

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВ

Олег Ильич

**РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ БЕЗ
ВНЕШНЕГО ИСТОЧНИКА ВОДОРОДА**

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
с.н.с., к.х.н. Чусов Д. А.

Москва – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
2. ВВЕДЕНИЕ	8
3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	12
4. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
4.1. Подходы к проведению восстановительного аминирования	14
4.2. Лекарства, воздействующие на центральную нервную систему	15
4.2.1. Суворексант	15
4.2.2. Прамипексол	17
4.2.3. Сертралин	18
4.2.4. Ривастигмин	21
4.2.5. Циталопрам (Эсциталопрам)	27
4.2.6. Кветиапин	29
4.2.7. Буспирон	30
4.2.8. Арипипразол	31
4.2.9. Рисперидон	32
4.2.10. Суматриптан	32
4.2.11. Баклофен	33
4.2.12. Десвенлафаксин и венлафаксин	35
4.2.13. Ретигабин	39
4.2.14. Леветирацетам	41
4.2.15. Оланзапин	42
4.2.16. Луразидон	43
4.2.17. Атомоксетин	44
4.2.18. Ризатриптан	45
4.2.19. Галоперидол	46
4.2.20. Донепезил	46
4.2.21. Варениклин	47
4.2.22. Фентанил	49
4.2.23. Кетамин	51
4.2.24. Бупивакаин	52
4.2.25. Тетракаин	54
4.2.26. Эвекео и его аналоги	55
4.2.27. Опиоидные лекарства (оксикодон, гидрокодон, роксанол, кодеин, бупренорфин)	59
4.2.28. Галантамин	62
4.2.29. Ропинирол	64

4.3.	Лекарства, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	65
4.3.1.	Эналаприл и лизиноприл	65
4.3.2.	Беназеприл	68
4.3.3.	Пропранолол	69
4.3.4.	Верапамил	71
4.3.5.	Небиволол	73
4.4.	Противораковые лекарства	74
4.4.1.	Лопатиниб	74
4.4.2.	Иматиниб	77
4.4.3.	Метотрексат	78
4.5.	Антибиотики, противовирусные и противогрибковые лекарства	79
4.5.1.	Маравирик	79
4.5.2.	Примахин	81
4.5.3.	Осельтамивир	81
4.5.4.	Линезолид	83
4.5.5.	Нафтифин	83
4.5.6.	Диэтилкарбамазин	85
4.5.7.	Празиквантел	86
4.6.	Лекарства, воздействующие на моче-половую систему	86
4.6.1.	Толтеродин	86
4.6.2.	Тамсулозин	89
4.7.	Лекарства, воздействующие на дыхательную систему	90
4.7.1.	Салметерол	90
4.7.2.	Сальбутамол	91
4.8.	Противодиабетические лекарства	92
4.8.1.	Ситаглиптин	92
4.8.2.	Саксаглиптин	98
4.9.	Лекарства, воздействующие на желудочно-кишечный тракт	99
4.9.1.	Ранитидин	99
4.10.	Лекарства, воздействующие на процесс обмена веществ	100
4.10.1.	Цинакальцет	100
4.10.2.	Циклизин	104
4.10.3.	Меклозин	105
4.10.4.	Цетиризин	106
4.10.5.	Фолиевая кислота	107
4.10.6.	Эзетимиб	108

4.11.	Общая характеристика восстановителей, применяемых в восстановительном аминировании	109
5.	ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ	115
6.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	117
6.1.	Родий-катализируемое восстановительное аминирование.....	117
6.1.1.	Восстановительное аминирование на циклобутadiеновых комплексах родия	117
6.1.2.	Восстановительное аминирование на цикlopentadiеновых комплексах родия	123
6.2.	Иридий-катализируемое восстановительное аминирование.....	125
6.3.	Дихотомия восстановительного присоединения аминов к циклопропилкетонам	129
6.4.	Восстановительное аминирование в присутствии карбонила железа	142
6.5.	Выводы.....	146
7.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	149
7.1.	Оборудование.....	149
7.2.	Материалы и реагенты	149
7.3.	Синтез исходных материалов	150
7.4.	Общая методика реакции под давлением монооксида углерода	153
7.5.	Восстановительное аминирование с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя	154
7.6.	Дихотомия восстановительного присоединения аминов к циклопропилкетонам	175
7.7.	Восстановительное аминирование с использованием карбонила железа в качестве восстановителя.....	198
8.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	209

Автор выражает благодарность своему научному руководителю с.н.с., к.х.н. Чусову Денису Александровичу, всему коллективу Лаборатории асимметрического катализа и Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН, в частности д.х.н. Малееву Виктору Ивановичу и д.х.н. профессору Белоконю Юрию Николаевичу за интересные обсуждения результатов работы и советы по ее выполнению, и к.х.н., н.с. Яшкиной Лидии Васильевне, к.х.н., н.с. Савельевой Татьяне Федоровне, к.х.н. Колесникову Павлу Николаевичу, к.х.н. Ягафарову Ниязу Закиевичу, к.х.н. Рулеву Юрию Александровичу, инж.-иссл. Рунихиной Софии Александровне, инж.-иссл. Подъячевой Евгении Сергеевне и всем студентам Группы эффективного катализа за консультации, помощь и создание дружной, рабочей атмосферы. Отдельно автор благодарит ст. лаб. Цыганкова Алексея Анатольевича за активную помощь в выполнении работы. Автор выражает огромную благодарность сотрудникам лаборатории π -комплексов переходных металлов д.х.н. Логинову Дмитрию Александровичу, н.с. Швыдкому Никите Вячеславовичу и инж.-иссл. Потоцкому Роману Александровичу за огромное количество использованных в работе металлокомплексов и, отдельно, д.х.н. Перекалина Дмитрию Сергеевичу за ценные советы в работе и консультации по металлоорганической химии. Также автор благодарит всех сотрудников автоклавной ИНЭОС РАН, в частности, Колесова Валерия Сергеевича, Старостина Павла Сергеевича, Шишкина Михаила Михайловича, Завьялова Романа Юрьевича за помощь в создании, поиске и поддержании в рабочем состоянии оборудования для работы с высоким давлением. Отдельно автор благодарит сотрудников Лаборатории ядерного магнитного резонанса инж.-иссл. Денисова Глеба Леонидовича и к.х.н., н.с. Стрелкову Татьяну Васильевну за исправную регистрацию ЯМР спектров.

Физико-химические исследования соединений были проведены сотрудниками лабораториями физического профиля ИНЭОС РАН. Спектры ЯМР были зарегистрированы инж. иссл. Денисовым Глебом Леонидовичем, к.х.н., н.с. Стрелковой Татьяной Васильевной, к.х.н., с.н.с. Новиковым Валентином Владимировичем и к.х.н., н.с. Павловым Александром Александровичем (Лаб. ядерного магнитного резонанса, зав. лаб., д.х.н. Перегудов Александр Сергеевич).

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Woc	– третбутоксикарбонил
Cbz	– бензилоксикарбонил
PMP	– <i>p</i> -метоксифенил
dppe	– дифенилфосфиноэтан
dppp	– дифенилфосфинопропан
dppf	– бис-1,1'-дифенилфосфиноферроцен
BINAP	– 2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
COD	– циклоокта-1,5-диен
COE	– цис-циклооктен
MBK/MVK	– метилвинилкетон
DBU	– Диазабициклоундецен
NMO	– N-метилморфолиноксид
Ni-Raney	– никель Ренея
Naphthalene	– нафталиновый лиганд
Anthracene	– антраценовый лиганд
Pyrene	– пиреновый лиганд
C ₁₀ H ₈ Na	– Нафталенид натрия
ДИПЭА/DIPEA	– диизопропилэтиламин
PSCBH	- Polymer supported cyanoborohydride - иммобилизованный на полимере цианоборгидрид натрия
Tf	– трифлат CF ₃ SO ₂ -
NBS	– N-бромсукцинимид
Bn	– Бензил
Tol	– 4-метилфенил
Ind	– инденил,
Cr	– цикlopентадиенил
Cr*	– 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил
THF/THF	– тетрагидрофуран
MeCN	– ацетонитрил
MeOH	– метанол
EtOH	– этанол
DCM/ДХМ	– дихлорметан
DMSO	– диметилсульфоксид
AcOH	– уксусная кислота

TFA/ ТФУК – трифторуксусная кислота

Экв./ eq. – эквивалент

ee – энантиомерный избыток

de – диастереомерный избыток

d.r. – соотношение диастереомеров

MC/ MS – молекулярные сита

Кат./ cat. – катализатор

Nu – нуклеофил

HRMS - масс-спектрометрия высокого разрешения

EI-MS – масс спектр с ионизацией электронным ударом

EI – Электронный удар

ЭРМ – эффективность реакционной массы

HPLC/ВЭЖХ – высоко эффективная жидкостная хроматография

Бар / bar – единица измерения давления (~1 атмосфера)

Psi – Фунт/на квадратный дюйм. Единица измерения давления. 1 бар $\approx$ 14,5 psi

TON – Число оборотов катализатора (turnover number)

FLP – рыхлая/разделенная Льюисова пара (Frustrated Lewis Pair)

2. ВВЕДЕНИЕ

Для решения задач современной химии необходима разработка новых реакций, позволяющих синтезировать сложные молекулы из простых и доступных исходных веществ. Особое положение среди используемых реакций занимают окислительно-восстановительные процессы. На настоящий момент существует множество различных восстановительных агентов, применяемых в промышленности и в лабораторной практике. Наиболее распространенным промышленным восстановителем является водород. Но он имеет ряд недостатков. Во-первых, это необходимость его производства. На настоящий момент водород получают в промышленном процессе конверсии метана, который требует больших энергозатрат. Во-вторых, водород является взрывоопасным газом, что накладывает ограничения на способы работы с ним и его транспортировки. И, в-третьих, водород является неселективным восстановителем, который может затронуть почти все имеющиеся в молекуле функциональные группы. Поэтому актуальна задача поиска новых дешевых, высоко эффективных и селективных восстановителей.

Ранее в нашей группе был продемонстрирован большой потенциал монооксида углерода в реакциях восстановительного присоединения [1] (Схема 1). Роль угарного газа заключается в удалении атома кислорода карбонильной группы. Ключевой особенностью данного процесса является отсутствие внешнего источника водорода.

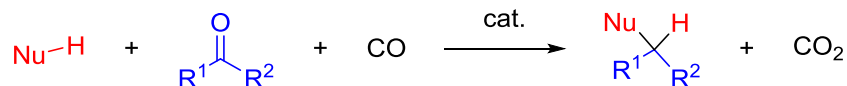


Схема 1 Восстановительное присоединение без внешнего источника водорода

Чусов и Лист [1] впервые показали, что ацетат родия является эффективным катализатором, позволяющим осуществлять восстановительное аминирование с использованием CO в качестве восстановителя (Схема 2). Разработанная методика требовала всего лишь 0,2% коммерчески доступного ацетата родия, но при этом довольно жестких условий для ее проведения.

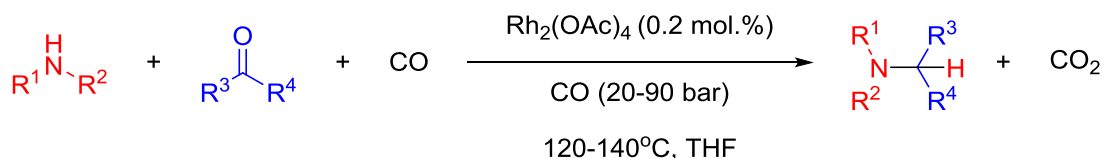


Схема 2 Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода

Позже Колесников [2] показал, что данная реакция может быть проведена в схожих условиях, но с использованием хлорида рутения в качестве катализатора. Рутений на порядок дешевле родия, поэтому это усовершенствование стало существенным удешевлением процесса. Ягафаров показал, что восстановительное аминирование можно

проводить на гетерогенном родиевом катализаторе (родий на углеродной матрице) [3]. Использование гетерогенного катализатора особенно привлекательно с точки зрения промышленного внедрения. Ниже приведена сравнительная характеристика реакций восстановительного аминирования, разработанных в нашей группе (Таблица 1).

Таблица 1 Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода на различных катализаторах

Катализатор	Давление СО	Температура	Ссылка
0,2 мольн.% Rh ₂ (OAc) ₄	20-90 бар	120 - 140°C	Чусов, [1]
0,5 мольн.% RuCl ₃	30 бар	140°C	Колесников, [2]
1 мольн.% Rh/углеродной матрице	50 бар	160°C	Ягафаров, [3]

Позже к нашим исследованиям в данном направлении подключилась группа профессора Чанга (Chung) [4], которые показали возможность осуществления восстановительного аминирования на биметаллическом родиево-кобальтовом катализаторе при 5 бар и 100°C, но при этом использовали 10 мольн.% родия.

Было показано, что восстановительное аминирование без внешнего источника водорода является очень высоко эффективным процессом, позволяющим ввести в реакцию крайне мало реакционноспособные субстраты. Одной из проблем современной химии является получение стерически затрудненных аминов. Самым распространенным амином такого типа является основание Хьюнига (ДИПЭА). Его широко используют в качестве сильного нуклеофильного основания. Наш подход позволяет с хорошими выходами получать стерически затрудненные амины различной структуры [5].

На настоящий момент согласно исследованиям Чусова для восстановительного аминирования без внешнего источника водорода предложен приведенный ниже механизм (Схема 3). Амин реагирует с карбонильным соединением с образованием полуаминала, затем происходит окислительное внедрение родиевого карбонильного комплекса по связи С-О полуаминала, атака гидроксила по СО, удаление кислорода в составе молекулы СО₂ и восстановительное элиминирование целевого амина [1].

Данная реакция выгодно отличается от других способов восстановительного аминирования. Во-первых, монооксид углерода является крупнотоннажным побочным продуктом производства стали. Поэтому в промышленном масштабе его стоимость отрицательная. Во-вторых, угарный газ редко используется в органической химии в качестве восстановителя. И, так как нет никакого внешнего источника водорода, данная реакция должна быть высокоселективна.

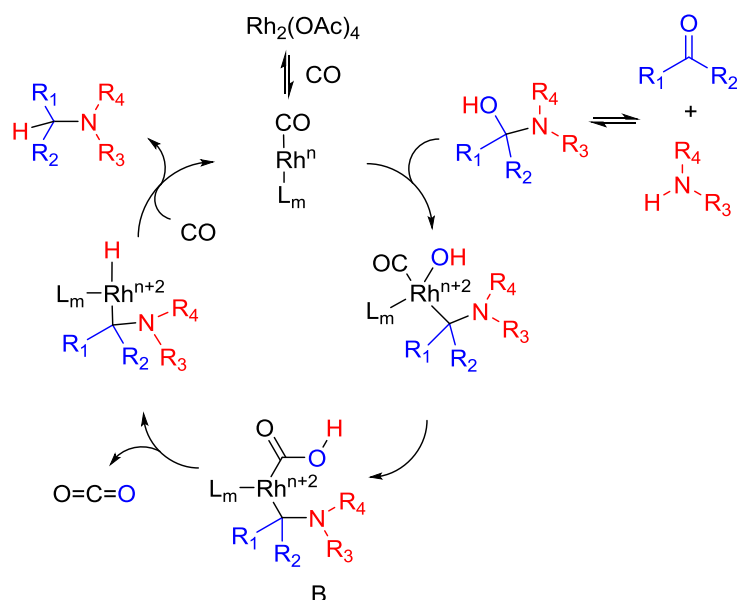


Схема 3 Механизм восстановительного аминирования без внешнего источника водорода

Восстановительное аминирование – не единственный пример реакции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода. Колесников показал, что аналогичный подход может быть применен к реакции восстановительного алкилирования карбонильных соединений СН-кислотами – восстановительной реакции Кневенагеля (Схема 4) [6].

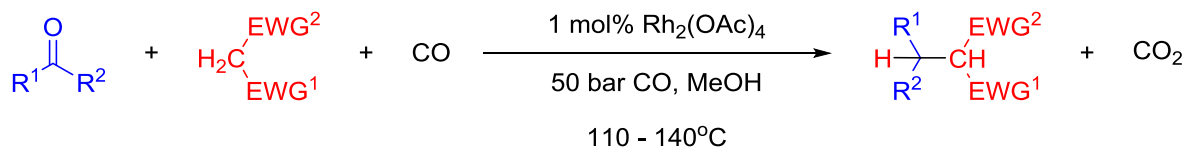


Схема 4 Реакция восстановительного алкилирования карбонильных соединений СН-кислотами

На основании данной реакции Ягафаровым была разработана ее модификация – *one-pot* методика синтеза нитрилов из цианоацетатов (Схема 5) [3]. При проведении реакции между альдегидами и цианоацетатом в присутствии воды происходит восстановительное алкилирование, гидролиз сложного эфира и декарбоксилирование с образованием нитрила.

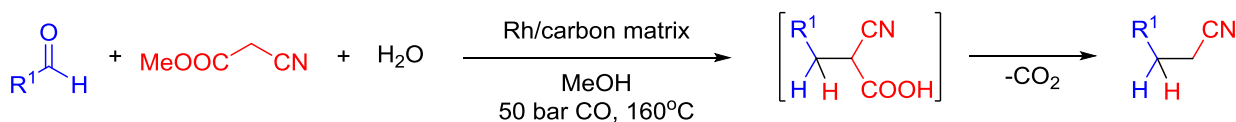


Схема 5 Синтез нитрилов

Данное направление позже получило развитие в работе Денмарка (Denmark) [7], где описано родий-катализируемое восстановительное алкилирование карбонильных соединений широким набором СН-кислот в присутствии воды. Однако этом случае Денмарк предполагает, что реакция протекает через реакцию сдвига водяного газа, в

которой из CO и H₂O образуется водород, который и является восстановителем в этом процессе.

На настоящий момент реакция сдвига водяного газа и органические превращения на ее основе подробно описаны в обзоре Денмарка и др. [8], методы восстановительного аминирования – в ряде обзоров [9–13], приложения монооксида углерода в органическом синтезе – в обзорах Тафеша (Tafesh) [14] и Рагаини (Ragaini) [15], а работ, посвященных новому подходу восстановительного присоединения без внешнего источника водорода пока еще довольно мало (около двух десятков), поэтому в литературном обзоре будет рассмотрена реакция восстановительного аминирования, являющаяся основной в данном диссертационном исследовании, и ее приложения к синтезу наиболее популярных на рынке лекарственных средств.

3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая указанные выше достоинства процесса восстановительного присоединения без внешнего источника водорода, можно заключить, что реакция имеет большой синтетический потенциал как в лабораторных, так и в промышленных приложениях. Но у нее есть ряд недостатков, ограничивающих ее распространение. Во-первых, это высокое давление СО (20 – 90 бар), как правило, необходимое для эффективного протекания процесса. Как следствие, необходимо наличие специального оборудования. Во-вторых, это необходимость наличия источника газообразного монооксида углерода. В промышленности это не является проблемой, но такая возможность есть далеко не во всех лабораториях. Для решения этих проблем можно использовать более активные катализаторы, а также внедрять синтетические эквиваленты СО. Данная диссертационная работа посвящена именно этим вопросам.

4. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВ

Одной из важных задач современной науки является повышение качества жизни человека. К этому относится разработка новых лекарственных средств и улучшение способов получения существующих. Поэтому актуален поиск способов селективного формирования химических связей между атомами, позволяющих осуществлять синтез молекул со сложной структурой из простых исходных веществ в минимальное число стадий.

Амины являются важным классом биологически активных соединений. Существует много разных способов синтеза аминов. Среди них особое место занимает восстановительное аминирование. Данная реакция позволяет с высокой селективностью создавать связь C-N из карбонильной группы. Согласно исследованию Рухли (Roughley) [16] четверть реакций создания связи C-N в фармацевтической индустрии представляют собой восстановительное аминирование. В разделе 4.1. данного обзора литературы приведена общая характеристика реакции восстановительного аминирования, а затем проведен анализ использования данной реакции в синтезе наиболее популярных лекарственных субстанций.

За основу были взяты перечни наиболее продаваемых и наиболее популярных за последние годы лекарств и проведено исследование способов их синтеза. Списки лекарств составили на основе интернет-источников, посвященных медицинской статистике [17; 18], а также из обзоров [19; 20]. Из данных списков мы исключили набирающие в данный момент популярность иммуноглобулиновые лекарства, и ограничились рассмотрением низкомолекулярных веществ. В общей сложности было рассмотрено 343 лекарственных субстанции. Среди них в синтезе 71 субстанции использовали восстановительное аминирование (21%).

Рассматриваемые лекарства мы классифицировали по принципу действия, и разбили на несколько групп: лекарства, воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС); лекарства, воздействующие на сердечно-сосудистую систему; противораковые лекарства; антибиотики, противовирусные и противогрибковые лекарства; лекарства, воздействующие на моче-половую систему; лекарства, воздействующие на дыхательную систему; противодиабетические лекарства; лекарства, воздействующие на желудочно-кишечный тракт; лекарства, воздействующие на процесс обмена веществ.

Для всех рассмотренных лекарств приведена структура, на которой красным цветом выделена связь, создаваемая по реакции восстановительного аминирования, общая схема

синтеза, и заострено внимание на стадии восстановительного аминирования. В частности, для всех реакций приведен такой параметр эффективности, как «эффективность реакционной массы» (ЭРМ). Он может быть рассчитан по формуле:

$$\text{Эффективность реакционной массы (ЭРМ)} = \frac{\text{Масса продукта}}{\text{Масса исходных реагентов}}$$

Данный параметр учитывает выход реакции и ее стехиометрию, поэтому его можно считать довольно объективной характеристикой эффективности реакции [21]. В ЭРМ не учтены растворители и другие вспомогательные материалы, так как их количества не всегда приведены в описанных в литературе методиках и могут существенно отличаться для лабораторных и промышленных процессов.

4.1. Подходы к проведению восстановительного аминирования

Реакция восстановительного аминирования в общем виде изображена на схеме ниже (Схема 6).

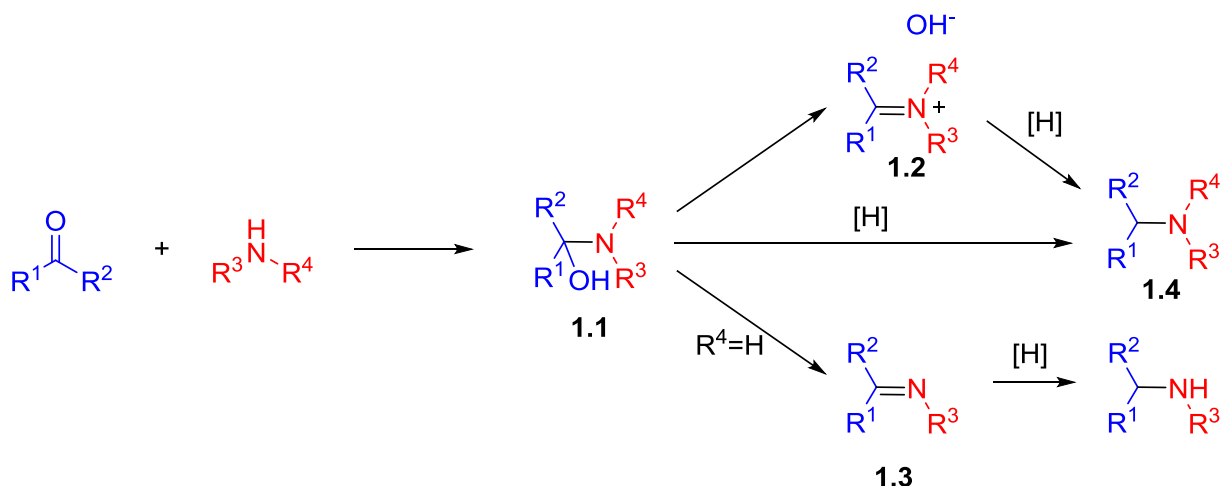


Схема 6. Общая схема реакции восстановительного аминирования

В результате взаимодействия амина и карбонильного соединения образуется полуамин **1.1**, который дальше претерпевает восстановление по тому или иному механизму. Если в реакции участвует вторичный амин, то либо происходит образование иминиевого катиона **1.2**, который далее претерпевает восстановление до амина **1.4**, либо происходит прямое гидрирование/деоксигенирование до того же амина **1.4** без промежуточного образования иминиевого катиона. В случае, если в реакцию вступает первичный амин либо аммиак, то из полуамин **1.1** в результате элиминирования воды образуется основание Шиффа (имин) **1.3**, который можно восстановить до амина [22].

Как видно, ключевой стадией процесса является восстановление полуамин **1.1** до амина. Эта реакция проходит очень легко, поэтому для ее проведения подходят почти все известные восстановители. Наиболее популярными являются комплексные гидриды бора ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4) и водород на различных катализаторах [9; 22]. Также

популярны реакции Эшвайлера-Кларка и Лейкарта, в которых в качестве восстановителя используют муравьиную кислоту и формиаты. Существующие методы восстановительного аминирования описаны во многих обзорах, например [9–13]. Поэтому здесь мы сосредоточимся на преимуществах и недостатках существующих методик на примере синтеза лекарственных препаратов.

4.2. Лекарства, воздействующие на центральную нервную систему

4.2.1. Суворексант

Суворексант (Suvorexant) (**2.1**) (Рисунок 1) является антагонистом орексиновых рецепторов, и используется как снотворное средство. На настоящий момент он утвержден в США и Японии под торговой маркой BELSOMRA®. Данная лекарственная субстанция была получена в компании «Мерк» и стала первым представителем нового класса снотворных средств [23].

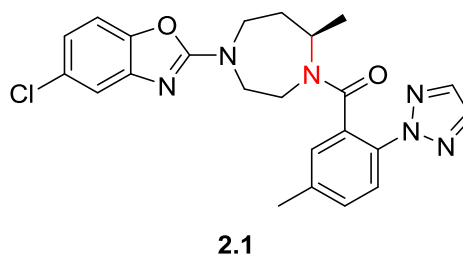


Рисунок 1 Суворексант

Первый способ синтеза был описан в работе Кокса (Cox) и др. [24] (Схема 7). Восстановительное аминирование применяли для сборки диазепинового кольца. Использовали 0,75 эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия в *one-pot* методике получения соединения **2.1.c** из метилвинилкетона.

Общий выход **2.1.c** составил 38%. Выход разделения энантиомеров на хиральной ВЭЖХ составляет 47%, дальнейшее удаление Вос-защиты и получение амида проведено *one-pot* с выходом 87%. Суммарный выход составляет 15%. Реакция проведена на 30 г продукта **2.1.f**. ЭРМ получения **2.1.f** из МВК равна 1,6%

Следующий вариант синтеза суворексанта описан в работе Бакстера (Baxter) из компании «Мерк» (Схема 8) [25]. Интересующая нас реакция восстановительного аминирования была проведена на 17,2 кг исходного аминокетона **2.1.k** с использованием 9,3 кг триацетоксиборгидрида натрия, взятого в избытке (1,2 эквивалента). Выход данной стадии составил 98%. ЭРМ для этой стадии равно 35,6% (получено 9,4 кг амина **2.1.l**).

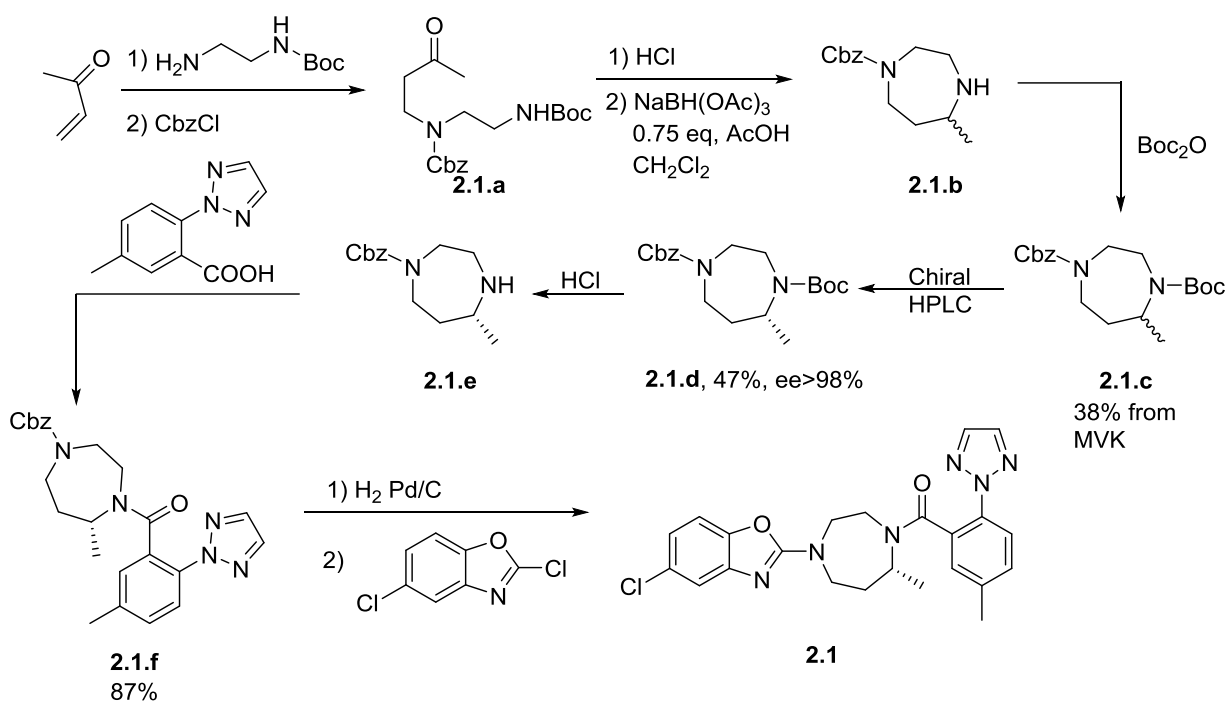


Схема 7 Синтез суворексанта

Дальнейшее разделение энантиомеров осуществляли перекристаллизацией соли дибензоил-D-винной кислоты. Для данной стадии ЭРМ составляет 17,7%, то есть совокупная ЭРМ для получения энантиомерно чистого диазепина равна 6,3%.

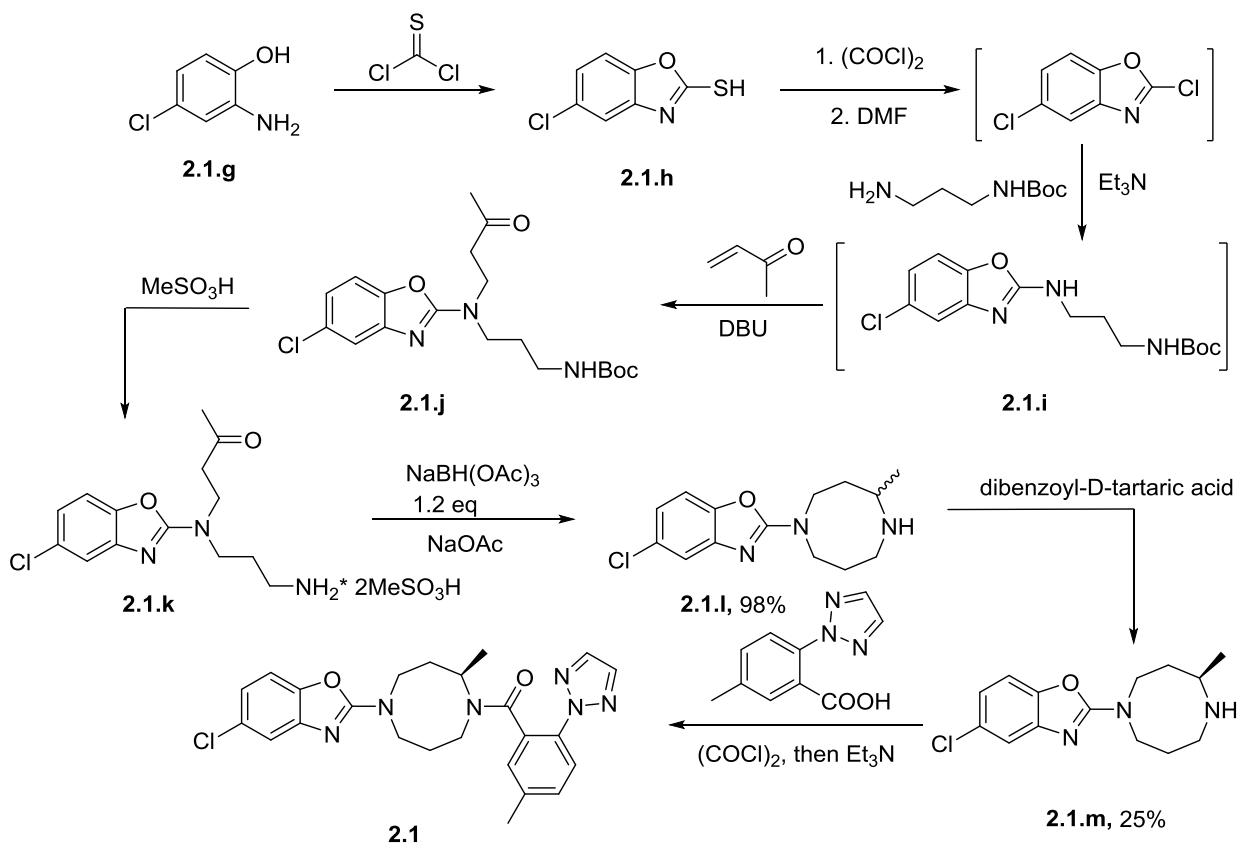


Схема 8 Синтез суворексанта бо Бакстеру

Поэтому той же группой авторов из компании «Мерк» была разработана методика получения суворексанта с использованием энантиоселективного восстановительного аминирования [26]. Предложенная в «Мерк» методика (Схема 9) предполагает использование муравьиной кислоты в качестве восстановителя и катализ хиральным рутениевым комплексом.

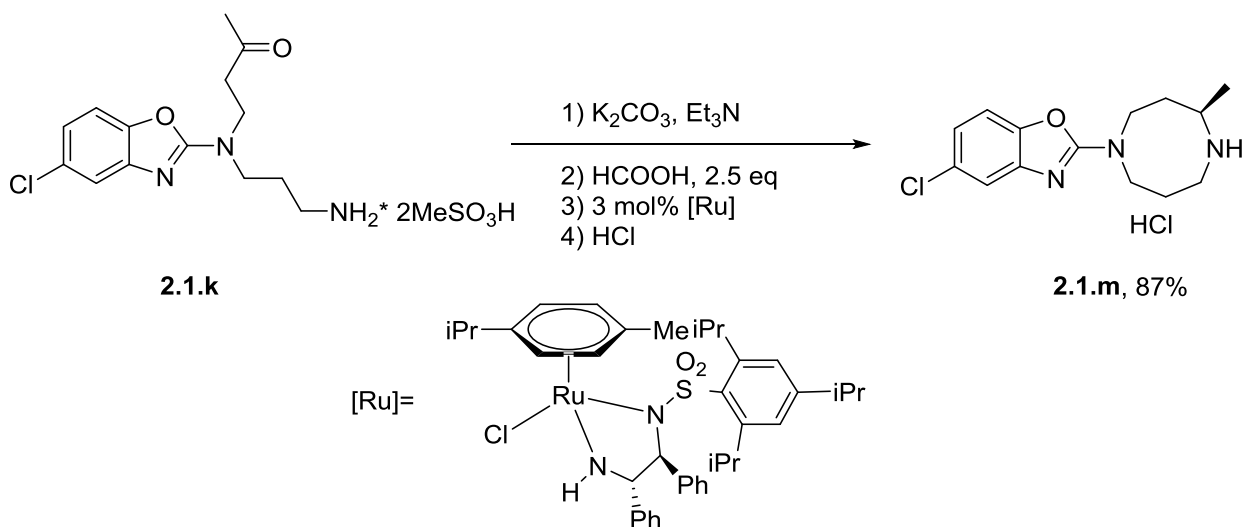
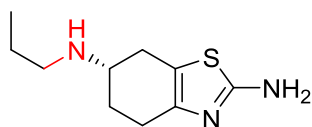


Схема 9 Энантиоселективное восстановительное аминирование в синтезе суворексанта

Выход выделенного вещества по данной методике составил 87% с энантиомерным избытком 99,5%. Для данной методики ЭРМ составило 14,1%, что намного привлекательнее. К особенности данной реакции стоит отнести заметное снижение ее скорости при накоплении CO_2 , являющегося ее продуктом. Реакция была проведена на 10 г исходного аминокетона. Дальнейшие превращения продукта восстановительного аминирования такие же, как и в предыдущей версии синтетической схемы (Схема 8).

4.2.2. Прамипексол

Прамипексол (Pramipexole) (2.2) (Рисунок 2) является эффективным средством, применяемым при болезни Паркинсона. В настоящий момент под различными торговыми наименованиями его выпускают компании «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ» (Германия), «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль), «Хетеро Драгс Лимитед» (Индия), «Алембик Фармасьютикалс Лимитед» (Индия), «Нош Лабз Прайвет Лимитед» (Индия). Прамипексол является агонистом дофаминовых рецепторов в мозге.



2.2

Рисунок 2 Прамипексол

Существует несколько способов синтеза прамипексола. Путь синтеза, включающий восстановительное аминирование, описан в нескольких патентах и приведен ниже (Схема 10) [27–30].

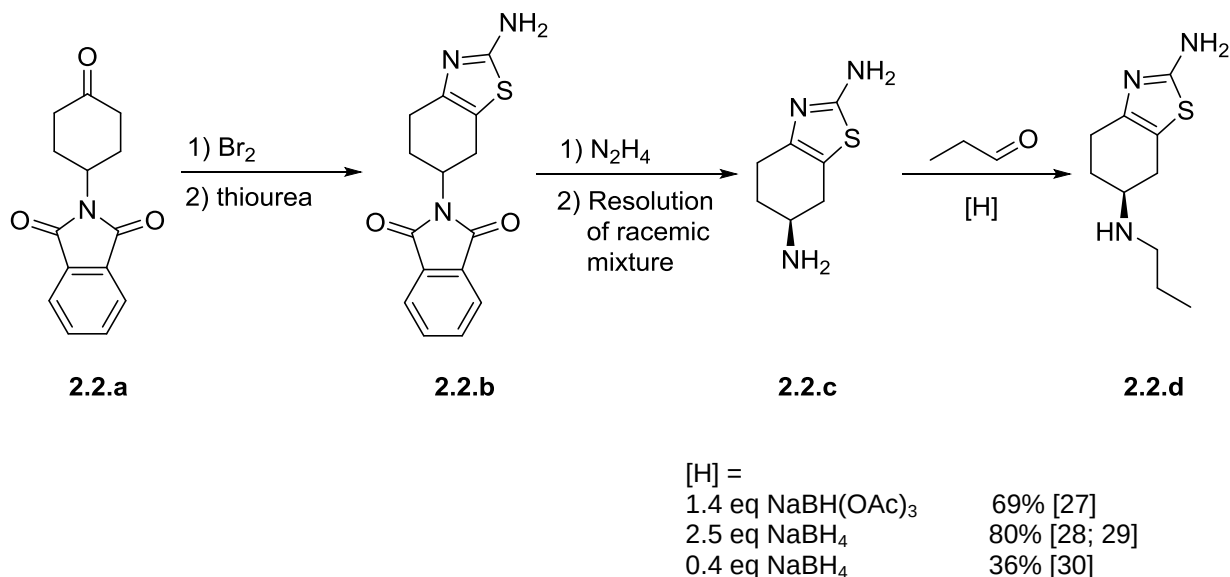


Схема 10 Синтез прамипексола

В патенте «Кемагис» (Chemagis) [27] в качестве восстановителя на последней стадии использовали триацетоксиборгидрид натрия NaBH(OAc)₃. Процесс описан для 5 г исходного энантимерно чистого амина, использовали 1,4 эквивалента триацетоксиборгидрида. Выход реакции составил 69%, ЭРМ для данной стадии равна 26,1%. Причем авторы упоминают, что другие гидриды бора приводят к худшим результатам. Несмотря на это, в компании «Алембик» (Alembic) [28; 29] запатентована методика с использованием боргидрида натрия и цианоборгидрида натрия. Авторы описывают данную методику для 50 г исходного амина, используют 2,5 эквивалента боргидрида натрия, и получают прамипексол с выходом 80%. ЭРМ составляет 29,7%. В патенте «Пирамаль» (Piramal) [30] предлагают использовать тот же восстановитель, однако в меньшем избытке. Авторы приводят описание методики на 100 г исходного амина, используют 0,4 эквивалента NaBH₄. Авторы не приводят выход данной стадии, и без выделения переводят ее продукт в прамипексола гидрохлорид в результате серии перекристаллизаций с соляной кислотой. Суммарный выход процесса получения прамипексола дигидрохлорида составляет 36%, конкретная масса полученного продукта не приведена.

4.2.3. Сертралин

Сертралин (Sertraline) (Рисунок 3) является эффективным антидепрессантом и применяется для лечения и профилактики депрессии различной этиологии (в т.ч. сопровождающейся чувством тревоги), обсессивно-компульсивного расстройства,

панического расстройства и посттравматического стрессового расстройства [31] [32]. Под разными торговыми наименованиями его выпускают компании «Верофарм» (Россия), «Торрент Фармасьютикалс Лтд» (Индия), «Активис Групп ПТС ехф» (Исландия), «Эджзаджибаши Ильяч Санайи ве Тиджарет А.Ш.» (Турция), «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд» (Индия), «Ранбакси Лабораториз Лимитед» (Индия), «Пфайзер» (США), «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) и др.

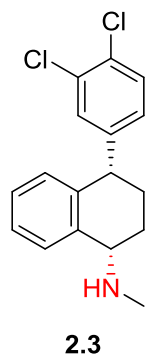


Рисунок 3 Сертралин

Первый пример синтеза сертралина описан в статье Велх (В) и др.[33]. Он приведен ниже (Схема 11).

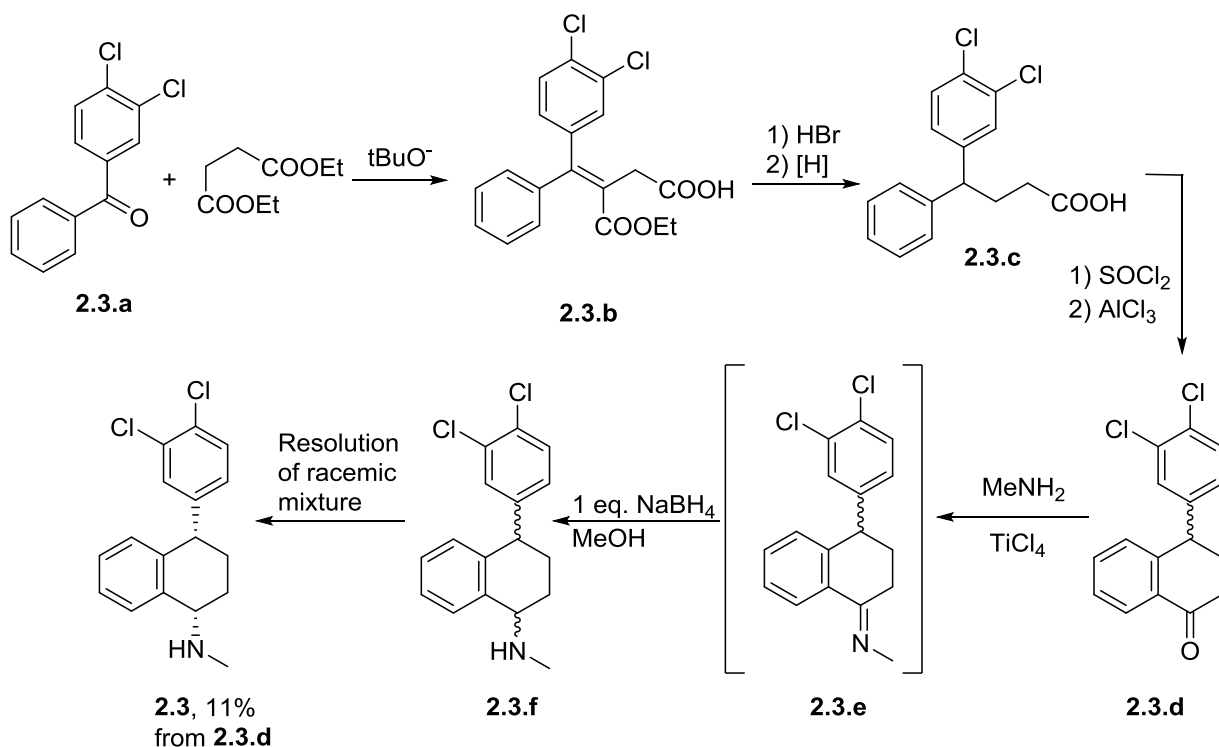


Схема 11 Первый пример синтеза сертралина

Восстановительное аминирование проводили с использованием боргидрида натрия (1 эквивалент по кетону **2.3.d**) в качестве восстановителя. В результате приведенной (Схема 11) цепочки превращений получали смесь диастереомеров (1:1), которые

разделяли хроматографией на силикагеле. R- и S-энантиомеры цис-формы разделяли перекристаллизацией с миндальной кислотой.

Выход реакции восстановительного аминирования с учетом выделения единственного энантиомера, описанного в статье Велх и др. [33], составляет 11%. ЭРМ для данного процесса (начиная с вещества **2.3.d**) меньше или равна 3,8%, так как в приведенной в работе методике не указаны количества NaOH и HCl, использованных для обработки реакционной смеси при перекристаллизациях. Процесс описан на 30 г продукта в форме гидрохлорида.

В общем-то та же методика была запатентована компанией «Пфайзер» [34]. Однако, в качестве восстановителя в реакции получения **2.3.f** использовали водород на палладиевом катализаторе (10% Pd/C). Это позволило увеличить диастереоселективность реакции восстановительного аминирования с получением смеси диастереомеров цис : транс = 7 : 3. С учетом разделения энантиомеров через перекристаллизацию с миндальной кислотой выход составил 26%. ЭРМ для данного процесса равна 14,3% (процесс описан на 25 г продукта в форме гидрохлорида).

Затем в «Пфайзер» было сделано усовершенствование запатентованной методики [35], в соответствии с которым вместо хлорида титана как дегидратирующего агента в синтезе основания Шиффа **2.3.e** использовали молекулярные сита. Это позволило увеличить экологичность методики.

После этой работы Табер (Taber) и др. в 2004 году опубликовали усовершенствованную методику синтеза сертралина [36]. Использование дегидратирующих агентов было исключено за счет подбора оптимального растворителя, в котором смещение равновесия реакции образования основания Шиффа протекало за счет выпадения продукта в осадок (Схема 12).

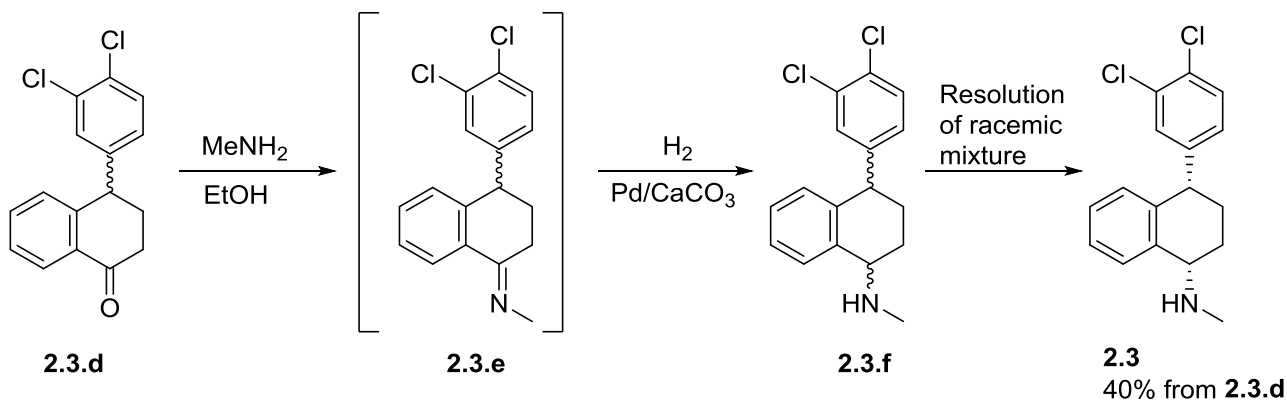


Схема 12 Усовершенствованная схема синтеза сертралина по Таберу

В результате внесенных изменений соотношение диастереомеров продуктов реакции восстановления **2.3.e** до **2.3.f** удалось повысить с 7:3 до 20:1. С учетом разделения

энантиомеров через перекристаллизацию с миндальной кислотой выход составил целых 40%. ЭРМ для данного процесса равно 26,0% (процесс описан на 30 г продукта в форме гидрохлорида)

И, наконец, в работе Чен (Chen) и др. [37] был описан вариант асимметрического восстановительного аминирования, не требующего разделения энантиомеров с помощью миндальной кислоты. В данной работе сначала был получен энантиомерно-чистый кетон **(S)-2.3.d** (обзор способов его получения выходит за рамки данного обзора), проведен синтез основания Шиффа **2.3.e**, а затем проведено его энантиоселективное гидрирование на рутениевом катализаторе (Схема 13).

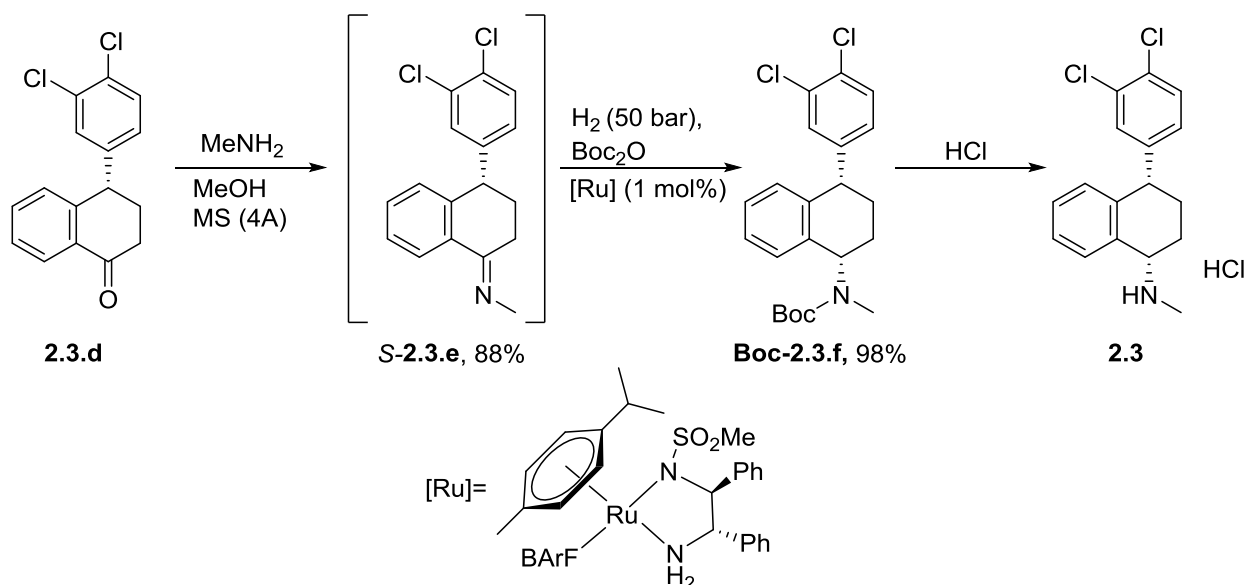


Схема 13 Энантиоселективный синтез сертралина по Чену

Синтез основания Шиффа был проведен с выходом 88%, а последующее восстановление – с выходом 98% и *ee* > 99%. ЭРМ всего процесса от кетона до энантиомерно чистого продукта составляет 13,4% (реакция была проведена на 0,5 г продукта).

4.2.4. Ривастигмин

Ривастигмин (Rivastigmine) является высоко селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы [38]. Его применяют в терапии болезни Альцгеймера и деменции при болезни Паркинсона. Его производством занимаются «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль) и «Новартис Фарма АГ» (Швейцария). Структура ривастигмина приведена ниже (Рисунок 4).

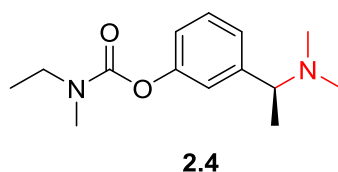


Рисунок 4 Структура ривастигмина

В первоначальных патентах «Интерквим» (Interquim) по синтезу ривастигмина [39; 40] осуществляли последовательное восстановительное аминирование кетона **2.4.a** метиламином в присутствии боргидрида натрия, затем проводили деметилирование, разделение энантиомеров перекристаллизацией соли с винной или бромокамфоросульфоновой кислотой, ацилирование карбамоилхлоридом и восстановительное аминирование формальдегида в присутствии цианоборгидрида натрия (Схема 14).

Первое восстановительное аминирование (с получением **2.4.b**) было описано на 108 г ацетофенона **2.4.a**, выход на данной стадии составил 86%, при этом использовали 1,5 эквивалента боргидрида натрия, ЭРМ для данной стадии равен 19,3% (процесс описан на 103 г продукта). Если учесть следующие стадии деметилирования и расщепления рацемата, то выход получения соединения **2.4.d** из **2.4.a** равен 20%. ЭРМ равна 1,3%.

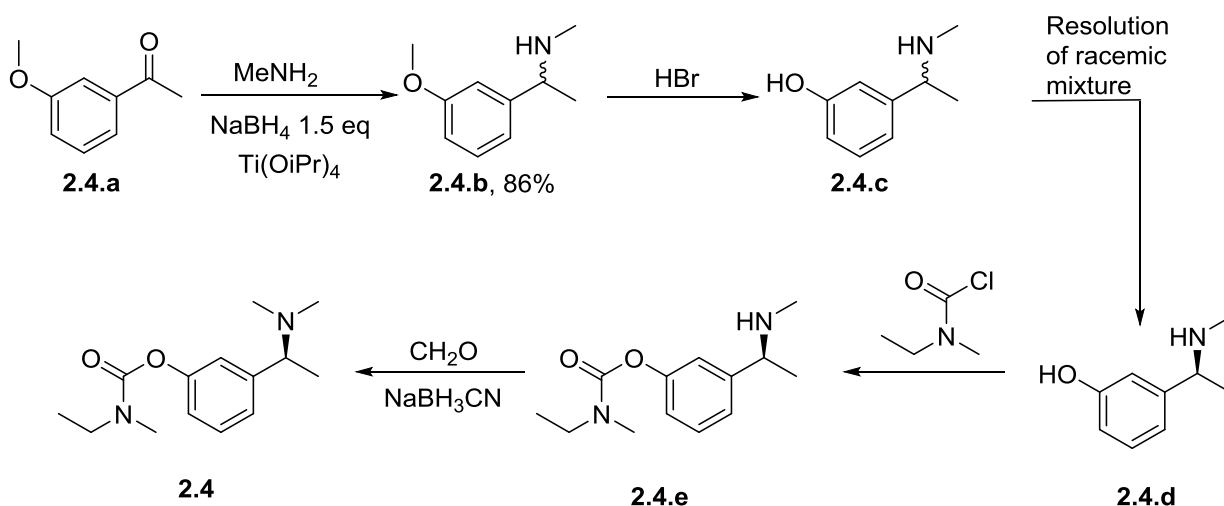


Схема 14 Синтез ривастигмина по методу «Интерквим» [39; 40]

Второе восстановительное аминирование было проведено на 1 г соединения **2.4.e**, (1,2 экв NaBH_3CN) выход составил 75%, а ЭРМ для этой стадии – 26,5%.

Другой вариант синтеза ривастигмина описан в патенте «Зентива» (Zentiva) [41] (Схема 15). Сама методика восстановительного аминирования, использованная в данном патенте, была разработана в статье Бхаттачария (Bhattacharyya) и др. [42].

Авторы данной работы осуществляли восстановительное аминирование кетона **2.4.a** диметиламином, что позволило им исключить последующее метилирование. Восстановительное аминирование проводили с использованием 1,5 эквивалентов боргидрида натрия на 150 г исходного кетона. Разделение энантиомеров проводили путем перекристаллизации с камфоро-сульфоновой кислотой. Если рассматривать все превращения от **2.4.a** до **2.4.h** в совокупности, то выход полученного амина равен 18%.

ЭРМ для той же совокупности стадий составляет 3,9%. ЭРМ восстановительного аминирования без учета стадий очистки равна 38,1%.

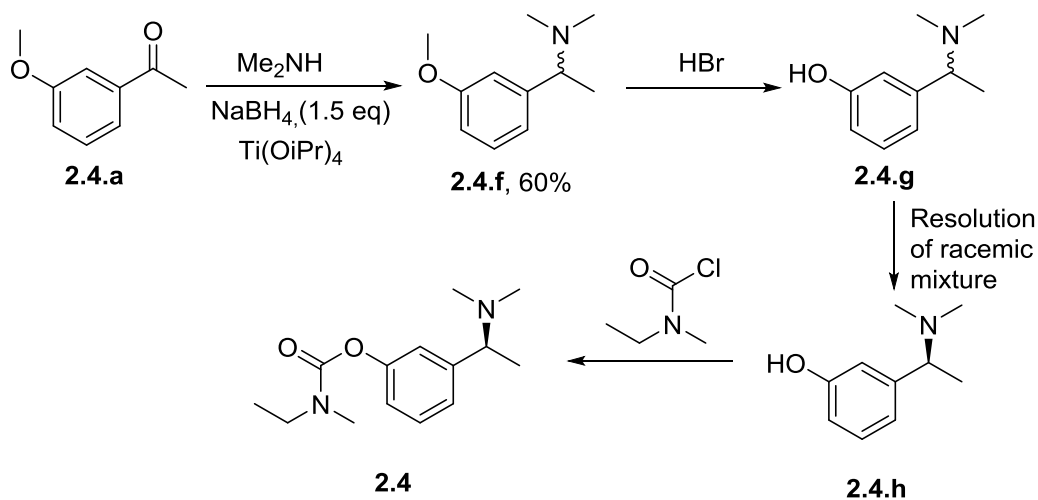


Схема 15 Синтез ривастигмина по Бхаттачария

Описанные выше методики подразумевают использование изопропилата титана в качестве кислоты Льюиса для синтеза основания Шиффа. Иной порядок стадий описан в патенте «Дженерикс» (Generics) [43]. Авторы начинают с гидроксикетона 2.4.i, который после карбомоилирования и восстановительного аминирования дает рацемический ривастигмин. Нужный энантиомер выделяют перекристаллизацией с модифицированной винной кислотой (Схема 16).

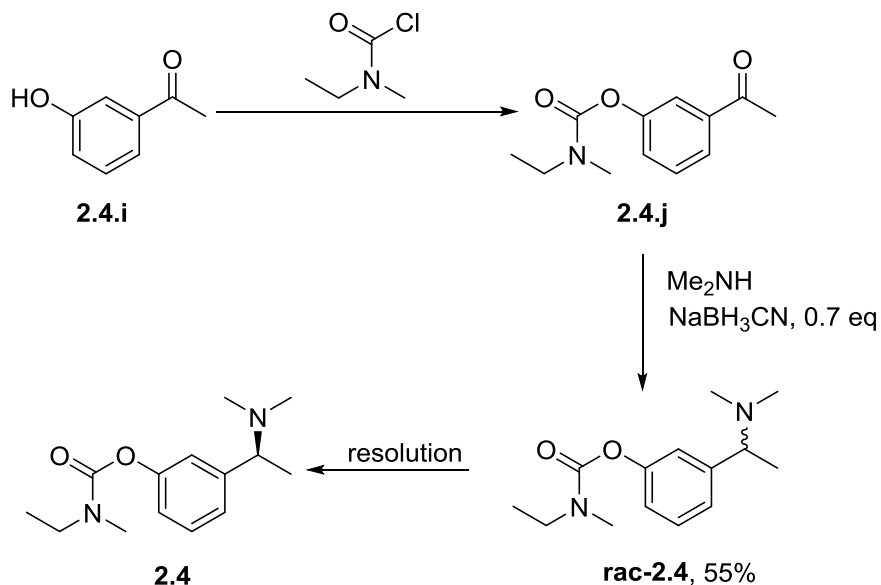


Схема 16 Синтез ривастигмина «Дженерикс»

В данной методике авторы описывают использование 0,7 эквивалентов цианоборгидрида натрия на стадии восстановительного аминирования. Выход **rac-2.4** составляет 55%, а с учетом выделения энантиомера – всего лишь 2%. ЭРМ данной

реакции с учетом стадии перекристаллизации равна 1,3%. Реакция описана на 2 г продукта.

Базовым недостатком описанных выше методов является необходимость дополнительной стадии разделения энантимеров, которая существенно снижает выход и ЭРМ реакции. Поэтому были разработаны методики, тем или иным способом исключаяющие данную стадию. В работах, проведенных на базе «Чжецзян Хисунь Фармасьютикал» (Zhejiang Hisun Pharmaceutical) [44; 45] предложен способ синтеза ривастигмина, основанный на диастереоселективном восстановительном аминировании кетона **2.4.a** хиральным фенилэтиламином, с последующим метилированием и карбомоилированием (Схема 17). Само диастереоселективное восстановительное аминирование фенилэтиламином подробно описано в работе [46].

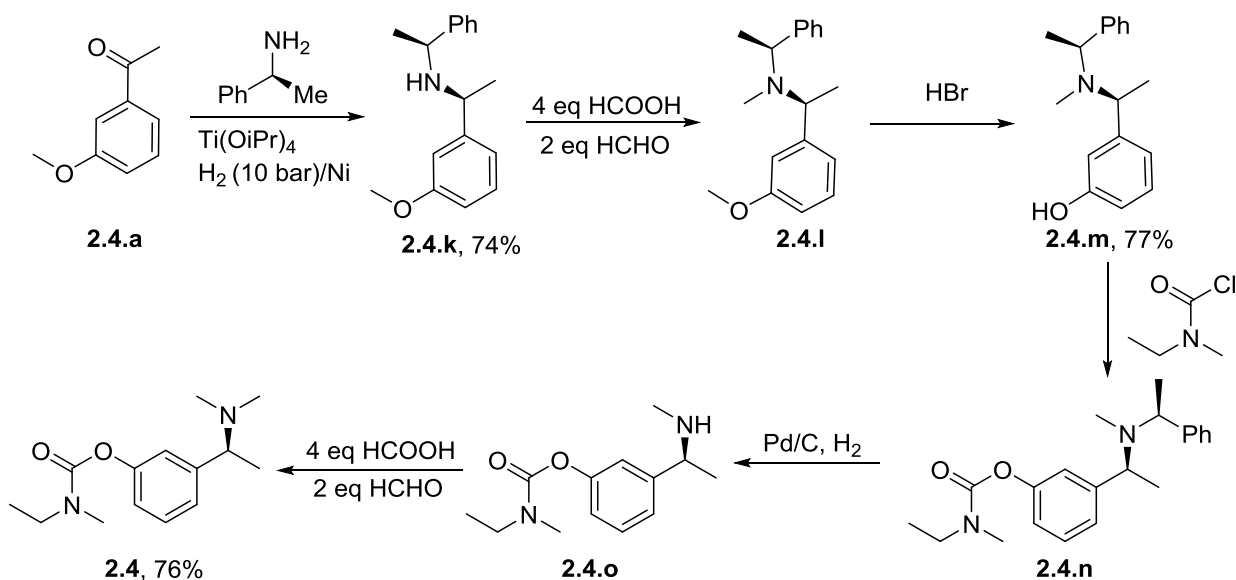


Схема 17 Диастереоселективный синтез ривастигмина «Чжецзян Хисунь Фармасьютикал»

Первая стадия восстановительного аминирования проходит с выходом 74%, она описана на 20 г продукта **2.4.k**, и ЭРМ данной стадии равна 27,9%. Для дальнейшей цепочки реакций за вычетом стадии карбомоилирования совокупный выход равен 57% с ЭРМ 5,1% (по данным статьи [44]) и 61% с ЭРМ 4,6% (по данным патента [45]). В обоих случаях методика описана примерно на 10 г продукта.

Аналогичная методика была описана в статье Рао (Rao) и др. [47]. Ее отличие от описанной выше (Схема 17) заключается в том, что вместо водорода на никеле для получения **2.4.k** из **2.4.a** использовали боргидрид натрия в присутствии того же изопропилата титана. Остальные стадии поменяли друг с другом местами (Схема 18). Для проведения данной реакции использовали 1 эквивалент боргидрида натрия.

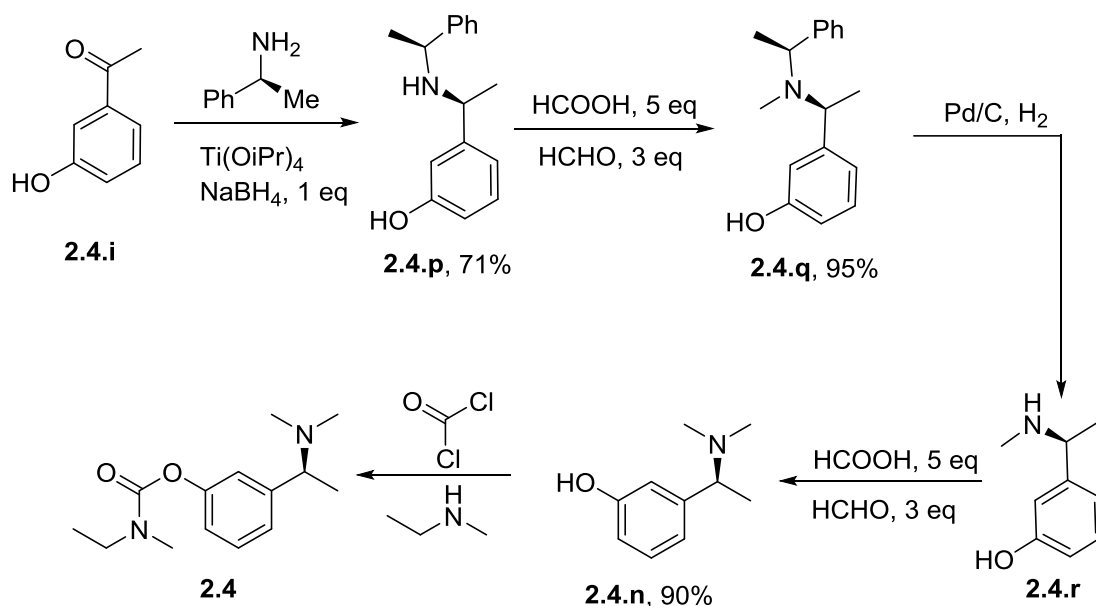


Схема 18 Диастереоселективный синтез ривастигмина по Рао

Совокупный выход реакции (за вычетом стадии карбомилирования) равен 49%. ЭРМ для данной последовательности реакций составляет 1,4%.

Альтернативный подход к синтезу ривастигмина заключается в проведении энантиоселективного восстановительного аминирования. Первый пример такого синтеза описан в работе Боезио (Boezio) и др. [48] (Схема 19).

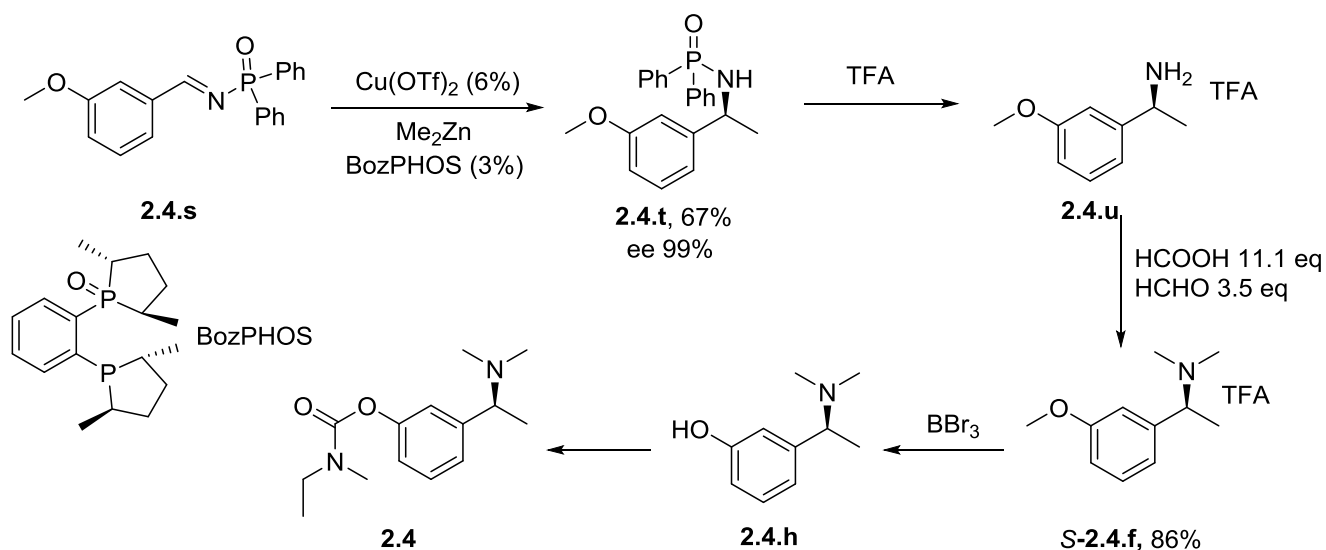


Схема 19 Энантиоселективный синтез ривастигмина

Исходный фосфинимид может быть получен по методике [49]. Реакция присоединения диметилцинка проходит с выходом 88% и ee 92%. Перекристаллизация позволяет повысить ee до 99%, потеряв при этом в выходе (после перекристаллизации 67%). К сожалению, в работе не приведен выход, с которым было получено соединение 2.4.s, поэтому рассчитан совокупный выход от соединения 2.4.s до 2.4.h, который составляет 48%. ЭРМ для той же совокупности стадий равен 4,7%. Реакция проведена на 200 мг.

Другая методика асимметрического получения хирального основан амина основана хиральном восстановлении основания Шиффа эфиром Ганча и была предложена Вакчауре (Wakchaure) и др. (Схема 20) [50].

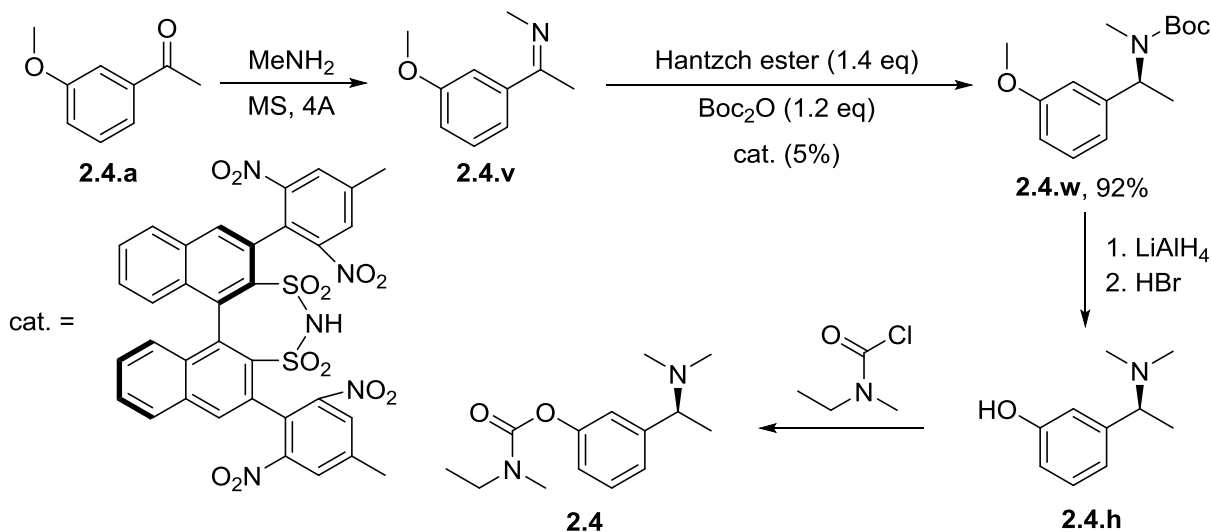


Схема 20 Энантиоселективный синтез ривастигмина по Вакчауре

Здесь восстановление эфиром Ганча проходит с хорошей энантиоселективностью, соотношение энантиомеров в продуктах реакции равно 94:6, выход 92%. После восстановления Вос-группы до метильной и деметилирования метокси-группы была проведена перекристаллизация соединения **2.4.h**, что увеличило соотношение энантиомеров до 99,6:0,4. Совокупный выход превращения **2.4.a** в **2.4.w** составляет 90%, ЭРМ равна 4,2%. Реакция проведена на 61 мг **2.4.w**.

И, наконец, еще одна методика, предложенная Фучс (Fuchs) и др., предполагает проведение энзиматического восстановления двойной связи C=O до C-N (Схема 21) [51].

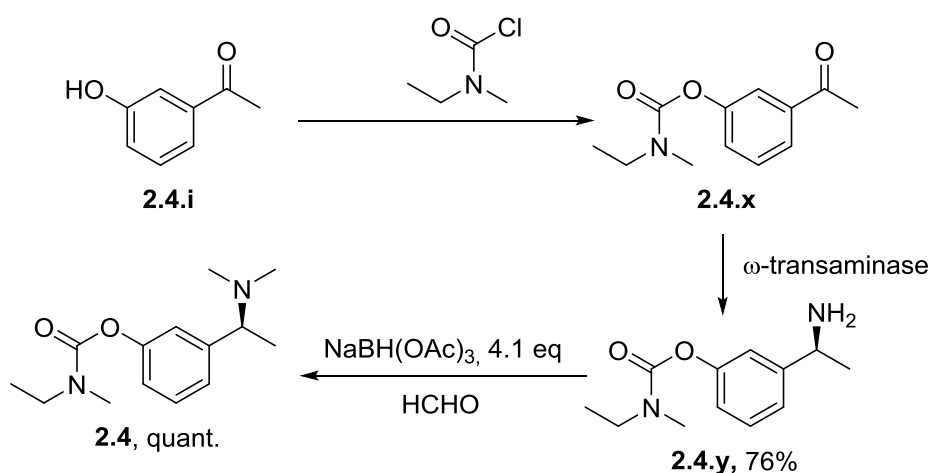
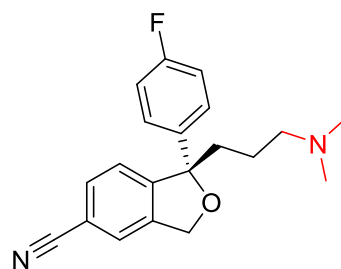


Схема 21 Энзиматический синтез ривастигмина по Фучс

Выход стадии энзиматического аминирования составил 76%, реакция проведена на 75 мг продукта (ЭРМ 9,1%). Последующее восстановительное аминирование проведено количественно (72 мг продукта, ЭРМ 10,1%). ЭРМ для конверсии **2.4.x** в **2.4** равна 1,1%.

4.2.5. Циталопрам (Эсциталопрам)

Эсциталопрам (Рисунок 5) является антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Он эффективен в отношении пациентов с депрессией, одновременно страдающих поздней дискинезией. Эсциталопрам является S-изомером рацемического циталопрама, применявшегося для тех же целей ранее. R-изомер не имеет терапевтического действия. Соответственно, эсциталопрам является более активной лекарственной субстанцией по сравнению с рацемической смесью [52] [53]. Его активность сравнима с сертралином, описанным ранее.



2.5

Рисунок 5 Эсциталопрам

Производством эсциталопрама занимаются такие компании, как «Геден Рихтер» (Венгрия), «Крка-Рус» (Россия), «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.» (Индия), «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль), «Верофарм» (Россия), «Сандоз» (Словения) и др.

Как видно из структуры, основная проблема в синтезе эсциталопрама – это создание дигидрофуранового кольца с хиральным центром. На решение этой проблемы и направлены основные исследования. Восстановительное аминирование применяется для создания диметиламиногруппы.

Первый подход к сборке диметиламиногруппы заключается в метилировании свободной $-NH_2$ либо $-NHCH_3$ группы формальдегидом в присутствии восстановителя, чаще всего муравьиной кислоты (Схема 22).

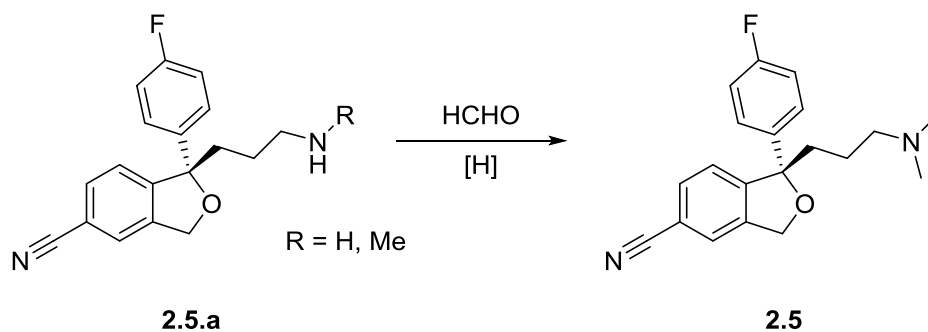


Схема 22 Синтез эсциталопрама

В работе Элати (Elati) и др. [54] предложена методика восстановительного метилирования $-\text{NH}_2$ группы десметилциталопрама формальдегидом в присутствии муравьиной кислоты ($\text{R}=\text{H}$, Схема 22). Использовали 3,5 эквивалентов HCHO и 3,5 эквивалентов HCOOH . Выход реакции составил 80%, реакция проведена на 44 г продукта, ЭРМ составляет 63,0%.

В патенте «Аурубиндо Фарма Лимитед» (Aurubindo Pharma Limited) [55] по аналогичной методике проводили метилирование десметилциталопрама ($\text{R}=\text{Me}$, Схема 22). Авторы брали 7,2 эквивалента формальдегида, 2,7 эквивалента муравьиной кислоты и проводили на 2,5 г исходного амина в виде соли с ди-п-толилвинной кислотой (перед реакцией метилирования проводили высвобождение свободного основания **2.5.a** в с помощью гидроксида натрия). К сожалению, никакой информации о выходе не приведено.

В работе Боббали (Bobbali) [56] авторы также описывают метилирование десметилциталопрама ($\text{R}=\text{Me}$, Схема 22) формальдегидом в присутствии муравьиной кислоты. Они использовали 1,2 эквивалента муравьиной кислоты, 1,2 эквивалента формальдегида, и с количественным выходом получили эсциталопрам в форме оксалата. ЭРМ составила 66,2%, получено 8,5 г продукта.

В патенте «Сипла Лимитед» (Cipla Limited) [57] опять же проводили метилирование десметилциталопрама ($\text{R}=\text{Me}$, Схема 22). Авторы описывают две методики, первая из которых практически совпадает с описанной ранее. Для метилирования использовали 4,5 эквивалентов формальдегида и 1,7 эквивалентов муравьиной кислоты. Исходное соединение брали в виде соли с ди-п-толилвинной кислотой. Продукт выделяли в форме оксалата – выход составил 48%, ЭРМ составляет 27,3%. Процесс описан на 40 кг продукта.

Вторая методика предполагает использование боргидрида натрия в качестве восстановителя. В этом случае в качестве исходного брали свободное основание **2.5.a**, прибавляли 1,2 эквивалента параформальдегида и 1,2 эквивалента боргидрида натрия. Реакция описана на 8 г продукта, выход составил 77%. ЭРМ данной реакции 61,2%.

В работе Партридж (Partridge) и др. [58] результатом разделения энантиомеров стал Вос-защищенный амин **2.5.b** (Схема 23). Для удаления Вос-защиты использовали трифторуксусную кислоту, а затем метилировали формальдегидом в присутствии триацетоксиборгидрида натрия.

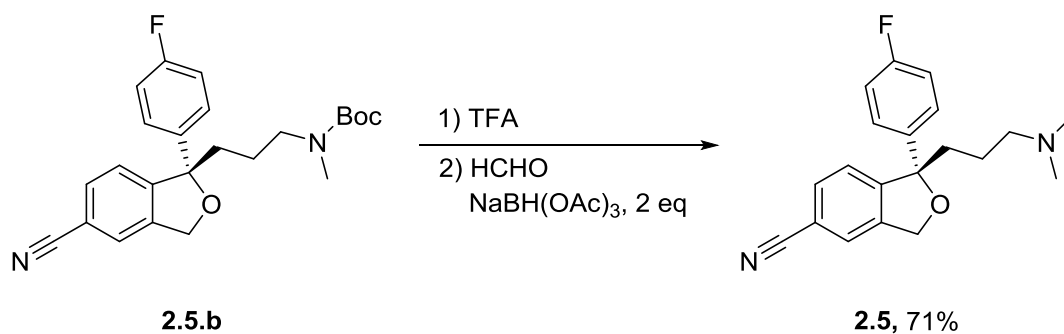


Схема 23 Синтез эсциталопрама по Парtridge

Выход реакции составил 71%, реакция проведена на 7,5 мг продукта. ЭРМ равна 7,4%.

Второй подход к синтезу эсциталопрама заключается в восстановительном аминировании альдегида **2.5.c** диметиламином. В работах Хевитт (Hewitt) и др. [59] и Аламийо-Феррер (Alamillo-Ferrer) [60] это восстановительное аминирование осуществляли с помощью триацетоксиборгидрида (Схема 24).

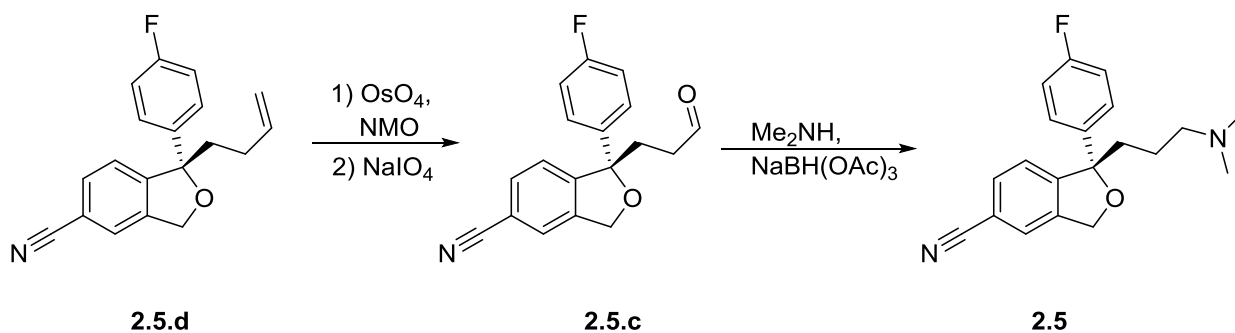


Схема 24 Синтез эсциталопрама по Хевитт и Алламилло-Феррер.

При этом в работе Хевитта [59] не выделена отдельная стадия восстановительного аминирования – проводилось несколько стадий *one-pot* начиная с соединения **2.4.d**: окисление до альдегида и собственно восстановительное аминирование.

В работе Хевитта [59] синтез был проведен на 114 мг продукта. На стадии восстановления использовали 1,3 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия, выход составил 62% на две стадии, ЭРМ равна 11,0%.

В работе Алламийо-Феррер [60] альдегид **2.5.c** был получен иным путем, и существует описание стадии восстановительного аминирования в чистом виде. Реакцию проводили на 28 мг продукта, выход составил 47%, использовали 1,3 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия, ЭРМ равна 20,1%.

4.2.6. Кветиапин

Кветиапин (quetiapine) является лекарством антипсихотического действия (нейролептик), имеющим в своей структуре тиазепиновое кольцо (Рисунок 6). Он является антагонистом дофаминового рецептора D2 и серотонинового рецептора 5HT2. Его широко применяют для лечения шизофрении [61].

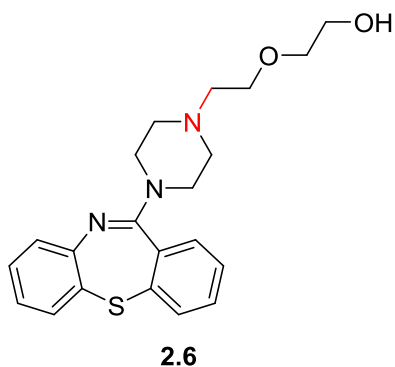


Рисунок 6 Структура кветиапина

В литературе описан только один способ синтеза, подразумевающий использование восстановительного аминирования, запатентованный «Целон Фарма» (Celon Pharma) [62] (Схема 25). Здесь авторы использовали 38 эквивалентов боргидрида натрия или магния, достигнутый выход составил 90% и 83% соответственно, а ЭРМ в этих случаях равнялась 16,4% и 11,9%. Реакция проведена на 1 г исходного вещества.

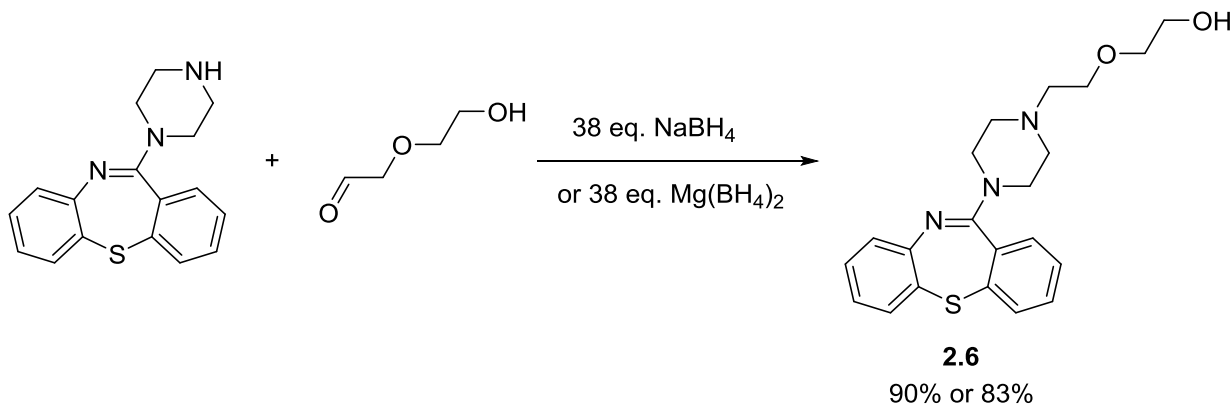


Схема 25 Синтез кветиапина «Целон Фарма»

4.2.7. Буспирон

Буспирон (Buspirone) (Рисунок 1) - анксиолитик небензодиазепиновой структуры. Его применяют для терапии генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, синдрома вегетативной дистонии, синдрома алкогольной абстиненции и депрессии [61].

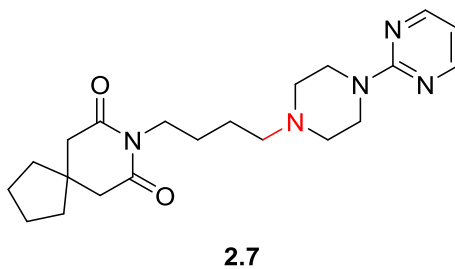


Рисунок 7 Буспирон

Один из способов синтеза буспилона, предложенный Ковальски (Kowalski) и др., включает восстановительное аминирование и описан в работе [63] (Схема 26).

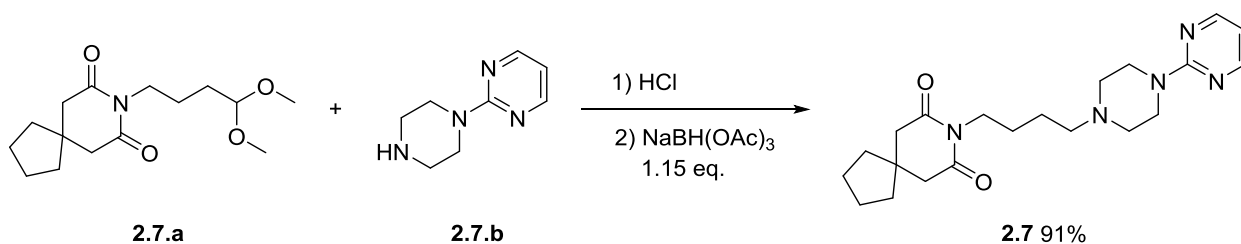
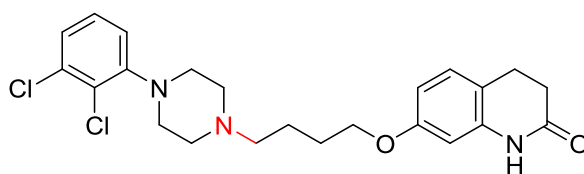


Схема 26 Синтез буспилона по Ковальски

Синтез буспилона начинали с диметилацетала, который под действием HCl переводили в форму альдегида, и осуществляли его *in-situ* восстановительное аминирование. Выход реакции составил 91%, ЭРМ 27,0%, реакция проведена на 8 г продукта.

4.2.8. Арипипразол

Арипипразол (Aripiprazole) по структуре и механизму действия сопоставим с буспироном (Рисунок 8). Он является атипичным антипсихотиком, применяется для лечения шизофрении и биполярного расстройства [61].



2.8

Рисунок 8 Арипипразол

Синтез арипипразола, использующий восстановительное аминирование, был описан в работе Ковальски и др. [63] (Схема 27).

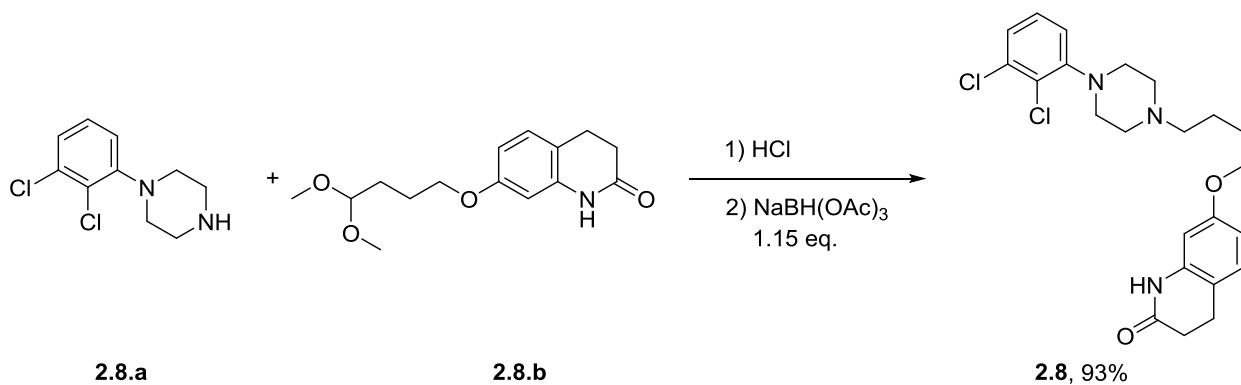


Схема 27 Синтез арипипразола по Ковальски

Точно также, как и в случае буспилона, синтез начинали с диметилацетала **2.8.b**. Восстановительное аминирование проведено с выходом 93%, ЭРМ для этой реакции 27,1%, реакция проведена на 8,3 г продукта.

4.2.9. Рисперидон

Рисперидон (Risperidone) – это также атипичное антипсихотическое средство, применяемое для лечения шизофрении (Рисунок 9). Как и предыдущие 2 лекарства, он способствует снижению уровня дофамина в головном мозге [61; 64].

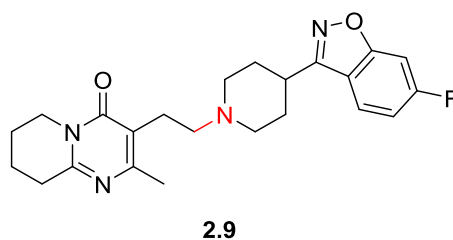


Рисунок 9 Рисперидон

Синтез рисперидона, включающий стадию восстановительного аминирования, описан в патенте «Феррер Интернационал» (Ferrer Internacional) [65] (Схема 28).

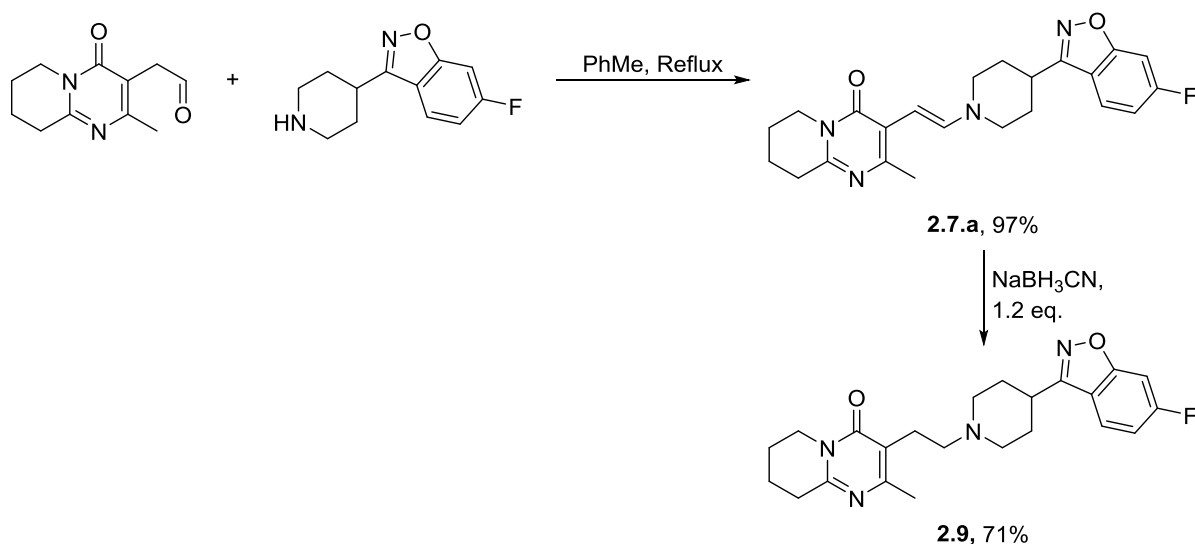


Схема 28 Синтез рисперидона «Феррер Интернационал»

В качестве восстановителя использовали цианоборгидрид натрия. Реакцию проводили в две стадии с промежуточным выделением енамина **2.7.a** на 0,8 г продукта, совокупный выход составил 69%, ЭРМ равна 47,0%.

4.2.10. Суматриптан

Суматриптан (Sumatriptan) является агонистом 5-HT₁ рецепторов и используется для купирования приступов мигрени [61] (Рисунок 10).

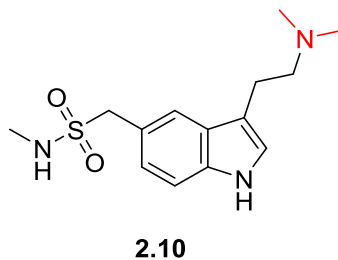


Рисунок 10 Суматриптан

В синтезе суматриптана восстановительное аминирование используется для создания диметиламиногруппы. Существуют две работы, в которых описано восстановительное метилирование в присутствии боргидрида натрия, приведенное ниже (Схема 29).

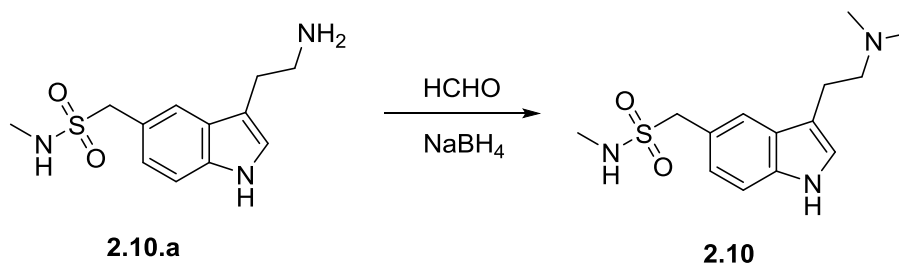


Схема 29 Синтез суматриптана

В патенте «Глаксо» (Glaxo) [66] авторы использовали 16 эквивалентов формальдегида, 5 эквивалентов боргидрида натрия. Достигнутый выход составляет 97%, реакция проведена на 11 г продукта, ЭРМ равна 30,5%.

В работе Вотерхауз и др. (Waterhouse) [67] примерно та же методика была применена для синтеза суматриптана с радиоизотопной меткой ^{14}C . Исходный амин **2.10.a** использовали в виде сукцината. Использовали 5 эквивалентов боргидрида натрия и 16 эквивалентов формальдегида. Выход составил 35%, ЭРМ равна 9,7%.

4.2.11. Баклофен

Баклофен (Baclofen) является производным гамма-аминомасляной кислоты (Рисунок 11). С точки зрения фармацевтики это миорелаксант центрального действия. Его назначают при спастичности при рассеянном склерозе, инсультах, черепно-мозговых травмах, менингите, спинальных заболеваниях (инфекционного, дегенеративного, опухолевого и травматического генеза), при детском церебральном параличе [61].

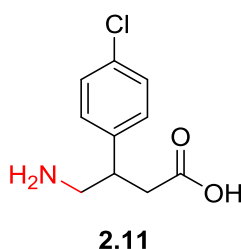


Рисунок 11 Баклофен

Баклофен применяют в виде рацемической смеси, однако известно, что R-форма является более активным агонистом GABA_B-рецептора, поэтому много работ посвящены синтезу энантиомерно-чистого баклофена [68]. В большинстве случаев восстановительное аминирование в синтезе баклофена использовали напрямую для создания аминогруппы.

В работе Бренна (Brenna) и др. [69] восстановительное аминирование было использовано в сочетании с разложением продукта озонлиза (Схема 30).

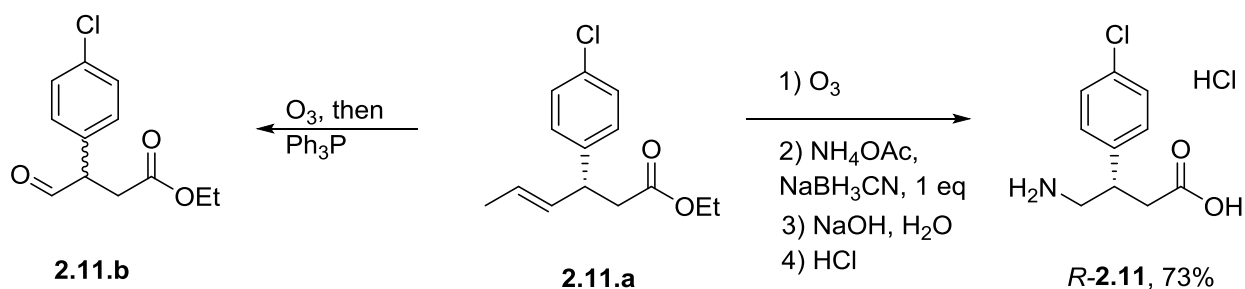


Схема 30 Синтез *R*-баклофена по Бренна

Проблема заключается в том, что альдегид **2.11.b** быстро претерпевает рацемизацию. Поэтому для синтеза энантиомерно чистого **2.11** провели озonoлиз **2.11.a** с разложением его продуктов цианоборгидридом натрия в присутствии ацетата аммония. В результате с выходом 73% был получен *R*-баклофен **2.11** в форме гидрохлорида. Реакция была проведена на 3,7 г продукта, ЭРМ составила 47,1%.

Позже в работе Резенде (Resende) и др. [70] авторы также генерировали альдегидную группу с помощью озonoлиза, правда, из другого субстрата (Схема 31).

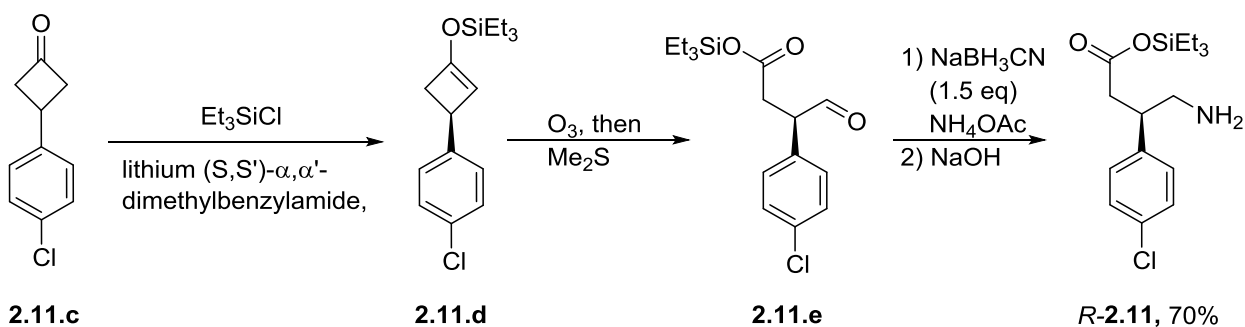


Схема 31 Синтез *R*-баклофена по Резенде

Однако им не удалось получить продукт восстановительного аминирования по *one-pot* методике, описанной в работе Бренна [69]. Тогда авторы решили провести последовательное окисление до альдегида и восстановительное аминирование. Отличие от предыдущей методики заключается в том, что разложение моль-озонида проводили диметилсульфидом, а не цианоборгидридом натрия. Промежуточный альдегид **2.11.e** не выделяли и напрямую запускали в восстановительное аминирование. Совокупный выход конверсии **2.11.d** в **2.11** составил 70%. ЭРМ равна 5,8%. Реакция проведена на 0,37 г продукта, выделенного в виде гидрохлорида.

Аналогичной методики с промежуточным получением альдегида придерживались в работе Белда (Belda) и др. [71] (Схема 32). Реакция проведена на 20 мг продукта в виде гидрохлорида, выход реакции составил 22%.

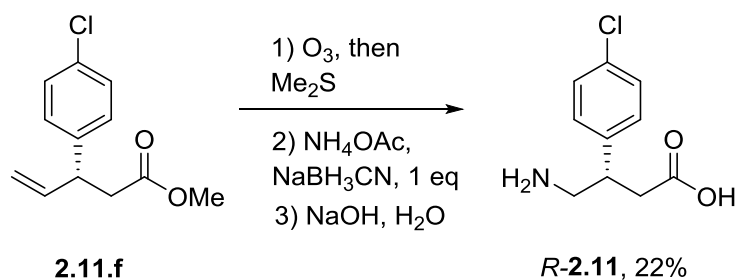


Схема 32 Синтез R-баклофена по Белда

Также нужно отметить работу Бисвас (Biswas) и др. [72]. В ней авторы провели восстановительное аминирование производного **2.11.h** мукохлоровой кислоты в присутствии триацетоксиборгидрида натрия. Полученный с выходом 50% продукт **2.11.i** в результате серии превращений может быть преобразован в баклофен (Схема 33). Правда стоит отметить, что по данной методике авторы получали рацемический баклофен **2.11**. ЭРМ стадии восстановительного аминирования равна 23,1%, реакция проведена на 379 мг продукта.

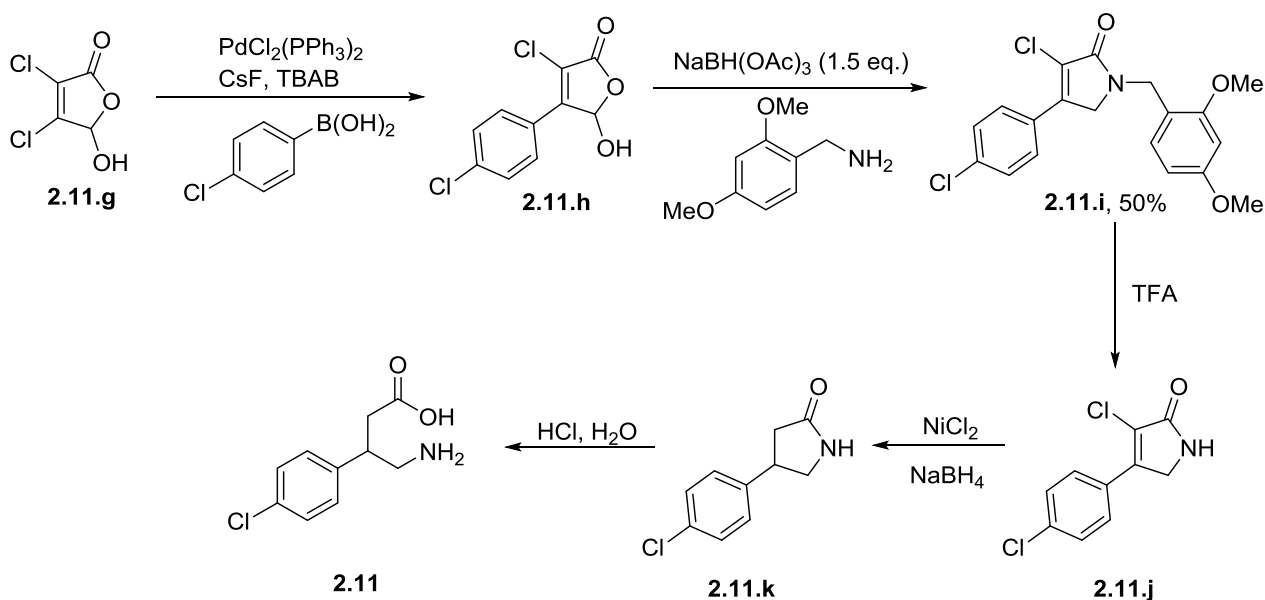


Схема 33 Синтез баклофена по Бисвас

4.2.12. Десвенлафаксин и венлафаксин

Десвенлафаксин (Desvenlafaxine) и венлафаксин (Venlafaxine) являются структурно похожими антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Десвенлафаксин является первичным метаболитом венлафаксина, и отличается от него на одну метильную группу (Рисунок 12). Отмечено, что десвенлафаксин является более активной лекарственной субстанцией [31; 61].

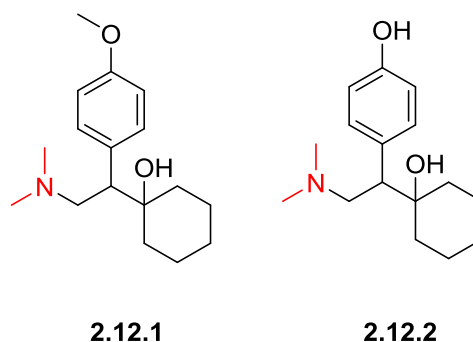


Рисунок 12 Венлафаксин (2.12.1) и десвенлафаксин (2.12.2)

Оба лекарства выпускают в виде рацематов, однако существуют исследования, показывающие, что энантиомерно-чистая форма обладает большей активностью по сравнению с рацематом. Восстановительное аминирование в основном используют для метилирования аминогруппы в структурах **2.12.1** и **2.12.2**. Эта реакция не затрагивает хиральный центр, поэтому разделению энантиомеров большого внимания уделено не будет.

Общая схема синтеза венлафаксина и десвенлафаксина с использованием восстановительного метилирования приведена ниже (Схема 34). Ее придерживались в подавляющем большинстве работ, посвященных его синтезу. Для синтеза венлафаксина в качестве восстановителя на стадии метилирования чаще всего использовали муравьиную кислоту.

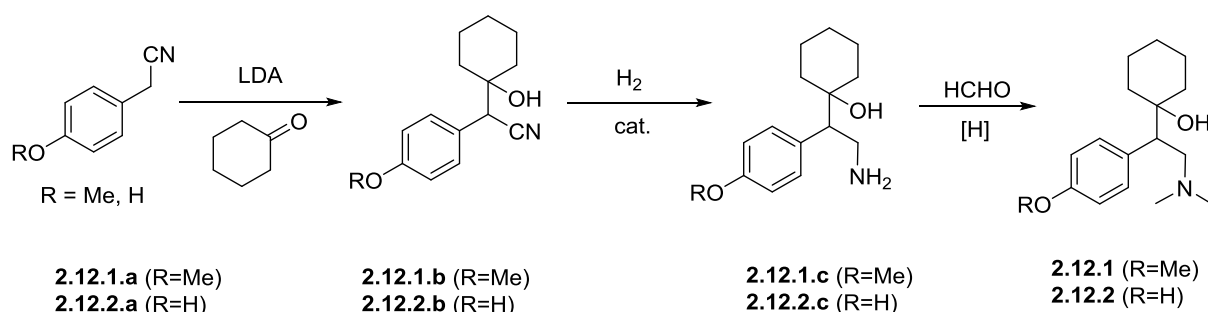


Схема 34 Общая схема синтеза венлафаксина и десвенлафаксина

Первый пример осуществления такой цепочки превращений описан Ярдли (Yardley) и др. в статье [73] и патенте «Американ Хоум Продуктс» (American Home Products) [74].

В статье авторы описали синтез 10,8 г венлафаксина в форме гидрохлорида. Для метилирования **2.12.1.c** использовали 3 эквивалента формальдегида в присутствии 7 эквивалентов муравьиной кислоты. Выход составил 80% с ЭРМ 32,7%. В патенте приведены несколько иные соотношения, из которых следует, что при использовании 2,5 эквивалентов формальдегида и 6 эквивалентов муравьиной кислоты выход падает до 34% с ЭРМ 12,8% (получено 4,8 г **2.12.1** в форме свободного основания).

В патентах [75; 76] [77] [78] аналогичную методику использовали для синтеза рацемического венлафаксина на 34 г продукта в форме свободного основания. Выход реакции составил 93%, ЭРМ составляет 23,7%.

Та же самая методика с незначительными вариациями соотношений реагентов и загрузок (от 20 мг до 50 кг продукта) упомянута в патентах [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95].

Несколько в стороне стоит работа Соррибс (Sorribes) и др. [96], в которой описана общая методика метилирования аминов муравьиной кислотой в присутствии катализатора Карstedта. При этом продемонстрирована пригодность данной методики для синтеза венлафаксина (Схема 35). Выход составил 65%, реакции проводили на миллиграммовые количества, при этом, к сожалению, конкретное описание методики синтеза венлафаксина отсутствует.

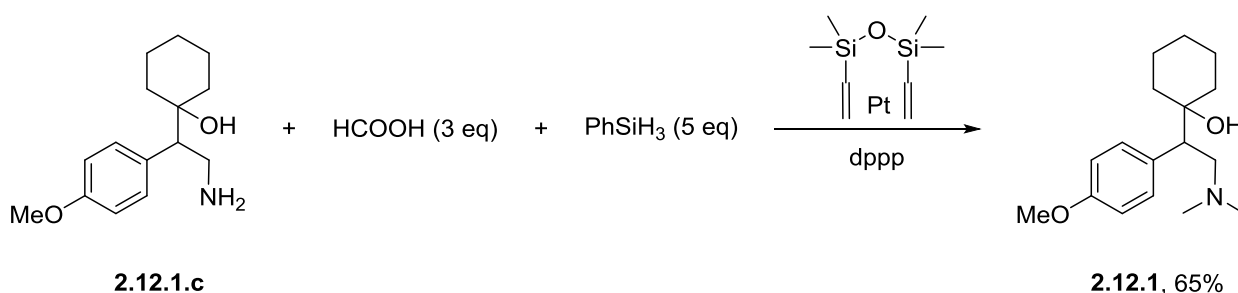


Схема 35 Синтез венлафаксина по Соррибс

Большая часть работ, посвященных синтезу десвенлафаксина **2.12.2**, предполагали осуществление деметилирования метокси-группы. Тем не менее, в патенте «Медикем» (Medichem) описан прямой подход к его синтезу [97]. Для того, чтобы сохранить фенольную группу, авторы отказались от использования муравьиной кислоты и использовали триацетоксиборгидрид (2,8 экв.) в качестве восстановителя на стадии конверсии **2.12.2.c** в **2.12.2**. При этом был достигнут выход 93%, ЭРМ составили 21,9%. Реакция проведена на 20 кг продукта.

В патенте Чаван и др. [98] и следующей за ним статье [99] предложена новая методика, позволяющая преобразовывать **2.12.1.b** напрямую в **2.12.1** (Схема 36).

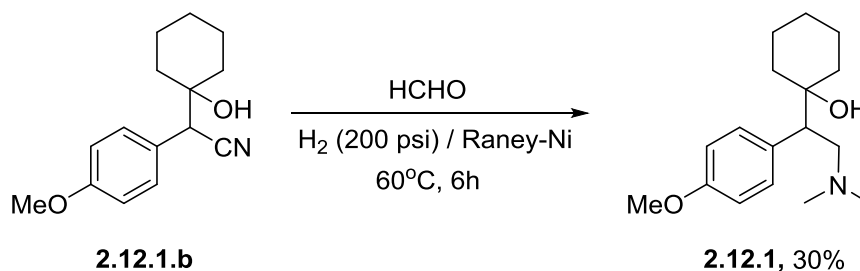


Схема 36 Синтез венлафаксина по Чаван

Для этого проводили гидрирование нитрила **2.12.1.b** при 200 psi (13,8 бар) водорода на Никеле Ренея в присутствии 15 эквивалентов формальдегида. Достигнутый выход составляет 30%, также из реакции извлекли 60% непрореагировавшего нитрила. ЭРМ составляет 12,1% (1,7 г продукта).

Позже было предложено использовать палладий на угле в качестве катализатора гидрирования. В результате в «Мерчант энд Гоулдс» (Merchant & Goulds) провели описанный выше процесс (Схема 36) с выходом 94% [100]. Авторы данного патента проводили *one-pot* реакцию восстановления нитрильной группы и восстановительного аминирования формальдегидом, используя 3,3% палладия на угле (5%), 2,2 эквивалента альдегида. Процесс проводили при давлении водорода 12 бар, выход составил 94% (185 г), ЭРМ реакции равна 67,5%.

Эта же методика с использованием палладиевого катализатора позже была описана в патенте «Зигфрайд» (Siegfried) [101]. Его авторы снизили давление водорода, необходимое для гидрирования, до 5 атмосфер. При этом достигнутый выход составил 71%, ЭРМ равна 35,8%, реакция проведена на 433 г продукта.

Басаппа (Basappa) и др. [102] модифицировали описанные выше подходы к синтезу венлафаксина. Нитрил **2.12.1.b** гидрировали на никеле Ренея под давлением 10 атм, после чего к продукту гидрирования сразу прибавляли 5 эквивалентов формальдегида, получая спиро-соединение **2.12.1.d** (Схема 37). Дальнейшее восстановительное аминирование по реакции Эшвайлера-Кларка позволяет получить венлафаксин с выходом 85%. Реакция описана на 10 г продукта в форме гидрохлорида, ЭРМ для конверсии **2.12.1.b** в **2.12.1.d** составляет 8,4%.

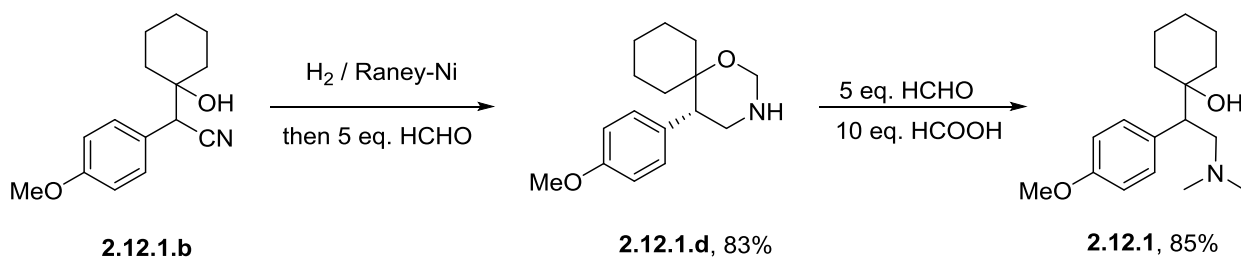


Схема 37 Синтез венлафаксина по Басаппа

И, наконец, Нугент (Nugent) и др. недавно предложил принципиально новый подход к синтезу энантимерно чистого десвенлафаксина, основанный на реакции Михаэля с последующим восстановлением нитро-группы и восстановительным метилированием (Схема 38) [103]. На стадии метилирования использовали 10 эквивалентов формальдегида, достигнутый выход составил 80%. ЭРМ для превращения **2.12.2.h** в **2.12.2** равна 33,4%, реакция проведена на 240 мг продукта.

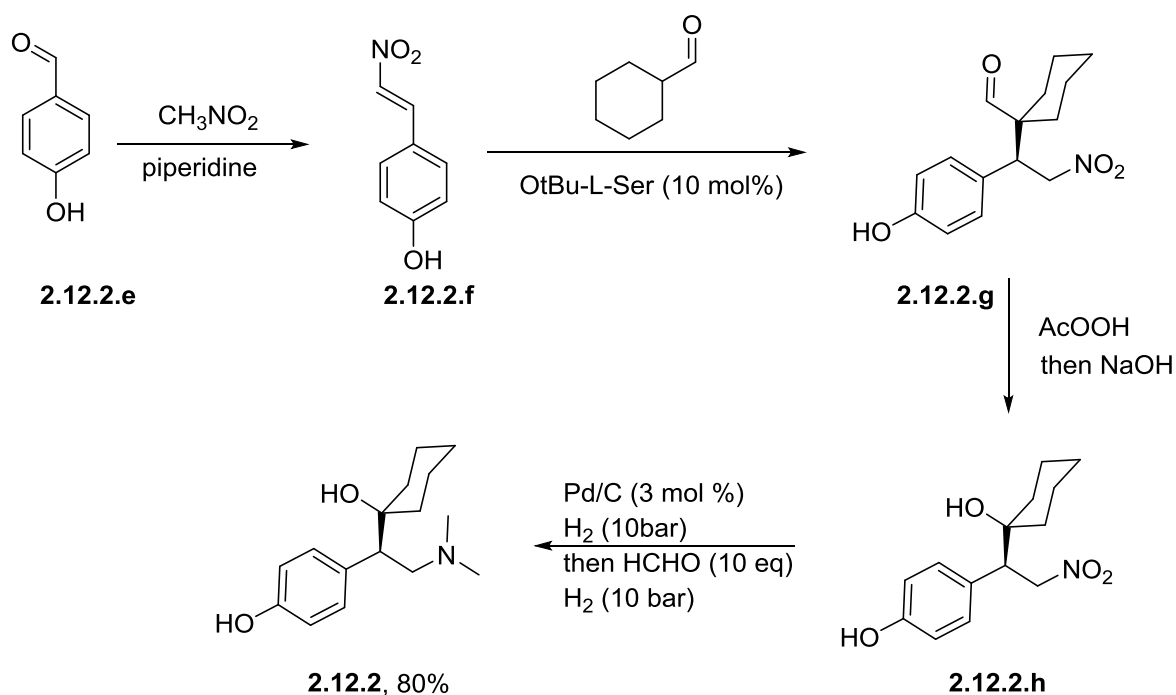
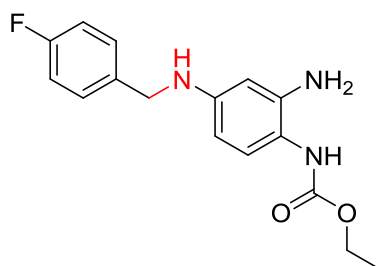


Схема 38 Синтез венлафаксина по Нугенту

4.2.13. Ретигабин

Ретигабин (Retigabine) является противосудорожным средством (противосудорожным), действующим преимущественно через нормализацию работы калиевых каналов в нейронах головного мозга [61] (Рисунок 13).



2.13

Рисунок 13 Ретигабин

Впервые восстановительное аминирование в синтезе ретигабина было описано в патенте «Аста Медика» (Asta Medica) [104]. Предложенная авторами схема синтеза приведена ниже (Процесс А, Схема 39). Синтез основания Шиффа **2.13.с** промотировали катионно-обменной смолой. Дальнейшее восстановление боргидридом натрия позволило получить **2.13.d** с выходом 80%. Реакция проведена на 21 г продукта, ЭРМ равна 49,8%.

В том же патенте «Аста Медика» предложен альтернативный подход к синтезу ретигабина (Процесс В, Схема 40). Для нитрования производного п-фенилендиамина **2.13.g** ввели фталимидную защитную группу, которую удалили после нитрования. Полученный амин **2.13.j** с выходом 78% может быть превращен в прекурсор ретигабин

2.13.k. ЭРМ стадии восстановительного аминирования равна 55,1%. Реакция описана на 20 г продукта.

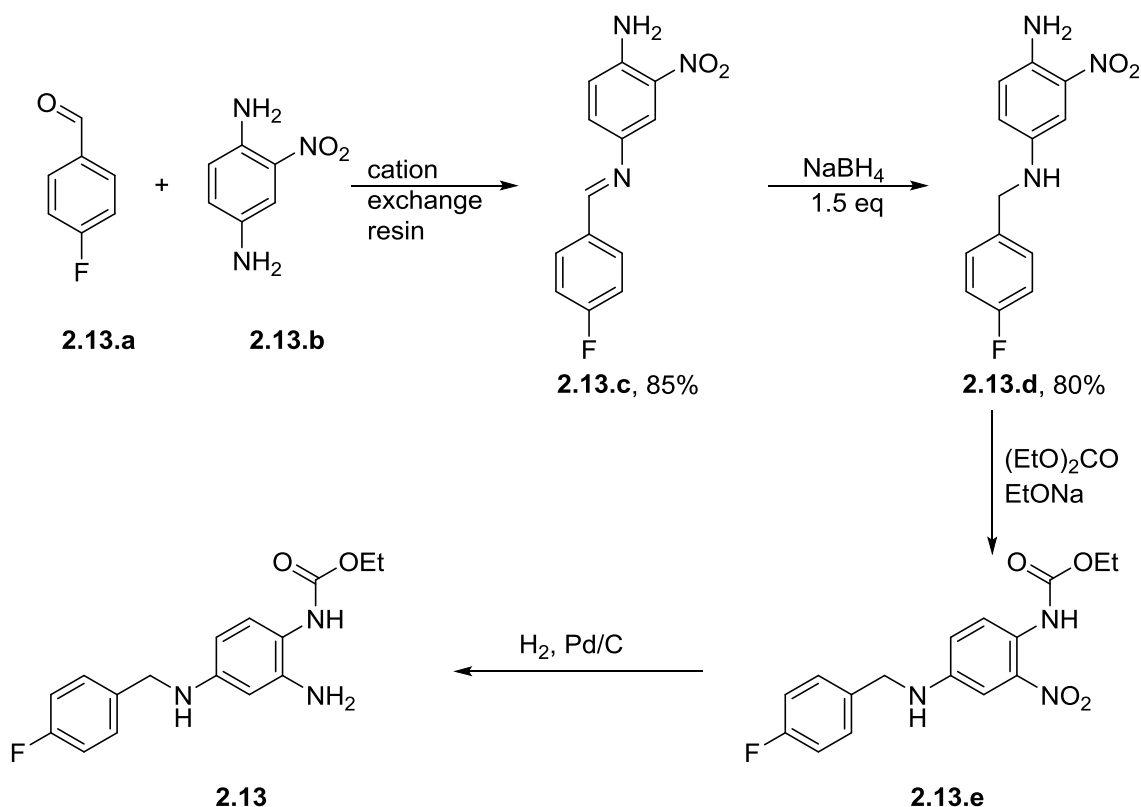


Схема 39 Синтез ретигабина «Аста Медика», процесс А

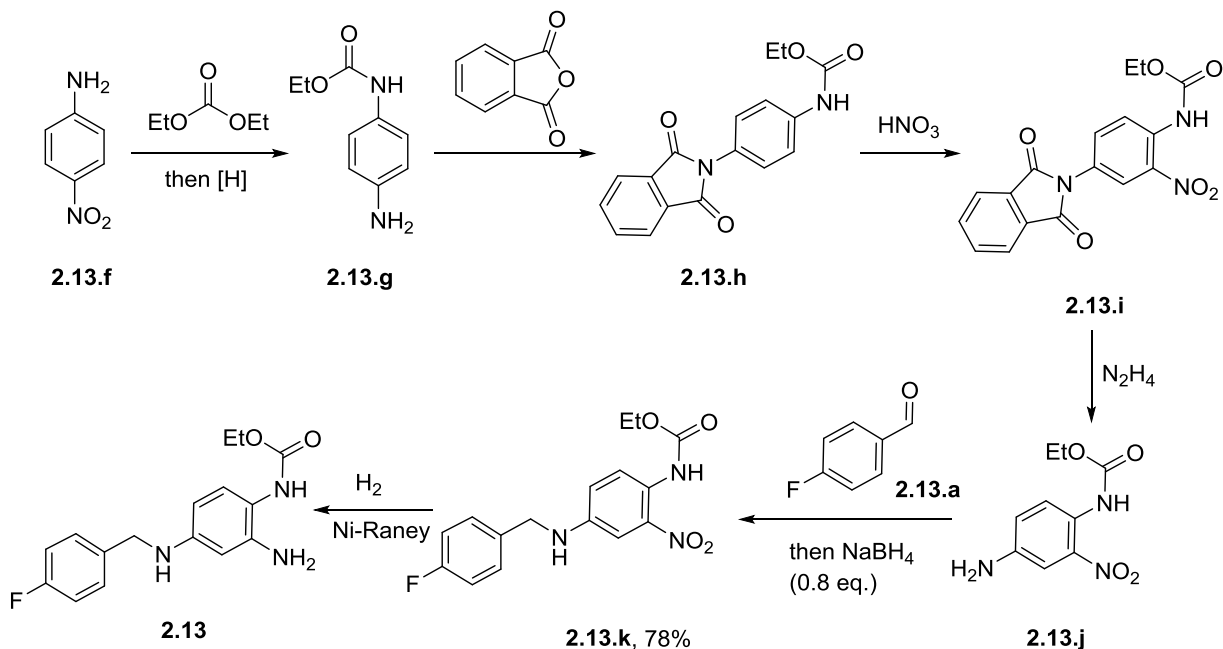


Схема 40 Синтез ретигабина «Аста Медика», процесс В

В патенте «Глаксо» [105] описана методика, почти полностью совпадающая с приведенной выше схемой А (Схема 39). Отличие заключается в том, что авторы не выделяли промежуточно получающийся имин **2.13.c**, а сразу проводили его

восстановление с помощью NaBH_4 в 0,1% растворе NaOH . Выход стадии восстановительного аминирования составил 79 – 85%. К сожалению, конкретные загрузки в патенте не описаны, поэтому невозможно рассчитать ЭРМ.

В патенте «Арч Фармалабс» (Arch Pharmalabs) [106] в значительной степени проведена оптимизация подходов к получению ретигабина, описанных выше (Схема 39, Схема 40). Во-первых, в процессе В, оптимизация температурного режима получения основания Шиффа из **2.13.j** и **2.13.a**, а также использование большего количества боргидрида натрия для получения **2.13.k** 1,5 эквивалента) позволили повысить выход данной стадии и выход процесса в целом с 78% до 94%. ЭРМ составила 76,7% (реакция проведена на 256 г продукта).

Затем авторы предложили проводить восстановительное аминирование без выделения промежуточного основания Шиффа. При этом использовали 1,9 эквивалентов боргидрида натрия. При использовании боргидрида натрия в качестве восстановителя выход реакции составил 82%, ЭРМ равна 63,3%. Реакция проведена на 12 г продукта.

Затем авторы осуществили прямое получение ретигабина **2.13** из амина **2.13.j**. Для этого на второй стадии восстановительного аминирования использовали водород (4 атмосферы) в присутствии палладия на угле (0,01 эквивалент Pd по амину). Выход **2.13** составил 42%, ЭРМ 28,8% (реакция проведена на 4 г продукта).

Затем была проведена оптимизация процесса А (Схема 39). Оптимизация условий позволила увеличить выход реакции получения основания Шиффа **2.13.c** и его восстановления до 98% и 85% соответственно. Процесс осуществляли на 68 г соединения **2.13.d**. ЭРМ превращения **2.13.b** в **2.13.d** составила 65,9%. Была показана возможность одностадийного восстановительного алкилирования **2.13.b** в **2.13.d** в присутствии боргидрида натрия. Процесс проведен с выходом 66%, ЭРМ равна 44,8%.

И, наконец, в патенте «Дифарма Франсиз» [107] отказались от введения фталимидной защиты в процессе В, осуществили прямое нитрование **2.13.g** с получением **2.13.j**, после чего провели восстановительное аминирование без промежуточного выделения основания Шиффа на 95 г продукта **2.13.k** с выходом 131% (рассчитано из указанных в патенте масс).

4.2.14. Леветирацетам

Леветирацетам (Levetiracetam) (Рисунок 14) также является противоэпилептическим средством. Механизм его действия сильно отличается от описанных на сегодняшний день и до конца не изучен [61].

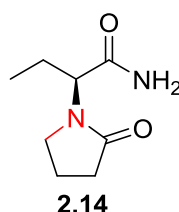


Рисунок 14 Леветирацетам

Исходный синтез леветирацетама предполагал реакцию γ -бромбутановой кислоты с α -аминобутановой с последующим амидированием и циклизацией. В работе Дас Сарма (Das Sarma) [108] в синтезе леветирацетама, как и в одном из синтезов баклофена (Схема 33), используют восстановительное аминирование мукохлоровой кислоты (Схема 41) [109].

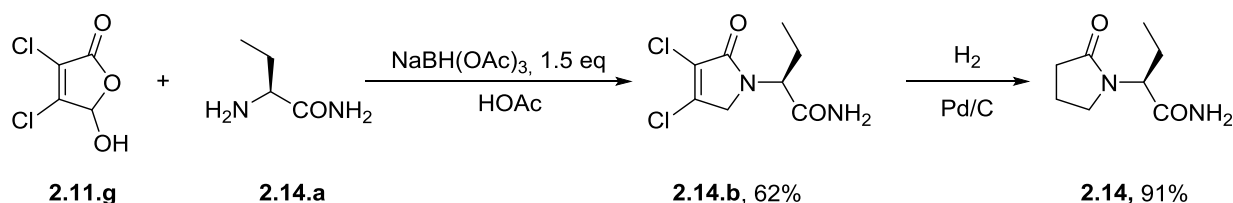


Схема 41 Синтез леветирацетама

В результате с выходом 62% получают соединение **2.14.b**, гидрирование которого позволяет с высоким выходом получить леветирацетам. Авторы использовали 1,5 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия, ЭРМ равна 21,0%. Реакция проведена на 2,9 г продукта.

4.2.15. Оланзапин

Оланзапин (Olanzapine) является атипичным антипсихотиком, применяемым для лечения шизофрении [61] [64]. Он является антигонистом сератониновых (5-HT₂) и дофаминовых (D₁/D₂) рецепторов с антихолинергической активностью.

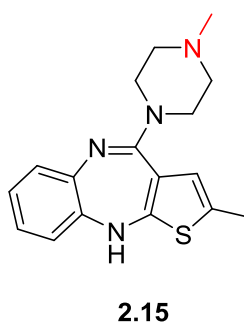


Рисунок 15 Оланзапин

Существует только одна работа, в которой использовали восстановительное аминирование в синтезе оланзапина. Стадия восстановительного аминирования нужна для метилирования пиперазинового кольца (Схема 42) [110].

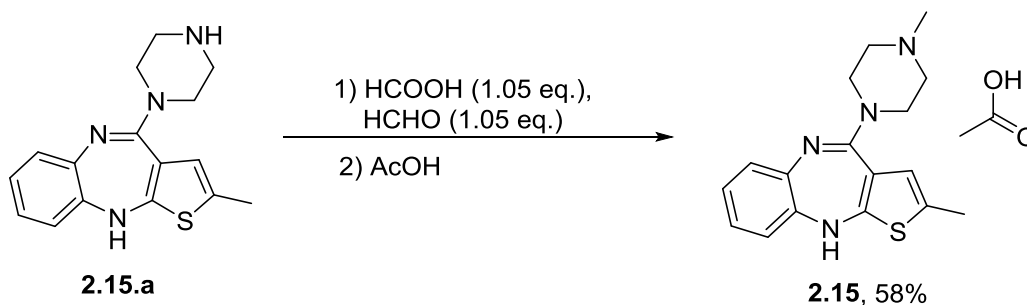


Схема 42 Синтез оланзапина

С использованием 1,05 эквивалентов формальдегида и муравьиной кислоты авторы получили оланзапин с выходом 58% и ЭРМ 31,3% (реакция проведена на 1,2 г продукта в форме ацетата).

4.2.16. Луразидон

Луразидон (Lurasidone) (Рисунок 16) – это атипичный антипсихотик, используемый для лечения шизофрении и биполярного расстройства. Это селективный антагонист дофаминовых и моноаминовых рецепторов, обладающий высоким сродством к D₂-дофаминовым и 5HT_{2A}- и 5HT₇-серотониновым рецепторам [61].

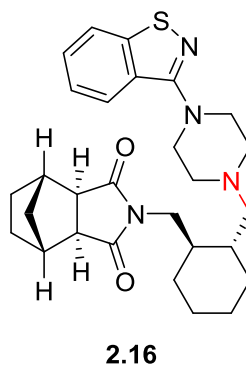


Рисунок 16 Луразидон

Методика, включающая восстановительное аминирование, описана в патенте «Зентива» [111] (Схема 43). Авторы данного патента проводили асимметрическую реакцию Михаэля с получением обогащенного (*R,R*)-изомером альдегида **2.16.b**, затем без выделения нужного оптического изомера провели восстановительное аминирование в присутствии триацетоксиборгидрида (2,5 эквивалента), после чего выделили нужный оптический изомер перекристаллизацией с бис-толуоил-*D*-винной кислотой. Из-за того, что конверсию **2.16.a** в **2.16.e** проводили без выделения промежуточных продуктов, оценить выход и ЭРМ каждой отдельной стадии затруднительно. Реакция была проведена на 70 г реакционной смеси, содержащей 57% соединения **2.16.d**.

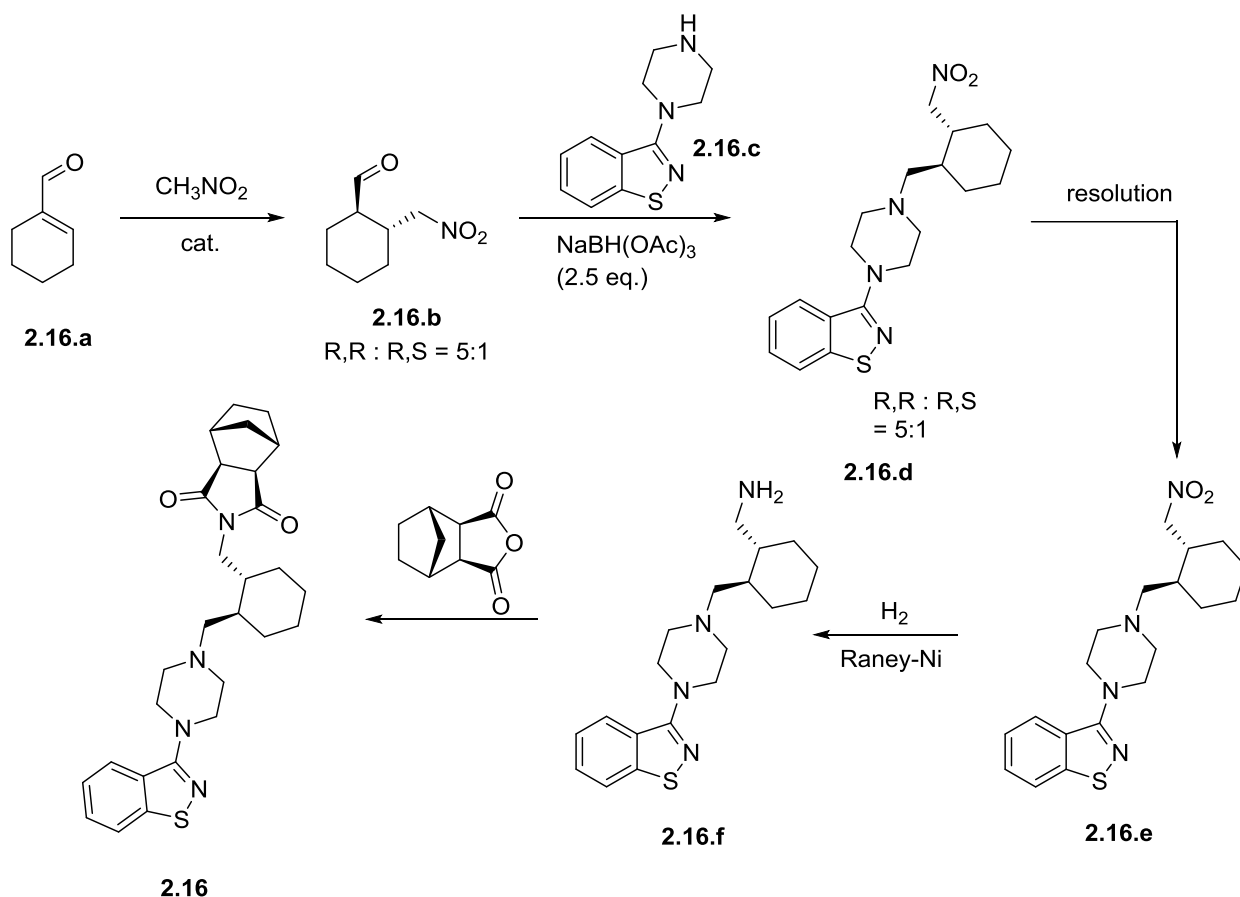


Схема 43 Синтез луразидона «Зентива»

4.2.17. Атомоксетин

Атомоксетин (Atomoxetine) - это лекарственное средство, предназначенное для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности. По механизму действия атомоксетин является ингибитором обратного захвата норадреналина [112].

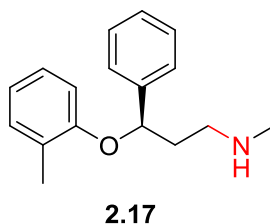


Рисунок 17 Атомоксетин

В патенте [113] и статье [114] Викенс (Wickens) и др. описали синтез атомоксетина, в котором используют восстановительное аминирование (Схема 44).

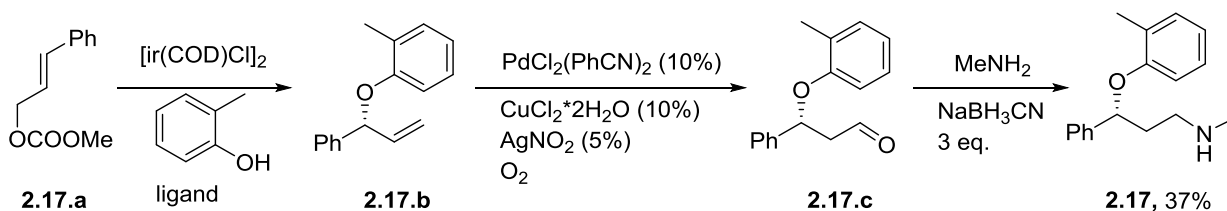
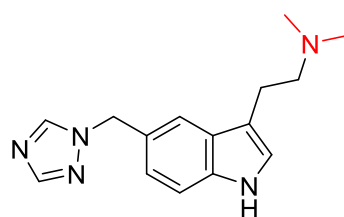


Схема 44 Синтез атомоксетина по Викенсу

Для этого вначале провели асимметричную реакцию аллильного замещения, затем окисление двойной связи по типу Вакер-процесса, а затем провели восстановительное аминирование с выходом 37%. К сожалению, конкретные загрузки для данной реакции не приведены. Реакция проведена в лабораторном масштабе с выделением продукта на препаративной ТСХ.

4.2.18. Ризатриптан

Ризатриптан (Rizatriptan) (Рисунок 18) является популярным препаратом от мигрени. Это селективный агонист серотониновых 5-HT_{1D}-рецепторов. Благодаря стимулирующему действию на указанные рецепторы оказывает противомигренозное действие [61].



2.18

Рисунок 18 Ризатриптан

Так же как и в случае суматриптана (Рисунок 10), восстановительное аминирование используют для создания диметиламино-группы. Эта стадия описана в патенте «Мерк» [115] и статье [116] (Схема 45).

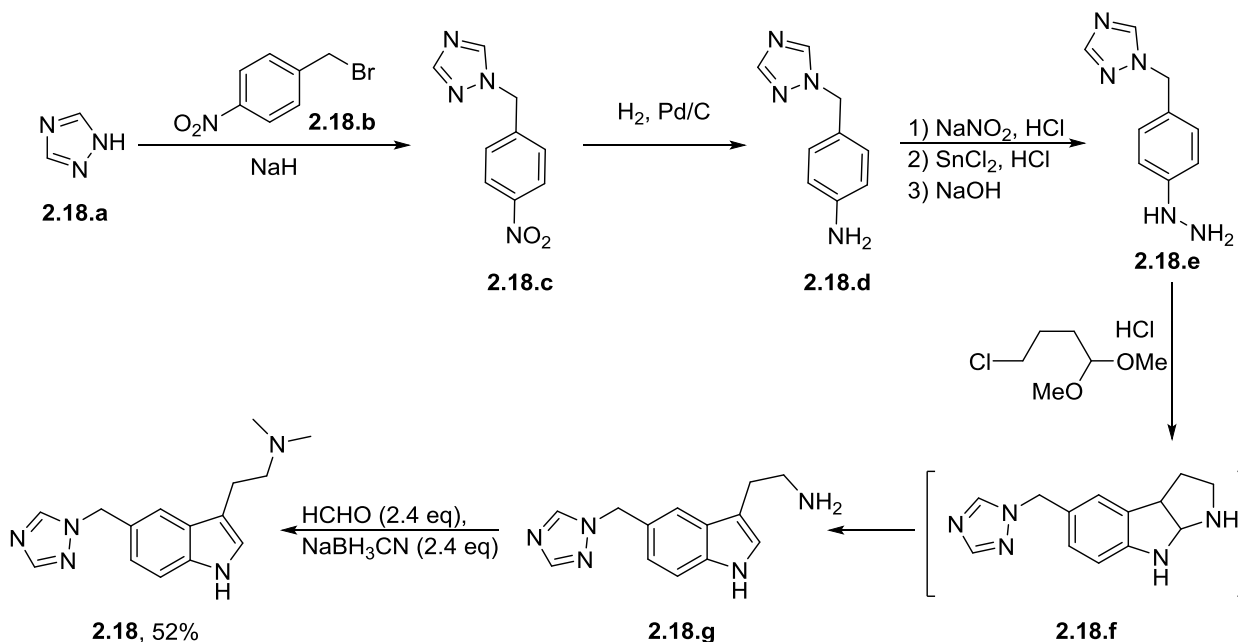


Схема 45 Синтез ризатриптана «Мерк»

В результате синтеза индолов по Фишеру в модификации Грандберга из гидразина **2.18.e** в одну стадию получают амин **2.18.g**, который затем метилируют формальдегидом. Реакция проходит с выходом 52%, ЭРМ реакции 26,7% (получено 210 мг продукта).

4.2.19. Галоперидол

Галоперидол (Haloperidol) – это антипсихотик, применяемый в терапии шизофрении, маниакальных состояний и психозов. Он обладает мощным антипсихотическим действием и умеренным седативным действием [61].

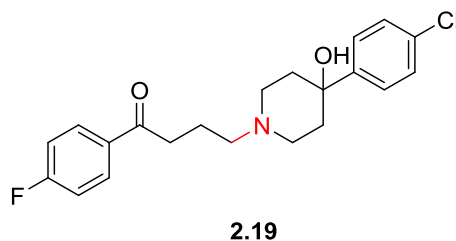


Рисунок 19 Галоперидол

Существует одна работа, в которой описан синтез галоперидола, включающий восстановительное аминирование [117]. Анджайях (Anjaiah) и др. осуществили синтез альдегида **2.19.c**, и провели его реакцию с амином **2.19.d** в присутствии цианоборгидрида натрия. Выход составил 78%, ЭРМ равна 46,1% (реакция проведена на 0,7 г продукта).

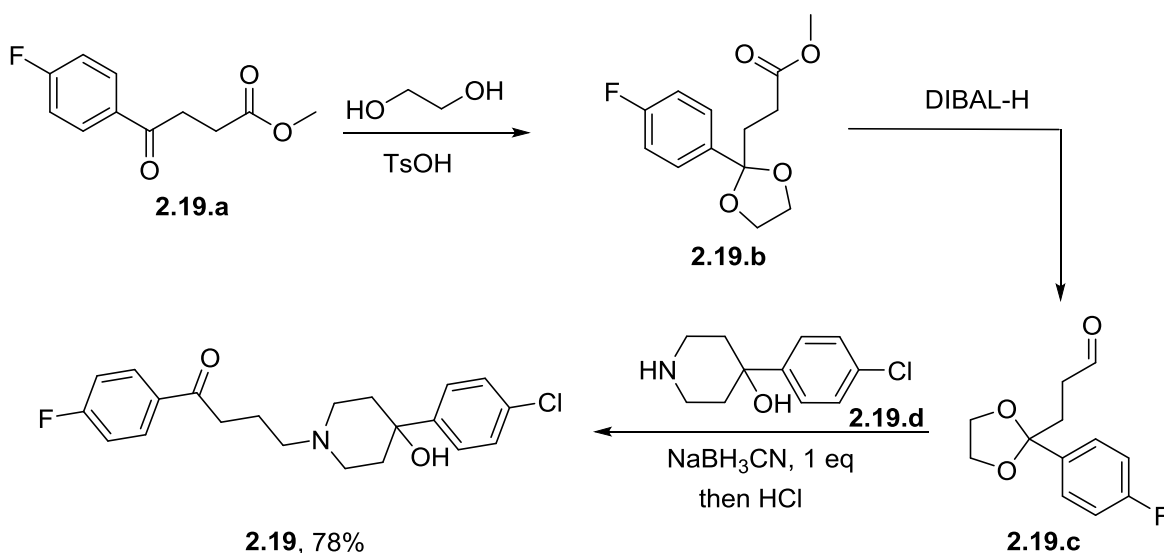
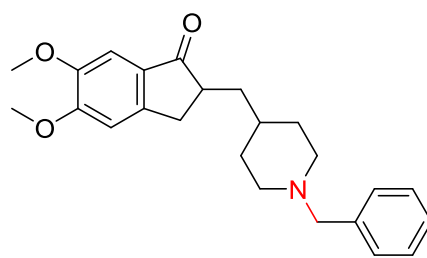


Схема 46 Синтез галоперидола

4.2.20. Донепезил

Донепезил (Donepezil) (Рисунок 20) является ингибитором холинэстеразы и блокатором распада ацетилхолина, осуществляющего нормальную передачу в ЦНС. Он замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера, уменьшает выраженность когнитивных симптомов, в ряде случаев восстанавливает дневную активность больных и облегчает уход за ними [61].



2.20

Рисунок 20 Донепезил

Подход к синтезу донепезила, включающий восстановительное аминирование, показан ниже [118] (Схема 47):

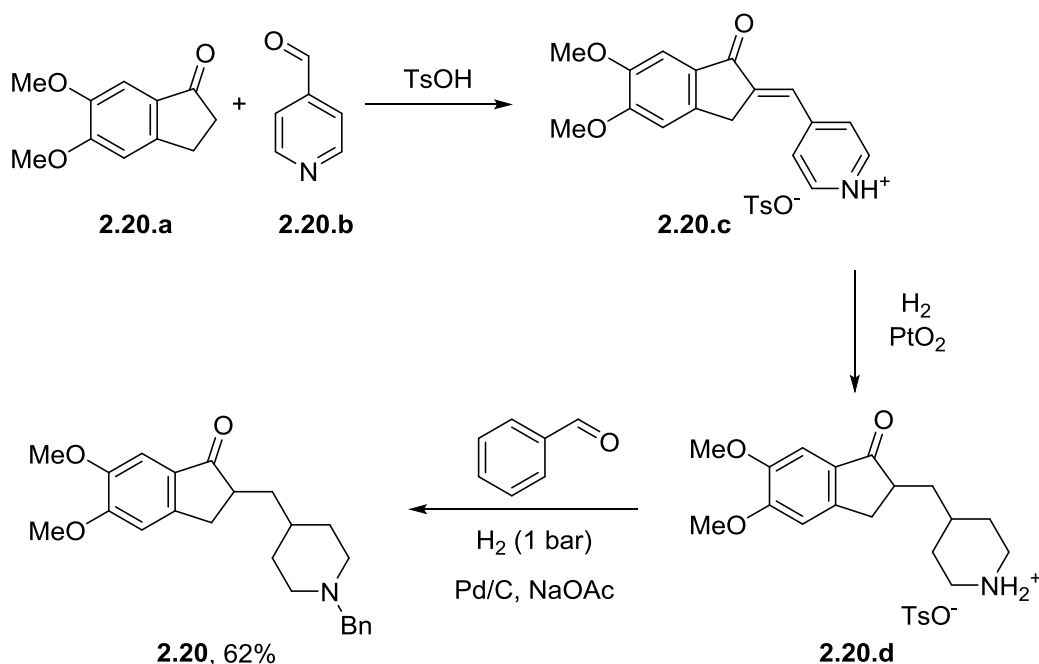
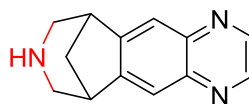


Схема 47 Синтез донепезила

Конденсацией пиридинкарбальдегида **2.20.b** с инданолом **2.20.a** в присутствии кислоты получают пиридиновую соль **2.20.c**. Ее гидрирование и последующее восстановительное аминирование приводят к донепезилу. Восстановительное аминирование описано на 110 мг продукта с выходом 62%. ЭРМ равна 23,2%.

4.2.21. Варениклин

Варениклин (Varenicline) (Рисунок 21) является средством для лечения от никотиновой зависимости. Варениклин связывается с $\alpha_4\beta_2$ нейронными никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами мозга, в отношении которых он является частичным агонистом, то есть одновременно проявляет агонизм (но в меньшей степени, чем никотин) и антагонизм в присутствии никотина [61] [119].



2.21

Рисунок 21 Варениклин

Одной из ключевых стадий, требуемых для синтеза варениклина, является сборка азепинового кольца в промежуточном продукте **2.21.d**. В исходном процессе, предложенном «Пфайзер» (Pfizer), ее осуществляли посредством восстановительного аминирования (Схема 48) [120] [121].

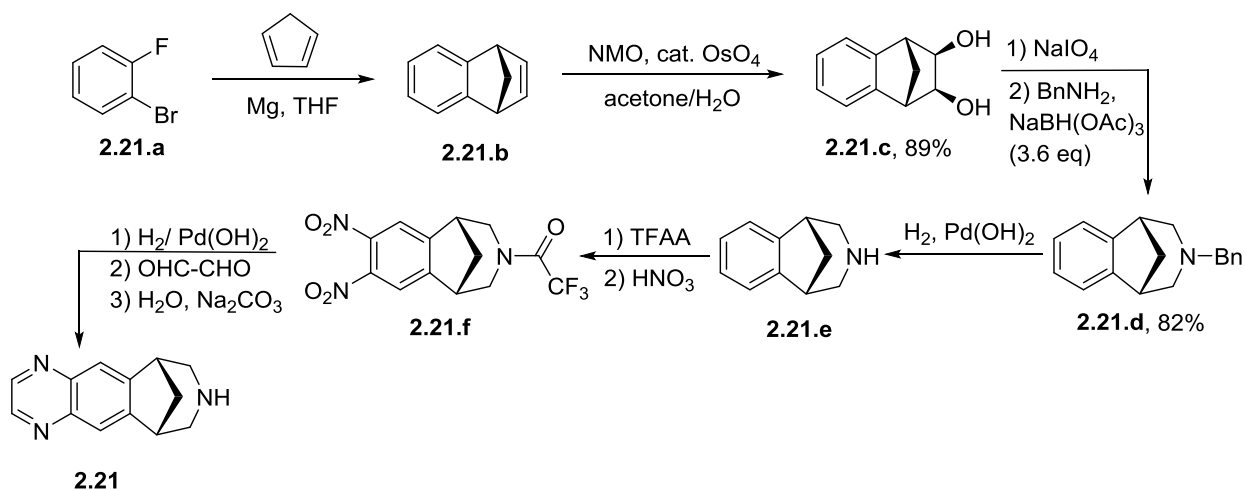


Схема 48 Синтез варениклина «Пфайзер»

По реакции Дильса-Альдера с дегидробензолом может быть получено вещество **2.21.b**. Окисление двойной связи в его структуре в присутствии OsO_4 с последующим окислением диола **2.21.c** до диальдегида и восстановительным аминированием приводит к бензоазепиновому продукту **2.21.d**. Он может быть преобразован в варениклин путем нитрования и конденсации с глиоксалем. Окисление диола и восстановительное аминирование осуществляют в одну стадию, выход процесса составляет 82%, ЭРМ составляет 17,9% (реакция проведена на 48,5 г продукта).

У данного подхода есть существенный недостаток – он требует использования токсичного осмия, чего стараются избегать в фармацевтической индустрии. Аттолино (Attolino) из компании «Дифарма Франсиз» (DIPHARMA Francis) [122; 123] предложили использование гетерогенного осмия на подложке для окисления алкена **2.21.b** в диол **2.21.c**. Дальнейший путь синтеза (в том числе стадия восстановительного аминирования) совпадает с предложенным в «Пфайзер».

Помимо этого в «Пфайзер» был разработан альтернативный подход с использованием озонлиза, позволяющий в одну стадию преобразовывать **2.21.b** в **2.21.e** (Схема 49).

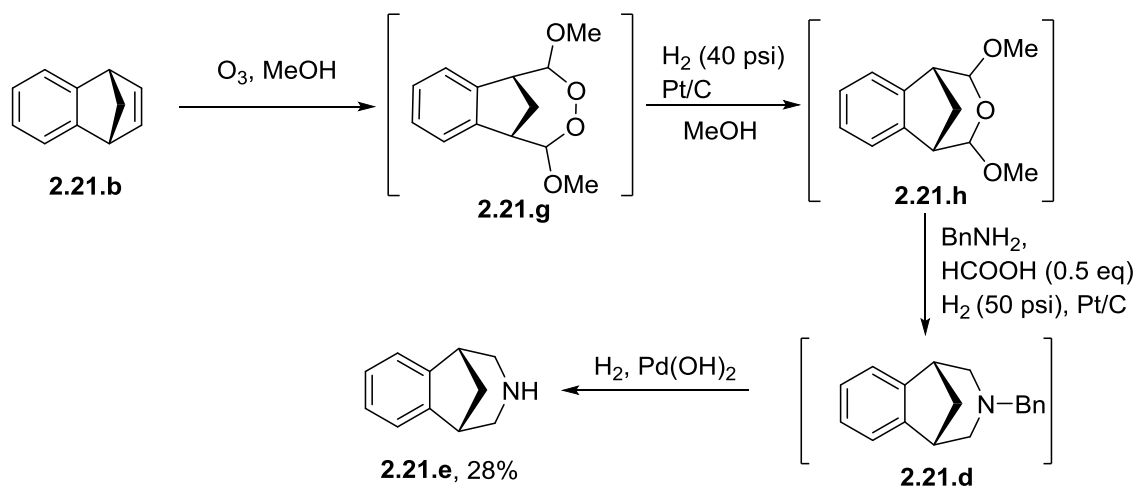


Схема 49 Синтез бензоазепинового фрагмента через озонлиз

Данный подход подразумевает несколько последовательных гидрирований на платиновых и палладиевых катализаторах. Общий выход составляет 28%, ЭРМ равна 27,6%, реакция проведена на 2,65 г продукта в форме соли с п-толуолсульфоновой кислотой.

Подход, аналогичный показанному выше (Схема 48), описан в работе индийских ученых из «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд» (Dr. Reddy's Laboratories Ltd). По сути, они поменяли местами синтез пиразинового фрагмента и бензоазепинового кольца [124].

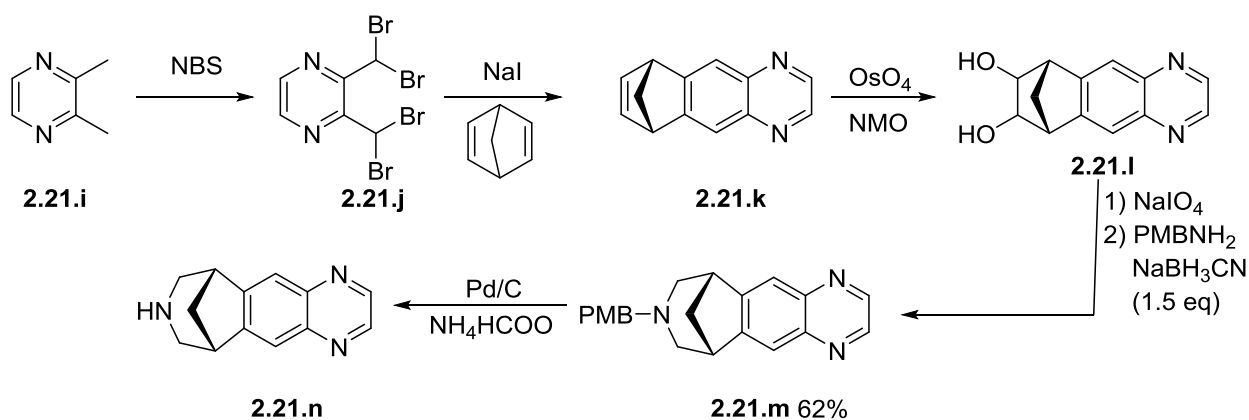
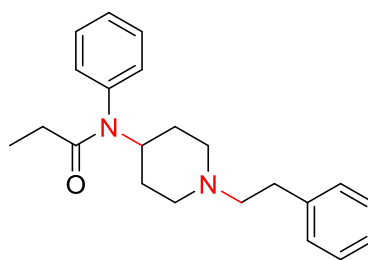


Схема 50 Синтез варениклина «Д-р Редди'с»

Реакция была проведена на 315 мг продукта **2.21.m**, выход окисления с последующим аминированием составил 62%, ЭРМ равна 27,2%.

4.2.22. Фентанил

Фентанил (Fentanyl) (Рисунок 22) является анальгетиком опиоидной группы. Это мощный агонист μ -опиоидных рецепторов [61]. По своему эффекту он в 50-100 раз превосходит морфин.



2.22

Рисунок 22 Фентанил

В структуре фентанила есть две C-N связи, которые так или иначе могут быть сформированы в реакции восстановительного аминирования. Гупта (Gupta) и др. предложили *one-pot* синтез, приведенный ниже (Схема 51) [125]. В данной работе, к сожалению, не приведено методики, поэтому невозможно рассчитать ЭРМ и указать загрузки. В реакции использовали 1,4 эквивалента восстановителя, общий выход составил 40%.

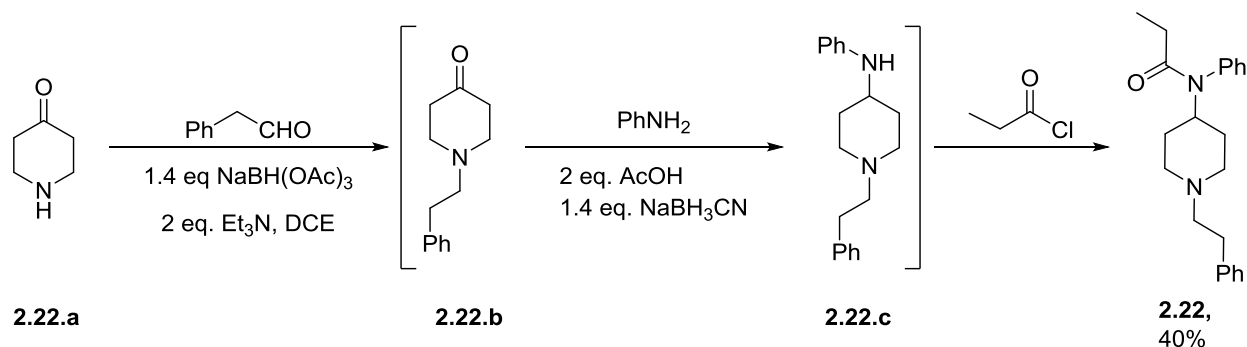


Схема 51 Синтез фентанила по Гупта и др.

В 2017 году Асади (Asadi) с коллегами воспользовались этой методикой для синтеза фентанила для его структурного исследования [126]. Они провели процесс с выходом 81%. ЭРМ всего процесса получения **2.22** из **2.21.a** составляет 10,5%. Реакция проведена на 22 грамма.

Вариация этой методики предложена Валдез (Valdez) и др. в работе [127]. Отличие заключается в том, что формирование кетона **2.22.b** осуществляют алкилированием пиперидона **2.22.a** соответствующим алкилгалогенидом. Дальнейшее восстановительное аминирование анилином осуществляют также с помощью триацетоксиборгидрида (1,5 эквивалента) с выходом 91% (реакция проведена на 22,6 грамма). ЭРМ данной стадии составляет 41,6%.

Гхаффарзадех (Ghaffarzadeh) и др. предложили способ синтеза фентанила восстановлением основания Шиффа **2.22.d** в присутствии пропионового ангидрида (Схема 52) [128] [129]. Реакция проведена на 280 мг продукта, выход составил 84%, ЭРМ равна 25,9%.

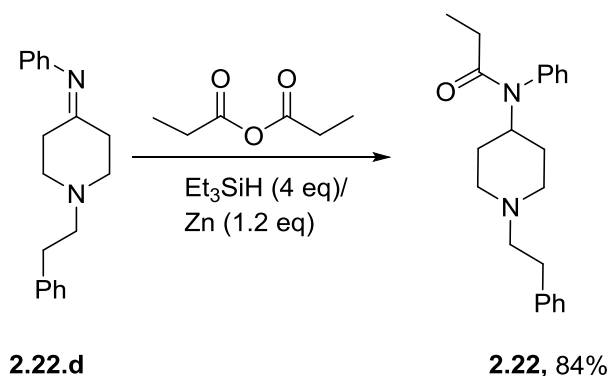


Схема 52 Синтез фентанила по Гхаффарзадэх и др.

Интересный вариант восстановительного аминирования предложили Гупта (Gupta) и др. [130]. Они использовали активированный цинк в уксусной кислоте в качестве восстановителя (Схема 53). Реакция была проведена на 22,6 г вещества **2.22.e**, ЭРМ составила 15,0%.

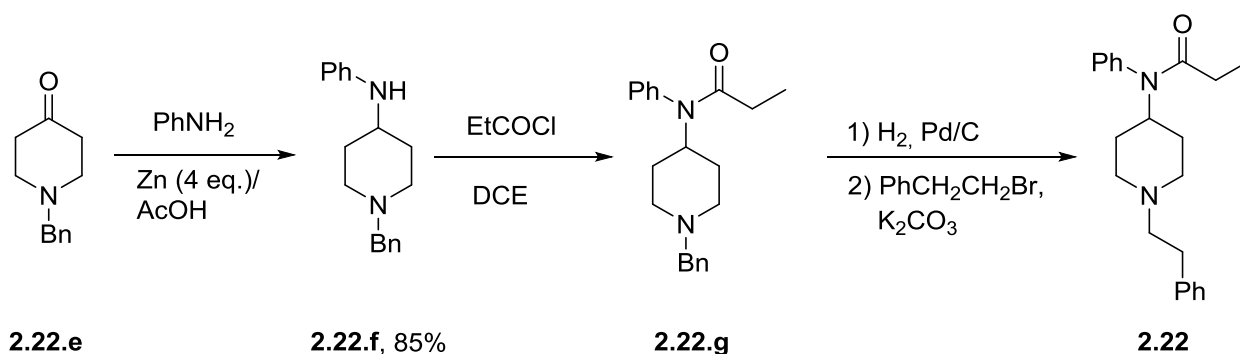


Схема 53 Синтез фентанила по Гупта

4.2.23. Кетамин

Кетамин (Ketamine) (Рисунок 23) является антагонистом NMDA рецептора. Его используют в качестве наркоза или обезболивающего в экстренной медицине (обычно при наличии противопоказаний к применению опиоидных анестетиков), а также для лечения бронхоспазмов. На практике часто применяют рацемическую смесь изомеров, однако известно, что S-изомер обладает более сильным эффектом [61] [131].

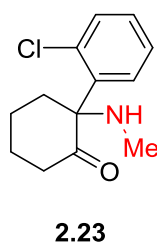


Рисунок 23 Кетамин

В работе [132] Янг (Yang) и др. предложили новый способ получения хиральных аминов типа **2.23.d**, восстановительное аминирование которого приводит к S-кетамину с выходом 52%. Реакция проведена на 6,6 мг продукта, ЭРМ равна 17,7% (Схема 54).

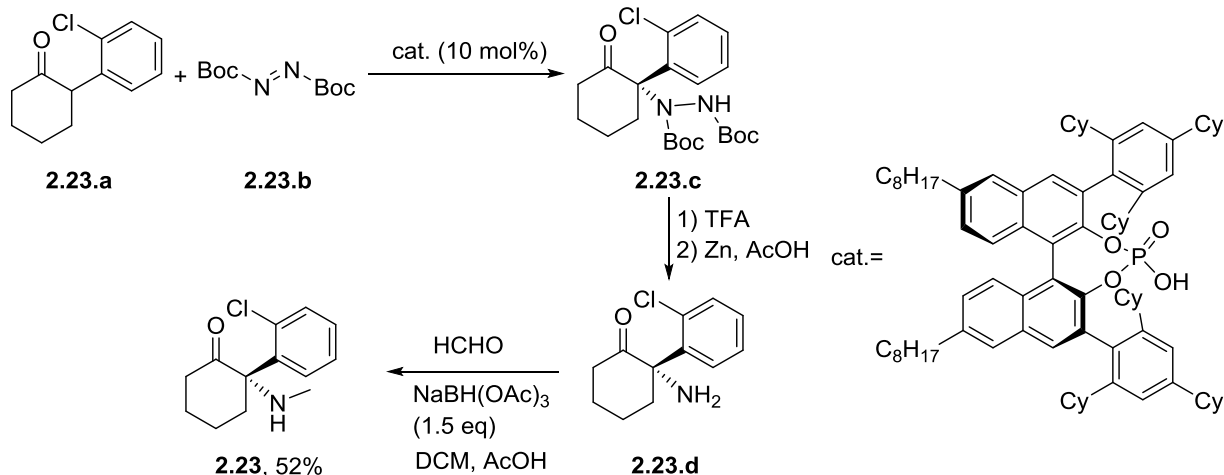


Схема 54 Синтез кетамина по Янг

Жанг (Zhang) и др. предложили иной способ синтеза амина **2.23.d** в рацемическом виде через соответствующее нитропроизводное **2.23.e** (Схема 55). Дальнейшее восстановительное аминирование осуществляли с помощью цианоборгидрида натрия. В этой, как и в предыдущей, работе синтез кетамина использовали только для иллюстрации синтетической пригодности методики, поэтому реакция проведена на 18,6 мг кетамина, ЭРМ равна 28,1%.

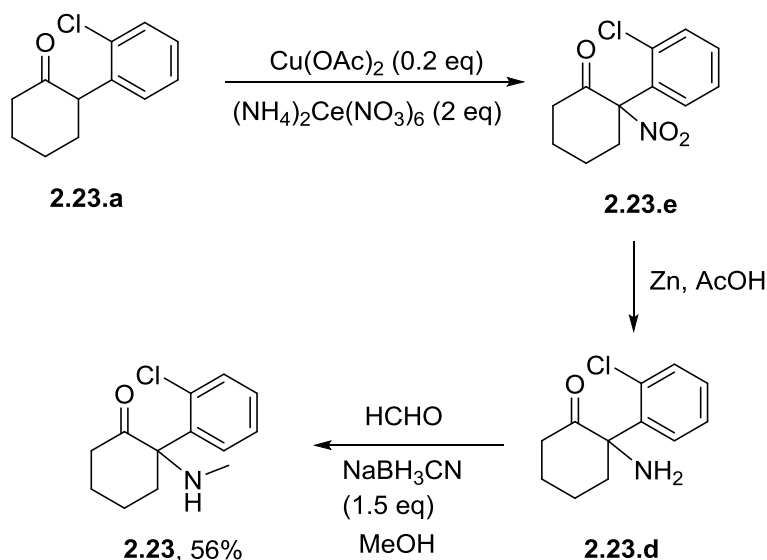
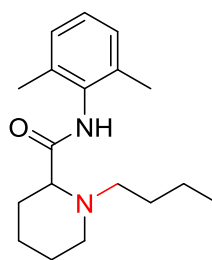


Схема 55 Синтез кетамина по Жанг

4.2.24. Бупивакаин

Бупивакаин (Bupivacaine) (Рисунок 24) является местным анестетиком амидного ряда, обладающий более сильным эффектом, чем новокаин [61].



2.24

Рисунок 24 Бупивакаин

Его используют в виде рацемата, однако известно, что S-энантиомер бупивакаина, левобупивакаин, обладает более выраженным эффектом и обладает меньшим количеством побочных эффектов. Поэтому много работ было направлено на синтез именно левобупивакаина.

В большинстве случаев C-N связь, показанную на рисунке (**Рисунок 24**), формируют алкилированием с помощью бутилбромид. Однако в одной из работ было предложено использовать для этой цели восстановительное аминирование [133]. Адгер (Adger) и др. синтезировали хиральный амин **2.24.a** и провели его восстановительное алкилирование пропионовым альдегидом в присутствии муравьиной кислоты. К сожалению, методика и выход в работе не приведены.

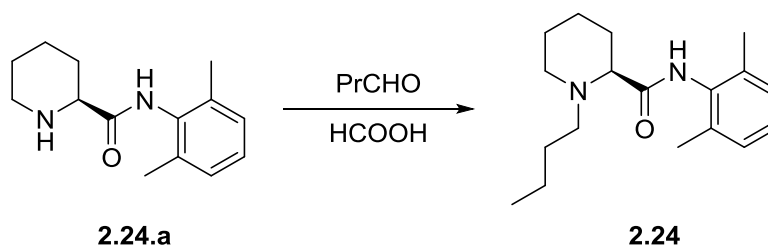


Схема 56 Синтез левобупивакаина по Адгер

В другой работе Кумар (Kumar) и др. использовали восстановительное аминирование в энантиоселективном синтезе левобупивакаина (Схема 57) [134]. Они осуществили синтез имида **2.24.f**, затем в присутствии катализатора Маруоки осуществили энантиоселективное алкилирование алкилиодидом, и замкнули пиперидиновое кольцо после восстановления основания Шиффа **2.24.g**. дебензилирование и алкилирование привели к получению левобупивакаина. К сожалению, в данной работе авторы также не приводят описание методики с указанием загрузок.

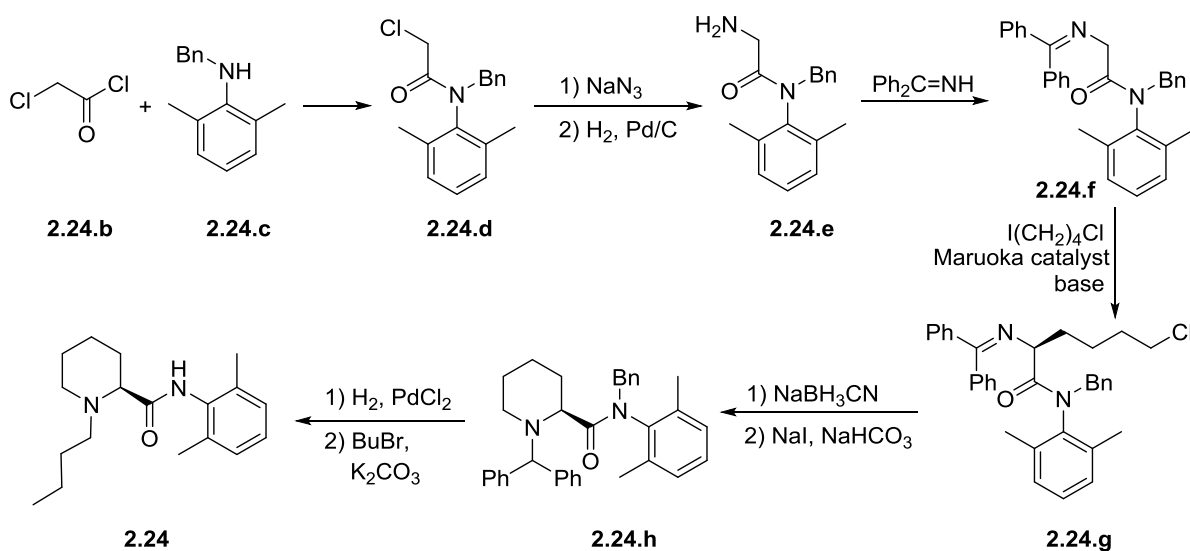


Схема 57 Синтез левобупивакаина по Кумар

4.2.25. Тетракаин

Тетракаин (Tetracaine) (Рисунок 25) также является мощным местным анестетиком.

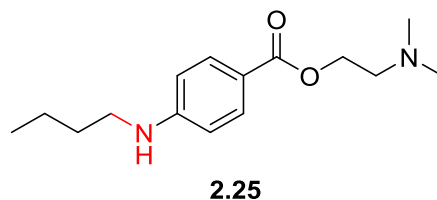


Рисунок 25 Тетракаин

Как правило, связь C-N, показанную на рисунке, формируют путем алкилирования бутилбромидом. Но, тем не менее, описан способ получения тетракаина с использованием восстановительного аминирования [135]. Абдуллаев предложил способ *one-pot* синтеза, показанный ниже (Схема 58). Исходные эфир п-нитробензойной кислоты **2.25.a**, бутаналь, диметиламиноэтанол **2.25.d** и палладий на угле смешивают в одном сосуде и осуществляют гидрирование при давлении 1 атмосфера. В качестве катализатора гидрирования можно использовать Pd на угле или палладий на анионообменной смоле. Наилучшие результаты достигнуты при использовании аминированного хлорметилированного сополимера стирола и дивинилбензола. Выход реакции колеблется в диапазоне 77 – 94%, конкретные загрузки, к сожалению, не приведены, поэтому рассчитать ЭРМ затруднительно.

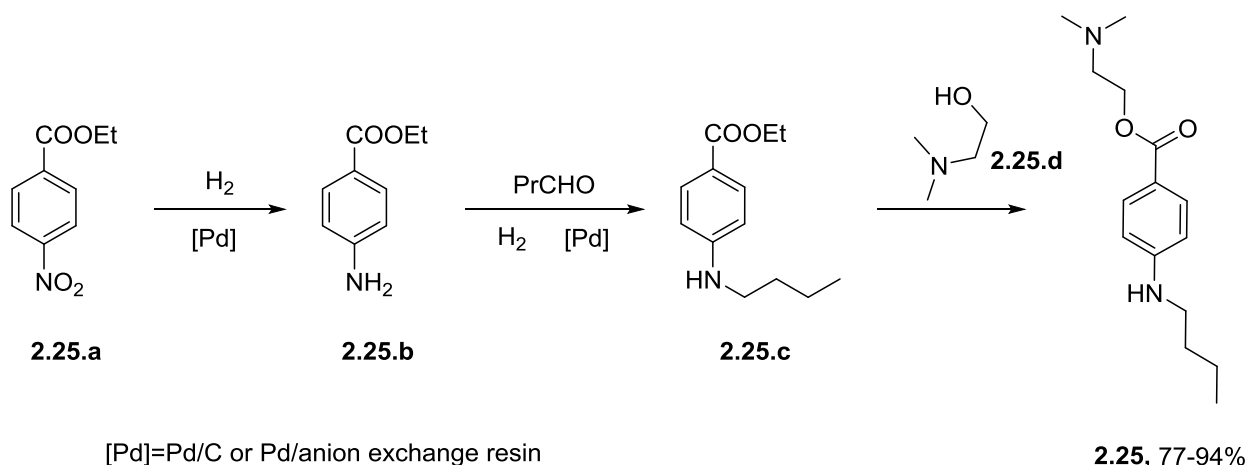


Схема 58 Синтез тетракаина по Абдуллаеву

4.2.26. Эвекео и его аналоги

В контексте использования восстановительного аминирования в синтезе лекарственных субстанций из препаратов данной группы мы рассмотрим сам Эвекео (Evekeo) (2.26.1), его аналог Дезоксин (Desoxyn) 2.26.2, Аковаз (Akovaz) (2.26.3) и Судафед (Sudafed) (2.26.4) (Рисунок 26) [61] [136].

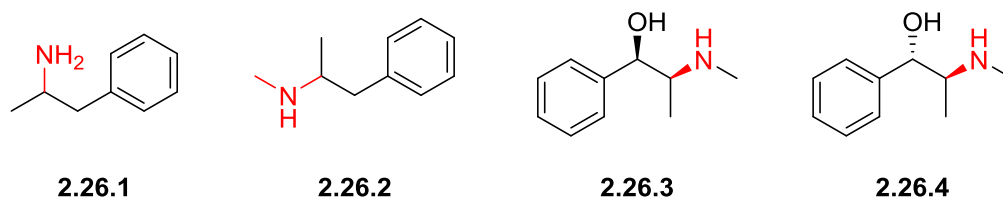


Рисунок 26 Эвекео (2.26.1), Дезоксин (2.26.2), Аковаз (2.26.3) и Судафед (2.26.4)

Эти соединения обладают психоактивными свойствами, по большей части относятся к наркотическим и находят применение в медицине в качестве анестетиков и стимуляторов.

Как видно, все эти соединения имеют минимум один асимметрический центр. Это приводит к появлению оптических изомеров. S-изомер Эвекео обладает большей активностью, но, тем не менее, его часто используют в виде рацемической смеси. Дезоксин обычно производят в форме S-изомера [137].

В структуре Аковаза и Судафед содержится два асимметрических центра. Обычно R,S- и S,R-изомер называют Аковазом, а R,R- и S,S- -Судафедом. В качестве лекарственных субстанций в настоящий момент используют S,S-Судафед и R,S-Аковаз. Судафед считается менее активным по сравнению с Аковазом [61].

Эвекео и Дезоксин являются очень давно известными и популярными лекарственными средствами (применяют с 1930х годов). Поэтому было разработано много подходов к их получению, которые описаны как в научных обзорах (например, [138], [139]), так и в нормативных документах, выпущенных для облегчения контроля использования этих препаратов [137]. Многие из них основаны на восстановительном аминировании.

Пожалуй, первым методом являлось восстановительное аминирование метилбензилкетона гидроксиламином с дальнейшим восстановлением натрием в спирте. Этот подход предложен в патенте компании «Смит-Клайн» (Smith-Kline) [140] (Схема 59). К сожалению, конкретные загрузки и методика не приведены.

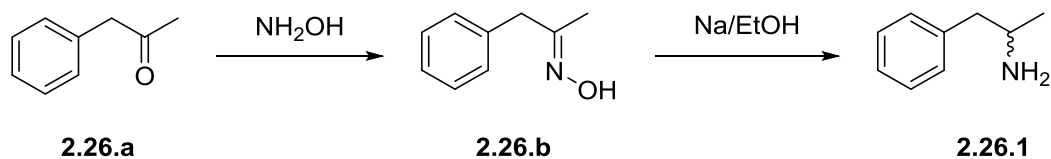


Схема 59 Синтез Эвекео «Смит-Клайн»

Было разработано множество вариаций данного подхода, более удобных, чем использование натрия в этиловом спирте. Миковик (Micovic) [141] и др. предложили использовать магний в уксусной кислоте в качестве восстановителя в реакции ацетата аммония с **2.26.a**. Они использовали 5 эквивалентов магния, и достигли выхода Эвекео 41%. Конкретные загрузки для данного вещества не приведены, поэтому ЭРМ рассчитать невозможно.

Форманн (Foremann) и др. [142] использовали LiAlD_4 для получения меченного дейтерием Эвекео из оксима **2.26.b**. Авторы использовали 1,1 эквивалент восстановителя, и с выходом 46% получили рацемический Эвекео (4,2 г). ЭРМ данной стадии составила 32,2%. Затем авторы осуществили разделение энантиомеров путем перекристаллизации битартрата Эвекео. ЭРМ процесса получения S-изомера Эвекео таким путем начиная с оксима **2.26.b** составила 5,8%, при расчете на конечный продукт в форме битартрата.

Другой способ синтеза Эвекео основан на реакции Лейкарта (**Схема 60**).

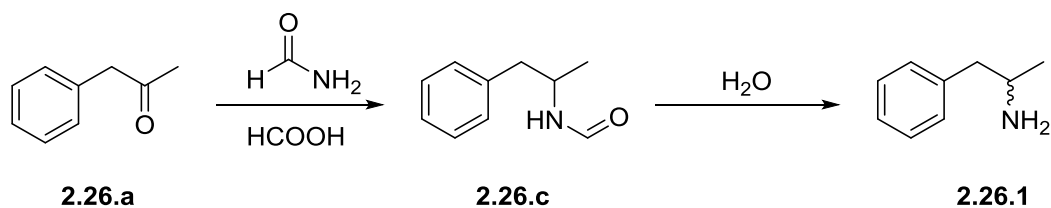


Схема 60 Синтез Эвекео по Лейкарту

Для осуществления данной реакции исходный кетон **2.26.a** нагревают с формиатом аммония или с формамидом, после чего либо напрямую получают Эвекео, либо получают формамид **2.26.c**, который гидролизуют до требуемого продукта. Один из примеров синтеза Эвекео по Лейкарту описан в работе Цервинка (Červinka) [143]. Авторы данной работы использовали формиат аммония в качестве источника азота и водорода, и с выходом 41% получили рацемический Эвекео **2.26.1** (18,5 г). ЭРМ реакции составила 16,4 %.

В другой работе Куналан (Kunalan) и др. [144] таким образом синтезировали Дезоксин. Они проводили реакцию кетона **2.26.a** с 5,7 эквивалентами N-метилформамидом в отсутствие других восстановителей. Гидролиз реакционной смеси водной соляной кислотой привел к Дезоксину с выходом 42%. Реакция проведена на 2,5 г продукта, ЭРМ составляет 12,5%.

Похожий подход применяли Гонзалец-Сабин (González-Sabín) [145] и др. (Схема 61). В качестве катализатора разложения формиата аммония (10 эквивалентов) и восстановления они использовали палладий на угле. В результате с выходом 80% и ЭРМ 12,9% было получено 2 г рацемического Эвекео.

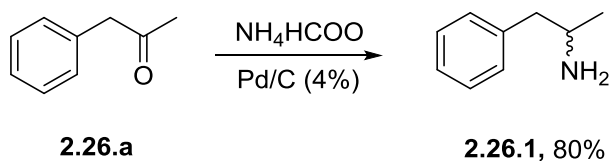


Схема 61 Синтез Эвекеопо Гонзалец-Сабин и др.

Позже эту же методику использовали Вахермо (Vahermo) и др. [146]. Они достигли 95% выход при использовании тех же соотношений реагентов. ЭРМ в данном случае составляет 15,5%, реакция проведена на 9,5 г продукта.

Ряд подходов к синтезу Эвекео и аналогов основан на стандартном восстановительном аминировании в присутствии водорода на металлических или органических катализаторах или гидридов. Один из примеров такого подхода описан в работе Беллера (Beller) [147] и др. Реакция кетона **2.26.a** с аммиаком и водородом в присутствии катализатора на основе кобальтовых наночастиц приводит к Эвекео с выходом 91%. Репке (Repke) и др. [148] проводили восстановительное аминирование кетона **2.26.a** N-метилбензиламином с одновременным гидрогенолизом связи N-Вп. В результате с выходом 95% авторы получили рацемический Дезоксин **2.26.2**. К сожалению, загрузки реагентов не приведены.

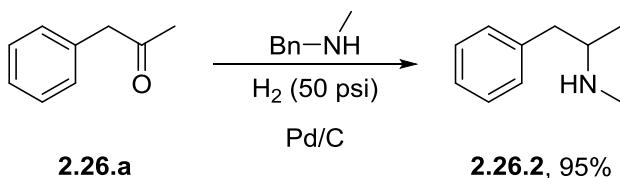


Схема 62 Синтез Дезоксина по Репке

В другой работе Армелин и др. [149] разрабатывали способы детектирования производных Эвекео и Дезоксина методом двумерной спектроскопии ЯМР. Дезоксин для этих исследований синтезировали как указано ниже (Схема 63). К сожалению, в данной работе не указан даже выход.

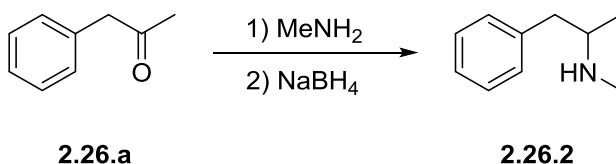


Схема 63 Синтез Дезоксина в присутствии боргидрида натрия

В упомянутой выше работе Куналана [144] описан синтез Дезоксина из метиламина и кетона **2.26.a**, с использованием амальгаммы алюминия в качестве восстановителя. Использовали 2,5 эквивалента алюминия, выход реакции составил 69%, ЭРМ равна 20,5% (4 г продукта).

Существует множество работ, в которых описан хиральный синтез Эвекео. Например, Николс (Nichols) и др. [150] проводили восстановительное аминирование кетона **2.26.a** хиральным фенилэтиламином. Последующий гидрогенолиз продукта позволяет получить хиральный Эвекео (Схема 64). Конкретные загрузки, с которыми проводили реакцию, к сожалению, не указаны.

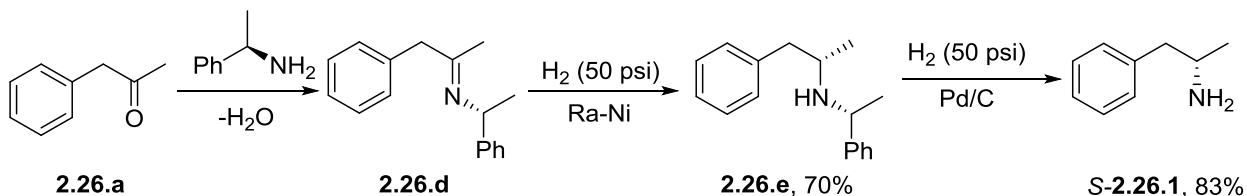


Схема 64 Синтез Эвекео по Николсу

Красик (Krasik) предложил способ асимметрического каталитического гидрирования оксимов [151]. Катализатором служил комплекс рутения с BINAP ($[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{R})\text{-BINAP}]\text{Cl}$), генерируемый в реакции из $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ и BINAP (Схема 65). К сожалению, для реакции синтеза Эвекео приведен только выход, но не конкретные загрузки. Энантиомерный избыток также невысокий.

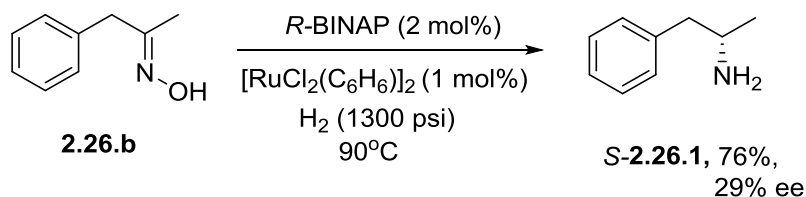


Схема 65 Энантиоселективный синтез Эвекео по Красику

Нельзя не отметить ферментативный подход к синтезу *R*-изомера Эвекео, предложенный Ли (Li) и др. [152]. Для этого можно использовать мутантный фермент Родококкус фенилаланин дегидрогеназу. В результате из фенилацетона **2.26.a** и аммиака может быть получен *R*-изомер Эвекео с энантиомерным избытком $ee > 98\%$ и выходом 95%.

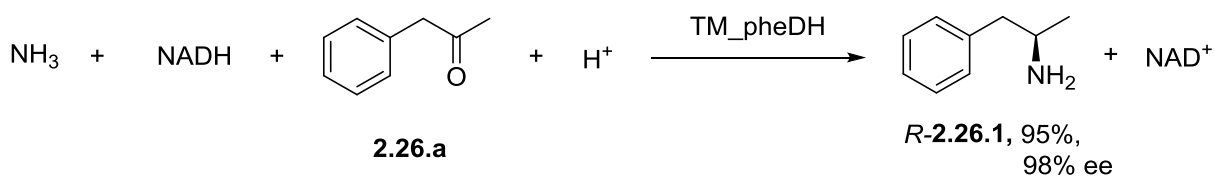


Схема 66 Ферментативный синтез Эвекео

Подходы к синтезу Аковаза во многом аналогичны подходам к синтезу Дезоксина. Например, уже упомянутый Цервинка (Červinka) [153] описал синтез (1*R*,2*S*)-Аковаза из кетона **2.26.f** и метиламина в условиях гидрирования на оксиде платины. В результате с выходом 64% был получен Аковаз (Схема 67). Реакция проведена на 12,9 г, ЭРМ составляет 63,5%.

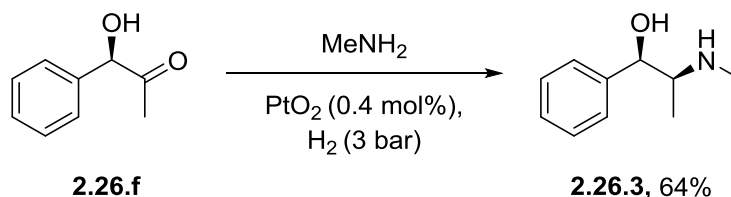


Схема 67 Синтез Аковаза по Цервинка

Точно также с высокой диастереоселективностью возможно осуществление синтеза Аковаза при использовании тетраборгидрида цинка в качестве восстановителя. Это было продемонстрировано Джексон (Jackson) и др. [154]. При проведении кетона *R*-**2.26.f** с энантиомерной чистотой 80% с метиламином в присутствии Zn(BH₄)₂ без потери хиральности был получен (1*R*,2*S*)-Аковаз. К сожалению, выходы и загрузки в данной работе не приведены. В случае использования боргидрида натрия в данном процессе, он теряет диастереоселективность, и приводит к смеси Аковаза и Судафеда. Это было также отмечено в работе [155].

4.2.27. Опиоидные лекарства (оксикодон, гидрокодон, роксанол, кодеин, бупренорфин)

В данном разделе будет рассмотрено использование восстановительного аминирования в синтезе пяти лекарств, указанных в заголовке. Они все структурно похожи (Рисунок 27), поэтому объединены в один раздел.

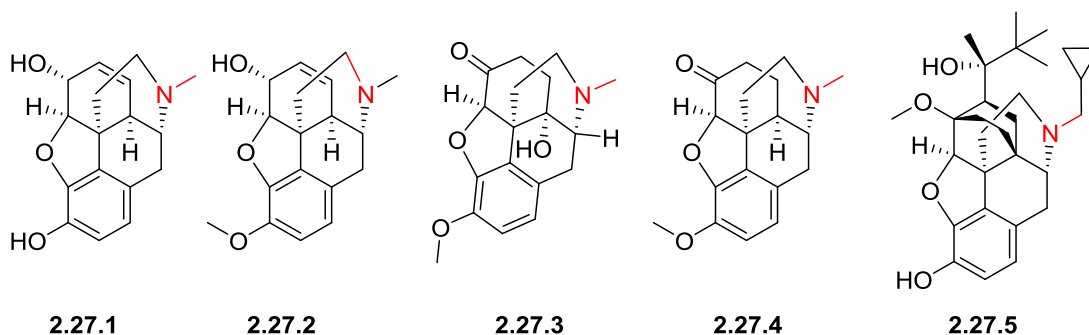


Рисунок 27 Роксанол (**2.27.1**), кодеин (**2.27.2**), оксикодон (**2.27.3**), гидрокодон (**2.27.4**), бупренорфин (**2.27.5**)

Восстановительное аминирование использовали в двух стратегиях синтеза **2.27.1**. В полном синтезе, осуществленном Хонгом (Hong) и др в 1993 году, на одной из последних стадий проводили метилирование аминогруппы с помощью формальдегида и водорода на гидроксиде палладия [156] с получением гидрокодона **2.27.4**. Затем его в 5 стадий преобразовали в роксанол **2.27.1** (Схема 68). К сожалению, методика не описана.

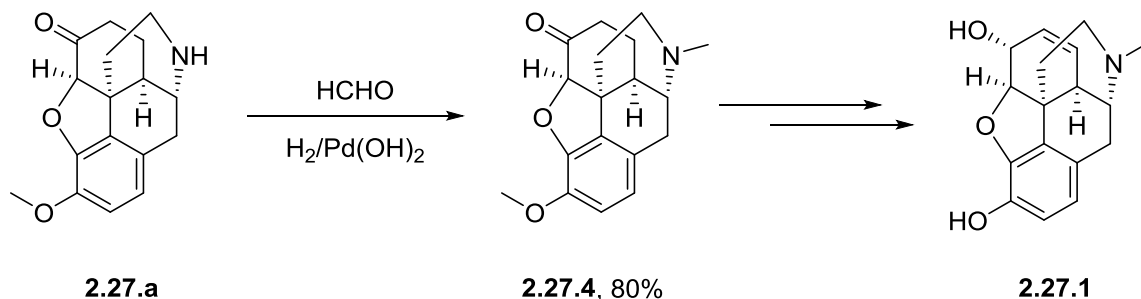


Схема 68 Синтез **2.27.1** по Хонгу

Похожая методика получения гидрокодона (hydrocodone) **2.27.4** была описана Флайсшакером (Fleischhacker) и др. в 1991 году [157]. Авторы данной работы осуществляли гидрирование на палладии на угле и получили 20 мг гидрокодона с выходом 12%. В этом случае ЭРМ составила 2,8%.

Есть два примера использования восстановительного аминирования в синтезе кодеина (codeine). Магнус (Magnus) и др. [158] использовали восстановительное аминирование для сборки азепинового кольца в интермедиате **2.27.с**. Далее еще через 7 стадий был получен кодеин **2.27.2** (Схема 69). Реакция была проведена на 540 мг продукта, использовали 3 эквивалента цианоборгидрида натрия. ЭРМ равна 34,4%.

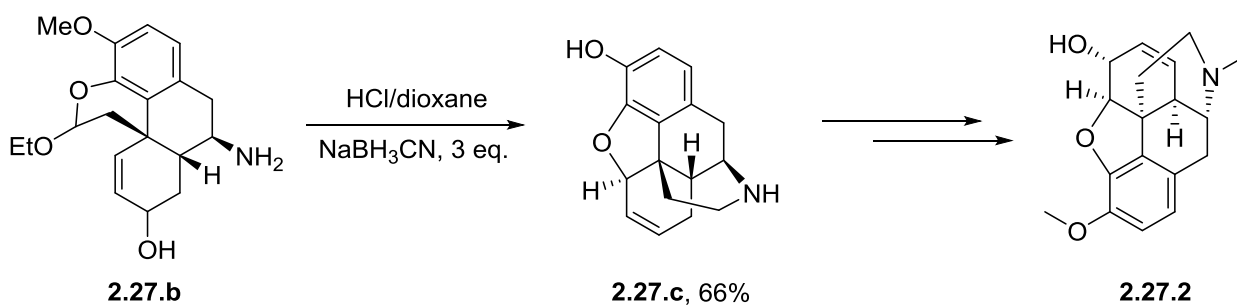


Схема 69 Синтез кодеина по Магнусу

Позже Ли и Чжан (Li, Zhang) предложили альтернативный подход с использованием восстановительного аминирования для создания той же самой связи. Они проводили реакцию промежуточного продукта **2.27.d** с метиламином в присутствии боргидрида натрия (Схема 70). Затем проводили тозилирование образовавшегося амина и внутримолекулярное гидроаминирование двойной связи с получением кодеина **2.27.2**. Для проведения восстановительного аминирования потребовалось всего 0,25 эквивалента боргидрида натрия, ЭРМ превращения **2.27.d** в **2.27.e** составила 30% (30 мг продукта).

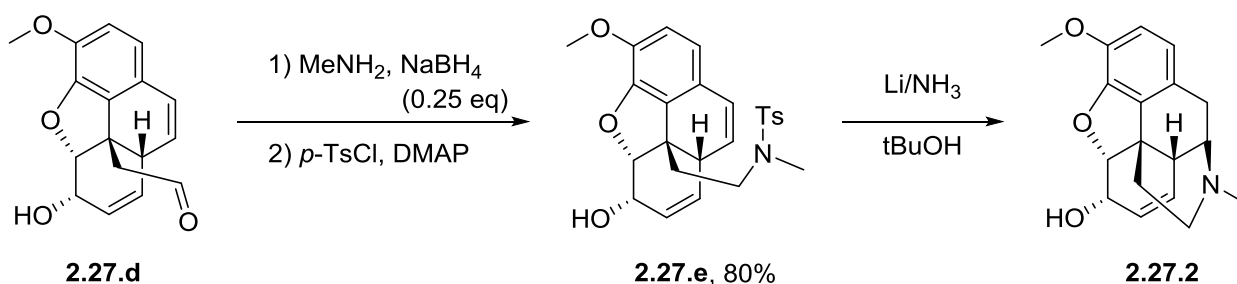


Схема 70 Синтез кодеина по Ли и Чжан

В синтезе оксикодона (oxycodone) восстановительное аминирование использовали для метилирования аминогруппы формальдегидом на одной из последних стадий синтеза (Схема 71) [159]. В качестве восстановителя для восстановительного аминирования использовали триацетоксиборгидрид натрия. Приведенные на схеме стадии проводили без выделения промежуточных продуктов с суммарным выходом 46%. Для осуществления метилирования использовали 30 эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия, реакция проведена на 3,4 мг продукта. ЭРМ составила 1,6%.

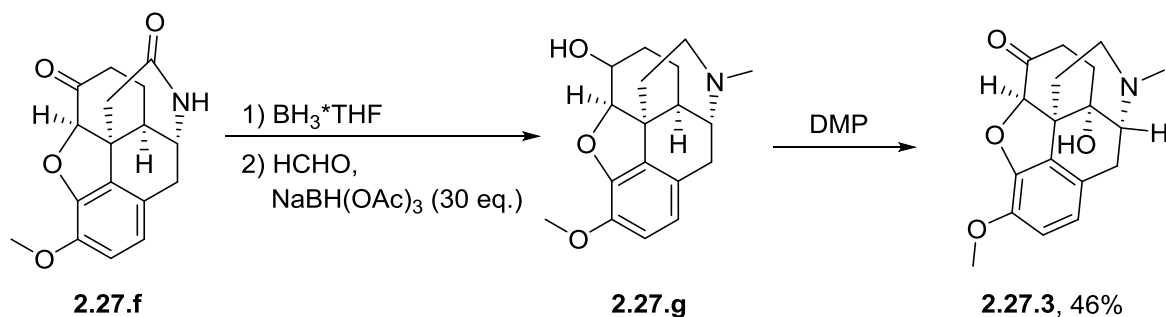


Схема 71 Синтез оксикодона

Получение бупренорфина с использованием восстановительного аминирования было описано в патенте Гудвина (Goodwin) [160] (Схема 72). Авторы осуществили восстановительное алкилирование циклопропилаальдегидом с выходом 64% и ЭРМ 59,0%. Реакция проведена на 7,4 г продукта.

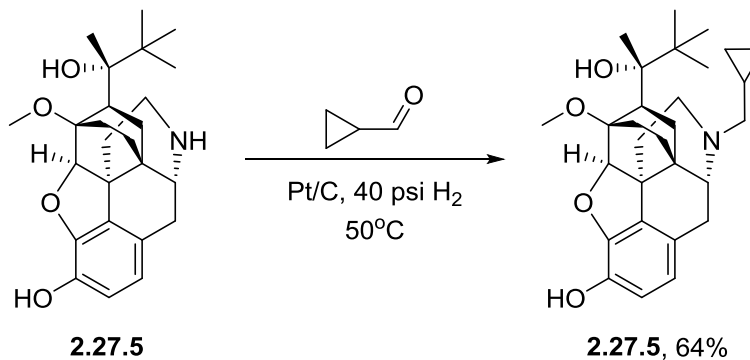
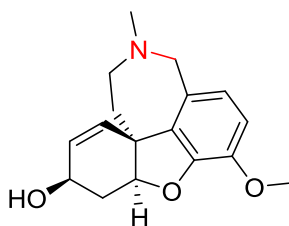


Схема 72 Синтез бупренорфина

4.2.28. Галантамин

Галантамин (Galanthamine) – обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, применяемый в терапии болезни Альцгеймера, при травматических поражениях нервной системы, детском церебральном параличе и других аналогичных заболеваниях ЦНС [61].



2.28

Рисунок 28 Галантамин

В синтезе галантамина восстановительное аминирование используют для создания C-N связи, входящей в азепиновое кольцо. Первый пример описан в работе Кенберга (Küenburg) и др. [161] (Схема 73). На начальных стадиях 9-стадийного синтеза осуществили восстановительное аминирование с выходом 90-95% с использованием 0,75 эквивалента боргидрида натрия в качестве восстановителя. Реакция проведена на 5 кг продукта, ЭРМ равна 83,5%.

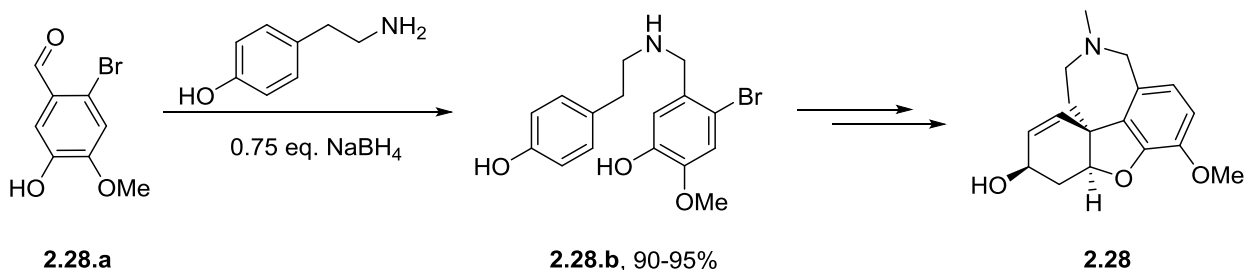


Схема 73 Синтез галантамина по Кенбергу

Позже Трост (Trost) и др. предложил другой вариант синтеза галантамина [162] (Схема 74). Для сборки азепинового кольца использовали сразу две стадии восстановительного аминирования, первая из которых была осуществлена с выходом 83%, а вторая – 53%. Далее интермедиат **2.28.g** может быть превращен в галантамин в последовательности из 6 стадий. В первом восстановительном аминировании для получения **2.28.d** использовали 1,05 эквивалента цианоборгидрида натрия в качестве восстановителя, ЭРМ этой стадии равна 20,8%, реакция проведена на 600 мг продукта **2.28.d**. Циклизация посредством восстановительного аминирования была проведена на 50 мг продукта с использованием 2 эквивалентов цианоборгидрида натрия. ЭРМ превращения **2.28.e** в **2.28.g** составляет 11,0%.

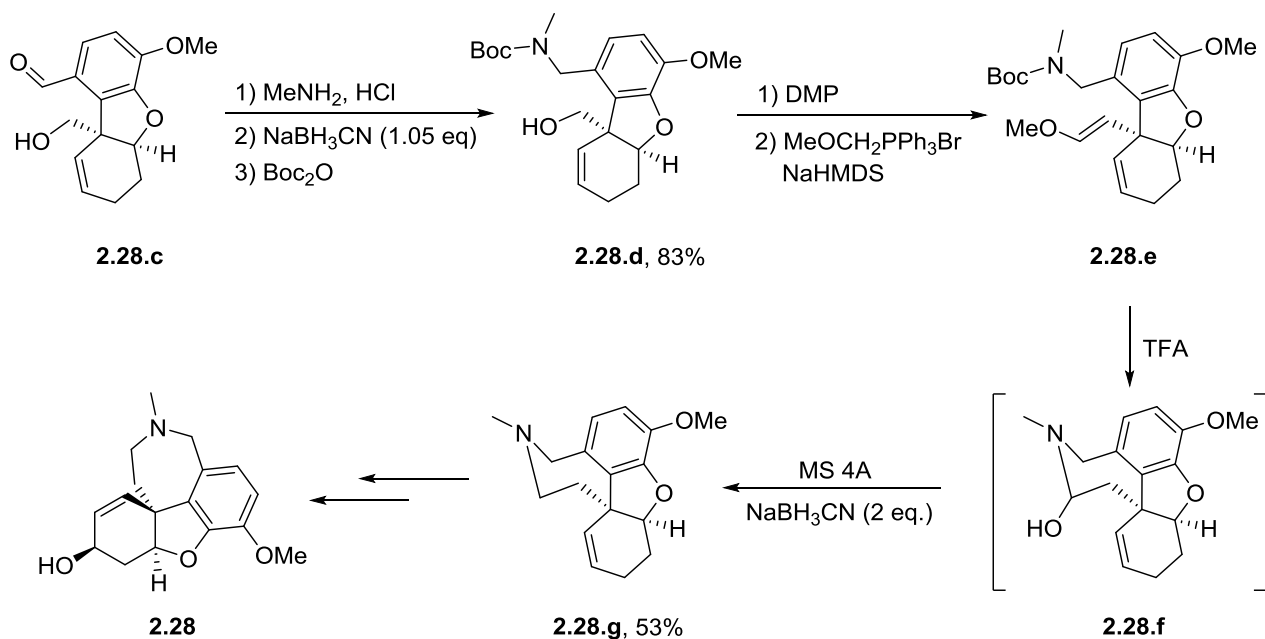


Схема 74 Синтез галантамина по Тросту

Магнус (Magnus) и др. предложили еще один способ синтеза галантамина, в котором осуществляли одновременное восстановительное аминирование метиламином двух альдегидных групп с образованием азепинового кольца [158] (Схема 75). Восстановителем послужил цианоборгидрид натрия. Реакция была проведена на 500 мг продукта **2.28.k**. К сожалению, количество эквивалентов цианоборгидрида не указано. Получаемые после дегидратации нарведин **2.28.l** может быть восстановлен в галантамин по известным методикам.

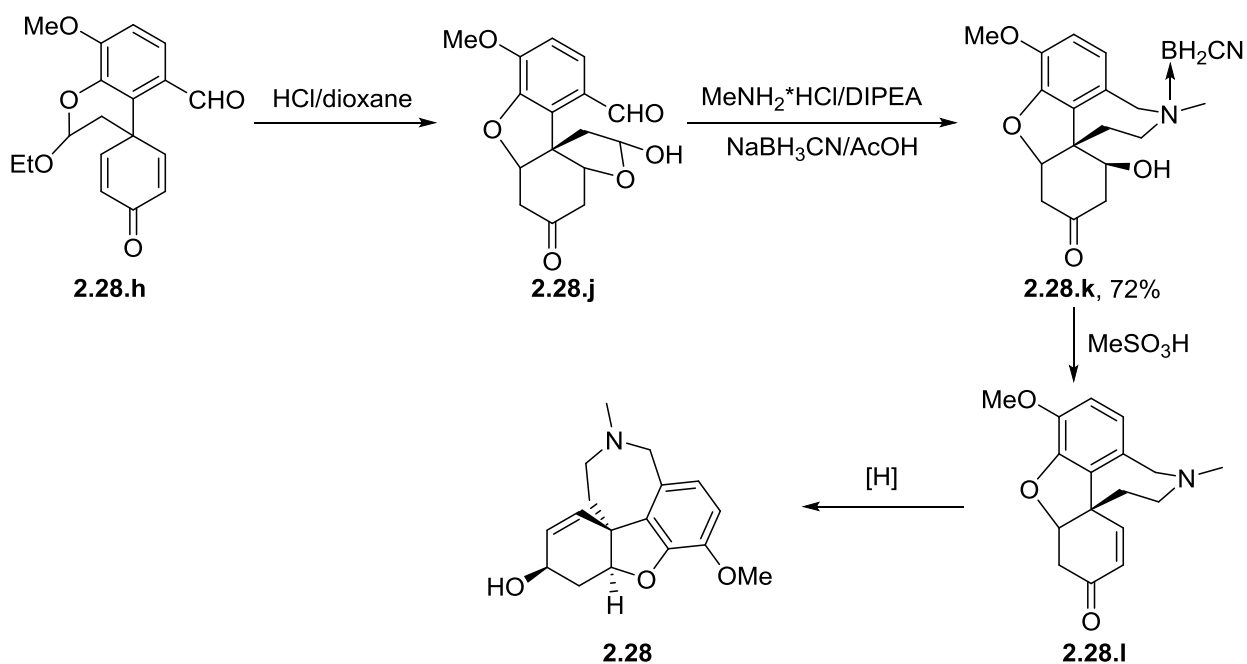


Схема 75 Синтез галантамина по Магнусу

Нугент и Банвелл (Nugent, Banwell) описали еще один подход к сборке азепинового кольца восстановительным аминированием [163]. Для этого они осуществляли восстановление тозилльной группы в интермедиате **2.28.m** нафталенидом натрия, а затем добавляли 1,5 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия. Реакция прошла с совокупным выходом 29%, ЭРМ составляет 6,2% (50 мг продукта).

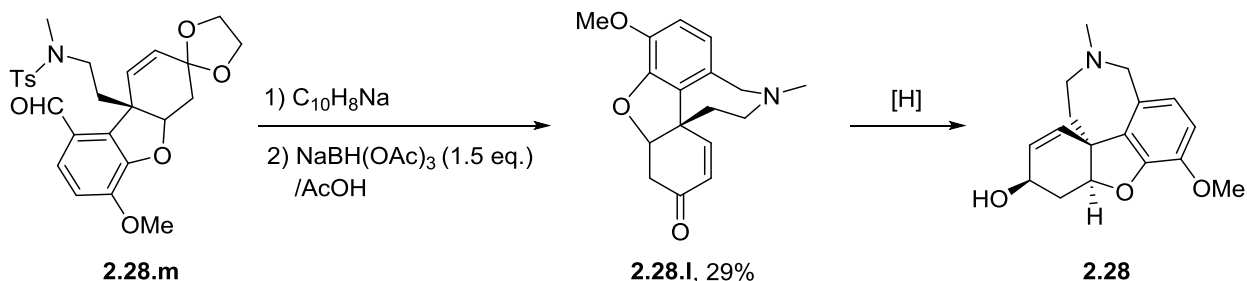


Схема 76 Синтез галантамина по Нугенту

4.2.29. Ропинирол

Ропинирол (Ropinirole) (Рисунок 29) – это селективный агонист дофаминовых D2 и D3-рецепторов. Он является популярным средством, применяемым в лечении болезни Паркинсона [164] и сердечно-сосудистой системы [165] [61].

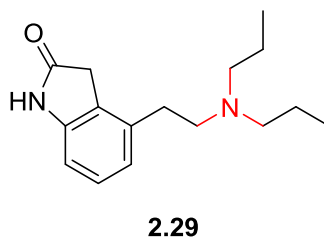


Рисунок 29 Ропинирол

Есть две работы, в которых описано применение восстановительного аминирования в синтезе ропинирола. Тарур (Tarur) и др. [166] разработали процесс, в котором осуществляли алкилирование интермедиата **2.29.a** пропиональдегидом в присутствии 5 атмосфер водорода и палладия на угле. В результате с выходом 41% было получено 2,8 г ропинирола, ЭРМ равна 26,0%.

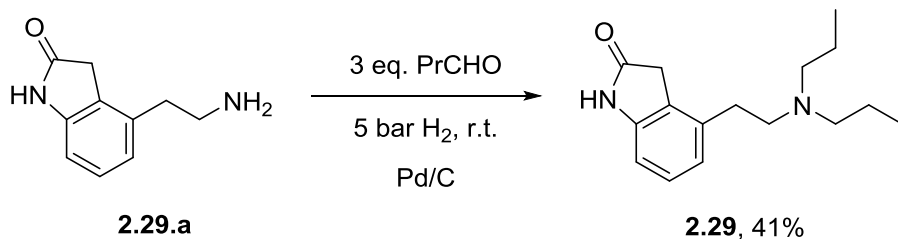


Схема 77 Синтез ропинирола

Йозуф (Yousuf) и др. в своей работе [167] предложили два способа синтеза ропинирола, одной из стадий которых было восстановительное алкилирование ди-н-пропиламина. Реакция $n\text{Pr}_2\text{NH}$ с альдегидом **2.29.b** в присутствии 2,3 экв.

цианоборгидрида натрия позволяет с количественным выходом получить амин **2.29.с**, которые затем в две стадии может быть превращен в ропинирил. Реакция проведена на 6,7 г продукта, ЭРМ равна 49,3% (Схема 78).

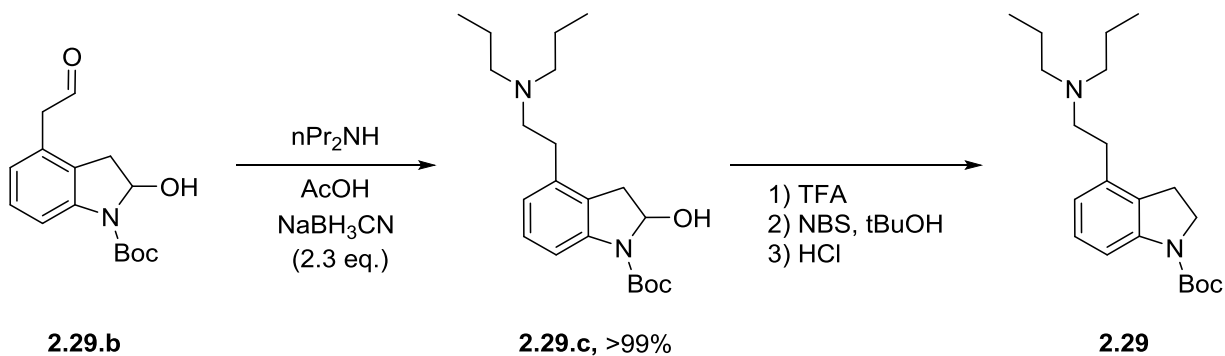


Схема 78 Синтез ропинирола по Йозефу

4.3. Лекарства, воздействующие на сердечно-сосудистую систему

4.3.1. Эналаприл и лизиноприл

Эналаприл (Enalapril) **3.1.1** (Рисунок 30) является пролекарством, которое гидролизруется эстеразами печени с образованием соответствующей дикарбоновой кислоты или эналаприлата. Последний является сильными ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. Лизиноприл (Lisinopril) **3.1.2** обладает аналогичным, но более пролонгированным действием, и не требует предварительного гидролиза в печени. [61].

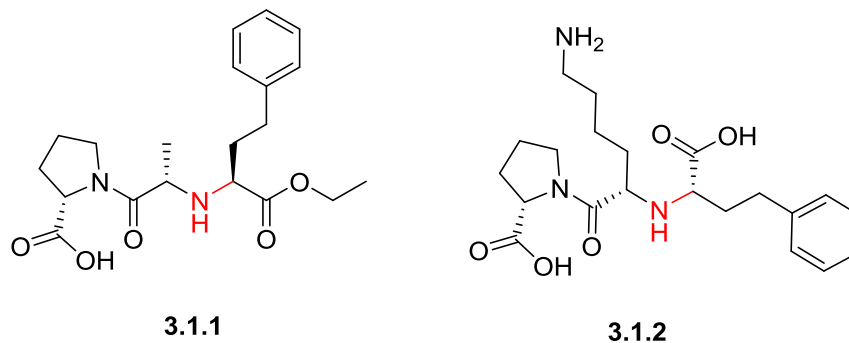


Рисунок 30 Эналаприл (3.1.1) и лизиноприл (3.1.2)

Описано несколько примеров использования восстановительного аминирования в синтезе эналаприла и лизиноприла. Вивратт (Wyvrat) и др. [168] осуществили реакцию L-аланил-L-пролина **3.1.a** с кетоном **3.1.b**. В качестве восстановителя использовали цианоборгидрид натрия или водород (Схема 79).

При использовании водорода в качестве восстановителя достигнута большая диастереоселективность, но меньший выход. После перекристаллизации с малеиновой кислотой суммарный выход сравнялся. Восстановление цианоборгидридом осуществляли на 14,5 г рацемического продукта, а водородом – на 2,9 г. ЭРМ этих методик без учета

перекристаллизации составили 11,6% и 12,4%. ЭРМ для процесса перекристаллизации равна 44,2%.

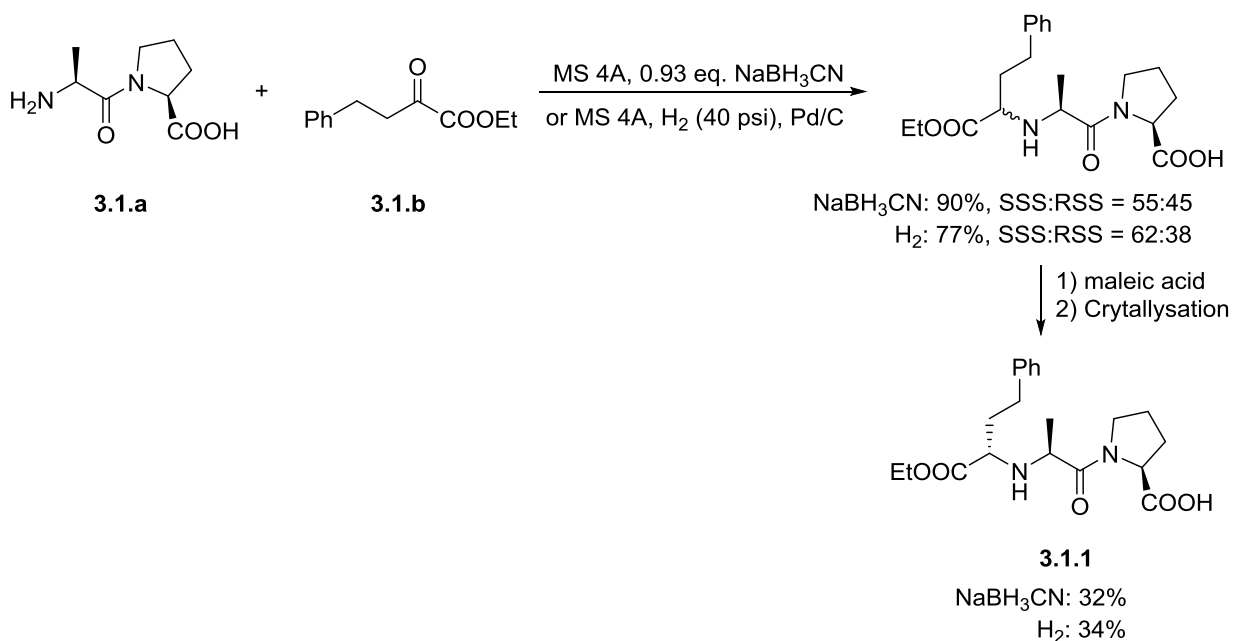


Схема 79 Синтез эналаприла по Вивратту

Ву и др. (Wu) осуществили первый синтез лизиноприла с использованием восстановительного аминирования [169], очень похожий на описанный выше синтез эналаприла (Схема 80). Так как в структуре лизина есть еще одна аминогруппа, необходимо введение защиты. В качестве восстановителя для осуществления восстановительного аминирования использовали цианоборгидрид натрия, выход составил 87% (2,75 г, ЭРМ 24,7%), но получена эквимольная смесь диастереомеров, которую затем делили хроматографически с выходом 25%. ЭРМ реакции с учетом разделения диастереомеров составила 6,2%.

Позже Блэклок (Blacklock) и др. показали, что удовлетворительная диастереоселективность синтеза эналаприла (87:13) может быть достигнута при использовании водорода на никеле Ренея в качестве восстановителя [170]. Гидрирование осуществили при 40 psi водорода на 19,2 г продукта в форме малеата (Схема 79), что соответствует выходу 78%. ЭРМ реакции с учетом разделения диастереомеров составила 41,8%.

Подход Блэклока и др. был применен и к синтезу лизиноприла **3.1.2**. Они осуществили восстановительное аминирование кетона **3.1.b** лизинпролином с трифторацетамидной защитой на аминогруппе. Выход реакции составил 87%, соотношением диастереомеров 95:5. Гидролиз продуктов этой реакции и хроматографическое обогащение привело к лизиноприлу с выходом 89%. Реакция проведена на 13 - 40 г продукта, ЭРМ равна 39,6%.

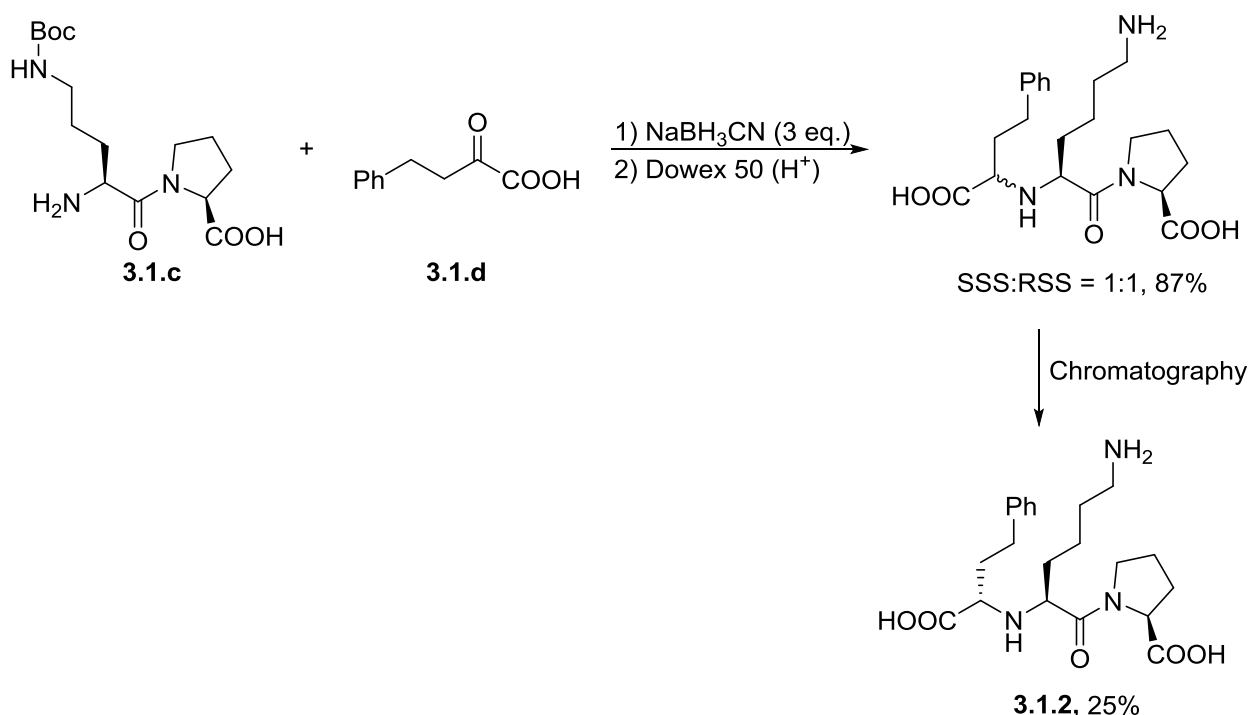


Схема 80 Синтез лизиноприла по Ву

Применяя методы комбинаторной химии, Хаффмен (Huffman) и др. смогли еще повысить диастереомерный избыток в реакции синтеза эналаприла до 17:1 [171]. В качестве восстановителя они использовали водород, катализатором гидрирования также служил никель Ренея, в реакционную смесь были добавлены эквимольные количества фторида калия (Схема 81). Реакция проведена на 10 г продукта с ЭРМ 34,4%.

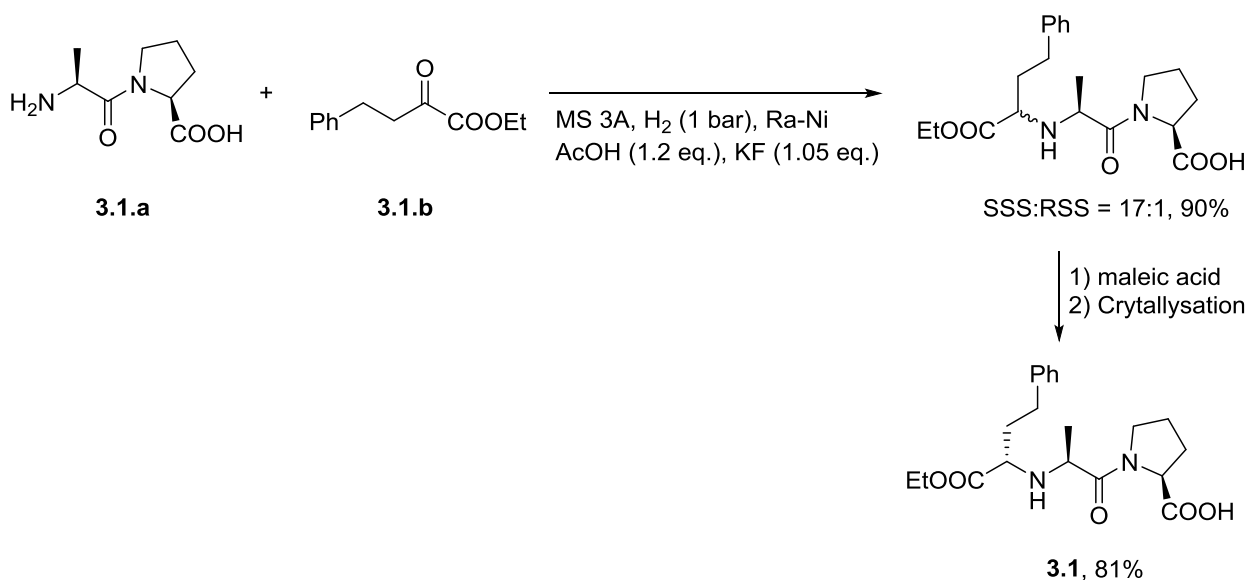


Схема 81 Синтез эналаприла по Хаффмену

Ивасаки (Iwasaki) и др. смогли достигнуть заметную диастереоселективность синтеза эналаприла и лизиноприла при использовании катехолборана в качестве восстановителя. Для этого необходимо увеличение стерической нагрузки аминокислотного фрагмента (третбутиловый эфир пролина **3.1.e**, **3.1.f**) и использование более мягкого восстановителя,

такого как катехолборан [172] (Схема 82). Затем авторы гидролизовали сложноэфирные группы с получением эналаприлата **3.1.i**, активного метаболита эналаприла, и лизиноприла **3.1.2**. К сожалению, загрузки и описание методики не приведены.

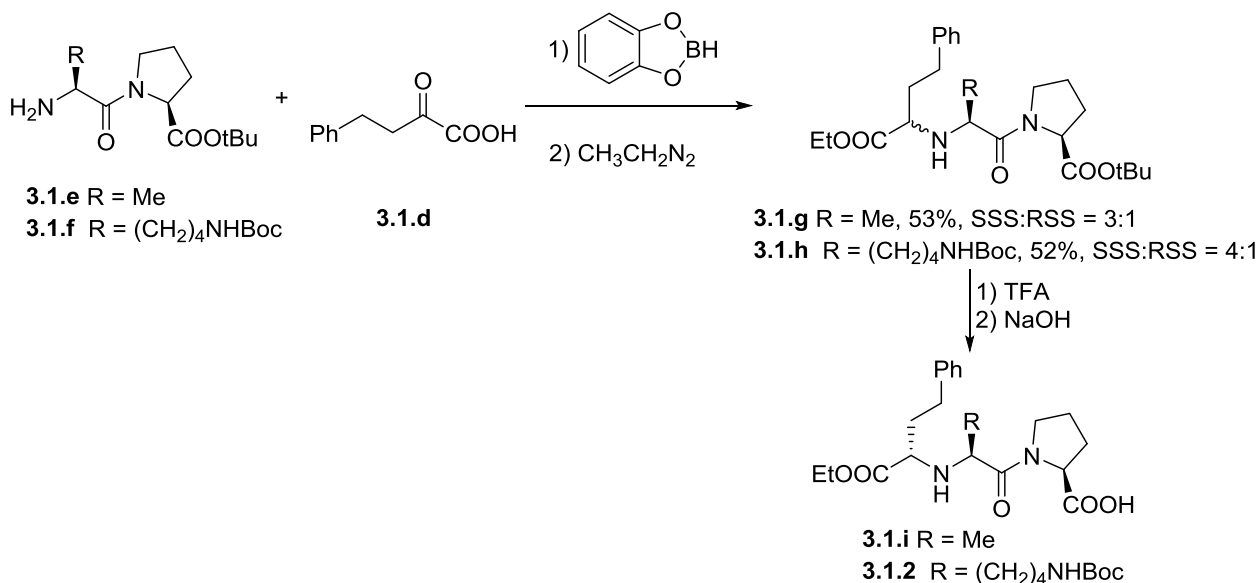
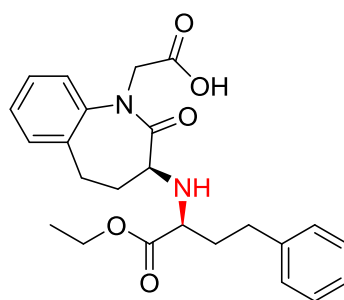


Схема 82 Синтез эналаприлата по Ивасаки

4.3.2. Беназеприл

Беназеприл (Benazepril) является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, является мощным вазоконстриктором. В организме он, как и эналаприл, гидролизуется до дикислоты, беназеприлата, которая превосходит по активности описанные ранее эналаприлат и лизиноприл [61].



3.2

Рисунок 31 Беназеприл

Описаны разные подходы к синтезу беназеприла. Путь синтеза, включающий восстановительное аминирование, был описан и запатентован Воттхи (Watthey) и др. [173–176] (Схема 83).

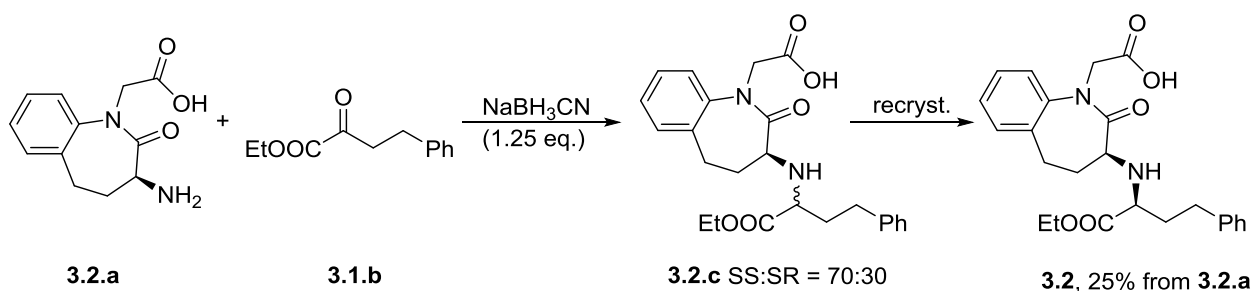
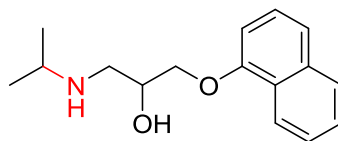


Схема 83 Синтез беназеприла по Воттхи

Для осуществления восстановительного аминирования они использовали цианоборгидрид натрия, в результате была получена смесь диастереомеров с преобладанием целевого (70:30). Перекристаллизациями удалось выделить S,S-изомер **3.2** с выходом 25%. Реакция проведена на 5,8 г, ЭРМ равна 12,1%.

4.3.3. Пропранолол

Пропранолол (Propranolol) (Рисунок 32) является неселективным бета-адреноблокатором. Он может блокировать бета-адренорецепторы, а также является антагонистом 5-НТ_{1A}-рецепторов. Его применяют при гипертензии и повышенном кровяном давлении [61].



3.3

Рисунок 32 Пропранолол

Как видно из структуры, у пропранолола возможно существование двух энантиомеров. S-изомер обладает на два порядка более высокой активностью, поэтому значительная часть работ направлена именно на синтез нужного энантиомера. Восстановительное аминирование в данном случае не является ключевой стадией, а используется для модификации аминогруппы.

В подавляющем большинстве случаев вначале выделяют энантиомерно чистый амин **3.3.a**, а затем проводят его реакцию с ацетоном в присутствии восстановителя, как правило, боргидрида натрия (Схема 84).

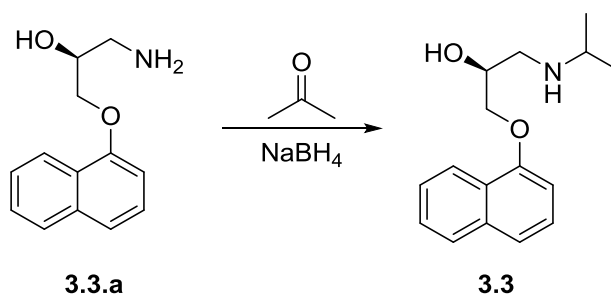


Схема 84 Общий подход к синтезу пропранолола

Подробные параметры методик синтеза пропранолола указаны ниже (Таблица 2).

Таблица 2 Методики синтеза пропранолола

Количество эквивалентов боргидрида натрия	Выход	ЭРМ	Масса продукта	Ссылка
- ¹	71%	-	-	[177]
5 (NaBD ₄)	51%	19,1%	0,2 г	[178]
1	77%	35,4%	0,1 г	[178]
2	90%	61,9%	1,2 г	[179]
2,6	85-90%	35,3%	0,5 г	[180]
1,6	68%	45,7%	0,4 г	[181]

Также такой синтез упомянут в работе Ванг (Wang) и др. [182], однако в ней не приведен даже выход.

Другой восстановитель, часто применяемый в данном превращении – это водород на палладии или платине. Часто восстановление водородом проводят *one-pot* вместе со стадией получения свободной аминогруппы (восстановление из других азот-содержащих соединений или удаление защитной группы с азота или кислорода).

В работе Ларроу (Larrow) [183] восстановительное аминирование было сопряжено с восстановлением азидной группы до amino (Схема 85).

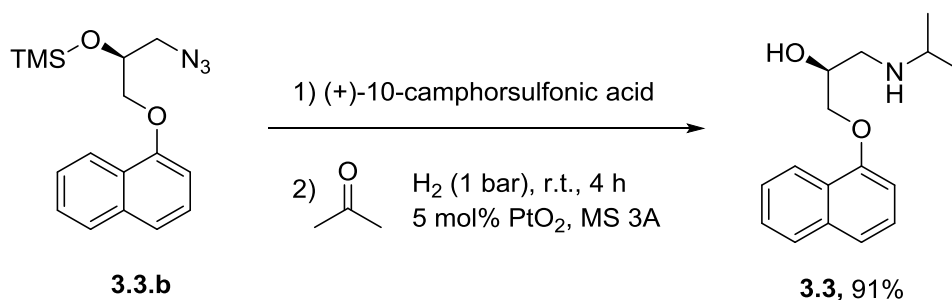


Схема 85 Синтез пропранолола по Ларроу

Реакция прошла с выходом 91%, ЭРМ равна 31,1%, реакция проведена на 300 мг продукта.

Памис (Pàmies) [184] провел аналогичный синтез пропранолола. Отличие заключалось в том, что кислород был защищен ацетильной группой, для удаления которой использовали гидроксид лития. В остальном методика аналогична подходу Ларроу:

¹ «-» означает, что из приведенной в работе информации невозможно извлечь указанные параметры.

использовали 5% PtO₂ в качестве катализатора и 1 атмосферу водорода. Процесс проведен с выходом 98% на 253 мг продукта, ЭРМ равна 28,7%.

Бартоли (Bartoli) и др. [185] осуществили синтез пропранолола из Вос-защищенного амина **3.3.с**. Условия проведения реакции аналогичны описанным выше, ЭРМ реакции равна 32,3% (249 мг продукта).

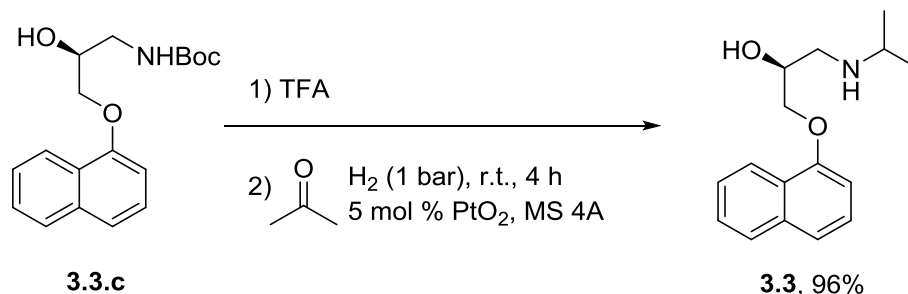


Схема 86 Синтез пропранолола по Бартоли

Уайт (White) [186] осуществил синтез пропранолола из нитроспирта **3.3.d** (Схема 87).

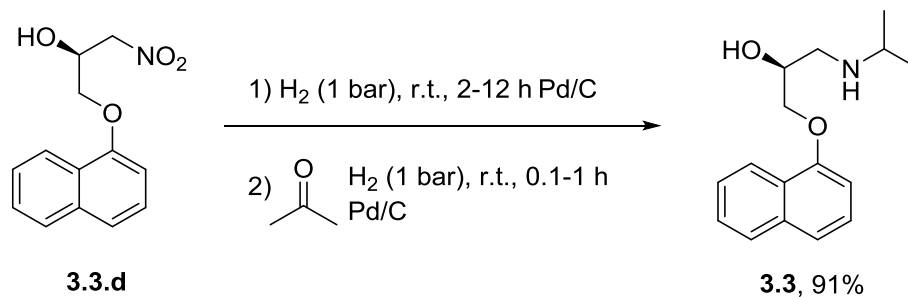


Схема 87 Синтез пропранолола по Уайту

Здесь в качестве катализатора использовали палладий на угле, реакция проведена с выходом 91%. К сожалению, подробная методика не приведена.

4.3.4. Верапамил

Верапамил (Verapamil) (Рисунок 33) – это антиангинальное и антиаритмическое средство из группы блокаторов медленных кальциевых каналов. Его относят к антиаритмическим препаратам, в терапевтических дозах замедляет и ослабляет сердечные сокращения [61].

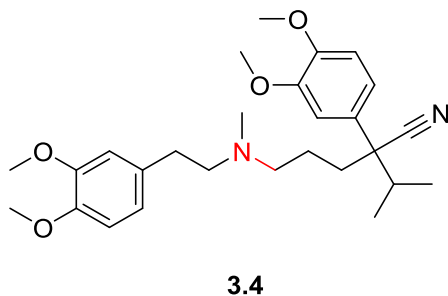


Рисунок 33 Верапамил

Синтез верапамила, включающий восстановительное аминирование, обычно представляет собой конденсацию амина **3.4.a** и альдегида **3.4.b** в восстановительных условиях (Схема 88).

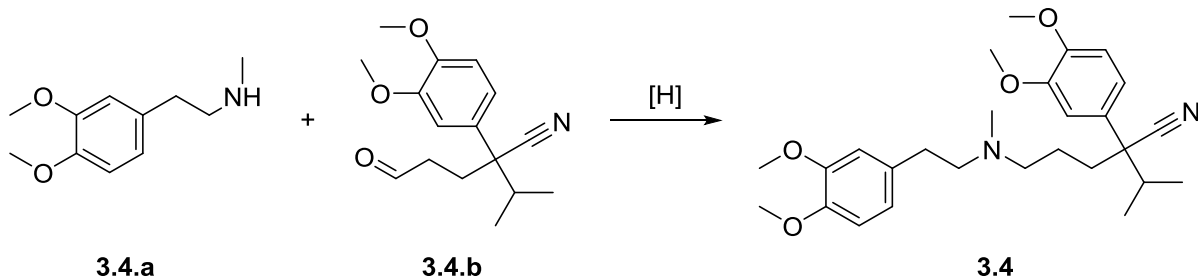


Схема 88 Синтез верапамила

Первый пример такого процесса описан в работе Рампе (Rampe) [187]. Авторы данной работы проводили синтез дейтерированных аналогов верапамила. В качестве восстановителя использовали водород (1 атм) в присутствии Pd/C (5 мольн. %). Реакция проведена с выходом 88 – 94%. Процесс проведен на 3,2 г продукта, ЭРМ равна 60,1%.

Мермериан (Mermerian) и др. [188] предложили аналогичный синтеза верапамила, в котором вместо альдегида **3.4.b** использовали его ацеталь с этиленгликолем, который гидролизовали до свободного альдегида и проводили его восстановительное аминирование в присутствии триацетоксиборгидрида натрия. Выход составил 71%, остальные данные не указаны.

Ву и Хартвиг (Wu, Hartwig) [189] также проводили восстановительное аминирование ацетального производного альдегида **3.4.b**. В качестве восстановителя и, одновременно, удаляющего ацеталь агента использовали муравьиную кислоту (31 экв) в присутствии 10 мольн.% палладия на угле. Восстановительное аминирование проведено с выходом 83%, ЭРМ равна 51,7%, реакция проведена на 33 мг продукта.

Оливейра (Oliveira) и др. [190] предложил способ синтеза верапамила, в котором проводили восстановительное аминирование полуацетала, получаемого гидролизом ацетала **3.4.c**. В результате с выходом 55% был получен амин **3.4.d**, который в три стадии преобразовали в верапамил (Схема 89). ЭРМ реакции восстановительного аминирования составила 13,8%, реакция проведена на 1,7 г амина **3.4.d**.

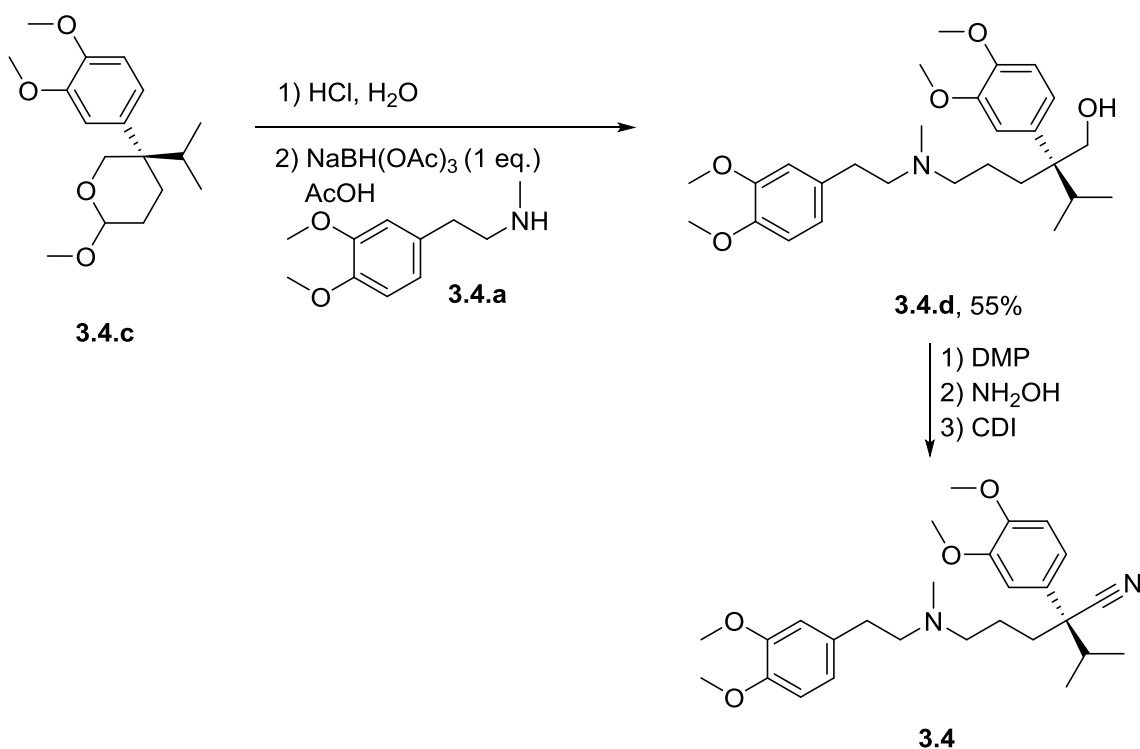


Схема 89 Синтез верапамила по Оливейре

4.3.5. Небиволол

Небиволол (nebivolol) (Рисунок 34) – это кардиоселективный β -адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами. Его широко применяют для лечения гипертензии [191] [61].

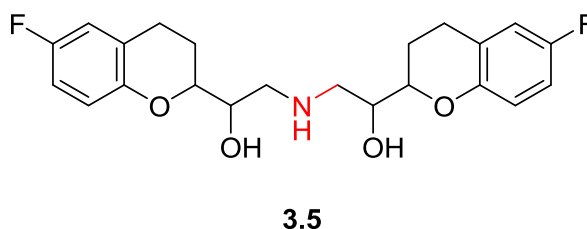


Рисунок 34 Небиволол

В структуре небиволола есть 4 асимметрических центра. На рынок выпускают рацемат, представляющий собой смесь D- и L- небиволола, то есть (S,R,R,R)-небиволола и (R,S,S,S)-небиволола. D-изомер обладает более выраженным β_1 -адреноблокаторным действием, а L-изомер – сосудорасширяющим действием.

Единственная на данный момент работа, в которой описано использование восстановительного аминирования для синтеза небиволола, посвящена получению (S,R,R,R)-изомера. Йоханнес (Johannes) и др. вначале синтезировали хиральные молекулы 3.5.a и 3.5.b, а затем провели их конденсацию в присутствии триацетоксиборгидрида натрия. Удаление силильных защитных групп привело к получению небиволола 3.5.

Восстановительное аминирование (без учета десилилирования) проведено с выходом 91% на 16 мг продукта, ЭРМ равна 55,2%.

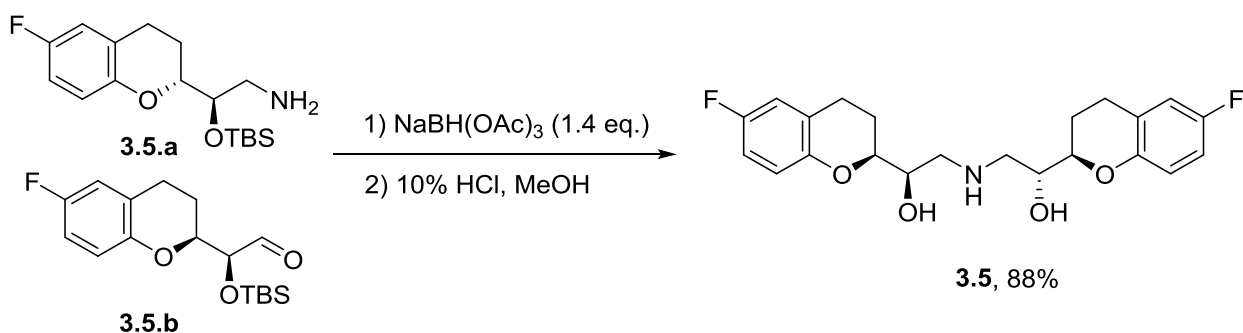


Схема 90 Синтез небиволола по Йоханнесу

4.4. Противораковые лекарства

4.4.1. Лапатиниб

Лапатиниб (lapatinib) (Рисунок 35) – это достаточно популярное противоопухолевое средство. По механизму действия он является обратимым ингибитором тирозинкиназы. Его широко применяют для лечения рака молочной железы.

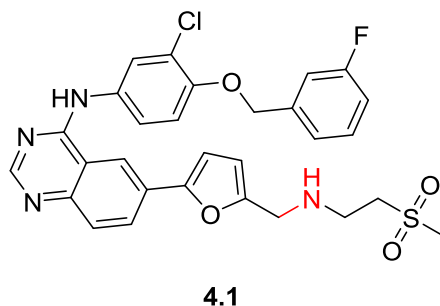


Рисунок 35 Лапатиниб

Впервые лапатиниб был разработан в компании «СмитКляйн» (SmithKline) [192]. Восстановительное аминирование использовали для создания C-N связи, показанной на рисунке выше в результате реакции амина 4.1.a и фуранового альдегида 4.1.b (Схема 91). В первоначальном патенте в качестве восстановителя использовали триацетоксиборгидрид натрия. Конкретные параметры методики (загрузки и др.) не приведены.

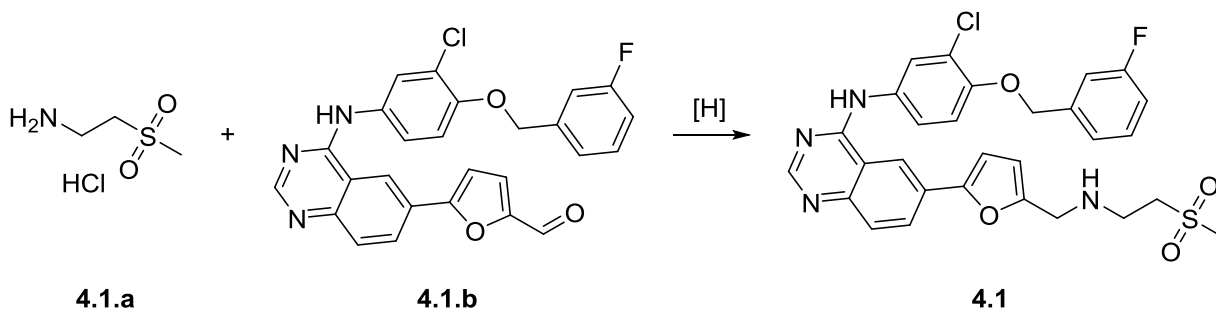


Схема 91 Синтез лапатиниба «СмитКляйн»

В следующем патенте «СмитКляйн» [193] описано использование боргидрида натрия для проведения восстановительного аминирования, показанного выше. В данной работе описан синтез 10 г лапатиниба **4.1** с выходом 70% при использовании 2,6 эквивалентов NaBH_4 . ЭРМ для этого процесса составила 21,3%. Позже этот процесс был описан в патенте «Новартис» (Novartis) [194].

Там же описано получение продукта **4.1** в форме дитозилата из соли альдегида **4.1.b** с п-толуолсульфоновой кислотой и гидрохлорида амина **4.1.a** в присутствии триацетоксиборгидрида натрия, уксусной кислоты и ДИПЭА. Использовали 1,9 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия, и с выходом 88% получили 1264 г целевого продукта. ЭРМ процесса составила 55,6%. Та же самая методика описана в патентах «ГлаксоСмитКляйн» и [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [202], [203] и статьях [204], [205]. Полностью аналогичная методика описана в патентах «Гетеро Рисеч Фаундэйшн» (Hetero Research Foundation) [206], «Зентива» (Zentiva) [207].

В «Апотекс Фармакем Инк.» (Apotex Pharmachem Inc) предложен процесс, в котором в качестве восстановителя в реакции, показанной выше (Схема 91), использовали водород на палладиевом катализаторе. В результате с выходом 93% был получен продукт **4.1** в форме тозилата. ЭРМ равна 85,4%. Максимально реакция была проведена на 23,7 г продукта в форме тозилата [208].

В «Натко Фарма» (Natco Pharma) была предложена методика синтеза лапатимиба с промежуточным выделением основания Шиффа **4.1.c** (Схема 92) [209], [210], [211].

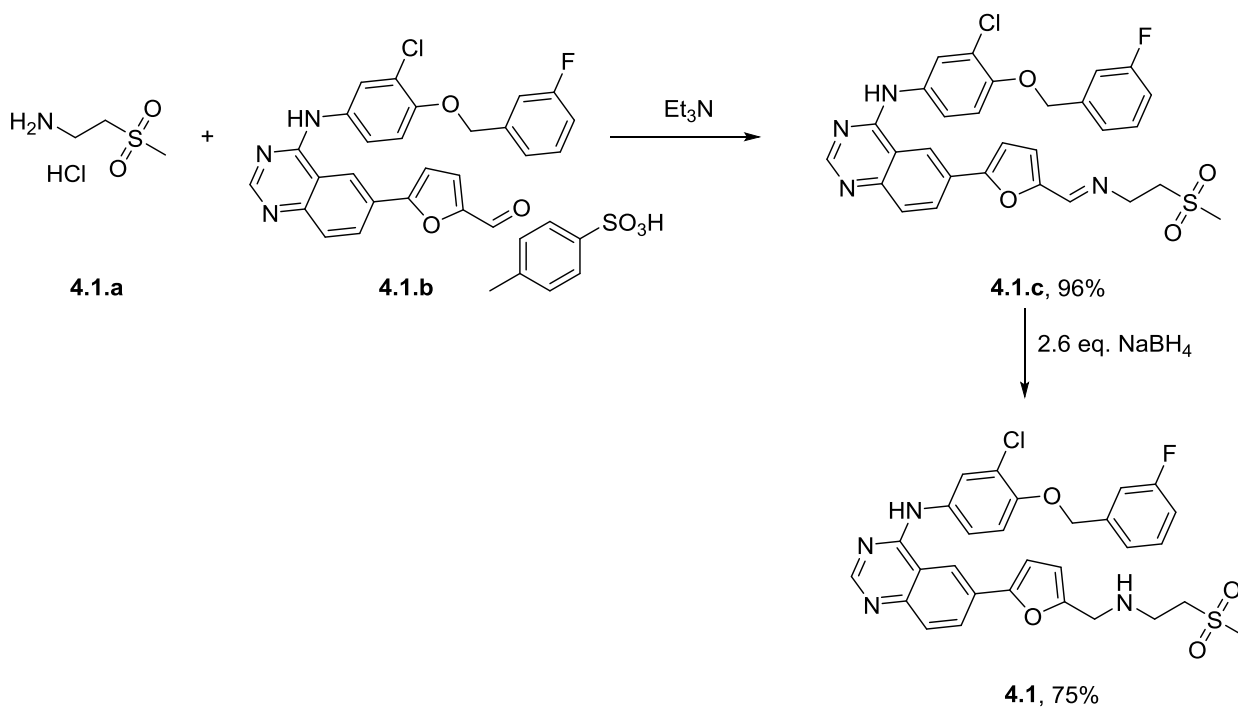


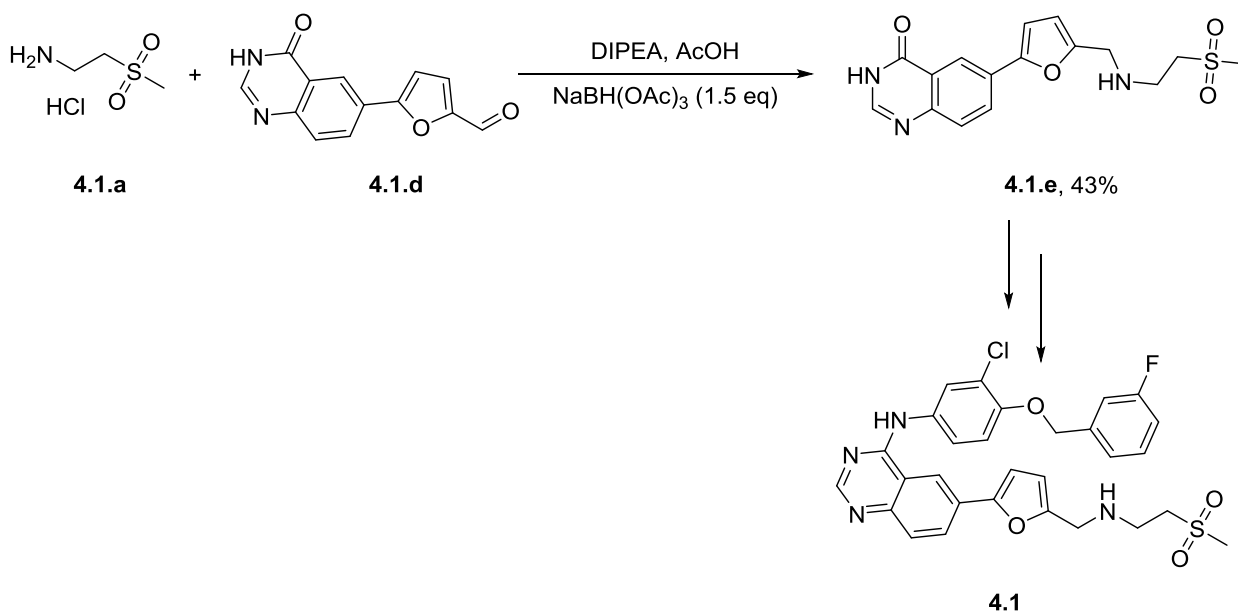
Схема 92 Синтез лапатимиба «Натко Фарма»

Процесс «Натко Фарма» проведен с совокупным выходом 72%, ЭРМ 41,2%, получено 30 г продукта. Аналогичный процесс предложен в патенте компании «Фресениус Каби Онколоджи Лтд» (Fresenius Kabi Oncology Ltd) [212].

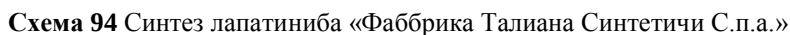
В патенте «Тева Фармасьютикал» (Teva Pharmaceutical) [213] предложена методика получения лапатиниба, аналогичная процессу «СмитКляйн» (Схема 91), но в качестве восстановителя использовали 2,5 эквивалента цианоборгидрида натрия. Выход, к сожалению, не указан. В том же патенте, в том числе, описана методика с использованием триацетоксиборгидрида натрия (2,5 эквивалента), однако выход с учетом стадий очистки составил 69%, ЭРМ равна 20,1% (получено 3,11 г продукта). Этот же подход был применен в работе [214].

В патенте «Сцинофарм Тайван Лтд» (Scinopharm Taiwan Ltd) [215] описано два подхода к синтезу лапатиниба, включающие восстановительное аминирование на разных этапах синтеза. Первый подход совпадает с процессом «СмитКляйн» (Схема 91). Реакция гидрохлорида альдегида **4.1.b** с гидрохлоридом амина **4.1.a** в присутствии ДИПЕА и триацетоксиборгидрида (2,3 эквивалента) позволяет получить лапатиниб в форме дитозилата с выходом 60% (43 г продукта) и ЭРМ 25,5%.

Альтернативно восстановительное аминирование может быть проведено с альдегидом **4.1.d**. В результате с выходом 43% был получен амин **4.1.e**, который в две стадии может быть превращен в лапатиниб **4.1**. Реакция проведена на 3 г продукта **4.1.e**, ЭРМ равна 9,3% (Схема 93).



В «Фаббрика Италиана Синтетичи С.п.а.» (Fabbrica Italiana Sintetici S.p.a.) предложен похожий процесс получения лапатиниба [216], [217], [218]. Отличие заключается в том, что для проведения реакции восстановительного аминирования вместо альдегида **4.1.d** используют его защищенное по гидроксильной группе производное **4.1.f**. (Схема 94).



4.4.2. Иматиниб

4.2

Впервые иматиниб был синтезирован в компании «Новартис» (Novartis) [219; 220]. Восстановительное аминирование было использовано для создания связи C-N, указанной на рисунке выше. Авторы осуществили восстановительное аминирование формилбензойной кислоты **4.2.a** в присутствии водорода на палладии на угле. В

результате с выходом 70% и ЭРМ 59,6% было получено 10,9 г кислоты **4.2.с**, которая в несколько стадий может быть превращена в иматиниб (Схема 95).

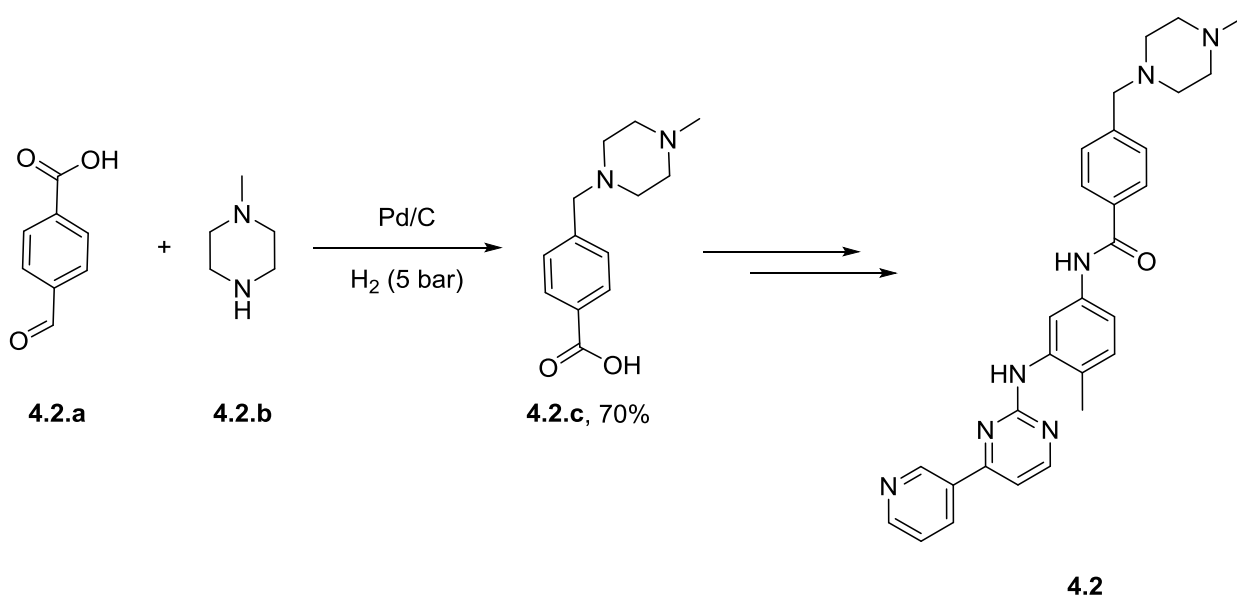


Схема 95 Синтез иматиниба «Новартис»

Позже было показано, что триацетоксиборгидрид натрия, получаемый *in situ* из боргидрида натрия и уксусной кислоты, является более эффективным восстановителем, чем водород. При этом достигается выход продукта **4.2.с** (или его метилового эфира, соответственно, получаемого из метилового эфира кислоты **4.2.а**) на уровне 90 – 99% [221]. В реакции использовали 2 эквивалента боргидрида натрия, ЭРМ равна 26,6% (61 г продукта в виде метилового эфира **4.2.с**). В работе [222] Николау (Nicolau) и др. также описывали применение триацетоксиборгидрида натрия в реакции восстановительного аминирования метилового эфира кислоты **4.1**. Они использовали 1,6 эквивалента восстановителя, и достигли выход 98% (1,6 г продукта, ЭРМ 42,4%).

4.4.3. Метотрексат

Метотрексат (Methotrexate) (Рисунок 37) – это противоопухолевое, цитостатическое и иммунодепрессивное средство. Он является антиметаболитом и антагонистом фолиевой кислоты. В отличие от аналогов, он не проявляет сильной гематологической токсичности, поэтому его применяют чаще других цитостатиков [61].

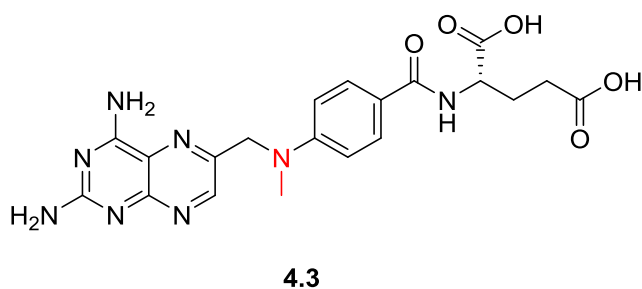


Рисунок 37 Метотрексат

Восстановительное аминирование применяли для синтеза метотрексата только один раз для получения CD₃-аналога метотрексата **4.3.b** в реакции вторичного амина **4.3.a** с CD₂O и NaBD₃CN (Схема 96) [223].

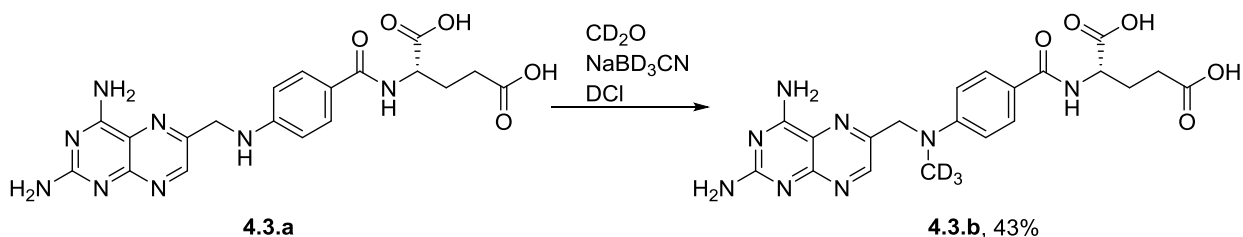


Схема 96 Синтез CD₃-метотрексата

Реакция проведена с выходом 43% на 1 г продукта с чистотой 60%. Дальнейшая очистка была проведена методом ВЭЖХ.

4.5. Антибиотики, противовирусные и противогрибковые лекарства

4.5.1. Маравирик

Маравирик (Maraviroc) представляет собой специфичный малообратимый агонист CCR5 корцепторов нового класса. Его применяют в антиретровирусной терапии для лечения вируса ВИЧ-1 [61] (Рисунок 38).

Восстановительное аминирование в синтезе маравирока использовали для сшивки триазол-содержащего амина **5.1.b** с альдегидом **5.1.a** (Схема 97).

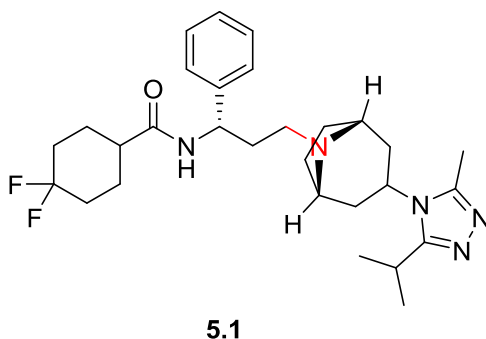


Рисунок 38 Маравирик

Первоначально маравирик был разработан в компании «Пфайзер» (Pfizer) и описан в статье [224]. Прайс (Price) и др. по отдельности синтезировали альдегид **5.1.a** с Вос-защищенной аминогруппой и триазолсодержащий амин **5.1.b** в форме тозилата. Их конденсация в присутствии триацетоксиборгидрида натрия привела к интермедиату **5.1.c** с 75% выходом. Другие параметры методики не приведены.

Впоследствии Хэйкок-Левандовски (Haycock-Lewandowski) и др. [225] провели оптимизацию пути синтеза на большие загрузки. Они предложили использовать Cbz-защищенный амин **5.1.a**, и выход восстановительного аминирования по их методике составил 80%. В реакции использовали 1,2 эквивалента триацетоксиборгидрида, реакция

проведена на 3,3 кг исходного амина. Продукт восстановительного аминирования в чистом виде не выделяли, поэтому рассчитать ЭРМ невозможно.

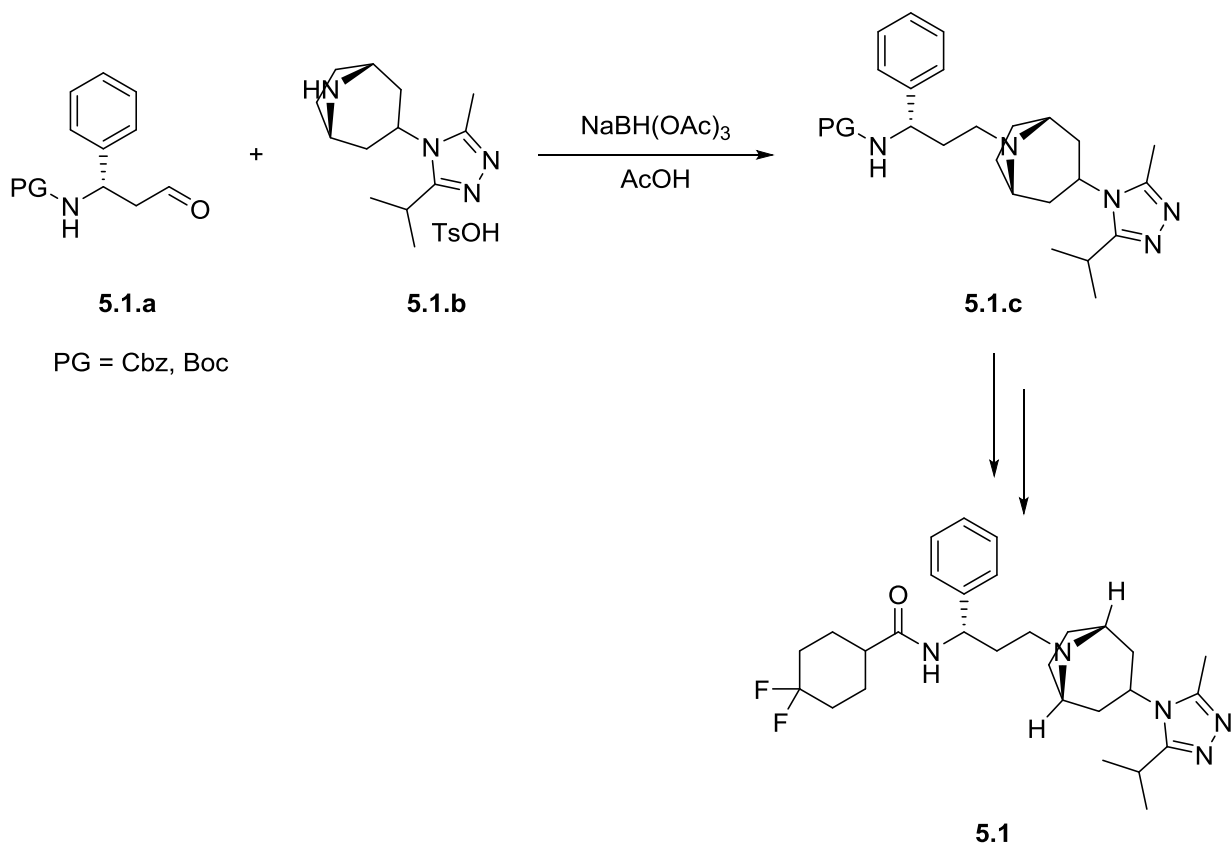


Схема 97 Использование реакции восстановительного аминирования в синтезе маравирока

Еще в двух работах описана несколько иная стратегия синтеза маравирока, в соответствии с которой восстановительное аминирование осуществляли на последней стадии для конденсации тозилата амина **5.1.b** и альдегида **5.1.d**. Лоу (Lou) и др. осуществили этот синтез на 15 мг продукта с выходом 88% при использовании 1,7 эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия. ЭРМ составила 48,4% [226]. Чжао (Zhao) и др. использовали 1,2 эквивалента восстановителя, и с выходом 78% получили маравирик [227]. В их случае конкретные загрузки не указаны (Схема 98).

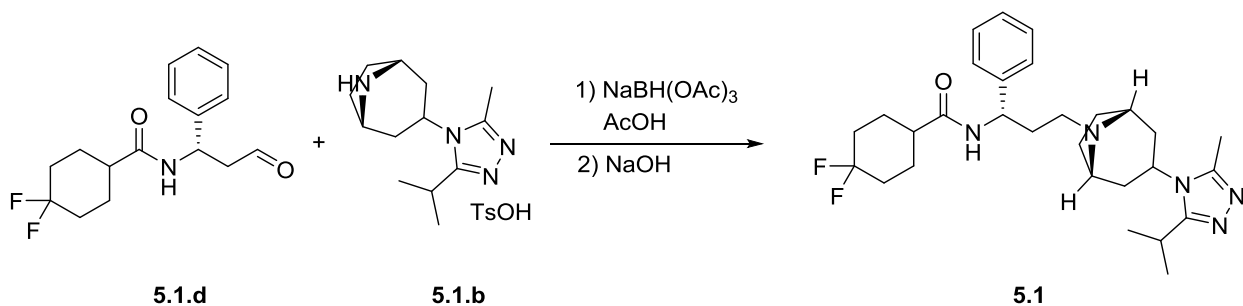


Схема 98 Синтез маравирока по Лоу и Чжао

4.5.2. Примахин

Примахин (Primaquine) (Рисунок 39) является противомалярийным средством из группы производных 8-аминохинолина. Его применяют для профилактики отдаленных рецидивов трех-, четырехдневной и тропической малярии, вызванной *Plasmodium vivax*. [61].

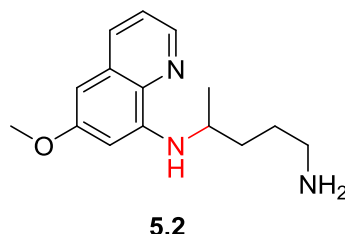


Рисунок 39 Примахин

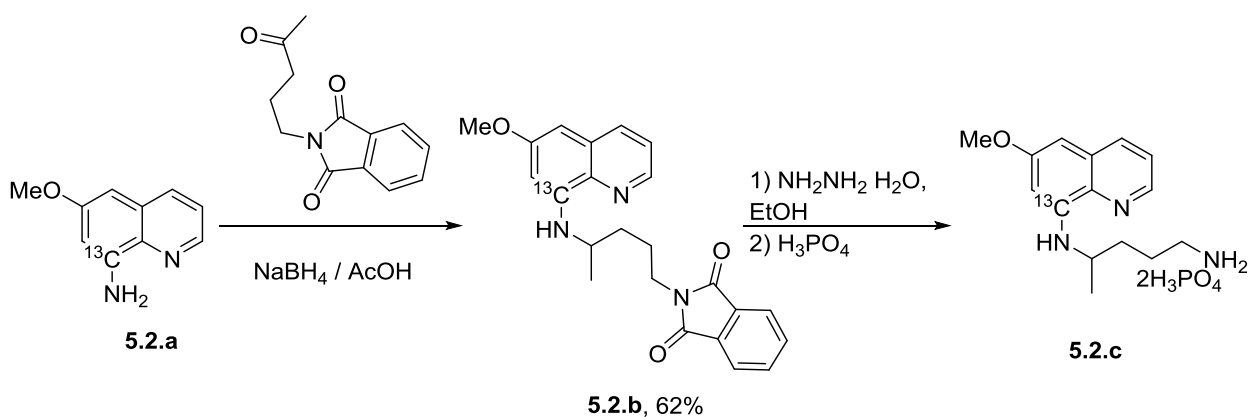


Схема 99 Синтез примахина

Единственный путь синтеза примахина, включавший восстановительное аминирование, был применен Херасом (Herath) и др. [228] для получения меченного ^{13}C препарата **5.2.с**. В качестве восстановителя использовали боргидрид натрия, получив 3,6 г продукта в форме дифосфата. Использованное количество боргидрида натрия не указано (Схема 99).

4.5.3. Осельтамивир

Осельтамивир (Oseltamivir) (Рисунок 40) является популярным противовирусным препаратом, применяемым для лечения гриппа. Он является ингибитором нейраминидаз вирусов гриппа А и В.

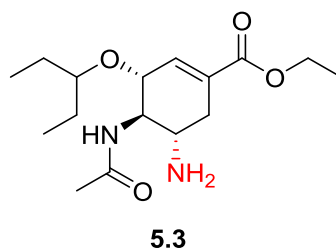


Рисунок 40 Осельтамивир

Существуют разные подходы к синтезу осельтамивира. Восстановительное аминирование обычно используют для создания одной из аминогрупп (Рисунок 40) из кетогруппы на ее в результате реакции с гидроксиламином с последующим восстановлением. Впервые этот подход был использован Вернером (Werner) и др. [229] (Схема 100).

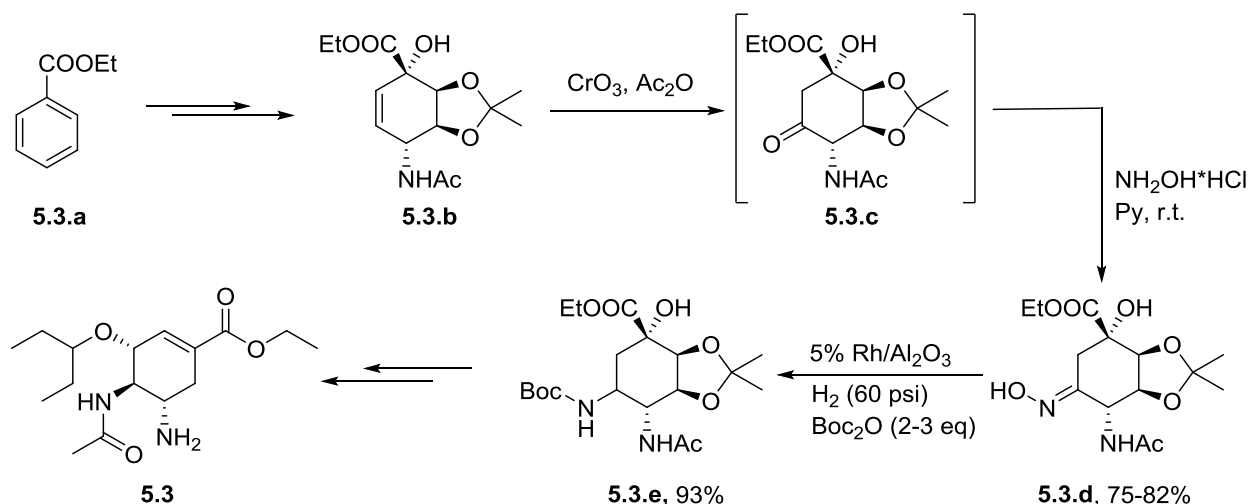


Схема 100 Синтез осельтамивира по Вернеру

Вернер и др. в несколько стадий синтезировали соединение **5.3.b** из этилового эфира бензойной кислоты, затем провели его окисление с промежуточным получением кетона **5.3.c**, который затем сразу же ввели в реакцию с гидроксиламином, получив аддукт **5.3.d** с выходом 75-82%. Его восстановление водородом в присутствии Boc_2O привело к интермедиату **5.3.e**, который далее был в несколько стадий превращен в осельтамивир. Интермедиат **5.3.e** был получен из **5.3.b** с совокупным выходом 76%, ЭРМ 4,4% (получено 87 мг **5.3.e**).

Вичиенукул (Wichienukul) и др. предложили другую схему синтеза осельтамивира [230] (Схема 101). Они проводили восстановительное аминирование кетона, получаемого окислением спирта **5.3.f**. Оксим **5.3.g** восстанавливали боргидридом натрия в присутствии MoO_3 . В результате с совокупным выходом 66% был получен амин **5.3.h** (450 мг, ЭРМ 2,2%). В дальнейшем в несколько стадий **5.3.h** может быть превращен в осельтамивир **5.3**. Того же подхода придерживались Чуаноппарат (Chuanopparat) и др. [231]

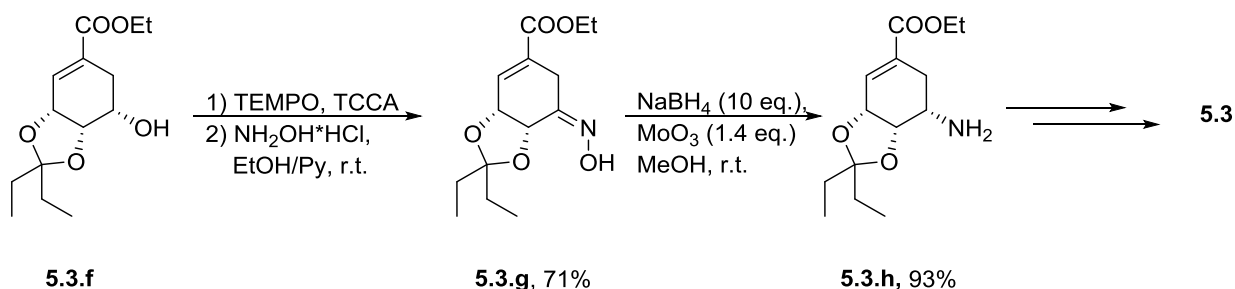
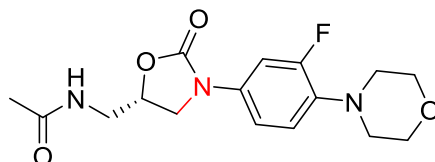


Схема 101 Синтез осельтамивира по Вичиенукулу

4.5.4. Линезолид

Линезолид (Linezolid) – это синтетический антимикробный агент класса оксазолидинонов. Он проявляет активность против таких микроорганизмов, как стафилококки, стрептококки, энтерококки, грам-положительные анаэробные кокки и грам-положительные палочки, например *Corynebacterium spp.* и *Listeria monocytogenes* [61].



5.4

Рисунок 41 Линезолид

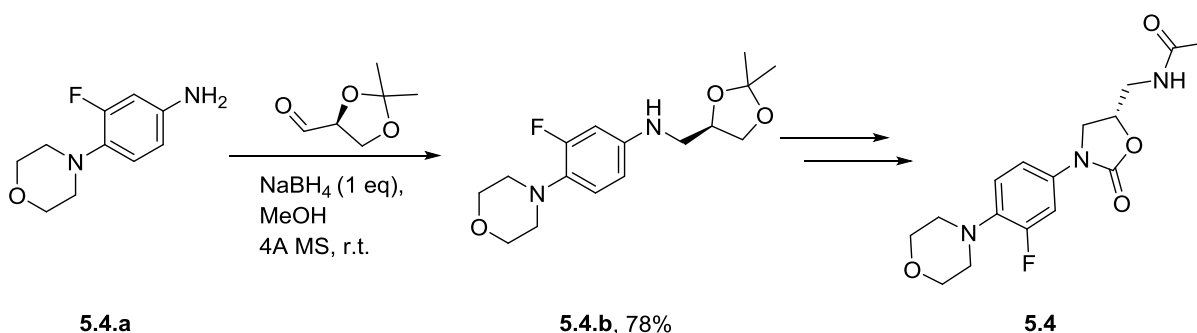
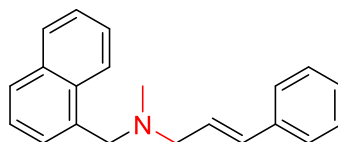


Схема 102 Синтез линезолида

Сюй (Ху) и др. предложили способ синтеза линезолида [232], в котором восстановительное аминирование использовали на начальных стадиях синтеза для алкилирования амина **5.4.a**. В результате с выходом 78% был получен интермедиат **5.4.b** (6,74 г, ЭРМ 37,0%), который затем в несколько стадий был превращен в линезолид.

4.5.5. Нафтифин

Нафтифин (Naftifine) – это противогрибковое средство для местного применения. Эффект достигается за счет ингибирования сквален-2,3-эпоксидазы, что приводит к прекращению синтеза эргостерола грибами [61].



5.5

Рисунок 42 Нафтифин

Впервые восстановительное аминирование было использовано для синтеза нафтифина в работе Лейбнера (Loibner) и др. [233]. Авторы использовали NaH_2PO_3 в качестве

восстановителя в реакции метилирования амина **5.5.a** (Схема 103). В результате был получен нафтифин с выходом 95%.

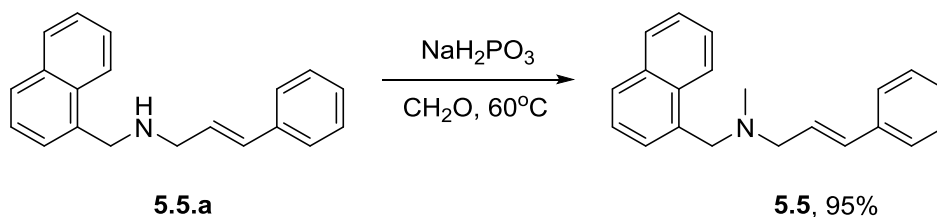


Схема 103 Синтез нафтифина по Лейбнеру

Штуц (Stuetz) и др. осуществили синтез нафтифина с помощью двух последовательных восстановительных аминирований [234] (Схема 104).

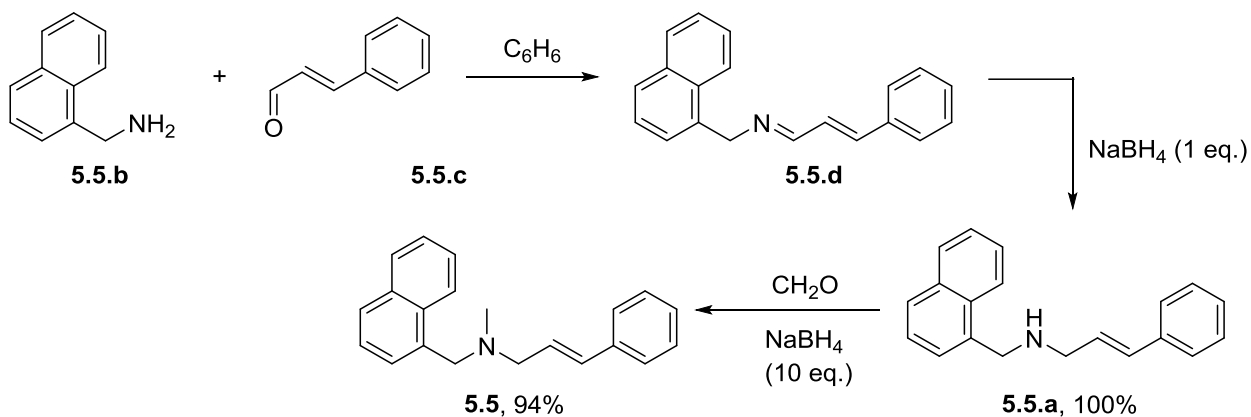
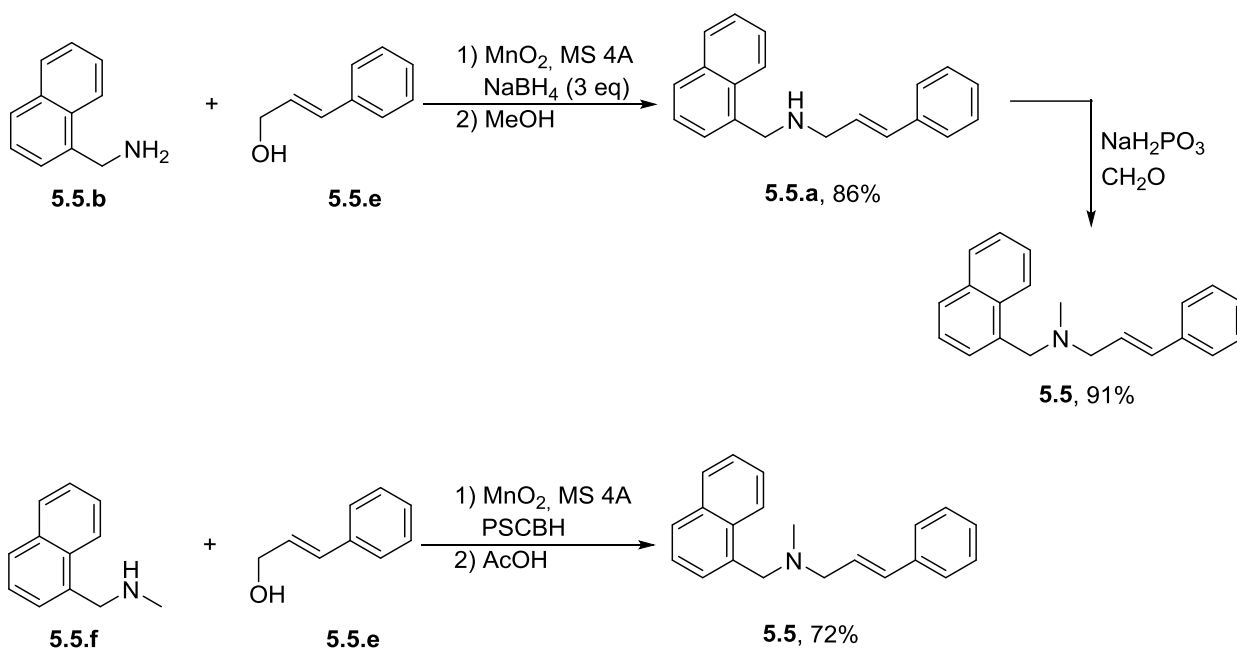


Схема 104 Синтез нафтифина по Штуцу

Первое восстановительное аминирование проведено с количественным выходом (ЭРМ 87,5%, 5,5 г продукта **5.5.a**), второе – с почти количественным (ЭРМ 28,9%, 5,7 г продукта **5.5**).

Канно (Kanno) и др. предложили еще один вариант синтеза нафтифина [235] (Схема 105). Они разработали способ *one-pot* окисления аллилового спирта и восстановительного аминирования, позволяющий с выходом 86% и ЭРМ 16,3% получить 234 мг интермедиата **5.5.a**. Дальнейшее метилирование было проведено по методике Лейбнера (Схема 103). Альтернативно можно проводить разработанное окисление-восстановительное аминирование с использованием амина **5.5.f**, правда, для достижения хороших выходов недостаточно обычного боргидрида натрия, а требуется иммобилизованный на полимере цианоборгидрид натрия (Схема 105).



PSCBH = Polymer supported cyanoborohydride

Схема 105 Синтез нафтифина по Канно

4.5.6. Диэтилкарбамазин

Диэтилкарбамазин (Diethylcarbamazine) является антигельминтным препаратом, используемым для терапии лимфатического филяриатоза, вызываемого *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi* (Рисунок 43) [61].

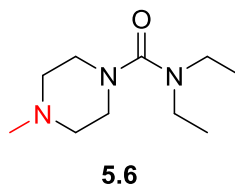


Рисунок 43 Диэтилкарбамазин

Кушнер (Kushner) и др. провели один из первых синтезов диэтилкарбамазина 5.6, в котором восстановительное аминирование использовали для метилирования пиперазинового кольца (Схема 106). Реакция проведена на 576 г вещества с ЭРМ 41,9% [236].

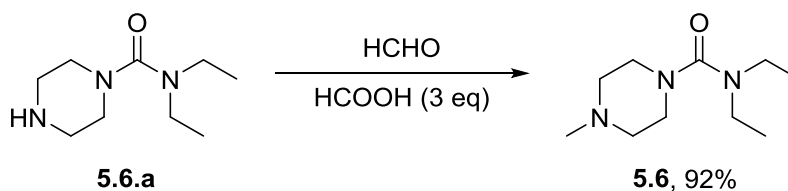
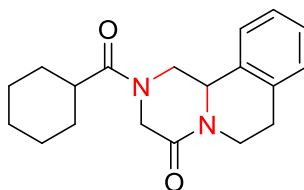


Схема 106 Синтез диэтилкарбамина по Кушнеру

4.5.7. Празиквантел

Празиквантел (Praziquantel) (Рисунок 44) также является противогельминтным средством, применяемым при трематодозах и цестодозах – заболеваниях, вызываемых соответственно дигенетическими сосальщиками и взрослыми ленточными червями [61].



5.7

Рисунок 44 Празиквантел

Празиквантел выпускают в форме рацемической смеси, однако, активность в основном проявляет только R-изомер [237]. Асимметрическому синтезу празиквантела посвящена работа Росзковского (Roszkowski) и др. [238]. Авторы синтезировали имин **5.7.b** и провели его восстановление в условиях реакции Нойори (Схема 107). В результате с выходом 52% и энантиомерным избытком 86% получен амин **5.7.c**, который далее может быть превращен в R-празиквантел. ЭРМ реакции равна 13,4%, получено 454 мг продукта.

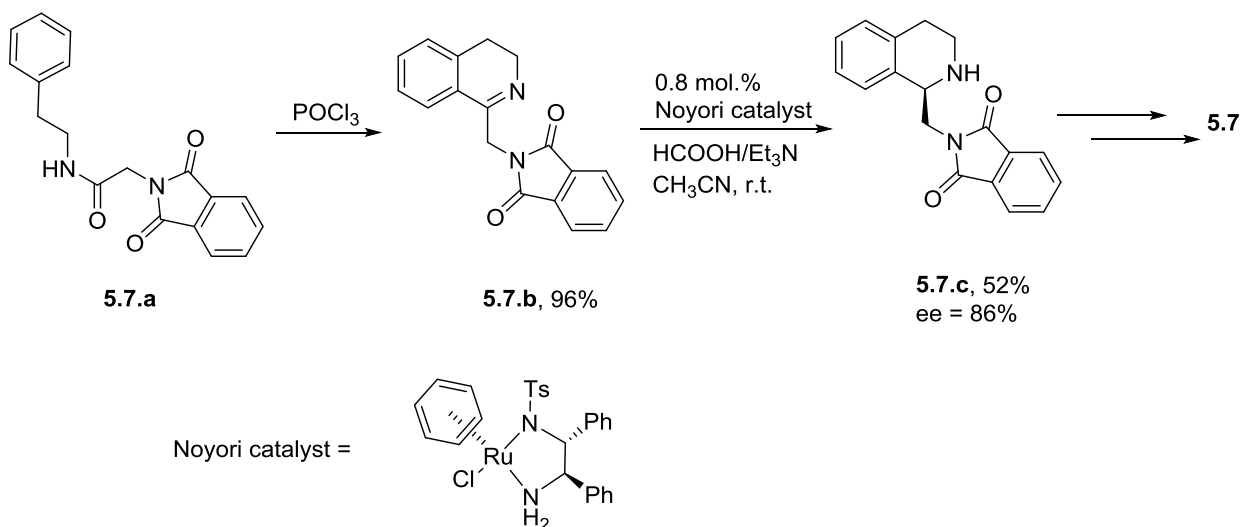
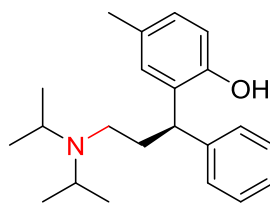


Схема 107 Синтез празиквантела

4.6. Лекарства, воздействующие на моче-половую систему

4.6.1. Толтеродин

Толтеродин (Tolterodine) (Рисунок 45) – это конкурентный антагонист м-холинорецепторов мочевого пузыря и слюнных желез. Его применяют в качестве спазмолитика, а также при частых императивных позывах к мочеиспусканию и недержании [61; 239].



6.1

Рисунок 45 Толтеродин

Восстановительное аминирование в разных вариантах используют для введения диизопропильной группы в молекулу толтеродина на последней или на одной из последних стадий синтеза. Впервые этот подход был предложен в патенте «Фармация энд Апджон Компани» (Pharmacia & Upjohn Company) [240] (Схема 108). Авторы синтезировали полуацеталь **6.1.d** из коричной кислоты и п-крезола, после чего провели его восстановительное аминирование диизопропиламином в присутствии палладиевого катализатора. Дальнейшее разделение энантиомеров перекристаллизацией с винной кислотой дало R-толтеродин. К сожалению, выходы нигде не приведены. Реакции проводили на 100-граммовые загрузки.

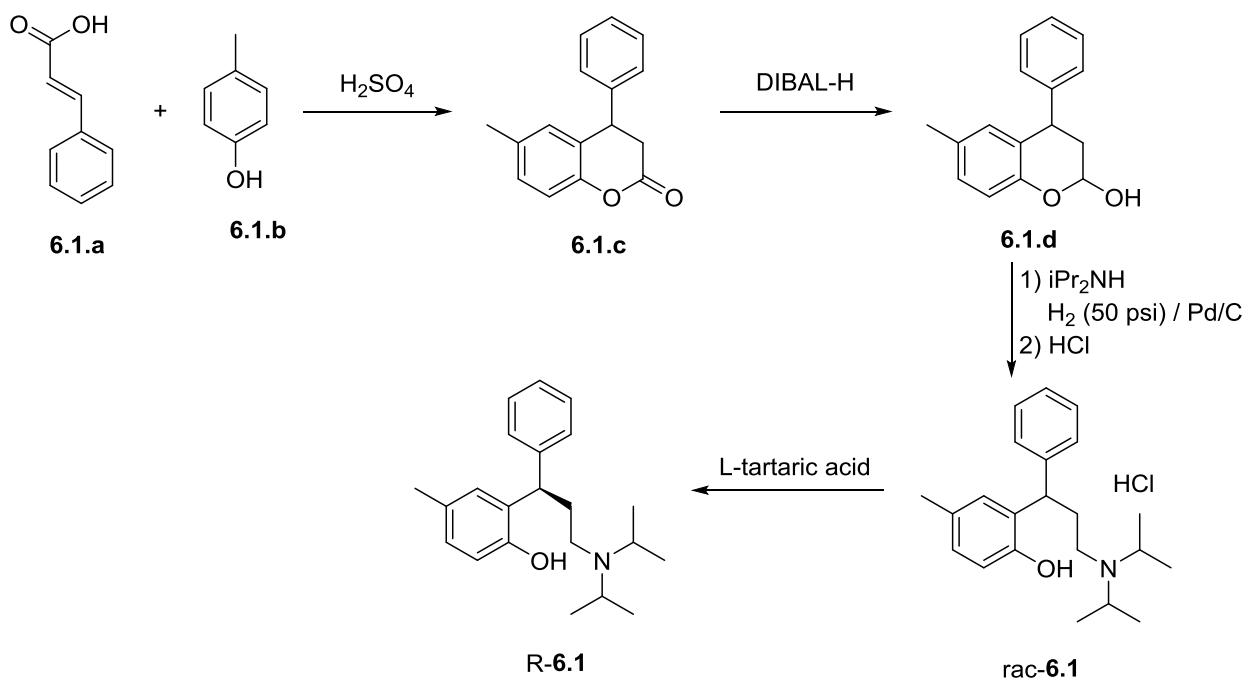


Схема 108 Синтез толтеродина «Фармация энд Апджон Компани»

Восстановительное аминирование рацемического полуацетала **6.1.d** с получением рацемического толтеродина было описано в работе Боттегхи (Botteghi) и др. [241]. Условия совпадают с описанными в патенте «Фармация энд Апджон Компани». Авторы провели реакцию на 1,3 г продукта (97%), ЭРМ составила 71,4%.

В «Фармация АБ» (Pharmacia AB) был предложен первый включающий восстановительное аминирование энантиоселективный способ синтеза толтеродина [242].

Для проведения энантиоселективного синтеза авторы восстанавливали инданон **6.1.e** с получением энантиомерно-обогащенного (ee 90%) спирта **6.1.f**, который затем превращали в лактон R-**6.1.c**, который по описанным ранее методикам «Фармация энд Апджон Компани» превращали в толтеродин. Конкретные загрузки в реакции восстановительного аминирования и выходы не приведены (Схема 109).

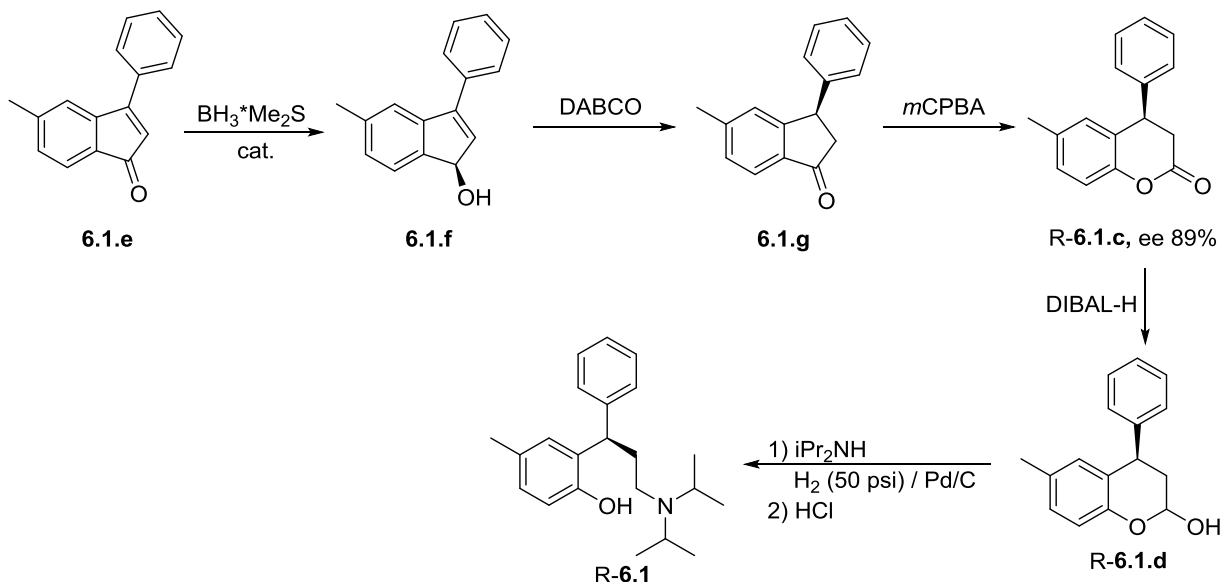


Схема 109 Синтез толтеродина «Фармация АБ»

Авторы патента [243] описали синтез хирального S-толтеродина, на последней стадии которого использовали восстановительное аминирование полуацетала S-**6.1.d** в аналогичных описанным ранее условиях (5% Pd/C, 50 psi H₂). Стадии восстановления DIBAL-H и восстановительного аминирования проводили *one-pot*, реакция проведена на 100 мг продукта (выход 73%, ЭРМ получения S-6.1 из S-6.1.c равна 17,8%). Тот же самый путь синтеза, предполагающий восстановление лактона **6.1.c** в полуацеталь **6.1.d** и его восстановительное аминирование далее были описаны в работах [244] и [245]. Выходы стадии восстановительного аминирования составили 98% и 91% соответственно.

Позже Галлагхер (Gallagher) и др. [246] в реакции восстановительного аминирования R-**6.1.d** использовали 2,4 эквивалента цианоборгидрида натрия. В результате толтеродин был получен с выходом 93% (25 мг, ЭРМ 34,2%). Баранцелли (Barancelli) и др. показали, что при использовании триацетоксиборгидрида в той же реакции выход составляет 75% (3 экв., 49 мг продукта, ЭРМ 16,1%) [247].

Роснер (Roesner) и др. предложили принципиально отличающийся от описанных ранее подходов синтез толтеродина. Авторы синтезировали алкен **6.1.h**, затем провели его окисление с последующим восстановительным аминированием и деметилированием (Схема 110). Конкретные загрузки, к сожалению, не указаны.

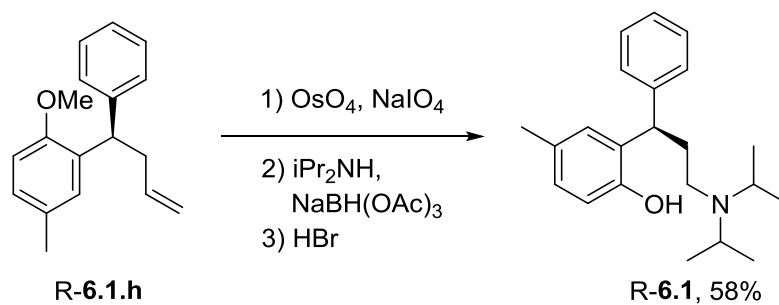


Схема 110 Синтез толтеролина по Роснеру

4.6.2. Тамсулозин

Тамсулозин (Рисунок 46) селективно блокирует α_{1A} -адренорецепторы гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Он обладает селективным действием именно на α_{1A} -рецепторы по сравнению с α_{1B} -рецепторами. Его применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

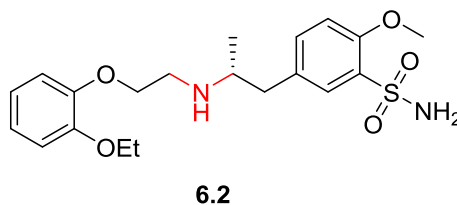


Рисунок 46 Тамсулозин

Тамсулозин используют в энантиомерно чистом виде. Есть два примера, где описано применение восстановительного аминирования для синтеза тамсулозина. Ацетти (Acetti) и др. осуществили синтез энантиомерно чистого азидо **6.2.a**, и провели его восстановление с последующим восстановительным алкилированием альдегидом **6.2.b** (Схема 111). В результате с выходом 27% был получен тамсулозин **6.2** в форме гидрохлорида. ЭРМ равна 21,4%, получено 2,3 г продукта [248].

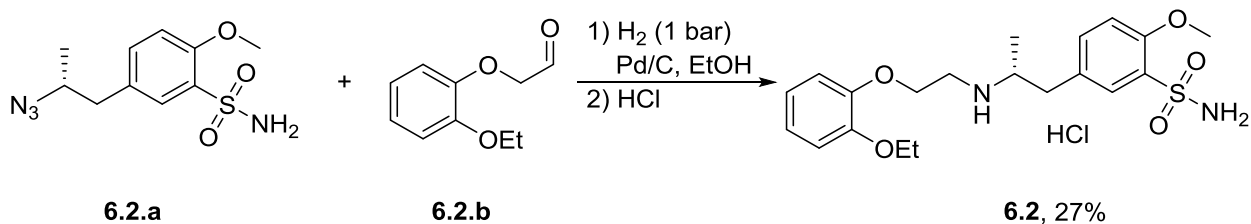


Схема 111 Синтез тамсулозина по Ацетти

Маеда (Maeda) из компании «Хамари Кемикалс Лтд.» (Hamari Chemicals Ltd.) предложил способ синтеза, финальной стадией которого является энантиоселективное восстановительное аминирование (Схема 112) [249]. Авторы конденсировали амин **6.2.c** с кетоном **6.2.d** с получением соответствующего основания Шиффа. Его восстановление осуществляли муравьиной кислотой в присутствии хирального иридиевого катализатора,

генерируемого из производного пролина. В результате с выходом 41% был выделен продукт **6.2** в форме соли с миндальной кислотой. Выделено 4,56 г продукта с ее 97%, ЭРМ 18,2%.

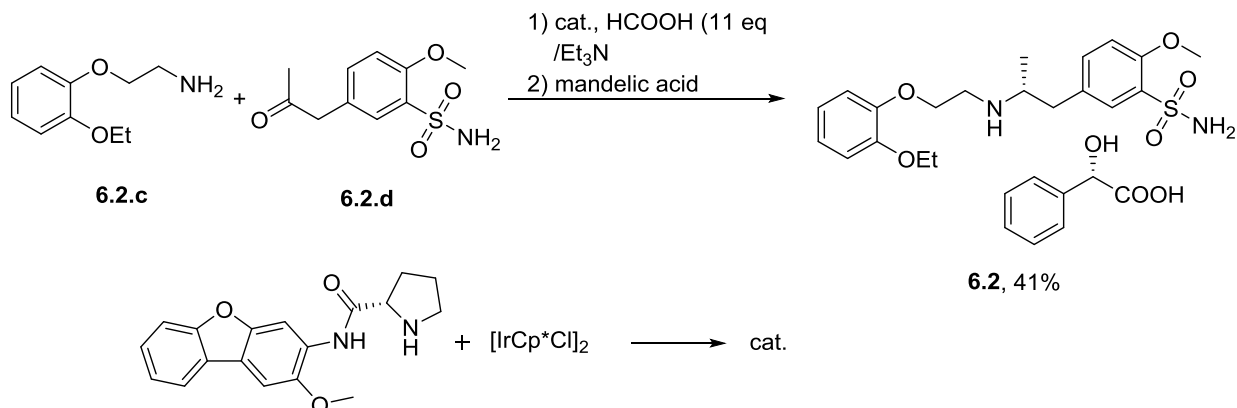


Схема 112 Синтез тамсулозина по Маеда

4.7. Лекарства, воздействующие на дыхательную систему

4.7.1. Салметерол

Салметерол (Salmeterol) (Рисунок 47) – это активный агонист β_2 -адренорецептора, используемый в качестве бронходилатора для предотвращения бронхоспазмов у пациентов с астмой и хроническим обструктивным легочным заболеванием [61].

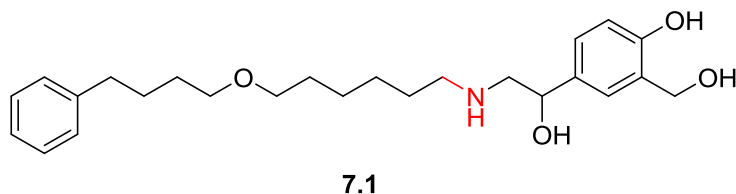


Рисунок 47 Салметерол

Салметерол выпускают в виде рацемической смеси. Однако известно [250], что R-изомер салметерола в 40 раз более активен, чем S-изомер. Поэтому ряд исследований направлено на синтез энантиомерно-чистого R-салметерола.

Брим (Bream) и др. использовали восстановительное аминирование для сшивки амина **7.1.a** и альдегида **7.1.b** (Схема 113) [251]. В качестве восстановителя использовали 1,4 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия. В результате с выходом 87% был получен продукт **7.1.c**, который в несколько стадий был затем превращен в салметерол. Восстановительное аминирование провели на 725 мг продукта, ЭРМ равна 54,4%.

Мата (Ayala-Mata) и др. показали, что салбутамола может быть получен в результате реакции ацеталя **7.2.a** с третбутиламином в присутствии боргидрида натрия (Схема 115) [254]. В результате с выходом 81% был получен салбутамола. Реакция проведена на 85 мг продукта, ЭРМ равна 25,9%.

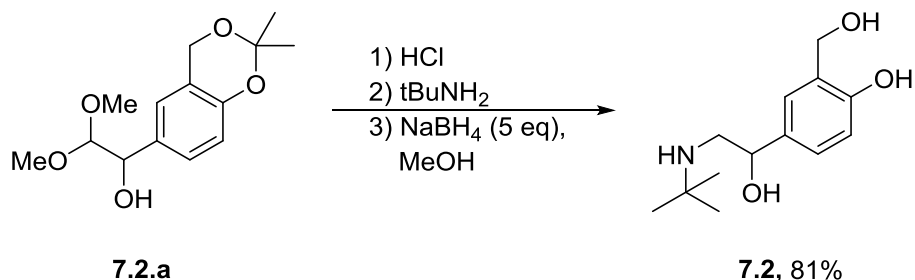


Схема 115 Синтез салбутамола по Айала-Мата

4.8. Противодиабетические лекарства

4.8.1. Ситаглиптин

Ситаглиптин (Sitagliptin) (Рисунок 49) является пероральным гипогликемическим препаратом для терапии диабета второго типа. По механизму действия он относится к группе ингибиторов дипептидилпептидазы 4 [255], [256].

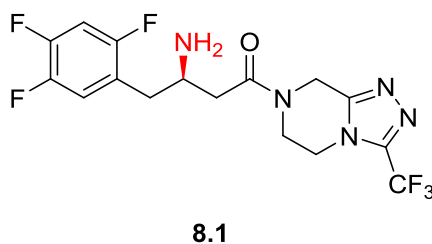


Рисунок 49 Ситаглиптин

Ситаглиптин выпускают в энантиомерно чистой форме. Поэтому значительные усилия были приложены к разработке энантиоселективного пути синтеза этой молекулы. В этом преуспели Хансен (Hansen) и др. [257] (Схема 116). Авторы осуществили следующую последовательность превращений *one-pot*. Кислота **8.1.a** реагирует с соединением **8.1.b**. В результате образуется интермедиат **8.1.c**, который сразу вводят в реакцию с амином **8.1.d**. В результате образуется кетоамид **8.1.e**, из которого без выделения продуктов получают енамины **8.1.f**. Вся последовательность реакций от **8.1.a** и **8.1.b** до **8.1.f** проведена с выходом 82% на 4,37 кг продукта. ЭРМ этого процесса составляет 27,8%. Восстановление енамина проведено водородом в присутствии 0,15% хирального катализатора на основе родия с лигандом Ph-Josiphos. В результате с выходом 82% было получено 332 г ситаглиптина. ЭРМ данного процесса равна 81,7%. Хлорид аммония в виде каталитической добавки в реакции гидрирования способствует более полному ее протеканию [258].

Эта реакция описана во многих патентах компании «Мерк» и «Тева Фармасьютикал». Отличия заключаются в разных хиральных лигандах, используемых на стадии восстановления енамина. Данные патенты обобщены ниже (Таблица 3).

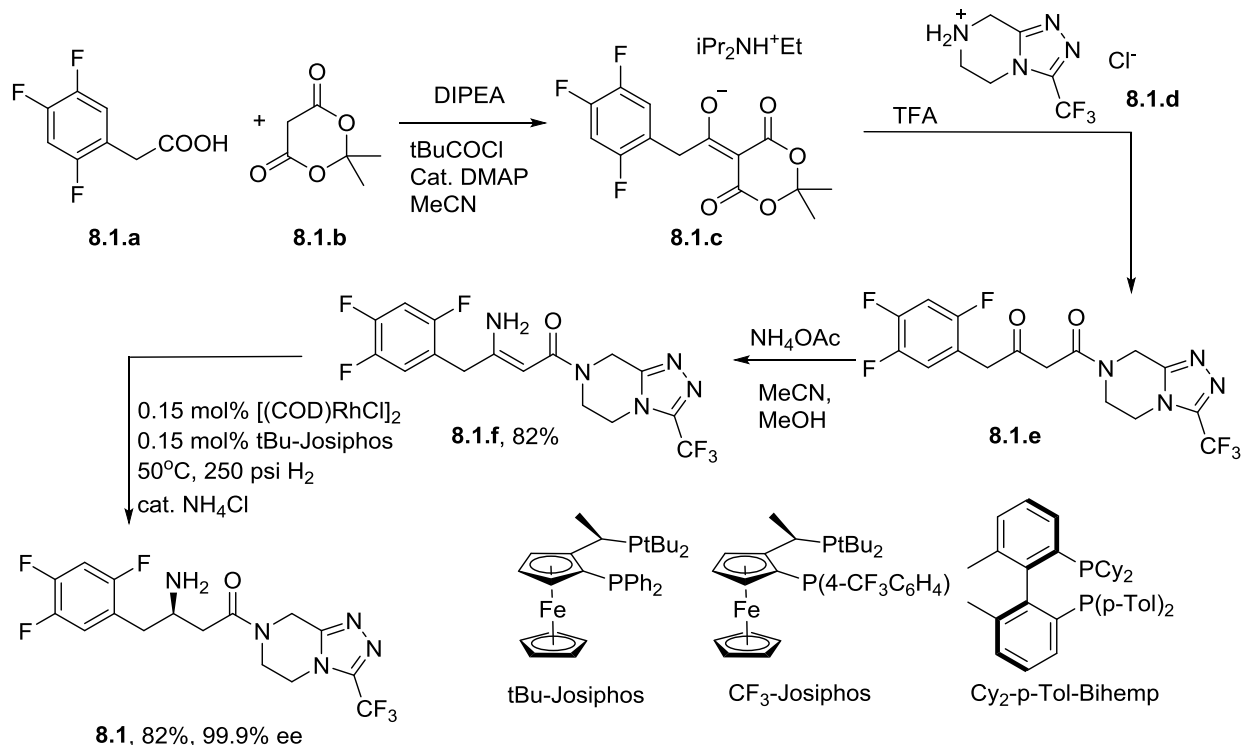


Схема 116 Синтез ситаглиптина «Мерк»

Таблица 3 Условия восстановления енамина **8.1.f** на родиевых катализаторах

Катализатор	Условия	Выход (ee)	Ссылка
[(COD)RhCl] ₂ tBu-Josiphos	0,15% Rh, 50°C, 250 psi	82% (99,9%)	[257] («Мерк»)
[(COD)RhCl] ₂ tBu-Josiphos	0,15-0,40% Rh, 50°C, 100 – 200 psi	93-97% (94%)	[259], [260], [261], [262], [263], [264], [265], [266], [267], [268], [269] («Мерк»)
[(COD)RhCl] ₂ tBu-Josiphos	0,05% Rh, 55°C, 5 бар	71% (77%)	[270] («Тева»)
[(COD)RhCl] ₂ tBu-Josiphos	0,2% Rh, 55°C, 5 бар	64% (97%)	[271], [272] («Тева»)
[(COD)RhCl] ₂ tBu-Josiphos	0,7% Rh, 50°C, 30 бар	78% (96%)	[273] («Зентива»)
Rh(COD) ₂ OTf Cy ₂ -p-Tol-Bihemp	10% Rh, 20°C, 100 psi	94% (98%)	[274] («Мерк»)
Rh(NBD) ₂ BF ₄ CF ₃ -Josiphos	0,1% Rh, 50°C, 500 psi	94% (94%)	[274] («Мерк»)

Штайнхубель (Steinhuebel) и др. предложили свой вариант асимметрического синтеза ситаглиптина, с точки зрения восстановительного аминирования очень похожий на метод Хансена [275]. Авторы отдельно синтезировали кетоамид **8.1.e**, и провели его восстановительное аминирование салицилатом аммония в присутствии рутениевого катализатора (Схема 117). Реакцию проводили на 200 мг исходного кетоамида, выход и энантиомерный избыток определяли по ВЭЖХ. Продукт в чистом виде не выделяли.

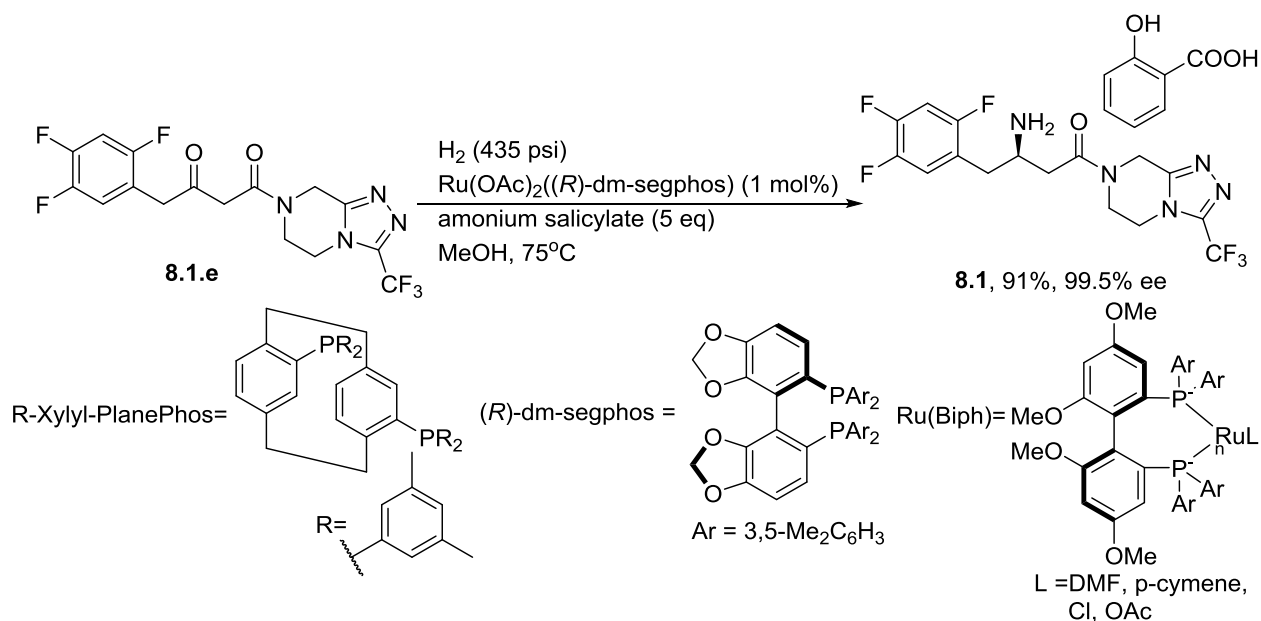


Схема 117 Синтез ситаглиптина по Штайнхубелю

В «Тева Фармасьютикал» (Teva Pharmaceutical) был предложен способ восстановления енамина **8.1.f** до ситаглиптина водородом на катализаторе, получаемом из $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ и tBu-Josiphos. Загрузка по катализатору составляет 0,05%, выход равен 93%, ee 77% [276].

Рутений привлекает внимание многих производителей в качестве катализатора этой реакции (проводимой *one-pot* вместе с получением енамина **8.1.f** из кетона **8.1.e** или в чистом виде восстановление **8.1.f**). Данные по использованию рутениевых катализаторов приведены ниже (Таблица 4).

Таблица 4 Условия восстановления на рутениевых катализаторах

Катализатор	Условия	Выход (ee)	Ссылка
$[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ (R)-dm-segphos	0,05% Ru, 75°C, 435 psi. <i>one-pot</i> из 8.1.e	93% (77%)	[276] («Тева»)
$[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ R-Xylyl-PlanePhos	0,7 % Ru, 30 бар, 50°C, восстановление 8.1.f	85% (97%)	[273] («Зентива»)
$[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ R-BINAP	0,7 % Ru, 30 бар, 50°C, восстановление 8.1.f	86% (98%)	[273] («Зентива»)
Ru(Biph)	1 % Ru, 235 Psi, 80°C, восстановление 8.1.f	>99% (95-99%)	[277] («Апотекс»)

Савиле (Savile) и др. из компаний «Мерк» (Merck) и «Кодексис» (Codexis) разработали биокаталитическую реакцию получения энантимерно чистого ситаглиптина [278]. Для превращения кетоамида **8.1.e** в ситаглиптина использовали ω -трансаминазу. В качестве источника азота использовали изопропиламин. В результате энантиомерный избыток получаемого продукта составил 99,5%. Процесс проводят при температуре 45°C (Схема 118).

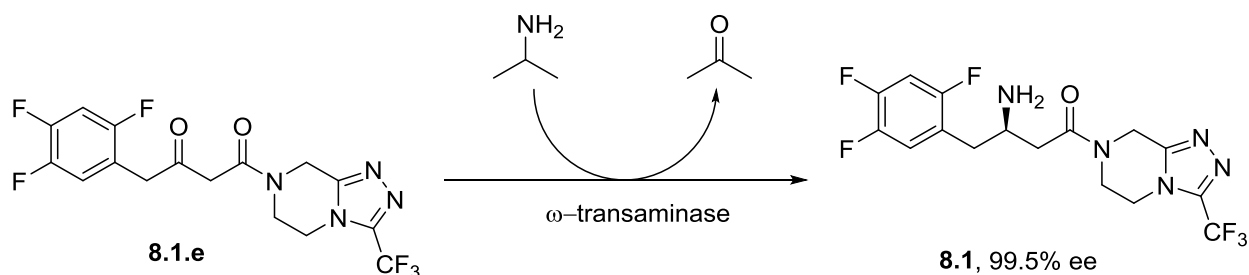


Схема 118 Синтез ситаглиптина по Савиле

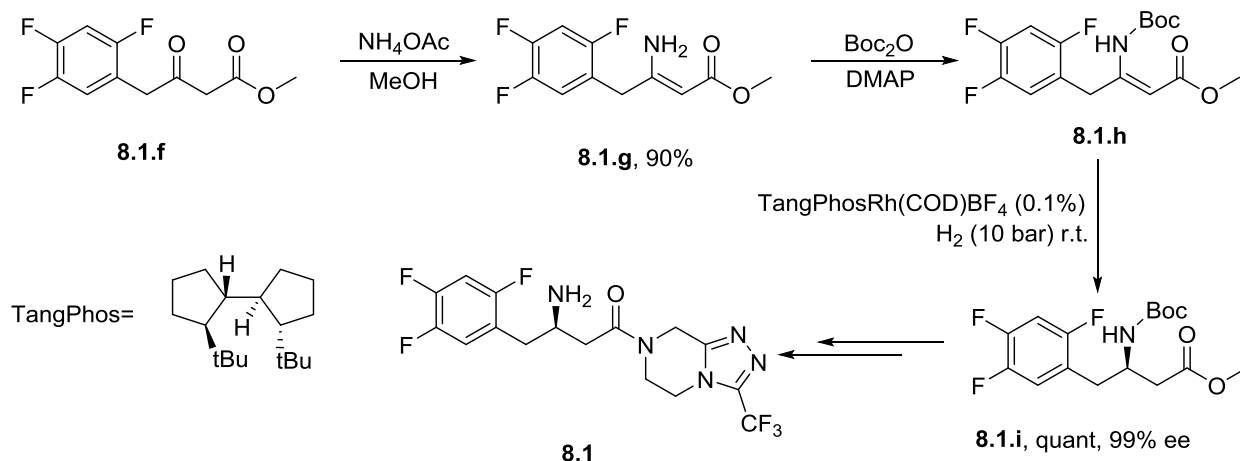


Схема 119 Синтез ситаглиптина «Кайрал Квест, Инк.»

Альтернативный подход к синтезу ситаглиптина был предложен в компании «Кайрал Квест, Инк.» (Chiral Quest, Inc) (Схема 119) [279]. Восстановительное аминирование кето-группы проводили на более ранней стадии синтеза, в качестве хирального катализатора использовали комплекс TangPhos с родием. Восстановление енамина проведено количественно с высоким энантиомерным избытком продукта. В результате получено 1,28 г продукта, ЭРМ равна 99%.

Альтернативой созданию хирального центра методами асимметрического катализа является проведение диастереоселективного синтеза. Этот подход описан в патенте «Сан Фармасьютикал» (Sun Pharmaceutical) [280]. Авторы начинали с енола **8.1.j**, из которого получали енамин **8.1.k**, который восстанавливали водородом на платине в амин **8.1.l** с высоким диастереомерным избытком. Реакция проведена на 300 г исходного енамина, выход, к сожалению, не указан. В дальнейшем **8.1.l** может быть превращено в ситаглиптин (Схема 120).

Аналогичный процесс, отличающийся тем, что в качестве индуктора хиральности использовали амид S-фенилглицина, описан в патенте «Мерк» (Схема 121) [281]. После получения енамина из кетона **8.1.e** провели его диастереоселективное гидрирование на оксиде платины, после чего удалили защиту с атома азота с помощью муравьиной кислоты на палладиевом катализаторе. Гидрирование проведено на 18 г продукта **8.1.o**, ЭРМ процесса с учетом введения фенилглициновой защитной группы и ее удаления

составила 27,3%. Аналогичный процесс, но с использованием фенилэтиламина вместо фенилглицинамида был описан в патенте [282].

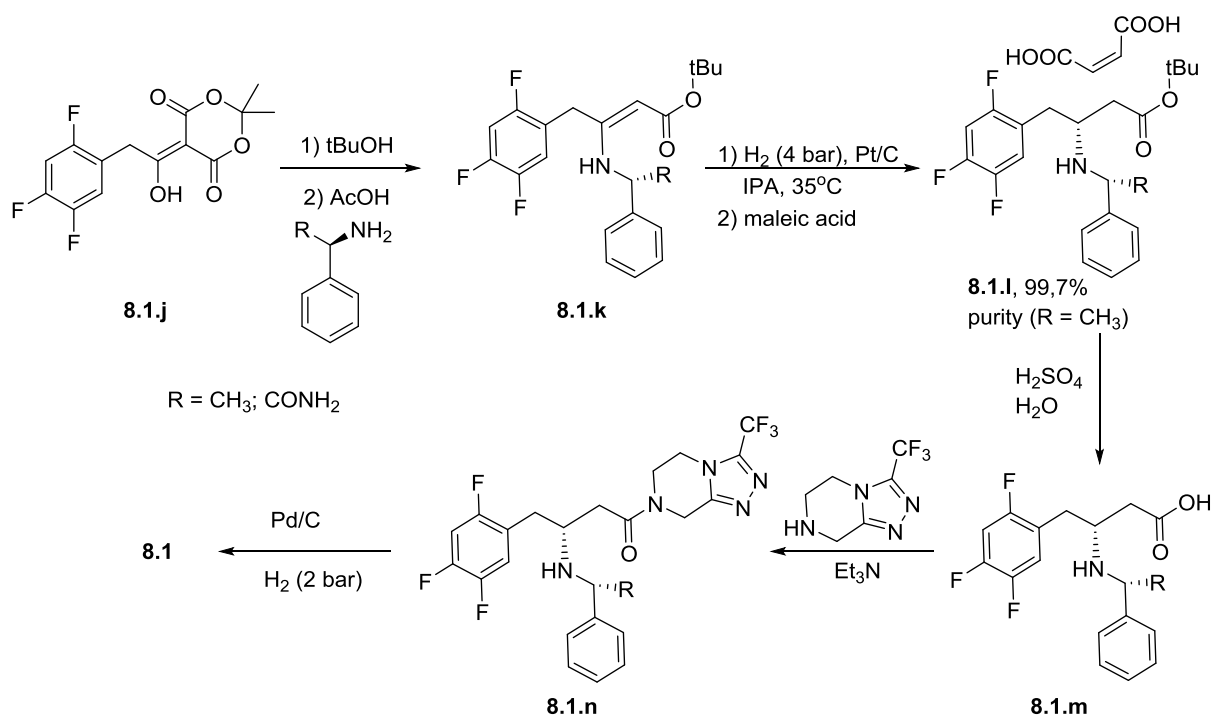


Схема 120 Синтез ситаглиптина «Сан Фармасьютикал»

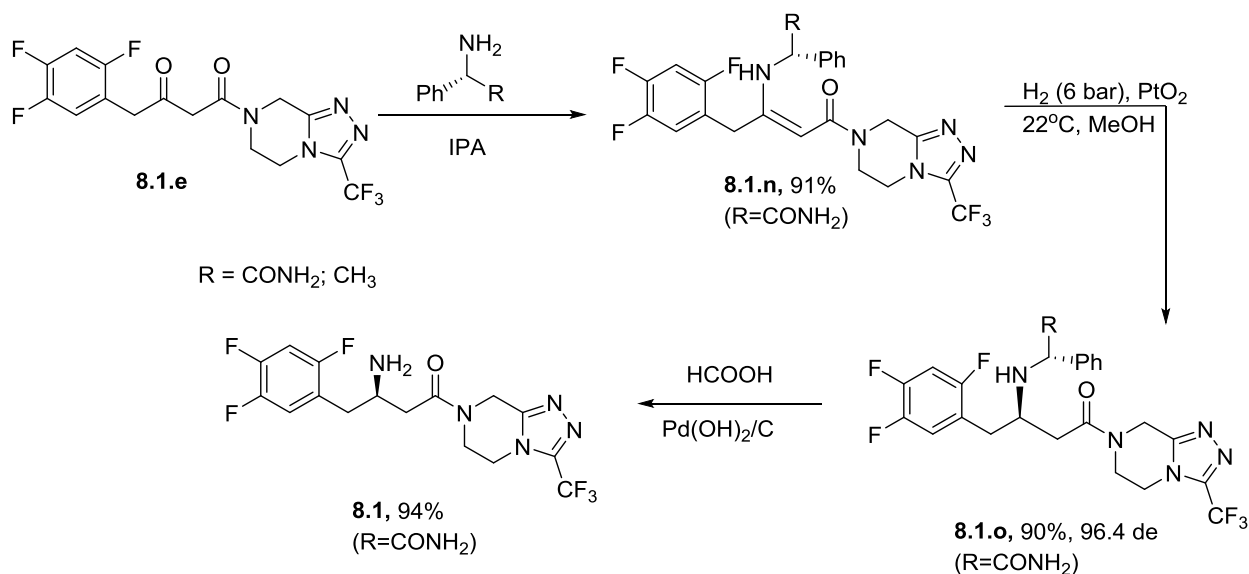


Схема 121 Синтез ситаглиптина «Мерк»

Помимо описанных выше вариантов энантиоселективного гидрирования разработано несколько подходов, в которых восстановителями служили стандартные гидриды бора или муравьиная кислота. В патенте «МСН Лабораториз» (MSN Laboratories) [283] описано получение **8.1.f** из кетоамида **8.1.e** (выход 85%, ЭРМ 44,5%) с последующим восстановлением тетраборгидридом натрия (1 эквивалент) до рацемического ситаглиптина (выход 96%, получено 24 г продукта, ЭРМ реакции восстановления 87,8%) и разделением энантиомеров перекристаллизацией с миндальной кислотой. Совокупная

ЭРМ процесса получения хирального ситаглиптина составила 7,7%. Полностью аналогичная методика восстановления была описана в патентах «Кадила Хелскэр» (Cadila Helthcare) [284] и «Ли Фарма Лимитед» (Lee Pharma Limited) [285]. В патентах «Д-р Редди'с» [282] (описана аналогичная методика с применением цианоборгидрида натрия в качестве восстановителя (1,2 эквивалента)).

В «Милан Индия» (Mylan India) [286] предложен путь синтеза ситаглиптина, аналогичный приведенному выше (Схема 119), но в качестве восстановителя на стадии восстановления енамина использовали цианоборгидрид натрия (2 эквивалента). В результате с выходом 75 – 80% получали рацемат, который далее разделяли на энантиомеры перекристаллизацией с миндальной кислотой (реакция проведена на 268 г, ЭРМ 45,4%).

В патенте [287] предложена аналогичная описанной выше методика получения хирального ситаглиптина через производное с фенилэтиламином (Схема 120). Авторы получили енамин из R-фенилэтиламина и кетоамида **8.1.e** (выход 92%, ЭРМ 70,8%), затем восстановили продукт боргидридом натрия (3 эквивалента) в присутствии метансульфоновой кислоты (получено 5 г продукта, выход 98%, ЭРМ 38,4%). Для удаления фенилэтиламиновой группы проводили кипячение в муравьиной кислоте в присутствии гидроксида палладия на угле. В результате с выходом 93% получен ситаглиптин. ЭРМ последней стадии равна 32,2%. Совокупная ЭРМ получения ситаглиптина с учетом введения и удаления фенилэтиламиновой группы равна 8,8%.

Методика восстановления боргидридом натрия в присутствии метансульфоновой кислоты была распространена на показанный выше путь синтеза (Схема 121) (с фенилэтиламином (R=Me) в качестве индуктора хиральности) [288]. В результате достигнутое соотношение диастереомеров составило 92:8, выход превращения **8.1.e** в хиральный амин **8.1.o** с использованием фенилэтиламина в качестве индуктора хиральности и тетраборгидрида натрия с метансульфоновой кислотой составил 71%. ЭРМ рассчитать невозможно из-за недостатка данных.

Подобную методику позже запатентовала компания «Сувен Лайф Сайнсиз» (Suven Life Sciencies) [289]. В качестве индуктора хиральности использовали различные фенилэтиламины, замещенные по бензольному кольцу, в частности, 4-метоксифенилэтиламин. Выход реакции восстановления составляет 72%, ЭРМ составляет 28,1%. Диастереомерный избыток напрямую не указан, однако он составляет около 90%. Дальше его повышают перекристаллизацией с винной кислотой.

Линь (Lin) и др. также использовали индукторы хиральности для синтеза ситаглиптина [290]. Они проводили синтез как описано выше (Схема 121), в качестве индуктора

хиральности использовали как R-фенилэтиламин, так и S-фенилглицинамид. Отличие от описанных ранее способов заключается в том, что восстановителем енамина служила смесь тетраборгидрида натрия (2 эквивалента) и муравьиной кислоты (12 эквивалентов). В результате выход реакции восстановления енамина равен 49%, d.e. 99,5% (ЭРМ стадии восстановления 22,3%). Удаление фенилэтильной или фенилкарбамоильной защиты осуществляли гидрированием на гидроксиде палладия. Та же группа авторов впоследствии предложила использовать трихлорсилан в уксусной кислоте (Cl_3SiH) в качестве диастереоселективного восстановителя енамина типа **8.1.n** [291].

Пан (Pan) и др. [292] предложили проводить восстановление енамина **8.1.n** (фенилглицинамид в качестве индуктора хиральности) с помощью системы тетраборгидрид натрия (2 эквивалента) – хлорид цинка (0,7 эквивалента). В результате с количественным выходом и умеренной диастереоселективностью (d.e. 69%) получен амин **8.1.o**. Увеличение доли нужного диастереомера может быть достигнуто перекристаллизацией. Реакция проведена на 0,5 г, ЭРМ равна 74,2%.

4.8.2. Саксаглиптин

Саксаглиптин (Saxagliptin) (Рисунок 50), как и ситаглиптин, относится к гипогликемическим средствам и является ингибитором дипептидилпептидазы 4 [32].

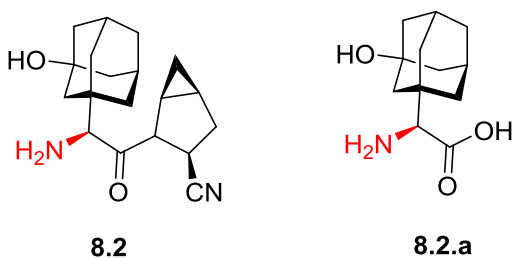


Рисунок 50 Саксаглиптин **8.2** и ключевой интермедиат его синтеза аминокислота **8.2.a**

Все описанные на настоящий момент способы синтеза саксаглиптина предполагают промежуточное получение хиральной адамантиламино кислоты **8.2.a**. Первый способ его синтеза включал энантиоселективную реакцию Штрекера [293].

Позже группа ученых из «Бристол-Майерс-Сквибб» (Bristol Mayers Squibb) предложила ферментативный способ синтеза интермедиата **8.2.a** (Схема 122) [294; 295]. В качестве катализирующего фермента использовали модифицированную фенилаланиндегидрогеназу, выделенную из *Pichia pastoris*. В качестве источника азота использовали формиат аммония. Пилотный процесс описан для 37 кг аминокислоты **8.2.a**, конверсия составляет 99%, ЭРМ данного процесса довольно низкий, 7,9% в основном за счет большой массы экстракта клеток.

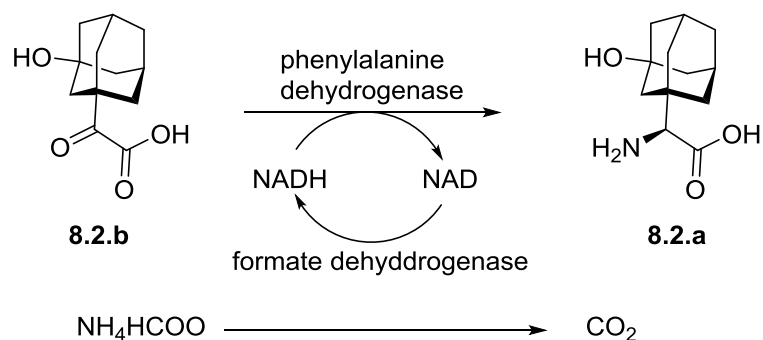


Схема 122 Энзиматический синтез саксаглиптина

Описаны и химические способы восстановительного аминирования для получения аминокислоты **8.2.a**. Первый из них предложен в «Сандоз» (Sandoz) [296] (Схема 123). Авторы проводили восстановительное аминирование кетона **8.2.d** формиатом аммония в присутствии родиевого катализатора, и с выходом 88% получили 1,8 г амина **8.2.e** (ЭРМ 35,6%), который затем окислили в рацемическую кислоту **8.2.a**. В качестве катализатора может служить и обычный палладий на угле, но в этом случае реакция протекает только с выходом 58%. Путь выделения нужного энантиомера **8.2.a** не указан.

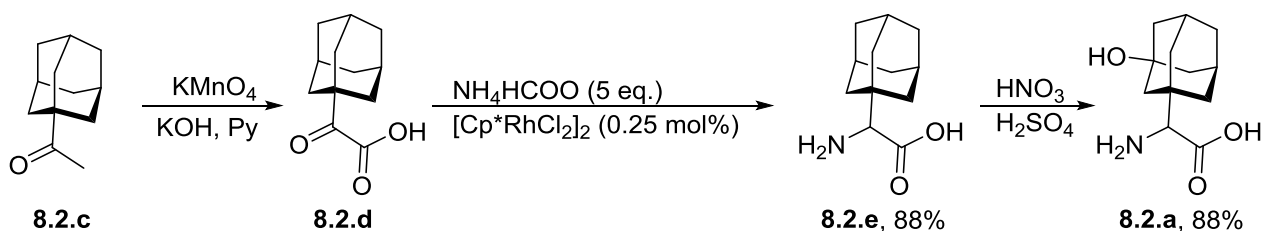


Схема 123 Синтез интермедиата **8.2.a** «Сандоз»

Другой подход к получению рацемического амина **8.2.a** описан в работе Чена (Chen) и др. [297] (Схема 124). Авторы провели синтез оксима **8.2.g**, после чего восстановили его на никеле Ренея. ЭРМ превращения **8.2.f** в **8.2.a** равна 35,3%, получено 3,86 г продукта.

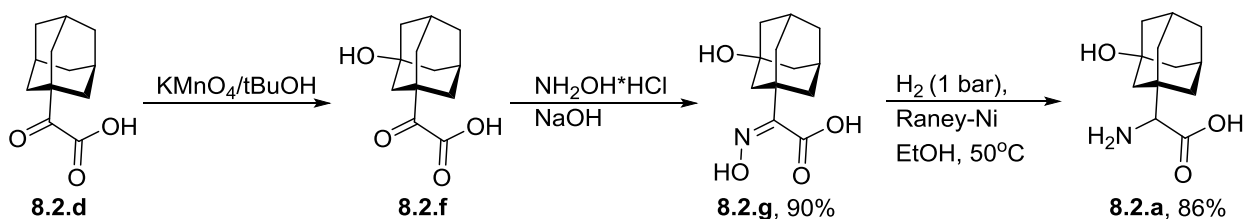
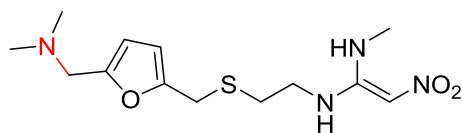


Схема 124 Синтез интермедиата **8.2.a** по Чену

4.9. Лекарства, воздействующие на желудочно-кишечный тракт

4.9.1. Ранитидин

Ранитидин (Ranitidine) (Рисунок 51) – это противоязвенный препарат, относящийся к группе блокаторов H_2 -гистаминных рецепторов [61].



9.1

Рисунок 51 Ранитидин

В литературе описано два примера использования реакции восстановительного аминирования в синтезе ранитидина. Оба предполагают аминирование альдегида **9.1.a** (Схема 125). В патенте [298] провели указанную реакцию в присутствии тетраборгидрида натрия (25 эквивалентов), и с выходом 45% получили 60 мг ранитидина (ЭРМ равна 2,3%). Использование цианоборгидрида (0,4 эквивалента) привело к снижению выхода до 14% (ЭРМ 1,5%). Позже Аасен (Aasen) и др. [299] провели восстановительное аминирование с пятью эквивалентами цианоборгидрида натрия. В результате с выходом 67% было получено 75 мг ранитидина (ЭРМ 6,9%).

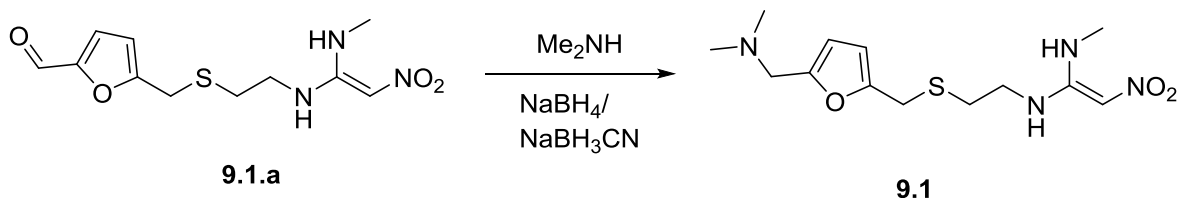
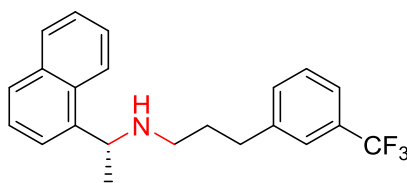


Схема 125 Синтез ранитидина

4.10. Лекарства, воздействующие на процесс обмена веществ

4.10.1. Цинакальцет

Цинакальцет (Cinacalcet) (Рисунок 52) – это кальциймиметик, снижающий уровень паратиреоидного гормона. Его применяют в случае выраженной почечной недостаточности, для терапии таких заболеваний, как карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз [61].



10.1

Рисунок 52 Цинакальцет

В структуре цинакальцета содержится один хиральный центр, и его производят в R-форме. Существует много подходов к синтезу цинакальцета, которым посвящен недавно вышедший обзор [300]. Здесь будут подробно рассмотрены только способы, связанные с восстановительным аминированием. В связи с наличием асимметрического центра рядом с атомом азота и тем, что R-нафтилэтиламин **10.1.a** является сравнительно дешевым и доступным, для проведения восстановительного аминирования в основном использовали

амин **10.1.a** и альдегид **10.1.b** или его структурные аналоги и синтетические эквиваленты. Впрочем, существуют и примеры, в которых проводили восстановительное аминирование кетона **10.1.c** с последующим разделением энантиомеров.

В исходных патентах «НПС Фармасьютикалс» (NPS Pharmaceuticals) без приведения конкретных методик указано, что цинакальцет может быть получен обоими указанными выше способами с использованием изопропилата титана для получения основания Шиффа из аминов **10.1.a** и **10.1.c** и карбонильных соединений **10.1.b** и **10.1.d**. Далее полученные интермедиаты восстанавливали триацетокси- или цианоборгидридом натрия. Во втором случае необходимо разделение энантиомеров, которое может быть достигнуто перекристаллизацией с хиральной кислотой или с помощью хиральной ВЭЖХ (Схема 126) [301; 302], [303], [304].

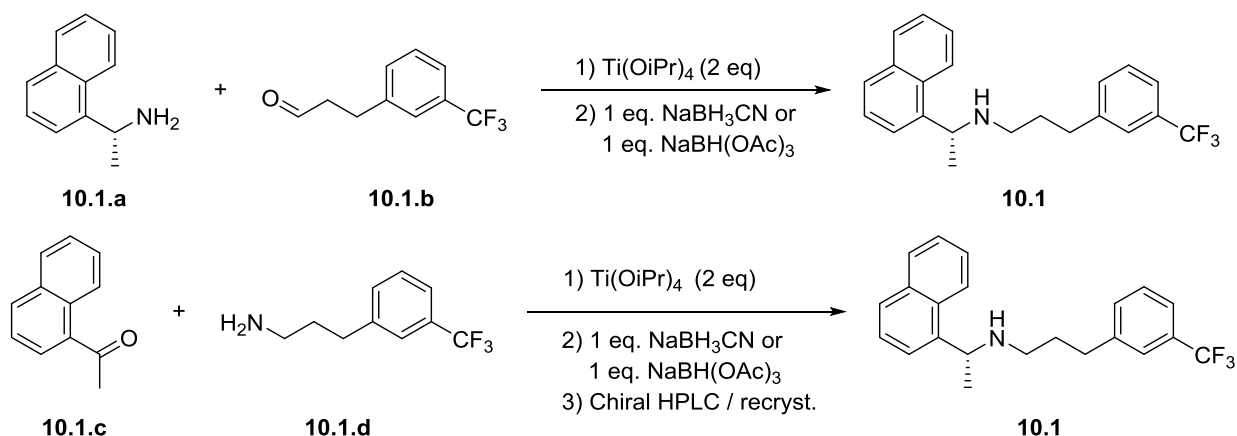


Схема 126 Подходы к синтезу цинакальцета

Методика проведения реакции с использованием изопропилата титана была подробно описана в патенте Гетеродрагс (Heterodrugs) [305]. Авторы использовали 1 эквивалент цианоборгидрида натрия, и с выходом 65% получили цинакальцет в форме гидрохлорида. Методика проведена на 18 г продукта, ЭРМ 52,5%

В патенте «Медикем» (Medichem) [306] описано восстановительное аминирование альдегида **10.1.b** нафтилэтиламина **10.1.a**, не подразумевающее использования изопропилата титана. Для проведения реакции используют 1,5 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия (используют как готовый восстановитель, так и получают его в реакционной смеси из боргидрида натрия и уксусной кислоты). В результате достигнутый выход составляет 69% (получено 26 г продукта с ЭРМ 29,9%).

В «Дифарма Франсиз» (Dipharma Francis) описана аналогичная методика восстановительного аминирования с использованием 2 эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия [307], [308]. Цинакальцет выделяли в форме гидрохлорида с выходом 72% (1,4 г продукта, ЭРМ 33,9%).

В «Тише Индастриз» (Tyche Industries) показали, что синтез цинакальцета может быть проведен с использованием смеси тетраборгидрида натрия (1 эквивалент) и борной кислоты (1 эквивалент) [309]. Цинакальцет выделяли в форме гидрохлорида, выход составил 80%, выделено 9,2 г продукта (ЭРМ 66,7%).

Кумар (Kumar) и др. [310] показали, что реакция синтеза цинакальцета из альдегида **10.1.b** и нафтилэтиламина **10.1.a** может быть проведена с помощью тетраборгидрида натрия (1 эквивалент) при катализе трифлатом железа (1 мольн.%). Выход цинакальцета составил 88%, подробная методика не приведена.

В «Кадила Хелскэр» (Cadila Healthcare) описали подход к получению цинакальцета, основанный на гидрировании основания Шиффа, получаемого из альдегида **10.1.b** и нафтилэтиламина **10.1.a** [311]. Авторы проводят гидрирование на никеле Ренея при давлении 20-40 бар, но, к сожалению, не приводят выходы.

Немного в стороне стоит подход, описанный в работе Ванга (Wang) и др. [312]. Авторы синтезируют основание Шиффа из альдегида **10.1.b** и нафтилэтиламина **10.1.a** в присутствии тетрахлорида титана, а затем гидрируют (2 бар водорода) полученное основание Шиффа в присутствии катализатора, являющегося рыхлой/разделенной Льюисовой парой (Frustrated Lewis pair) (10 мольн.%) (Рисунок 53). Суммарный выход цинакальцета из альдегида **10.1.b** и нафтилэтиламина **10.1.a** составил 68%. Реакция проведена на граммовые количества, которые, тем не менее, не указаны.

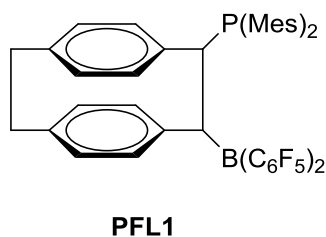
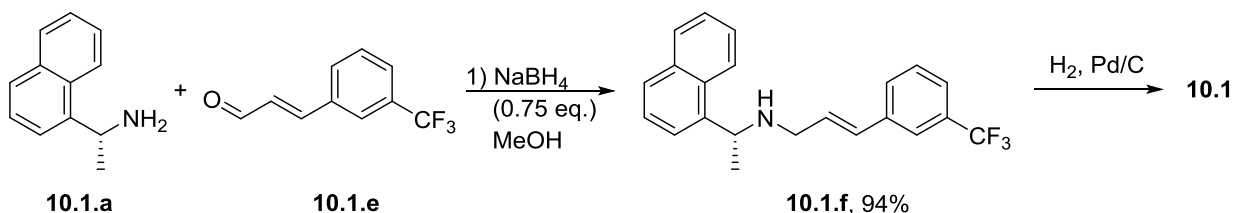


Рисунок 53 Рыхлая/разделенная Льюисова пара (Frustrated Lewis pair), являющаяся катализатором гидрирования основания Шиффа в синтезе цинакальцета

В патенте «Эр-Регьерре» (Er-Regierre) описано получение цинакальцета восстановительным аминированием трифторметилкоричного альдегида **10.1.e** [313]. В результате с выходом 94% было получено 44,8 кг продукта **10.1.f** (ЭРМ 81,9%). Двойную связь C=C в дальнейшем восстанавливали гидрированием на паллидиевом катализаторе (Схема 127).



Аналогичная методика была запатентована «Шасун Фармасьютикалс» (Shasun Pharmaceuticals) [314], [315]. Авторы использовали 0,5 эквивалента тетраборгидрида натрия, промежуточный продукт **10.1.f** выделяли в виде соли фосфорной кислоты. Реакция описана на 200 г исходного фенилэтиламина, выход, к сожалению, не указан.

Такой же методики восстановительного аминирования придерживались в «Актавис» (Actavis) [316]. Продукт **10.1.f** был выделен в виде гидрохлорида с выходом 44% (100 г продукта, ЭРМ 40,3%). В другом патенте той же компании описана реакция восстановительного аминирования трифторметилкоричного альдегида **10.1.e** в присутствии 1 эквивалента тетраборгидрида натрия с выходом 47% (46 г **10.1.f** в форме гидрохлорида, ЭРМ 39,5%) [317].

В дополнение к описанным выше широко распространенным подходам к синтезу цинакальцета, следует отметить еще ряд способов.

Гурин (Guérin) и др. разработали методику *one-pot* окисления спирта **10.1.g** в альдегид **10.1.b** с последующим восстановительным аминированием [318] (Схема 128). Спирт **10.1.g** окисляют соединением гипервалентного йода в присутствии TEMPO, а затем без выделения промежуточного продукта проводят восстановительное аминирование в присутствии двух эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия. ЭРМ 21,9%, получено 300 мг цинакальцета.

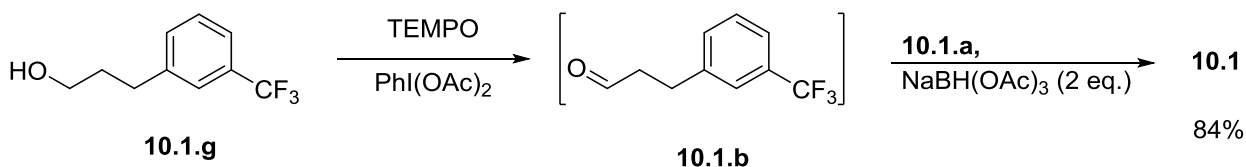


Схема 128 Синтез цинакальцета с *one-pot* получением альдегида **10.1.b**

Барниол-Ксикота (Barniol-Xicota) и др. [319] разработали методику восстановительного аминирования бисульфитного производного альдегида **10.1.b** гидрохлоридом амина **10.1.a** в присутствии 2,5 эквивалентов цианоборгидрида натрия. Выход цинакальцета составил 90%, конкретная методика синтеза не приведена.

Шнайдер (Schneider) и др. запатентовали способ синтеза цинакальцета через реакцию Виттига [320] (Схема 129). По реакции Виттига был получен имин **10.1.j**, который прогидрировали на палладии с выходом 60% цинакальцета в форме гидрохлорида. В реакции получено 29,5г продукта, ЭРМ стадии гидрирования равна 40,0%.

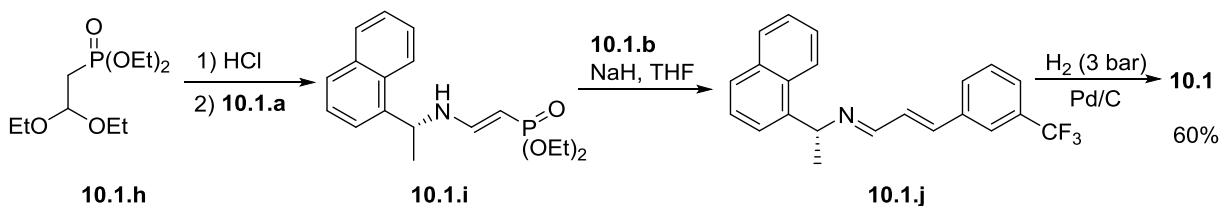


Схема 129 Синтез цинакальцета по Шнайдеру

Единственная работа, в которой так или иначе проводили асимметрическое восстановительное аминирование кетона **10.1.c**, принадлежит Арава (Arava) и др. [321]. Авторы синтезировали основание Шиффа **10.1.l** из хирального амина **10.1.k** и кетона **10.1.c**, затем без промежуточного выделения провели его восстановление боргидридом натрия. В результате была получена смесь диастереомеров, из которой было выделено соединение **10.1.m** с выходом 68% (22 г, ЭРМ 22,7%). Полученный амин может быть в 2 стадии превращен в цинакальцет.

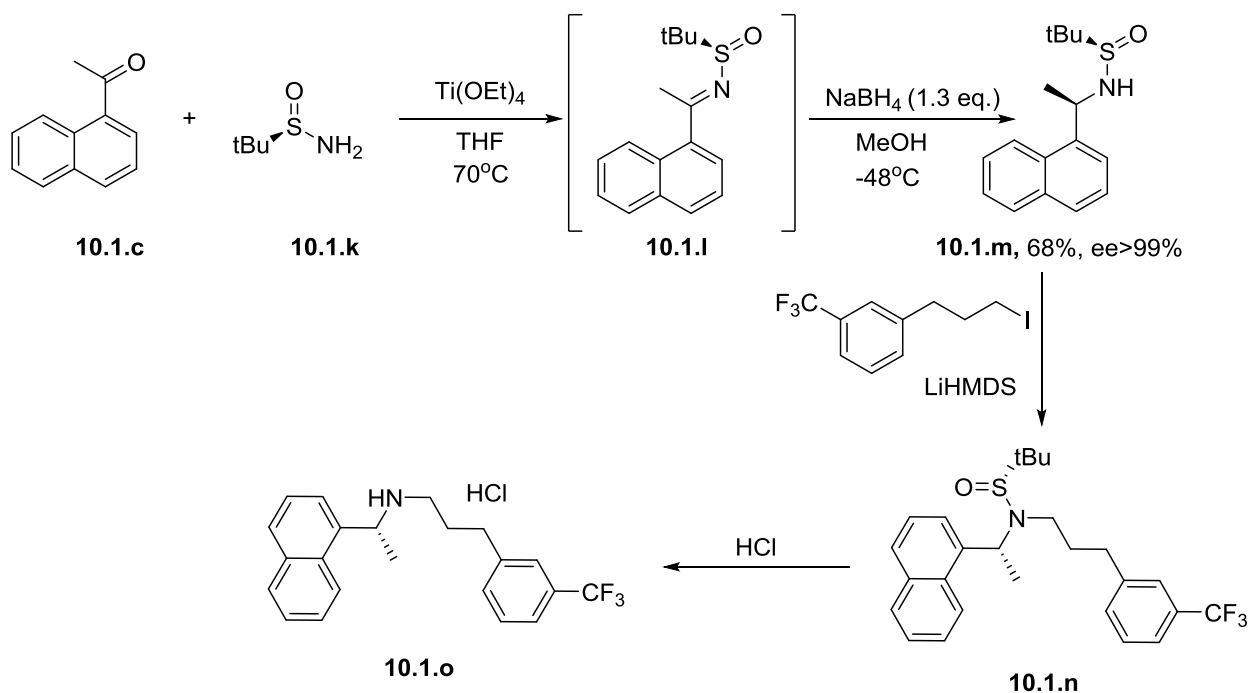


Схема 130 Синтез цинакальцета по Арава

4.10.2. Циклизин

Циклизин (Cyclizine) (Рисунок 54) является антигистаминным средством, блокаторм гистаминового H_1 -рецептора. Его часто применяют для подавления тошноты и рвоты при укачивании [61].

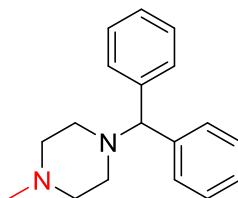
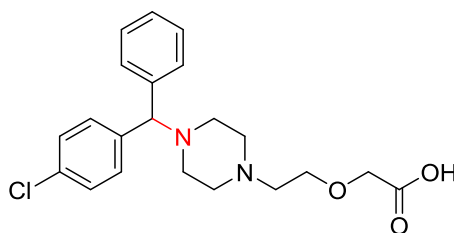


Рисунок 54 Циклизин

Как правило, циклизин синтезируют без участия восстановительного аминирования. Единственным примером является патент [322], в котором был проведен синтез CD₃-циклизина **10.2.b**. Авторы проводили восстановительное метилирование формальдегидом в присутствии тетрабордейдерида натрия, и с выходом 21% получили 45 мг **10.2.b** (ЭРМ 9,1%) (Схема 131).

4.10.4. Цетиризин

Цетиризин (Cetirizine) (Рисунок 56) также является антигистаминным средством, блокатором H₁-гистаминовых рецепторов. Его выпускают в виде рацемической смеси, в которой физиологически активным является L-цетиризин (левоцетиризин) [61].



10.4

Рисунок 56 Цетиризин

Существует две работы, в которых восстановительное аминирование использовали в синтезе левоцетиризина. Нгуен (Nguyen) и др. осуществили энантиоселективный синтез амина **10.4.b**, восстанавливая бензгидрилимин эфиром Ганча [324]. Выход составил 86% с ее 93%. Конкретные загрузки не приведены. Продукт **10.4.b** в несколько стадий может быть превращен в левоцетиризин.

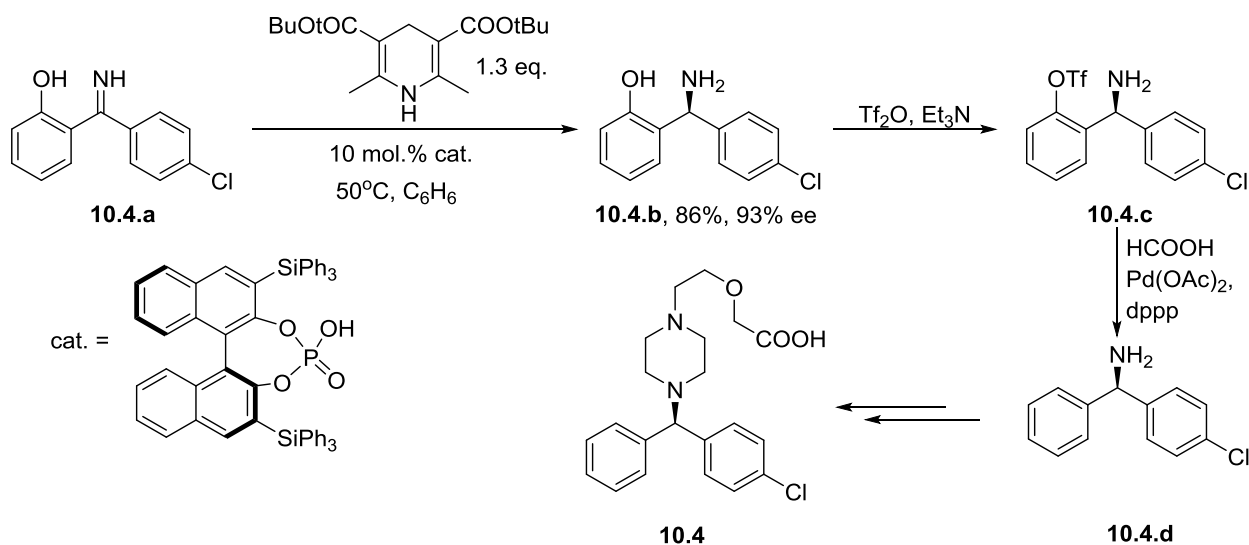


Схема 133 Синтез левоциклизина по Нгуену

Конг (Kong) и др. также изучали подходы к хиральному синтезу бензгидриламинов [325]. Авторы восстанавливали основание Шиффа **10.4.e** на иридиевом хиральном катализаторе. Продукт **10.4.f** был получен с выходом 96% (128 мг). Полная методика не приведена (Схема 134).

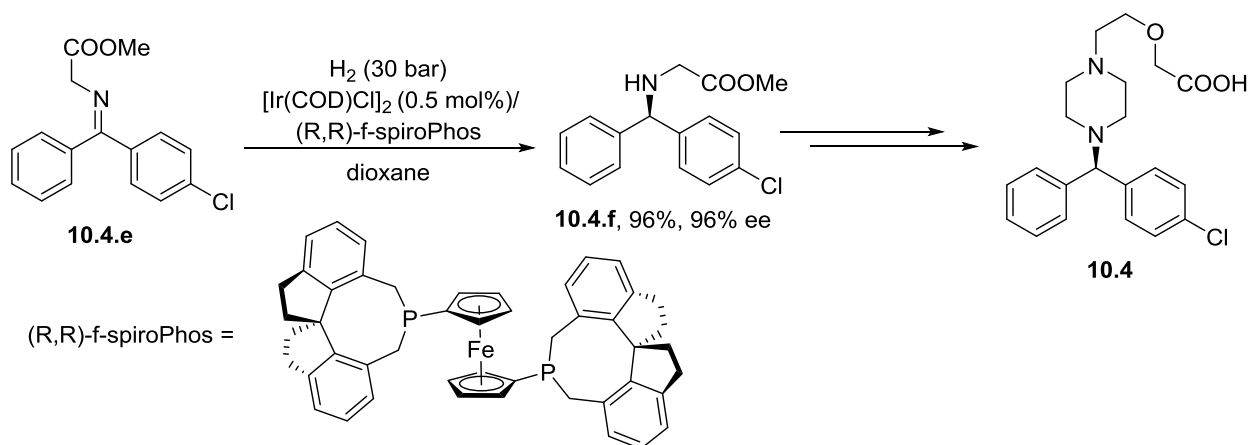
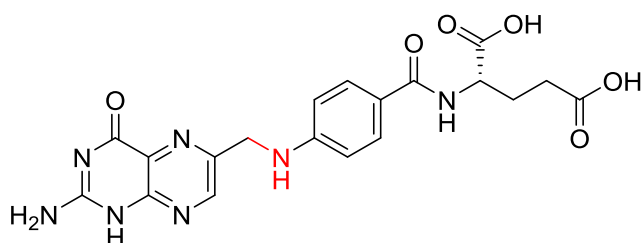


Схема 134 Синтез левецетиризина по Конгу

4.10.5. Фолиевая кислота

Фолиевая кислота (витамин B9) (Рисунок 57) – это витамин, необходимый для нормальной работы иммунной и кровеносной систем. Ее недостаток приводит к нарушению репликации ДНК в клетках и вызывает мегалобластную анемию [61].



10.5

Рисунок 57 Фолиевая кислота

Маундер (Maunder) и др. разрабатывали способы синтеза фолиевой кислоты, в разных местах меченой атомами углерода ^{13}C [326]. Одной из стадий синтеза было восстановительное сочетание амина **10.5.b** с альдегидом **10.5.a**, в качестве восстановителя использовали комплекс $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{NH}$ (Схема 135).

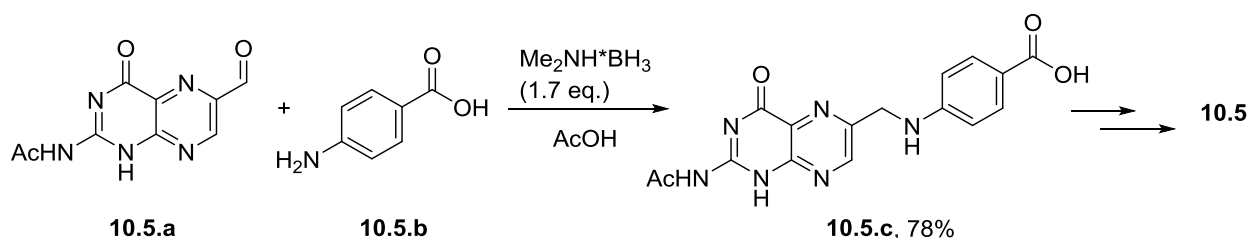


Схема 135 Синтез фолиевой кислоты по Маундеру

Реакция проведена с выходом 78% на 275 мг продукта **10.5.c** (ЭРМ 50,6%). П-аминобензойная кислота, используемая в данном синтезе, может быть как обычной, так и содержащей атомы углерода ^{13}C . Далее продукт **10.5.c** в несколько стадий может быть превращен в фолиевую кислоту.

4.10.6. Эзетимиб

Эзетимиб (Ezetimibe) - это гиполипемическое лекарственное средство, селективно ингибирующее адсорбцию холестерина в кишечнике. Это приводит к существенному снижению уровня холестерина. Он показан к применению пациентами с гиперхолестеринемией для снижения риска ишемической болезни сердца.

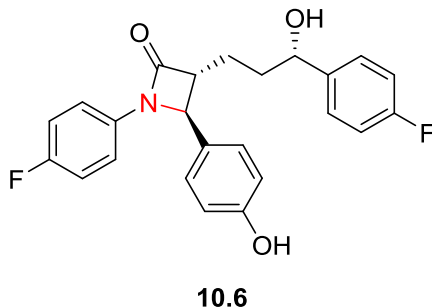


Рисунок 58 Эзетимиб

Есть только одна работа, в которой описано восстановительное аминирование применительно к синтезу эзетимиба. Бушше (Busscher) и др. указывают, что в соответствии с одной из стратегий синтеза, ключевым интермедиатом является хиральный амин **10.6.a** [327] (Рисунок 59). Статья посвящена синтезу этого промежуточного продукта.

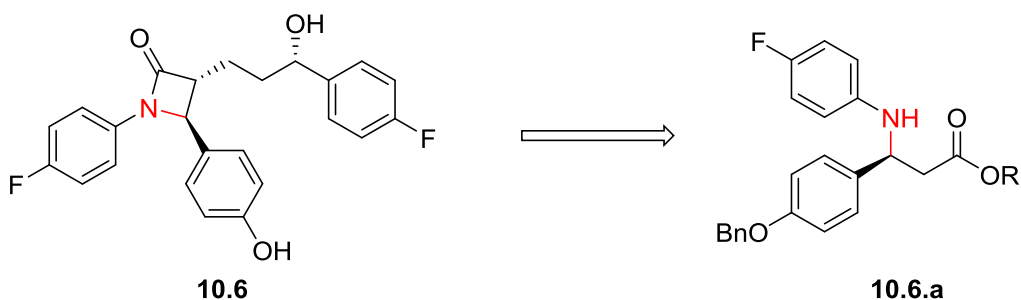


Рисунок 59 Интермедиат в синтезе эзетимиба

Первый предложенный подход показан ниже (Схема 136). Сначала с выходом 60% был синтезирован енамин **10.6.с**, который затем прогидрировали на родиевом катализаторе, получив этиловый эфир **10.6.a**. ЭРМ получения **10.6.a** из **10.6.с** равна 21,3%. Получено 1,7 г продукта.

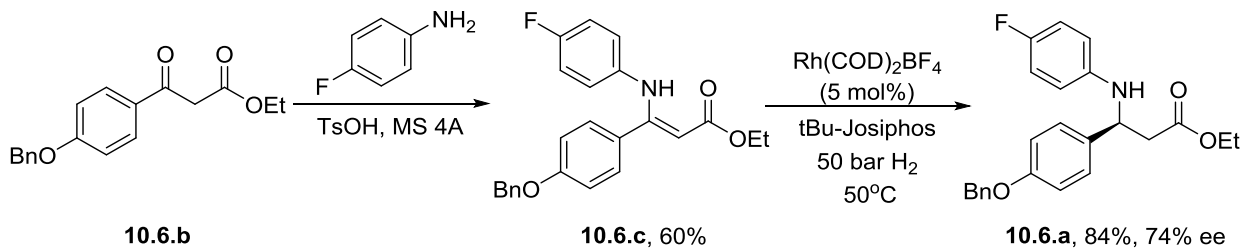


Схема 136 Синтез **10.6.a** через энантиоселективное гидрирование енамина

Второй описанный в данной работе подход заключается в энантиоселективном аминировании кетозфира **10.6.b** до амина **10.6.d** с последующим медь-катализируемым арилированием аминогруппы (Схема 137). ЭРМ равна 38,3%, получено 8 г **10.6.d**.

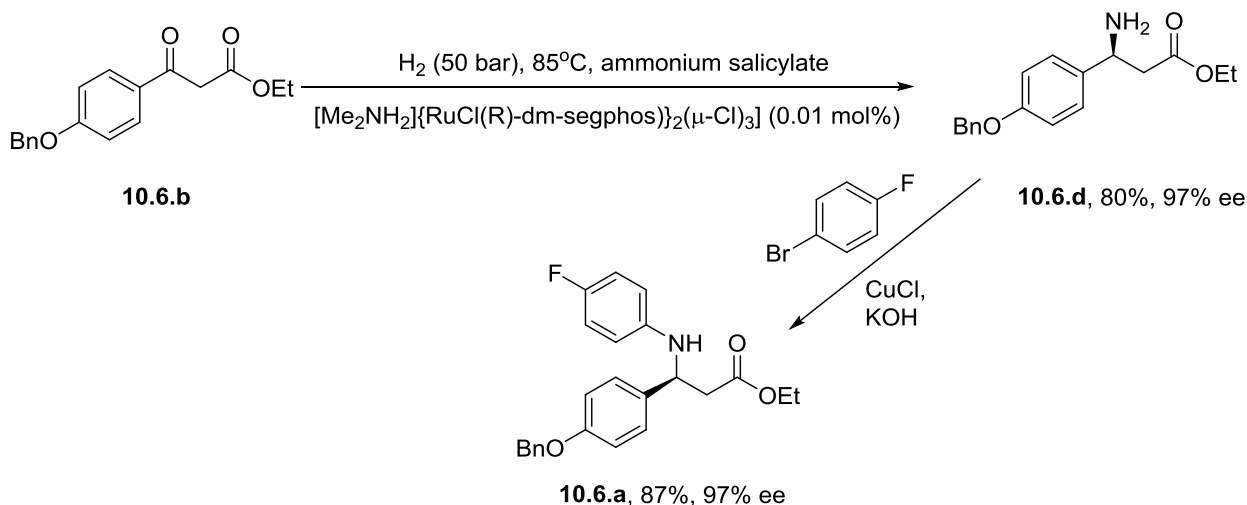


Схема 137 Синтез **10.6.a** через энантиоселективное аминирование

4.11. Общая характеристика восстановителей, применяемых в восстановительном аминировании

Таким образом, в восстановительном аминировании в синтезе лекарств в основном применяются следующие восстановители: NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , HCOOH , H_2 и др. Примеры их использования подробно описаны ранее и обобщены в таблице ниже (Таблица 6).

Из анализа данной таблицы следует, что с точки зрения ЭРМ наиболее эффективным восстановителем является формиат аммония или муравьиная кислота на металлических катализаторах. Аналогичной эффективностью обладает система $\text{HCOOH} - \text{CH}_2\text{O}$, применяемая для метилирования. Следующим по эффективности является водород на никеле Ренея или палладии. Затем идет тетраборгидрид натрия, затем цианоборгидрид натрия, и наименее эффективным является триацетоксиборгидрид натрия (Таблица 5).

Таблица 5 Общая характеристика восстановителей

Восстановитель (в порядке снижения эффективности с точки зрения ЭРМ)	Загрузки	Среднее количество эквивалентов
HCOOH	20 мг – 40 кг	7
H_2/cat	12 мг – 433 г	3-5 бар
NaBH_4	30 мг – 45 кг	2,4 экв.
NaBH_3CN	18 мг – 286 г	2,0 экв.
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	28 мг – 20 кг	2,5 экв.

Тем не менее, по распространенности лидером среди указанных восстановителей оказался водород. Это связано с тем, что он является сравнительно дешевым реагентом, не приводит к образованию большого количества отходов и его удобно регенерировать. В

зависимости от катализатора и природы субстратов можно проводить как обычное восстановление основания Шиффа или енамина до амина, так и энантиоселективное. Часто при использовании водорода в качестве восстановителя наблюдали высокие диастереомерные избытки при реакции на ахиральных катализаторах. Обычно для проведения реакции восстановительного аминирования достаточно давления в 3-5 бар, но, тем не менее, встречаются и более высокие давления. Среди упомянутых в данном обзоре работ использование водорода в качестве восстановителя описано на загрузках до, примерно, 0,5 кг. Это может быть обусловлено естественным ограничением газообразного водорода – необходимостью наличия специального оборудования для работы с ним.

Следующий по популярности восстановитель – это триацетоксиборгидрид натрия. Он, пожалуй, является самым удобным и мягким реагентом для восстановительного аминирования. Он почти не затрагивает никакие функциональные группы, безопасен и нетоксичен. Описано его применение в самых разных загрузках – от нескольких миллиграмм, до 20 килограмм. Стехиометрически его применяют в количестве от 1 эквивалента. В среднем – 2,5 эквивалента. И это является основной проблемой при работе с ним – образуются стехиометрические количества побочных борных производных, от которых сложно избавляться в промышленных масштабах.

Тетраборгидрид натрия применяется практически также часто, как и триацетоксиборгидрид. Он менее селективен, однако, при этом более дешев. В описанной нами выборке максимальная загрузка составляет 45 кг. Несмотря на наличие в его составе сразу четырех гидридных водородов, в среднем все равно необходимо использовать 2,4 эквивалента NaBH_4 . И, следовательно, затем утилизировать образующиеся борные производные.

Очень популярным восстановителем оказалась муравьиная кислота, формиаты, формамиды и аналогичные по структуре соединения. Их применяют как в чистом виде, так и в комбинации с металлическими катализаторами, ускоряющими их разложение. Часто муравьиную кислоту используют в качестве растворителя. В среднем используют около 7 эквивалентов формиата на реакцию. Для муравьиной кислоты максимальная описанная загрузка (в данной выборке) составляет 40 кг. HCOOH является достаточно хорошим восстановителем, но она не может быть применена при наличии ацидофобных групп. Также ограничением ее применения служит то, что она сама по себе создает довольно агрессивную среду, корродирующую различные элементы производственного оборудования.

Цианоборгидрид в среднем используют в количестве 2 эквивалента, то есть он более атом-экономичен, чем боргидрид и триацетоксиборгидрид натрия. Максимальная

описанная для цианоборгидрида загрузка – 286 г. Но это скорее исключение – он чаще применяется в лабораторном масштабе для проведения тонкого органического синтеза. В промышленности его распространение ограничено наличием токсичного цианида в его составе. Другим существенным недостатком цианоборгидрида является его рН-зависимость – для успешного использования цианоборгидрида как правило требуется создание достаточно низких рН, при которых возрастает риск выделения токсичного HCN.

Таблица 6 Обобщающая таблица по использованию различных восстановителей в восстановительном аминировании

Лекарственная субстанция	Восстановитель	Число эквивалентов	ЭРМ	Выход	Загрузка
Сертралин	H ₂ /Pd /TiCl ₄	1 бар	14,3% (one-pot) ²	26% (one-pot)	25 г
Сертралин	H ₂ /Pd	1 бар	26,0% (one-pot)	40% (one-pot)	30 г
Сертралин	H ₂ /Ru	50 бар	13,4% (one-pot)	98%	0,5 г
Ривастигмин	H ₂ /Ni, Ti(OiPr) ₄	10 бар	27,9%	74%	20 г
Венлафаксин	H ₂ /Ni	13,8 бар	12,1%	30%	1,7 г
Венлафаксин	H ₂ /Pd	12 бар	67,5%	94%	185 г
Венлафаксин	H ₂ /Pd	5 бар	35,8%	71%	433 г
Десвенлафаксин	H ₂ /Pd	10 бар	33,4%	80%	240 мг
Ретигабин	H ₂ /Pd	4 бар	28,8%	42%	4 г
Донезепил	H ₂ /Pd	1 бар	23,2%	62%	110 мг
Варениклин	H ₂ /Pt	3,5 бар	27,6% (one-pot)	28%	2,65 г
Тетракаин	H ₂ /Pd	1 бар	-	77-94	-
Эвекео	H ₂ /Co	1 бар	-	91%	-
Дезоксин	H ₂ /Pd	3,5 бар	-	95%	-
Эвекео	H ₂ /Ni	3,5 бар	-	70%	-
Эвекео	H ₂ /Ru	90 бар	-	76%	-
Аковаз	H ₂ /Pt	3 бар	63,5%	64%	12,9 г
Роксанол	H ₂ /Pd	-	-	80%	-
Роксанол	H ₂ /Pd	-	2,8%	12%	12 мг
Бупренофин	H ₂ /Pt	3 бар	59,0%	64%	7,4 г
Ропинирол	H ₂ /Pd	5 бар	26,0%	41%	2,8 г
Эналаприл	H ₂ /Pd	3 бар	12,4%	77%	2,9 г
Эналаприл	H ₂ /Ni	3 бар	41,8%	78%	19,2 г
Лизиноприл	H ₂ /Ni	3 бар	39,6%	87%	40 г
Эналаприл	H ₂ /Ni	1 бар	34,4%	90%	10 г
Пропранолол	H ₂ /Pd	1 бар	-	91%	-
Верапамил	H ₂ /Pd	1 бар	60,1%	94%	3,2 г
Пропранолол (3 ссылки)	H ₂ /Pt	1 бар	28,7 – 32,3%	91-98%	250 - 300 мг
Лапатиниб	H ₂ /Pd	3 бар	85,4%	93%	23,7 г
Иматиниб	H ₂ /Pd	5 бар	59,6%	70%	10,9 г
Осельтамивир	H ₂ /Rh	4 бар	4,4%	76% (one-pot)	87 мг
Толтеродин	H ₂ /Pd	3,5 бар	-	-	-
Толтеродин (5 ссылок)	H ₂ /Pd	3,5 бар	71,4%	97%	1,3 г
Тамсулозин	H ₂ /Pd	1 бар	21,4%	27%	2,3 г
Ситаглиптин (19 ссылок)	H ₂ /Rh	5 - 35 бар	81,7% (one-pot)	82%	332 г
Ситаглиптин (4 ссылки)	H ₂ /Ru	30 бар	-	91%	200 мг
Ситаглиптин	H ₂ /Pt	4 бар	-	99%	300 г

² Пометка «one-pot» означает, что в данном случае ЭРМ или выход относятся к *one-pot* процессу.

Саксаглиптин	H ₂ /Ni	1 бар	35,3%	90%	3,86 г
Цинакальцет	H ₂ /Ni	20-40 бар	-	-	-
Цинакальцет	H ₂ /FLP	2 бар	-	68%	-
Цинакальцет	H ₂ /Pd	3 бар	40,0%	60%	29,5 г
Цетиризин	H ₂ /Ir	30 бар	-	96%	-
Эзетемиб	H ₂ /Rh	50 бар	21,3%	84%	1,7 г
Эзетемиб	H ₂ /Ru	50 бар	38,3%	80%	8 г
Суворексант	NaBH(OAc) ₃	1,2	35,6%	98%	17,2 кг
Прамипексол	NaBH(OAc) ₃	1,4	26,1%	69%	5 г
Ривастигмин	NaBH(OAc) ₃	4,1	10,1%	99%	72 мг
Циталопрам	NaBH(OAc) ₃	2	7,4%	71%	7,5 мг
Циталопрам	NaBH(OAc) ₃	1,3	11,0% (one-pot)	62% (one-pot)	114 мг
Циталопрам	NaBH(OAc) ₃	1,3	20,1%	47%	28 мг
Буспирон	NaBH(OAc) ₃	1,15	27,0%	91%	8 г
Арипипразол	NaBH(OAc) ₃	1,15	27,1%	93%	8,3 г
Баклофен	NaBH(OAc) ₃	1,5	23,1%	50%	0,38 г
Десенлафаксин	NaBH(OAc) ₃	2,8	21,9%	93%	20 кг
Леветирацетам	NaBH(OAc) ₃	1,5	21,0%	62%	2,9 г
Варениклин (3 патента)	NaBH(OAc) ₃	3,6	17,9%	82%	48,5г
Фентанил	NaBH(OAc) ₃	1,5	41,6%	91%	22,6 г
Кетамин	NaBH(OAc) ₃	1,5	17,7%	52%	6,6 мг
Оксикодон	NaBH(OAc) ₃	30	1,6%	46%	3,4 мг
Галантамин	NaBH(OAc) ₃	1,5	6,2%	29%	50 мг
Верапамил	NaBH(OAc) ₃	-	-	71%	-
Верапамил	NaBH(OAc) ₃	1	13,8%	55%	1,7 г
Небиволол	NaBH(OAc) ₃	1,4	55,2%	91%	16 мг
Лапатиниб	NaBH(OAc) ₃	-	-	-	-
Лапатиниб (17 ссылок)	NaBH(OAc) ₃	1,9	55,6%	88%	1264 г
Иматиниб	NaBH ₄ /AcOH	2	26,1%	99%	61 г
Иматиниб	NaBH(OAc) ₃	1,6	42,4%	98%	1,6 г
Маравирок	NaBH(OAc) ₃	-	-	75%	-
Маравирок	NaBH(OAc) ₃	1,2	-	80%	3,3 кг
Маравирок	NaBH(OAc) ₃	1,7	48,4%	88%	15 мг
Маравирок	NaBH(OAc) ₃	1,2	-	78%	-
Толтеродин	NaBH(OAc) ₃	3	16,1%	75%	49 мг
Салметерол	NaBH(OAc) ₃	1,4	54,4%	87%	725 мг
Салметерол	NaBH(OAc) ₃	3,6	-	72%	-
Цинакальцет	NaBH(OAc) ₃	1,5	29,9%	69%	26 г
Цинакальцет	NaBH(OAc) ₃	2	33,9%	72%	1,4г
Цинакальцет	NaBH(OAc) ₃	2	21,9% (one-pot)	84%	300 мг
Прамипексол	NaBH ₄	2,5	29,7%	80%	50 г
Прамипексол	NaBH ₄	0,4	-	36%	-
Сертралин	NaBH ₄ /TiCl ₄	1,0	3,8% (one-pot)	11% (one-pot)	30 г
Ривастигмин	NaBH ₄ /Ti(OiPr) ₄	1,5	19,3%	86%	103 г
Ривастигмин	NaBH ₄ /Ti(OiPr) ₄	1,5	38,1%	60%	100 г
Ривастигмин	NaBH ₄ /Ti(OiPr) ₄	1,0	23,4%	71%	12,4 г
Циталопрам	NaBH ₄	1,2	61,2%	77%	8 г
Кветиапин	NaBH ₄	38	16,4%	90%	1 г
Суматриптан	NaBH ₄	5	30,5%	97%	11 г
Суматриптан	NaBH ₄	5	9,7%	35%	172 мг
Ретигабин	NaBH ₄	1,5	49,8%	80%	21 г
Ретигабин	NaBH ₄	0,8	55,1%	78%	20 г
Ретигабин	NaBH ₄	0,8	76,7%	94%	256 г
Ретигабин	NaBH ₄	1,9	63,3%	82%	12 г
Ретигабин	NaBH ₄	1,5	65,9%	85%	68 г
Кодеин	NaBH ₄	0,25	30,0%	80%	30 мг
Галантамин	NaBH ₄	0,75	83,5%	95%	5 кг
Пропранолол (8)	NaBH ₄	1-2,6	35,4 - 61,9%	68 - 90%	0,1 - 1,2 г

ссылка)					
Лапатиниб (4 ссылки)	NaBH ₄	2,6	21,3%	70%	10 г
Лапатиниб (3 ссылки)	NaBH ₄	2,6	41,2%	72%	30 г
Примахин	NaBH ₄	-	-	62%	3,6 г
Осельтамивир	NaBH ₄ /MoO ₃	10	2,2%	66%	450 мг
Линезоид	NaBH ₄	1	37,0%	78%	6,7 г
Нафтифин	NaBH ₄	1	87,5%	99%	5,5 г
Нафтифин	NaBH ₄	10	28,9%	94%	5,7 г
Нафтифин	NaBH ₄	3	16,3%	86%	234 мг
Сальбутамол	NaBH ₄	5	25,9%	81%	85 мг
Ситаглиптин (4 ссылки)	NaBH ₄	1	87,8%	96%	24 г
Ситаглиптин (5 ссылка)	NaBH ₄	3	38,4%	98%	5 г
Ранитидин	NaBH ₄	25	2,3%	45%	60 мг
Цинакальцет	NaBH ₄ / H ₃ BO ₃	1	66,7%	80%	9,2 г
Цинакальцет	NaBH ₄ /Fe(OTf) ₃	1	-	88%	-
Цинакальцет	NaBH ₄	0,75	81,9%	94%	44,8 кг
Цинакальцет	NaBH ₄	0,5	-	-	200 г
Цинакальцет	NaBH ₄	0,5	40,3%	44%	100 г
Цинакальцет	NaBH ₄	1	39,5%	47%	46 г
Цинакальцет	NaBH ₄ / Ti(OiPr) ₄	1,3	22,7%	68%	22 г
Суворексант	HCOOH	2,5	14,1%	87%	10 г
Ривастигмин	HCOOH	4,0	30,4%	76%	7,5 г
Ривастигмин	HCOOH	5,0	33,9%	95%	50 г
Ривастигмин	HCOOH	5,0	23,4%	90%	10 г
Ривастигмин	HCOOH	11,1	25,2%	86%	100 мг
Циталограм	HCOOH	3,5	63,0%	80%	44 г
Циталограм	HCOOH	2,7	-	-	2,5 г
Циталограм	HCOOH	1,2	66,2%	99%	8,5 г
Циталограм	HCOOH	1,7	27,3%	48%	40 кг
Венлафаксин (17 патентов)	HCOOH	7	~30%	80-90%	20 мг – 50 кг
Венлафаксин	HCOOH	6	12,8%	34%	4,8 г
Венлафаксин	HCOOH	10	8,4%	85%	10 г
Оланзапин	HCOOH	1,05	31,3%	58%	1,2г
Эвекео	HCOONH ₄	3	16,4%	41%	18,5 г
Дезоксин	N- метилформамид	5,7	12,5%	42%	2,5 г
Эвекео	HCOONH ₄ /Pd	10	12,9%	80%	2 г
Эвекео	HCOONH ₄ /Pd	10	15,5%	95%	9,5 г
Верапамил	HCOOH/Pd	31	51,7%	83%	33 мг
Диэтилкарбамазин	HCOOH	3	41,9%	92%	576 г
Празиквантел	HCOOH	13	13,4%	52%	454 мг
Тамсулозин	HCOOH	11	18,2%	41%	4,6 г
Саксаглиптин	NH ₄ HCOO/Rh	5	35,6%	88%	1,8 г
Ризатриптан	NaBH ₃ CN	2,4	26,7%	52%	210 мг
Галоперидол	NaBH ₃ CN	1	46,1%	78%	0,7 г
Варениклин	NaBH ₃ CN	1,5	27,2%	62%	315 мг
Фентанил	NaBH ₃ CN	1,4	-	40% (one-pot)	-
Фентанил	NaBH ₃ CN	1,4	10,5%	81%	22 г
Кетамин	NaBH ₃ CN	1,5	28,1%	56%	18,6 мг
Кодеин	NaBH ₃ CN	3	34,4%	66%	540 мг
Галантамин	NaBH ₃ CN	1,05	20,8%	83%	600 мг
Галантамин	NaBH ₃ CN	2	11,0%	53%	50 мг
Галантамин	NaBH ₃ CN	-	-	72%	500 мг
Ропинирол	NaBH ₃ CN	2,3	49,3%	99%	6,7 г
Эналаприл	NaBH ₃ CN	0,93	11,6%	90%	14,5 г

Лизиноприл	NaBH_3CN	3	24,7%	87%	2,75 г
Беназепил	NaBH_3CN	1,25	12,1%	25% (one-pot)	5,8 г
Лаплатиниб	NaBH_3CN	2,5	-	-	-
Толтеродин	NaBH_3CN	2,4	34,2%	93%	25 мг
Ситаглиптин	NaBH_3CN	2	45,4%	80%	286 г
Ранитидин	NaBH_3CN	0,4	1,5%	14%	70 мг
Ранитидин	NaBH_3CN	5	6,9%	67%	75 мг
Цинакальцет	$\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	2	52,5%	65%	18 г
Цинакальцет	NaBH_3CN	2,5	-	90%	-
Цетиризин	Эфир Ганча	1,3	-	86%	-
Фолиевая кислота	$\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	1,7	50,6%	78%	275 мг
Ривастигмин	Эфир Ганча	1,4	4,2%	90%	61 мг
Ривастигмин	Энзим/NADH		9,1%	76%	75 мг
Венлафаксин	Ph_3SiH	3	-	65%	-
Фентанил	$\text{Et}_3\text{SiH}/\text{Zn}$	4	25,9%	84%	280 мг
Фентанил	Zn/AcOH	4	15,0%	85%	22,6 г
Эвекео	Mg/AcOH	5	-	41%	-
Эвекео	LiAlD_4	1,1	5,8%	46%	4,2 г
Дезоксин	Al/Hg	2,5	20,5%	69%	4 г
Аковаз	ZnBH_4	-	-	80%	-
Эналаприл	Катехолборан	-	-	53%	-
Нафтифин	NaH_2PO_3	-	-	95%	-
Саксаглиптин	Энзим		7,9%	99%	37 кг

5. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Как следует из литературного обзора, реакция восстановительного аминирования является важной и востребованной в медицинской химии. Это очень удобный и эффективный способ синтеза аминов, позволяющий в одну стадию собирать сложные молекулы. Наиболее популярными восстановителями, используемыми в данной реакции, являются водород на различных катализаторах, муравьиная кислота, цианоборгидрид и триацетоксиборгидрид натрия. Однако они не лишены недостатков. Водород является взрывоопасным газом, а также не всегда обладает достаточной селективностью. Такие мягкие реагенты, как цианоборгидрид и триацетоксиборгидрид натрия, требуют дополнительного синтеза и приводят к получению эквимольных количеств побочных борных производных. Это накладывает серьезные ограничения на применимость этих реагентов в промышленном масштабе.

В 2014 году в нашей группе была открыта реакция восстановительного аминирования без внешнего источника водорода с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя, подробно описанная во введении [1].

Однако и у такого способа восстановительного аминирования есть ряд недостатков. Первое – это необходимость высокого давления монооксида углерода и довольно высокой температуры для протекания данной реакции. В результате процесс необходимо проводить в автоклавах, что не всегда удобно. К тому же, при легкодоступности газообразного СО в промышленности, баллон с угарным газом есть не в каждой лаборатории, что также накладывает ограничение на использование данной реакции в органическом синтезе.

К моменту постановки задачи были известны родий- и рутений-катализируемый варианты проведения восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Так как родий является более активным, то для лучшего понимания закономерностей протекания данной реакции актуально изучение катализа металлами из группы родия.

Для смягчения условий реакции необходимо проведение «тонкой настройки» родиевого катализатора для повышения его активности. Согласно нашим предположениям, каталитически активный комплекс должен представлять собой атом родия, связанный с двумя лигандами: инертным и лабильным (Рисунок 60). Лабильный лиганд такого комплекса будет вытеснен в начальный момент реакции, и в результате мы получим стабилизированный инертным лигандом активный каталитический центр родия, на котором и будет происходить реакция.

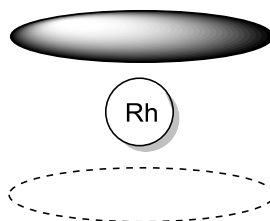


Рисунок 60 Каталитически активный комплекс родия

Для родия наиболее распространены пять степеней окисления: 0, +1, +2, +3, +4. Согласно общим представлениям о механизме реакции [1], в каталитический цикл входят стадии окислительного внедрения и восстановительного элиминирования (также см введение, Схема 3), то есть двухэлектронные реакции с участием родия. Среди трех теоретически возможных вариантов переходов степени окисления $0 \rightarrow +2$, $+1 \rightarrow +3$, $+2 \rightarrow +4$ наиболее вероятным представляется переход $+1 \rightarrow +3$, так как нульвалентный родий в отсутствие стабилизирующих лигандов может образовывать родиевую чернь, а окисление родия до степени окисления +4 – это крайне невыгодный процесс. Поэтому, исходя из приведенных выше рассуждений, наибольшую каталитическую активность должны проявлять комплексы одновалентного родия, связанные с лигандами двух типов, инертным и лабильным.

Таким образом, задачами диссертационной работы является:

- 1) Поиск катализатора и условий проведения реакции, которые позволили бы проводить восстановительное аминирование без внешнего источника водорода при как можно более низком давлении и температуре.
- 2) Изучение катализаторов на основе других металлов из группы родия.
- 3) Поиск широко доступных синтетических эквивалентов монооксида углерода, применение которых позволило бы осуществлять восстановительное аминирование без внешнего источника водорода в каждой лаборатории.
- 4) Разработка tandemных процессов с участием восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, позволяющих в одну стадию осуществлять синтез сложных органических молекул.

В соответствии с поставленными задачами, диссертационная работа разделена на части, каждая из которых посвящена решению одной из этих проблем.

6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. Родий-катализируемое восстановительное аминирование

6.1.1. Восстановительное аминирование на циклобутадиеновых комплексах родия

Согласно имеющимся у нашей группы данным, наиболее активным металлом, катализирующим восстановительное аминирование без внешнего источника водорода, является родий [1; 2]. Поэтому было решено сосредоточить наши разработки на получении высоко эффективного родиевого катализатора, который позволил бы проводить восстановительное аминирование в максимально возможно мягких условиях.

В качестве модели для сравнения активности разных катализаторов была выбрана реакция *n*-анизидина с *n*-толилбензальдегидом (Схема 138). За протеканием данной реакции легко следить по ЯМР, и исходные субстраты являются стабильными и легко доступными [328].

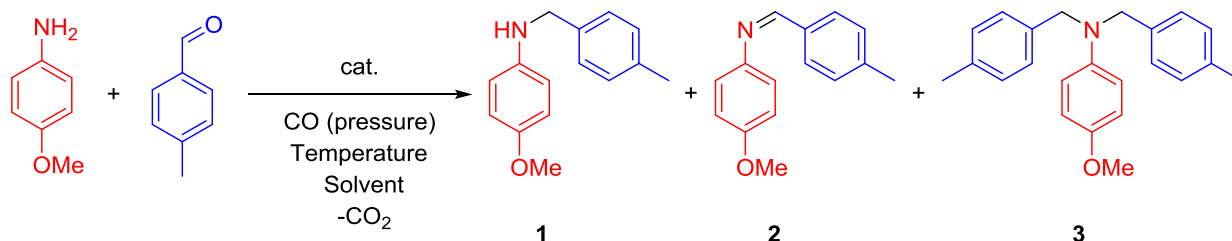


Схема 138 Модельная реакция для оптимизации условий

В данной реакции может происходить образование трех указанных на схеме продуктов – целевого амина **1**, и побочных основания Шиффа **2** и третичного амина **3**. Все они легко различимы по ЯМР и могут быть количественно определены.

Недавно Дмитрием Перекалиным и Никитой Швыдким был найден общий подход к синтезу циклобутадиеновых комплексов родия [329; 330]. Комплекс типа **K1** (Рисунок 61) идеально подходит под нашу концепцию строения высоко активного катализатора: он содержит одновалентный родий, который связан с инертным циклобутадиеновым и лабильным ксилольным лигандами.

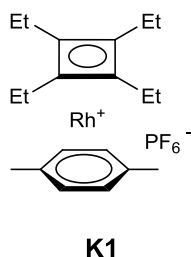


Рисунок 61 Циклобутадиеновый комплекс родия

Оптимизацию начали с условий, наилучшим образом подходящих для большинства субстратов в реакции восстановительного аминирования, катализируемого ацетатом

родия, а именно 50 бар CO, 140°C, ТГФ в качестве растворителя, 1 мольный % катализатора **K1**.

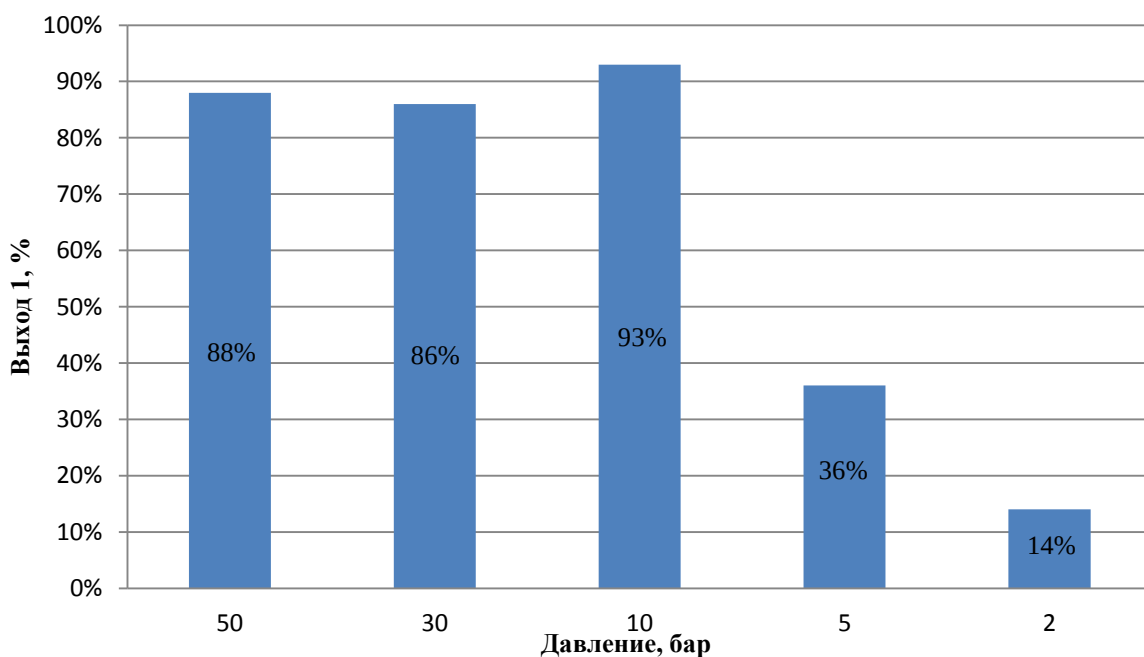


Рисунок 62 Влияние давления на выход целевого продукта **1**. X бар CO, 140°C, ТГФ, 6 часов, 1 мольн.% катализатора **K1**, 120 мольн.% анизида, 100 мольн.% альдегида

В этих условиях реакция прошла с отличным выходом 88%. Оставшиеся 12% пришлось на третичный амин **3**. Поэтому было проведено исследование влияния давления на выход реакции. До 10 бар реакция протекала практически с одинаковым результатом, небольшой рост выхода **1** связан с уменьшением количества **3**, а затем конверсия резко снизилась. Выход при давлении 5 бар составил 36% (Рисунок 62).

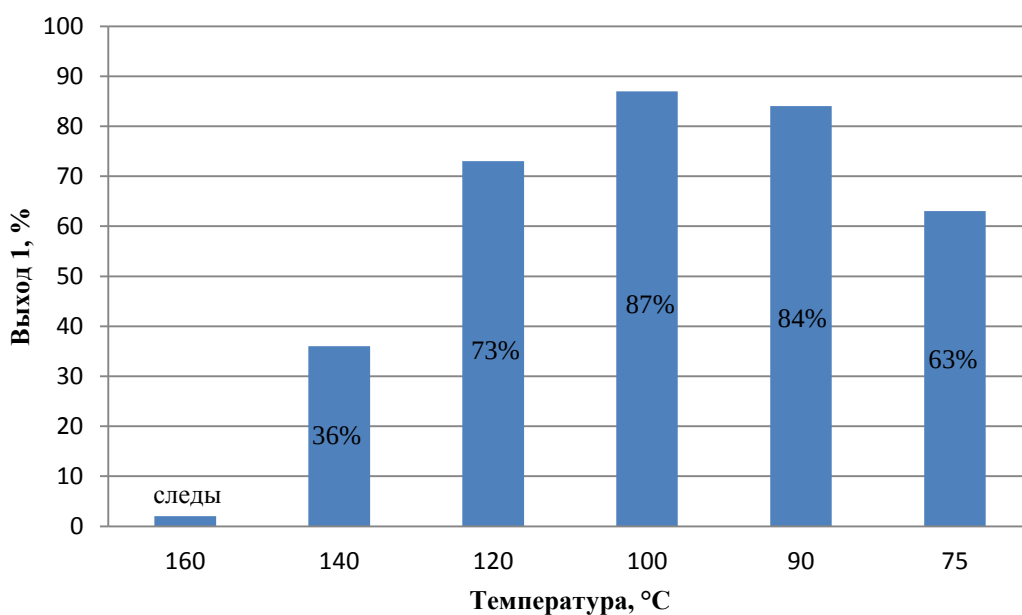


Рисунок 63 Исследование влияния температуры на выход реакции. 5 бар CO, X°C, ТГФ, 6 часов, 1 мольн.% катализатора **K1**, 120 мольн.% анизида, 100 мольн.% альдегида

Затем было проведено исследование влияния температуры на протекание реакции при данном давлении (5 бар). К нашему удивлению, при повышении температуры до 160°C выход резко упал до следовых количеств продукта **1** (Рисунок 63). При этом снижение температуры неожиданно очень благоприятно сказалось на конверсии целевого продукта. Максимальный выход при давлении 5 бар составил 87% при 100°C, сравнимый выход наблюдали при 90°C, дальше конверсия начала снижаться. Тем не менее, реакция в заметной степени проходит и при 75°C.

По нашим предположениям это связано с тем, что при высокой температуре на уровне 160°C происходит полный распад родиевого комплекса с потерей стабилизации циклобутадиеновым лигандом. В результате получается частица, схожая по своим свойствам с той, что получается при использовании ацетата родия в качестве катализатора. А, как было показано ранее в работе Чусова [1], ацетат родия малоактивен в таких условиях. Таким образом, было показано, что оптимальным температурным режимом для данного катализатора является 90 - 100°C.

Выход 87% является слишком высоким для проведения дальнейшей оптимизации. Поэтому мы дополнительно смягчили условия реакции. При снижении давления до 3 бар СО выход продукта **1** составил 77%. 3 бар – это достаточно низкое давление, с которым можно работать в специализированной стеклянной посуде.

Таблица 7 Поиск оптимального растворителя. 3 бар СО, 90°C, 6 часов, 1% катализатора **K1**, 100 мольн.% анизида, 100 мольн.% альдегида

Растворитель	Тип растворителя	Выход 1 , %
ТГФ	Абсолютный	66
ТГФ	Неочищенный	33
диоксан	Абсолютный	19
диоксан	Неочищенный	56
Вода	Дистиллированная	30
Толуол	Неочищенный	следы
Без растворителя		9
MeCN	Неочищенный	14
Et ₂ O	Неочищенный	17
MeOH	Абсолютный	68
MeOH	Неочищенный	38
EtOH	Неочищенный	77
EtOH	Абсолютный	78
<i>i</i> -PrOH	Неочищенный	90
<i>t</i> -BuOH	Неочищенный	91

Следующим шагом стал поиск оптимального растворителя для проведения данной реакции (Таблица 7). Оказалось, что тип и качество растворителя существенно влияют на выход процесса. Так, в абсолютном ТГФ реакция протекает в 2 раза лучше, чем в

неабсолютном. Для диоксана наблюдали обратную тенденцию. В целом, восстановительное аминирование хорошо протекает в спиртах. При этом есть взаимосвязь выхода реакции и длины и разветвленности алкильного радикала в молекуле спирта. Наилучший результат был получен в третбутаноле, однако, исходя из удобства и доступности, в дальнейшем было решено работать с этиловым спиртом.

Повышение загрузки катализатора до 5% и увеличении времени протекания реакции до 24 часов позволило провести восстановительное аминирование при давлении 1 бар с выходом 91%.

Получив эти результаты, мы решили сравнить каталитическую активность ряда комплексов родия в реакции восстановительного аминирования. Результаты и структуры катализаторов приведены ниже (Таблица 8, Рисунок 64).

Как и предполагалось, комплексы трехвалентного родия **K2** и **K3** не проявили никакой каталитической активности. При этом комплекс одновалентного родия **K8** привел к образованию продукта **1** с выходом 6%, что может быть связано с тем, что степень окисления +1 благоприятствует начальной стадии окислительного внедрения родия. С другой стороны, все еще низкий выход может быть связан с образованием малоактивных кластеров родия из-за недостаточной стабилизации хлоридными лигандами. Комплексы одновалентного родия **K4** и **K5** обладают более стабильными лигандами, однако не проявляют каталитической активности. Ацетат родия **K6** в этих условиях проявляет умеренную, но все еще недостаточную активность.

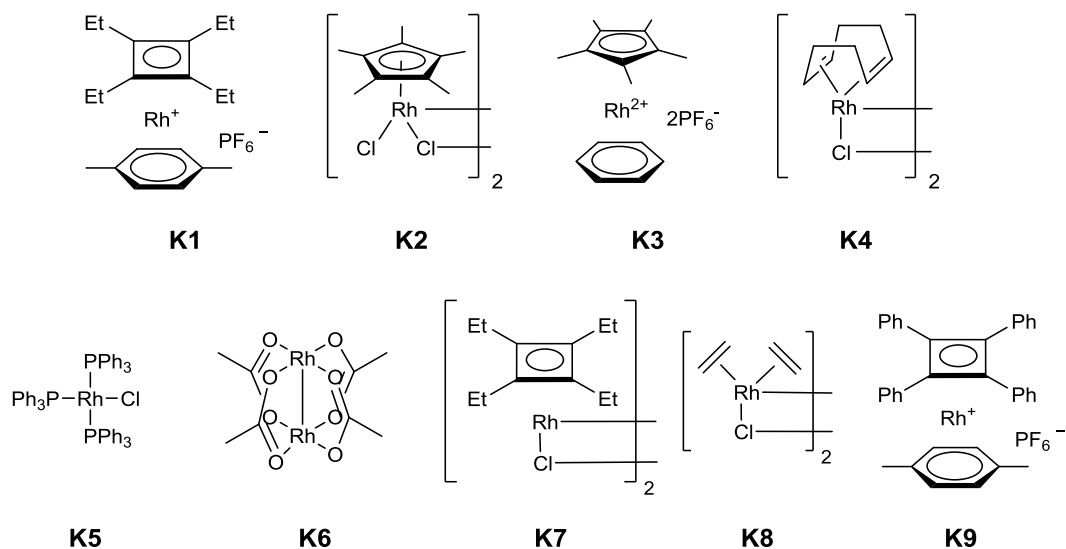


Рисунок 64 Структуры металлоорганических комплексов родия

Комплекс **K1** проявил наибольшую активность среди катализаторов **K1-K8**. В подтверждение нашей теории также говорит тот факт, что циклобутadiеновый комплекс **K7** проявляет гораздо более низкую активность по сравнению с **K1**. Также нами были проведены испытания каталитической активности тетрафенильного комплекса **K9**. Но в

его случае мы столкнулись с существенной невоспроизводимостью результатов. Выход реакции менялся от 30 до 90%. Это скорее всего связано с существованием очень плотной кристаллической упаковки данного металлокомплекса. В результате в зависимости от степени кристалличности меняется его растворимость. Поэтому мы отказались от использования данного катализатора и сосредоточились на изучении реакции, катализируемой **K1**.

Таблица 8 Сравнение каталитической активности различных катализаторов, 3 бар СО, 90°C, EtOH, 6 часов, 100 мольн.% анизидина, 100 мольн.% альдегида

Катализатор	Загрузка по катализатору, мольн. % (0,5 мольн. % атомов Rh)	Выход 1, %
K8	0,25	6
K2	0,25	следы
K3	0,5	следы
K4	0,25	следы
K5	0,5	следы
K6	0,25	35
K7	0,5	10
K1	0,5	74
K9	0,5%	30 – 90%

Таким образом, реакция восстановительного аминирования протекает с высоким выходом при очень мягких по сравнению с описанными ранее условиях: 3 бар СО, 90°C. Во время оптимизации условий реакцию проводили в течение 6 часов. При изучении субстратной специфичности для обеспечения полноты протекания реакции для всех субстратов время ее проведения было увеличено до 24 часов (Рисунок 65).

Было показано, что в реакцию вступают ароматические, гетероароматические и алифатические альдегиды, кетоны, первичные и вторичные амины. Для протекания реакции за 24 часа, как правило, нужно использовать 1-2 мольн.% катализатора. Однако его количество может быть снижено за счет увеличения времени протекания реакции. Это было показано на примере субстрата **9**, который может быть получен с выходом 67% за 100 часов с загрузкой по катализатору 0,05 мольн.% (TON 1340). Условия данного процесса не затрагивают многие функциональные группы, подверженные восстановлению в других условиях. Так, в условиях нашей реакции можно сохранить бензильную, нитрильную, трифторацетамидную группы, арилгалогениды, фенолы и даже нитрогруппу. Про нитрогруппу хорошо известно, что она может быть восстановлена угарным газом до аминов, карбаматов и многих других азот-содержащих соединений [14]. В данном случае (субстрат **14**) мы не наблюдали никаких следов восстановления нитрогруппы.

Сравнительно невысокий выход обусловлен выпадением соответствующего основания Шиффа в осадок.

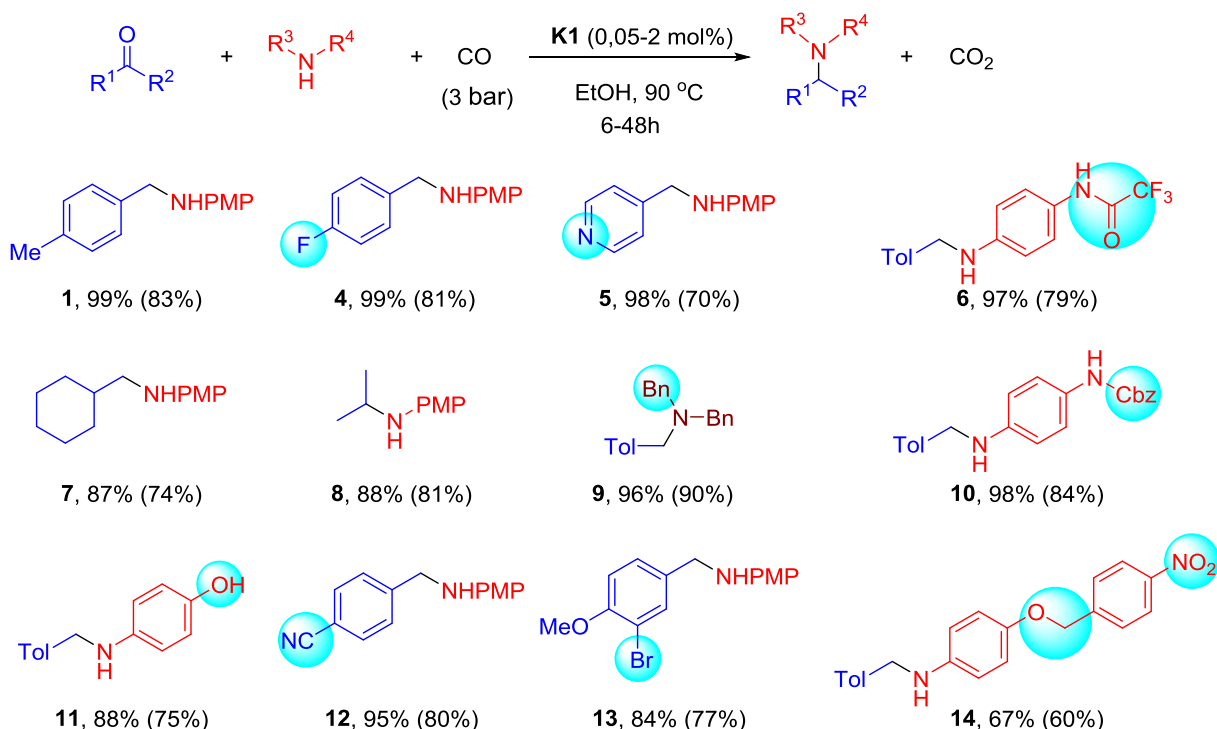


Рисунок 65 Субстратная специфичность на комплексе **K1**. Выход по ЯМР. В скобках указан выход выделенного вещества

Затем было проведено сравнение устойчивости распространенных функциональных групп к воздействию различных восстановителей, применяющихся в восстановительном аминировании. Результаты приведены ниже (Таблица 9).

Таблица 9 Сравнение устойчивости различных функциональных групп к действию стандартных восстановителей

	H ₂ /Ni	H ₂ /Rh	LiAlH ₄	NaBH ₄	K1/CO
R ₂ N-Cbz	✗ [a]	✗ [a]	✗ [a]	✓ [a]	✓ [b]
R ₂ N-COCF ₃	✗ [a]	✓ [a]	✗ [a]	✗ [a]	✓ [b]
R ₂ N-Bn	✗ [a]	✗ [a]	✓ [a]	✓ [a]	✓ [b]
RO-Bn	✗ [a]	✓ [a]	✓ [a]	✓ [a]	✓ [b]
Ar-NO ₂	✗ [j]	✗ [h]	✗ [j]	± [c]	✓ [b]
Ar-CN	✗ [h]	✗ [h]	✗ [d]	± [d]	✓ [b]
Ar-Br	✗ [i]	✓ [g]	± [e]	✓ [f]	✓ [b]

✓ = функциональная группа сохраняется, ✗ = функциональная группа разрушается, ± = устойчивость функциональной группы зависит от условий, [a] Ссылка [331]; [b] Данная работа; [c] Ссылка [332]; [d] Ссылка [333], при этом известно восстановление нитрилов NaBH₄ [332]; [e] Ссылка [334]; Связь Ag-Br сохраняется при комнатной температуре, но восстанавливается при повышенной температуре (Ссылка [335]); [f] Ссылка [336]; [g] Ссылка [337]; [h] Ссылка [338]; [i] Ссылка [339]; [j] Ссылка [340].

Данное сравнение показывает, что разработанный подход сильно более селективен по сравнению со стандартными восстановителями.

Как известно, для проведения селективного восстановительного аминирования часто используют цианоборгидрид натрия. Мы решили сравнить селективность нашего подхода с селективностью NaBH₃CN. Использование цианоборгидрида в лаборатории на малых загрузках очень удобно и распространено, однако применение этого реагента в

промышленном масштабе ограничено его токсичностью и необходимостью утилизации эквимолярных количество борных производных. Мы провели восстановительное аминирование нескольких субстратов как в присутствии цианоборгидрида, так и в наших условиях (Рисунок 66).

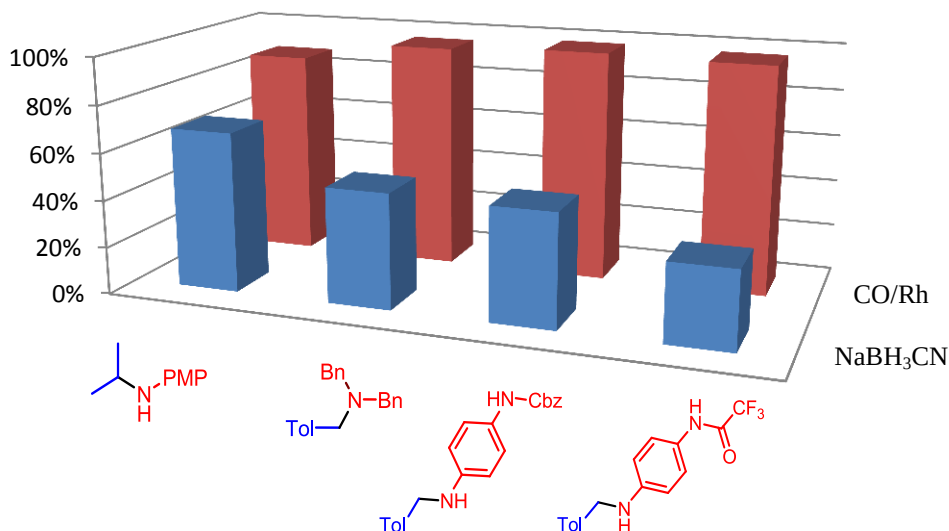


Рисунок 66 Сравнение с цианоборгидридом натрия

Оказалось, что для четырех субстратов, показанных на рисунке выше, разработанная методика является гораздо более селективной. Выходы веществ при использовании цианоборгидрида варьировались в диапазоне 33-68%, а при восстановлении монооксидом углерода – в диапазоне 88-98%. Причем цианоборгидрид приводил к формированию большого количества побочных продуктов, не наблюдавшихся в наших условиях. Это еще раз указывает на высокую селективность разработанной методологии и ее применимость для синтеза широкого круга субстратов [328].

6.1.2. Восстановительное аминирование на циклопентадиеновых комплексах родия

В предыдущем разделе было показано, что комплекс одновалентного родия с циклобутадиеном и ксилолом является высокоэффективным катализатором восстановительного аминирования в мягких условиях. Как обсуждалось ранее, это связано с наличием у атома родия лигандов двух типов – лабильного и инертного. Лабильный лиганд вытесняется в начале каталитического цикла, приводя к образованию стабилизированной каталитически активной частицы. Для проверки этой концепции было проведено исследование каталитической активности родиевых комплексов с другим типом плоских четырехэлектронных нейтральных лигандов – циклопентадиеновых комплексов родия **K10** – **K12**, синтезированных Дмитрием Перекалиным и Романом Потоцким (Рисунок 67) [341].

Комплекс **K12** хорошо отвечает нашим представлениям о высоко активном катализаторе. Остальные родий-органические соединения были взяты для сравнения.

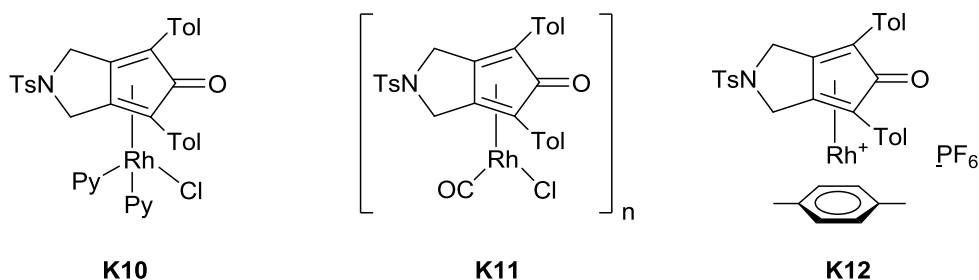


Рисунок 67 Циклопентадиеновые комплексы родия

В первую очередь было проведено сравнение каталитической активности данных комплексов в одинаковых условиях при 30 бар CO, 90°C, 1 мольн.% катализатора на примере той же самой модельной реакции, что была описана в предыдущем разделе (Схема 138).

Таблица 10 Сравнение каталитической активности циклопентадиеновых комплексов, 30 бар CO, 90°C, EtOH, 4 часа, 1 мольн.% катализатора, 100 мольн.% анизида, 100 мольн.% альдегида

Катализатор	Выход 1, %
K10	15%
K11	26%
K12	32%

Как и ожидалось, комплекс **K12** наиболее активен. Сравнимую активность в данных условиях проявляет комплекс **K11**, и наименее активен комплекс **K10** (Таблица 10).

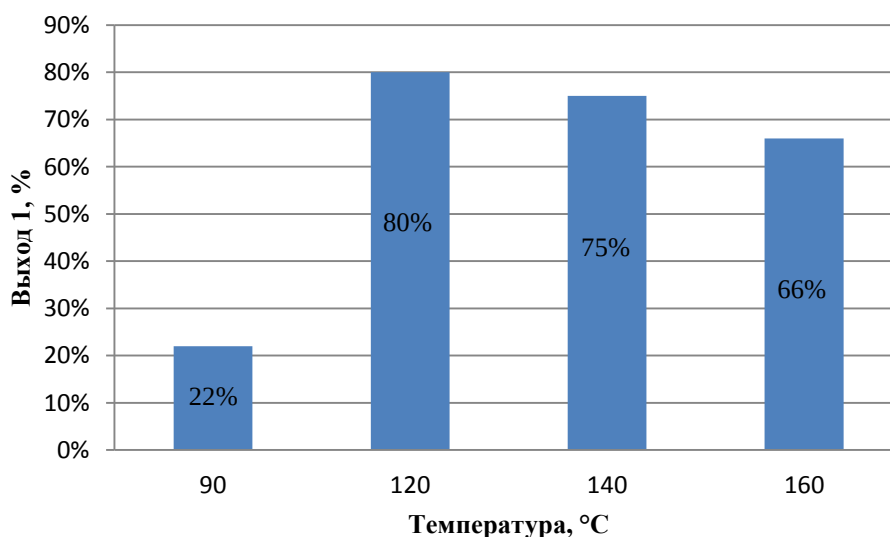


Рисунок 68 Оптимизация температуры. 30 бар CO, X°C, EtOH, 4 часа, 1% катализатора **K12**, 100 мольн.% анизида, 100 мольн.% альдегида

Затем мы изучили влияние температуры на выход реакции. Оказалось, что для комплекса **K12** зависимость выхода реакции от температуры также носит экстремальный характер с максимумом при 120°C (Рисунок 68). Но в данном случае при повышении

температуры наблюдали увеличение доли третичного амина **3**. Поэтому дальнейшую работу с данным катализатором проводили при 120°C.

Следующим шагом стало изучение влияния давления на выход реакции. Оказалось, что пороговое давление, при котором значительно падает выход, составляет 5 бар. Для сравнения, при использовании катализатора **K11** в аналогичных условиях выход примерно в 5 раз ниже (Рисунок 69). Таким образом, еще раз была подтверждена работоспособность предложенной концепции о взаимосвязи активности катализатора и его структуры.

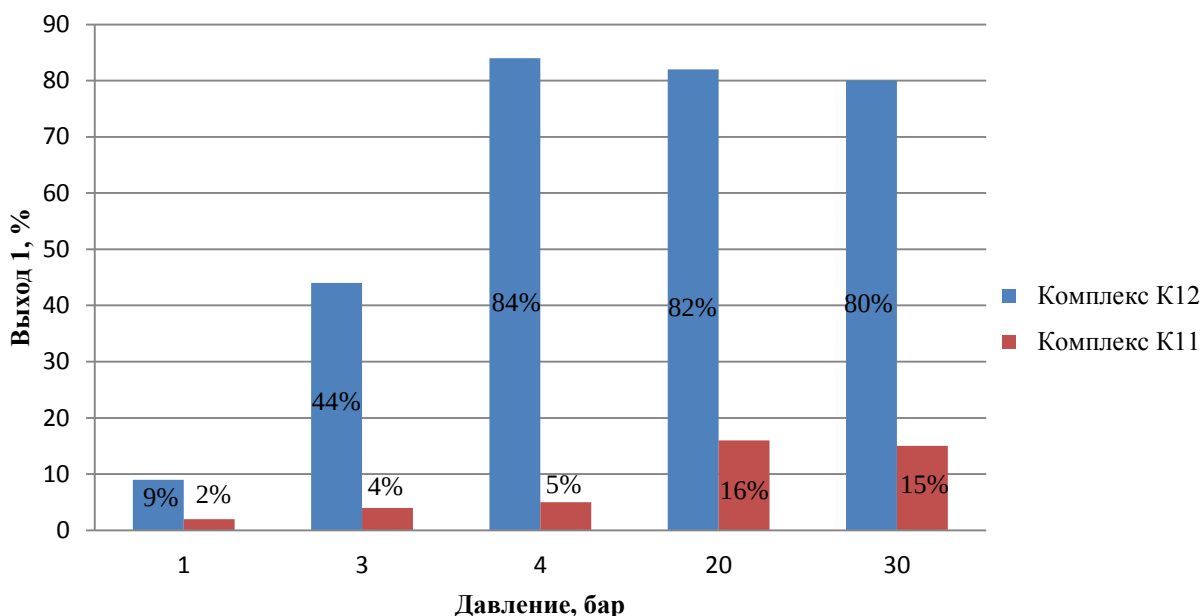


Рисунок 69 Влияние давления на протекание реакции. X бар CO, 120°C, EtOH, 4 часа, 1 мольн.% катализатора **K11** или **K12**, 100 мольн.% анизида, 100 мольн.% альдегида

Тем не менее, циклопентадиеновый катализатор **K12** менее активен по сравнению с описанным ранее циклобутадиеновым родиевым комплексом **K1**. Комплекс **K1** хорошо работает при давлении 3 бар CO и 90 градусах, а для проведения реакции на циклопентадиеновом комплексе **K12** нужно минимум 5 бар и 120 градусов [341].

6.2. Иридий-катализируемое восстановительное аминирование

Иридий относится к той же группе периодической системы, что и родий. Более того, в отличие от кобальта, относящегося к этой группе, для иридия характерен переход степеней окисления Ir(I) → Ir(III). Поэтому для лучшего понимания факторов, влияющих на протекание восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, нами в сотрудничестве с группой Дмитрия Логинова было выполнено исследование каталитической активности иридиевых комплексов. Было проведено сравнение активности комплексов одно- и трехвалентного иридия со слабо и сильно связанными η^1 , η^2 , η^3 , η^5 и η^6 лигандами [342]. Комплексы были синтезированы по известным или специально разработанным методикам нашими коллегами Дмитрием Логиновым и

Александром Молотковым из лаборатории π -комплексов переходных металлов [343–345] (Рисунок 70).

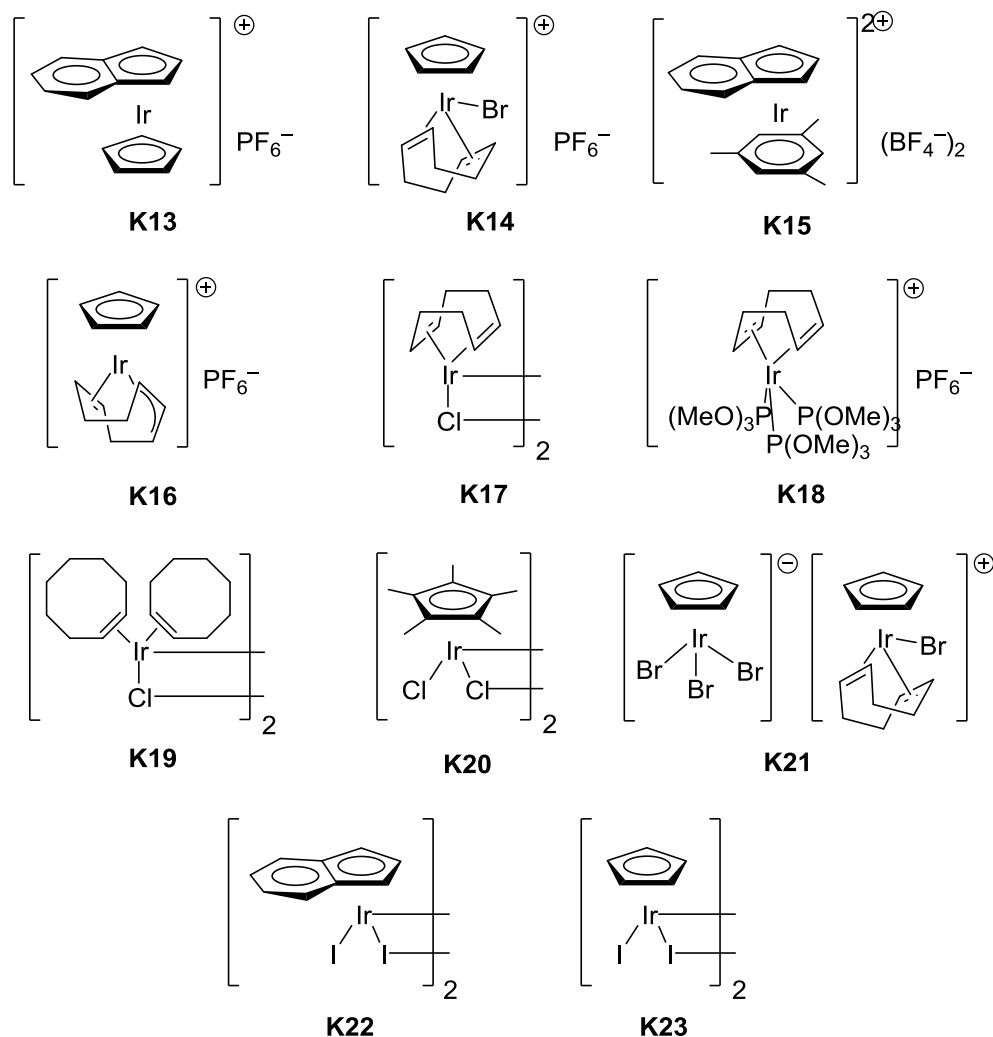


Рисунок 70 Структуры иридиевых комплексов, изученных в реакции восстановительного аминирования

Сравнение каталитической активности мы проводили на примере реакции *n*-анизидина с *n*-толилальдегидом (Схема 138). Полученные результаты приведены ниже (Таблица 11).

Оказалось, что димерные комплексы трехвалентного иридия с мостиковыми атомами галогена (**K20 – K23**) проявляют большую каталитическую активность по сравнению с катионными мономерными комплексами (**K13-K16**). Комплексы одновалентного иридия **K17-K19** проявляют умеренную активность. Комплекс циклопентадиенил иридий(III) диодид $[\text{CpIrI}_2]_2$ **K23** проявил наибольшую активность среди изученных катализаторов и был использован в дальнейших оптимизационных исследованиях. При этом эффект атома галогена оказался очень значительным. Добавка йодида натрия к хлориду иридия привела к повышению выхода реакции на 14% (Таблица 11).

Следующим шагом стал поиск оптимального растворителя. Для ускорения работы время проведения реакции было снижено до четырех часов и была увеличена загрузка по

катализатору. Изучение влияния растворителя на выход реакции проводили для катализатора **K23**, $[\text{CpIrI}_2]_2$ (Таблица 12).

Таблица 11 Сравнение каталитической активности иридиевых комплексов. 30 бар CO, 140°C, ТГФ абс., 22 часа, 1% катализатора, 100% анизида, 100% альдегида.

Катализатор №	Брутто-формула	Загрузка по катализатору, мольн. % (1 мольн. % атомов Ir)	Выход, %
K13	$[(\text{Ind})\text{IrCp}]\text{PF}_6$	1,0	5
K14	$[\text{CpIr}(\text{COD})\text{Br}]\text{PF}_6$	1,0	8
K15	$[(\text{Ind})\text{Ir}(\text{Mes})](\text{BF}_4)_2$	1,0	8
K16	$[\text{CpIr}(\text{C}_8\text{H}_{11})]\text{PF}_6$	1,0	12
K17	$[(\text{COD})\text{IrCl}]_2$	0,5	14
K18	$[(\text{COD})\text{Ir}\{\text{POMe}_3\}_3]\text{PF}_6$	1,0	25
K19	$[(\text{COE})_2\text{IrCl}]_2$	0,5	29
K20	Cp^*IrCl_2	0,5	28
K21	$[\text{CpIrBr}_3][\text{Cp}(\text{COD})\text{IrBr}^+]$	1,0	21
K22	$[(\text{Ind})\text{IrI}_2]_2$	0,5	39
K23	$[\text{CpIrI}_2]_2$	0,5	57
	IrCl_3	1,0	33
	$\text{IrCl}_3 + 3\text{NaI}$	1,0	47

Ind = инденил, COD = циклоокта-1,5-диен, COE = циклооктен, Cp = цикlopentadiенил, Cp* = 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил

Таблица 12 Поиск оптимального растворителя. 50 бар CO, 140°C, ТГФ абс., 22 часа, 1 мольн.% **K23**, $[\text{CpIrI}_2]_2$, 150% анизида, 100% альдегида. Выход по ГХ.

Растворитель	Выход, %
ТГФ _{абс}	49
MeCN	22
Толуол	31
MeOH	32
iPrOH	56
1,4-диоксан	32
Et ₂ O	46
Без растворителя	33
H ₂ O	22
EtOAc	15
Дихлорметан	22

Наилучший результат был достигнут при использовании ТГФ_{абс} и изопропанола. Чтобы исключить возможность восстановления изопропанолом в результате реакции переноса водорода, в дальнейшем в качестве растворителя использовали ТГФ.

Изучение влияния температуры показало, что выход реакции не сильно меняется при температурах выше 140°C. Увеличение соотношения амин:альдегид до 2:1 позволило довольно существенно повысить выход (Таблица 13).

Таблица 13 Влияние температуры. 50 бар СО, Х°С, ТГФ абс., 22 часа, 1 мольн.% **K23**, [CpIrI₂]₂, 150% или 200% анизидина, 100% альдегида. Выход по ГХ.

Соотношение амин : альдегид	Температура, °С	Выход, %
1,5:1	140	49
1,5:1	150	52
1,5:1	160	54
2:1	130	67
2:1	140	67
2:1	150	72

Давление практически не влияет на выход реакции при давлении выше 30 бар. Это можно объяснить сверхкритической природой оксида углерода (критическая точка для оксида углерода (II) составляет 132,9 К, 34,5 бар; при начальном давлении в автоклаве 30 бар и нагревании до 150°С давление поднимается выше 34,5 бар, и СО переходит в сверхкритическое состояние). При переходе от 30 бар к 20 бар выход реакции заметно падает. Тем не менее, в небольшой степени она продолжает протекать и при 5 бар (Рисунок 71).

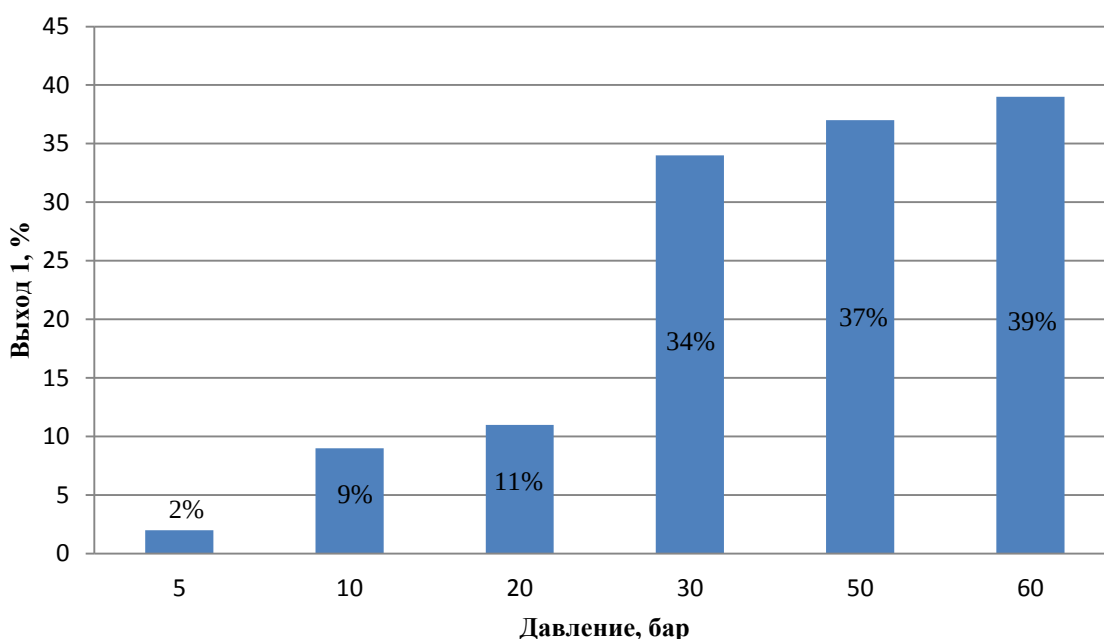


Рисунок 71 Влияние давления на выход реакции. Х бар СО, 150°С, ТГФ абс., 22 часа, 0,5 мольн.% **K23**, [CpIrI₂]₂, 150% анизидина, 100% альдегида. Выход по ГХ.

Разработав оптимальные условия, мы перешли к изучению субстратной специфичности данной реакции (Рисунок 72). Оказалось, что в условиях данной реакции сохраняются дихлорированный циклопропановый фрагмент (**19**, **27**), диоксалановое кольцо (**18**), CF₃-группа. В реакцию вступают как ароматические, так и алифатические амины. Неожиданно оказалось, что кетоны в этом процессе оказались даже более

реакционно способны, чем альдегиды. При введении в реакцию нафтилэтиламина в случае субстрата **22** были получены два диастереомера в соотношении 1,5:1 [342].

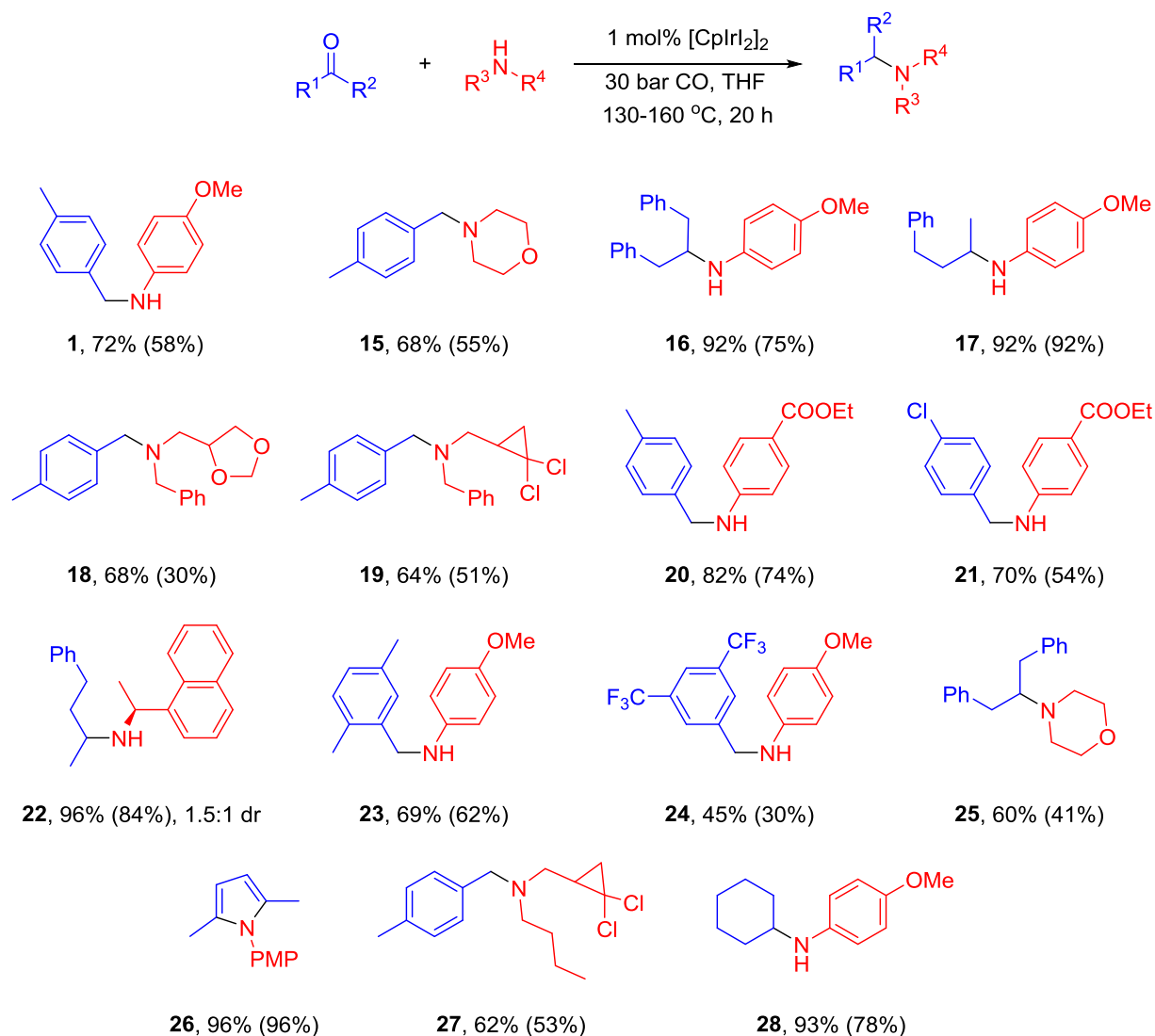


Рисунок 72 Субстратная специфичность на катализаторе **K23**. Приведены выходы по ЯМР. В скобках указаны выделенные выходы.

6.3. Дихотомия восстановительного присоединения аминов к циклопропилкетонам

К настоящему моменту мы уже обрели достаточно хорошее понимание того, как протекает реакция восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, и какие факторы влияют на ее выход и селективность. Поэтому для расширения области возможного использования реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода было решено заняться тандемными процессами, включающими эту реакцию [346; 347].

В последние годы донорно-акцепторные циклопропаны стали очень популярным классом органических соединений [348]. Это объясняется тем, что за счет наличия напряженного цикла они способны вступать во множество уникальных превращений,

например, реакции [2 + 2], [3 + 2], [3 + 3], [4 + 2] и [4 + 3] циклоприсоединения, аннелирования, реакции раскрытия цикла, приводящие к пирролам, фуранам, аминам, силиленолятам, лактонам и т.д.

Как правило, для осуществления упомянутых реакций необходимо наличие в молекуле как донора, так и акцептора. Атом водорода тоже в какой-то степени является донорной группой, поэтому дальнейшая работа была направлена на подробное исследование реакции восстановительного аминирования метилциклопропилкетона – одного из самых распространенных кетонов, имеющих циклопропановое кольцо в α -положении. Оказалось, что при проведении данной реакции при катализе ацетатом родия помимо ожидаемого продукта восстановительного аминирования **30** были получены заметные количества пирролидина **29** (Схема 139).

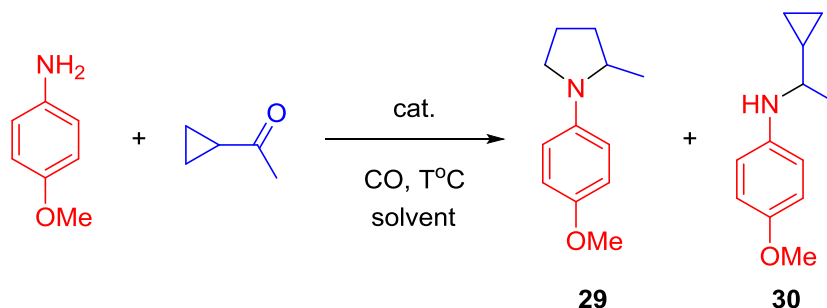


Схема 139 Дихотомия восстановительного аминирования циклопропилкетона

Таким образом, было показано, что в реакции восстановительного аминирования в определенных условиях может происходить раскрытие циклопропанового кольца. В первую очередь было проведено исследование влияния катализатора на направление протекания данной реакции. Для этого взяли широкую выборку катализаторов на основе родия, рутения, иридия, рения, марганца и молибдена и сравнили их каталитическую активность. Результаты этого сравнения и структуры катализаторов приведены ниже (Таблица 14, Рисунок 73). Карбонилы молибдена, рения, марганца, иридия и рутения не проявили активности в данной реакции. Хлорид иридия и его галогенидные комплексы **K17**, **K19**, **K23** катализировали преимущественное образование пирролидина **29**, причем, как и в случае прямого восстановительного аминирования, рассмотренного в разделе 6.2, не было отмечено принципиальной разницы результатов, полученных на одно- и трехвалентном иридии. Родиевые комплексы в целом проявляют большую активность, чем иридиевые. Исключение составляет комплекс родия (III) **K2**. Это соответствует нашим более ранним наблюдениям, согласно которым в реакциях восстановительного аминирования без внешнего источника водорода одновалентный родий значительно более активен, чем трехвалентный (раздел 6.1.1). Низкая активность комплекса **K11** может быть связана с его полимерной природой, и, как следствие, низкой растворимостью. Среди

соединений родия примечательны ацетат родия и циклобутадиеновый комплекс **K1**. Комплекс **K1** наиболее эффективно среди всех соединений родия катализирует образование пирролидина. Ацетат родия – это единственный среди всех изученных металлокомплексов, который катализирует преимущественно классическое восстановительное аминирование с образованием соединения **30**. Трифторацетат родия, напротив, способствует образованию пирролидина **29**, что может быть связано с его более высокой Льюисовской кислотностью.

Таблица 14 Влияние катализатора на направление протекания восстановительного аминирования циклопропилкетона. 30 бар CO, 130°C, ТГФ, 4 часа, 100 мольн. % п-аниидина, 150 мольн.% метилциклопропилкетона. Выход по ЯМР.

Катализатор	Загрузка по атому металла, мольн. %	Выход 29, %	Выход 30, %
Mo(CO) ₆	4	0	0
Re ₂ (CO) ₁₀	4	0	0
Mn ₂ (CO) ₁₀	4	0	0
Mn(CO) ₅ Br	4	0	0
Ir ₄ (CO) ₁₂	4	0	0
Ru ₃ (CO) ₁₂	4	0	0
IrCl ₃	4	10	0
[(coe) ₂ IrCl] ₂ (K19)	4	17	0
[(cod)IrCl] ₂ (K17)	4	17	1
[CpIrI ₂] ₂ (K23)	4	21	0
[Cp*RhCl ₂] ₂ (K2)	4	7	0
[(cod)RhCl] ₂ (K4)	4	44	6
[(Cpd')Rh(CO)Cl] _n (K11)	4	10	0
[(Cpd')Rh(C ₆ H ₄ Me ₂)]PF ₆ (K12)	4	34	2
[(C ₂ H ₄) ₂ Rh(C ₆ H ₃ Me ₃)]BF ₄ (K24)	4	28	1
[(C ₄ Et ₄)Rh(C ₆ H ₄ Me ₂)]PF ₆ (K1)	4	55	5
Rh ₂ (CF ₃ COO) ₄ (K25)	4	34	3
Rh ₂ (CH ₃ COO) ₄ (K6)	2	18	80
CpRu(PPh ₃) ₂ Cl (K26)	4	0	0
[CpRu(naphthalene)]BF ₄ (K27)	4	19	0
[(Chd')Ru(naphthalene)]BF ₄ (K28)	4	5	0
(cod)Ru(CO)Cl ₂ (K29)	4	46	19
[(cod)RuCl ₂] _n (K30)	4	60	40
[(C ₆ H ₆)RuCl ₂] ₂ (K31)	4	53	29
RuCl ₃ *3H ₂ O	4	60	27
RuCl₃ сухой	4	70	23
RuCl₃ сухой	2	60	19
[(C ₆ H ₆)RuCl ₂] ₂ (K31)	2	8	4
[(C ₆ H ₆)Ru(naphthalene)](PF ₆) ₂ (K32)	2	10	0
[(C ₆ H ₆)Ru(anthracene)](PF ₆) ₂ (K33)	2	30	1
[(C ₆ H ₆)Ru(pyrene)](PF ₆) ₂ (K34)	2	71	29

Согласно нашему опыту, активность родия в восстановительных реакциях с использованием монооксида углерода существенно превышает активность рутения. Но в данном случае была получена противоположная тенденция. Циклопентадиеновые и циклогексадиеновые комплексы рутения **K26-K28** проявили низкую активность, однако диеновые и ареновые галогенидные соединения **K29-K31** приводили примерно к таким же

выходам, как и лучший родиевый комплекс **K1**. Трихлорид рутения оказался существенно более активен, что позволило нам снизить загрузку по катализатору до 2%. При этом важно отметить, что играет роль содержание воды в катализаторе. Тщательно высушенный RuCl_3 приводит к более высокому выходу, чем обычный продажный. Также мы проверили активность бисареновых комплексов **K32** – **K34**, их активность возрастает с увеличением размера цикла, а комплекс **K34** даже превосходит трихлорид рутения. Однако, так как RuCl_3 существенно более дешев и доступен, мы решили остановиться на нем. В целом, сравнительное изучение активности металлокомплексов показало, что образованию пирролидина способствует наличие лабильных галогеновых или ареновых лигандов, а также наличие заряда на атоме металла.

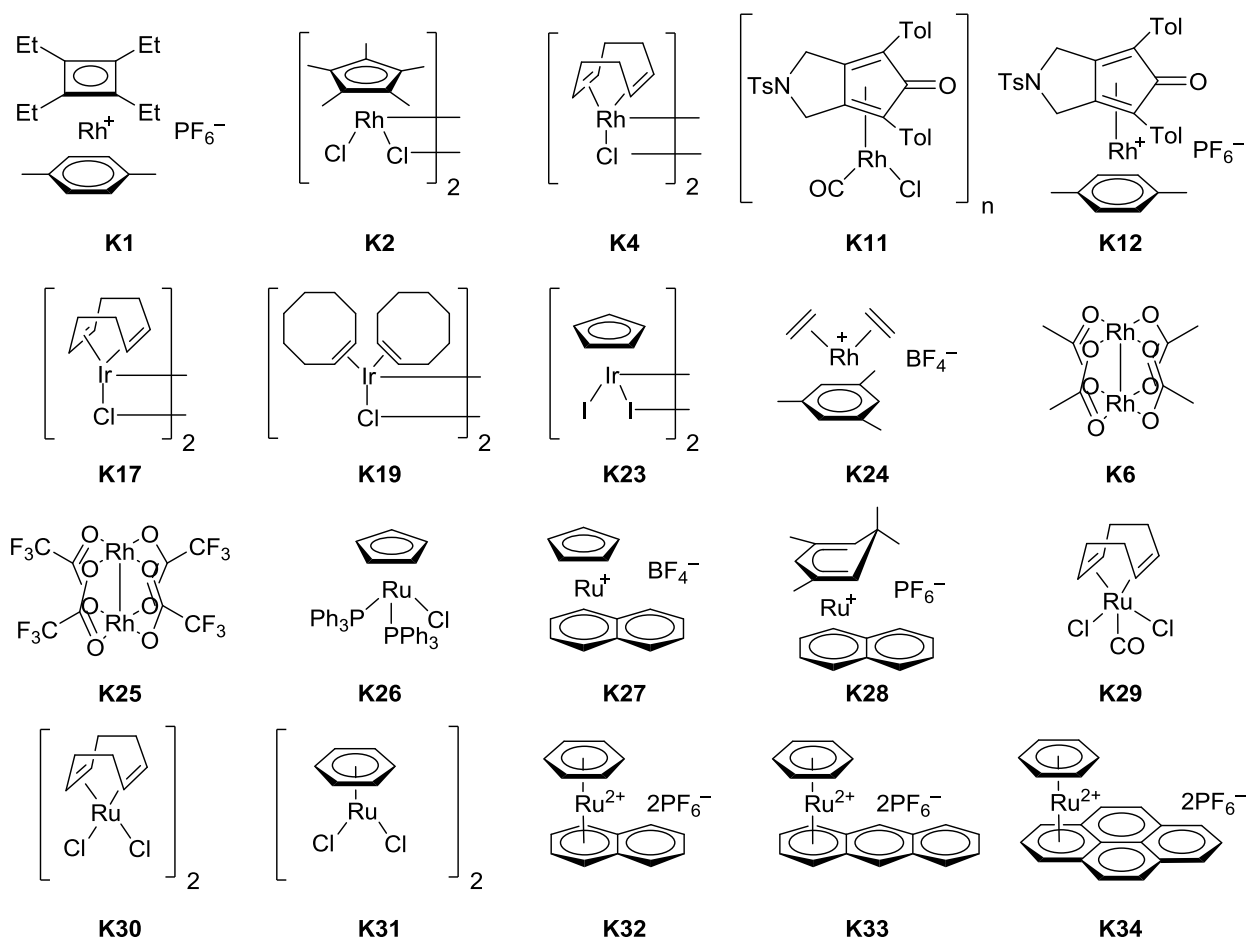


Рисунок 73 Структуры металлокомплексов, отобранных для изучения дихотомии восстановительного аминирования метил циклопропилкетона

Таким образом, по результатам скрининга металлокомплексов было установлено, что наилучшим образом образование пирролидина протекает на хлориде рутения и циклобутаденильном комплексе родия **K1**, а классическое восстановительное аминирование – на ацетате родия. В первую очередь нами была разработана методика обычного восстановительного аминирования, а затем были подробно изучены факторы,

влияющие на образование пирролидинов из циклопропилкетонов, и разработана удобная методика их синтеза.

1 мольный процент ацетата родия при 130°C в абсолютном ТГФ за 4 часа позволял достичь полной конверсии с преимущественным образованием циклопропиламина. Вначале было изучено влияние температуры на конверсию и соотношение продуктов (Таблица 15).

Таблица 15 Влияние температуры на соотношение **29** и **30**. 30 бар CO, 130°C, ТГФ, 4 часа, 1 мольн.% Rh₂(OAc)₄, 100 мольн.% анизидина, 100 мольн.% циклопропилкетона

Температура, °C	29, %	30, %
100	24	4
110	20	36
120	16	72
130	18	80
140	18	80

Мы предполагали, что повышение температуры должно способствовать увеличению доли пирролидина, а снижение – увеличению доли обычного восстановительного аминирования. Но в реальности оказалось, что, напротив, при увеличении температуры со 110°C до 140°C соотношение выходов **29** и **30** меняется с 6:1 до 1:4. Таким образом, оптимальной температурой для синтеза циклопропилметиламинов типа **30** является 130°C.

Далее последовал поиск оптимального растворителя (Таблица 16). Для более адекватного сравнения активности катализатора в различных растворителях была выбрана температура 110°C. Оказалось, что наилучшую селективность в контексте получения циклопропиламинов обеспечивает абсолютный диоксан.

Таблица 16 Поиск оптимального растворителя. 30 бар CO, 130°C, 4 часа, 1 мольн.% Rh₂(OAc)₄, 100 мольн.% анизидина, 100 мольн.% циклопропилкетона

Растворитель	Температура, °C	30, %	29, %
ТГФ _{абс}	110	20	36
Без растворителя	110	2	0
Вода	110	12	8
MeCN	110	3	0
MeOH	110	3	0
Et ₂ O	110	28	56
Диоксан _{абс.}	110	0	65
¹ PrOH	110	16	44
Диоксан _{абс.}	130	следы	92

Выявив, таким образом, оптимальные условия мы перешли к изучению субстратной специфичности (Рисунок 74). Было показано, что методика работает как на донорных, так и на акцепторных аминах, и позволяет достигать высоких выходов продуктов. В случае наличия атома брома для его сохранения оказалось необходимо снизить температуру до 110°C. При этих условиях атом галоген не затрагивается. При более высокой температуре

арилбромиды имеют свойство разлагаться с образованием сложной смеси продуктов. Для проведения реакции с акцепторным амином температура, напротив, была увеличена до 160°C. В результате амин **34** был получен с хорошим выходом.

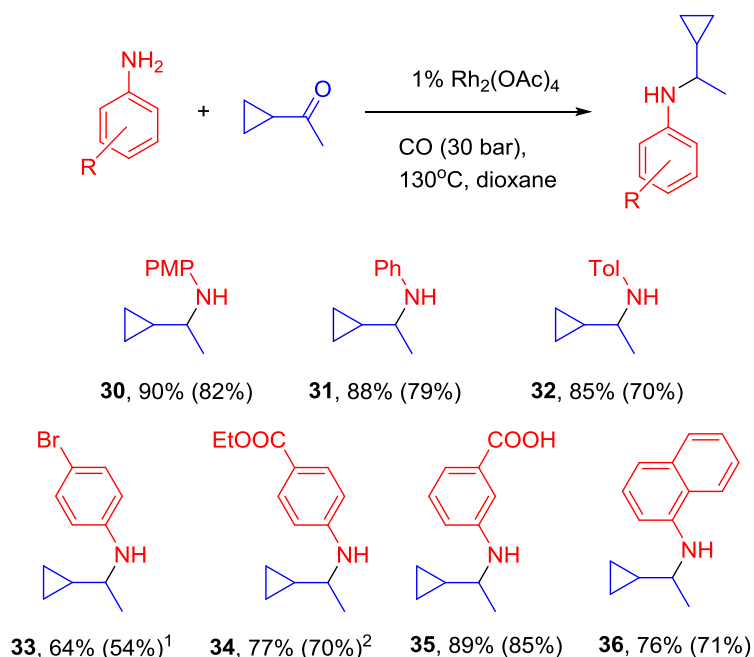


Рисунок 74 Получение циклопропиламинов. 30 бар CO, 130°C, 24 часа, 1 мольн.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 100 мольн.% амина, 150 мольн. % циклопропилкетона; ¹ 110°C; ² 160°C. Приведены выходы по ЯМР. В скобках приведены выделенные выходы.

Следующим шагом нашей работы стала оптимизация методики синтеза пирролидинов. Как показала наша работа, наилучшим катализатором для данной цели является высушенный хлорид рутения. Для повышения конверсии и выхода пирролидина **29** температура была увеличена до 160°C. В данных условиях было изучено влияние растворителя на выходы и соотношение продуктов. Результаты приведены ниже (Таблица 17).

Оказалось, что среди органических растворителей наилучшие результаты достигаются в абсолютном ТГФ. С другой стороны, не менее высокий выход может быть достигнут при использовании воды в качестве растворителя. Роль воды очень неоднозначна, так как проведение реакции в ТГФ с небольшим содержанием воды приводит к заметному снижению селективности. Скорее всего, в воде и в ТГФ реализуются два разных механизма реакции. Один основан на реакции каталитического деоксигенирования полуаминалей, характерного для проводимых нами реакций, а другой – на реакции сдвига водяного газа. Вода является более экологичным и удобным растворителем, поэтому реакции по возможности будут проведены именно в ней. Однако не все функциональные группы выдерживают контакт с водой при высокой температуре, поэтому для таких соединений в качестве среды реакции будет использован ТГФ.

Также было изучено влияние загрузки по катализатору на выход и селективность реакции (Таблица 18). Было показано, что загрузка по катализатору может быть снижена до 1% без значительной потери селективности и выхода.

Таблица 17 Влияние растворителя при катализе хлоридом рутения. 30 бар CO, 160°C, 5 часов, 4 мольн.% RuCl₃, 100 мольн.% амина, 150 мольн. % циклопропилкетона

Растворитель	29, %	30, %
ТГФ _{абс}	74-89	6-18
Без растворителя	75	18
MeCN	40	4
MeOH	80	10
Et ₂ O	76	21
Толуол	72	25
Диоксан _{абс}	59	15
^t BuOH	48	16
EtOH	76	16
вода	92	8
ТГФ + 5% (по объему) воды	62	29

Таблица 18 Влияние загрузки по катализатору при катализе хлоридом рутения. 30 бар CO, 160°C, 5 часов, X мольн.% RuCl₃, 100 мольн.% амина, 150 мольн. % циклопропилкетона

Растворитель	Загрузка по катализатору	29, %	30, %
ТГФ	4%	89	6
ТГФ	2%	74	24
ТГФ	1%	80	20
ТГФ	0,5%	64	32
вода	4%	92	8
вода	1%	70	2
вода	0,5%	46	Следы
вода	0,2%	19	Следы

Закончив с оптимизацией, мы перешли к изучению субстратной специфичности. В реакциях использовали загрузку по катализатору 1-4% RuCl₃, в качестве растворителя, где возможно использовали воду, а в случае неустойчивых в водной среде субстратов – абсолютный ТГФ (Рисунок 75).

Электронные свойства амина не оказывают существенного влияния на данную реакцию. Помимо алифатических кетонов в нее вступают и ароматические (**40**), а также донорно-акцепторные циклопропаны (**39**, **46**). Из последних можно с высокими выходами синтезировать 2,5-дизамещенные пирролидины, другие изомеры пирролидинов не образуются. В случае соединений **39**, **46** и **48** наблюдали небольшую диастереоселективность с соотношением изомеров 1,4:1 – 2,4:1. Донорно-акцепторные циклопропаны могут вступать в эту реакцию даже в более мягких условиях (110°C, соединение **48**). При использовании хирального стерически нагруженного нафтилэтиламина диастереоселективность синтеза может быть повышена до 5:1 (**49**).

Стерически затрудненный бензгидриламин также способен вступать в данную реакцию, с хорошим выходом приводя к пирролидину **50**. Разработанная методология была успешно применена к синтезу биспирролидина **41**. В перспективе это может быть использовано в синтезе полидентатных пирролидиновых лигандов.

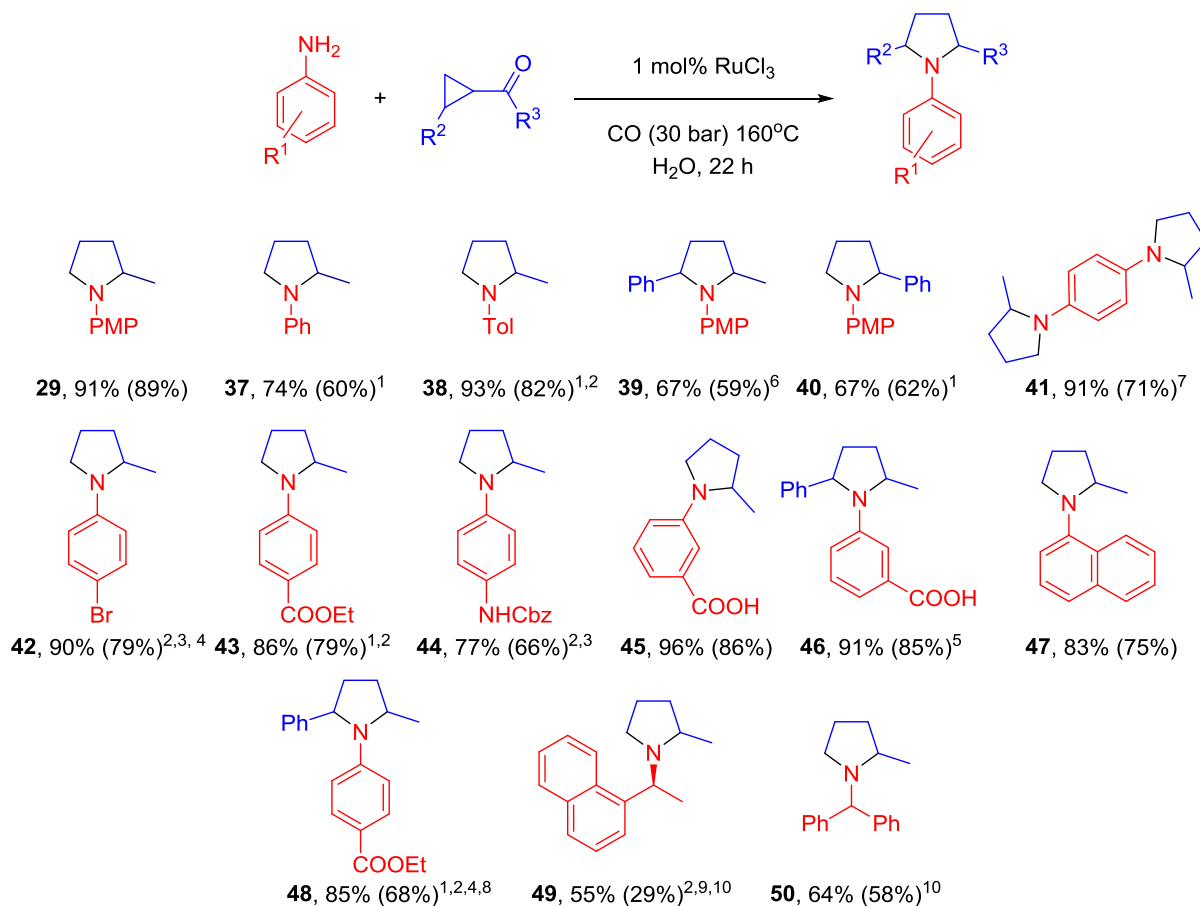


Рисунок 75 Получение пирролидинов. 30 бар CO, 160°C, 24 часа, 1 мольн.% RuCl₃ (на каждую аминогруппу), 100 мольн.% амина, 150 мольн. % циклопропилкетона; ¹ 2 мольн.% RuCl₃; ² В качестве растворителя использовали ТГФ; ³ 4 мольн.% RuCl₃; ⁴ 110°C; ⁵ d.r. 1,4:1; ⁶ d.r. 2,5:1; ⁷ выделено в виде дигидрохлорида; ⁸ d.r. 1,9:1; ⁹ d.r. 5:1; ¹⁰ 140°C; Приведены выходы по ЯМР. В скобках приведены выделенные выходы.

При использовании дициклопропилкетона в качестве субстрата было показано, что второе циклопропановое кольцо может быть раскрыто вторым эквивалентом амина с образованием соединения **51** (Схема 140).

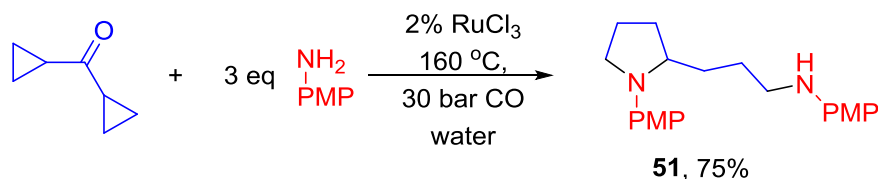
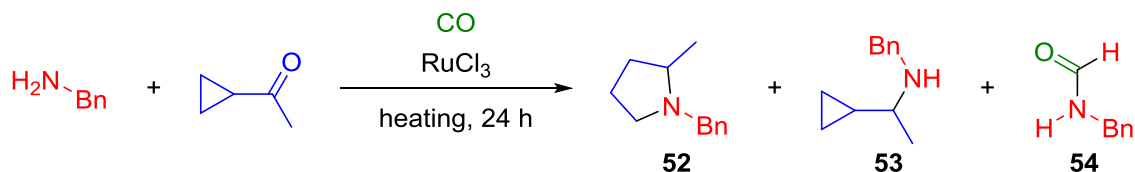


Схема 140 Реакция с дициклопропилкетонам

Было обнаружено, что рутениевые катализаторы в случае более нуклеофильных аминов, например, бензиламина, приводят к образованию существенных количеств

побочного N-формамида **54**. Этот процесс может быть подавлен увеличением температуры и загрузки по катализатору (Схема 141).

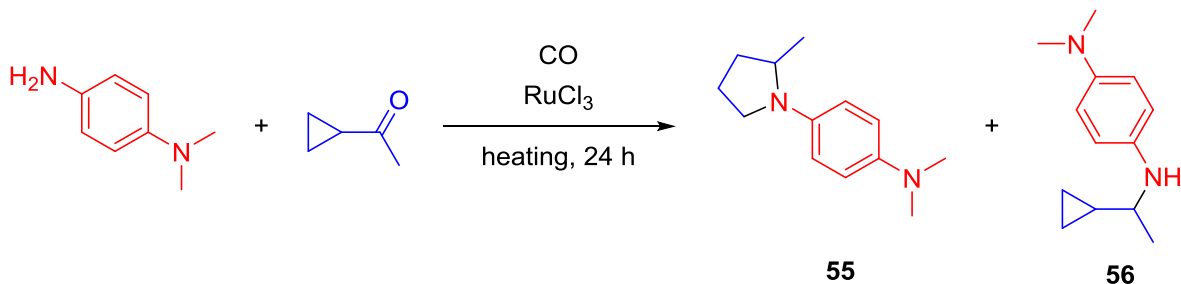
Схема 141 Реакция бензиламина с циклопропилкетонем. 30 бар CO, 100 мольн.% амина, 150 мольн.% циклопропилкетона.



Т, °С	Загрузка по катализатору, мольн. %	Время, ч	Выход 52, %	Выход 53, %	Выход 54, %
140	1	24	49	8	35
140	2	24	50	11	22
160	0,5	5	60	5	30
160	1	2	59	5	12
160	1	6	55	18	2
160	1	24	60	19	2
160	4	6	48	7	Следы
160	4	24	61	7	Следы

Интересно, что соотношение циклопропиламина и пирролидина в продуктах реакции может быть изменено в присутствии кислотных или основных добавок. Это было продемонстрировано на примере реакций N,N-диметил-*n*-фенилендиамин с циклопропилметилкетонем (Схема 142).

Схема 142 Влияние кислотных и основных добавок на соотношение пирролидина и циклопропиламина



Добавка	Т, °С	Загрузка по катализатору, мольн. %	Выход 55, %	Выход 56, %
-	140	1	85	5
-	140	2	78	16
1,0 экв. H ₂ SO ₄	140	2	24	0
0,2 экв. K ₂ CO ₃	140	2	52	22
1,2 экв. K ₂ CO ₃	140	2	4	24
1,0 экв. H ₂ SO ₄ + 1,2 экв. K ₂ CO ₃	140	2	57	42
1,0 экв. H ₂ SO ₄ + 1,2 экв. K ₂ CO ₃	160	2	50	25

Как следует из сравнения катализаторов (Таблица 14), существенную активность в катализе образования пирролидинов проявляет циклобутadiеновый комплекс родия **K1**.

Рутений имеет гораздо большую важность в смысле практического применения данной реакции, однако изучение катализаторов разных типов имеет фундаментальное значение для понимания данного процесса. Комплекс **K1** в отличие от хлорида рутения работает при 110°C – 130°C. Но, к сожалению, в случае данного катализатора мы столкнулись с серьезными проблемами с выделением продуктов. Комплекс **K1** или продукты его распада катализируют разложение пирролидинов на силикагеле. Поэтому в данной реакции часть продуктов было выделено в виде солей (Схема 143). Кроме того, из полученных на родиевом катализаторе **K1** результатов можно заключить, что увеличение нуклеофильности амина приводит к увеличению доли пирролидина в продуктах реакции. Для анизидина соотношение пирролидин:циклопропиламин равно 80:20, для толуидина 73:25, а для анилина 56:34

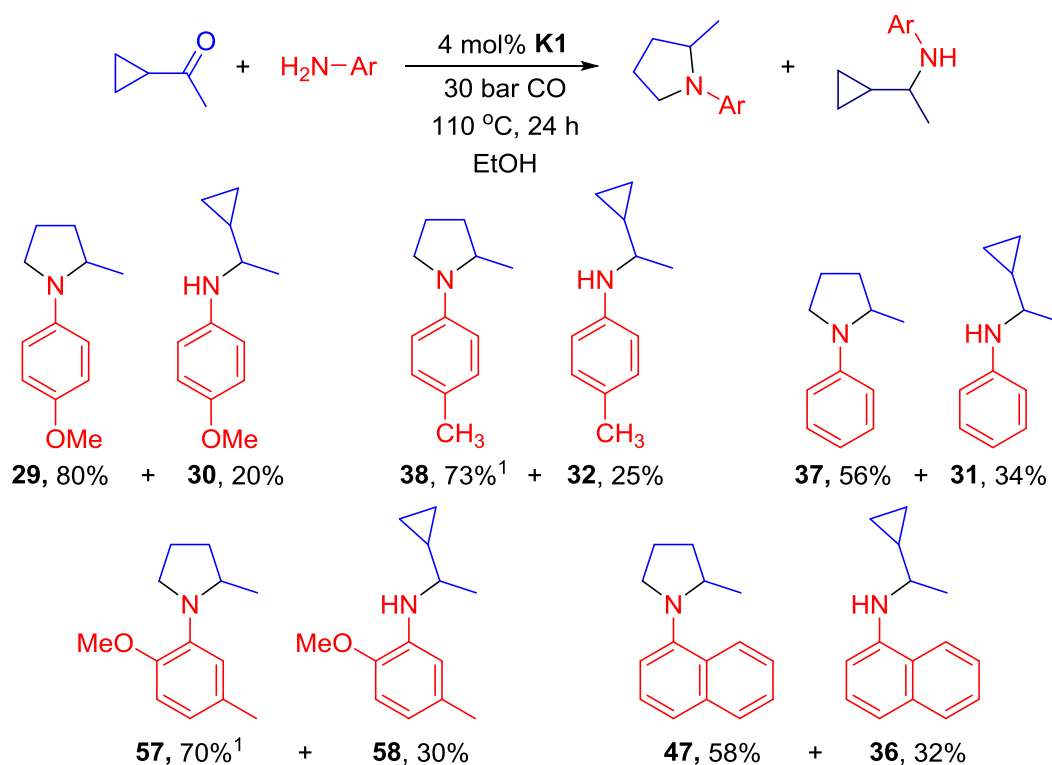
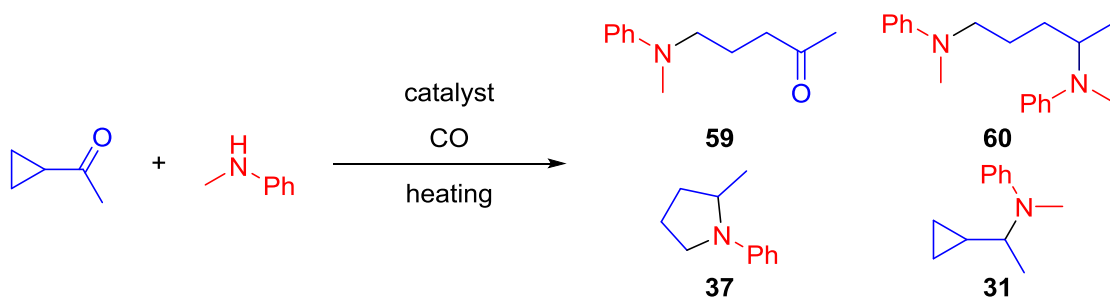


Схема 143 Синтез пирролидинов, катализируемый комплексом **K1**. 30 бар CO, 110°C, 100 мольн.% амина, 150 мольн.% циклопропилкетона. Выходы определены по ЯМР. ¹ 130°C

Данная реакция раскрытия циклопропанового кольца была разработана на примере первичных аминов. В случае вторичных аминов не ожидалось никаких перегруппировок. Тем не менее, данная реакция была изучена как на хлориде рутения, так и на циклобутadiеновом комплексе родия **K1** (Схема 144). В первую очередь была отмечена значительная степень раскрытия циклопропанового кольца с образованием кетона **59**. При более высоких температурах и увеличении количества амина в реакционной смеси циклопропилметилкетон выступал в роли бифункционального электрофила с

образованием продукта **60**. К нашему удивлению в большинстве случаев были отмечены наблюдали значительные количества пирролидина **37**. Механизм его образования в данной реакции на настоящий момент не до конца понятен.

Схема 144 Реакция вторичного амина с метилциклопропилкетонем



Катализатор	Загрузка по катализатору	Соотношение кетон - амин	Давление, бар	Время, ч	Температура, °C	Выход 59, %	Выход 60, %	Выход 37, %	Выход 31, %
K1	1%	3-1	30 (N ₂)	24	110	5	0	0	0
K1	1%	5-1	3	48	100	83	13	0	2
K1	1%	3-1	30	24	110	>56	33	Следы	6
K1	1%	3-1	28	20	130	38	27	Следы	4
K1	2%	1-2	30	48	130	Следы	44	16	12
K1	1%	1-2	30	48	130	Следы	58	13	13
RuCl ₃	1%	3-1	28	24	110	13	9	Следы	5
RuCl ₃	2%	1-3	30	24	140	0	34	26	5
RuCl ₃	1%	1-1	30	6	150	2	52	14	4
RuCl ₃	1%	2-1	30	6	150	15	30	11	6
RuCl ₃	1%	3-1	30	6	150	11	45	8	8
RuCl ₃	1%	1-2	30	6	150	3	61	17	<1
RuCl ₃	1%	1-2	30	6	150	53	Следы	Следы	1
RuCl ₃	2%	1-3	30	20	160	0	47	33	4
RuCl ₃	2%	1,5-1	30	20	160	0	36	31	9
RuCl ₃	4%	3-1	30	24	180	0	<9	30	Следы
RuCl ₃	1%	3-1	30	15	180	6	43	24	7

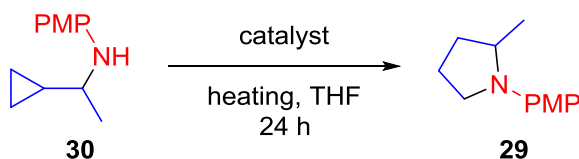
Для лучшего понимания процесса была изучена возможность перегруппировки циклопропиламинов типа **30** в пирролидины типа **29** (Схема 145).

Мы предположили, что монооксид углерода не обязательно нужен для протекания такой перегруппировки. Поэтому мы нагрели амин **30** в атмосфере азота и обнаружили, что он остался в неизменном виде в присутствии наиболее активных катализаторов. Тогда мы увеличили загрузку по катализатору до 10 мольных процентов и взяли сильные кислоты Льюиса. Перегруппировка по-прежнему отсутствовала.

Однако, в наиболее жестких условиях, использованных для синтеза пирролидинов (4 мольн. % RuCl₃, 30 бар CO, 160 °C, 24 ч) было отмечено образование 61% пирролидина **29**. Из этого следует, что пирролидин может формироваться несколькими путями. Один из них – это перегруппировка ранее образовавшегося циклопропиламина. Однако эта реакция наблюдается только в жестких условиях при высокой температуре. Мы изучили протекание данного процесса на других катализаторах и выяснили, что AlCl₃ не способствует перегруппировке, бромид магния приводит к пирролидину с низкими выходами, причем количество **29**, наблюдаемое в атмосфере CO, в два раза превышает наблюдаемое в азоте. Аналогичные результаты наблюдали для **K32**, а для комплекса **K29**

получен противоположный результат. С учетом сложности данной системы, роль CO и механизм до конца не выяснены.

Схема 145 Перегруппировка циклопропиламинов в пирролидины



Катализатор	Загрузка по катализатору, мольн. %	T, °C	Газ (давление)	Выход 29 , %
RuCl ₃	2	130	N ₂ (2 бар)	следы
K34	2	130	N ₂ (2 бар)	следы
K31	2	130	N ₂ (2 бар)	следы
AlCl ₃	10	130	N ₂ (2 бар)	следы
MgBr ₂ ·Et ₂ O	10	130	N ₂ (2 бар)	следы
-	-	130	N ₂ (2 бар)	0
RuCl ₃	4	160	CO (30 бар)	61
Rh ₂ (OAc) ₄	2	130	CO (30 бар)	0
AlCl ₃	10	160	CO (30 бар)	Сложная смесь
AlCl ₃	10	160	N ₂ (30 бар)	Сложная смесь
MgBr ₂ ·Et ₂ O	10	160	CO (30 бар)	13
MgBr ₂ ·Et ₂ O	10	160	N ₂ (30 бар)	6
K34	2	160	CO (30 бар)	33
K34	2	160	N ₂ (30 бар)	Сложная смесь
K31	1	160	CO (30 бар)	14
K31	1	160	N ₂ (30 бар)	27

Нужно отметить, что биспирролидин **41** является легкоокисляемой молекулой. В чистом виде его выделить не удалось – его охарактеризовали в форме дигидрохлорида. При его растворении в воде вначале происходит быстрое изменение окраски до сине-фиолетового цвета с последующим обесцвечиванием в течение ночи (Рисунок 76). Но так как раствор был очень разбавленным (1,5 мг/л), продукты окисления идентифицированы не были.

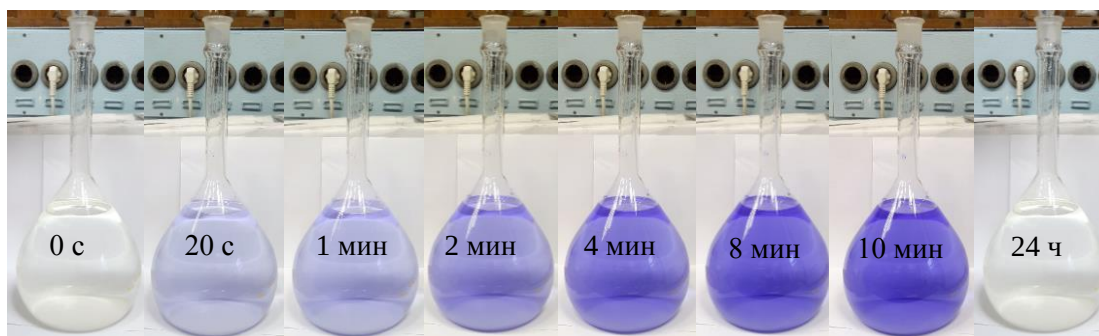


Рисунок 76 Изменения окраски раствора дигидрохлорида биспирролидина **41** (1,5 мг/л)

На основании имеющихся у нас данных и квантово-химических расчетов, выполненных Дмитрием Перекалиным, был предложен приведенный ниже механизм

образования пирролидинов (Схема 146) . Мы предполагаем, что в первую очередь происходит координация атома кислорода по атому металла. Здесь играет роль Льюисовская кислотность катализатора. Затем активированное таким образом циклопропановое кольцо раскрывает амин с образованием интермедиата **I**. Помимо квантово-химических расчетов возможность такого превращения подтверждается тем, что мы наблюдали продукт **59** в реакции N-метиланилина с метилциклопропилкетонем (Схема 144), а также тем, что в реакции дициклопропилкетона с тремя эквивалентами п-анизида нами был с хорошим выходом получен продукт **51** (Схема 140). Перенос протона и последующая внутримолекулярная атака азота по карбонильному углероду приводят к образованию интермедиата **III**. Далее происходит его распад с образованием иминиевого катиона и комплекса $\text{HORu}(\text{CO})_3\text{Cl}_2$. Последний выбрасывает CO_2 с образованием рутений-гидридного комплекса, который и восстанавливает иминиевый катион до целевого продукта.

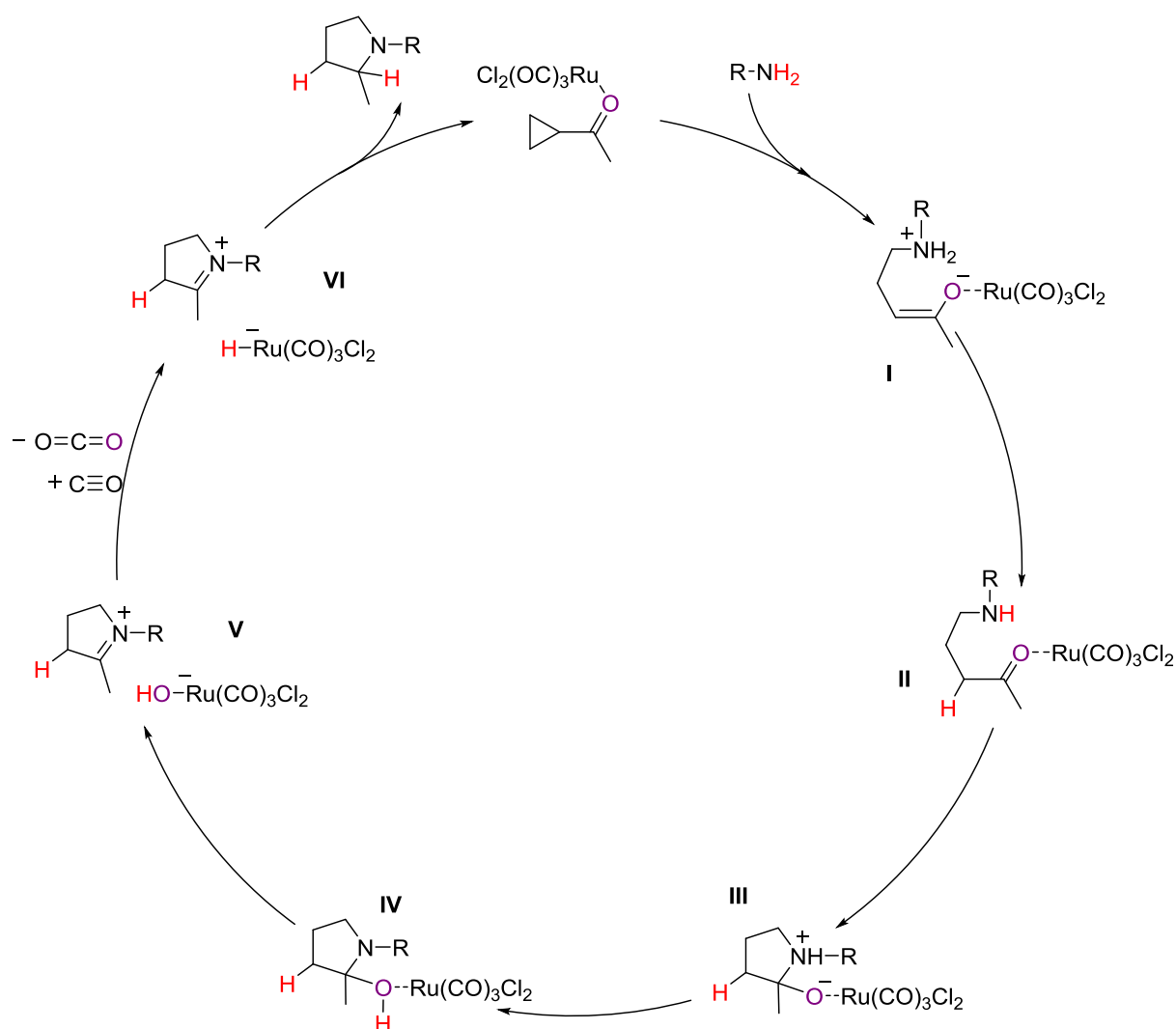


Схема 146 Механизм образования пирролидина

6.4. Восстановительное аминирование в присутствии карбонила железа

В течение последних нескольких лет в нашей группе, в том числе в рамках данной диссертационной работы, было разработано несколько методик восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Их все объединяет использование монооксида углерода в качестве восстановителя. В результате разработанные подходы являются высоко селективными и атом-экономичными. Но у них есть общий недостаток с точки зрения лабораторного применения – это необходимость использования газообразного монооксида углерода. К сожалению, на данный момент этот газ не является широко распространенным лабораторным реактивом, поэтому мы занялись поиском синтетических эквивалентов данного восстановителя в реакциях восстановительного аминирования [349].

В данном контексте мы обратили внимание на различные карбонилы металлов – соединения, содержащие монооксид углерода в связанном виде. Ниже приведена сравнительная стоимость различных карбонилов металлов по данным сайта Sigma-Aldrich [350] (Таблица 19).

Таблица 19 Сравнительная цена различных карбонилов металлов

Карбонил	Цена за грамм, доллары США
$\text{Fe}(\text{CO})_5$	0,23
$\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$	2,18
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	2,64
$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	3,06
$\text{W}(\text{CO})_6$	4,56
$\text{Cr}(\text{CO})_6$	4,98

Самым дешевым и легко доступным является карбонил железа. При этом, с точки зрения синтеза фармацевтических препаратов, использование карбонила железа привлекательно еще и потому, что содержание остаточного железа в фармацевтических субстанциях регулируется гораздо менее жестко, чем большинства d-металлов.

Существует известный восстановитель на основе карбонила железа – Тетракарбонилдигидрид $\text{H}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$, однако он нестабилен при температуре выше -20°C . Соль $\text{NaHFe}(\text{CO})_4$ более стабильна, однако коммерчески недоступна и требует сильно основных условий для ее генерации, что ограничивает диапазон субстратов [351], [352], [353].

Нами была разработана методика восстановительного аминирования, не предполагающая использования внешнего источника водорода, газообразного монооксида углерода и сильных оснований. В качестве единственного восстановителя мы использовали пентакарбонил железа.

В качестве модели для оптимизации была выбрана реакция морфолина с 4-метилбензальдегидом. Этот выбор обусловлен большей нуклеофильностью морфолина по сравнению с использовавшимся ранее п-аниридином (Схема 147). Другая причина заключается в том, что в данной реакции может образовываться меньше побочных продуктов: вместо вторичного амина **1**, основания Шиффа **2** и третичного амина **3** (Схема 138), образуется только один продукт **15**. Это облегчает анализ реакционной смеси, который в связи с наличием эквимольных количеств карбонила железа невозможно выполнить методом ЯМР. С учетом того, что все компоненты реакционной смеси жидкие, мы также решили отказаться от использования растворителя.

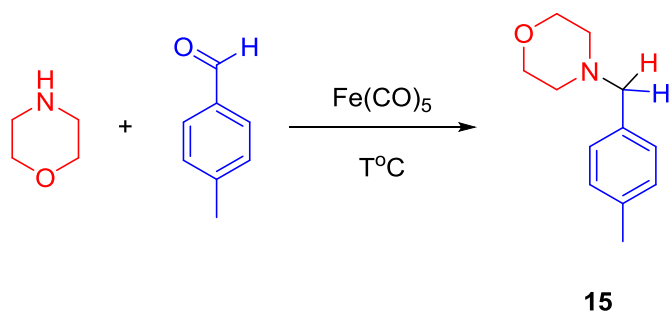


Схема 147 Оптимизационная реакция морфолина с п-толилальдегидом

Таблица 20 Влияние температуры на восстановительное аминирование на карбониле железа. 1,5 экв. амина, 1 экв. альдегида, 3 экв. $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 4 часа, Ar.

Температура	Выход 15 , %
90°C	14%
110°C	26%
130°C	41%
150°C	40%
160°C	41%
180°C	44%

В первую очередь было изучено влияние температуры (Таблица 20). Оказалось, что оно заметно вплоть до 130°C, после чего выход становится постоянным. При данной температуре мы изучили влияние количества эквивалентов карбонила железа. Использование 2 эквивалентов $\text{Fe}(\text{CO})_5$ вместо трех не приводит к заметному изменению выхода, при дальнейшем снижении видно его существенное падение (Таблица 21).

Таблица 21 Влияние количества эквивалентов карбонила железа на восстановительное аминирование. 1,5 экв. амина, 1 экв. альдегида, X экв. $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 130°C, 4 часа, Ar

Число эквивалентов $\text{Fe}(\text{CO})_5$	Выход 15 , %
5	51%
3	41%
2	45%
1	24%
0,5	15%
0,2	11%

Далее мы изучили влияние соотношения амина и альдегида. Увеличение количества амина до трех эквивалентов позволило в 2 раза повысить выход процесса, и получить соединение **15** с выходом 86% (Таблица 22).

Таблица 22 Влияние количества эквивалентов амина на восстановительное аминирование. X экв. амина, 1 экв. альдегида, 2 экв. $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 130°C, 4 часа, Ar

Число эквивалентов морфолина	Выход 15 , %
1	18%
1,2	27%
2	52%
3	73%
3 (использовали 3 экв $\text{Fe}(\text{CO})_5$)	86%

И, наконец, мы провели оценку влияния атмосферы в реакционном сосуде на выход **15**. Мы сравнили атмосферу азота, аргона и СО. К нашему удивлению, в случае атмосферы монооксида углерода выход был примерно на 10% ниже, чем в случае аргона и азота. Это можно объяснить тем, в реакции происходит обратимое замещение СО в координационной сфере железа, и атмосфера СО приводит к сдвигу этого равновесия в сторону исходного карбонила (Таблица 23). Таким образом, оптимальными условиями реакции оказались 3 эквивалента $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 3 эквивалента амина, 130°C, 4 часа, атмосфера аргона, растворитель не требуется.

Таблица 23 Влияние атмосферы на восстановительное аминирование. 3 экв. амина, 1 экв. альдегида, 2 экв. $\text{Fe}(\text{CO})_5$, 130°C, 4 часа

Атмосфера над реакционной смесью	Выход 15 , %
Ar	73%
CO	61%
N ₂	74%

Изучение субстратной специфичности данного процесса показало, что в реакцию вступает широкий круг альдегидов и кетонов, в том числе малоактивных, и аминов с достаточно высокой нуклеофильностью. В реакции не затрагиваются различные функциональные группы, которые могут быть восстановлены водородом. Например, бензилокси-группа, ароматический бромид, нитрил и даже двойная $\text{C}=\text{C}$ связь (соединения **61**, **62**, **70**, **72**, Рисунок 77).

Известно, что алифатические альдегиды могут претерпевать альдольную конденсацию, катализируемую аминами. В случае синтеза продукта **63** не наблюдалось никаких побочных продуктов, и амин **63** был выделен с отличным выходом. Кетоны обычно сильно менее реакционно способны, чем альдегиды. Тем не менее, разработанная методология отлично работает на алифатических и ароматических кетонах с получением продуктов **25**, **64-66**. Более того, в данную реакцию может вступать бензофенон (соединение **71**).

Температура, необходимая для проведения реакции, сильно зависит от нуклеофильности амина. Пирролидин может реагировать при комнатной температуре. Более того, в начальный момент реакции происходит сильный разогрев, поэтому необходимо охлаждение в бане со льдом. Менее нуклеофильные амины могут реагировать при комнатной температуре, но реакция занимает слишком много времени, поэтому для морфолина и пиперазина необходимо нагревание до 130 - 140°C. Аналогично, с совсем малореакционноспособным кетоном типа бензофенона также необходимо нагревание. Анизидин, как наименее нуклеофильный среди перечисленных аминов, за разумное время вступает в реакцию только при 180°C.

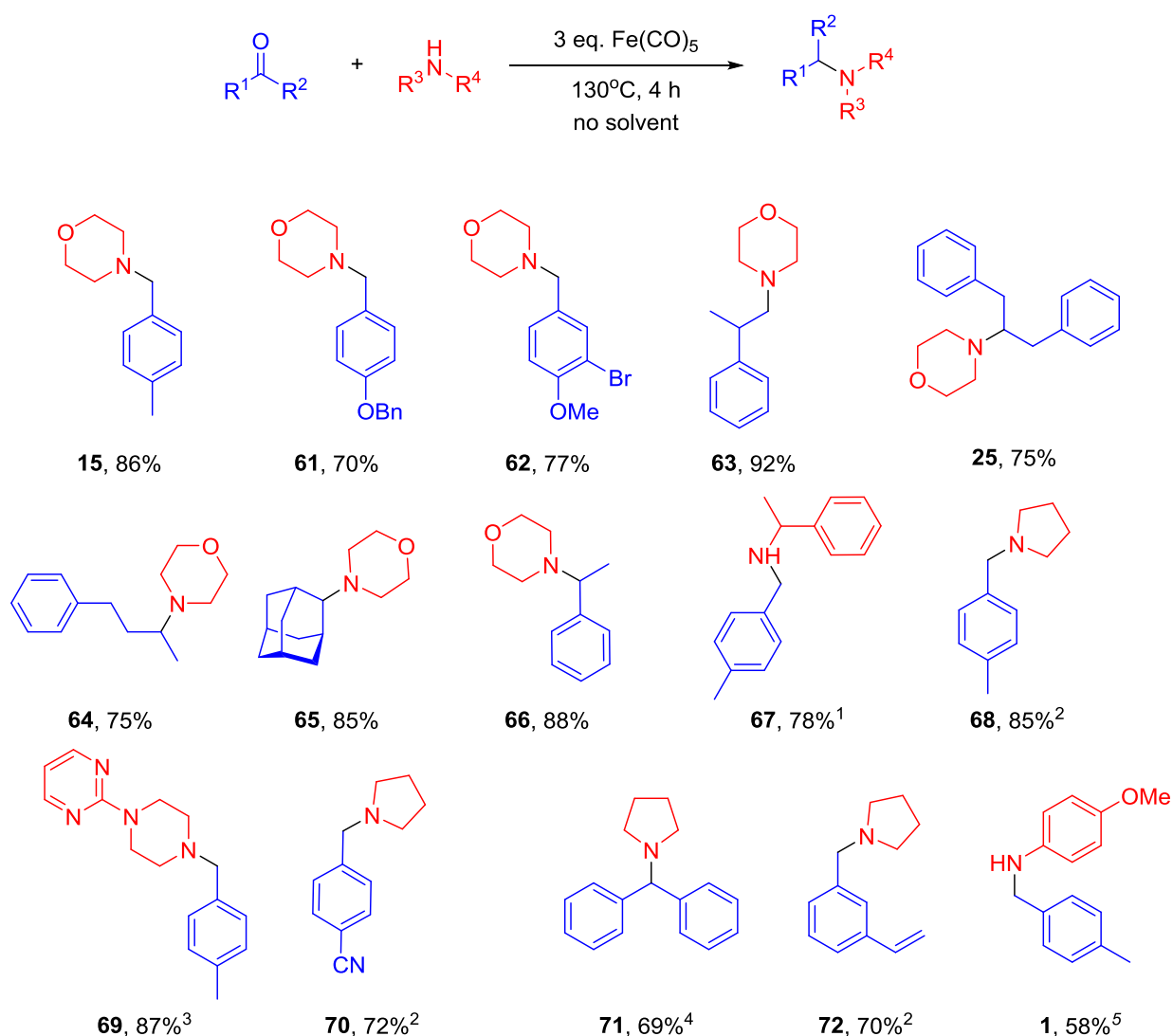


Рисунок 77 Субстратная специфичность восстановительного аминирования на карбониле железа. 3 экв. амина, 1 экв. альдегида, 3 экв. Fe(CO)_5 , 130°C, 4 часа, Ar. ¹ 2 эквивалента амина, 140°C; ² комнатная температура; ³ 140°C; ⁴ 90°C; ⁵ 6 экв. Fe(CO)_5 , 180°C.

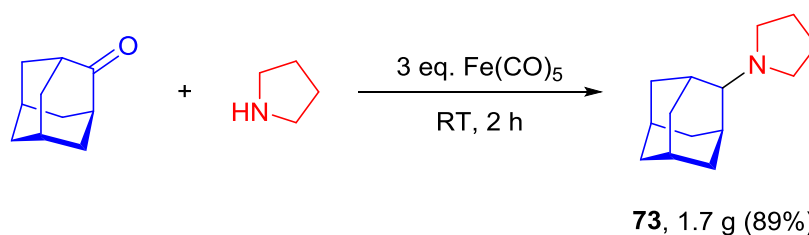


Схема 148 Реакция адамантанона и пирролидина на граммовые количества

Мы показали масштабируемость данного процесса на примере реакции адамантанона и пирролидина. Реакция проведена с отличным выходом, выделение осуществляли без использования колоночной хроматографии (Схема 148).

6.5. Выводы

В результате нашей работы мы изучили влияние структуры катализатора на выход реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Было показано, что родиевые катализаторы в целом более эффективны, чем иридиевые, и позволяют проводить реакцию в более мягких условиях.

В этом процессе наибольшую активность проявляют комплексы одновалентного родия, содержащие лиганды двух типов: инертный и лабильный. Мы предполагаем, что лабильный лиганд вытесняется в начале каталитического цикла, давая стабилизированный каталитически активный атом родия. Стабилизация необходима для предотвращения агрегации атомов родия в инертные кластерные комплексы. В качестве таких инертных лигандов лучше всего выступают диены, например, циклопентадиенон или циклобутadiен (Схема 149). В результате была разработана методика, позволяющая проводить восстановительное аминирование на очень малых загрузках по катализатору (до 0,05 мольн.%) и при достаточно низких давлениях монооксида углерода (1 – 3 бар) [328], [341].

Разработанная методология оказалась очень селективна. Мы показали, что по толерантности к различным функциональным группам она превосходит многие стандартные восстановители, такие как тетраборгидрид натрия и водород на различных катализаторах, и даже такой селективный реагент, как цианоборгидрид натрия.

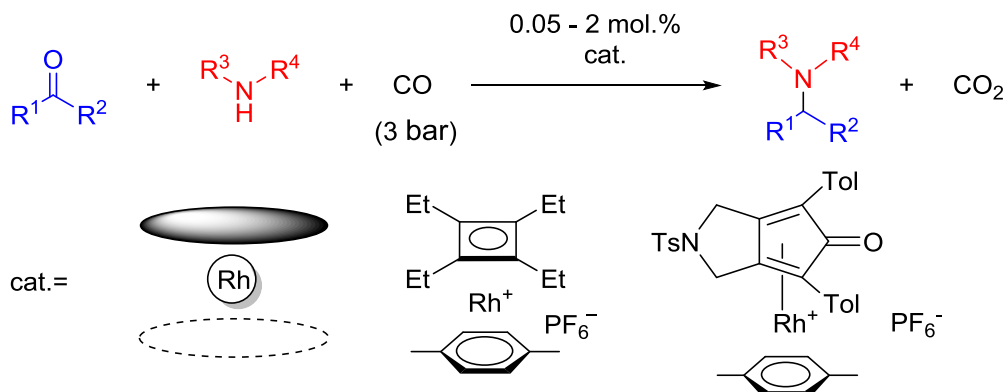


Схема 149 Восстановительное аминирование на родиевых комплексах

В случае иридия, напротив, наибольшую активность проявляют комплексы с центральным атомом в степени окисления +3. Это может быть объяснено большей поляризуемостью атома иридия. Среди иридиевых комплексов наиболее активными оказался $[\text{CpIrI}_2]_2$. Важно отметить, что в случае иридиевых катализаторов существует очень сильный эффект атома галогена. В целом иридий-йодидные комплексы проявляют большую активность, чем иридий-хлоридные. В отличие от циклобутадиенового комплекса родия, для всех изученных катализаторов на основе иридия выход сильно падает при переходе от сверхкритического СО к газообразному (при снижении давления ниже 30 бар). То есть катализаторы на его основе гораздо менее активны по сравнению с родий-органическими соединениями (Схема 150) [342].

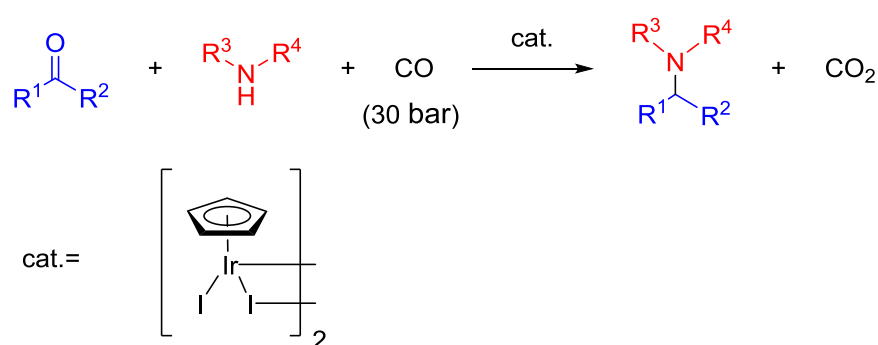


Схема 150 Восстановительное аминирование на иридиевых катализаторах

В результате другой части нашей работы было изучено тандемное восстановительное аминирование в присутствии циклопропанового кольца в альфа-положении к карбонильной группе. Было проведено сравнительное исследование различных родиевых, рутениевых и иридиевых комплексов и показано, что большая часть катализаторов способствует реакции с раскрытием циклопропанового кольца. Ацетат родия наиболее эффективно катализирует реакцию классического восстановительного аминирования, а хлорид рутения – реакцию восстановительного аминирования с раскрытием циклопропанового кольца и образованием пирролидина (Схема 151). Немаловажную роль играет и Льюисова кислотность катализатора – при ее увеличении повышается доля пирролидина в продуктах [346; 347].

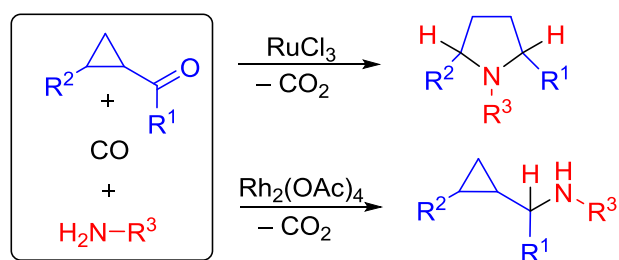


Схема 151 Дихотомия восстановительного аминирования циклопропилкетонов

В результате заключительной части нашей работы мы показали, что карбонил железа может быть использован как синтетический эквивалент СО и является эффективным восстановителем в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Реакция протекает без растворителя, с высокими выходами и в нее вступают даже такие крайне малоактивные кетоны, как бензофенон (Схема 152) [349].

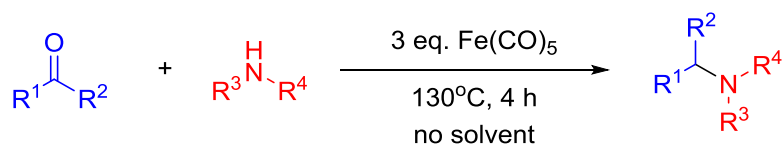


Схема 152 Восстановительное аминирование на карбониле железа

7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

7.1. Оборудование

Все полученные соединения были описаны при помощи ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР и ^{19}F ЯМР. Для ранее не описанных соединений зарегистрированы масс-спектры высокого разрешения. Спектры ^1H зарегистрированы на спектрометрах «Bruker Avance 300», «Bruker Avance 400» и «Bruker Avance 600» на частотах 300, 400 и 600 МГц соответственно. Спектры ^{13}C зарегистрированы на тех же приборах на частоте 75 МГц, 101 МГц и 150 МГц соответственно. Все химические сдвиги указаны в миллионных долях, и для спектров ^1H и ^{13}C откалиброваны по пику хлороформа (7,26 м.д. и 77,0 м.д. соответственно). Спектры ^{19}F записаны на приборах «Bruker Avance 300» и «Bruker Avance 400» на частоте 282 МГц и 386 МГц соответственно, химические сдвиги указаны в миллионных долях, в качестве стандарта взято значение пика трифторуксусной кислоты. Масс-спектрометрия высокого разрешения была проведена на приборах Bruker microTOF II и Maxis. Используемый тип ионизации – электроспрей. Исследования проводились в области положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 V) в диапазоне масс m/z 50–3000 Да. Внутренняя и внешняя калибровки проведены с использованием электроспреевых калибровочных растворов. Температуры плавления измеряли в открытых капиллярных трубках.

Газовую хроматографию (ГХ) проводили на приборе Хроматэк Кристалл 5000.2, укомплектованном капиллярной колонкой Хроматэк CR-5 (30 м, внутр. диаметр 0,32 мм, толщина фазы 1,0 мкм) и пламенно-ионизационным детектором (ПИД). Газ-носитель He . Обработку хроматограмм проводили в ПО Хроматэк Аналитик 2.0. Выходы веществ определяли при помощи ГХ по градуировочному графику.

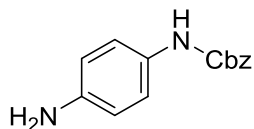
7.2. Материалы и реагенты

Все используемые растворители были приобретены у коммерческих поставщиков и, если не оговорено особо, использовали без дополнительной очистки. Тетрагидрофуран и диоксан перед использованием абсолютировали над кетилем по стандартной методике (содержание воды в получаемом растворителе на уровне 10 ppm). В некоторых случаях проводили абсолютирование метанола над магнием. Все используемые карбонильные соединения, амины, СН-кислоты были произведены фирмой «Sigma-Aldrich» и, если это не оговаривается отдельно, были использованы без дополнительной очистки. Соли драгоценных металлов произведены фирмой «Alfa Aesar» и так же использованы без дополнительной очистки. Для синтеза пирролидинов хлорид рутения предварительно обезвоживали кипячением в тионилхлориде в течение часа с последующим

высушиванием в вакууме при 1 мм рт. ст. при 80°C в течение 5 часов. Комплексы родия и иридия были синтезированы в лаборатории π -комплексов переходных металлов ИНЭОС РАН Перекалиным Д.С. или Логиновым Д.А. N-бензил-1-(2,2-дихлорциклопропил)метанамин, N-((1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1-фенилметанамин и N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)бутан-1-амин были синтезированы в лаборатории Злотского С.С. из Уфимского нефтяного института. Циклопропилкетоны были синтезированы по методикам, разработанным Саликовым Р.Ф. из ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН [354]. Монооксид углерода 98% чистоты произведен компанией НИИ КМ (Москва, Россия). В работе использовали силикагель для препаративной тонкослойной хроматографии «Machery-Nagel 60» (N/UV₂₅₄), а также для колоночной хроматографии «Machery-Nagel» (0,04-0,064 мм).

7.3. Синтез исходных материалов

Бензил 4-аминофенилкарбамат



Синтез был проведен в соответствии с описанной методикой [355].

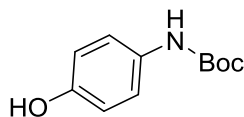
К раствору *n*-фенилендиамина (448 мг, 100 мольн.%, 4,15 ммоль) и EtNⁱPr₂ (0,721 мл, 100 мольн.%, 4,15 ммоль) в 30 мл CH₂Cl₂ при 0 °С прибавили бензилхлорформиат (0,591 мл, 100 мольн.%, 4,15 ммоль). Смесь медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Смесь концентрировали в вакууме, промыли водой, высушили над MgSO₄, упарили и очистили хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование в смеси гексан/EtOAc/NEt₃, 3:1:0.01 → 1:2:0.02, *R_f* = 0,2 (гексан/EtOAc, 1:1)). Продукт, моно-Cbz-защищенный *n*-фенилендиамин был выделен в виде желто-коричневого порошка (346 мг, 35%). Температура плавления 112 - 114°C соответствует литературным данным [355]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,39-7,32 (м, 5H), 7,22-7,05 (м, 2H), 6,73-6,47 (м, 3H), 5,18 (с, 2H), 3,68-3,03 (ушир. с, 2H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ : 153,9, 142,9, 136,4, 128,7, 128,3 (ушир.), 121,2, 115,7, 66,9.

Два сигнала при 128,3 ppm накладываются друг на друга, поэтому выглядят как уширенный пик.

Третбутил(4-гидроксифенил)карбамат



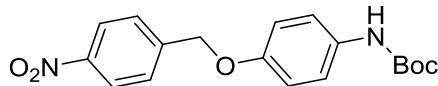
Синтез был проведен в соответствии с описанной методикой [356].

Смесь 4-аминофенола (4,37 г, 133 мольн.%, 40 ммоль), дитретбутилкарбоната (7,20 г, 100 мольн.%, 33 ммоль), триэтиламина (4,2 мл, 100 мольн.%, 30 ммоль) и MeOH (45 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали на роторном испарителе. Остаток растворили в CH₂Cl₂ (100 мл) и промыли водой (30 мл). Органический слой отделили, высушили и концентрировали на роторном испарителе. Твердый остаток перекристаллизовали из смеси толуол-гексан, получив кристаллический продукт. (5,00 г, 60%). Температура плавления 141 – 143 °С соответствует литературным данным [356].

¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]-ДМСО) δ 9,02 (ушир. с, 1H), 7,21 (д, *J* 8,8 Гц, 2H), 6,64 (д, *J* 8,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [356].

Третбутил(4-((4-нитробензил)окси)фенил)карбамат



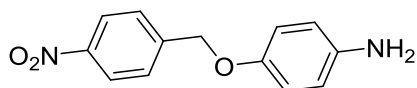
Третбутил(4-гидроксифенил)карбамат (0,75 г, 100 мольн.%, 3,6 ммоль) и 4-нитробензилбромид (0,78 г, 100 мольн.%, 3,6 ммоль) растворили в 30 мл ацетонитрила и при перемешивании прибавили K₂CO₃ (1 г, 200 мольн.%, 7,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Растворитель упарили в вакууме, и целевой продукт выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент: этилацетат/гексан 4:1; R_f=0,4), получив 1,17 г (95 %) твердого желтого вещества. Температура плавления 171 – 173°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, *J* 8,3 Гц, 2H), 7,61 (д, *J* 8,3 Гц, 2H), 7,30 (д, *J* 8,7 Гц, 2H), 6,91 (д, *J* 8,7 Гц, 2H), 5,16 (с, 2H), 1,53 (с, 9H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 154,1, 152,6, 147,5, 144,6, 132,3, 128,1, 123,8, 120,5, 115,3, 80,7, 69,0, 28,4.

Спектр HRMS: рассчитано [M+Na]⁺ (C₁₈H₂₀N₂O₅Na⁺) m/z=367,1270; найдено m/z = 367,1223.

4-((4-нитробензил)окси)анилин



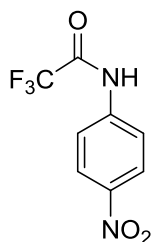
Третбутил(4-((4-нитробензил)окси)фенил)карбамат (800 мг, 100 мольн.%, 2,32 ммоль) растворили в 10 мл дихлорметана и при перемешивании прибавили 2,0 мл трифторуксусной кислоты (1100 мольн.%, 26,1 ммоль). Перемешивание продолжили в течение ночи, летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и смесь продуктов обработали насыщенным раствором NaHCO_3 . Продукт экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл), объединенный экстракт высушили над сульфатом натрия и очистили методом колоночной хроматографии (элюент: этилацетат/гексан 1:1; $R_f=0,5$) получив 549 мг (97%) чистого амина. Температура плавления 121 - 122°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (д, J 8,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J 8,5 Гц, 2H), 6,85 (д, J 8,6 Гц, 2H), 6,67 (д, J 8,6 Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,24 (ушир. с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151,3, 147,9, 145,1, 140,8, 127,6, 123,8, 116,4, 116,1, 69,5.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$) $m/z=245,0926$; найдено $m/z = 245,0889$

p-нитротрифторацетанилид



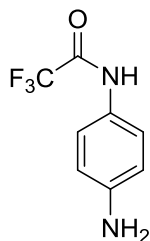
Синтез был проведен в соответствии с описанной методикой [357]

К раствору *p*-нитроанилина (1,00 г, 7,24 ммоль) в 25 мл пиридина при 0 °C прибавили трифторуксусный ангидрид (2,63 г, 12,5 ммоль). Смесь медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали 24 часа. Летучие компоненты удалили в вакууме, и реакционную смесь растворили в дихлорметане, промыли водой и раствором соляной кислоты, экстракт высушили над MgSO_4 и упарили, получив желтый твердый продукт (1,30 г, 5,56 ммоль, 77%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,33 (д, J 9,0 Гц, 2H), 7.83 (д, J 9,0 Гц, 2H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [357].

N-(4-аминофенил)-2,2,2-трифторацетамид



Синтез был проведен в соответствии с описанной методикой [358].

N-(4-аминофенил)-2,2,2-трифторацетамид (1,3 г, 5,56 ммоль) растворили в 5 мл этилацетата. Прибавили Pd/C (180 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре при 15 бар водорода в течение 72 часов. Катализатор отфильтровали, раствор концентрировали в вакууме, остаток экстрагировали водным раствором HCl. Экстракт промыли CH₂Cl₂, затем добавили NaHCO₃ до нейтрального pH, и продукт экстрагировали CH₂Cl₂. Полученный экстракт высушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат/NEt₃, 1:1:0,01, *R_f* = 0,4 (гексан/этилацетат, 1:1)), выделив амин в виде коричнево-желтого масла. Выход 77%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,75(ушир. с, 1H), 7,32 (д, *J* 8,6 Гц, 2H), 6,68 (д, *J* 8,6Hz, 2H), 3,73 (ушир. с, 2H)

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 145,0, 126,1, 122,4, 115,4.

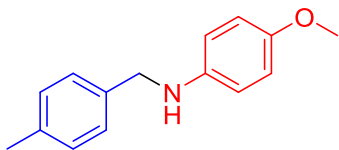
¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -75,63.

7.4. Общая методика реакции под давлением монооксида углерода

В стеклянную вкладку в стальном автоклаве на 10 мл (свободный объем вместе с вкладкой без учета реагентов – 7 мл) помещают все реагенты и растворители в описанной последовательности. Для удаления воздуха в автоклав трижды набирают и сбрасывают 5-10 бар СО, затем набирают заданное давление. Автоклав помещают в масляную баню, нагретую до заданной температуры, и выдерживают необходимое время. Контроль температуры осуществлялся при помощи плитки ИКА С-MAG HS7 digital с внешней термопарой, погруженной в масляную баню. После этого автоклав охлаждают до комнатной температуры и сбрасывают давление. Растворитель удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Реакционную массу изучают методом ЯМР или ГХ, выделение продуктов осуществляют методом колоночной или препаративной тонкослойной хроматографии.

7.5. Восстановительное аминирование с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя

4-метокси-*N*-(4-метилбензил)анилин (1)



Восстановительное аминирование на родиевом катализаторе K1

Родиевый катализатор **K1** (2,6 мг, 1 мольн.%, 4,8 мкмоль), *n*-анизидин (89 мг, 150 мольн.%, 0,72 ммоль) и *n*-толилальдегид (57 мкл, 100 мольн.%, 0,48 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 99%. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,4$), получив 91,0 мг (83 %) продукта в виде желтоватого твердого вещества.

Восстановительное аминирование на циклопентадиеноновом родиевом катализаторе K12

Родиевый катализатор **K12** (4,0 мг, 1 мольн.%, 4,9 мкмоль), *n*-анизидин (73 мг, 120 мольн.%, 0,59 ммоль) и *n*-толилальдегид (58 мкл, 100 мольн.%, 0,49 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 18 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ГХ 84%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 10 : 1; $R_f=0,6$), выделив 87,0 мг (78 %) продукта в виде желтоватого твердого вещества.

Восстановительное аминирование на иридиевом катализаторе K23

Катализатор **K23** $[\text{CpIrI}_2]_2$ (0,9 мг, 1 мольн.%, 0,9 мкмоль), *n*-анизидин (43,3 мг, 200 мольн.%, 0,352 ммоль) и *n*-толилальдегид (21 мкл, 100 мольн.%, 0,178 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,33

мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 72 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 10 : 1; R_f=0,6), выделив 23,4 мг (58 %) продукта в виде желтоватого твердого вещества.

Температура плавления 67-68°C соответствует литературным данным (68-69°C) [359].

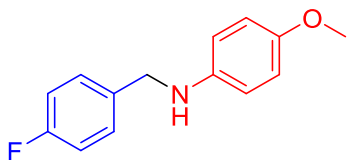
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30 (д, J 7,7 Гц, 2H), 7,19 (д, J 7,7 Гц, 2H), 6,82 (д, J 8,8 Гц, 2H), 6,63 (д, J 8,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152,0, 142,6, 136,8, 136,7, 129,3, 127,6, 115,0, 114,2, 55,8, 49,0, 21,2.

Спектр EI-MS спектр: рассчитано [M⁺] (C₁₅H₁₇NO) m/z = 227, найдено m/z: 227 (38 %), 122 (30), 105 (100), 77 (24).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [2].

N-(4-фторбензил)-4-метоксианилин (4)



Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 1 мольн.%, 5,8 мкмоль), *n*-анизидин (106 мг, 150 мольн.%, 0,86 ммоль) и *n*-фторбензальдегид (61 мкл, 100 мольн.%, 0,57 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 99 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; R_f=0,5), выделив 107 мг (81 %) продукта в виде желтоватого масла.

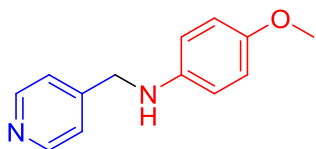
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (дд, J 8,4, 5,4 Гц, 2H), 7,10 (дд, J 12,0, 5,4 Гц, 2H), 6,85 (д, J 8,9 Гц, 2H), 6,67 (д, J 8,9 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162,1 (д, $J = 245,1$ Гц), 152,6, 142,0, 135,3, 129,3, 115,5 (д, $J = 21,3$ Гц), 115,0, 114,5, 55,9, 48,8.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -37,9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [360].

4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилин (5)



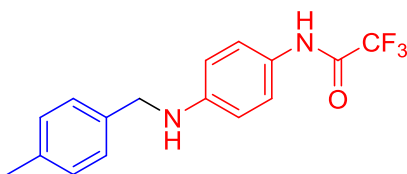
Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 1 мольн.%, 5,8 мкмоль), *n*-анизидин (106 мг, 150 мольн.%, 0,86 ммоль) и 4-пиридинкарбоксальдегид (54 мкл, 100 мольн.%, 0,57 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 3 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 98 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 10:1:0,1; $R_f=0,2$), выделив 85 мг (70 %) продукта в виде желто-коричневых кристаллов. Температура плавления 75-76°С соответствует литературным данным (78 -80 °С) [361].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (мультиплет, видимый как синглет, 2H), 7,33 (д, J 3,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J 8,9 Гц, 2H), 6,55 (д, J 8,9 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,10 (ушир.с, 1H), 3,74 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,6, 149,7, 149,5, 141,7, 122,5, 115,0, 114,2, 55,8, 48,0.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [362].

2,2,2-трифтор-*N*-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)ацетамид (6)



Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 2 мольн.%, 5,8 мкмоль), 4-аминотрифторацетанилид (86 мг, 150 мольн.%, 0,42 ммоль) и *n*-толилальдегид (34 мкл, 100 мольн.%, 0,29 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл.

Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 97 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,6$), выделив 71 мг (79 %) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 157-158 °С.

Восстановительное аминирование на ианоборгидриде натрия при комнатной температуре

Во флакон для ГХ поместили 20,0 мг (0,10 ммоль) 4-аминотрифторацетанилида, 6,2 мг (0,10 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 12 мкл (0,10 ммоль) *n*-толилальдегида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 13% целевого продукта, 47% исходного амина, 30% исходного *n*-толилальдегида и 12% 4-метилбензилового спирта и 30% неидентифицированных побочных продуктов

Восстановительное аминирование на ианоборгидриде натрия при повышенной температуре

Во флакон для ГХ поместили 20,0 мг (0,10 ммоль) 4-аминотрифторацетанилида, 6,2 мг (0,10 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 12 мкл (0,10 ммоль) *n*-толилальдегида. Флакон поместили в автоклав, нагрели до 90°C, и выдерживали при этой температуре 24 часа. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 33% целевого продукта, 36% 4-метилбензилового спирта и 30% неидентифицированных побочных продуктов

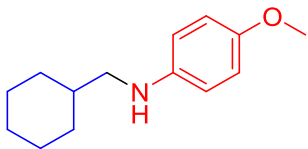
^1H ЯМР (400 МГц, $[\text{D}_6]$ -ДМСО) δ 7,33 (д, J 8,8 Гц, 2H), 7,24 (д, J 7,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J 7,8 Гц, 2H), 6,58 (д, J 8,8 Гц, 2H), 6,29 (т, J 5,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J 5,9 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $[\text{D}_6]$ -ДМСО) δ 153,4 (кв, J 36,1 Гц), 146,3, 136,5, 135,2, 128,4, 126,7, 124,7, 122,2, 116,2 (кв, J 289,1 Гц), 111,7, 45,9, 20,2.

^{19}F ЯМР (376 МГц, $[\text{D}_6]$ -ДМСО) δ -15,28 (с).

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$) $m/z=309,1215$; найдено $m/z = 309,1169$.

***N*-(cyclohexylmethyl)-4-метоксианилин (7)**



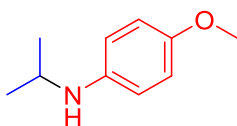
Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 1 мольн.%, 5,8 мкмоль), *n*-анизидин (106 мг, 150 мольн.%, 0,86 ммоль) и циклогексанкарбальдегид (69 мкл, 100 мольн.%, 0,57 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 87 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,8$), выделив 93 мг (74 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,81 (д, J 8,9 Гц, 2H), 6,72 (д, J 8,9 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,94 (д, J 6,7 Гц, 2H), 1,84 (д, J 12,6 Гц, 2H), 1,80 – 1,54 (м, 4H), 1,34 – 1,14 (м, 3H), 0,99 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 153,5, 140,1, 116,2, 115,0, 55,9, 53,3, 37,0, 31,4, 26,6, 26,0.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [2].

***N*-изопропил-4-метоксианилин (8)**



Родиевый катализатор **K1** (8,0 мг, 2 мольн.%, 15,4 мкмоль), *n*-анизидин (94,8 мг, 100 мольн.%, 0,77 ммоль) и ацетон (80 мкл, 150 мольн.%, 1,16 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 1,6 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 88 %. Остаток очистили методом препаративной

тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,6$), выделив 103 мг (81 %) продукта в виде желтоватого масла.

Восстановительное аминирование на цианоборгидриде натрия при комнатной температуре

Во флакон для ГХ поместили 20,0 мг (0,16 ммоль) *n*-аниидина, 10,2 мг (0,16 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 12 мкл (0,16 ммоль) ацетона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 3% целевого продукта и 96% исходного аниидина.

Восстановительное аминирование на цианоборгидриде натрия при повышенной температуре

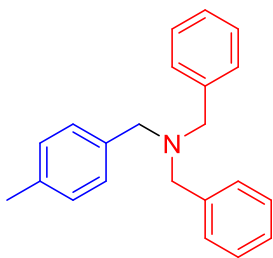
Во флакон для ГХ поместили 20,0 мг (0,16 ммоль) *n*-аниидина, 10,2 мг (0,16 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 12 мкл (0,16 ммоль) ацетона. Флакон поместили в автоклав, нагрели до 90°C, и выдерживали при этой температуре 24 часа. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 68% целевого продукта, 16% исходного аниидина и 16% неидентифицированных продуктов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,82 (д, J 8,8 Гц, 2H), 6,62 (д, J 8,8 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,58 (sept, J 6,2 Гц, 1H), 3,40 – 3,30 (ушир. с, 1H), 1,22 (д, J 6,2 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,1, 141,7, 115,1, 115,0, 55,8, 45,4, 23,1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [2].

***N,N*-дибензил-*N*-(4-метилбензил)амин (9)**



Родиевый катализатор **K1** (4,0 мг, 2 мольн.%, 7,7 мкмоль), дибензиламина (72 мкл, 100 мольн.%, 0,39 ммоль) и *n*-толилальдегид (45 мкл, 100 мольн.%, 0,39 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 3 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон,

и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 96 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,7$), выделив 104 мг (90 %) продукта в виде желтоватого масла.

Восстановительное аминирование на цианоборгидриде натрия при комнатной температуре

Во флакон для ГХ поместили 20 мкл (0,09 ммоль) дибензиламина, 5,58 мг (0,09 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 10 мкл (0,09 ммоль) *n*-толилальдегида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 22% целевого продукта, 8% *n*-толилальдегида и 5% 4-метилбензилового спирта

Восстановительное аминирование на цианоборгидриде натрия при повышенной температуре

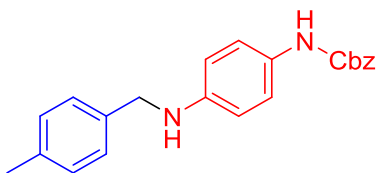
Во флакон для ГХ поместили 20 мкл (0,09 ммоль) дибензиламина, 5,58 мг (0,09 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 10 мкл (0,09 ммоль) *n*-толилальдегида. Флакон поместили в автоклав, нагрели до 90°C, и выдерживали при этой температуре 24 часа. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 49% целевого продукта, 10% 4-метилбензилового спирта и 40% неидентифицированных побочных продуктов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (д, J 6,0 Гц, 4H), 7,36 (т, J 7,0 Гц, 6H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,18 (д, J 7,7 Гц, 2H), 3,59 (с, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 139,8, 136,6, 136,4, 129,3, 128,8, 128,7, 128,6, 126,9, 57,9, 57,7, 21,2,

ЯМР спектр соответствует литературным данным [363].

Бензил (4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамат (10)



Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 2 мольн.%, 5,8 мкмоль), бензил(4-аминофенил)карбамата (105 мг, 150 мольн.%, 0,43 ммоль) и *n*-толилальдегид (33,6 мкл, 100 мольн.%, 0,29 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха

в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 98 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,5$), выделив 84 мг (84 %) продукта в виде твердого белого вещества. Температура плавления 132-133°С.

Восстановительное аминирование на цианоборгидриде натрия при комнатной температуре

Во флакон для ГХ поместили 20,0 мг (0,08 ммоль) бензил(4-аминофенил)карбамат, 5,19 мг (0,08 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 10 мкл (0,09 ммоль) *n*-толилальдегида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 17% целевого продукта, 4% *n*-толилальдегида и 3% 4-метилбензилового спирта и 24% основания Шиффа.

Восстановительное аминирование на цианоборгидриде натрия при повышенной температуре

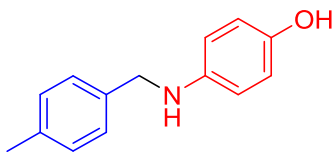
Во флакон для ГХ поместили 20,0 мг (0,08 ммоль) бензил(4-аминофенил)карбамат, 5,19 мг (0,08 ммоль) цианоборгидрида натрия, 100 мкл этанола и 10 мкл (0,09 ммоль) *n*-толилальдегида. Флакон поместили в автоклав, нагрели до 90°С, и выдерживали при этой температуре 24 часа. Затем летучие компоненты смеси удалили в вакууме, и полученную смесь анализировали с помощью ЯМР. В составе смеси наблюдали 48% целевого продукта, 15% 4-метилбензилового спирта и 37% неидентифицированных побочных продуктов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 – 7,33 (м, 5H), 7,28 (д, J 8,0 Гц, 2H), 7,19 (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).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 154,0, 144,9, 136,9, 136,4, 136,3, 129,3, 128,6, 128,3, 128,2, 127,5, 121,3, 113,3, 66,8, 48,4, 21,1.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+$) $m/z=347,1754$; найдено $m/z = 347,1727$.

4-((4-метилбензил)амино)фенол(11)



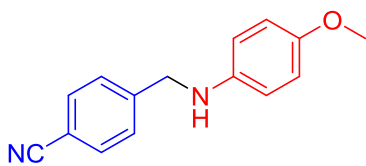
Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 1 мольн.%, 5,8 мкмоль), *p*-гидроксианилин (94 мг, 150 мольн.%, 0,87 ммоль) и *n*-толилальдегид (68 мкл, 100 мольн.%, 0,58 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 88 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 10:1:0,1; $R_f=0,4$), выделив 92,0 мг (75 %) продукта в виде твердого белого вещества. Температура плавления 107-108 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (д, J 7,8 Гц, 2H), 7,14 (д, J 7,8 Гц, 2H), 6,68 (д, J 8,6 Гц, 2H), 6,56 (д, J 8,6 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148,2, 142,2, 137,0, 136,4, 129,4, 127,8, 116,4, 114,8, 49,4, 21,2.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}^+$) $m/z=214,1226$; найдено $m/z = 214,1200$.

4-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензонитрил (12)



Родиевый катализатор **K1** (5,4 мг, 2 мольн.%, 10 мкмоль), *n*-анизидин (93 мг, 150 мольн.%, 0,76 ммоль) и *n*-цианобензальдегид (66 мг, 100 мольн.%, 0,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 95 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 5:1:0,1; $R_f=0,6$),

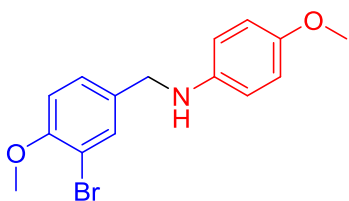
выделив 97 мг (80 %) продукта в виде твердого белого вещества. Температура плавления 107-108 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62 (д, J 8,2 Гц, 2H), 7,50 (д, J 8,2 Гц, 2H), 6,78 (д, J 8,9 Гц, 2H), 6,57 (д, J 8,9 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,6, 145,8, 141,7, 132,5, 127,9, 119,0, 115,0, 114,3, 110,9, 55,9, 48,8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [364].

***N*-(3-бром-4-метоксибензил)-4-метоксианилин (13)**



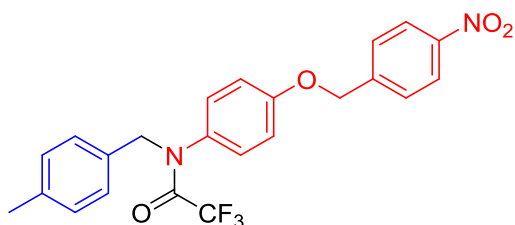
Родиевый катализатор **K1** (4,0 мг, 2 мольн.%, 7,7 мкмоль), *n*-анизидин (71 мг, 150 мольн.%, 0,58 ммоль) и *n*-бром-4-метоксибензальдегид (82 мг, 100 мольн.%, 0,39 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 3 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на ротормном испарителе. Выход по ЯМР 84 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 40:1:0,1; $R_f=0,43$), выделив 94 мг (77 %) продукта в виде твердого белого вещества. Температура плавления 78-81 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (с, 1H), 7,24 (д, J 8,4 Гц, 1H), 6,83 (д, J 8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J 8,9 Гц, 2H), 6,66 (д, J 8,9 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 155,1, 152,6, 141,9, 133,3, 132,6, 127,7, 122,3, 115,0, 114,5, 111,8, 56,4, 55,9, 48,4.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2^+$) $m/z=322,0437$; найдено $m/z = 322,0330$.

***N*-(4-метилбензил)-4-((4-нитробензил)окси)анилин (14)**



Родиевый катализатор **K1** (2,6 мг, 2 мольн.%, 5,0 мкмоль), 4-((4-нитробензил)окси)анилин (90 мг, 150 мольн.%, 0,37 ммоль) и *n*-толилальдегид (29 мкл, 100 мольн.%, 0,25 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар СО, и затем набрали 3 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 90 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 67 %.

К раствору реакционной смеси в 1 мл дихлорметана при охлаждении в водяной бане со льдом прибавили 0,16 мл (1,125 ммоль, 3 экв) трифторуксусного ангидрида. Перемешивание продолжили в течение 2 часов. Летучие компоненты упарили на роторном испарителе. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,5$), выделив 66 мг (60 %) продукта в виде желтого твердого вещества. Температура плавления 157-158 °С.

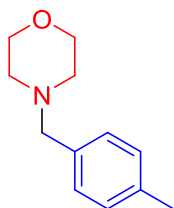
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (д, J 8,6 Гц, 2H), 7,62 (д, J 8,6 Гц, 2H), 7,09 (м, 7,9 Гц, 4H), 6,93 (м, 4H), 5,17 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 158,2, 156,8 (кв, J 33 Гц), 147,7, 143,7, 137,9, 132,2, 132,06, 130,1, 129,3, 129,2, 127,7, 123,9, 116,5 (кв, J 288Hz), 115,0, 68,9, 55,3, 21,2,

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -67,07.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$) $m/z=467,1189$; найдено $m/z = 467,1120$.

4-(4-метилбензил)морфолин (15)



Катализатор **K23** $[\text{CpIrI}_2]_2$ (6 мг, 1 мольн.%, 6 мкмоль), морфолин (104 мкл, 200 мольн.%, 1,172 ммоль) и *n*-толилальдегид (68 мкл, 100 мольн.%, 0,584 ммоль) поместили в

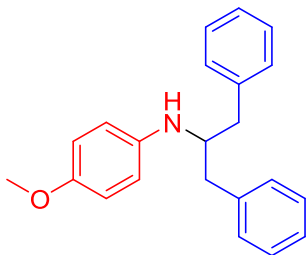
стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 68%. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 5 : 1; R_f=0,6), выделив 123,1 мг (55 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,53 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 2,41 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 136,8, 134,7, 129,3, 129,0, 67,1, 63,3, 53,7, 21,2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [365].

N-(1,3-дифенилпропан-2-ил)-4-метоксанилин (16)



Катализатор **K23** [CpIrI₂]₂ (5,6 мг, 1 мольн.%, 5,5 мкмоль), *n*-анизидин (134,7 мг, 200 мольн.%, 1,094 ммоль) и дибензилкетон (108 мкл, 100 мольн.%, 0,547 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,99 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 92 %. Остаток очистили методом градиентной колоночной хроматографии (элюент: гексан → гексан:этилацетат 10:1; R_f 0,5 в системе гексан:этилацетат 5:1), выделив 130,9 мг (75 %) продукта в виде коричневатого масла.

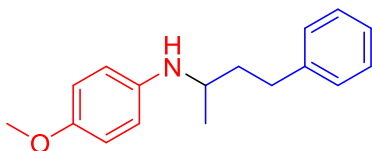
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 – 7,11 (м, 10H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,60 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,74 – 3,68 (ушир. с, 1H), 2,85 (дд, J = 13,9, 6,1 Гц, 2H), 2,78 (дд, J = 13,9, 6,1 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,2, 141,5, 138,8, 134,1, 129,6, 129,6, 128,9, 128,5, 127,2, 126,4, 115,1, 115,1, 55,9, 55,8, 49,2, 39,8.

EI-MS спектр: рассчитано $[\text{M}^+]$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}^+$) $m/z = 317$, найдено m/z : 317 (6 %), 227 (15), 226 (100), 122 (34), 91 (28), 65 (10).

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}^+$) $m/z=318,1852$; найдено $m/z = 318,1851$.

4-метокси-N-(4-фенилбутан-2-ил)анилин (17)



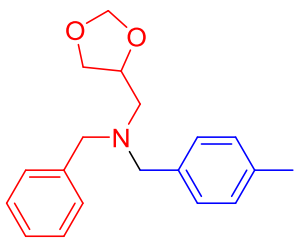
Катализатор **K23** $[\text{CpIrI}_2]_2$ (5,1 мг, 1 мольн.%, 5,0 мкмоль), 4-фенилбутан-2-он (74 мг, 100 мольн.%, 0,5 ммоль) и *n*-анизидин (92,3 мг, 150 мольн.%, 0,75 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,75 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 92%. Остаток был очищен флеш-хроматографией (элюент: гексан:этилацетат: $\text{NEt}_3 = 30:1:0,2$, R_f 0,2), выделив 117,0 мг (92 %) продукта в виде ярко-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45 – 7,13 (м, 5H), 6,83 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,52 – 3,39 (м, 1H), 3,27 – 3,05 (ушир. с, 1H), 2,79 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 2,02 – 1,72 (м, 2H), 1,26 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,0, 142,2, 141,8, 128,6, 128,5, 125,9, 115,0, 114,9, 55,9, 49,1, 38,9, 32,6, 21,0.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [366].

N-((1,3-диоксолан-4-ил)метил)-N-бензил-1-(*p*-толил)метанамин (18)



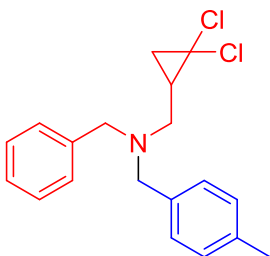
Катализатор **K23** $[\text{CpIrI}_2]_2$ (1,5 мг, 1 мольн.%, 1,46 мкмоль), N-((1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1-фенилметанамин (41 мкл, 150 мольн.%, 0,218 ммоль) и *n*-толилальдегид (17,5 мкл, 100 мольн.%, 0,147 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл), растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 68 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол:этилацетат: NEt_3 20:1:0,1, R_f 0,6), выделив 43,0 мг (30 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,42 – 7,22 (м, 7H), 7,15 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,24 – 4,11 (м, 1H), 3,90 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (м, 2H), 3,62 – 3,50 (м, 2H), 3,48 – 3,41 (м, 1H), 2,76 – 2,66 (м, 1H), 2,66 – 2,56 (м, 1H), 2,35 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 139,5, 136,7, 136,3, 129,1, 129,0, 128,9, 128,4, 127,1, 95,1, 74,7, 68,8, 59,3, 59,1, 55,6, 21,2.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$) $m/z=298,1802$; найдено $m/z = 298,1803$

N-бензил-1-(2,2-дихлоциклопропил)-N-(4-метилбензил)метанамин (19)



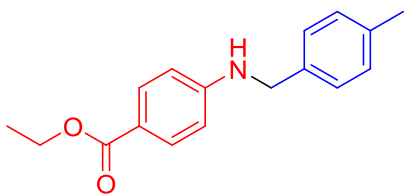
Катализатор **K23** $[\text{CpIrI}_2]_2$ (1,5 мг, 1 мольн.%, 1,46 мкмоль), *n*-толилальдегид (17,5 мкл, 100 мольн.%, 0,147 ммоль) и N-бензил-1-(2,2-дихлорциклопропил)метанамин (51,8 мг, 150 мольн.%, 0,225 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с

реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 64 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат:NEt₃ 10:1:0,1, Rf 0,3), выделив 24,1 мг (51 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,35 – 7,20 (м, 5H), 7,13 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,82 – 3,64 (м, 2H), 3,62 – 3,49 (м, 2H), 2,79 – 2,56 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,89 – 1,70 (м, 1H), 1,57 (дд, *J* = 10,7, 6,9 Гц, 1H), 1,04 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 1,02 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 139,6, 136,7, 136,4, 129,1, 128,9, 128,83, 128,4, 127,1, 61,2, 58,2, 58,0, 53,6, 28,8, 25,8, 21,3.

Этил 4-((4-метилбензил)амино)бензоат (20)



Катализатор **K23** [CpIrI₂]₂ (5,5 мг, 1 мольн.%, 5,4 мкмоль), бензокаин (133,1 мг, 150 мольн.%, 0,806 ммоль) и *n*-толилальдегид (63 мкл, 100 мольн.%, 0,537 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,74 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 82%. Остаток очистили методом градиентной колоночной хроматографии (элюент: гексан → гексан:этилацетат 5:1; Rf 0,4 в системе гексан:этилацетат 5:1), выделив 107,3 мг (74 %) продукта в виде желтоватого твердого вещества. Температура плавления 90-92 °С.

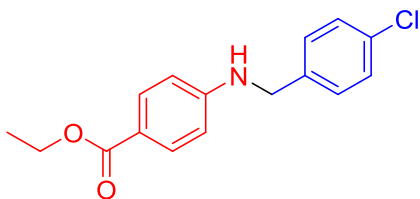
Катализатор **K22** ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,24 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,16 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,58 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 4,70 – 4,43 (ушир. с, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,30 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,36 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 167,0, 151,8, 137,3, 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 [367].

EI-MS спектр: рассчитано $[M^+]$ ($C_{17}H_{19}NO_2^+$) $m/z = 269$, найдено m/z : 269 (34 %), 105 (100), 79 (12).

Этил 4-((4-хлорбензил)амино)бензоат (21)



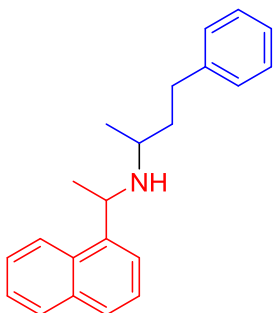
Катализатор **K23** $[CrIrI_2]_2$ (5,1 мг, 1 мольн.%, 5,0 мкмоль), бензокаин (164,5 мг, 200 мольн.%, 0,996 ммоль) и *p*-хлорбензальдегид (70,0 мг, 100 мольн.%, 0,498 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 1,0 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 70 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 5:1; R_f 0,3), выделив 77,9 мг (54 %) продукта в виде желтоватого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,37 – 7,27 (м, 4H), 6,59 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,55 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 166,9, 151,5, 137,1, 133,3, 131,6, 129,0, 128,7, 119,5, 111,8, 60,4, 47,1, 14,6.

Спектр HRMS: рассчитано $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{16}ClNO_2^+$) $m/z=290,0942$; найдено $m/z = 290,0944$

N-(1-(нафтален-1-ил)этил)-4-фенилбутан-2-амин (22)



Катализатор **K23** $[CrIrI_2]_2$ (4 мг, 1 мольн.%, 7,8 мкмоль), (R)-(+)-1-(1-нафтил)этиламин (125,0 мкл, 200 мольн.%, 0,782 ммоль) и 4-фенил-2-бутанон (57 мкл, 100 мольн.%, 0,391

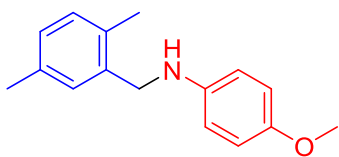
ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 96 %. d.r. = 1,5:1. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 4:1; Rf 0,3), выделив 99 мг (84%) продукта в виде желтоватого масла (смесь диастереомеров).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J = 8,0 Гц) и 8,32 (д, J = 8,1 Гц) – 1H, 8,02 – 7,94 (м, 1H), 7,85 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,67 – 7,52 (м, 3H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 7,30 – 7,17 (м, 3H), 4,94 (кв, J = 6,6 Гц) и 4,89 (кв, J = 6,6 Гц) – 1H, 2,90 – 2,56 (м, 3H), 2,06 – 1,67 (м, 2H), 1,60 (д, J = 6,6 Гц) and 1,57 (д, J = 6,6 Гц) – 3H, 1,22 (д, J = 5,9 Гц) и 1,21 (д, J = 5,8 Гц) – 1H.

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 142,6, 142,2, 141,7, 134,1, 131,5, 131,3, 129,1, 128,4, 127,2, 127,1, 125,9, 125,9, 125,8, 125,7, 125,4, 123,2, 123,0, 122,9, 50,3, 50,1, 49,9, 40,0, 38,5, 32,6, 32,3, 24,9, 24,1, 21,3, 20,6.

В данном случае спектры диастереомеров в значительной степени сливаются как в ¹H, так и в ¹³C спектре. Поэтому описание приведено не каждого отдельного диастереомера, а суммарного спектра.

N-(2,5-диметилбензил)-4-метоксианилин (23)



Катализатор **K23** [CpIrI₂]₂ (4,0 мг, 1 мольн.%, 3,911 мкмоль), *p*-анизидин (72,3 мг, 150 мольн.%, 0,587 ммоль) и 2,5-диметилбензальдегид (55 мкл, 100 мольн.%, 0,391 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл), растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 69 %. Остаток очистили методом колоночной

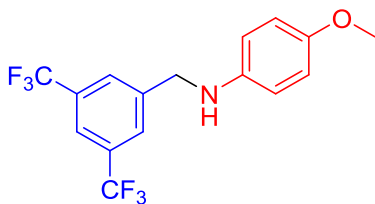
хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 30:1, Rf 0,1), выделив 58,5 мг (62%) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,18 (с, 1H), 7,10 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,2, 142,9, 137,2, 135,7, 133,3, 130,4, 129,2, 128,1, 115,0, 114,0, 56,0, 47,5, 21,1, 18,6.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}^+$) $m/z=242,1539$; найдено $m/z = 242,1548$

N-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-4-метоксианилин (24)



Катализатор **K23** $[\text{CrIrI}_2]_2$ (3,0 мг, 1 мольн.%, 2,92 мкмоль), *n*-анизидин (53,8 мг, 150 мольн.%, 0,436 ммоль) и 3,5-бис(трифторметил)бензальдегид (48 мкл, 100 мольн.%, 0,292 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,4 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл), растворители удалили в вакууме на ротонном испарителе. 45 % Выход по ЯМР. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 30:1, Rf 0,2), выделив 30 мг (30%) продукта в виде оранжевого масла.

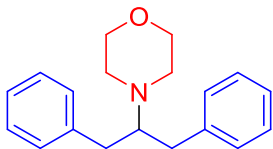
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 6,78 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,57 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,9, 142,9, 141,6, 132,0 (кв, $J = 33,3$ Гц), 127,5 (кв, $J = 2,6$ Гц), 123,5 (кв, $J = 272,7$ Гц), 121,3 (кв, $J = 2,5$ Гц), 115,1, 114,4, 55,9, 48,7.

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -62,8.

Спектр HRMS: рассчитано $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{14}F_6NO^+$) $m/z=350,0974$; найдено $m/z = 350,0972$

4-(1,3-дифенипропан-2-ил)морфолин (25)



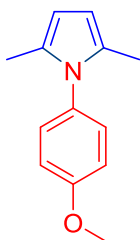
Катализатор **K23** $[CrIrI_2]_2$ (1,9 мг, 1 мольн.%, 1,85 мкмоль), морфолин (34 мкл, 200 мольн.%, 0,389 ммоль) и дибензилкетон (38 мкл, 100 мольн.%, 0,188 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,4 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл), растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 60 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 10:1, R_f 0,2), выделив 22,5 мг (41%) продукта в виде белого твердого вещества. Температура плавления 80-81 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,40 – 7,17 (м, 10H), 3,70 (т, *J* = 4,5, 4H), 3,03 (м, 1H), 2,94 (дд, *J* = 13,4, 6,6 Гц, 2H), 2,71 (т, *J* = 4,5, 4H), 2,61 (дд, *J* = 13,4, 6,5 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 140,8, 129,3, 128,3, 125,9, 68,7, 67,6, 49,1, 35,9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [368].

1-(4-метоксифенил)-2,5-диметил-1H-пиррол (26)



Катализатор **K23** $[CrIrI_2]_2$ (1,5 мг, 1 мольн.%, 1,46 мкмоль), *n*-анизидин (18,0 мг, 100 мольн.%, 0,146 ммоль) и гексан-2,5-дион (17 мкл, 100 мольн.%, 0,145 мкмоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор

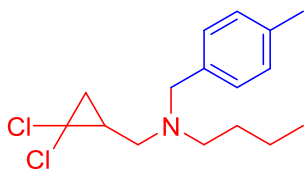
охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл), растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 96 %. Остаток очистили методом флэш хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 10:1, Rf 0,6), выделив 28,0 мг (96%) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,90 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,03 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 159,0, 131,8, 129,3, 129,2, 114,3, 105,3, 55,6, 13,1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [369].

N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-N-(4-метилбензил)бутан-1-амин (27)



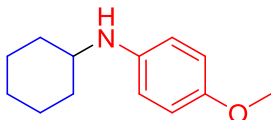
Катализатор **K23** [CpIrI_2]₂ (4,0 мг, 1 мольн.%, 3,911 мкмоль), N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)бутан-1-амин (107,6 мкл, 150 мольн.%, 0,587 ммоль) и *n*-толилальдегид (46,1 мкл, 100 мольн.%, 0,391 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 4 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл), растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 62 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол:этилацетат: NEt_3 20:1:0,1, Rf 0,59), выделив 62 мг (53%) продукта в виде желтоватого масла. $m = 62$ мг (53%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,69 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,80 – 2,70 (м, 1H), 2,68 – 2,45 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,83 – 1,71 (м, 1H), 1,66 – 1,55 (м, 1H), 1,55 – 1,44 (м, 2H), 1,42 – 1,26 (м, 2H), 1,15 – 1,01 (м, 1H), 0,90 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 136,6, 136,5, 129,0, 128,8, 61,3, 58,2, 53,7, 53,4, 29,4, 28,8, 25,8, 21,2, 20,6, 14,2.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}^+$) $m/z=350,1280$; найдено $m/z = 300,1282$

N-циклогексил-4-метоксанилин (28)



Катализатор **K23** $[\text{CpIrI}_2]_2$ (1,5 мг, 1 мольн.%, 1,46 мкмоль), циклогексанон (14,7 мг, 100 мольн.%, 0,15 ммоль) и *n*-анизидин (27,7 мг, 150 мольн.%, 0,225 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ_{абс}, автоклав закрыли, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 93 % (среднее значение двух экспериментов – 96 и 91 %). Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат:NEt₃ 10:1:0,1 R_f 0,3), выделив 23,9 мг (78%) продукта в виде желтоватого масла.

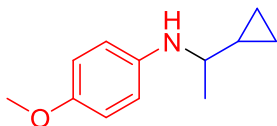
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,77 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 6,57 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,31 – 3,06 (м, 1H), 2,10 – 1,95 (м, 2H), 1,86 – 1,57 (м, 3H), 1,47 – 1,03 (м, 5H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152,0, 141,7, 115,0, 115,0, 56,0, 53,0, 33,8, 26,1, 25,2,

ЯМР спектр соответствует литературным данным [370].

7.6. Дихотомия восстановительного присоединения аминов к циклопропилкетонам

N-(1-циклопропилэтил)-4-метоксианилин (29)

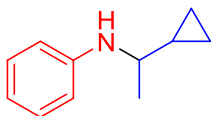


$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8,8 мг, 2 мольн.%, 20 мкмоль), *p*-анизидин (123 мг, 100 мольн.%, 1,00 ммоль) и циклопропилметилкетон (147 мкл, 150 мольн.%, 1,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 90 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,3$), выделив 159,0 мг (83 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,79 (д, J 8,9 Гц, 2H), 6,61 (д, J 8,9 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,66-3,52 (ушир. с, 1H) 2,88 (dt, J 6,3, 6,8 Гц 1H) 1,23 (д, J 6,3 Гц, 3H), 0,98-0,87 (м, 1H), 0,56-0,43 (м, 2H), 0,37-0,19 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,2, 141,9, 115,3, 114,9, 55,8, 53,9, 20,3, 17,9, 3,3, 2,5
ЯМР спектр соответствует литературным данным [371].

N-(1-циклопропилэтил)анилин (31)



$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8,8 мг, 2 мольн.%, 20 мкмоль), анилин (91 мкл, 100 мольн.%, 1,00 ммоль) и циклопропилметилкетон (147 мкл, 150 мольн.%, 1,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 88 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии

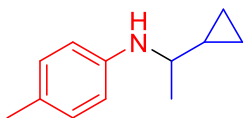
(элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин 30:1:0,1; $R_f=0,19$), выделив 128 мг (79 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,11 (м, 2H), 6,74-6,65 (м, 1H), 6,61 (д, J 7,8 Гц, 2H), 3,83-3,39 (ушир. с, 1H), 3,01 (дт, J 6,2, 6,8 Гц 1H), 1,25 (д, J 6,2 Гц, 3H), 1,01-0,86 (м, 1H), 0,58-0,44 (м, 2H), 0,38-0,23 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147,7, 129,4, 117,3, 113,6, 52,8, 20,3, 18,0, 3,2, 2,7

ЯМР спектр соответствует литературным данным [372].

N-(1-циклопропилэтил)-4-метиланилин (32)



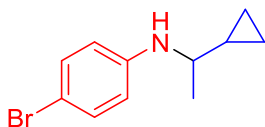
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8,8 мг, 2 мольн.%, 20 мкмоль), *n*-толуидин (107 мг, 100 мольн.%, 1,00 ммоль) и циклопропилметилкетон (147 мкл, 150 мольн.%, 1,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 85 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин 20:1:0,1; $R_f=0,4$), выделив 122 мг (70 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,03 (д, J 8,2 Гц, 2H), 6,58 (д, J 8,2 Гц, 2H), 3,73-3,43 (ушир. с, 1H), 2,99 (дт, J 6,3, 6,8 Гц 1H), 2,29 (с, 3H), 1,27 (д, J 6,3 Гц, 3H), 1,03-0,90 (м, 1H), 0,59-0,46 (м, 2H), 0,41-0,23 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146,6, 129,8, 126,4, 113,8, 53,1, 20,5, 20,3, 18,0, 3,2, 2,7.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [373].

4-бromo-N-(1-циклопропилэтил)анилин (33)



$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5,3 мг, 2 мольн.%, 12 мкмоль), 4-броманилин (103 мг, 100 мольн.%, 0,60 ммоль) и циклопропилметилкетон (89 мкл, 150 мольн.%, 0,9 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5

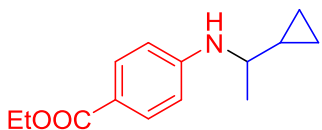
мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 110 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 64 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 40:1:0,1; $R_f=0,2$), выделив 78 мг (54 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,23 (д, J 8,8 Гц, 2H), 6,51 (д, J 8,8 Гц, 2H), 4,46-3,80 (ушир. с, 1H), 3,02-2,86 (м, 2H), 1,22 (д, J 6,3 Гц, 3H), 1,02-0,82 (м, 1H), 0,58-0,42 (м, 2H), 0,35-0,20 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146,2, 132,0, 115,4, 109,2, 53,2, 20,0, 17,6, 3,3, 2,73.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}^+$) $m/z=240,0388$; найдено $m/z = 240,0379$.

Этил 4-((1-циклопропилэтил)амино)бензоат (34)



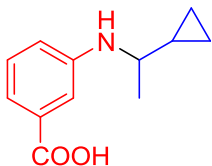
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5,3 мг, 2 мольн.%, 12 мкмоль), этил 4-аминобензоат (99 мг, 100 мольн.%, 0,60 ммоль) and циклопропилметилкетон (89 мкл, 150 мольн.%, 0,9 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 77 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 10:1:0,1; $R_f=0,2$), выделив 97 мг (70 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (д, J 8,7 Гц, 2H), 6,52 (д, J 8,7 Гц, 2H), 4,67-3,94 (ушир. с, 1H), 4,30 (кв, J 7,1 Гц, 2H), 3,14-2,99 (м, 1H), 1,34 (т, J 7,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J 6,3 Гц, 3H), 0,98-0,84 (м, 1H), 0,56-0,41 (м, 2H), 0,35-0,18 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 166,9, 151,4, 131,2, 118,2, 111,8, 60,15, 52,05, 20,0, 17,6, 14,5, 3,1, 2,7.

Спектр HRMS: рассчитано $[M+H]^+$ ($C_{14}H_{20}NO_2^+$) $m/z=234,1494$; найдено $m/z = 234,1490$.

3-((1-циклопропилэтил)амино)бензойная кислота (35)



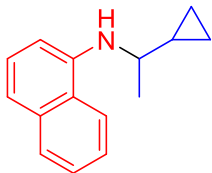
$Rh_2(OAc)_4$ (8,8 мг, 2 мольн.%, 20 мкмоль), *m*-аминобензойная кислота (137 мг, 100 мольн.%, 1,00 ммоль) и циклопропилметилкетон (147 мкл, 150 мольн.%, 1,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. 89 % Выход по ЯМР. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 1:1:0,1; $R_f=0.25$), выделив 175 мг (85 %) продукта в виде желтоватого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.12-7.68 (ушир. с, 2H), 7.44 (д, J 7.5 Гц, 1H), 7.33 (с, 1H), 7.24 (т, J 7.9 Гц, 1H), 6.83 (дд, J 7.9, 1.4 Гц, 1H), 3.10-2.99 (м, 1H), 1.25 (д, J 6.3 Гц, 3H), 1.01-0.88 (м, 1H), 0.58-0.44 (м, 2H), 0.38-0.20 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 172.9, 147.9, 130.4, 129.4, 119.1, 118.9, 114.4, 52.8, 20.2, 17.9, 3.3, 2.7.

Спектр HRMS: рассчитано $[M+H]^+$ ($C_{12}H_{16}NO_2$) $m/z=206,1181$; найдено $m/z = 206,1168$.

***N*-(1-циклопропилэтил)нафтален-1-амин (36)**



$Rh_2(OAc)_4$ (8,8 мг, 2 мольн.%, 20 мкмоль), 1-нафтиламин (143 мг, 100 мольн.%, 1,00 ммоль) и циклопропилметилкетон (147 мкл, 150 мольн.%, 1,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл диоксана, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO, и затем набрали 30 бар CO. Автоклав с реакционной массой

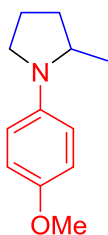
поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 76 %. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/этилацетат/триэтиламин 30:1:0,1; $R_f=0,25$), выделив 146 мг (71 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93-7,76 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,36 (т, J 7,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J 8,1 Гц, 1H), 6,62 (д, J 7,5 Гц, 1H), 3,20-3,08 (м, 1H), 1,38 (д, J 6,1 Гц, 3H), 1,20-1,05 (м, 1H), 0,67-0,50 (м, 2H), 0,45-0,29 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143,0, 134,6, 128,8, 126,7, 125,7, 124,6, 123,6, 120,1, 117,0, 105,0, 52,9, 20,1, 18,1, 3,3, 3,0.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}^+$) $m/z=212,1439$; найдено $m/z = 212,1434$.

1-(4-метоксифенил)-2-петилпирролидин (30)



Безводный хлорид рутения (0,7 мг, 1 мольн.%, 2,4 мкмоль), *n*-анизидин (30 мг, 100 мольн.%, 0,24 ммоль) и циклопропилметилкетон (36 мкл, 150 мольн.%, 0,36 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 91 %. Остаток был очищен флеш-хроматографией (элюент: ДХМ, R_f 0,9), выделив 41,4 мг (89 %) продукта в виде желтоватого масла.

Синтез **30** также был осуществлен на загрузку 2,4 ммоль. Безводный хлорид рутения (6,4 мг, 1 мольн.%, 22,4 мкмоль), *n*-анизидин (300 мг, 100 мольн.%, 2,44 ммоль) и циклопропилметилкетон (302 мкл, 150 мольн.%, 3,65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,5 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и

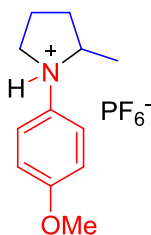
сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x5mL); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 91 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 10:1, Rf 0,6), выделив 366 мг (86 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,87 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,58 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,88 – 3,58 (м, 4H), 3,45 – 3,40 (м, 1H), 3,17 – 3,08 (м, 1H), 2,30 – 1,99 (м, 3H), 1,75 – 1,65 (м, 1H), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 150,7, 142,5, 115,2, 112,8, 56,1, 54,2, 49,0, 33,3, 23,5, 19,8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [374].

1-(4-метоксифенил)-2-метилпирролидин-1-ий гексафторфосфат (30)



Родиевый катализатор **K1** (16,8 мг, 4 мольн.%, 32,4 мкмоль), п-анизидин (100 мг, 100 мольн.%, 0,81 ммоль) и циклопропилметилкетон (121 мкл, 150 мольн.%, 1,22 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,3 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 110°С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход **30** по ЯМР равен 80 % (также детектировали 20% N-(1-циклопропилэтил)-4-метоксианилина (**29**)).

К раствору реакционной смеси в ДХМ при 0°С прибавили 0,5 мл (3,6 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и концентрировали в вакууме.

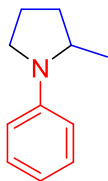
Полученное коричневое масло растворили в метаноле, прибавили 0,5 мл насыщенного водного раствора KPF₆. Раствор концентрировали в вакууме, прибавили 5 мл ДХМ, нерастворившуюся часть отфильтровали, и концентрировали раствор до объема,

примерно, 1 мл. Целевой продукт осадили постепенным прибавлением Et₂O, получив 176 мг (65%) коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,07 – 3,96 (м, 1H), 3,95 – 3,85 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,68 – 3,58 (м, 1H), 2,45 – 2,55 (м, 1H), 2,40 – 2,23 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 1,31 (д, J = 5,7 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 161,0, 129,8, 123,0, 115,9, 69,8, 60,3, 55,8, 30,7, 21,3, 14,9.

2-метил-1-фенилпирролидин (37)



Безводный хлорид рутения (5,0 мг, 2 мольн.%, 19,3 мкмоль), анилин (88 мкл, 100 мольн.%, 0,97 ммоль) and циклопропилметилкетон (144 мкл, 150 мольн.%, 1,45 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 74 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 10:1, R_f 0,6), выделив 93,1 мг (60 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,49 – 7,20 (м, 2H), 6,86 – 6,54 (м, 3H), 4,00 – 3,88 (м, 1H), 3,53 – 3,44 (м, 1H), 3,28 – 3,17 (м, 1H), 2,41 – 1,99 (м, 3H), 1,80 – 1,73 (м, 1H), 1,27 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 147,3, 129,3, 115,2, 111,9, 53,7, 48,3, 33,2, 23,4, 19,5.

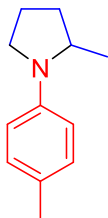
ЯМР спектр соответствует литературным данным [375].

Реакция также была проведена на циклобутadiеновом комплексе родия

Родиевый катализатор **K1** (22,3 мг, 4 мольн.%, 42,9 мкмоль), анилин (98 мкл, 100 мольн.%, 1,07 ммоль) и циклопропилметилкетон (160 мкл, 150 мольн.%, 1,61 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,3 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной

массой поместили в масляную баню, нагретую до 110°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выходы определили по ЯМР: 56 % **37** и 34% **31**.

2-метил-1-(*p*-толил)пирролидин (**38**)



Безводный хлорид рутения (4,39 мг, 2 мольн.%, 16,8 мкмоль), *p*-толуидин (90 мг, 100 мольн.%, 0,84 ммоль) и циклопропилметилкетон (125 мкл, 150 мольн.%, 1,26 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 93 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 20:1, R_f 0,8), выделив 121 мг (82 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,09 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,57 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,94 – 3,83 (м, 1H), 3,56 – 3,30 (м, 1H), 3,25 – 3,13 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,22 – 1,85 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,22 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 145,4, 129,8, 124,3, 112,0, 53,8, 48,6, 33,3, 23,5, 20,3, 19,6.

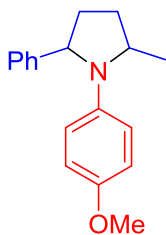
ЯМР спектр соответствует литературным данным [375].

Реакция также была проведена на циклобутадиеновом комплексе родия

Родиевый катализатор **K1** (19,4 мг, 4 мольн.%, 37,3 мкмоль), *p*-толуидин (100 мг, 100 мольн.%, 0,93 ммоль) и циклопропилметилкетон (138,7 мкл, 150 мольн.%, 1,40 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,3 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь

перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выходы определили по ЯМР: 73 % **38** и 25% **32**.

1-(4-метоксифенил)-2-метил-5-фенилпирролидин (**39**)



Безводный хлорид рутения (0,7 мг, 1 мольн.%, 2,44 мкмоль), *n*-анизидин (30 мг, 100 мольн.%, 0,24 ммоль) и 2-фенилциклопропилметилкетон (65,6 мг, 170 мольн.%, 0,41 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. По ЯМР выход смеси двух диастереомеров составляет 67 % (соотношение 2,5:1). Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 10:1, R_f 0,9), выделив 38 мг (59 %) продукта в виде смеси двух диастереомеров.

Основной диастереомер:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 – 7,14 (м, 5H), 6,78 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 6,52 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 4,60 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,98 – 3,92 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,40 – 2,34 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 1H), 1,98 – 1,92 (м, 1H), 1,76 – 1,62 (м, 1H), 1,48 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H).

Минорный диастереомер:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 – 7,14 (м, 5H), 6,76 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 6,46 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 4,84 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,37 – 4,27 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,70 – 2,56 (м, 1H), 2,28 – 2,20 (м, 1H), 1,88 – 1,80 (м, 1H), 1,68 – 1,56 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H).

Объединенный спектр ¹³C

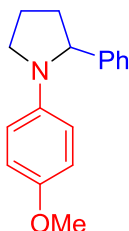
¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 151,2, 150,3, 145,6, 144,9, 142,5, 139,9, 128,7, 128,5, 126,7, 126,5, 126,2, 125,9, 114,9, 114,8, 114,4, 113,8, 66,9, 61,9, 56,9, 55,9, 55,9, 54,4, 35,5, 33,4, 32,6, 30,0, 21,4, 17,9.

Для подтверждения того, что продукт представляет собой 2,5-изомер, была проведена 2D-ЯМР (¹H¹H COSY и ¹H¹³C HSQC) спектроскопия, показавшая наличие корреляции сигнала при 66,9 м.д. на ¹³C ЯМР спектре, который был отнесен к пятому атому углерода

в пирролидиновом кольце, только с одним сигналом при 4,60 м.д. на ^1H ЯМР спектре основного диастереомера. Сигнал при 61,9 м.д. на ^{13}C ЯМР спектре коррелирует только с сигналом при 4,84 м.д. на ^1H ЯМР спектре минорного диастереомера.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}^+$) $m/z=268,1696$; найдено $m/z = 268,1697$.

1-(4-метоксифенил)-2-фенилпирролин (40)



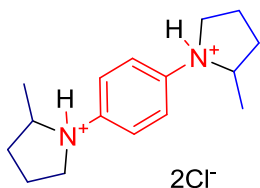
Безводный хлорид рутения (2,12 мг, 2 мольн.%, 8,12 мкмоль), *n*-анизидин (100 мг, 100 мольн.%, 0,81 ммоль) и циклопропилфенилкетон (59,5 мг, 150 мольн.%, 0,41 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 67 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 10:1, R_f 0,5), выделив 64 мг (62 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37 – 7,10 (м, 5H), 6,78 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,46 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,67 – 4,63 (м, 1H), 3,78 – 3,68 (м, 4H), 3,42 – 3,32 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 2,14 – 1,85 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 150,9, 145,2, 142,3, 128,6, 126,7, 126,1, 114,9, 113,1, 63,5, 56,0, 49,8, 36,4, 23,4.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z=254,1539$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$); найдено $m/z = 254,1528$.

1,4-бис(2-метилпирролин-1-ил)бензол (41)



Безводный хлорид рутения (4,8 мг, 2 мольн.%, 18,49 мкмоль), *n*-фенилендиамин (100 мг, 100 мольн.%, 0,92 ммоль) и циклопропилметилкетон (275 мкл, 300 мольн.%, 2,77

ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Выход по ЯМР 91%. Реакционную смесь растворили в метаноле, смешали с 3 мл концентрированной НСl и упарили досуха. Кристаллизация из смеси метанол:вода (1:1) по объему привелка к получению 208 мг (71%) белых кристаллов биспирролидина дигидрохлорида.

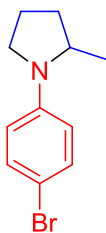
Данное соединение очень нестабильно на силикагеле. Попытки очистки методом колоночной хроматографии в виде свободного основания привели к полной деструкции молекулы. Даже протонированная форма приводит к развитию интенсивной сине-фиолетовой окраски при контакте с силикагелем или целлюлозой. Поэтому оно может быть использовано для разработки меняющих окраску чернил.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,67 (с, 4H), 3,94 – 3,86 (м, 2H), 3,65 – 3,57 (м, 2H), 2,44 – 2,36 (м, 2H), 2,32 – 2,15 (м, 2H), 2,15 – 2,05 (м, 2H), 1,89 – 1,75 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,5 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O) δ 139,0, 124,1, 68,7, 58,5, 30,6, 21,4, 14,4.

Спектр HRMS: рассчитано [M+H]⁺ (C₁₆H₂₄N₂) m/z=244,1934; найдено m/z = 244,1938.

1-(4-бромфенил)-2-метилпирролидин (42)



Безводный хлорид рутения (9,12 мг, 4 мольн.%, 34,9 мкмоль), *n*-броманилин (150 мг, 100 мольн.%, 0,87 ммоль) и циклопропилметилкетон (130 мкл, 150 мольн.%, 1,31 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 110 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 90 %. Остаток очистили методом

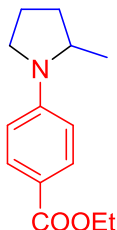
колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 8:1, Rf 0,7), выделив 166 мг (79 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,44 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3,87 – 3,77 (м, 1H), 3,42 – 3,32 (м, 1H), 3,17 – 3,07 (м, 1H), 2,12 – 1,92 (м, 3H), 1,75 – 1,65 (м, 1H), 1,15 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146,2, 131,9, 113,9, 106,7, 53,9, 48,3, 33,2, 23,4, 19,2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [376].

Этил 4-(2-метилпирролидин-1-ил)бензоат (43)



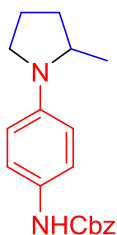
Безводный хлорид рутения (3,2 мг, 2 мольн.%, 12,11 мкмоль), этил *n*-аминобензоат (100 мг, 100 мольн.%, 0,61 ммоль) и циклопропилметилкетон (90 мкл, 150 мольн.%, 0,91 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 86 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 4:1, Rf 0,7), выделив 110 мг (79 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,52 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,31 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,02 – 3,83 (м, 1H), 3,50 – 3,40 (м, 1H), 3,28 – 3,18 (м, 1H), 2,17 – 1,96 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,18 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167,3, 150,2, 131,4, 116,6, 110,9, 60,1, 53,8, 48,0, 33,0, 23,2, 18,9, 14,6.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [377].

Бензил (4-(2-метилпирролидин-1-ил)фенил)карбамат (44)



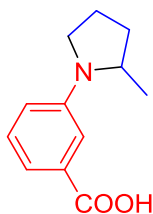
Безводный хлорид рутения (3,45 мг, 4 мольн.%, 13,21 мкмоль), бензил 4-аминофенилкарбамат (80 мг, 100 мольн.%, 0,33 ммоль) и циклопропилметилкетон (49 мкл, 150 мольн.%, 0,50 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 77 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 8:1, Rf 0,3), выделив 67 мг (66 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (м, 5H), 7,24 (м, 2H), 6,54 (д, $J = 8,7$ Гц, 3H), 5,19 (с, 2H), 3,96 – 3,74 (м, 1H), 3,46 – 3,36 (м, 1H), 3,18 – 3,08 (м, 1H), 2,15 – 1,90 (м, 3H), 1,78 – 1,62 (м, 1H), 1,17 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 154,1, 144,5, 136,5, 128,6, 128,4, 128,3, 126,1, 121,7, 112,0, 66,8, 53,9, 48,5, 33,2, 23,4, 19,5.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$) $m/z=310,1760$; найдено $m/z = 311,1743$.

3-(2-метилпирролидин-1-ил)бензойная кислота (45)



Безводный хлорид рутения (1,72 мг, 1 мольн.%, 6,56 мкмоль), *m*-аминобензойная кислота (90 мг, 100 мольн.%, 0,66 ммоль) и циклопропилметилкетон (98 мкл, 150 мольн.%, 0,98 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160

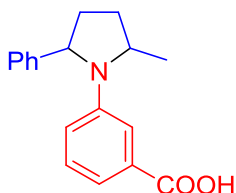
°С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 96 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 2:1, Rf 0,8), выделив 115 мг (86 %) продукта в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50 – 7,18 (м, 3H), 6,85 – 6,77 (м, 1H), 4,03 – 3,86 (м, 1H), 3,52 – 3,42 (м, 1H), 3,27 – 3,17 (м, 1H), 2,24 – 1,90 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 173,3, 147,3, 130,2, 129,3, 117,0, 117,0, 113,2, 53,9, 48,3, 33,2, 23,4, 19,2.

Спектр HRMS: рассчитано [M-H]⁻ (C₁₂H₁₄NO₂) m/z=204,1025; найдено m/z = 204,1022.
рассчитано [M+H]⁺ (C₁₂H₁₆NO₂) m/z=206,1121; найдено m/z = 206,1177.

3-(2-метил-5-фенилпирролидин-1-ил)бензойная кислота (46)



Безводный хлорид рутения (0,8 мг, 1 мольн.%, 2,92 мкмоль), *m*-аминобензойная кислота (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль) и 2-фенилциклопропилметилкетон (70 мг, 150 мольн.%, 0,44 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. По ЯМР выход смеси двух диастереомеров составляет 91 % (соотношение 1,4:1). Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 1:1, Rf 0,8), выделив 70 мг (85 %) продукта в виде смеси двух диастереомеров.

Основной диастереомер:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 – 7,09 (м, 7H), 6,70 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 2H), 4,71 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 4,16 – 4,06 (м, 1H), 2,46 – 2,38 (м, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 1H), 2,05 – 1,95 (м, 1H), 1,81 – 1,65 (м, 1H), 1,53 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

Минорный диастереомер:

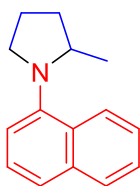
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 – 7,09 (м, 7H), 6,65 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,96 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,49 – 4,37 (м, 1H), 2,72 – 2,61 (м, 1H), 2,30 – 2,24 (м, 1H), 1,94 – 1,84 (м, 1H), 1,75 – 1,64 (м, 1H), 1,31 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Объединенный спектр ^{13}C

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 172,9, 147,5, 145,0, 144,4, 143,7, 129,9, 129,1, 129,0, 128,8, 128,6, 126,9, 126,8, 126,2, 125,8, 118,9, 118,3, 117,9, 117,1, 114,7, 114,0, 66,2, 62,1, 56,7, 54,3, 35,4, 33,2, 32,4, 29,9, 20,9, 18,0.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$) $m/z=280,1338$; найдено $m/z = 280,1332$.

2-метил-1-(нафтаден-1-ил)пирролидин (47)



Безводный хлорид рутения (1,6 мг, 1 мольн.%, 6,29 мкмоль), 1-нафтиламин (90 мг, 100 мольн.%, 0,63 ммоль) и циклопропилметилкетон (93,4 мкл, 150 мольн.%, 0,94 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 83 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 10:1, R_f 0,9), выделив 99 мг (75 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (дд, $J = 6,2, 3,5$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J = 6,1, 3,3$ Гц, 1H), 7,66 – 7,36 (м, 4H), 7,12 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,08 – 3,68 (м, 2H), 3,00 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,44 – 2,20 (м, 1H), 2,18 – 2,02 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,85 – 1,69 (м, 1H), 1,16 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).

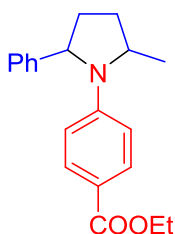
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 147,1, 134,9, 130,3, 128,2, 125,9, 125,7, 124,9, 124,7, 122,2, 114,3, 55,8, 55,5, 33,7, 23,6, 18,8.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}$) $m/z=212,1439$; найдено $m/z = 212,1440$.

Реакция также была проведена на циклобутadiеновом комплексе родия

Родиевый катализатор **K1** (3,3 мг, 4 мольн.%, 6.4 мкмоль), нафтиламин (23 мг, 100 мольн.%, 0,16 ммоль) и циклопропилметилкетон (24 мкл, 150 мольн.%, 0,24 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,1 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 110 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход определили по ЯМР: 58 % **47** и 32% **36**.

Этил 4-(2-метил-5-фенилпирролидин-1-ил)бензоат (**48**)



Безводный хлорид рутения (3,0 мг, 2 мольн.%, 14,5 мкмоль), этил 4-аминобензоат (119 мг, 100 мольн.%, 0,72 ммоль) и 2-фенилциклопропилметилкетон (173,8 мг, 150 мольн.%, 1,08 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 110 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. По ЯМР выход смеси двух диастереомеров составляет 85 % (соотношение 1,9:1). Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: Тoluол R_f 0,3), выделив 145 мг (68 %) продукта в виде смеси двух диастереомеров.

Основной диастереомер:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 7,43 – 7,08 (м, 5H), 6,51 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 4,75 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,31 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,18 – 4,08 (м, 1H), 2,48 – 2,38 (м, 1H), 2,20 – 2,10 (м, 1H), 2,07 – 2,00 (м, 1H), 1,78 – 1,63 (м, 1H), 1,49 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,35 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H)

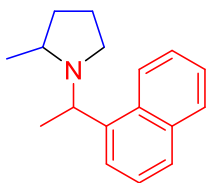
Минорный диастереомер:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88 – 7,80 (м, 2H), 7,43 – 7,08 (м, 5H), 6,55 – 6,47 (м, 2H), 4,97 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,43 – 4,35 (м, 1H), 4,31 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,71 – 2,58 (м, 1H), 2,28 – 2,21 (м, 1H), 1,93 – 1,85 (м, 1H), 1,78 – 1,63 (м, 1H), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,31 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H)

Объединенный спектр ^{13}C

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167,1, 150,5, 143,8, 143,4, 131,1, 131,1, 129,1, 128,8, 128,6, 126,9, 126,8, 125,9, 125,6, 117,5, 116,7, 112,7, 112,1, 65,8, 62,1, 60,1, 56,4, 54,4, 35,2, 33,0, 32,2, 29,6, 18,2, 14,5.

2-метил-1-(1-(нафтален-1-ил)этил)пирролидин (49)



Безводный хлорид рутения (2,0 мг, 1 мольн.%, 9,6 мкмоль), α -нафтилэтиламин (155 мкл, 100 мольн.%, 0,96 ммоль) и циклопропилметилкетон (143,3 мкл, 150 мольн.%, 1,45 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. По ЯМР выход смеси двух диастереомеров составляет 54 % (соотношение 5:1). Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: толуол: этилацетат 20:1, R_f 0,3), выделив 83 мг (29 %) продукта в виде желтоватого масла (смесь диастереомеров).

Основной диастереомер:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,59 – 7,45 (м, 3H), 4,71 – 4,63 (м, 1H), 3,15 – 3,00 (м, 1H), 2,73 – 2,56 (м, 2H), 2,18 – 1,95 (м, 1H), 1,81 – 1,63 (м, 2H), 1,54 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,52 – 1,44 (м, 1H), 1,08 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

Минорный диастереомер:

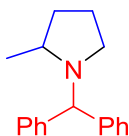
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59-8,51 (м, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,72 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,59 – 7,45 (м, 3H), 4,53-4,43 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,89-2,74 (м, 2H),

2,18-1,95 (м, 1H), 1,91-1,63 (м, 2H), 1,59 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,52-1,44 (м, 1H), 1,05 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

Объединенный спектр ^{13}C

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 141,3, 134,1, 131,9, 131,5, 128,9, 128,7, 127,3, 127,1, 125,6, 125,5, 125,3, 125,2, 124,6, 124,4, 124,0, 56,6, 55,5, 55,3, 51,5, 48,9, 33,2, 23,1, 22,9, 22,1, 19,7, 18,7, 16,5.

1-бензгидрил-2-метилпирролидин (50)



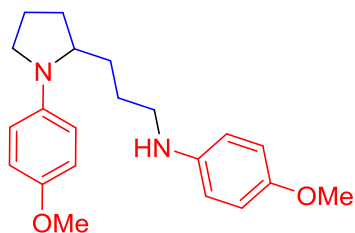
Безводный хлорид рутения (2,0 мг, 1 мольн.%, 9,6 мкмоль), бензгидриламин (166 мкл, 100 мольн.%, 0,96 ммоль) и циклопропилметилкетон (143,3 мкл, 150 мольн.%, 1,45 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C . Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 64 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан: толуол 3:1 (v/v), R_f 0,2), выделив 140 мг (58 %) продукта в виде желтоватого масла, затвердевшего при упаривании. Температура плавления $55 - 56^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 – 7,10 (м, 10H), 4,72 (с, 1H), 3,05 – 2,95 (м, 1H), 2,85 – 2,67 (м, 1H), 2,48 – 2,38 (м, 1H), 2,07 – 1,94 (м, 1H), 1,91 – 1,60 (м, 2H), 1,52 – 1,39 (м, 1H), 0,92 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 144,5, 142,8, 128,6, 128,2, 128,2, 126,8, 126,7, 71,1, 56,0, 50,42, 32,6, 22,4, 18,2.

Масс спектр (EI): рассчитано $m/z = 251$; найдено m/z (%): 251 (5%), 236 (32%), 174 (21%), 167 (100%), 165 (70%), 152 (31%), 139 (5%), 115 (6%), 77 (14%), 51 (6%).

4-метокси-N-(3-(1-(4-метоксифенил)пирролидин-2-ил)пропил)анилин (51)



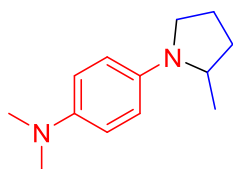
Безводный хлорид рутения (1,0 мг, 2 мольн.%, 4,8 мкмоль), *p*-анизидин (89 мг, 300 мольн.%, 0,72 ммоль) и дициклопропилкетон (26,6 мг, 100 мольн.%, 0,24 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл воды (качества ВЭЖХ), закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 77 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 5:1, R_f 0,4), выделив 55 мг (67 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,85 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 6,80 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,59 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,54 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,63-3,57 (м, 1H), 3,48 – 3,39 (м, 1H), 3,17 – 3,08 (м, 3H), 2,07 – 1,90 (м, 3H), 1,86 – 1,78 (м, 2H), 1,68 – 1,62 (м, 2H), 1,43 – 1,35 (м, 1H).

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 152,2, 150,9, 142,6, 142,3, 115,2, 114,9, 114,4, 112,9, 59,0, 56,1, 55,9, 49,4, 45,2, 31,0, 30,6, 26,7, 23,7.

Масс спектр (EI): рассчитано *m/z* = 340; найдено *m/z* (%): 340 (4%) [M], 216 (1%), 176 (100%), 161 (10%), 136 (54%), 121 (19%), 77 (11%).

***N,N*-диметил-4-(2-метилпирролидин-1-ил)анилин (55)**



Безводный хлорид рутения (2,0 мг, 1 мольн.%, 9,6 мкмоль), *N,N*-диметилбензол-1,4-диамин (131 мг, 100 мольн.%, 0,97 ммоль), циклопропилметилкетон (143 мкл, 150 мольн.%, 1,45 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 24 часа

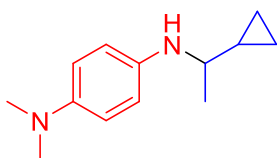
нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 85 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат-триэтиламин 4:1:0,1, Rf 0,5), выделив 151 мг (76 %) продукта в виде желтоватого масла. Данный продукт нестабилен и окисляется на воздухе. ЯМР спектр **55** имеет низкое разрешение в ДМСО-d₆ и метаноле-d₄, умеренное в CDCl₃ и сигналы могут быть разрешены в неполярном C₆D₆.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,87 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,62 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,91 – 3,69 (м, 1H), 3,52 – 3,34 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,85 (с, 6H), 2,23 – 1,91 (м, 3H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,20 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, C₆D₆) δ 6,87 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,63 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 3,66 – 3,58 (м, 1H), 3,25 – 3,16 (м, 1H), 2,96 – 2,88 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 1,78 – 1,59 (м, 2H), 1,60 – 1,44 (м, 1H), 1,40 – 1,25 (м, 1H), 1,04 (д, J = 6,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 144,9, 141,2, 118,4, 113,6, 54,1, 48,9, 42,8, 34,2, 30,0, 24,0.

N-(1-циклопропилэтил)-N',N'-диметилбензол-1,4-диамин (56)

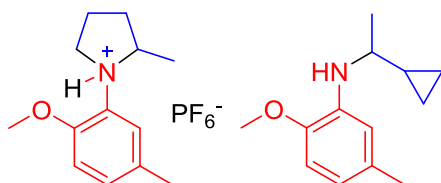


Безводный хлорид рутения (4,0 мг, 2 мольн.%, 15,3 мкмоль), N,N-диметилбензол-1,4-диамин (104 мг, 100 мольн.%, 0,765 ммоль), циклопропилметилкетон (114 мкл, 150 мольн.%, 1,15 ммоль) и K₂CO₃ (21 мг, 20 мольн.%, 0,153 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл ТГФ, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар СО, и затем набрали 30 бар СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 30 %. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 5:1, Rf 0,3), выделив 12 мг (8 %) продукта в виде желтоватого масла. Данный продукт нестабилен и окисляется на воздухе. ЯМР спектр **56** имеет низкое разрешение в CDCl₃ и сигналы могут быть разрешены в неполярном C₆D₆.

^1H ЯМР (400 МГц, C_6D_6) δ 6,74 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 2,85–2,76 (м, 1H), 2,61 (с, 6H), 1,11 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,80 – 0,60 (м, 1H), 0,33 – 0,25 (м, 2H), 0,23 – 0,17 (м, 1H), 0,16 – 0,08 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, C_6D_6) δ 144,8, 140,3, 116,1, 116, 53,8, 42,1, 20,5, 18,1, 3,32, 2,69.

1-(2-метокси-5-метилфенил)-2-метилпирролидин-1-ий гексафторфосфат (57) и N-(1-циклопропилэтил)-2-метокси-5-метиланилин (58)



Родиевый катализатор **K1** (15,1 мг, 4 мольн.%, 29,2 мкмоль), *n*-крезидин (100 мг, 100 мольн.%, 0,73 ммоль) и циклопропилметилкетон (108 мкл, 150 мольн.%, 1,09 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,3 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход **56** по ЯМР равен 70 % (также детектировали 30% N-(1-циклопропилэтил)-2-метокси-5-метиланилина (**57**)).

К раствору реакционной смеси в ДХМ при 0°С прибавили 0,5 мл (3,6 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и концентрировали в вакууме.

Полученное коричневое масло растворили в метаноле, прибавили 0,5 мл насыщенного водного раствора KPF_6 . Раствор концентрировали в вакууме, прибавили 5 мл ДХМ, нерастворившуюся часть отфильтровали, и концентрировали раствор до объема, примерно, 1 мл. Целевой продукт осадили постепенным прибавлением Et_2O , получив 147 мг (58%) коричневого масла.

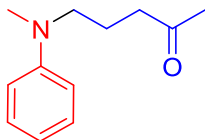
1-(2-метокси-5-метилфенил)-2-метилпирролидин-1-ий гексафторфосфат (57)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,10 – 4,00 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,79 – 3,69 (м, 1H), 2,54 – 2,21 (м, 6H), 2,15 – 2,05 (м, 1H), 1,31 (д, $J = 5,3$ Гц, 3H).

N-(1-циклопропилэтил)-2-метокси-5-метиланилин (58)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,80 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,15 – 2,90 (ушир. с, 1H), 3,05 – 2,95 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,28 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,97 – 0,87 (м, 1H), 0,60 – 0,45 (м, 2H), 0,40 – 0,25 (м, 2H).

5-(метил(фенил)амино)пентан-2-он (59)



Родиевый катализатор **K1** (3,0 мг, 1 мольн.%, 5,8 мкмоль), *N*-метиланилин (63 мкл, 100 мольн.%, 0,58 ммоль) и циклопропилметилкетон (251 мкл, 500 мольн.%, 2,89 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,3 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 5 бар CO , и затем набрали 3 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 100 °С. Через 48 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на ротаторном испарителе. Выход по ЯМР 83%.

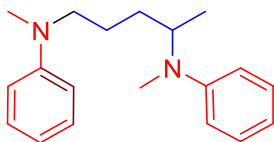
Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан:этилацетат 10:1, R_f 0,2), выделив 58 мг (62 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,29 – 7,22 (м, 2H), 6,87 – 6,60 (м, 3H), 3,35 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,50 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,94 – 1,85 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 208,5, 149,4, 129,3, 116,3, 112,3, 51,8, 40,7, 38,2, 30,1, 21,1.

Масс спектр (EI): Рассчитано $m/z = 191$; найдено m/z (%): 191 (5%) 121 (8%), 120 (100%), 104 (35%), 91 (17%), 77 (81%), 65 (11%), 51 (41%).

N,N'-диметил-*N,N'*-дифенилпентан-1,4-диамин (60)



Родиевый катализатор **K1** (4 мг, 1 мольн.%, 8,7 мкмоль), *N*-метиланилин (188 мкл, 200 мольн.%, 1,74 ммоль) и циклопропилметилкетон (86 мкл, 100 мольн.%, 0,87 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Прибавили 0,2 мл этанола, закрыли автоклав, для удаления воздуха в автоклав три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и затем набрали 30 бар CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 48 часов нагревания

реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР 58 %.

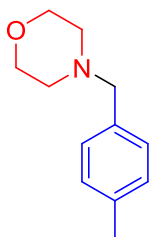
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,28 – 7,20 (м, 4H), 6,83 – 6,57 (м, 6H), 4,01 – 3,92 (м, 1H), 3,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,78 – 1,46 (м, 4H), 1,15 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 150,6, 149,4, 129,3, 129,3, 116,4, 116,0, 113,1, 112,2, 53,2, 52,7, 38,3, 32,1, 29,8, 24,1, 17,4.

7.7. Восстановительное аминирование с использованием карбонила железа в качестве восстановителя

Общая методика реакции с использованием карбонила железа в качестве восстановителя: Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продувают аргоном три раза. В токе аргона прибавляют указанное количество амина с последующим медленным прикапыванием карбонила железа (1 мл/мин)³. Затем быстро прибавляют карбонильное соединение. Сосуд Шленка закрывают и помещают в нагретую масляную баню и выдерживают указанное количество времени⁴. Затем сосуд Шленка охлаждают, вскрывают и переносят реакционную смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты удаляют в вакууме. Для разрушения образовавшегося комплекса железа и целевого продукта прибавляют избыток триэтиламина, упаривают и высушивают реакционную смесь в вакууме. После такой обработки целевой продукт можно выделить методом колоночной хроматографии на силикагеле. Также комплексы железа и целевого продукта могут быть разрушены гидроксидом натрия. Для этого после удаления летучих компонентов реакционную смесь растворяют в метаноле, прибавляют избыток раствора натрия гидроксида в воде. Данную смесь упаривают досуха на роторном испарителе. Полученный черный остаток суспендируют в ДХМ, фильтруют через целит или силикагель и концентрируют. Полученное масло может быть перегнано или очищено колоночной хроматографией на силикагеле.

4-(4-метилбензил)морфолин (15)



Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), *n*-толилальдегид (135 мкл, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили

³ В случае высоко нуклеофильных аминов (например, пирролидин) необходимо охлаждение при прибавлении Fe(CO)₅.

⁴ Обычно для реакции достаточно 4 часов. Высоко нуклеофильные амины реагируют за 2-3 часа при комнатной температуре.

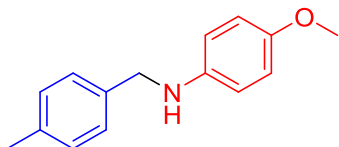
методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 5 : 1; $R_f=0,6$), выделив 189 мг (86 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,29 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J = 4,5$ Гц, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,53 (т, $J = 4,5$ Гц, 4H), 2,41 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 136,8, 134,7, 129,3, 129,0, 67,1, 63,3, 53,7, 21,2.

ЯМР спектр соответствует описанному выше и литературным данным [365].

4-метокси-*N*-(4-метилбензил)анилин (1)



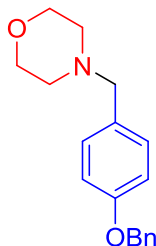
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргонem три раза. Прибавили *n*-анизидин (307,5 мг, 300 мольн. %, 2,50 ммоль), *n*-толилальдегид (98 мкл, 100 мольн.%, 0,83 ммоль) и железа пентакарбонил (673 мкл, 600 мольн.%, 4,99 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 180 °C. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 4 : 1; $R_f=0,4$), выделив 109 мг (58 %) продукта в виде белого твердого вещества.

Температура плавления 67-68°C соответствует литературным данными и описанному выше (68-69°C) [359].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,30 (д, J 7,7 Гц, 2H), 7,19 (д, J 7,7 Гц, 2H), 6,82 (д, J 8,8 Гц, 2H), 6,63 (д, J 8,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152,0, 142,6, 136,8, 136,7, 129,3, 127,6, 115,0, 114,2, 55,8, 49,0, 21,2.

4-(4-(бензилокси)бензил)морфолин (61)



Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргонem три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), *n*-бензилоксибензальдегид

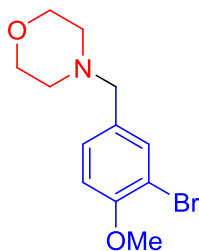
(243,6 мг, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 1 : 1; Rf=0,3), выделив 227 мг (70 %) продукта в виде твердого белого вещества (температура плавления 45-46 °С).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 – 7,33 (м, 5H), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,75 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,49 (с, 2H), 2,53 – 2,40 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 158,1, 137,1, 130,4, 130,1, 128,6, 127,9, 127,5, 114,6, 70,0, 67,1, 62,8, 53,6.

Спектр HRMS: рассчитано [M+H]⁺ (C₁₈H₂₂NO₂⁺) m/z=284,1645; найдено m/z = 284,1646.

4-(3-бром-4-метоксибензил)морфолин (62)



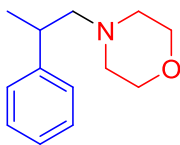
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), 3-бром-4-метоксибензальдегид (246,8 мг, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 4 : 1; Rf=0,1), выделив 253 мг (77 %) продукта в виде твердого белого вещества (температура плавления 92-93 °С).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,75 – 3,59 (м, 4H), 3,39 (с, 2H), 2,50 – 2,28 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 155,1, 134,0, 131,5, 129,3, 111,7, 111,5, 67,1, 62,3, 56,4, 53,6.

Спектр HRMS: рассчитано [M+H]⁺ (C₁₂H₁₇⁷⁹BrNO₂⁺) m/z=286,0437; найдено m/z = 286,0433. рассчитано [M+H]⁺ (C₁₂H₁₇⁸¹BrNO₂⁺) m/z=288,0417; найдено m/z = 288,0420.

4-(2-фенилпропил)морфолин (63)



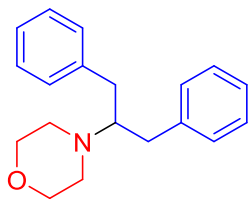
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (328 мкл, 300 мольн.%, 3,80 ммоль), 2-фенилпропаналь (170 мкл, 100 мольн.%, 1,27 ммоль) и железа пентакарбонил (512 мкл, 300 мольн.%, 3,80 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 4 : 1; $R_f=0,4$), выделив 239 мг (92 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,46 – 7,23 (м, 5H), 3,82 – 3,70 (м, 4H), 3,05 – 2,84 (м, 1H), 2,62 – 2,50 (м, 4H), 2,50 – 2,40 (м, 2H), 1,37 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 146,0, 128,4, 127,2, 126,2, 67,1, 66,6, 54,0, 37,1, 19,9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [378] [379]

4-(1,3-дифенилпропан-2-ил)морфолин (25)



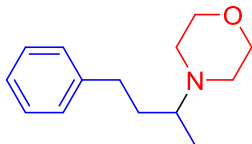
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), 1,3-дифенилпропан-2-он (226 мкл, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 4 : 1; $R_f=0,5$), выделив 242 мг (75 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,40 – 7,17 (м, 10H), 3,70 (т, $J = 4,5$, 4H), 3,03 (м, 1H), 2,94 (дд, $J = 13,4$, 6,6 Гц, 2H), 2,71 (т, $J = 4,5$, 4H), 2,61 (дд, $J = 13,4$, 6,5 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 140,8, 129,3, 128,3, 125,9, 68,7, 67,6, 49,1, 35,9.

ЯМР спектр соответствует описанному выше и литературным данным [368].

4-(4-фенилбутан-2-ил)морфолин (64)



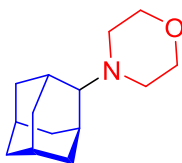
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), 4-фенилбутан-2-он (172 мкл, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 2 : 1; $R_f=0,4$), выделив 190 мг (75 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 – 7,02 (м, 5H), 3,84 – 3,60 (м, 4H), 2,79 – 2,36 (м, 7H), 1,95 – 1,81 (м, 1H), 1,67 – 1,54 (м, 1H), 1,05 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 142,7, 128,5, 128,4, 125,7, 67,6, 58,5, 48,8, 35,3, 32,9, 13,9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [380].

4-(адамантан-2-ил)морфолин (65)



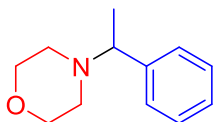
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), адамантанон (172,4 мг, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 4 : 1; $R_f=0,7$; визуализация петна на ТСХ в йодной камере), выделив 215 мг (85 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,70 (т, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,39 (с, 4H), 2,11 – 1,94 (м, 5H), 1,88 – 1,73 (м, 4H), 1,71 – 1,57 (м, 4H), 1,36 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 68,0, 67,4, 50,3, 37,9, 37,3, 31,4, 28,6, 27,6, 27,5.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [381].

4-(1-фенилэтил)морфолин (66)



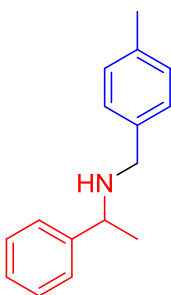
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили морфолин (297 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), ацетофенон (134 мкл, 100 мольн.%, 1,15 ммоль) и железа пентакарбонил (464 мкл, 300 мольн.%, 3,44 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 4 : 1; $R_f=0,3$), выделив 193 мг (88 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,48 – 7,24 (м, 5H), 3,75 (т, $J = 4,5$ Гц, 4H), 3,36 (кв, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,63 – 2,35 (м, 4H), 1,42 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143,9, 128,3, 127,6, 126,9, 67,2, 65,4, 51,3, 19,9.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [382].

N-(4-метилбензил)-1-фенилэтан-1-амин (67)



Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили фенилэтиламин (312 мкл, 200 мольн.%, 2,50 ммоль), *n*-толилальдегид (147 мкл, 100 мольн.%, 1,25 ммоль) и железа пентакарбонил (336 мкл, 200 мольн.%, 2,50 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 140°С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили

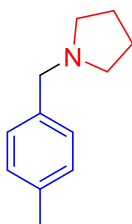
методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 10 : 1; $R_f=0,4$), выделив 220 мг (78 %) продукта в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 – 7,26 (м, 5H), 7,21 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,88 - 3,79 (м, 1H), 3,66 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,57 (br, s, 1H), 1,39 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145,8, 137,7, 136,5, 129,2, 128,6, 128,2, 127,0, 126,8, 57,5, 51,5, 24,7, 21,2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [383] [384].

1-(4-метилбензил)пирролидин (68)



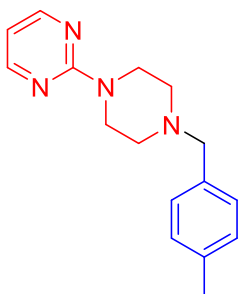
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили пирролидин (346 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль) и *n*-толилальдегид (166 мкл, 100 мольн.%, 1,41 ммоль), реакционный сосуд поместили в баню со льдом, и прикапали железа пентакарбонил (568 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль). Прибавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ инициирует экзотермическую реакцию! Сосуд Шленка отогрели при комнатной температуре, и перемешивали в течение ночи (фактически для протекания реакции достаточно 2-3 часов). Сосуд Шленка вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 1 : 1; $R_f=0,3$), выделив 209 мг (85 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,23 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,56 – 2,44 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,85 – 1,71 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 136,5, 136,4, 128,9, 60,6, 54,2, 23,5, 21,2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [382] [385].

2-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиримидин (69)



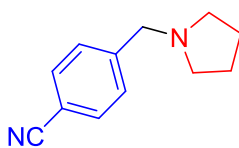
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин (300 мг, 200 мольн.%, 1,83 ммоль), *n*-толилальдегид (72 мкл, 100 мольн.%, 0,61 ммоль) и железа пентакарбонил (246 мкл, 300 мольн.%, 1,83 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 140 °С. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 1 : 1; Rf=0,4), выделив 142 мг (87 %) продукта в виде почти белого твердого вещества (температура плавления 71-72 °С).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (д, $J = 4,7$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,45 (т, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,83 (т, $J = 5,0$ Гц, 4H), 3,51 (с, 2H), 2,50 (т, $J = 5,0$ Гц, 4H), 2,35 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161,7, 157,8, 136,8, 134,9, 129,3, 129,1, 109,8, 62,9, 53,0, 43,8, 21,2.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4^+$) $m/z=269,1761$; найдено $m/z = 269,1764$

4-(пирролидин-1-илметил)бензонитрил (70)



Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргоном три раза. Прибавили пирролидин (346 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль) и *n*-цианобензальдгид (184 мг, 100 мольн.%, 1,41 ммоль), реакционный сосуд поместили в баню со льдом, и прикапали железа пентакарбонил (568 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль). Прибавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ инициирует экзотермическую реакцию! Сосуд Шленка отогрели при комнатной температуре, и перемешивали в течение ночи (фактически для протекания реакции достаточно 2-3 часов). Сосуд Шленка вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл

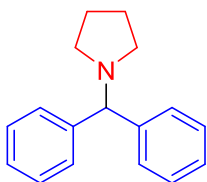
триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 2 : 1; $R_f=0,3$), выделив 187 мг (72 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,58 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,54 – 2,39 (м, 4H), 1,84 – 1,69 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145,4, 132,1, 129,4, 119,1, 110,7, 60,3, 54,3, 23,6,

ЯМР спектр соответствует литературным данным [1].

1-бензгидрилпирролидин (71)



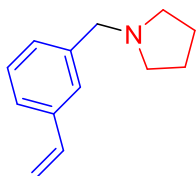
Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргонem три раза. Прибавили пирролидин (346 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль), бензофенон (256 мг, 100 мольн.%, 1,41 ммоль) и железа пентакарбонил (569 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль), сосуд Шленка закрыли и помести в масляную баню, предварительно нагретую до 90 °C. Через 4 часа нагревания сосуд Шленка остудили, вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат 9 : 1; $R_f=0,4$), выделив 230 мг (69 %) продукта в виде твердого белого вещества. Температура плавления 75-76°C соответствует литературным данным (76-78°C) [386].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,50 (д, $J = 7,1$ Гц, 4H), 7,29 (м, 4H), 7,23 – 7,16 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 2,50 – 2,40 (м, 4H), 1,83 – 1,77 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 144,4, 128,5, 127,6, 126,9, 76,7, 53,8, 23,7.

ЯМР спектр соответствует литературным данным.

1-(3-винилбензил)пирролидин (72)



Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргонem три раза. Прибавили (346 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль) и 3-винилбензальдегид (179 мкл, 100 мольн.%, 1,41 ммоль), реакционный сосуд поместили в баню со льдом и прикапали

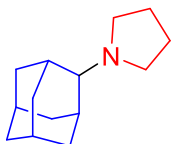
железа пентакарбонил (568 мкл, 300 мольн.%, 4,22 ммоль). Прибавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ инициирует экзотермическую реакцию! Сосуд Шленка отогрели при комнатной температуре, и перемешивали в течение ночи (фактически для протекания реакции достаточно 2-3 часов). Сосуд Шленка вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Прибавили 3 мл триэтиламина, и летучие компоненты повторно удалили в вакууме. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин 3 : 1 : 0.1; $R_f=0,3$), выделив 184 мг (70 %) продукта в виде бесцветного масла. Использование триэтиламина в составе элюента очень важно. Он предотвращает разложение продукта на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (с, 1H), 7,35 – 7,20 (м, 3H), 6,72 (дд, $J = 17,5, 10,9$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J = 17,5$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,58 – 2,44 (м, 4H), 1,85 – 1,74 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 139,7, 137,6, 136,9, 128,6, 128,5, 126,9, 124,8, 113,8, 60,8, 54,3, 23,5.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}^+$) $m/z=188,1434$; найдено $m/z = 188,1437$

1-(адамантан-2-ил)пирролидин (73)



Сухой сосуд Шленка, снабженный магнитной мешалкой, продули аргонem три раза. Прибавили пирролидин (2,31 мл, 300 мольн.%, 28,12 ммоль), адамантанон (1,41 г, 100 мольн.%, 9,37 ммоль), реакционный сосуд поместили в баню со льдом и прикапали железа пентакарбонил (3,80 мл, 300 мольн.%, 28,12 ммоль). Прибавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ инициирует экзотермическую реакцию! Сосуд Шленка отогрели при комнатной температуре, и перемешивали в течение двух часов. Сосуд Шленка вскрыли, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты удалили в вакууме. Остаток растворили в 10 мл метанола, и прибавили концентрированный раствор 4 г NaOH в воде. Растворители удалили в вакууме. Остаток суспендировали в ДХМ, обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, и профильтровали через целит. Остаток концентрировали, и продукт очистили короткой перегонкой в вакууме. Целевой амин выделили в виде бесцветного масла, 1,71 г, 89%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,50 – 2,40 (м, 4H), 2,14 – 2,01 (м, 3H), 1,96 – 1,89 (м, 2H), 1,84 – 1,63 (м, 12H), 1,42 (д, $J = 12,1$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 70,5, 51,6, 38,2, 37,4, 31,7, 31,7, 27,8, 27,7, 23,5.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}^+$) $m/z=206,1903$; найдено $m/z = 206,1903$

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chusov D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / D. Chusov, B. List // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Vol. 53. – № 20. – P. 5199-5201.
2. Kolesnikov P.N. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / P.N. Kolesnikov [et al.] // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 173-175.
3. Yagafarov N.Z. Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent / N.Z. Yagafarov [et al.] // *ChemCatChem*. – 2015. – Vol. 7. – № 17. – P. 2590-2593.
4. Park J.W. 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 / J.W. Park, Y.K. Chung // *ACS Catalysis*. – 2015. – Vol. 5. – № 8. – P. 4846-4850.
5. Yagafarov N.Z. The synthesis of sterically hindered amines by a direct reductive amination of ketones / N.Z. Yagafarov [et al.] // *Chem. Commun.* – 2016. – Vol. 52. – № 7. – P. 1397-1400.
6. Kolesnikov P.N. Atom- and Step-Economical Preparation of Reduced Knoevenagel Adducts Using CO as a Deoxygenative Agent / P.N. Kolesnikov [et al.] // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – № 19. – P. 5068-5071.
7. Denmark S.E. Room Temperature, Reductive Alkylation of Activated Methylene Compounds: Carbon–Carbon Bond Formation Driven by the Rhodium-Catalyzed Water–Gas Shift Reaction / S.E. Denmark, M.Y.S. Ibrahim, A. Ambrosi // *ACS Catalysis*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 613-630.
8. Ambrosi A. Harnessing the Power of the Water-Gas Shift Reaction for Organic Synthesis / A. Ambrosi, S.E. Denmark // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – Vol. 55. – № 40. – P. 12164-12189.
9. Gusak K.N. New potential of the reductive alkylation of amines / K.N. Gusak, Z. V Ignatovich, E. V Koroleva // *Russian Chemical Reviews*. – 2015. – Vol. 84. – № 3. – P. 288.
10. Abdel-Magid A.F. A Review on the Use of Sodium Triacetoxyborohydride in the Reductive Amination of Ketones and Aldehydes / A.F. Abdel-Magid, S.J. Mehrman // *Organic Process Research & Development*. – 2006. – Vol. 10. – № 5. – P. 971-1031.
11. Nugent T.C. Chiral amine synthesis - Recent developments and trends for enamide reduction, reductive amination, and imine reduction / T.C. Nugent, M. El-Shazly // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2010. – Vol. 352. – № 5. – P. 753-819.
12. Wakchaure V.N. Catalytic Asymmetric Reductive Amination of α -Branched Ketones /

V.N. Wakchaure [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – Vol. 49. – № 27. – P. 4612-4614.

13. Tripathi R.P. Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications. Vol. 12 / R.P. Tripathi, S.S. Verma, J.P. and V.K. Tiwari. – 2008.

14. Tafesh A.M. A Review of the Selective Catalytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds into Aromatic Amines, Isocyanates, Carbamates, and Ureas Using CO[†] / A.M. Tafesh, J. Weiguny // *Chemical Reviews*. – 1996. – Vol. 96. – № 6. – P. 2035-2052.

15. Ragaini F. Fine Chemicals by Reductive Carbonylation of Nitroarenes, Catalyzed by Transition Metal Complexes / F. Ragaini [et al.] // *Current Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 10. – № 12. – P. 1479-1510.

16. Roughley S.D. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates / S.D. Roughley, A.M. Jordan // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 54. – № 10. – P. 3451-3479.

17. No Title [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.nlm.nih.gov/services/Subject_Guides/healthstatistics/pharmaceuticalstatistics/.

18. No Title [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://clincalc.com/DrugStats/>.

19. Baumann M. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals / M. Baumann [et al.] // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 7. – P. 442-495.

20. Baumann M. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, I.R. Baxendale // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 9. – P. 2265-2319.

21. Lapkin A. Green Chemistry Metrics: Measuring and Monitoring Sustainable Processes / A. Lapkin, D.J.C. Constable. – 2009. – 1-324 p.

22. Smith M.B. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure: Sixth Edition. Vol. 9780471720 / M.B. Smith, J. March. – 2006. – 1-2357 p.

23. Osborne R. First-in-class insomnia drug on the brink of approval nod / R. Osborne // *Nat Rev Drug Discov*. – 2013. – Vol. 12. – № 7. – P. 492-493.

24. Cox C.D. Discovery of the Dual Orexin Receptor Antagonist [(7R)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the Treatment of Insomnia / C.D. Cox [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 53. – № 14. – P. 5320-5332.

25. Baxter C.A. The First Large-Scale Synthesis of MK-4305: A Dual Orexin Receptor Antagonist for the Treatment of Sleep Disorder / C.A. Baxter [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2011. – Vol. 15. – № 2. – P. 367-375.

26. Strotman N.A. Reaction Development and Mechanistic Study of a Ruthenium Catalyzed Intramolecular Asymmetric Reductive Amination en Route to the Dual Orexin Inhibitor Suvorexant (MK-4305) / N.A. Strotman [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2011. – Vol. 133. – № 21. – P. 8362-8371.
27. Xia G. Novel process for preparing pramipexole and its optical isomeric mixture by reduction with sodium triacetoxyborohydride / G. Xia [et al.] US Patent App. 11/299,752. , 2006.
28. Mistry D.N. Improved process for the preparation of biologically active tetrahydrobenzthiazole derivative / D.N. Mistry [et al.] WO Patent App. PCT/IN2005/000,127. , 2006.
29. Mistry D.N. Improved process for the preparation of biologically active tetrahydrobenzthiazole derivative / D.N. Mistry [et al.] EP Patent App. EP20,050,775,547. , 2007.
30. Patil P. An improved process for the preparation of pramipexole dihydrochloride monohydrate / P. Patil [et al.] WO Patent App. PCT/IB2015/052,542. , 2015.
31. MacQueen G. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline: Its Profile and Use in Psychiatric Disorders / G. MacQueen, L. Born, M. Steiner // CNS Drug Reviews. – 2001. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-24.
32. Gupta P. Green chemistry approaches as sustainable alternatives to conventional strategies in the pharmaceutical industry / P. Gupta, A. Mahajan // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – № 34. – P. 26686-26705.
33. Welch W.M. Nontricyclic antidepressant agents derived from cis- and trans-1-amino-4-aryltetralins / W.M. Welch [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1984. – Vol. 27. – № 11. – P. 1508-1515.
34. Welch W.M. Antidepressant derivatives of cis-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine / W.M. Welch [et al.] US Patent 4,536,518. , 1985.
35. Spavins J.C. Process for preparing a ketimine / J.C. Spavins US Patent 4,855,500. , 1989.
36. Taber G.P. A New and Simplified Process for Preparing N-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenylidene]methanamine and a Telescoped Process for the Synthesis of (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine Mandelate: Key / G.P. Taber, D.M. Pfisterer, J.C. Colberg // Organic Process Research & Development. – 2004. – Vol. 8. – № 3. – P. 385-388.
37. Chen F. Asymmetric hydrogenation of N-alkyl and N-aryl ketimines using chiral cationic Ru(diamine) complexes as catalysts: the counteranion and solvent effects, and substrate scope / F. Chen [et al.] // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68. – № 26. – P. 5248-5257.
38. Polinsky R.J. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation

acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of alzheimer's disease / R.J. Polinsky // *Clinical Therapeutics*. – 1998. – Vol. 20. – № 4. – P. 634-647.

39. MURILLO G.J.V.R.S.L. Method of obtaining phenyl carbamates / G.J.V.R.S.L. MURILLO, M.M.I.S.A. ARMENGOL, J.J.R.S.L. MARTÍN EP Patent 1,939,172. , 2012.

40. Murillo G.J. V. Method of obtaining phenyl carbamates / G.J. V Murillo, M.M. Armengol, J.J. Martin WO Patent App. PCT/ES2006/000,459. , 2007.

41. Stepankova H. A method of production of (-)-(s)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl-n-ethyl-n-methylcarbamate / H. Stepankova, J. Hajicek, S. Simek WO Patent App. PCT/CZ2003/000,058. , 2004.

42. Bhattacharyya S. Reductive alkylation of dimethylamine using titanium(IV) isopropoxide and sodium borohydride: an efficient, safe, and convenient method for the synthesis of N,N-dimethylated tertiary amines. / S. Bhattacharyya // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – Vol. 60. – № 15. – P. 4928-4929.

43. Gaitonde A. Processes for the preparation of aminoalkyl phenylcarbamates / A. Gaitonde, M. Mangle, S.R. Pawar WO Patent App. PCT/GB2004/050,042. , 2006.

44. Hu M. Novel Convenient Synthesis of Rivastigmine / M. Hu, F.-L. Zhang, M.-H. Xie // *Synthetic Communications*. – 2009. – Vol. 39. – № 9. – P. 1527-1533.

45. Zhang F. Preparation method of rivastigmine, its intermediates and preparation method of the intermediates / F. Zhang [et al.] EP Patent App. EP20,080,700,628. , 2010.

46. Hu M. A Simple and Efficient Synthesis of (S)- and (R)-1-(3-Methoxyphenyl) Ethylamine / M. Hu, F.-L.Z. and M.-H. Xie // *Letters in Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 4. – № 2. – P. 126-128.

47. Rao R. General Strategy for Large-Scale Synthesis of (+)-Rivastigmine and (+)-NPS R-568 / R. Rao [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2012. – Vol. 42. – № 4. – P. 589-598.

48. Boezio A.A. Asymmetric, Catalytic Synthesis of α -Chiral Amines Using a Novel Bis(phosphine) Monoxide Chiral Ligand / A.A. Boezio [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – Vol. 125. – № 47. – P. 14260-14261.

49. KRZYZANOWSKA B. A New Approach to the Synthesis of Primary Amines, Isothiocyanates, and 1-Aminoalkanephosphonates via N-Phosphinyl Aldoximes and Ketoximes / B. KRZYZANOWSKA, W.J. STEC // *Synthesis*. – 1978. – Vol. 1978. – № 7. – P. 521-524.

50. Wakchaure V.N. Disulfonimide-Catalyzed Asymmetric Reduction of N-Alkyl Imines / V.N. Wakchaure [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – № 40. – P. 11852-11856.

51. Fuchs M. Improved chemoenzymatic asymmetric synthesis of (S)-Rivastigmine / M. Fuchs [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – № 37. – P. 7691-7694.

52. Lalit V. Escitalopram Versus Citalopram and Sertraline: A Double-Blind Controlled, Multi-centric Trial in Indian Patients with Unipolar Major Depression / V. Lalit [et al.] // Indian Journal of Psychiatry. – 2004. – Vol. 46. – № 4. – P. 333-341.

53. Hyttel J. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer / J. Hyttel [et al.] // Journal of Neural Transmission - General Section. – 1992. – Vol. 88. – № 2. – P. 157-160.

54. Elati C.R. Substrate Modification Approach to Achieve Efficient Resolution: Didesmethylocitalopram: A Key Intermediate for Escitalopram / C.R. Elati [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2007. – Vol. 11. – № 2. – P. 289-292.

55. Vipin K.K. Process for the preparation of escitalopram / K.K. Vipin [et al.] EP Patent App. EP20,080,011,986. , 2009.

56. Bobbali N.R. AN AN EFFICIENT NOVEL RESOLUTION OF DESMETHYLCITALOPRAM / BROMO DESMETHYLCITALOPRAM BY USING DI-P-TOLUOYL-D-TARTARIC ACID: A KEY INTERMEDIATES FOR ESCITALOPRAM COMMERCIAL SYNTHESIS / N.R. Bobbali [et al.] // Indo American Journal of Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 6. – № 7. – P. 6250-6258.

57. Rao D.R. Process for the Preparation of Escitalopram / D.R. Rao [et al.] US Patent App. 12/600,011. , 2010.

58. Partridge B.M. Enantioenriched synthesis of Escitalopram using lithiation–borylation methodology / B.M. Partridge, S.P. Thomas, V.K. Aggarwal // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67. – № 52. – P. 10082-10088.

59. Hewitt J.F.M. Palladium-catalyzed heteroallylation of unactivated alkenes - synthesis of citalopram / J.F.M. Hewitt [et al.] // Chem. Sci. – 2013. – Vol. 4. – № 9. – P. 3538-3543.

60. Alamillo-Ferrer C. Alkene Dioxygenation with Malonoyl Peroxides: Synthesis of γ -Lactones, Isobenzofuranones, and Tetrahydrofurans / C. Alamillo-Ferrer [et al.] // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18. – № 13. – P. 3102-3105.

61. Brunton L.L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann. – McGraw Hill Professional, 2010. – 1808 p.

62. Barker A.C. Process for the preparation of a thiazepine compound / A.C. Barker, R.J. Copeland EP Patent App. EP19,880,301,891. , 1988.

63. Kowalski P. An Efficient Synthesis of Aripiprazole, Buspirone and NAN-190 by the Reductive Alkylation of Amines Procedure / P. Kowalski, J. Jaśkowska // Archiv der Pharmazie. – 2012. – Vol. 345. – № 1. – P. 81-85.

64. Rowley M. Current and Novel Approaches to the Drug Treatment of Schizophrenia / M. Rowley, L.J. Bristow, P.H. Hutson // Journal of Medicinal Chemistry. – 2001. – Vol. 44. – № 4.

– P. 477-501.

65. Foguet R. Process for preparing 3-(2-(4-(6-fluorobenzo(d) isoxazol-3-yl)-piperidin-1yl)-ethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4h-pyrido-(1,2-a) pyrimidin-4-one / R. Foguet [et al.], 2003.

66. Oxford A.W. Indole derivative / A.W. Oxford, R. England., 1991.

67. Waterhouse I. Synthesis of carbon-14 labelled indolic 5HT1 receptor agonists / I. Waterhouse [et al.] // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 1996. – Vol. 38. – № 11. – P. 1021-1030.

68. Andrews P.L. Systemic baclofen stimulates gastric motility and secretion via a central action in the rat. / P.L. Andrews, K.L. Wood // British Journal of Pharmacology. – 1986. – Vol. 89. – № 3. – P. 461-467.

69. Brenna E. Enantioselective synthesis of β -substituted butyric acid derivatives via orthoester Claisen rearrangement of enzymatically resolved allylic alcohols: application to the synthesis of (R)-(-)-baclofen / E. Brenna [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – Vol. 8. – № 22. – P. 3801-3805.

70. Resende P. An efficient synthesis of (R)-(-)-baclofen / P. Resende, W.P. Almeida, F. Coelho // Tetrahedron: Asymmetry. – 1999. – Vol. 10. – № 11. – P. 2113-2118.

71. Belda O. Recoverable Resin-Supported Pyridylamide Ligand for Microwave-Accelerated Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations: Enantioselective Synthesis of Baclofen / O. Belda, S. Lundgren, C. Moberg // Organic Letters. – 2003. – Vol. 5. – № 13. – P. 2275-2278.

72. Biswas K. β -Substituted γ -butyrolactams from mucochloric acid: synthesis of (+/-)-baclofen and other γ -aminobutyric acids and useful building blocks / K. Biswas [et al.] // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – № 5. – P. 2538-2545.

73. Yardley J.P. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity / J.P. Yardley [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – Vol. 33. – № 10. – P. 2899-2905.

74. Husbands G.E.M. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl or 1-hydroxycycloalk-2-enyl)ethylamine derivatives / G.E.M. Husbands, J.P. Yardley, E.A. Muth US Patent 4,535,186., 1985.

75. Jerussi T.P. Derivatives of (+)-venlafaxine and methods of preparing and using the same / T.P. Jerussi, C.H. Senanayake US Patent 6,197,828., 2001.

76. Jerussi T.P. Derivatives of (-)-venlafaxine and methods of preparing and using the same / T.P. Jerussi, C.H. Senanayake US Patent 6,342,533., 2002.

77. Jerussi T.P. Derivatives of (-)-venlafaxine and methods of preparing and using the same / T.P. Jerussi, C.H. Senanayake, N.N. Bhongle US Patent App. 14/789,327., 2015.

78. Jerussi T. Derivatives of venlafaxine and methods of preparing and using the same / T. Jerussi, C. Senanayake, N. Bhongle US Patent App. 10/720,134. , 2004.
79. Dolitzky B.Z. Crystalline venlafaxine base and novel polymorphs of venlafaxine hydrochloride, processes for preparing thereof / B.Z. Dolitzky [et al.] US Patent App. 10/863,958. , 2004.
80. Zupancic S. Procédes de fabrication de venlafaxine et d'hydrochlorure de venlafaxine de forme i / S. Zupancic WO Patent App. PCT/EP2004/014,102. , 2005.
81. Reguri B. Process for the preparation of phenethylamine derivative, an intermediate of Venlafaxine hydrochloride / B. Reguri [et al.] US Patent App. 10/862,890. , 2005.
82. Rajnikant V.J. Process for the preparation of phenethylamine derivatives / V.J. Rajnikant, V.N. V Satya EP Patent App. EP20,050,103,988. , 2006.
83. Kansal V.K. Process for the preparation of highly pure 1-[2-dimethylamino-(4-methoxyphenyl) ethyl]cyclohexanol hydrochloride / V.K. Kansal [et al.] WO Patent App. PCT/US2006/041,119. , 2007.
84. Gant T.G. Substituted phenethylamines with serotonergic and/or norepinephrinergic activity / T.G. Gant, S. Sarshar WO Patent App. PCT/US2006/045,673. , 2007.
85. Zupancic S. Process for preparation of O-desmethylvenlafaxine and its analogues / S. Zupancic, V. Skrabanja WO Patent App. PCT/EP2007/005,394. , 2007.
86. Srinivasan C. V. Procédé amélioré pour la préparation de venlafaxine pure / C. V Srinivasan, I.H. Siddiqui, L. Wadhwa WO Patent App. PCT/IN2006/000,422. , 2007.
87. Ramakrishnan A. Nouveau procédé pour la préparation de chlorhydrate de venlafaxine et de ses intermédiaires / A. Ramakrishnan [et al.] WO Patent App. PCT/IN2006/000,361. , 2007.
88. Desai P.H. A process for the preparation of venlafaxine hydrochloride / P.H. Desai [et al.] WO Patent App. PCT/IN2006/000,474. , 2007.
89. Sizensky M. Formes solides comprenant du (-)-o-desméthylvenlafaxine et utilisations de celles-ci / M. Sizensky [et al.] WO Patent App. PCT/US2008/002,379. , 2008.
90. Gant T.G. Substituted phenethylamines with serotonergic and/or norepinephrinergic activity / T.G. Gant, S. Sarshar, S.H. Woo US Patent App. 12/048,012. , 2008.
91. Soni R.R. Improved process for the preparation of phenethylamine derivatives / R.R. Soni [et al.] WO Patent App. PCT/EP2007/000,108. , 2008.
92. Ponnaiah R. A process for the preparation of venlafaxine hydrochloride / R. Ponnaiah [et al.] WO Patent App. PCT/IB2009/054,496. , 2010.
93. Soni R.R. Process for the preparation of phenethylamine derivatives / R.R. Soni [et al.] US Patent App. 12/521,325. , 2010.
94. Saravanan M. An Improved and Impurity-Free Large-Scale Synthesis of Venlafaxine

Hydrochloride / M. Saravanan, B. Satyanarayana, P.P. Reddy // Organic Process Research & Development. – 2011. – Vol. 15. – № 6. – P. 1392-1395.

95. Saito Y. Selective Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Catalyzed by a Polysilane/SiO₂-Supported Palladium Catalyst under Continuous-Flow Conditions / Y. Saito [et al.] // ChemistryOpen. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 211-215.

96. Sorribes I. General Catalytic Methylation of Amines with Formic Acid under Mild Reaction Conditions / I. Sorribes, K. Junge, M. Beller // Chemistry – A European Journal. – 2014. – Vol. 20. – № 26. – P. 7878-7883.

97. Llado J.B.I. Process for synthesizing desvenlafaxine free base and salts or solvates thereof / J.B.I. Llado, I.C. Gutierrez US Patent App. 12/376,247. , 2010.

98. Chavan S.P. One pot process for the preparation of 1-[2-dimethylamino-(4-methoxyphenyl)-ethyl]cyclohexanol / S.P. Chavan [et al.] US Patent 6,350,912. , 2002.

99. Chavan S.P. An efficient and green protocol for the preparation of cycloalkanols: a practical synthesis of venlafaxine / S.P. Chavan [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2004. – Vol. 45. – № 39. – P. 7291-7295.

100. Burgos A. In situ or one-pot hydrogenation and reductive amination process / A. Burgos [et al.] US Patent App. 11/656,573. , 2008.

101. Demel P. Preparation of phenethyl tertiary amine derivatives / P. Demel, J. Schlegel EP Patent App. EP20,070,123,985. , 2009.

102. Basappa. Simple and an efficient method for the synthesis of 1-[2-dimethylamino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexanol hydrochloride: (±) venlafaxine racemic mixtures / Basappa, C. V Kavitha, K.S. Rangappa // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2004. – Vol. 14. – № 12. – P. 3279-3281.

103. Nugent T.C. Carboxylate Salt Bridge-Mediated Enamine Catalysis: Expanded Michael Reaction Substrate Scope and Facile Access to Antidepressant (R)-Pristiq / T.C. Nugent [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – Vol. 359. – № 16. – P. 2824-2831.

104. Dieter H.R. Pharmaceutically active 1,2,4-triamino-benzene derivatives, processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing them / H.R. Dieter [et al.] US Patent 5,384,330. , 1995.

105. FITZGERALD R.N. Process for the preparation of retigabine / R.N. FITZGERALD, A. Millar, J.F. Toczko WO Patent App. PCT/EP2012/050,559. , 2012.

106. Mandal A.K. Process for the preparation of retigabine of the formula i and pharmaceutically acceptable salts thereof / A.K. Mandal [et al.] WO Patent App. PCT/IN2011/000,639. , 2013.

107. Attolino E. Process for the preparation of an anticonvulsant compound / E.

Attolino, R. Rossi, M. Artico EP Patent App. EP20,130,191,499. , 2014.

108. Das Sarma K. Amino Acid Esters and Amides for Reductive Amination of Mucochloric Acid: Synthesis of Novel γ -Lactams, Short Peptides and Antiseizure Agent Levetiracetam (Keppra®) / K. Das Sarma [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2006. – Vol. 2006. – № 16. – P. 3730-3737.

109. Zhang J. Recent Progress in the Chemistry of Mucohalic Acids: Versatile Building Blocks in Organic Synthesis / J. Zhang, K. Das Sarma, T.T. Curran // Synlett. – 2013. – Vol. 24. – № 5. – P. 550-569.

110. Keltjens R. A process for making olanzapine in a polymorph form I / R. Keltjens WO Patent App. PCT/EP2005/000,834. , 2005.

111. Slavikova M. Process for preparing lurasidone and intermediate thereof / M. Slavikova, J. Hajicek, J. Zezula WO Patent App. PCT/CZ2014/000,148. , 2015.

112. Gasior M. Evaluation of the Reinforcing Effects of Monoamine Reuptake Inhibitors Under a Concurrent Schedule of Food and I.V. Drug Delivery in Rhesus Monkeys / M. Gasior [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2004. – Vol. 30. – № 4. – P. 758-764.

113. Wickens Z.K. Aldehyde-selective wacker-type oxidation of unbiased alkenes / Z.K. Wickens [et al.] US Patent App. 14/255,049. , 2014.

114. Wickens Z.K. Catalyst-Controlled Wacker-Type Oxidation: Facile Access to Functionalized Aldehydes / Z.K. Wickens [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Vol. 136. – № 3. – P. 890-893.

115. Baker R. Triazole containing indole derivatives / R. Baker, V.G. Matassa, L.J. Street US Patent 5,298,520. , 1994.

116. Street L.J. Synthesis and Serotonergic Activity of N,N-Dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine and Analogs: Potent Agonists for 5-HT_{1D} Receptors / L.J. Street [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1995. – Vol. 38. – № 10. – P. 1799-1810.

117. Anjaiah S. Stetter Reaction in Room Temperature Ionic Liquids and Application to the Synthesis of Haloperidol / S. Anjaiah, S. Chandrasekhar, R. Grée // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2004. – Vol. 346. – № 11. – P. 1329-1334.

118. Zhang H. Novel process for preparing dopenzil and its derivatives / H. Zhang US Patent App. 10/595,609. , 2007.

119. Coe J.W. Central Nervous System Diseases / J.W. Coe, F.R. Busch, R.A. Singer // Central Nervous System Diseases / eds. J.J. Li, D.S. Johnson. – John Wiley & Sons, Inc., 2010. – P. 227-247.

120. Brooks P.R. Synthesis of 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-methano-1H-3-benzazepine via

Oxidative Cleavage and Reductive Amination Strategies / P.R. Brooks [et al.] // Synthesis. – 2004. – Vol. 2004. – № 11. – P. 1755-1758.

121. Coe J.W. Aryl fused azapolycyclic compounds / J.W. Coe, P.R.P. Brooks US Patent 6,410,550. , 2002.

122. ATTOLINO E. Process for the preparation of varenicline / E. ATTOLINO, R. Rossi, P. Allegrini US Patent App. 13/557,340. , 2013.

123. Attolino E. Process for the preparation of varenicline / E. Attolino, R. Rossi, P. Allegrini EP Patent App. EP20,120,178,058. , 2013.

124. Pasikanti S. An efficient synthesis of varenicline / S. Pasikanti [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – № 1. – P. 151-152.

125. Gupta P.K. A convenient one pot synthesis of fentanyl / P.K. Gupta [et al.] // JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH-S. – 2005. – № 7. – P. 452-453.

126. Asadi Z. A structural study of fentanyl by DFT calculations, NMR and IR spectroscopy / Z. Asadi [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1128. – № Supplement C. – P. 552-562.

127. Valdez C.A. An Efficient, Optimized Synthesis of Fentanyl and Related Analogs / C.A. Valdez, R.N. Leif, B.P. Mayer // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – № 9. – P. e108250.

128. Ghaffarzadeh M. Synthesis of amides from imines using Et₃SiH/Zn system / M. Ghaffarzadeh [et al.] // Applied Organometallic Chemistry. – 2012. – Vol. 26. – № 3. – P. 103-107.

129. Ghaffarzadeh M. A new method for the synthesis of amides from imines / M. Ghaffarzadeh, S.S. Joghian, F. Faraji // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – № 2. – P. 203-206.

130. Gupta P.K. Synthesis and comparative bioefficacy of N-(1-phenethyl-4-piperidinyl)propionanilide (fentanyl) and its 1-substituted analogs in Swiss albino mice / P.K. Gupta [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – Vol. 22. – № 8. – P. 3888-3896.

131. White P.P.F. Pharmacology of Ketamine Isomers in Surgical Patients / P.P.F. White [et al.] // Anesthesiology. – 1980. – Vol. 52. – № 3. – P. 231-239.

132. Yang X. Direct Asymmetric Amination of α -Branched Cyclic Ketones Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid / X. Yang, F.D. Toste // Journal of the American Chemical Society. – 2015. – Vol. 137. – № 9. – P. 3205-3208.

133. Adger B. Stereospecific synthesis of the anaesthetic levobupivacaine / B. Adger [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1996. – Vol. 37. – № 35. – P. 6399-6402.

134. Kumar S. Studies directed towards asymmetric synthesis of levobupivacaine / S. Kumar, U. Ramachandran // Tetrahedron Letters. – 2005. – Vol. 46. – № 1. – P. 19-21.

135. Abdullaev M.G. A New Method of Dicaïne Synthesis from p-Nitrobenzoic Acid Ethylate / M.G. Abdullaev // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2002. – Vol. 36. – № 1. – P. 28-31.
136. Greene S.L. Review article: Amphetamines and related drugs of abuse / S.L. Greene, F. Kerr, G. Braitberg // *Emergency Medicine Australasia*. – 2008. – Vol. 20. – № 5. – P. 391-402.
137. Amphetamine, Methamphetamine and Their Ring-Substituted Analogues in Seized Materials. – United Nations, Office on Drugs and Crime, 2006. – 79 p.
138. Gray D.L. Approved Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Amphetamine (Adderall®), Methylphenidate (Ritalin®), and Atomoxetine (Strattera®) / D.L. Gray // *The Art of Drug Synthesis* / eds. D.S. Johnson, J.J. Li. – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007. – P. 241-259.
139. Allen A. (Array B.I.. Review: Synthetic Methods for Amphetamine / A. (Array B.I.. Allen, R. (Drug E.A. Ely. – 2009.
140. Nabenhauer F.P. Medicinal remedy / F.P. Nabenhauer US Patent 1,921,424. , 1933.
141. Micovic I. V. Preparation of secondary amines by reductive amination with metallic magnesium / I. V Micovic [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1996. – № 3. – P. 265-269.
142. Foreman R.L. Synthesis of deuterio-l-amphetamine, d1 sulfate / R.L. Foreman, F.P. Siegel, R.G. Mrtek // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1969. – Vol. 58. – № 2. – P. 189-192.
143. Červinka O. Asymmetric reactions. XXIX. Absolute configuration of ω-phenyl-2-alkylamines and their N-methyl derivatives / O. Červinka, E. Kroupová, O. Bělovský // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1968. – Vol. 33. – P. 3551-3557.
144. Kunalan V. Characterization of Route Specific Impurities Found in Methamphetamine Synthesized by the Leuckart and Reductive Amination Methods / V. Kunalan [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2009. – Vol. 81. – № 17. – P. 7342-7348.
145. González-Sabín J. CAL-B-catalyzed resolution of some pharmacologically interesting β-substituted isopropylamines / J. González-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13. – № 12. – P. 1315-1320.
146. Vahermo M. Synthesis and Characterization of Hydroxylated Mesocarb Metabolites for Doping Control / M. Vahermo [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2009. – Vol. 342. – № 4. – P. 201-209.
147. Jagadeesh R. V. MOF-derived cobalt nanoparticles catalyze a general synthesis of

amines / R. V Jagadeesh [et al.] // Science. – 2017.

148. Repke D.B. Synthesis of secondary methylalkylamines / D.B. Repke, W.J. Ferguson, D.K. Bates // Tetrahedron Letters. – 1979. – Vol. 20. – № 43. – P. 4183-4184.

149. Armellin S. Determination of the Synthetic Origin of Methamphetamine Samples by ²H NMR Spectroscopy / S. Armellin [et al.] // Analytical Chemistry. – 2006. – Vol. 78. – № 9. – P. 3113-3117.

150. Nichols D.E. Asymmetric synthesis of psychotomimetic phenylisopropylamines / D.E. Nichols [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1973. – Vol. 16. – № 5. – P. 480-483.

151. Krasik P. The ruthenium catalyzed asymmetric hydrogenation of oximes using binap as the chiral ligand / P. Krasik, H. Alper // Tetrahedron: Asymmetry. – 1992. – Vol. 3. – № 10. – P. 1283-1288.

152. Ye L.J. Engineering of Amine Dehydrogenase for Asymmetric Reductive Amination of Ketone by Evolving Rhodococcus Phenylalanine Dehydrogenase / L.J. Ye [et al.] // ACS Catalysis. – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 1119-1122.

153. Červinka O. Preparation of both enantiomers of (1R*, 2S*)-1-cyclohexyl-1,2-propanediol from the commercial Neuberg's ketol / O. Červinka, V. Stružka // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1990. – Vol. 55. – № V. – P. 2685-2691.

154. Jackson W.R. Applications of Optically Active Aryl Cyanohydrins in the Synthesis of alpha-Hydroxy Aldehydes, alpha-Hydroxy Ketones and beta-Hydroxy Amines / W.R. Jackson [et al.] // Australian Journal of Chemistry. – 1990. – Vol. 43. – № 12. – P. 2045-2062.

155. Maroney K.A.N. Investigation of the l-phenylacetylcarbinol process to substituted benzaldehydes of interest / K.A.N. Maroney [et al.] // Forensic Science International. – 2014. – Vol. 235. – № Supplement C. – P. 52-61.

156. Hong C.Y. Asymmetric synthesis of either enantiomer of opium alkaloids and morphinans. Total synthesis of (-)- and (+)-dihydrocodeinone and (-)- and (+)-morphine / C.Y. Hong, N. Kado, L.E. Overman // Journal of the American Chemical Society. – 1993. – Vol. 115. – № 23. – P. 11028-11029.

157. Fleischhacker W. 14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal: Ein neues, reaktionsfrudiges Codeinonderivat, II / W. Fleischhacker, B. Richter, H. Völlenklee // Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly. – 1991. – Vol. 122. – № 5. – P. 399-411.

158. Magnus P. Concise Syntheses of (-)-Galanthamine and (±)-Codeine via Intramolecular Alkylation of a Phenol Derivative / P. Magnus [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Vol. 131. – № 44. – P. 16045-16047.

159. Kimishima A. Synthesis of (-)-Oxycodone / A. Kimishima [et al.] // Organic

Letters. – 2014. – Vol. 16. – № 23. – P. 6244-6247.

160. Goodwin N.J. Preparation of opiate analgesics by reductive alkylation / N.J. Goodwin [et al.] WO Patent App. PCT/GB2005/003,547. , 2006.

161. Küenburg B. Development of a Pilot Scale Process for the Anti-Alzheimer Drug (-)-Galanthamine Using Large-Scale Phenolic Oxidative Coupling and Crystallisation-Induced Chiral Conversion / B. Küenburg [et al.] // Organic Process Research & Development. – 1999. – Vol. 3. – № 6. – P. 425-431.

162. Trost B.M. Divergent Enantioselective Synthesis of (-)-Galanthamine and (-)-Morphine / B.M. Trost, W. Tang, F.D. Toste // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127. – № 42. – P. 14785-14803.

163. Nugent J. An Eleven-Step Synthesis of Galanthamine from Commercially Available Materials / J. Nugent, M.G. Banwell // European Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 2016. – № 35. – P. 5862-5867.

164. Owen D.A.A. Treatment of Parkinsons disease / D.A.A. Owen US Patent 4,824,860. , 1989.

165. Gallagher G. 4-Aminoalkyl-2(3H)-indolones / G. Gallagher US Patent 4,452,808. , 1984.

166. Tarur V. Process for the preparation of 4-(2-dipropylaminoethyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one hydrochloride / V. Tarur [et al.] US Patent App. 10/888,901. , 2005.

167. Yousuf Z. The development of a short route to the API ropinirole hydrochloride / Z. Yousuf [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13. – № 42. – P. 10532-10539.

168. Wyvratt M.J. Reductive amination of ethyl 2-oxo-4-phenylbutanoate with L-alanyl-L-proline. Synthesis of enalapril maleate / M.J. Wyvratt [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1984. – Vol. 49. – № 15. – P. 2816-2819.

169. Wu M.T. Synthesis of N2-[(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-proline (Lisinopril) / M.T. Wu [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1985. – Vol. 74. – № 3. – P. 352-354.

170. Blacklock T.J. Synthesis of semisynthetic dipeptides using N-carboxyanhydrides and chiral induction on Raney nickel. A method practical for large scale / T.J. Blacklock [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1988. – Vol. 53. – № 4. – P. 836-844.

171. Huffman M.A. Improved stereoselectivity in the heterogeneous catalytic synthesis of enalapril obtained through multidimensional screening / M.A. Huffman, P.J. Reider // Tetrahedron Letters. – 1999. – Vol. 40. – № 5. – P. 831-834.

172. Iwasaki G. A Stereoselective Synthesis of N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanine Derivatives by Means of Reductive Amination / G. Iwasaki [et al.] //

Chemistry Letters. – 1988. – Vol. 17. – № 10. – P. 1691-1694.

173. Watthey J.W.H. 3-Amino-[1]-benzazepin-2-one-1-alkanoic acids / J.W.H. Watthey US Patent 4,410,520. , 1983.

174. Watthey J.W.H. 3-Amino-(1)-benzazepin-2-one-1-alkanoic acids / J.W.H. Watthey US Patent 4,473,575. , 1984.

175. Watthey J.W.H. 3-Amino-[1]-benzazepin-2-one-1-alkanoic acids / J.W.H. Watthey US Patent 4,575,503. , 1986.

176. Watthey J.W.H. Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl)amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme / J.W.H. Watthey [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1985. – Vol. 28. – № 10. – P. 1511-1516.

177. Matsuo N. Preparation of optically active 1-acetoxy-2-aryloxypropionitriles and its application to a facile synthesis of (S)-(-)-propranolol / N. Matsuo, N. Ohno // Tetrahedron Letters. – 1985. – Vol. 26. – № 45. – P. 5533-5534.

178. Shetty H.U. Attempts to Use Cyanide Ion to Trap Imine Intermediates in the Microsomal N-Dealkylation of Propranolol: Formation of α -Aminonitriles as Artifacts When Using Ether for Extraction / H.U. Shetty, W.L. Nelson // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1985. – Vol. 74. – № 9. – P. 968-971.

179. Cardillo G. An efficient synthesis of (R)-(+)- and (S)-(-)-propranolol from resolved 5-idomethyloxazo-lidin-2-ones / G. Cardillo [et al.] // Tetrahedron. – 1987. – Vol. 43. – № 11. – P. 2505-2512.

180. Kamal A. New chemoenzymatic pathway for β -adrenergic blocking agents / A. Kamal [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2005. – Vol. 16. – № 8. – P. 1485-1494.

181. Wen Y.-Q. Minor Enantiomer Recycling: Application to Enantioselective Syntheses of Beta Blockers / Y.-Q. Wen [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2014. – Vol. 20. – № 13. – P. 3806-3812.

182. Wang Y.-F. Lipase-catalyzed irreversible transesterification using enol esters: Resolution of cyanohydrins and syntheses of ethyl (R)-2-hydroxy-4-phenylbutyrate and (S)-propranolol / Y.-F. Wang [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1989. – Vol. 30. – № 15. – P. 1917-1920.

183. Larrow J.F. Kinetic Resolution of Terminal Epoxides via Highly Regioselective and Enantioselective Ring Opening with TMSN₃. An Efficient, Catalytic Route to 1,2-Amino Alcohols / J.F. Larrow, S.E. Schaus, E.N. Jacobsen // Journal of the American Chemical Society. – 1996. – Vol. 118. – № 31. – P. 7420-7421.

184. Pàmies O. Dynamic Kinetic Resolution of β -Azido Alcohols. An Efficient Route to Chiral Aziridines and β -Amino Alcohols / O. Pàmies, J.-E. Bäckvall // The Journal of Organic

Chemistry. – 2001. – Vol. 66. – № 11. – P. 4022-4025.

185. Bartoli G. Asymmetric Catalytic Synthesis of Enantiopure N-Protected 1,2-Amino Alcohols / G. Bartoli [et al.] // Organic Letters. – 2004. – Vol. 6. – № 22. – P. 3973-3975.

186. White J.D. A New Catalyst for the Asymmetric Henry Reaction: Synthesis of β -Nitroethanols in High Enantiomeric Excess / J.D. White, S. Shaw // Organic Letters. – 2012. – Vol. 14. – № 24. – P. 6270-6273.

187. Rampe D. Deuterated analogs of verapamil and nifedipine. Synthesis and biological activity / D. Rampe [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1993. – Vol. 28. – № 3. – P. 259-263.

188. Mermerian A.H. Nucleophile-Catalyzed Asymmetric Acylations of Silyl Ketene Imines: Application to the Enantioselective Synthesis of Verapamil / A.H. Mermerian, G.C. Fu // Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – Vol. 44. – № 6. – P. 949-952.

189. Wu L. Mild Palladium-Catalyzed Selective Monoarylation of Nitriles / L. Wu, J.F. Hartwig // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127. – № 45. – P. 15824-15832.

190. Oliveira C.C. Quaternary Stereogenic Centers through Enantioselective Heck Arylation of Acyclic Olefins with Aryldiazonium Salts: Application in a Concise Synthesis of (R)-Verapamil / C.C. Oliveira, A. Pfaltz, C.R.D. Correia // Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – Vol. 54. – № 47. – P. 14036-14039.

191. Wang J. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011) / J. Wang [et al.] // Chemical Reviews. – 2014. – Vol. 114. – № 4. – P. 2432-2506.

192. Carter M. Heterocyclic compounds / M. Carter [et al.] US Patent App. 10/071,358. , 2002.

193. Lackey K. Cancer treatment method / K. Lackey [et al.] US Patent App. 10/466,290. , 2004.

194. Lackey K. Cancer treatment method / K.E. Lackey [et al.] US Patent App. 14/831,909. , 2015.

195. Berger M.S. Cancer treatment method / M.S. Berger [et al.] WO Patent App. PCT/US2005/019,053. , 2005.

196. Berger M.S. Cancer treatment method / M.S. Berger, T.M. Gilmer, A.N. Pandite WO Patent App. PCT/US2005/019,568. , 2005.

197. Dev I.K. Cancer treatment method / I.K. Dev [et al.] WO Patent App. PCT/US2004/037,027. , 2005.

198. Kumar R. Cancer treatment method / R. Kumar, R.J. Mullin, T.M. Gilmer WO

Patent App. PCT/US2005/012,337. , 2005.

199. Rubin S. Cancer treatment method / S. Rubin WO Patent App. PCT/US2005/046,350. , 2006.

200. Carter B.H. Pharmaceutical composition / B.H. Carter, D.A. Campbell WO Patent App. PCT/US2006/014,447. , 2006.

201. Rusnak D. Méthode de traitement du cancer / D. Rusnak WO Patent App. PCT/US2005/030,148. , 2006.

202. Rusnak D. Cancer treatment method / D. Rusnak, T.M. Gilmer WO Patent App. PCT/US2007/066,478. , 2007.

203. Buller R. Cancer treatment method / R. Buller, M. Berger, C. Niyikiza WO Patent App. PCT/US2007/084,215. , 2008.

204. Petrov K.G. Optimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series / K.G. Petrov [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2006. – Vol. 16. – № 17. – P. 4686-4691.

205. Erickson G. Synthesis of Lapatinib via direct regioselective arylation of furfural / G. Erickson [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2014. – Vol. 55. – № 43. – P. 6007-6010.

206. Parthasaradhi R.B. Salts of lapatinib / R.B. Parthasaradhi [et al.] WO Patent App. PCT/IN2011/000,505. , 2012.

207. Radl S. A method of producing the key intermediate of lapatinib synthesis / S. Radl, M. STEFKO, J. Cerny WO Patent App. PCT/CZ2013/000,132. , 2014.

208. Parthasaradhi R.B. Procédé pour la préparation de lapatinib et de son sel ditosylate / M.A. RAHEEM [et al.] WO Patent App. PCT/CA2011/001,420. , 2012.

209. Jyothi P.R. A novel process for the preparation of lapatinib and its pharmaceutically acceptable salts / P.R. Jyothi, K.S.B.R. Adibhatla, C.N. Venkaiah WO Patent App. PCT/IN2009/000,449. , 2010.

210. Jyothi P.R. Nouveau procédé de préparation de lapatinib et de ses sels pharmaceutiquement acceptables / P.R. Jyothi, K.S.B.R. Adibhatla, C.N. Venkaiah WO Patent App. PCT/IN2009/000,533. , 2011.

211. Prasad R.J. Novel process for the preparation of lapatinib and its pharmaceutically acceptable salts / R.J. Prasad, B.A.K. Satya, N. V Chowdary US Patent App. 13/127,042. , 2011.

212. Lahiri S. Novel intermediates and process for the preparation of lapatinib and its pharmaceutically acceptable salts / S. Lahiri [et al.] WO Patent App. PCT/IN2012/000,753. , 2013.

213. Metsger L. Lapatinib intermediates / L. Metsger [et al.] WO Patent App. PCT/US2009/052,999. , 2010.

214. Zhang Y. Synthesis and in vitro biological evaluation of novel quinazoline derivatives / Y. Zhang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Vol. 27. – № 7. – P. 1584-1587.
215. Chen Y.F. Process and intermediates for preparing lapatinib / Y.F. Chen [et al.] WO Patent App. PCT/CN2011/000,493. , 2011.
216. Fontana F. Methods for the preparation of lapatinib and the salts thereof / F. Fontana US Patent App. 13/414,752. , 2012.
217. Fontana F. Process for the preparation of lapatinib and the salts thereof / F. Fontana EP Patent 2,468,745. , 2013.
218. Fontana F. Efficient process for the preparation of lapatinib and salts thereof by means of new intermediates / F. Fontana, A. Paio US Patent App. 14/016,238. , 2015.
219. Loiseleur O. Derives de n-phenyl-2-pyrimidine-amine / O. Loiseleur [et al.] WO Patent App. PCT/EP2003/001,188. , 2003.
220. Loiseleur O. N-Phenyl-2-pyrimidine-amine Derivatives / O. Loiseleur [et al.] US Patent App. 14/502,112. , 2015.
221. Koroleva E. V A practical synthesis of 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoic acid—the key precursor toward imatinib / E. V Koroleva [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – № 38. – P. 5056-5058.
222. Nicolaou K.C. Synthesis and Biopharmaceutical Evaluation of Imatinib Analogues Featuring Unusual Structural Motifs / K.C. Nicolaou [et al.] // *ChemMedChem*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 31-37.
223. Elmore C.S. Synthesis of [C2H3]methotrexate and [C2H3]7-hydroxymethotrexate / C.S. Elmore [et al.] // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 2002. – Vol. 45. – № 1. – P. 29-36.
224. Price D.A. Initial synthesis of UK-427,857 (Maraviroc) / D.A. Price [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – Vol. 46. – № 30. – P. 5005-5007.
225. Haycock-Lewandowski S.J. Development of a Bulk Enabling Route to Maraviroc (UK-427,857), a CCR-5 Receptor Antagonist / S.J. Haycock-Lewandowski, A. Wilder, J. Åhman // *Organic Process Research & Development*. – 2008. – Vol. 12. – № 6. – P. 1094-1103.
226. Lou S. Asymmetric Allylboration of Acyl Imines Catalyzed by Chiral Diols / S. Lou, P.N. Moquist, S.E. Schaus // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – Vol. 129. – № 49. – P. 15398-15404.
227. Zhao G.-L. Asymmetric Synthesis of Maraviroc (UK-427,857) / G.-L. Zhao [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010. – Vol. 352. – № 13. – P. 2291-2298.
228. Herath H.M.T.B. Synthesis of [13C6]primaquine / H.M.T.B. Herath [et al.] //

Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 2013. – Vol. 56. – № 7. – P. 341-343.

229. Werner L. Short Chemoenzymatic Azide-Free Synthesis of Oseltamivir (Tamiflu): Approaching the Potential for Process Efficiency / L. Werner, A. Machara, T. Hudlicky // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2010. – Vol. 352. – № 1. – P. 195-200.

230. Wichienukul P. An efficient synthesis of oseltamivir phosphate (Tamiflu) via a metal-mediated domino reaction and ring-closing metathesis / P. Wichienukul [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – № 24. – P. 3208-3210.

231. Chuanopparat N. A concise and practical synthesis of oseltamivir phosphate (Tamiflu) from d-mannose / N. Chuanopparat, N. Kongkathip, B. Kongkathip // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68. – № 34. – P. 6803-6809.

232. Xu G. A convenient synthesis of oxazolidinone derivatives linezolid and eperezolid from (S)-glyceraldehyde acetonide / G. Xu [et al.] // Heteroatom Chemistry. – 2008. – Vol. 19. – № 3. – P. 316-319.

233. Loibner H. Reduktive methylierung primärer und sekundärer amine mit hilfe von formaldehyd und salzen der phosphorigen säure / H. Loibner, A. Pruckner, A. Stütz // Tetrahedron Letters. – 1984. – Vol. 25. – № 24. – P. 2535-2536.

234. Stuetz A. Synthesis and structure-activity relationships of naftifine-related allylamine antimycotics / A. Stuetz [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1986. – Vol. 29. – № 1. – P. 112-125.

235. Kanno H. A one-pot oxidation–imine formation–reduction route from alcohols to amines using manganese dioxide–sodium borohydride: the synthesis of naftifine / H. Kanno, R.J.K. Taylor // Tetrahedron Letters. – 2002. – Vol. 43. – № 41. – P. 7337-7340.

236. KUSHNER S. EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY OF FILARIASIS. V. THE PREPARATION OF DERIVATIVES OF PIPERAZINE / S. KUSHNER [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1948. – Vol. 13. – № 1. – P. 144-153.

237. Nugent T.C. Chiral Amine Synthesis – Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction / T.C. Nugent, M. El-Shazly // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2010. – Vol. 352. – № 5. – P. 753-819.

238. Roszkowski P. Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel (PZQ) / P. Roszkowski, J.K. Maurin, Z. Czarnocki // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17. – № 9. – P. 1415-1419.

239. Hills C.J. Tolterodine / C.J. Hills, S.A. Winter, J.A. Balfour // Drugs. – 1998. – Vol. 55. – № 6. – P. 813-820.

240. Gage J.R. Process to prepare tolterodine / J.R. Gage, J.E. Cabaj US Patent

5,922,914. , 1999.

241. Botteghi C. A New Efficient Route to Tolterodine / C. Botteghi [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2002. – Vol. 6. – № 4. – P. 379-383.

242. Andersson P.G. Process of preparing tolterodine and analogues there of as well as intermediates prepared in the process / P.G. Andersson, C. Hedberg WO Patent App. PCT/SE2000/002,662. , 2001.

243. Piccolo O. Synthese enantioselective de composes enantiomeriquement enrichis / O. Piccolo, F. Ulgheri, M. Marchetti WO Patent App. PCT/EP2004/007,193. , 2005.

244. Ulgheri F. Enantioselective Synthesis of (S)- and (R)-Tolterodine by Asymmetric Hydrogenation of a Coumarin Derivative Obtained by a Heck Reaction / F. Ulgheri, M. Marchetti, O. Piccolo // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 72. – № 16. – P. 6056-6059.

245. Chen G. Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Coumarins: Asymmetric Synthesis of (R)-Tolterodine / G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi // Organic Letters. – 2005. – Vol. 7. – № 11. – P. 2285-2288.

246. Gallagher B.D. Asymmetric Conjugate Reductions of Coumarins. A New Route to Tolterodine and Related Coumarin Derivatives / B.D. Gallagher, B.R. Taft, B.H. Lipshutz // Organic Letters. – 2009. – Vol. 11. – № 23. – P. 5374-5377.

247. Barancelli D.A. Coumarins from Free ortho-Hydroxy Cinnamates by Heck-Matsuda Arylations: A Scalable Total Synthesis of (R)-Tolterodine / D.A. Barancelli [et al.] // Organic Letters. – 2012. – Vol. 14. – № 23. – P. 6036-6039.

248. Acetti D. A new enzymatic approach to (R)-Tamsulosin hydrochloride / D. Acetti, E. Brenna, C. Fuganti // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18. – № 4. – P. 488-492.

249. Maeda S. Method for producing optically active amine / S. Maeda EP Patent App. EP20,080,790,722. , 2010.

250. Johnson M. Salmeterol / M. Johnson // Medicinal Research Reviews. – 1995. – Vol. 15. – № 3. – P. 225-257.

251. Bream R.N. A mild, enantioselective synthesis of (R)-salmeterol via sodium borohydride-calcium chloride asymmetric reduction of a phenacyl phenylglycinol derivative / R.N. Bream [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2002. – № 20. – P. 2237-2242.

252. Buchanan D.J. A Short Stereoselective Synthesis of (R)-Salmeterol / D.J. Buchanan, D.J. Dixon, B.E. Looker // Synlett. – 2005. – Vol. 2005. – № 12. – P. 1948-1950.

253. Boulton D.W. The Pharmacokinetics of Levosalbutamol / D.W. Boulton, J.P. Fawcett // Clinical Pharmacokinetics. – 2001. – Vol. 40. – № 1. – P. 23-40.

254. Ayala-Mata F. Efficient Preparation of α -Ketoacetals / F. Ayala-Mata [et al.] //

Molecules. – 2012. – Vol. 17. – № 12. – P. 13864-13878.

255. Kim D. (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / D. Kim [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 48. – № 1. – P. 141-151.

256. Desai A.A. Sitagliptin Manufacture: A Compelling Tale of Green Chemistry, Process Intensification, and Industrial Asymmetric Catalysis / A.A. Desai // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – Vol. 50. – № 9. – P. 1974-1976.

257. Hansen K.B. Highly Efficient Asymmetric Synthesis of Sitagliptin / K.B. Hansen [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Vol. 131. – № 25. – P. 8798-8804.

258. Clausen A.M. Identification of Ammonium Chloride as an Effective Promoter of the Asymmetric Hydrogenation of a β -Enamine Amide / A.M. Clausen [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2006. – Vol. 10. – № 4. – P. 723-726.

259. Xiao Y. Process to chiral beta amino acid derivatives by asymmetric hydrogenation / Y. Xiao [et al.] WO Patent App. PCT/US2006/002,147. , 2006.

260. Xiao Y. Process for the preparation of chiral beta amino acid derivatives by asymmetric hydrogenation / Y. Xiao [et al.] WO Patent App. PCT/US2004/007,793. , 2004.

261. Amatruda J.M. Combination of dipeptidyl peptidase-iv inhibitor and a cannabinoid cb1 receptor antagonist for the treatment of diabetes and obesity / J.M. Amatruda [et al.] WO Patent App. PCT/US2006/016,754. , 2006.

262. Ferlita R.R. Amorphous form of a phosphoric acid salt of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor / R.R. Ferlita, R.M. Wenslow WO Patent App. PCT/US2005/032,079. , 2006.

263. Wenslow R.M. Novel crystalline forms of a phosphoric acid salt of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor / R.M. Wenslow [et al.] WO Patent App. PCT/US2004/027,983. , 2005.

264. Chen A.M. Novel crystalline form of a phosphoric acid salt of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor / A.M. Chen, R.M. Wenslow WO Patent App. PCT/US2004/030,434. , 2005.

265. Ellison M.E. Dodecylsulfate salt of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor / M.E. Ellison, A. V Peresyphkin, R.M. Wenslow WO Patent App. PCT/US2006/028,504. , 2007.

266. Hasegawa P.A. Combination of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and an anti-hypertensive agent for the treatment of diabetes and hypertension / P.A. Hasegawa WO Patent App. PCT/US2006/041,233. , 2007.

267. Cypes S.H. Phosphoric acid salt of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor / S.H. Cypes [et al.] WO Patent App. PCT/US2004/019,683. , 2005.

268. Ferlita R.R. Novel crystalline salts of a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor / R.R. Ferlita [et al.] WO Patent App. PCT/US2005/000,951. , 2005.
269. Thornberry N. Combination of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and a dual PPAR agonist for the treatment of diabetes and obesity / N. Thornberry, K. Kaufman US Patent App. 11/440,198. , 2006.
270. Perlman N. Crystalline forms of sitagliptin phosphate / N. Perlman [et al.] WO Patent App. PCT/US2009/038,187. , 2009.
271. Mittelman A. Solid state forms of sitagliptin salts / A. Mittelman [et al.] US Patent App. 13/077,119. , 2011.
272. Pilarski G. Solid state forms of sitagliptin salts / G. Pilarski [et al.] US Patent App. 12/749,486. , 2010.
273. Richter J. Method of preparing sitagliptin / J. Richter, J. Jirman WO Patent App. PCT/CZ2011/000,021. , 2011.
274. Xiao Y. Procédé pour la préparation de dérivés d'acides amines bêta à enrichissement énantiomérique / Y. Xiao [et al.] WO Patent App. PCT/US2005/011,585. , 2005.
275. Steinhuebel D. Direct Asymmetric Reductive Amination / D. Steinhuebel [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Vol. 131. – № 32. – P. 11316-11317.
276. Perlman N. Crystalline form of sitagliptin / N. Perlman [et al.] WO Patent App. PCT/US2008/013,174. , 2009.
277. Abdur-Rashid K. Processes for the preparation of chiral beta amino acid derivatives using asymmetric hydrogenation catalysts / K. Abdur-Rashid [et al.] WO Patent App. PCT/CA2014/000,013. , 2014.
278. Savile C.K. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture / C.K. Savile [et al.] // Science. – 2010. – Vol. 329. – № 5989. – P. 305-309.
279. Wu S. Process and intermediates for the preparation of n-acylated-4-aryl beta-amino acid derivatives / S. Wu [et al.] WO Patent App. PCT/US2009/069,842. , 2010.
280. Jadav K.J. Process for the preparation of chiral beta amino carboxamide derivatives / K.J. Jadav [et al.] WO Patent App. PCT/IN2011/000,289. , 2011.
281. Dreher S.D. Process to chiral beta-amino acid derivatives / S.D. Dreher [et al.] WO Patent App. PCT/US2004/008,533. , 2004.
282. Padi P.R. Processes for the preparation of sitagliptin and pharmaceutically acceptable salts thereof / P.R. Padi [et al.] WO Patent App. PCT/US2008/087,491. , 2009.
283. Satyanarayana R.M. Process for the preparation of sitagliptin and its intermediates / R.M. Satyanarayana [et al.] WO Patent App. PCT/IN2010/000,249. , 2010.

284. Kothari H.M. Process for preparation of (2r)-4-oxo-4-[3- (trifluoromethyl)-5,6-dihydro [1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyrazin- 7(8h)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine & new impurities in preparation thereof / H.M. Kothari [et al.] US Patent App. 13/060,388. , 2011.
285. Alla V.R. Novel process for the preparation of dipeptidyl peptidase-4 (dpp-4) enzyme inhibitor / V.R. Alla [et al.] WO Patent App. PCT/IB2015/051,312. , 2016.
286. Gore V.G. Sitagliptin synthesis / V.G. Gore [et al.] US Patent App. 13/265,087. , 2012.
287. Bandichhor R. Preparation of sitagliptin and salts thereof / R. Bandichhor [et al.] WO Patent App. PCT/US2010/046,938. , 2011.
288. Gutierrez O. Practical, Asymmetric Route to Sitagliptin and Derivatives: Development and Origin of Diastereoselectivity / O. Gutierrez [et al.] // Organic Letters. – 2015. – Vol. 17. – № 7. – P. 1742-1745.
289. Arava V.R. Process for the preparation of sitagliptin and novel intermediates / V.R. Arava [et al.] WO Patent App. PCT/IB2015/052,020. , 2015.
290. Lin K. Practical and Economical Approach to Synthesize Sitagliptin / K. Lin, Z. Cai, W. Zhou // Synthetic Communications. – 2013. – Vol. 43. – № 24. – P. 3281-3286.
291. Lin K. Method for preparing intermediate compound of sitagliptin / K. Lin [et al.] US Patent App. 15/021,066. , 2016.
292. Pan X. Synthesis of Sitagliptin Phosphate by a NaBH₄/ZnCl₂-catalyzed Diastereoselective Reduction / X. Pan [et al.] // Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 44. – № 9. – P. 1170-1172.
293. Augeri D.J. Discovery and Preclinical Profile of Saxagliptin (BMS-477118): A Highly Potent, Long-Acting, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / D.J. Augeri [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 48. – № 15. – P. 5025-5037.
294. Hanson R.L. Preparation of an Amino Acid Intermediate for the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor, Saxagliptin, using a Modified Phenylalanine Dehydrogenase / R.L. Hanson [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2007. – Vol. 349. – № 8-9. – P. 1369-1378.
295. Vu T.C. Methods and compounds producing dipeptidyl peptidase iv inhibitors and intermediates thereof / T.C. Vu [et al.] WO Patent App. PCT/US2003/038,558. , 2004.
296. Benito-Garragori D. PROCESS FOR THE REDUCTIVE AMINATION OF α -KETO CARBOXYLIC ACIDS / D. Benito-Garragori [et al.] WO Patent App. PCT/EP2011/065,216. , 2012.
297. Chen Y. A facile synthesis of saxagliptin intermediate N-Boc-3-hydroxyadamantylglycine / Y. Chen [et al.] // Research on Chemical Intermediates. – 2015. –

Vol. 41. – № 7. – P. 4113-4121.

298. Bays D.E. Process for the preparation of a furan derivative / D.E. Bays, J.W. Clitherow, D.B. Judd US Patent 4,399,294. , 1983.

299. Aasen A.J. An Improved Synthesis of the Antiulcer Drug Ranitidine from N-[2-[[[5-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-methyl]-thio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine / A.J. Aasen, J. Skramstad // Archiv der Pharmazie. – 1998. – Vol. 331. – № 6. – P. 228-229.

300. Barniol-Xicota M. Syntheses of Cinacalcet: An Enantiopure Active Pharmaceutical Ingredient (API) / M. Barniol-Xicota [et al.] // Synthesis. – 2016. – Vol. 48. – № 6. – P. 783-803.

301. Balandrin M.F. Calcium receptor-active compounds / M.F. Balandrin [et al.] WO Patent App. PCT/US1995/013,704. , 1996.

302. Nemeth E.F. Calcium receptor-active arylalkyl amines / E.F. Nemeth [et al.] WO Patent App. PCT/US1994/012,117. , 1995.

303. Van Wagenen B.C. Calcium receptor-active compounds / B.C. Van Wagenen [et al.] US Patent 6,211,244. , 2001.

304. Nemeth E.F. Calcium receptor-active molecules / E.F. Nemeth [et al.] US Patent 6,011,068. , 2000.

305. Parthasaradhi R.B. Process for cinacalcet hydrochloride / R.B. Parthasaradhi [et al.] WO Patent App. PCT/IN2010/000,477. , 2012.

306. Szekeres T. Processes for preparing cinacalcet hydrochloride and polymorphic forms thereof / T. Szekeres [et al.] WO Patent App. PCT/IB2007/004,309. , 2008.

307. Allegrini P. Process for the preparation of cinacalcet and intermediates thereof / P. Allegrini, E. ATTOLINO, D. Rossi US Patent App. 12/953,504. , 2011.

308. Allegrini P. A process for the preparation of cinacalcet and intermediates thereof / P. Allegrini, E. Attolino, D. Rossi EP Patent 2,327,684. , 2015.

309. Narayana R.M. A process for the preparation of cinacalcet hydrochloride and its intermediate / R.M. Narayana [et al.] WO Patent App. PCT/IN2012/000,550. , 2014.

310. Uday Kumar N. Iron triflate catalyzed reductive amination of aldehydes using sodium borohydride / N. Uday Kumar [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – № 33. – P. 4354-4356.

311. Dwivedi S.P.D. An improved process for preparation of n-[1-(1-naphthyl)ethyl] - 3- [3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine and pharmaceutically acceptable salts thereof / S.P.D. Dwivedi [et al.] WO Patent App. PCT/IN2014/000,219. , 2014.

312. Wang G. Metal-Free Catalytic Hydrogenation of Imines with Recyclable [2.2]Paracyclophane-Derived Frustrated Lewis Pairs Catalysts / G. Wang [et al.] // Advanced

Synthesis & Catalysis. – 2014. – Vol. 356. – № 8. – P. 1747-1752.

313. Ferrari M. A process for the synthesis of cinacalcet hydrochloride / M. Ferrari, M. Ghezzi, M. Bonaldi WO Patent App. PCT/IT2008/000,404. , 2009.

314. Wang G. An improved process for the preparation of intermediate compounds useful for the preparation of cinacalcet / V.N.S.R. Divvela [et al.] WO Patent App. PCT/IB2010/001,057. , 2010.

315. Veerappan V. Improved process for the preparation of calcimimetics / V. Veerappan [et al.] WO Patent App. PCT/IB2013/056,342. , 2014.

316. Sebastian S. Highly pure cinacalcet or a pharmaceutically acceptable salt thereof / S. Sebastian [et al.] WO Patent App. PCT/IB2009/007,932. , 2010.

317. Sebastian S. Unsaturated cinacalcet salts and processes for preparing cinacalcet hydrochloride / S. Sebastian [et al.] WO Patent App. PCT/IB2009/006,708. , 2010.

318. Guérin C. Synthesis of Amines from Alcohols in a Nonepimerizing One-Pot Sequence – Synthesis of Bioactive Compounds: Cinacalcet and Dexoxadrol / C. Guérin [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 2012. – № 15. – P. 2990-3000.

319. Barniol-Xicota M. Direct reductive alkylation of amine hydrochlorides with aldehyde bisulfite adducts / M. Barniol-Xicota [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2014. – Vol. 55. – № 15. – P. 2548-2550.

320. Schneider J.M. Process for Preparing Cinacalcet and Pharmaceutically Acceptable Salts Thereof / J.M. Schneider [et al.] US Patent App. 14/425,905. , 2015.

321. Arava V.R. A novel asymmetric synthesis of cinacalcet hydrochloride / V.R. Arava, L. Gorentla, P.K. Dubey // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 8. – P. 1366-1373.

322. Gant T.G. Substituted dibenzhydrylpiperazines / T.G. Gant, S. Sarshar US Patent App. 12/350,032. , 2009.

323. Pan Y. A Traceless Perfluoroalkylsulfonyl (PFS) Linker for the Deoxygenation of Phenols / Y. Pan, C.P. Holmes // Organic Letters. – 2001. – Vol. 3. – № 17. – P. 2769-2771.

324. Nguyen T.B. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Transfer Hydrogenation of ortho-Hydroxybenzophenone N-H Ketimines and Applications / T.B. Nguyen, Q. Wang, F. Guéritte // Chemistry – A European Journal. – 2011. – Vol. 17. – № 35. – P. 9576-9580.

325. Kong D. Enantioselective Hydrogenation of Diarylmethanimines for Synthesis of Chiral Diarylmethylamines / D. Kong [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 81. – № 15. – P. 6640-6648.

326. Maunder P. The synthesis of folic acid, multiply labelled with stable isotopes, for

bio-availability studies in human nutrition / P. Maunder [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1999. – № 10. – P. 1311-1324.

327. Busscher G.F. Efficient preparation of an N-aryl β -amino acid via asymmetric hydrogenation and direct asymmetric reductive amination en route to Ezetimibe / G.F. Busscher [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – Vol. 21. – № 13. – P. 1709-1714.

328. Afanasyev O.I. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination / O.I. Afanasyev [et al.] // ACS Catalysis. – 2016. – Vol. 6. – № 3.

329. Shvydkiy N. V Cyclobutadiene Arene Complexes of Rhodium and Iridium / N. V Shvydkiy [et al.] // Organometallics. – 2016. – Vol. 35. – № 17. – P. 3025-3031.

330. Perekalin D.S. General Route to Cyclobutadiene Rhodium Complexes / D.S. Perekalin [et al.] // Chemistry - A European Journal. – 2015. – Vol. 21. – № 46. – P. 16344-16348.

331. Green T.W. Protective Groups in Organic Synthesis / T.W. Green, P.G. Wuts. – John Wiley & Sons, Inc., 2014. – I-XXXVI p.

332. KIKUGAWA Y. Chemistry of Diborane and Sodium Borohydride. X. The Reduction of 2-or 4-Substituted Pyridines and Quinolines, and 1-or 3-Substituted Isoquinolines with Sodium Borohydride / Y. KIKUGAWA [et al.] // CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN. – 1973. – Vol. 21. – № 9. – P. 1927-1937.

333. KIKUGAWA Y. Boronic acid based photoinduced electron transfer (PET) fluorescence sensors for saccharides / J.D. Larkin [et al.] // New J. Chem. – 2010. – Vol. 34. – № 12. – P. 2922-2931.

334. Karabatsos G.J. Reaction of lithium aluminum hydride with aromatic halides / G.J. Karabatsos, R.L. Shone // The Journal of Organic Chemistry. – 1968. – Vol. 33. – № 2. – P. 619-621.

335. Lee S.J. Asymmetric Synthesis of 4,5,6- and 3,4,5,6-Substituted Azepanes by a Highly Diastereoselective and Enantioselective Lithiation–Conjugate Addition Sequence / S.J. Lee, P. Beak // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – Vol. 128. – № 7. – P. 2178-2179.

336. Bergbreiter D.E. Soluble polyethylene- and polystyrene-bound tin halides as catalysts for reductions of alkyl and aryl bromides and iodides by sodium borohydride / D.E. Bergbreiter, S.A. Walker // The Journal of Organic Chemistry. – 1989. – Vol. 54. – № 21. – P. 5138-5141.

337. Wu W.-L. Synthesis and structure–activity relationships of piperidine-based melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists / W.-L. Wu [et al.] // Bioorganic &

Medicinal Chemistry Letters. – 2006. – Vol. 16. – № 14. – P. 3668-3673.

338. Takamizawa S. Supported Nickel-Catalyzed Hydrogenation of Aromatic Nitriles under Low Pressure Conditions / S. Takamizawa, N. Wakasa, T. Fuchikami // *Synlett*. – 2001. – Vol. 2001. – № 10. – P. 1623-1625.

339. Sanfilippo D. Hydrogenation and Dehydrogenation / D. Sanfilippo, P.N. Rylander // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.

340. Joseph M.M. Reduction of polyfunctional aromatic nitro compounds using lithium aluminium hydride / M.M. Joseph, D.E. Jacob // *Indian J. Chem.* – 2004. – Vol. 43B. – P. 432-436.

341. Pototskiy R.A. Synthesis of the cyclopentadienone rhodium complexes and investigation of their catalytic activity in the reductive amination of aldehydes in the presence of carbon monoxide / R.A. Pototskiy [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2017. – Vol. 835. – P. 6-11.

342. Moskovets A.P. Reductive amination catalyzed by iridium complexes using carbon monoxide as a reducing agent / A.P. Moskovets [et al.] // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Vol. 15. – № 30. – P. 6384-6387.

343. Kudinov A.R. Dicationic triple-decker complexes with a bridging boratabenzene ligand / A.R. Kudinov [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2002. – Vol. 649. – № 2. – P. 136-140.

344. Loginov D.A. Reactions of the (cyclooctadiene)iridium complex CpIr(cod) with halogens / D.A. Loginov [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 192-193.

345. Chamkin A.A. Iodide $[(\eta^5\text{-indenyl})\text{IrI}_2]_n$: an effective precursor to (indenyl)iridium sandwich complexes / A.A. Chamkin [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2016. – Vol. 26. – № 6. – P. 491-493.

346. Afanasyev O.I. Dichotomy of Reductive Addition of Amines to Cyclopropyl Ketones vs Pyrrolidine Synthesis / O.I. Afanasyev [et al.] // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 22. – P. 5968-5970.

347. Afanasyev O.I. Some Aspects of Reductive Amination in the Presence of Carbon Monoxide: Cyclopropyl Ketones as Bifunctional Electrophiles / O.I. Afanasyev [et al.] // *Synthesis (Germany)*. – 2017. – Vol. 49. – № 12.

348. Schneider T.F. A New Golden Age for Donor–Acceptor Cyclopropanes / T.F. Schneider, J. Kaschel, D.B. Werz // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Vol. 53. – № 22. – P. 5504-5523.

349. Afanasyev O.I. Hydrogen-Free Reductive Amination Using Iron Pentacarbonyl as a Reducing Agent / O.I. Afanasyev, D. Usanov, D. Chusov // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – P. .
350. No Title [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/russian-federation.html>.
351. Shim S.C. A new and facile synthesis of n-substituted pyrrolidine of amines with aqueous succinaldehyde using tetracarbonylhydridoferrate, HFe(CO)_4 , as a highly selective reducing agent / S.C. Shim, K.T. Huh, W.H. Park // *Tetrahedron*. – 1986. – Vol. 42. – № 1. – P. 259-263.
352. Shim S.C. The Facile Synthesis of Pentane-1,5-diamines from Glutaraldehyde and Secondary Amines with Tetracarbonylhydridoferrate / S.C. Shim, Y. Watanabe // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 1982. – Vol. 3. – № 2. – P. 76-78.
353. Watanabe Y. The Reductive N-Methylation of Amines with Tetracarbonylhydridoferrate-Formaldehyde / Y. Watanabe [et al.] // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1976. – Vol. 49. – № 5. – P. 1378-1380.
354. Salikov R.F. Synthesis of Branched Tryptamines via the Domino Cloke-Stevens/Grandberg Rearrangement / R.F. Salikov [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – № 1. – P. 790-795.
355. Hasserodt J. Syntheses of octahydroquinoline-N-oxides: Haptens designed to elicit catalytic antibodies that control a terpenoid-like cascade cyclisation / J. Hasserodt, K.D. Janda // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53. – № 33. – P. 11237-11256.
356. Choi H.-J. Comparative Syntheses of Arylamine Monomer with Styrylpyridyl Photo-Crosslinker of Polyarylamine for OLED Hole-Injection Material / H.-J. Choi [et al.] // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 2010. – Vol. 531. – № 1. – P. 47/[347]-54/[354].
357. Slebocka-Tilk H. Water Catalyzed Hydrolysis of p-Nitrotrifluoroacetanilide and Trifluoroacetanilide. Carbonyl ^{18}O -Exchange Does Not Accompany the Water Reaction / H. Slebocka-Tilk [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – Vol. 119. – № 45. – P. 10969-10975.
358. Bryant J. Chk-, pdk- and akt-inhibitory pyrimidines, their production and use as pharmaceutical agents / J. Bryant [et al.] WO Patent App. PCT/EP2003/013,443. , 2004.
359. Reddy P.S. Reductive amination of carbonyl compounds using NaBH_4 in a Brønsted acidic ionic liquid / P.S. Reddy [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – № 50. – P. 8807-8810.
360. Lei Q. Fast Reductive Amination by Transfer Hydrogenation “on Water” / Q. Lei [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – № 12. – P. 4021-4029.
361. Miyano S. C-Alkylation of Active Methylene Compounds by Means of

Alcohols.III.A New Synthesis of 1, 2-Dipyridylethylene and Related Compounds / S. Miyano, N. Abe // CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN. – 1967. – Vol. 15. – № 4. – P. 511-514.

362. Zhu C. Brønsted Acid Catalyzed Reductive Amination with Benzothiazoline as a Highly Efficient Hydrogen Donor / C. Zhu, T. Akiyama // Synlett. – 2011. – Vol. 2011. – № 9. – P. 1251-1254.

363. Lee C.-C. Coordination chemistry and catalytic activity of ruthenium(II) complexes containing a phosphamacrocylic ligand / C.-C. Lee [et al.] // Polyhedron. – 2013. – Vol. 52. – P. 1024-1029.

364. Itoh T. A selective reductive amination of aldehydes by the use of Hantzsch dihydropyridines as reductant / T. Itoh [et al.] // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – № 31. – P. 6649-6655.

365. Cui X. Development of a General Non-Noble Metal Catalyst for the Benign Amination of Alcohols with Amines and Ammonia / X. Cui [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2013. – Vol. 19. – № 11. – P. 3665-3675.

366. Yin P. Intermolecular Hydroamination between Nonactivated Alkenes and Aniline Catalyzed by Lanthanide Salts in Ionic Solvents / P. Yin, T.-P. Loh // Organic Letters. – 2009. – Vol. 11. – № 17. – P. 3791-3793.

367. Nielsen S.D. Amination of Aryl Iodides Using a Fluorous-Tagged Ammonia Equivalent / S.D. Nielsen [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 2010. – № 19. – P. 3704-3710.

368. Hesp K.D. Stereo- and Regioselective Gold-Catalyzed Hydroamination of Internal Alkynes with Dialkylamines / K.D. Hesp, M. Stradiotto // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – Vol. 132. – № 51. – P. 18026-18029.

369. Pridmore S.J. Synthesis of furans, pyrroles and pyridazines by a ruthenium-catalysed isomerisation of alkynediols and in situ cyclisation / S.J. Pridmore [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – № 44. – P. 8981-8986.

370. Fors B.P. An Efficient Process for Pd-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions of Aryl Iodides: Insight Into Controlling Factors / B.P. Fors, N.R. Davis, S.L. Buchwald // Journal of the American Chemical Society. – 2009. – Vol. 131. – № 16. – P. 5766-5768.

371. Wang C. A Versatile Catalyst for Reductive Amination by Transfer Hydrogenation / C. Wang [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2010. – Vol. 49. – № 41. – P. 7548-7552.

372. Su Y. Silver-Catalyzed Alkyne Activation: The Surprising Ligand Effect / Y. Su [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2014. – Vol. 356. – № 4. – P. 692-696.

373. Lühning L.H. A New N-Trityl-Substituted Aminopyridinato Titanium Catalyst for Hydroamination and Hydroaminoalkylation Reactions – Unexpected Intramolecular C–H Bond Activation / L.H. Lühning [et al.] // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. – 2015. – Vol. 641. – № 12-13. – P. 2071-2082.
374. Zhang Y. CuI/DMPAO-Catalyzed N-Arylation of Acyclic Secondary Amines / Y. Zhang [et al.] // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – № 12. – P. 3056-3059.
375. Ogiwara Y. Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst / Y. Ogiwara, T. Uchiyama, N. Sakai // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – Vol. 55. – № 5. – P. 1864-1867.
376. Mailig M. Practical catalytic method for synthesis of sterically hindered anilines / M. Mailig, R.P. Rucker, G. Lalic // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51. – № 55. – P. 11048-11051.
377. Ju Y. Aqueous N-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of N-Azacycloalkanes, Isoindole, Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives / Y. Ju, R.S. Varma // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 71. – № 1. – P. 135-141.
378. Andrews K.G. Catalytic reductive N-alkylation of amines using carboxylic acids / K.G. Andrews [et al.] // *Chemical Communications*. – 2016. – Vol. 52. – № 9. – P. 1855-1858.
379. Dutta B. Homogeneous and Semi-Heterogeneous Magnetically Retrievable Bis-N-Heterocyclic Carbene Rhodium(I) Based Catalysts for Selective Hydroaminomethylation Reactions / B. Dutta [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. – № 9. – P. 1961-1969.
380. Kyasa S. A Mild One-Pot Conversion of Alkenes into Amines through Tandem Ozonolysis and Reductive Amination / S. Kyasa, T.J. Fisher, P.H. Dussault // *Synthesis*. – 2011. – Vol. 2011. – № 21. – P. 3475-3481.
381. Tankabekyan N.A. Reductive decyanation of 2-(dialkylamino)adamantane-2-carbonitriles / N.A. Tankabekyan, V.M. Mokhov, Y. V Popov // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 50. – № 7. – P. 1056-1057.
382. Varjosaari S.E. Simple Metal-Free Direct Reductive Amination Using Hydrosilatrane to Form Secondary and Tertiary Amines / S.E. Varjosaari [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2017. – Vol. 359. – № 11. – P. 1872-1878.
383. Nişancı B. Graphene-supported NiPd alloy nanoparticles: A novel and highly efficient heterogeneous catalyst system for the reductive amination of aldehydes / B. Nişancı [et al.] // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2015. – Vol. 409. – P. 191-197.

384. Nişancı B. Iridium-catalysed amine alkylation with alcohols in water / O. Saidi [et al.] // Chem. Commun. – 2010. – Vol. 46. – № 9. – P. 1541-1543.
385. Kovalenko O.O. Mild and Selective Et₂Zn-Catalyzed Reduction of Tertiary Amides under Hydrosilylation Conditions / O.O. Kovalenko, A. Volkov, H. Adolfsson // Organic Letters. – 2015. – Vol. 17. – № 3. – P. 446-449.
386. Three-Component Synthesis of α -Branched Amines under Barbier-like Conditions / E. Le Gall [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 74. – № 20. – P. 7970-7973.