Synthesis and evaluation of n-analogs of 1,2-diarylethane as helicobacter pylori urease inhibitors. / Zhu-Ping Xiao, Wei-Kang Shi, Peng-Fei Wang, Wei Wei, Xiao-Tong Zeng, Ji-Rong Zhang, Na Zhu, Miao Peng, Bin Peng, Xiao-Yi Lin, Hui Ouyang, Xiao-Chun Peng, Guang-Cheng Wang, Hai-Liang Zhu // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2015. — Vol. 23. — № 15. — P. 4508-4513.
205. Anthracene–rhodium complexes with metal coordination at the central ring – a new class of catalysts for reductive amination. / Ekaterina Kuchuk, Karim Muratov, Dmitry S. Perekalin, Denis Chusov // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 17. — № 1. — P. 83-87.
206. A simple method for the synthesis of 1,3-diaminopropan-2-ols derivatives and their ex vivo relaxant activity on isolated rat tracheal rings. / Fabiola I. López, Fabiola N. de la Cruz, Julio López, J. Merced Martínez, Yolanda Alcaraz, Francisco Delgado, Amanda Sánchez-Recillas, Samuel Estrada-Soto, Miguel A. Vázquez // *Medicinal Chemistry Research*. — 2017. — Vol. 26. — № 6. — P. 1325-1335.
207. Fast reductive amination by transfer hydrogenation “on water”. / Qian Lei, Yawen Wei, Dinesh Talwar, Chao Wang, Dong Xue, Jianliang Xiao // *Chemistry – A European Journal*. — 2013. — Vol. 19. — № 12. — P. 4021-4029.
208. Iron-catalyzed chemoselective hydride transfer reactions. / Sébastien Coufourier, Daouda Ndiaye, Quentin Gaignard Gaillard, Léo Bettoni, Nicolas Joly, Mbaye Diagne Mbaye, Albert Poater, Sylvain Gaillard, Jean-Luc Renaud // *Tetrahedron*. — 2021. — Vol. 90. — P. 132187.
209. Nickel-catalyzed markovnikov transfer hydrocyanation in the absence of Lewis acid. / Nils L. Frye, Anup Bhunia, Armido Studer // *Organic Letters*. — 2020. — Vol. 22. — № 11. — P. 4456-4460.
210. Synthesis of nitriles from aldehydes with elongation of the molecule with two carbon atoms. / Oleg I. Afanasyev, Alexander Zarochintsev, Tatiana Petrushina, Anastasia Cherkasova, Gleb Denisov, Ilia Cherkashchenko, Olga Chusova, Oh Jinho, Chun Man-Seog, Dmitry L. Usanov, Sergei E. Semenov, Denis Chusov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 2019. — № 1. — P. 32-35.
211. A facile preparation of 2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinoline. / Bodo Juhnke, Gerhard Jas, Dieter Schumann // *Organic Preparations and Procedures International*. — 1992. — Vol. 24. — № 6. — P. 673-675.

212. Über kern-acylierungen nach friedel-crafts. III. / Walther Borsche, Friedrich Sinn // Justus Liebigs Annalen der Chemie. — 1942. — Vol. 553. — № 1. — P. 260-277.
213. Palladium-catalyzed arylation of unsymmetrical olefins. bidentate phosphine ligand controlled regioselectivity. / Walter Cabri, Ilaria Candiani, Angelo Bedeschi, Roberto Santi // The Journal of Organic Chemistry. — 1992. — Vol. 57. — № 13. — P. 3558-3563.
214. Low-valent titanium-mediated radical conjugate addition using benzyl alcohols as benzyl radical sources. / Takuya Suga, Shoma Shimazu, Yutaka Ukaji // Organic Letters. — 2018. — Vol. 20. — № 17. — P. 5389-5392.
215. 5,5'-dimethyl-3,3'-azoisoxazole as a new heterogeneous azo reagent for esterification of phenols and selective esterification of benzylic alcohols under mitsunobu conditions. / Nasser Iranpoor, Habib Firouzabadi, Dariush Khalili // Organic & Biomolecular Chemistry. — 2010. — Vol. 8. — № 19. — P. 4436.
216. Rates of decarboxylation of acyloxy radicals formed in the photocleavage of substituted 1-naphthylmethyl alkanoates. / James W. Hilborn, James A. Pincock // Journal of the American Chemical Society. — 1991. — Vol. 113. — № 7. — P. 2683-2686.
217. Photochemistry of substituted benzyl acetates and benzyl pivalates: a reinvestigation of substituent effects. / J. W. Hilborn, E. MacKnight, J. A. Pincock, P. J. Wedge // Journal of the American Chemical Society. — 1994. — Vol. 116. — № 8. — P. 3337-3346.
218. 16. (η^6 -hexamethylbenzene)ruthenium complexes. / M. A. Bennett, T.-N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, Steven Ittel, William Nickerson // Inorganic Syntheses. — 1982. — P. 74-78.
219. Coordination chemistry of 4-methyl-2,6,7-trioxo-1-phosphabicyclo[2,2,1]heptane: preparation and characterization of Ru(II) complexes. / Evan E. Joslin, Claire L. McMullin, T. Brent Gunnoe, Thomas R. Cundari, Michal Sabat, William H. Myers // Inorganic Chemistry. — 2012. — Vol. 51. — № 8. — P. 4791-4801.
220. Synthesis and characterisation of [$(\eta^6$ -Cymene)Ru(I) $_2$] compounds: single crystal x-ray structure of [$(\eta^6$ -Cymene)Ru(P{O Ph }) $_3$ Cl $_2$] at 203 K. / Emma Hodson, Stephen J. Simpson // Polyhedron. — 2004. — Vol. 23. — № 17. — P. 2695-2707.
221. Preparation and reactivity of p-cymene complexes of ruthenium and osmium incorporating 1,3-triazene ligands. / Gabriele Albertin, Stefano Antoniutti, Jesús Castro, Stefano Paganelli // Journal of Organometallic Chemistry. — 2010. — Vol. 695. — № 18. — P. 2142-2152.
222. Enthalpies of reaction of ((p-Cymene)RuCl $_2$) $_2$ with monodentate tertiary phosphine ligands. importance of both steric and electronic ligand factors in a ruthenium(II) system. / Scafford A. Serron, Steven P. Nolan // Organometallics. — 1995. — Vol. 14. — № 10. — P. 4611-4616.

223. Ruthenium-catalyzed reductive amination without an external hydrogen source. / Pavel N. Kolesnikov, Niyaz Z. Yagafarov, Dmitry L. Usanov, Victor I. Maleev, Denis Chusov // *Organic Letters*. — 2015. — Vol. 17. — № 2. — P. 173-175.
224. Synchronizing steric and electronic effects in {RuII(NNNN,P)} complexes: the catalytic dehydrative alkylation of anilines by using alcohols as a case study. / Daniel Weickmann, Wolfgang Frey, Bernd Plietker // *Chemistry – A European Journal*. — 2013. — Vol. 19. — № 8. — P. 2741-2748.
225. A versatile catalyst for reductive amination by transfer hydrogenation. / Chao Wang, Alan Pettman, John Bacsá, Jianliang Xiao // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2010. — Vol. 49. — № 41. — P. 7548-7552.
226. Controlled reduction of carboxamides to alcohols or amines by zinc hydrides. / Derek Yiren Ong, Zhihao Yen, Asami Yoshii, Julia Revillo Imbernon, Ryo Takita, Shunsuke Chiba // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2019. — Vol. 58. — № 15. — P. 4992-4997.
227. Visible-light photocatalytic synthesis of amines from imines via transfer hydrogenation using quantum dots as catalysts. / Zi-Wei Xi, Lei Yang, Dan-Yan Wang, Chao-Dan Pu, Yong-Miao Shen, Chuan-De Wu, Xiao-Gang Peng // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 83. — № 19. — P. 11886-11895.
228. N-adamantyl derivatives of aromatic amines. part I. Synthesis and neurotropic activity of n-(adamant-2-yl)anilines. / I. S. Morozov, N. V. Klimova, L. N. Lavrova, N. I. Avdyunina, B. M. Pyatin, V. S. Troitskaya, N. P. Bykov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 1998. — Vol. 32. — № 1. — P. 1-4.
229. Highly active metal-free catalysts for hydrogenation of unsaturated nitrogen-containing compounds. / Victor Sumerin, Konstantin Chernichenko, Martin Nieger, Markku Leskelä, Bernhard Rieger, Timo Repo // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2011. — Vol. 353. — № 11-12. — P. 2093-2110.
230. Chiral n-heterocyclic carbene-iridium complexes for asymmetric reduction of prochiral ketimines. / Lakshay Kathuria, Ashoka G. Samuelson // *Polyhedron*. — 2021. — Vol. 195. — P. 114976.
231. N-adamantyl derivatives of pyrrolidone and their biological activity. / L. N. Lavrova, Yu. A. Shalyminova, N. V. Klimova, N. G. Artsimovich // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 1982. — Vol. 16. — № 10. — P. 757-760.
232. Anthracene–rhodium complexes with metal coordination at the central ring – a new class of catalysts for reductive amination. / Ekaterina Kuchuk, Karim Muratov, Dmitry S. Perekalin, Denis Chusov // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 17. — № 1. — P. 83-87.

233. Catalyst- and solvent-free efficient access to n-alkylated amines via reductive amination using hbpin. / Vipin K. Pandey, Somnath Bauri, Arnab Rit // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2020. — Vol. 18. — № 20. — P. 3853-3857.
234. Dearomative photocatalytic construction of bridged 1,3-diazepanes. / Jamie A. Leitch, Tatiana Rogova, Fernanda Duarte, Darren J. Dixon // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2020. — Vol. 59. — № 10. — P. 4121-4130.
235. Iridium-catalyzed alkene-selective transfer hydrogenation with 1,4-dioxane as hydrogen donor. / Deliang Zhang, Tomohiro Iwai, Masaya Sawamura // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21. — № 15. — P. 5867-5872.
236. Malononitrile-assisted highly chemoselective bismuth triflate catalyzed conjugate reduction of α,β -unsaturated ketones. / Jun-Yan Shang, Fei Li, Xing-Feng Bai, Jian-Xiong Jiang, Ke-Fang Yang, Guo-Qiao Lai, Li-Wen Xu // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2012. — Vol. 2012. — № 14. — P. 02809-2815.
237. Chemoselective conjugate reduction of α,β -unsaturated ketones catalyzed by rhodium amido complexes in aqueous media. / Xuefeng Li, Liangchun Li, Yuanfu Tang, Ling Zhong, Linfeng Cun, Jin Zhu, Jian Liao, Jingen Deng // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2010. — Vol. 75. — № 9. — P. 2981-2988.
238. Use of the 2-pyridinesulfonyloxy leaving group for the fast copper-catalyzed coupling reaction at secondary alkyl carbons with grignard reagents. / Riku Shinohara, Masao Morita, Narihito Ogawa, Yuichi Kobayashi // *Organic Letters*. — 2019. — Vol. 21. — № 9. — P. 3247-3251.
239. Shuttle arylation by rh(I) catalyzed reversible carbon-carbon bond activation of unstrained alcohols. / Marius D.R. Lutz, Valentina C.M. Gasser, Bill Morandi // *Chem*. — 2021. — Vol. 7. — № 4. — P. 1108-1119.
240. Phenylpropiophenone derivatives as potential anticancer agents: synthesis, biological evaluation and quantitative structure-activity relationship study. / Branka M. Ivković, Katarina Nikolic, Bojana B. Ilić, Željko S. Žizak, Radmila B. Novaković, Olivera A. Čudina, Sote M. Vladimirov // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2013. — Vol. 63. — P. 239-255.
241. Synthesis of α -alkylated ketones via selective epoxide opening/alkylation reactions with primary alcohols. / Sertaç Genç, Süleyman Gülcemal, Salih Günnaz, Bekir Çetinkaya, Derya Gülcemal // *Organic Letters*. — 2021. — Vol. 23. — № 13. — P. 5229-5234.
242. Solvent-controlled hydrogenation of 2'-hydroxychalcones: a simple solution to the total synthesis of bussealins. / Martín Soto, Raquel G. Soengas, Humberto Rodríguez-Solla // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2020. — Vol. 362. — № 23. — P. 5422-5431.

243. Iridium catalyzed alkylation of 2'-hydroxyacetophenone with alcohols under thermal or microwave conditions. / Jamie Hunter, Scott Rice, Robert Lowe, Christopher M. Pask, Stuart Warriner, Visuvanathar Sridharan // *Tetrahedron Letters*. — 2017. — Vol. 58. — № 46. — P. 4400-4402.
244. Enantioselective iron-catalyzed cross-[4+4]-cycloaddition of 1,3-dienes provides chiral cyclooctadienes. / Elena Braconi, Alissa C. Götzinger, Nicolai Cramer // *Journal of the American Chemical Society*. — 2020. — Vol. 142. — № 47. — P. 19819-19824.
245. Asymmetric 1,4-addition reactions catalyzed by n-terminal thiourea-modified helical α -leu peptide with cyclic amino acids. / Kazuki Sato, Tomohiro Umeno, Atsushi Ueda, Takuma Kato, Mitsunobu Doi, Masakazu Tanaka // *Chemistry – A European Journal*. — 2021. — Vol. 27. — № 43. — P. 11216-11220.
246. Asymmetric synthesis of 3-prenyl-substituted pyrrolidin-2-ones. / Anna A. Sukhanova, Yulia V. Nelyubina, Sergei G. Zlotin // *Mendeleev Communications*. — 2016. — Vol. 26. — № 6. — P. 471-473.
247. Multisite organic–inorganic hybrid catalysts for the direct sustainable synthesis of gabaergic drugs. / Antonio Leyva-Pérez, Pilar García-García, Avelino Corma // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2014. — Vol. 53. — № 33. — P. 8687-8690.
248. Chiral 1,1'-bi(tetrahydroisoquinoline)-type diamines as efficient ligands for nickel-catalysed enantioselective michael addition to nitroalkenes. / Kristina Wilckens, Marcel-Antoine Duhs, Dieter Lentz, Constantin Czekelius // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2011. — Vol. 2011. — № 28. — P. 5441-5446.
249. Chiral 2-aminobenzimidazole bifunctional organocatalysts: effect of di- CF_3 and TFA on catalytic mechanisms. / Myungmo Lee, Lei Zhang, Yohan Park, Hyeung-geun Park // *Tetrahedron*. — 2012. — Vol. 68. — № 5. — P. 1452-1459.
250. Application of pentacoordinated spirophosphorane as a new organocatalyst for the michael addition reaction. / Peipei Wang, Wanjiao Li, Kehui Han, Yanchun Guo, Yufen Zhao, Shuxia Cao // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. — 2021. — Vol. 196. — № 10. — P. 936-947.
251. Organic photocatalysis for the radical couplings of boronic acid derivatives in batch and flow. / Fabio Lima, Lars Grunenberg, Husaini B. A. Rahman, Ricardo Labes, Joerg Sedelmeier, Steven V. Ley // *Chemical Communications*. — 2018. — Vol. 54. — № 44. — P. 5606-5609.
252. Radiochemical ^{18}F -fluoroarylation of unsaturated α -, β - and γ -amino acids, application to a radiolabelled analogue of baclofen. / Sarah B. Höfling, Christina Hultsch, Hans-Jürgen Wester, Markus R. Heinrich // *Tetrahedron*. — 2008. — Vol. 64. — № 52. — P. 11846-11851.
253. Divergent synthesis of γ -amino acid and γ -lactam derivatives from meso-glutaric anhydrides. / Simon N. Smith, Ryan Craig, Stephen J. Connon // *Chemistry – A European Journal*. — 2020. — Vol. 26. — № 59. — P. 13378-13382.

254. Cs_2CO_3 -promoted direct N-alkylation: highly chemoselective synthesis of n-alkylated benzylamines and anilines. / Juan-Carlos Castillo, Jessica Orrego-Hernández, Jaime Portilla // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 2016. — № 22. — P. 3824-3835.
255. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ as a metal-free catalyst for direct reductive amination of aldehydes with amines using formic acid as a reductant. / Zhenli Luo, Yixiao Pan, Zhen Yao, Ji Yang, Xin Zhang, Xintong Liu, Lijin Xu, Qing-Hua Fan // *Green Chemistry*. — 2021. — Vol. 23. — № 14. — P. 5205-5211.
256. Transition-metal-free cross-coupling reactions in dynamic thin films to access pyrimidine and quinoxaline analogues. / Louisa A. Ho, Colin L. Raston, Keith A. Stubbs // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 2016. — № 36. — P. 5957-5963.
257. Mechanistic studies of hydride transfer to imines from a highly active and chemoselective manganate catalyst. / Frederik Freitag, Torsten Irrgang, Rhett Kempe // *Journal of the American Chemical Society*. — 2019. — Vol. 141. — № 29. — P. 11677-11685.
258. Esters, including triglycerides, and hydrogen as feedstocks for the ruthenium-catalyzed direct N-alkylation of amines. / Rosa Adam, Jose R. Cabrero-Antonino, Kathrin Junge, Ralf Jackstell, Matthias Beller // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — Vol. 55. — № 37. — P. 11049-11053.
259. Synthesis and structure–activity relationship studies of derivatives of the dual aromatase–sulfatase inhibitor 4- $\{[(4\text{-cyanophenyl})(4\text{-}1,2,4\text{-triazol-}4\text{-yl)amino]methyl\}$ phenyl sulfamate. / L. W. Lawrence Woo, Paul M. Wood, Christian Bubert, Mark P. Thomas, Atul Purohit, Barry V. L. Potter // *ChemMedChem*. — 2013. — Vol. 8. — № 5. — P. 779-799.
260. $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed transfer hydrogenation of imines and related heteroarenes using cyclohexa-1,4-dienes as a dihydrogen source. / Indranil Chatterjee, Martin Oestreich // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54. — № 6. — P. 1965-1968.
261. Impregnated palladium on magnetite as catalyst for multicomponent reductive amination reactions and other related reducing processes. / Rafael Cano, Miguel Yus, Diego J. Ramón // *Tetrahedron*. — 2011. — Vol. 67. — № 42. — P. 8079-8085.
262. Silylium ion promoted reduction of imines with hydrosilanes. / Kristine Müther, Jens Mohr, Martin Oestreich // *Organometallics*. — 2013. — Vol. 32. — № 22. — P. 6643-6646.
263. Use of molecular oxygen as a reoxidant in the synthesis of 2-substituted benzothiazoles via palladium-catalyzed C–H functionalization/intramolecular C–S bond formation. / Kiyofumi Inamoto, Chisa Hasegawa, Junpei Kawasaki, Kou Hiroya, Takayuki Doi // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2010. — Vol. 352. — № 14-15. — P. 2643-2655.
264. AuPd- Fe_3O_4 nanoparticle catalysts for highly selective, one-pot cascade nitro-reduction and reductive amination. / Ahra Cho, Sangmoon Byun, B. Moon Kim // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2018. — Vol. 360. — № 6. — P. 1253-1261.

265. Ruthenium-catalyzed reductive methylation of imines using carbon dioxide and molecular hydrogen. / Kassem Beydoun, Ghazi Ghattas, Katharina Thenert, Jürgen Klankermayer, Walter Leitner // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2014. — Vol. 53. — № 41. — P. 11010-11014.
266. Boron-catalyzed N-alkylation of amines using carboxylic acids. / Ming-Chen Fu, Rui Shang, Wan-Min Cheng, Yao Fu // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54. — № 31. — P. 9042-9046.
267. Asymmetric imine hydroboration catalyzed by chiral diazaphospholenes. / Matt R. Adams, Chieh-Hung Tien, Robert McDonald, Alexander W. H. Speed // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2017. — Vol. 56. — № 52. — P. 16660-16663.
268. Ligand design for site-selective metal coordination: synthesis of transition-metal complexes with η^6 -coordination of the central ring of anthracene. / Eduard E. Karslyan, Alexandra O. Borissova, Dmitry S. Perekalin // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2017. — Vol. 56. — № 20. — P. 5584-5587.
269. Disulfonimide-catalyzed asymmetric reduction of n-alkyl imines. / Vijay N. Wakchaure, Philip S. J. Kaib, Markus Leutzsch, Benjamin List // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54. — № 40. — P. 11852-11856.
270. Homoleptic bis(trimethylsilyl)amides of yttrium complexes catalyzed hydroboration reduction of amides to amines. / Pengqing Ye, Yinlin Shao, Xuanzeng Ye, Fangjun Zhang, Renhao Li, Jiani Sun, Beihang Xu, Jiuxi Chen // *Organic Letters*. — 2020. — Vol. 22. — № 4. — P. 1306-1310.
271. Ruthenium complex catalyzed n-heterocyclization. syntheses of n-substituted piperidines, morpholines, and piperazines from amines and 1,5-diols. / Yasushi Tsuji, Keun Tae Huh, Yukihiro Ohsugi, Yoshihisa Watanabe // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1985. — Vol. 50. — № 9. — P. 1365-1370.
272. Straightforward three-component synthesis of diarylmethylpiperazines and 1,2-diarylethylpiperazines. / Stéphane Sengmany, Erwan Le Gall, Cédric Le Jean, Michel Troupel, Jean-Yves Nédélec // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63. — № 18. — P. 3672-3681.
273. Hydrogen-free cobalt–rhodium heterobimetallic nanoparticle-catalyzed reductive amination of aldehydes and ketones with amines and nitroarenes in the presence of carbon monoxide and water. / Jang Won Park, Young Keun Chung // *ACS Catalysis*. — 2015. — Vol. 5. — № 8. — P. 4846-4850.
274. Brønsted acid catalyzed reductive amination with benzothiazoline as a highly efficient hydrogen donor. / Takahiko Akiyama, Chen Zhu // *Synlett*. — 2011. — Vol. 2011. — № 09. — P. 1251-1254.
275. Development of a general non-noble metal catalyst for the benign amination of alcohols with amines and ammonia. / Xinjiang Cui, Xingchao Dai, Youquan Deng, Feng Shi // *Chemistry – A European Journal*. — 2013. — Vol. 19. — № 11. — P. 3665-3675.

276. A two-step, one pot preparation of amines via acyl succinimides. Synthesis of the calcimimetic agents cinacalcet, nps r-467, and nps r-568. / Cassie A. Goodman, Elise Marie Janci, Olivia Onwodi, Chad C. Simpson, Christopher G. Hamaker, Shawn R. Hitchcock // *Tetrahedron Letters*. — 2015. — Vol. 56. — № 30. — P. 4468-4471.
277. Two-step protocol for iodotrimethylsilane-mediated deoxy-functionalization of alcohols. / Yuming Chen, Ru He, Hongjian Song, Guoqing Yu, Chenglin Li, Yuxiu Liu, Qingmin Wang // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2021. — Vol. 2021. — № 7. — P. 1179-1183.
278. Selective one-pot synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted amines via rhodium catalysed multiple alkylations of ammonia or primary amines under hydroformylation conditions. / Thorsten Rische, Beate Kitsos-Rzychon, Peter Eilbracht // *Tetrahedron*. — 1998. — Vol. 54. — № 12. — P. 2723-2742.
279. Photoredox-catalyzed direct reductive amination of aldehydes without an external hydrogen/hydride source. / Raiful Alam, Gary A. Molander // *Organic Letters*. — 2018. — Vol. 20. — № 9. — P. 2680-2684.
280. Ruthenium-catalyzed regioselective 1,4-hydroboration of pyridines. / Akash Kaithal, Basujit Chatterjee, Chidambaram Gunanathan // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18. — № 14. — P. 3402-3405.
281. Formic acid reduction of enamines from D-camphor. A facile route to chiral bornyl amines. / R. Carlson, A. Nilsson // *Acta Chem. Scand. B*. — 1985. — Vol. 39. — № 3. — P. 181-186.
282. Benzyl isobornyl amines: a simple and practical class of nmr discriminating agents for effective chiral recognition of acids. / Jayaraman Kannappan, Aditya N. Khanvilkar, Gourav M. Upadhyay, Ashutosh V. Bedekar // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2017. — Vol. 28. — № 10. — P. 1297-1303.
283. Hydrogen-free cobalt–rhodium heterobimetallic nanoparticle-catalyzed reductive amination of aldehydes and ketones with amines and nitroarenes in the presence of carbon monoxide and water. / Jang Won Park, Young Keun Chung // *ACS Catalysis*. — 2015. — Vol. 5. — № 8. — P. 4846-4850.
284. Copper-catalyzed direct amination of benzylic hydrocarbons and inactive aliphatic alkanes with arylamines. / Hua Yao, Bo Xie, Xiaoyang Zhong, Shengzhou Jin, Sen Lin, Zhaohua Yan // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2020. — Vol. 18. — № 17. — P. 3263-3268.
285. Diethylsilane as a powerful reagent in au nanoparticle-catalyzed reductive transformations. / Anastasia Louka, Marios Kidonakis, Iakovos Saridakis, Elisavet-Maria Zantioti-Chatzouda, Manolis Stratakis // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 2020. — № 23. — P. 3508-3514.
286. Nickel(II)– η^5 -pincer type complex-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols via the hydrogen autotransfer reaction. / Gunasekaran Balamurugan, Rengan Ramesh, Jan Grzegorz Malecki // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 85. — № 11. — P. 7125-7135.

287. Aminopyridinato titanium catalysts for the hydroaminoalkylation of alkenes and styrenes. / Jaika Dörfler, Sven Doye // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2013. — Vol. 52. — № 6. — P. 1806-1809.
288. Ruthenium porphyrin catalyzed intramolecular carbenoid c–h insertion. stereoselective synthesis of cis-disubstituted oxygen and nitrogen heterocycles. / Wai-Hung Cheung, Shi-Long Zheng, Wing-Yiu Yu, Guo-Chuan Zhou, Chi-Ming Che // *Organic Letters*. — 2003. — Vol. 5. — № 14. — P. 2535-2538.
289. Graphene-supported nipl alloy nanoparticles: a novel and highly efficient heterogeneous catalyst system for the reductive amination of aldehydes. / Bilal Nişancı, Khadijeh Ganjehyan, Önder Metin, Arif Daştan, Béla Török // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. — 2015. — Vol. 409. — P. 191-197.
290. An efficient process for pd-catalyzed C-N cross-coupling reactions of aryl iodides: insight into controlling factors. / Brett P. Fors, Nicole R. Davis, Stephen L. Buchwald // *Journal of the American Chemical Society*. — 2009. — Vol. 131. — № 16. — P. 5766-5768.
291. A versatile catalyst for reductive amination by transfer hydrogenation. / Chao Wang, Alan Pettman, John Bacsá, Jianliang Xiao // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2010. — Vol. 49. — № 41. — P. 7548-7552.
292. Palladium-catalyzed carbonylative synthesis of isoindolinones from benzylamines with tben as the co source. / Lu-Yang Fu, Jun Ying, Xinxin Qi, Jin-Bao Peng, Xiao-Feng Wu // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 84. — № 3. — P. 1421-1429.
293. Photochemical benzylic bromination in continuous flow using brcl₃ and its application to telescoped p-methoxybenzyl protection. / Yuma Otake, Jason D. Williams, Juan A. Rincón, Oscar de Frutos, Carlos Mateos, C. Oliver Kappe // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2019. — Vol. 17. — № 6. — P. 1384-1388.
294. Reductive transformations of carbonyl compounds catalyzed by rhodium supported on a carbon matrix by using carbon monoxide as a deoxygenative agent. / Niyaz Z. Yagafarov, Dmitry L. Usanov, Alexey P. Moskovets, Nikolai D. Kagramanov, Victor I. Maleev, Denis Chusov // *ChemCatChem*. — 2015. — Vol. 7. — № 17. — P. 2590-2593.
295. Oxidative “reverse-esterification” of ethanol with benzyl/alkyl alcohols or aldehydes catalyzed by supported rhodium nanoparticles. / Nitul Ranjan Guha, Saurabh Sharma, Dhananjay Bhattacharjee, Vandna Thakur, Richa Bharti, C. Bal Reddy, Pralay Das // *Green Chemistry*. — 2015. — Vol. 18. — № 5. — P. 1206-1211.
296. Electrogenerated N-heterocyclic carbenes in the room temperature parent ionic liquid as an efficient medium for transesterification/acylation reactions. / Isabella Chiarotto, Marta Feroci, Giovanni Sotgiu, Achille Inesi // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 2013. — № 2. — P. 326-331.

297. Enzymatic chemical transformations of aldehydes, ketones, esters and alcohols using plant fragments as the only biocatalyst: ximenia americana grains. / Romézio Alves Carvalho da Silva, Bruna Marques de Mesquita, Iolanda Frota de Farias, Patrícia Georgiana Garcia do Nascimento, Telma Leda Gomes de Lemos, Francisco José Queiroz Monte // *Molecular Catalysis*. — 2018. — Vol. 445. — P. 187-194.
298. Impact of variation of the acyl group on the efficiency and selectivity of the lipase-mediated resolution of 2-phenylalkanols. / Aoife M. Foley, Declan P. Gavin, Ilona Joniec, Anita R. Maguire // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2017. — Vol. 28. — № 9. — P. 1144-1153.
299. Synthesis of 2-quinuclidonium by eliminating water: experimental quantification of the high basicity of extremely twisted amides. / Tony Ly, Michael Krout, Don K. Pham, Kousuke Tani, Brian M. Stoltz, Ryan R. Julian // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129. — № 7. — P. 1864-1865.
300. Selective acetylation of primary alcohols by ethyl acetate. / Raju Singha, Jayanta K. Ray // *Tetrahedron Letters*. — 2016. — Vol. 57. — № 48. — P. 5395-5398.
301. Highly selective one-pot conversion of thp and mom ethers to acetates by indium triiodide-catalysed deprotection and subsequent transesterification by ethyl acetate. / Brindaban C. Ranu, Alakananda Hajra // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. — 2001. — № 18. — P. 2262-2265.
302. Kinetic resolution of secondary alcohols using amidine-based catalysts. / Ximin Li, Hui Jiang, Eric W. Uffman, Lei Guo, Yuhua Zhang, Xing Yang, Vladimir B. Birman // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2012. — Vol. 77. — № 4. — P. 1722-1737.
303. Transition-metal-free poly(thiazolium) iodide/1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene/phenazine-catalyzed esterification of aldehydes with alcohols. / Supill Chun, Young Keun Chung // *Organic Letters*. — 2017. — Vol. 19. — № 14. — P. 3787-3790.
304. Type 2 ring-opening reactions of cyclopropanated 7-oxabenzonorbornadienes with carboxylic acid nucleophiles. / William Tam, Emily Carlson, Daniel Hong // *Synthesis*. — 2016. — Vol. 48. — № 23. — P. 4253-4259.
305. Highly efficient copper-catalyzed amidation of benzylic hydrocarbons under neutral conditions. / Eva-Louise Howard, Norman Guzzardi, Viliyana G. Tsanova, Angeliki Stika, Bhaven Patel // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 2018. — № 6. — P. 794-797.
306. The direct synthesis of n-alkylated amides via a tandem hydration/N-alkylation reaction from nitriles, aldoximes and alcohols. / Nana Wang, Xiaoyuan Zou, Juan Ma, Feng Li // *Chem. Commun.* — 2014. — Vol. 50. — № 61. — P. 8303-8305.

307. Synthesis of gallic acid analogs as histamine and pro-inflammatory cytokine inhibitors for treatment of mast cell-mediated allergic inflammation. / Xiang Fei, In-Gyu Je, Tae-Yong Shin, Sang-Hyun Kim, Seung-Yong Seo // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22. — № 6. — P. 898.
308. Cleavage of 1,3-dicarbonyls through oxidative amidation. / Phillip Biallas, Andreas P. Häring, Stefan F. Kirsch // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2017. — Vol. 15. — № 15. — P. 3184-3187.
309. Practical synthesis of phthalimides and benzamides by a multicomponent reaction involving arynes, isocyanides, and CO₂/H₂O. / Trinadh Kaicharla, Manikandan Thangaraj, Akkattu T. Biju // *Organic Letters*. — 2014. — Vol. 16. — № 6. — P. 1728-1731.
310. Nickel-catalyzed cross-dehydrogenative coupling of α -C(sp³)-H bonds in *n*-methanamines with C(sp³)-H bonds in cyclic alkanes. / Ze-Lin Li, Kang-Kang Sun, Chun Cai // *Organic Letters*. — 2018. — Vol. 20. — № 20. — P. 6420-6424.
311. Ligand-enabled triple C-H activation reactions: one-pot synthesis of diverse 4-aryl-2-quinolinones from propionamides. / Youqian Deng, Wei Gong, Jian He, Jin-Quan Yu // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2014. — Vol. 53. — № 26. — P. 6692-6695.
312. Dichloroimidazolidinedione-activated Beckmann rearrangement of ketoximes for accessing amides and lactams. / Yu Gao, Jingjing Liu, Zhenjiang Li, Tianfo Guo, Songquan Xu, Hui Zhu, Fulan Wei, Siming Chen, Hailemariam Gebru, Kai Guo // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 83. — № 4. — P. 2040-2049.
313. Silica sulfuric acid mediated acylation of amines with 1,3-diketones via C-C bond cleavage under solvent-free conditions. / Ruiqiang Guo, Chuanlei Zhu, Zhe Sheng, Yanzhe Li, Wei Yin, Changhu Chu // *Tetrahedron Letters*. — 2015. — Vol. 56. — № 45. — P. 6223-6226.
314. Pd-catalyzed amidations of aryl chlorides using monodentate biaryl phosphine ligands: a kinetic, computational, and synthetic investigation. / Takashi Ikawa, Timothy E. Barder, Mark R. Biscoe, Stephen L. Buchwald // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129. — № 43. — P. 13001-13007.
315. Thioacids mediated selective and mild *N*-acylation of amines. / Sachitanand M. Mali, Rupal D. Bhaisare, Hosahudya N. Gopi // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 78. — № 11. — P. 5550-5555.
316. Iron-catalyzed oxidative coupling reaction of isocyanides and simple alkanes towards amide synthesis. / Hongdong Yuan, Zhiqiang Liu, Yushu Shen, Hongbin Zhao, Chunju Li, Xueshun Jia, Jian Li // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2019. — Vol. 361. — № 9. — P. 2009-2013.
317. Synthesis of secondary amides from *N*-substituted amidines by tandem oxidative rearrangement and isocyanate elimination. / Pradip Debnath, Mattijs Baeten, Nicolas Lefèvre, Stijn Van Daele, Bert U. W. Maes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2015. — Vol. 357. — № 1. — P. 197-209.

318. ¹H and ¹³C NMR spectral studies on n-(j, k-dichlorophenyl)- and n-(j, k-dimethylphenyl)-acetamides and substituted acetamides. / Shilpa Gowda, Basavalinganadoddy Thimme Gowda // *Zeitschrift für Naturforschung A*. — 2007. — Vol. 62. — № 1-2. — P. 84-90.
319. Some amidines of the holocaine type. i1. / Arthur J. Hill, Isadore Rabinowitz // *Journal of the American Chemical Society*. — 1926. — Vol. 48. — № 3. — P. 732-737.
320. H₂O₂-mediated oxidative formation of amides from aromatic amines and 1,3-diketones as acylation agents via C-C bond cleavage at room temperature in water under metal-free conditions. / Xi Sun, Min Wang, Pinhua Li, Xiuli Zhang, Lei Wang // *Green Chemistry*. — 2013. — Vol. 15. — № 12. — P. 3289.
321. A novel synthesis of N-arylamides from nitroarenes via reductive n-acylation with red phosphorus and iodine. / Zhenyuan Xu, Xiaohua Du, Mei Zheng, Sheng Chen // *Synlett*. — 2006. — Vol. 2006. — № 12. — P. 1953-1955.
322. Palladium-catalyzed hydroaminocarbonylation of alkenes with amines promoted by weak acid. / Guoying Zhang, Xiaolei Ji, Hui Yu, Lei Yang, Peng Jiao, Hanmin Huang // *Tetrahedron Letters*. — 2016. — Vol. 57. — № 3. — P. 383-386.
323. Semi-catalytic reduction of secondary amides to imines and aldehydes. / Sun-Hwa Lee, Georgii I. Nikonov // *Dalton Trans.* — 2014. — Vol. 43. — № 23. — P. 8888-8893.
324. Metal-free reduction of aromatic nitro compounds to aromatic amines with b2pin2 in isopropanol. / Hongtao Lu, Zhiyue Geng, Jingya Li, Dapeng Zou, Yusheng Wu, Yangjie Wu // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18. — № 11. — P. 2774-2776.
325. Ugi four-center three-component reaction as a direct approach to racetams. / Eelco Ruijter, Romano Orru, Răzvan Cioc, Lola Schaeckens van Riepst, Peter Schuckman // *Synthesis*. — 2016. — Vol. 49. — № 07. — P. 1664-1674.
326. Pharmacomodulation of the antimalarial plasmodione: synthesis of biaryl- and N-arylalkylamine analogues, antimalarial activities and physicochemical properties. / Karène Urgin, Mouhamad Jida, Katharina Ehrhardt, Tobias Müller, Michael Lanzer, Louis Maes, Mourad Elhabiri, Elisabeth Davioud-Charvet // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22. — № 1. — P. 161.
327. Design and synthesis of non-hydroxamate histone deacetylase inhibitors: identification of a selective histone acetylating agent. / Takayoshi Suzuki, Azusa Matsuura, Akiyasu Kouketsu, Shinya Hisakawa, Hidehiko Nakagawa, Naoki Miyata // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 13. — № 13. — P. 4332-4342.
328. An endogenous reactive oxygen species (ros)-activated histone deacetylase inhibitor prodrug for cancer chemotherapy. / Somnath D. Bhagat, Usha Singh, Ram Kumar Mishra, Aasheesh Srivastava // *ChemMedChem*. — 2018. — Vol. 13. — № 19. — P. 2073-2079.

329. A new facile and expeditious synthesis of n-hydroxy-n'-phenyloctanediamide, a potent inducer of terminal cytodifferentiation. / Antonello Mai, Monica Esposito, Gianluca Sbardella, Silvio Massa // *Organic Preparations and Procedures International*. — 2001. — Vol. 33. — № 4. — P. 391-394.
330. Photoorganocatalytic one-pot synthesis of hydroxamic acids from aldehydes. / Giorgos N. Papadopoulos, Christoforos G. Kokotos // *Chemistry – A European Journal*. — 2016. — Vol. 22. — № 20. — P. 6964-6967.
331. Mild and eco-friendly chemoselective acylation of amines in aqueous medium. / Sarala Naik, Gitalee Bhattacharjya, Veerababu Rao Kavala, Bhisma K. Patel // *Arkivoc*. — 2012. — Vol. 2004. — № 1. — P. 55-63.
332. Chemoselective acylation of amines in aqueous media. / Sarala Naik, Gitalee Bhattacharjya, Bandana Talukdar, Bhisma K. Patel // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2004. — Vol. 2004. — № 6. — P. 1254-1260.
333. Microwave-promoted direct amidation of unactivated esters catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids under solvent-free conditions. / Renzhong Fu, Yang Yang, Yunsheng Ma, Fei Yang, Jingjing Li, Wen Chai, Quan Wang, Rongxin Yuan // *Tetrahedron Letters*. — 2015. — Vol. 56. — № 30. — P. 4527-4531.
334. Metal-free α -amination of secondary amines: computational and experimental evidence for azaquinone methide and azomethine ylide intermediates. / Arne Dieckmann, Matthew T. Richers, Alena Yu. Platonova, Chen Zhang, Daniel Seidel, K. N. Houk // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 78. — № 8. — P. 4132-4144.
335. The stereochemistry of organometallic compounds. XLII. the preparation of [2,1-b]quinazolines involving rhodium-catalysed hydroformylation of 2-amino-n-alkenylbenzylamines. / EM Campi, J Habsuda, WR Jackson, CAM Jonasson, QJ McCubbin // *Australian Journal of Chemistry*. — 1995. — Vol. 48. — № 12. — P. 2023.
336. Über peganin (vasicin) und seine derivate. / Ernst Späth, Fritz Kuffner, Norbert Platzner // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. — 1935. — Vol. 68. — № 5. — P. 935-940.
337. Natural (-)-vasicine as a novel source of optically pure 1-benzylpyrrolidin-3-ol. / Mushtaq A. Aga, Brijesh Kumar, Abdul Rouf, Bhahwal A. Shah, Samar S. Andotra, Subhash C. Taneja // *Helvetica Chimica Acta*. — 2013. — Vol. 96. — № 5. — P. 969-977.
338. Metal-free transfer hydrogenation of nitroarenes in water with vasicine: revelation of organocatalytic facet of an abundant alkaloid. / Sushila Sharma, Manoranjan Kumar, Vishal Kumar, Neeraj Kumar // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2014. — Vol. 79. — № 19. — P. 9433-9439.
339. Exploring derivatives of quinazoline alkaloid *l*-vasicine as cap groups in the design and biological mechanistic evaluation of novel antitumor histone deacetylase inhibitors. / Mudassier

- Ahmad, Mushtaq A. Aga, Javeed Ahmad Bhat, Brijesh Kumar, Abdul Rouf, Neena Capalash, Mubashir Javeed Minto, Ashok Kumar, Priya Mahajan, Dilip Manikrao Mondhe, Amit Nargotra, Parduman Raj Sharma, Mohammad Afzal Zargar, Ram A. Vishwakarma, Bhahwal Ali Shah, Subhash Chandra Taneja, Abid Hamid // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 60. — № 8. — P. 3484-3497.
340. An improved method for the synthesis of 2-, 3- and 4-dialkylaminomethylanilines. / Béla Pete, Csaba Szántay // *Arkivoc*. — 2012. — Vol. 2009. — № 6. — P. 78-83.
341. A metal-catalyzed tandem 1,4-benzodiazepine synthesis based on two hydrogen-transfer reactions. / Varsha R. Jumde, Elena Cini, Andrea Porcheddu, Maurizio Taddei // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2015. — Vol. 2015. — № 5. — P. 1068-1074.
342. Hydrogenation of (N,N-disubstituted aminomethyl)nitrobenzenes to (N,N-disubstituted aminomethyl)anilines catalyzed by palladium–nickel bimetallic nanoparticles. / Hailin Bao, Dingsheng Wang, Xinyan Wang, Chuanjie Cheng, Yadong Li, Yuefei Hu // *RSC Advances*. — 2015. — Vol. 5. — № 58. — P. 47125-47130.
343. On the synthesis and reactivity of 2,3-dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1h)-ones. / Charlotte Sutherell, Steven Ley // *Synthesis*. — 2016. — Vol. 49. — № 01. — P. 135-144.
344. One-pot synthesis of simple alkaloids: 2,3-polymethylene-4(3*h*)-quinazolinones, luotonin a, tryptanthrin, and rutaecarpine. / Katherine Chae Jahng, Seung Ill Kim, Dong Hyeon Kim, Chang Seob Seo, Jong-Keun Son, Seung Ho Lee, Eung Seok Lee, Yurngdong Jahng // *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*. — 2008. — Vol. 56. — № 4. — P. 607-609.
345. Synthesis of {2,3-dihydro-7-halopyrrolo-[(2,1-*b*)]-quinazolin-9-(1h)-one and 2,3-dihydro-5,7-dihalopyrrolo-[(2,1-*b*)]-quinazolin-9-(1h)-one}: new analogs of deoxyvasicinone. / Babatunde Ojo, Bejoy K. Chowdhury // *Synthetic Communications*. — 2012. — Vol. 42. — № 7. — P. 1002-1009.
346. Chemoenzymatic synthesis of pyrrolo[2,1-*b*]quinazolinones: lipase-catalyzed resolution of vasicinone. / Ahmed Kamal, K. Venkata Ramana, Maddamsetty V. Rao // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2001. — Vol. 66. — № 3. — P. 997-1001.
347. Synthesis and biological activities of two new derivatives of deoxyvasicine and deoxyvasicinone / B.K. Chowdhury, E.O. Afolabi, G. Osuide, E.N. Sokomba // *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 24. — P. 789–790.
348. Copper-catalyzed photoinduced radical domino cyclization of ynamides and cyanamides: a unified entry to rosettacin, luotonin a, and deoxyvasicinone. / Gwilherm Evano, Hajar Baguia, Christopher Deldaele, Eugénie Romero, Bastien Michelet // *Synthesis*. — 2018. — Vol. 50. — № 15. — P. 3022-3030.

349. Efficient syntheses of 2,3-disubstituted natural quinazolinones via iridium catalysis. / Jie Fang, Jianguang Zhou // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2012. — Vol. 10. — № 12. — P. 2389.
350. Synthesis and vasodilator effects of rutaecarpine analogues which might be involved transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1 (trpv1). / Zhuo Chen, Gaoyun Hu, Dai Li, Jun Chen, Yuanjian Li, Huayong Zhou, Ye Xie // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2009. — Vol. 17. — № 6. — P. 2351-2359.
351. A facile synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of naoac as a catalyst for aldol-type reaction. / A.F.M. Motiur Rahman, Byeong-Seon Jeong, Dong Hyeon Kim, Jung Ki Park, Eung Seok Lee, Yurngdong Jahng // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63. — № 11. — P. 2426-2431.
352. Novel one-pot total syntheses of deoxyvasicinone, mackinazolinone, isaindigotone, and their derivatives promoted by microwave irradiation. / Ji-Feng Liu, Ping Ye, Kevin Sprague, Katie Sargent, Daniel Yohannes, Carmen M. Baldino, Christopher J. Wilson, Shi-Chung Ng // *Organic Letters*. — 2005. — Vol. 7. — № 15. — P. 3363-3366.
353. New alkaloids from *isatis indigotica*. / Xiaoyun Wu, Guowei Qin, Kung Kai Cheung, Kin Fai Cheng // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53. — № 39. — P. 13323-13328.

8. Список публикаций автора по теме диссертации

Обзоры:

1. Symmetrical tertiary amines: applications and synthetic approaches / **Afanasyev O.I.**, Kuchuk E.A., Muratov K.M., Denisov G.L., Chusov D. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 2021. – № 4. – P. 543–586.
2. Осмий-катализируемые восстановительные процессы / Бирюков К. О., **Афанасьев О. И.**, Годовикова М. И., Логинов Д. А., Чусов Д. А. // *Успехи Химии.* – 2022. – Т. 91. – № 9. – С. RCR5045.
3. Эффект атома галогена в рутениевом катализе / Фаткулин А.Р., **Афанасьев О.И.**, Чусов Д.А. // *Успехи химии* – 2025. Т. – 94, – № 6. – С. RCR5170.
4. Carbon monoxide related reductions / **Afanasyev O.I.**, Chusov D. // *Ineos Open.* 2020. – Vol. 3. – № 4. – P. 133–139.

Статьи в журналах:

5. Hitchhiker's guide to reductive amination / Podyacheva E., **Afanasyev O.I.**, Tsygankov A.A., Makarova M., Chusov D. // *Synthesis.* – 2019. – Vol. 51 – № 13. – P. 2667–2677.
6. Direct reductive amination of camphor using iron pentacarbonyl as stoichiometric reducing agent: features and limitations / **Afanasyev O.I.**, Fatkulin A.R., Soltyev P.N., Smirnov I., Amangeldyev A., Semenov S.E., Chusov D. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 2020. – № 39. – P. 6289–6294.
7. Reductive amidation without an external hydrogen source using rhodium on carbon matrix as a catalyst / Tsygankov A.A., Makarova M., **Afanasyev O.I.**, Kashin A.S., Naumkin A. V., Loginov D.A., Chusov D. // *ChemCatChem.* – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 112–117.
8. Rhodium-catalyzed reductive esterification using carbon monoxide as a reducing agent / Ostrovskii V.S., Runikhina S.A., **Afanasyev O.I.**, Chusov D. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. – 2020. – № 27. – P. 4116–4121.
9. Redox condensations of o-nitrobenzaldehydes with amines under mild conditions: total synthesis of the vasicinone family / **Afanasyev O.I.**, Podyacheva E., Rudenko A., Tsygankov A.A., Makarova M., Chusov D. // *J. Org. Chem.* – 2020. Vol. 85. – № 14. – P. 9347–9360.
10. Osmium catalysis in the reductive amination using carbon monoxide as a reducing agent / Vinogradov M.M., **Afanasyev O.I.**, Nelyubina Y. V, Denisov G.L., Loginov D.A., Chusov D. // *Mol. Catal.* – 2020. – Vol. 498. – P. 111260.
11. Carbon monoxide-driven osmium catalyzed reductive amination harvesting WGS power / Biriukov K.O., Vinogradov M.M., **Afanasyev O.I.**, Vasilyev D. V, Tsygankov A.A., Godovikova M., Nelyubina Y. V, Loginov D.A., Chusov D. // *Catal. Sci. Technol.* – 2021. – Vol. 11. – № 14. – P. 4922–4930.
12. Phosphine ligands in the ruthenium-catalyzed reductive amination without an external hydrogen

- source / Makarova M., **Afanasyev O.I.**, Kliuev F., Nelyubina Y. V, Godovikova M., Chusov D. // J. Organomet. Chem. – 2021. – Vol. 941. – P. 121806.
13. Enhancing the efficiency of the ruthenium catalysts in the reductive amination without an external hydrogen source / Fatkulin A.R., **Afanasyev O.I.**, Tsygankov A.A., Chusov D. // J. Catal. – 2022. – Vol. 405. – P. 404–409.
14. Syngas instead of hydrogen gas as a reducing agent—a strategy to improve the selectivity and efficiency of organometallic catalysts / Podyacheva E., **Afanasyev O.I.**, Ostrovskii V.S., Chusov D. // ACS Catal. – 2022. – Vol. 12, – № 9. – P. 5145–5154.
15. Fluoride additive as a simple tool to qualitatively improve performance of nickel-catalyzed asymmetric michael addition of malonates to nitroolefins / **Afanasyev O.I.**, Kliuev F.S., Tsygankov A.A., Nelyubina Y. V, Gutsul E., Novikov V. V, Chusov D. // J. Org. Chem. – 2022. – Vol. 87. – № 18. – P. 12182–12195.
16. Borrowing hydrogen amination reactions: a complex analysis of trends and correlations of the various reaction parameters / Podyacheva E., **Afanasyev O.I.**, Vasilyev D. V, Chusov D. // ACS Catal. – 2022. – Vol. 12. – № 12. – P. 7142–7198.
17. Borrowing hydrogen amination: whether a catalyst is required? / Kozlov A.S., **Afanasyev O.I.**, Chusov D. // J. Catal. – 2022. – Vol. 413. – P. 1070–1076.
18. Nitrogen ligand influence on the CO-assisted ruthenium-catalyzed reductive amination / Kozlov A.S., **Afanasyev O.I.**, Losev M.A., Godovikova M.I., Chusov D. // Mendelev Comm. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 174–176.
19. Catalytic utilization of converter gas – an industrial waste for the synthesis of pharmaceuticals / Runikhina S.A., **Afanasyev O.I.**, Kuchuk E.A., Perekalin D.S., Jagadeesh R. V, Beller M., Chusov D. // Chem. Sci. – 2023. – Vol. 14. – № 16. – P. 4346–4350.
20. Reductive α -alkylation of ketones with aldehydes at atmospheric pressure of carbon monoxide: the effect of fluoride activation in ruthenium catalysis / Runikhina S.A., Tsygankov A.A., **Afanasyev O.I.**, Chusov D. // Mendelev Comm. – 2023. – Vol. 33. – № 1. – P. 17–20.
21. Reductive coupling of nitroarenes with carboxylic acids – a direct route to amide synthesis / Losev M.A., Kozlov A.S., Kharitonov V.B., **Afanasyev O.I.**, Kliuev F.S., Bulygina L.A., Khrushcheva N.S., Loginov D.A., Chusov D. // Org. Biomol. Chem. – 2023. – Vol. 21. – № 42. – P. 8477–8481.
22. Effect of carbon dioxide on bromantane synthesis by reductive amination without an external hydrogen source / Kletnov D., Biriukov K.O., Nikolaev A., **Afanasyev O.I.**, Chusov D. // Ineos Open. – 2024. – Vol. 6. – № 6. – P. 40–43.
23. Direct synthesis of amides from nitroarenes and carboxylic acids via CO-mediated reduction / Losev M.A., **Afanasyev O.I.**, Chusov D. // J. Catal. – 2025. – Vol. 445. – P. 116042.

Патенты:

24. Кучук Е.А., **Афанасьев О.И.**, Чусов Д.А. Способ получения фендилаина: патент. RU2739376C1. 2020.
25. Козлов А.С., Рунихина С.А.; **Афанасьев О.И.**, Чусов Д.А. Способ получения субераниловой кислоты - предшественника вориностата: Патент RU2807017C1 2023.