

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

На правах рукописи

БАЛАЛАЕВА

Александра Игоревна

**ГАЗОВЫЕ СМЕСИ НА ОСНОВЕ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА
В РЕАКЦИЯХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

Доктор химических наук, г.н.с.

Чусов Денис Александрович

Москва – 2026

Оглавление

1. Список сокращений	5
2. Введение	7
3. Литературный обзор	15
3.1. Препараты, воздействующие на центральную нервную систему	17
3.1.1. Бупивакаин	17
3.1.2. Бупренорфин	19
3.1.3. Буспирон	20
3.1.4. Десвенлафаксин	21
3.1.5. Донепезил	23
3.1.6. Галантамин	24
3.1.7. Галоперидол	28
3.1.8. Ривастигмин	29
3.1.9. Сертралин	35
3.1.10. Суворексант	37
3.1.11. Тетракаин	39
3.1.12. Венлафаксин	41
3.2. Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	44
3.2.1. Эналаприл	44
3.2.2. Верапамил	46
3.3. Противоопухолевые препараты	49
3.3.1. Иматиниб	49
3.3.2. Лапатиниб	50
3.4. Антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты	52
3.4.1. Линезолид	52
3.4.2. Маравирок	54
3.4.3. Нафтифин	58
3.5. Препараты, воздействующие на мочеполовую систему	60
3.5.1. Тамсулозин	60
3.5.2. Толтеродин	62

3.6. Противодиабетические препараты.....	67
3.6.1. Ситаглиптин	67
3.7. Препараты, регулирующие процессы метаболизма	69
3.7.1. Цинакальцет	69
3.7.2. Циклизин.....	79
3.7.3. Меклизин	81
3.8. Обобщение литературных данных	83
4. Обсуждение результатов	90
4.1 Синтез-газ в реакции восстановительного аминирования	93
4.2 Синтез-газ в реакции алкилирования анилинов простыми эфирами	103
4.2.1 Алкилирование анилинов тетрагидрофураном	104
4.2.2 Контрольные эксперименты и предполагаемый механизм.....	122
4.2.3 Варьирование простых эфиров: 2-метил-тетрагидрофуран	132
4.2.4 Варьирование простых эфиров: метил-трет-бутиловый эфир	135
4.3 Конвертерный газ в реакции восстановительной альдольной конденсации	142
4.3.1 Оптимизация условий реакции восстановительной альдольной конденсации.....	143
4.3.2 Предполагаемый механизм.....	158
5. Экспериментальная часть.....	164
5.1 Общая информация.....	164
5.2 Реакция восстановительного аминирования с применением синтез-газа в качестве восстановителя.....	167
5.3 Реакция алкилирования анилинов производными тетрагидрофурана	176
5.4 Реакция алкилирования кетонов альдегидами с применением конвертерного газа в качестве восстановителя.....	193
6. Заключение	212
7. Список литературы	215
8. Список публикаций автора по теме работы	248

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, д.х.н. Чусову Денису Александровичу, за открытие новых горизонтов и подходов к научному исследованию, а также д.х.н. Афанасьеву Олегу Ильичу и к.х.н. Подъячевой Евгении Сергеевне – за вдохновляющий пример скрупулезного подхода к исследовательской работе, обучение и поддержку при проведении экспериментов. Отдельная признательность – коллективу лаборатории эффективного катализа №103 ИНЭОС РАН за рабочую атмосферу и проявленный интерес к результатам исследования. Особую благодарность автор выражает с.н.с. Годовикову Ивану Александровичу, н.с. Годовиковой Марии Игоревне и к.х.н. Бирюкову Климу Олеговичу за регистрацию спектров ЯМР, а также к.х.н. Гуцулу Евгению Ивановичу – за регистрацию ИК спектров. Автор благодарен коллективу автоклавной ИНЭОС РАН за поддержание оборудования для работы с высоким давлением в рабочем состоянии.

1. Список сокращений

- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГФИПС – гексафторизопропиловый спирт
- ГХ-МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором
- ГХ-ПИД – газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектором
- ДМАА – *N,N*-диметилацетамид
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – *N,N*-диметилформамид
- ЖХ-МС – жидкостная хромото-масс-спектрометрия
- ИК – инфракрасная спектроскопия
- ИПС – изопропиловый спирт
- МСВР – масс-спектроскопия высокого разрешения
- МТБЭ – метил-*трет*-бутиловый эфир
- Нм³/ч – нормальный метр кубический в час
- НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение
- об/мин – обороты в минуту
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ТСХ – тонкослойная хроматография
- ТФЭС – трифторэтиловый спирт
- ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид
- УФ-Вид – ультрафиолетовая-видимая спектрофотометрия
- ХЧ – химически чистый
- ЧДА – чистый для анализа
- ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса
- асас – ацетилацетонат
- AZADO – 2-азаадамantan-*N*-оксил
- Bn – бензильная группа
- Boc – *трет*-бутоксикарбонильная группа
- Cbz – бензилоксикарбонильная группа

COD – 1,5-циклооктадиен

DIBAL-H – диизобутилалюминийгидрид

DMA – диметиламин

DMPSi – диметилполисилан

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

ESI – ионизация электрораспылением

FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов
и медикаментов США

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения

KRED – кеторедуктаза

OLED – органический светодиод

One-pot – «однореакторный»

PSA – pressure swing adsorption – адсорбционный метод разделения

RME – коэффициент эффективности реакционной массы

SPS – система очистки растворителей

TBATFB – тетрабутиламмоний тетрафторборат

-TBS – *трет*-бутилдиметилсилильная группа

TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

THF – тетрагидрофуран

TIPS- β -CD – триизопропилсилил- β -циклодекстрин

TPGS – токоферол полиэтиленгликоля сукцинат

WGSР – реакция сдвига водяного газа

XPS – рентгенофотозлектронный анализ

2. Введение

Актуальность работы. Синтез лекарственных субстанций и компонентов ценных материалов, как правило, включает хотя бы одну стадию восстановления. Среди восстановительных процессов особое место занимают реакции восстановительного присоединения по карбонильной группе. К ним относятся восстановительное аминирование – реакция, лежащая в основе синтеза каждой пятой лекарственной субстанции и позволяющее формировать связи C-N, а также реакция альдольной конденсации с последующим восстановлением образующейся двойной связи или β -гидроксикарбонильного фрагмента до одинарной связи C-C.

Несмотря на высокое фундаментальное и практическое значение этих реакций, традиционные методы их проведения сопряжены с рядом ограничений, связанных с выбором восстановителя. Наиболее часто используемые восстановители – молекулярный водород и производные боргидридов – могут побочно восстанавливать функциональные группы в исходных субстратах. Предотвращение нежелательного избыточного восстановления ценных функциональных групп в исходных молекулах требует применения высокоселективных реагентов.

Было показано, что высокой селективностью в реакции восстановительного присоединения по карбонильной группе обладает монооксид углерода. Высокая селективность обусловлена механизмом процесса (Рисунок 1). В отличие от классических восстановителей, основанных на действии гидрида, монооксид углерода не реагирует со свободными функциональными группами субстрата. Его восстанавливающая способность реализуется лишь в координационной сфере переходного металла. Ключевой стадией служит нуклеофильная атака водородсодержащего нуклеофила (амин, CH_3 -нуклеофила, карбоновой кислоты и т.д.) по карбонильной группе с образованием интермедиата, содержащего гидроксильную группу. Последующее внедрение металла по связи C-OH дает гидроксокомплекс, в котором затем происходит внутрисферная атака кислорода OH- лиганда по координированному CO с образованием карбоксилатного лиганда. Его декарбоксилирование дает металлогидрид, который претерпевает

восстановительное элиминирование с образованием целевого восстановленного продукта. Таким образом, источником гидрода является сам нуклеофил. В координационной сфере металла гидрид принимает активную форму после формирования связи между исходными реагентами, восстанавливает интермедиат с образованием целевого продукта, после чего исчезает, не накапливаясь в реакционной смеси. В случае же использования боргидридов, эти реагенты уже представляют собой активную форму восстановителя, способную взаимодействовать с исходными реагентами и приводить к побочным процессам. Молекулярный водород с использованием как гетерогенных, так и гомогенных катализаторов довольно легко образует гидридные частицы в координационной сфере металла независимо от взаимодействия исходных реагентов, что также может приводить к избыточному восстановлению исходных реагентов и конечных продуктов.

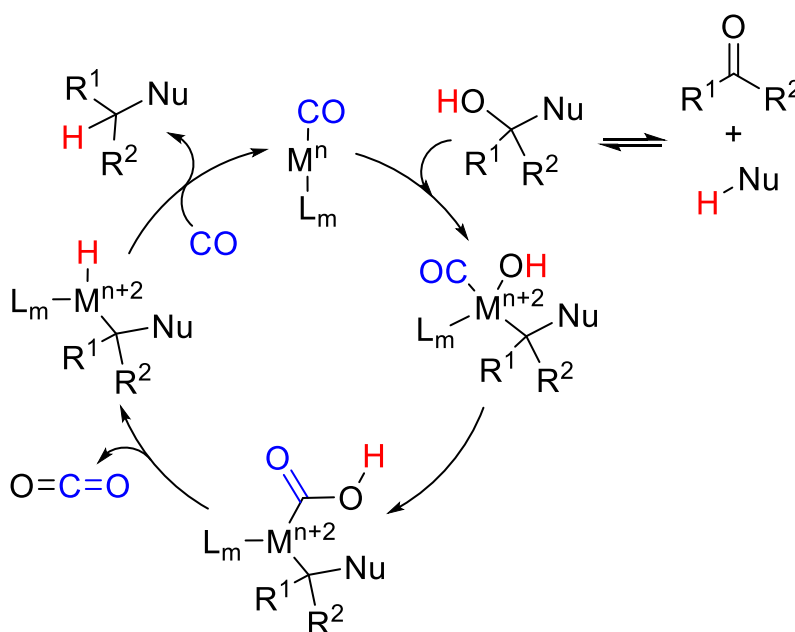


Рисунок 1 – Общая схема реакции восстановительного присоединения с использованием монооксида углерода

Доступными источниками монооксида углерода являются газовые смеси, образующиеся на металлургических предприятиях и при переработке ископаемого сырья. Наличие сопутствующих монооксиду углерода газообразных компонентов способно влиять на эффективность каталитических реакций, поэтому исследование таких систем представляет практический интерес.

Степень разработанности темы исследования. Синтез-газ – промышленная газовая смесь, состоящая из молекулярного водорода и монооксида углерода, – широко используется в синтетической практике в многотоннажных процессах, прежде всего, для получения метанола и проведения реакции гидроформилирования. Использование этой газовой смеси в качестве восстановителя в реакции восстановительного аминирования ранее было представлено лишь в одной статье. Однако в упомянутой публикации были описаны довольно жесткие условия (высокие температура и давление газовой смеси), при которых происходила термодеструкция многих функциональных фрагментов. В то же время применение синтез-газа для препаративного синтеза ценных соединений в мягких условиях изучено не было. Кроме того, поскольку в качестве электрофила ранее использовались только карбонильные соединения, интерес представлял поиск возможных более удобных и доступных альтернатив среди кислород-содержащих электрофилов.

Несмотря на то, что применение конвертерного газа (смесь CO, CO₂, N₂) в качестве восстановителя открывает упрощенный путь к использованию монооксида углерода, возможность его применения была показана только в одной работе для создания связи C-N на примере реакций восстановительного аминирования и амидирования; не была изучена возможность применения этой доступной газовой смеси для создания связи C-C.

Для разработки практически значимого процесса синтеза ценных соединений необходимо принимать во внимание общую доступность каталитической системы, что включает в себя выбор простого катализатора, селективных реагентов и «простых» условий реакции. Представляет интерес найти такую оптимальную комбинацию условий, которая бы позволила минимизировать усилия исследователя при синтезе целевых продуктов.

Цель и задачи работы. На основании предварительных данных о возможностях применения газовых смесей в восстановительных процессах, была поставлена **цель диссертационной работы:**

- Поиск и реализация подходов к использованию промышленно значимых газовых смесей на основе СО в реакциях восстановительного присоединения для эффективного создания связей С-С и С-N.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- Исследовать возможности селективного алкилирования аминов в присутствии синтез-газа различными классами кислород-содержащих электрофилов.
- Разработать протокол восстановительного С-С сочетания с использованием конвертерного газа в качестве восстановителя.
- Применить разработанные протоколы для синтеза прекурсоров ценных продуктов.

Научная новизна работы. Разработан метод использования синтез-газа в реакции восстановительного аминирования, в котором сохраняются функциональные фрагменты, недоступные в предложенных ранее методиках. Найденные условия позволяют с высокой эффективностью синтезировать целевые амины с применением простого предкатализатора. Впервые предложен метод алкилирования анилинов тетрагидрофураном с использованием синтез-газа в качестве восстановителя. Разработанный протокол открывает возможность проведения селективного алкилирования с применением доступного предкатализатора на основе кобальта. Впервые показан метод применения конвертерного газа в качестве восстановителя в реакции восстановительной альдольной конденсации.

Теоретическая значимость обусловлена применением простых эфиров в качестве алкилирующих агентов на примере тетрагидрофурана, 2-метил-тетрагидрофурана и метил-*трет*-бутилового эфира с использованием простых катализаторов на основе кобальта и синтез-газа в качестве восстановителя. На основе результатов проведенных контрольных экспериментов был предложен механизм процесса.

Была показана возможность использования конвертерного газа в качестве восстановителя в реакции восстановительной альдольной конденсации. В

настоящей работе при проведении систематического скрининга параметров было обнаружено, что реакция не протекает при относительно высоких температурах (100-120°C). Дальнейшее повышение температуры неожиданно привело к росту селективности системы – без модификации катализатора путем введения дополнительных лигандов. Таким образом, применение контринтуитивного подхода – повышение температуры вместо усложнения структуры катализатора – позволило добиться высокой селективности реакции в жестких условиях на простом катализаторе и получить широкий ряд субстратов, включая активные компоненты лекарственных препаратов. Приведенный пример наглядно показывает, что для эффективного синтеза целевого соединения порой достаточно применить более жесткий температурный режим, не прибегая к разработке альтернативных протоколов с дополнительными стадиями синтеза сложных комплексных соединений.

Практическая значимость продемонстрирована синтезом широкого круга субстратов, полученных методом восстановительного аминирования с применением синтез-газа в наиболее мягких условиях. Реакция оптимизирована с использованием простой соли металла в качестве предкатализатора. Был получен ряд продуктов, обладающих фунгицидными свойствами, причем для некоторых из них активность превышала показатели стандартного фунгицида триадимефона.

Алкилирование анилинов производными тетрагидрофурана представляет собой альтернативный подход к синтезу вторичных и третичных аминов. В отличие от широко распространенного протокола с использованием алкилгалогенидов, предложенный метод характеризуется более высокой атомной экономичностью и экологичностью. Условия реакции с применением доступных солей кобальта были оптимизированы для селективного получения как моно-, так и дибутиланилинов. В рамках исследования субстратной специфичности был синтезирован прекурсор для синтеза лекарственных субстанций – местных анестетиков (тетракаин, бензонатат). Разработанный протокол отличается высокой доступностью каталитической системы, реагентов и восстановителя.

Применение конвертерного газа в реакции восстановительной альдольной конденсации развивает возможности использования промышленных газовых смесей в тонком органическом синтезе для получения ценных продуктов, в том числе, лекарственных субстанций.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология каждого экспериментального раздела диссертационного исследования включает несколько последовательных этапов. На первом этапе проводили анализ литературных данных, обосновывающий актуальность планируемого исследования. Далее осуществляли оптимизацию соответствующей реакции, после чего в установленных оптимальных условиях изучали субстратную специфичность разработанного метода.

Особое внимание уделяли доступности применяемых каталитических систем: в качестве катализаторов использовали простые коммерчески доступные соли металлов, в качестве восстановителей – газовые смеси, широко применяемые в промышленности, в качестве реагентов предлагали соединения, доступные в лабораторных или промышленных условиях.

В рамках исследования восстановительного аминирования с применением синтез-газа была дополнительно изучена фунгицидная активность полученных соединений.

В ходе оптимизации реакции восстановительной альдольной конденсации с применением конвертерного газа особый акцент был сделан на контроле селективности при переходе к более жестким условиям реакции, а также на исследовании того, что введение широко используемых стабилизирующих добавок в каталитическую систему не является необходимой и обязательно успешной стратегией.

Реакции с использованием газообразных реагентов проводили в стальных и титановых автоклавах. Анализ состава реакционных смесей осуществляли с использованием ЯМР спектроскопии ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, газовой хроматографии с масс спектрометрическим и пламенно-ионизационным детекторами. В ходе анализа контрольных экспериментов был использован спектральный метод нарушенного

полного внутреннего отражения (НПВО). Для очистки продуктов применяли препаративную жидкостную и тонкослойную хроматографии. Структура соединений была подтверждена комплексом методов ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту:

- Метод восстановительного аминирования с применением синтез-газа и простого катализатора в мягких условиях и на простом катализаторе, позволяющий избежать термической деструкции функциональных фрагментов.
- Использование тетрагидрофурана как алкилирующего агента в реакции N-функционализации анилинов в атмосфере синтез-газа.
- Демонстрация эффективности реакции восстановительной альдольной конденсации в условиях применения конвертерного газа в простой каталитической системе в повышенном температурном режиме.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, включая анализ литературных данных, планирование и проведение экспериментальной работы, интерпретацию полученных результатов, а также подготовку и оформление результатов к публикации.

Достоверность результатов обеспечивали проведением каждой реакции не менее чем в двух повторностях с включением реперного эксперимента в каждую серию. Анализ полученных данных осуществляли комплексом физико-химических методов (ЯМР, ГХ-МС, ГХ-ПИД) с последующей оценкой сходимости результатов между методами. Строение выделенных соединений подтверждено совокупностью физико-химических методов (ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F ; ГХ-МС; ГХ-ПИД; ИК) путем сравнения с литературными данными. Для ранее неописанных соединений зарегистрированы масс-спектры высокого разрешения (МСВР).

Апробация работы. Результаты работы были представлены на Всероссийской конференции с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, 2024), на IX

Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2026).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 5 публикациях: 3 – в рекомендуемых ВАК научных журналах, 2 – в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемой литературы (303 наименования) и список научных публикаций автора (5 наименований), содержит 35 рисунков, 103 схемы и 54 таблицы.

3. Литературный обзор

Атом азота является важным строительным блоком, обеспечивающим существование жизни. Имеются в виду не только белки, на которых построена жизнь, но и фармацевтические препараты, созданные для ее поддержания. Обеспечение высокого качества жизни неразрывно связано с доступностью и эффективностью лекарственных средств. Ежегодно управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) утверждает от 22 до 42 низкомолекулярных соединений, причем более 80% из которых содержат по крайней мере один атом азота. Несмотря на высокие темпы разработки новых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), методы их синтеза зачастую не успевают достичь высокой эффективности.[1, 2] Это обусловлено, прежде всего, необходимостью за короткий срок оптимизировать масштабирование производства, что позволит быстрее занять нишу на рынке фармацевтических препаратов.[3] Однако возникает вопрос о возможности поиска наиболее эффективных синтетических стратегий, которые позволят сделать получение лекарственных препаратов атом-экономичным и экологичным.[4]

В этом контексте, подходящим методом для создания C-N-связей можно считать реакцию восстановительного аминирования.[5] Благодаря широкой вариативности получаемых продуктов и возможности достижения высоких выходов с использованием доступных реагентов (кетонов, альдегидов и аминов), эта реакция занимает ключевое место в производстве фармацевтических препаратов.[6, 7, 8] Ранее, в 2019 году, наша лаборатория опубликовала обзор по синтезу фармацевтических соединений с использованием этой реакции.[9] В последнее время акцент в разработке синтетических подходов все больше смещается в сторону экологичных методов, что побудило нас обновить обзор литературы по использованию восстановительного аминирования в синтезе фармацевтических препаратов.

Описание каталитических методов проведения восстановительного аминирования с использованием молекулярного водорода в качестве восстановителя (формально, наиболее атом-экономичный вариант реакции) было

опубликовано в обзоре Т. Иррганга (T. Irrgang) и Р. Кемпе (R. Kempe).[5] Обзор посвящен существующим каталитическим системам, в которых используются металлокомплексные катализаторы на основе переходных металлов. Обзор, опубликованный М. Беллером (M. Beller) и Р.В. Ягадишем (R.V. Jagadeesh), был сосредоточен на системах, использующих молекулярный водород в реакции восстановительного аминирования.[10] В литературе также описывается асимметрический вариант реакции восстановительного аминирования с использованием катализаторов переходных металлов[11, 12] и биокатализа,[13, 14, 15] но эти работы не были сосредоточены на эффективности синтетических протоколов в отношении фармацевтических препаратов.

Обычно под «эффективным синтезом» подразумевается получение целевого продукта с высоким выходом за минимальное количество стадий и с минимальным количеством побочных продуктов. Существует множество подходов к количественной оценке эффективности, учитывающих различные аспекты.[16, 17] В этом обзоре коэффициент эффективности реакционной массы (RME)[18] был выбран для оценки методов синтеза лекарственных средств с использованием реакции восстановительного аминирования. Этот параметр учитывает возможность повторного использования реагентов, отражает атомную экономичность процесса и, как описано в литературе, представляет собой наиболее эффективный показатель экологичности процесса.[17] Расчет проводился согласно следующему соотношению:

$$RME (\%) = \frac{\text{Масса продукта}}{\text{Суммарная масса исходных реагентов}} \cdot 100\%.$$

В этом обзоре были рассмотрены как запатентованные методы, используемые в производстве лекарств, так и методы тонкого органического синтеза, демонстрирующие применение новых протоколов в синтезе ценных субстратов. При сравнении методов, представленных как в промышленном, так и в лабораторном масштабе, был применен единый метод расчета эффективности. В частности, используемые растворители не учитывались при расчете коэффициента RME, поскольку оптимизация объема растворителя редко проводится в лабораторных условиях, при масштабированном производстве возможно

повторное использование растворителя. Коэффициент RME будет служить ключевым фактором для выбора оптимального метода в рамках данного обзора. Кроме того, реагенты, для которых авторы продемонстрировали возможность повторного использования, также были исключены из расчета коэффициента RME.

Цель данного обзора также состоит в том, чтобы объективно оценить новые данные об использовании реакции восстановительного аминирования в синтезе наиболее популярных и коммерчески успешных фармацевтических субстанций, как это было сделано в ранее опубликованной работе.[9]

3.1. Препараты, воздействующие на центральную нервную систему

3.1.1. Бупивакаин

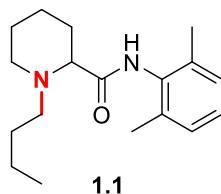


Рисунок 2 – Бупивакаин

Бупивакаин (Bupivacaine), широко используемый амидный местный анестетик, обеспечивает облегчение боли за счет блокирования генерации и проведения нервных импульсов. Благодаря своему пролонгированному действию, он часто применяется в стоматологических инъекциях.[19] Кроме того, его часто вводят непосредственно в область операционной раны для послеоперационной анестезии, эффект от которой может сохраняться до 20 часов.[20] Использование реакции восстановительного аминирования для синтеза бупивакаина представлено в литературе введением бутильного фрагмента.

Использование гетерогенных катализаторов особенно привлекательно для промышленного применения благодаря возможности их повторного использования. В работе группы М. Беллера[21] был разработан протокол восстановительного аминирования на основе гетерогенного одноатомного железного катализатора, успешно примененный для синтеза ряда лекарственных препаратов, в том числе бупивакаина (Схема 1). В данной системе в качестве восстановителя использовался молекулярный водород, что приводило к образованию воды в качестве единственного побочного продукта. Несмотря на

относительно высокую эффективность реакции (RME 56%), загрузка катализатора составила 17 мольн.%, что является недостатком: такая высокая загрузка металла на конечной стадии синтеза АФИ требует дополнительной стадии очистки для соответствия требованиям к остаточному содержанию металлов в готовом препарате. Авторы продемонстрировали высокую стабильность разработанного катализатора: он сохраняет каталитическую активность в течение не менее 7 циклов повторного использования в реакции восстановительного аминирования при синтезе этил 2-анилино-2-фенилацетата.

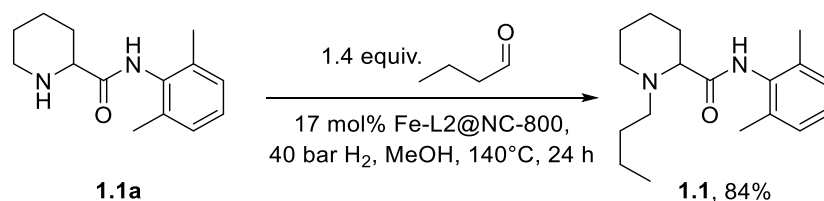


Схема 1 – Синтез бупивакаина по методике М. Беллера и соавторов[21]

В патенте[22] описан синтез бупивакаина с использованием NaBH_3CN в качестве восстановителя. Этот протокол позволяет проводить реакцию в мягких условиях (при комнатной температуре), была показана возможность масштабирования реакции с выходом левобупивакаина гидрохлорида 12.7 г (86%) (Схема 2). В данном случае дополнительно использовались дегидратирующие агенты, избыток восстановителя, что значительно снизило атомную экономичность метода по сравнению с описанным случаем использования молекулярного водорода в качестве восстановителя. Это выразилось в снижении фактора RME с 56% до 31%.

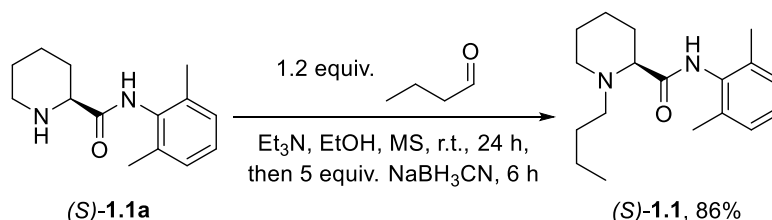


Схема 2 – Синтез бупивакаина по методике П. Яна (P. Yang) и соавторов[22]

На стадии восстановительного аминирования в синтезе бупивакаина предпочтительно применять регенерируемый гетерогенный катализатор, что позволяет повысить эффективность процесса. Сравнение ранних работ, рассмотренных в обзоре,[9] с современными протоколами показывает, что

последние демонстрируют более рациональный подход к использованию альдегида: его избыток составляет 1.2-1.4 эквивалента против 8 [23] в более ранних методиках. Эффективность гетерогенного катализа в новых работах также возросла: значение показателя RME для лучших из описанных методик увеличилось с 32% [23] до 56%. [21] Стоит отметить, что группа Б. Гутманна (B. Gutmann) и О. Каппе (O. Karpe) [23] оптимизировала технику проточного синтеза, что является преимуществом при планировании масштабирования производства бупивакаина.

3.1.2. Бупренорфин

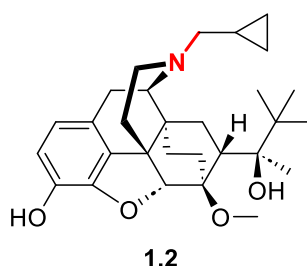


Рисунок 3 – Бупренорфин

Бупренорфин, анальгетик центрального действия, был впервые синтезирован в 1966 году. [24] Он обладает обезболивающим действием при широком спектре состояний, включая ноцицептивную, скелетно-мышечную, нейропатическую и онкологическую боль. [25]

Синтез бупренорфина, включающий стадию восстановительного аминирования, был предложен в патенте, разработанном компанией River Stone Biotech. [26] Циклопропанкарбальдегид использовали в качестве алкилирующего агента в присутствии 3.6 мольн.% катализатора (димер дихлор(п-цимол)рутения(II)) (Схема 3). В методике используются избыточные количества триэтиламина и муравьиной кислоты (7 и 14 эквивалентов соответственно), что значительно снижает атом-экономичность метода. Целевой продукт был выделен с выходом 160 мг (78%), фактор эффективности RME составил 18%.

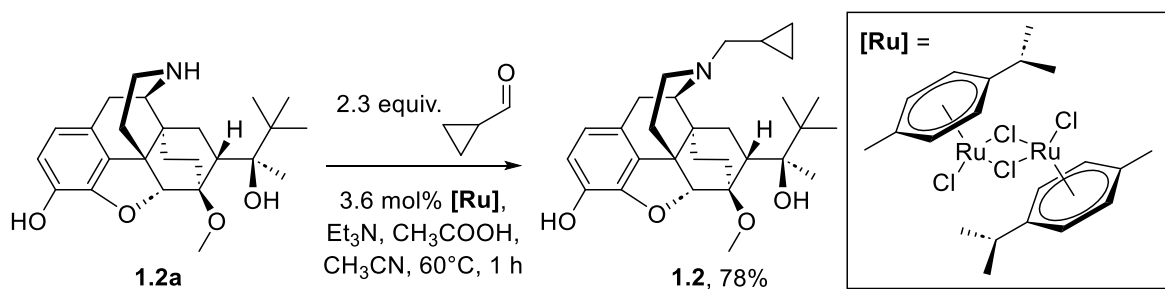


Схема 3 – Синтез бупренорфина по реакции Ru-катализируемого восстановительного аминирования[26]

Несмотря на более высокий выход продукта при использовании доступного гомогенного рутениевого катализатора (78%), способ, представленный в патенте, разработанным в Johnson Matthey[27] (RME 59%), является более эффективным. Это связано с использованием меньшего количества алкилирующего агента, применением молекулярного водорода в качестве восстановителя и доступного катализатора Pt/C. Выход целевого продукта составил 64%.

3.1.3. Буспирон

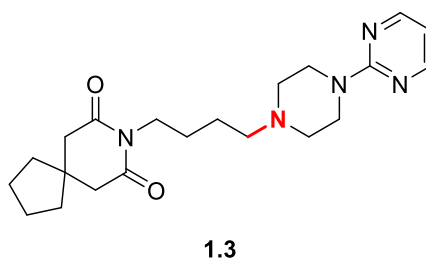


Рисунок 4 – Буспирон

Буспирон представляет собой транквилизатор, относится к классу азаспиродекандионов и действует как агонист серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} . В отличие от многих анксиолитиков, буспирон не обладает противосудорожными, седативными, снотворными и миорелаксирующими свойствами. Буспирон применяется для лечения тревожных расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство.[28] Изучается потенциальная польза комбинации буспилона с мелатонином для терапии депрессии за счет стимуляции нейрогенеза.[29]

Схема синтеза буспилона, включающая стадию восстановительного аминирования, была предложена Т. Скридstrupом (Т. Skrydstrup) и соавторами.[30] В этой работе представлен метод гидроформилирования алкенов в

мягких условиях с генерацией синтез-газа непосредственно в реакционной смеси (Схема 4). Было показано, что данный метод подходит для получения целевых альдегидов с карбонильной группой, меченой углеродом-13. Полученный набор альдегидов подвергали дальнейшей функционализации в условиях реакции восстановительного аминирования для получения фармацевтических субстанций, в частности, буспилона. Восстановителем служил избыток (2.2 эквивалента) NaBH_3CN ; применение таких классических условий позволило получить целевой продукт с выходом 80% (94 мг) и наибольшим значением RME 56%.

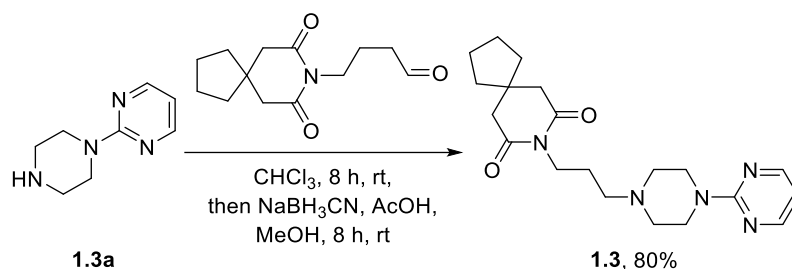


Схема 4 – Синтез буспилона, представленный в работе Т. Скридструпа[30]

3.1.4. Десвенлафаксин

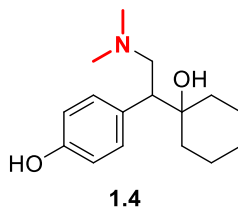


Рисунок 5 – Десвенлафаксин

Десвенлафаксин одобрен для лечения большого депрессивного расстройства. Клинически его применяют в виде сукцинатной соли рацемической смеси.[31]

В литературе стадия метилирования амина для получения целевого десвенлафаксина в основном представлена методом Эшвайлера-Кларка. В патенте 2021 года предложен масштабированный метод получения 1 кг десвенлафаксина.[32] В данной работе в качестве восстановительного агента указан всего 1 мл муравьиной кислоты, которую смешали с избытком уксусной кислоты (5 л). Учитывая высокий выход продукта (87.4 %), вероятно, в патенте допущена ошибка. Расчет эффективности реакционной массы показал, что эффективность реакции (RME) составляет 48 %.

Ш. Янг и Ю. Хэ (S. Yang and Y. He)[33] в 2022 году опубликовали методику, в которой использовали 37% водный раствор формальдегида и 85% раствор муравьиной кислоты для проведения реакции Эшвайлера-Кларка. Авторы указали изопропанол в качестве растворителя, отметив, что использование более полярных растворителей, таких как метанол и вода, приводит к образованию большего количества побочных продуктов. Выход целевого продукта составил 88% (146.5 г) с фактором эффективности RME 31%.

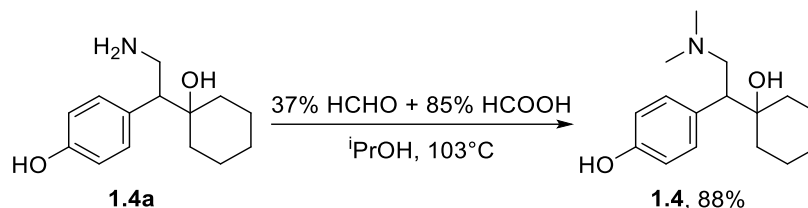


Схема 5 – Синтез десвенлафаксина по реакции Эшвайлера-Кларка[33]

Та же группа авторов опубликовала патент[34] в 2022 году, где загрузка исходного амина, выход конечного продукта совпадали с данными из статьи, рассмотренной выше (88%, 146.5 г десвенлафаксина). Однако методика, описанная в патенте, указывает на меньшее количество используемых растворов формальдегида и муравьиной кислоты, при этом после проведения независимого расчета оказывается, что формальдегид находится в дефиците по отношению к исходному амину ($n(2.4a):n(\text{HCHO}) = 1.34:1$). Если бы выход конечного продукта в этих условиях остался неизменным (что маловероятно), эффективность реакции возрастает до значения RME 57%.

Результаты, сопоставимые по эффективности, были представлены в более ранних исследованиях,[9] включая пример с оптимизацией для получения 20 кг целевого соединения.[35] В качестве восстановителей в описанных ранее работах использовались молекулярный водород и триацетоксиборгидрид натрия. Несмотря на потенциально высокое значение фактора RME в случае использования муравьиной кислоты,[34] описанные ранее методы представляются более предпочтительными из-за более объективного представления данных в опубликованных материалах.

3.1.5. Донепезил

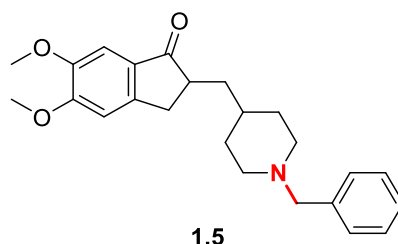


Рисунок 6 – Донепезил

Донепезил является ингибитором ацетилхолинэстеразы и применяется для симптоматического лечения деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера.[36] Механизм его действия основан на обратимом ингибировании фермента ацетилхолинэстеразы, что приводит к повышению уровня ацетилхолина в синапсах головного мозга. Это способствует улучшению когнитивных функций и уменьшению поведенческих симптомов болезни Альцгеймера, включая апатию, агрессию, спутанность сознания и психотические проявления.[37]

В рассмотренной ранее работе по использованию гетерогенного катализатора на основе железа для восстановительного аминирования[21] была продемонстрирована возможность синтеза донепезила (Схема 6). Выход целевого соединения составил 73% с высоким показателем эффективности реакционной массы (RME) 61%. Однако высокая загрузка катализатора (17 мольн.%) может создавать проблемы при масштабировании данного метода.

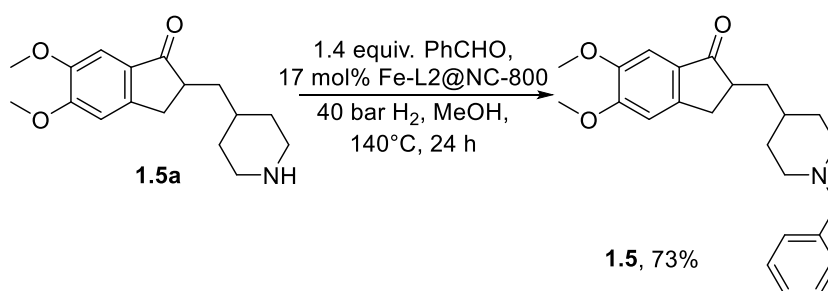


Схема 6 – Стадия восстановительного аминирования для синтеза донепезила с использованием гетерогенного катализатора на основе железа[21]

Разработка протокола проточного синтеза фармацевтических веществ представляет большой интерес, поскольку позволяет сократить дополнительные стадии выделения и очистки промежуточных продуктов. Х. Иситани и С. Кобаяси (H. Ishitani and S. Kobayashi)[38] предложили метод синтеза донепезила, объединив четыре стадии в одну синтетическую цепочку (Схема 7). Исходными соединениями

являются коммерчески доступные 5,6-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-он, бензальдегид и изоникотинальдегид. Через 24 часа после выхода на стационарный режим целевой продукт был получен с выходом 6.1 г (76%) без необходимости проведения стадии очистки, показатель эффективности реакции (RME) для полного проточного синтеза из указанных исходных реагентов составил 27%.

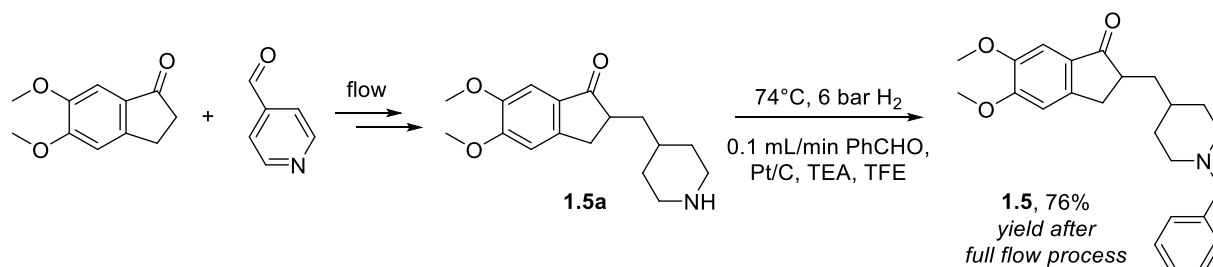


Схема 7 – Проточный синтез донепезила[38]

На данный момент наиболее эффективным подходом к получению донепезила является применение протоколов проточного синтеза. В работе для синтеза интермедиата **1.5b** стадия восстановительного аминирования показала самое высокое значение фактора эффективности RME (69%).[39] Однако в данной работе не была указана дальнейшая синтетическая модификация интермедиата методом проточного синтеза до конечного целевого лекарственного соединения, поэтому более предпочтительной можно считать работу Х. Иситани и С. Кобаяси.[38]

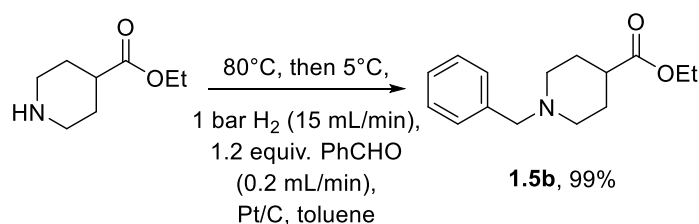


Схема 8 – Стадия проточного восстановительного аминирования для получения интермедиата при синтезе донепезила[39]

3.1.6. Галантамин

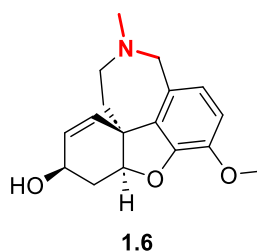


Рисунок 7. Галантамин.

Галантамин является одним из пяти симптоматических препаратов, одобренных FDA, для лечения болезни Альцгеймера. Он относится к классу ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Предотвращая расщепление ацетилхолина и повышая его уровень в головном мозге, галантамин может облегчать симптомы и замедлять их прогрессирование.[40] В клинической практике используется природный энантиомер (-)-галантамин.[41] Рацемическая смесь ($\pm$)-галантамина не применяется в лекарственных препаратах, поскольку энантиомер (+)-галантамина обладает значительно более низкой ингибирующей активностью в отношении ацетилхолинэстеразы. [42]

В литературе создание связи C-N осуществляется по двум направлениям – взаимодействием N-нуклеофила с производным бензальдегида или с использованием реакции метилирования вторичного амина.

Группа Ш. Чандрасекхара (S. Chandrasekhar)[43] опубликовала полный синтез галантамина из гамма-аминомасляной кислоты (Схема 9). Сначала было проведено восстановительное дезоксигенирование субстрата **1.6a**, затем метилирование избытком формальдегида и муравьиной кислоты; последующее окисление спирта привело к соединению **1.6b** с суммарным выходом 65% за три стадии. Расчет фактора RME, проведенный только для стадии с применением метода Эшвайлера-Кларка, составил 5%.

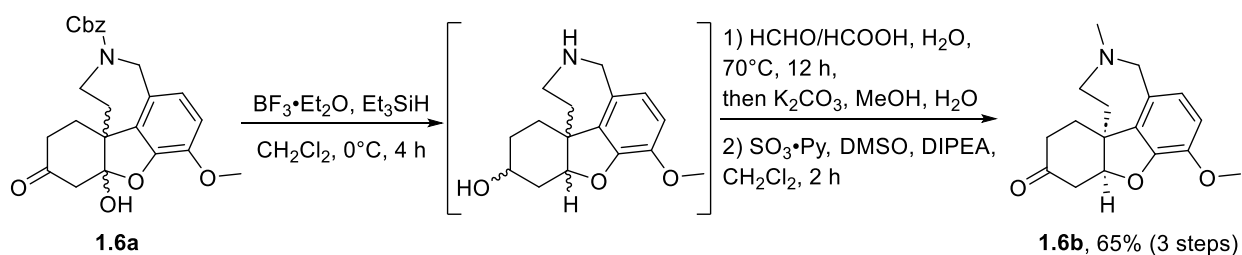


Схема 9 – Трехстадийное получение интермедиата для синтеза галантамина с применением реакции Эшвайлера-Кларка[43]

В литературе представлен one-pot метод синтеза галантамина, включающий две стадии восстановительного аминирования: первую – для формирования циклического вторичного амина, и вторую – для его последующего метилирования.[44] На первом этапе проводилось снятие карбаматной защиты с интермедиата **1.6c**, после чего внутримолекулярное взаимодействие первичного

амин с карбонильной группой приводило к образованию циклического имина (Схема 10a). Восстановление проводили с использованием избытка NaBH_3CN (5.3 эквивалента), а последующее метилирование вторичного амина осуществляли за счет добавления формальдегида в присутствии того же восстановителя в реакционной смеси. Выход продукта составил 13 мг (53%) при показателе эффективности RME 0.4%. Низкое значение коэффициента эффективности обусловлено, главным образом, использованием большого избытка раствора формальдегида. Авторы также опубликовали патент[45] с описанием реакции метилирования в аналогичных условиях, для которой также характерна низкая эффективность.

В той же статье авторы описали метод получения вторичного амина (Схема 10b), который позволяет выделить интермедиат для дальнейшего синтеза N-функционализированных производных. В этом случае продукт был выделен с выходом 13 мг (56%), а RME составил уже 22%. В связи с этим представляет интерес рассмотрение альтернативных подходов к введению метильной группы для повышения общей эффективности процедуры синтеза галантамина.

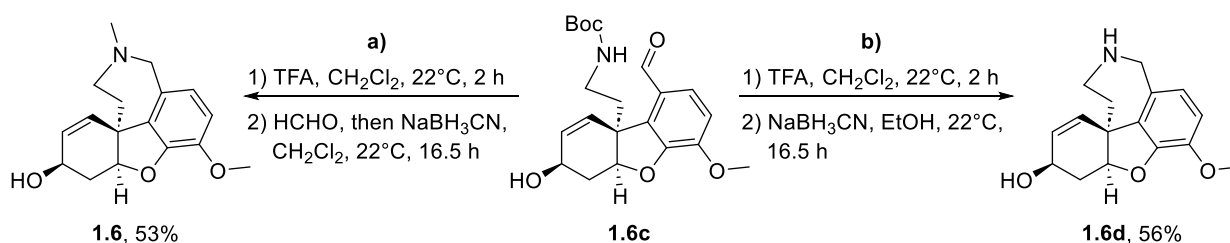


Схема 10 – One-pot синтез галантамина (a), проведение восстановительного аминирования для создания циклического амина (b)[44]

В работе, посвященной применению электрохимического синтеза спиродиеноновых алкалоидов,[46] интермедиат **1.6e** для синтеза галантамина был получен реакцией восстановительного аминирования между тирамином и производными метилгаллата (Схема 11). Восстановителем служил боргидрид натрия, целевое соединение **1.6e** может быть получено с высоким выходом (11.8 г, 91%) и высокой эффективностью реакции (RME составляет 81%).

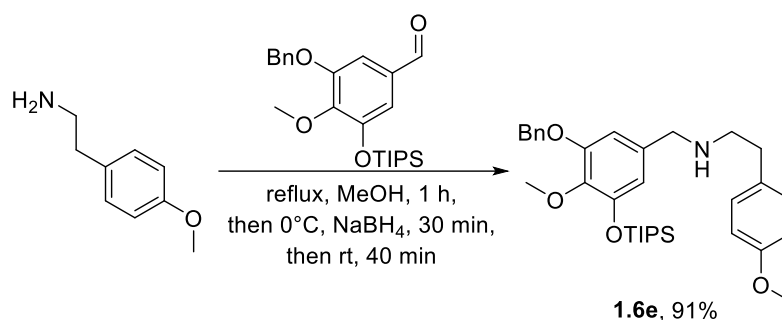


Схема 11 – Получение интермедиата для синтеза галантамина[46]

Группа Т. Вирта (T. Wirth) продемонстрировала аналогичный синтез интермедиата **1.6f** для дальнейшего получения галантамина.[47] Синтез проводили взаимодействием тирамина с производным ванилина (Схема 12) в присутствии молекулярных сит 4Å с последующим восстановлением имида боргидридом натрия. Выход реакции составил 80% с высоким значением RME 70%. Можно сказать, что более высокие значения фактора RME характерны для ранних стадий синтеза целевого субстрата.

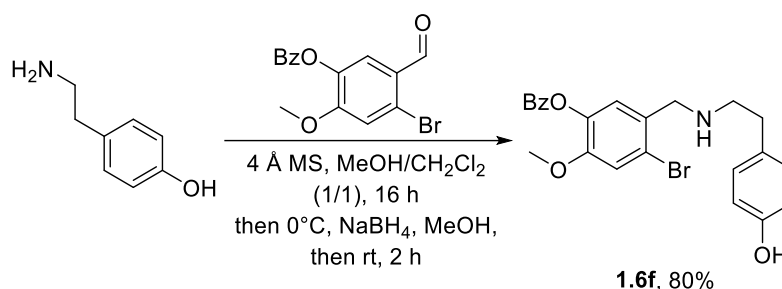


Схема 12 – Получение интермедиата для синтеза галантамина[47]

В статье, посвященной синтезу производных амариллисовых (amaryllidaceae) алкалоидов,[48] стадия восстановительного аминирования была использована для эффективной генерации азепанового фрагмента в ходе полного синтеза галантамина (Схема 13). Стоит отметить, что полный синтез галантамина был осуществлен в 6 стадий без использования защитных групп. Замыкание цикла провели путем взаимодействия карбонильной и сложноэфирной групп с метиламином, основным продуктом был интермедиат **1.6g** (диастереомерное соотношение 6:1), подходящий для дальнейшего синтеза биологически активной формы (-)-галантамина. Выход целевого продукта составил 74% при факторе эффективности RME 24%. Снижение фактора эффективности по сравнению с

методами, в которых использовался боргидрид натрия, обусловлено использованием десятикратного избытка метиламина.

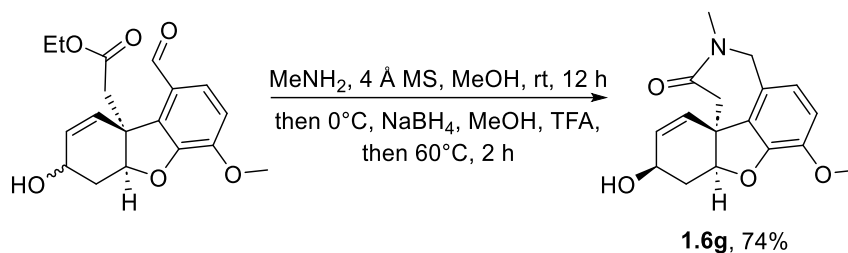


Схема 13 – Получение циклического амида с использованием реакции восстановительного аминирования[48]

Проведение реакции восстановительного аминирования на ранней стадии синтеза галантамина для получения вторичного амина (производное **1.6e**), позволяет достичь наиболее высоких значений фактора эффективности (RME), составляющие 70-84%.[9, 46, 47, 49] Наиболее рациональный вариант использования стадии восстановительного аминирования для построения азапанового кольца был представлен в работе группы А.Бисаи (A.Bisai),[48] которой удалось оптимизировать реакцию до показателя RME 24%.

3.1.7. Галоперидол

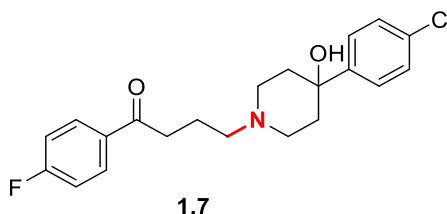


Рисунок 8 – Галоперидол

Галоперидол является нейролептиком первого поколения. Основными областями его применения являются лечение шизофрении и других психотических расстройств, а также контроль тиков и вокализаций при синдроме Туретта.[50] Этот препарат демонстрирует наименьшее количество побочных эффектов в своем классе. Галоперидол входит в десятку наиболее часто назначаемых нейролептиков в США, однако в последнее время наблюдается снижение частоты его назначений.[51]

Синтез галоперидола осуществляется с использованием реакции восстановительного аминирования, причем условия и реагенты, описанные в работах для этой реакции, схожи между собой и обладают сравнимой

эффективностью. Основную ценность представляют новые подходы к синтезу целевого альдегида.

Так, Ч. Сунь (Z. Sun) и соавторы[52] разработали метод активации связи C-C посредством медь-катализируемого фоторедокс-декарбоксилирующего окисления (Схема 14). Полученный альдегид **1.7a** вступал в реакцию с производным пиперидина с использованием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в качестве восстановителя. Выход целевого амина составил 80% при эффективности RME 36%.

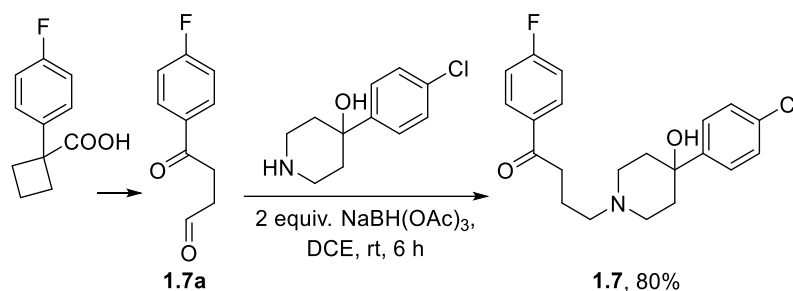


Схема 14 – Стадия восстановительного аминирования для синтеза галоперидола[52]

Группа Ц. Чжао и Л. Фу (Q. Zhao, L. Fu)[53] получила целевой альдегид **2.7a** путем фотокаталитического α -моноалкилирования ацетальдегида α -бром-4-фторацетофеноном. Для синтеза галоперидола авторы провели восстановительное аминирование с использованием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ – аналогично описанному выше подходу. В данном случае авторы добавили 1 эквивалент уксусной кислоты, что привело к снижению фактора эффективности до 29%. Выход целевого продукта составил 69%.

Синтез галоперидола с использованием реакции восстановительного аминирования может быть осложнен необходимостью получения альдегида **1.7a**. [9] Более эффективный подход с показателем эффективности (RME) 46% был представлен в статье, опубликованной Р. Грее (R. Grée) и соавторами,[54] в которой в качестве восстановителя использовался 1 эквивалент NaBH_3CN .

3.1.8. Ривастигмин

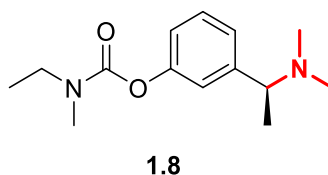


Рисунок 9 – Ривастигмин

Ривастигмин – лекарственное средство, широко применяемое для лечения деменции альцгеймеровского и паркинсонического типа, было разработано в 1985 году.[55] Ривастигмин является медленно обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Биологически активная форма соответствует (S)-ривастигмину.

Для формирования связей C-N при синтезе ривастигмина существует несколько подходов. Первый предполагает метилирование уже сформированного асимметрического центра и представлен в литературе в двух вариантах: по методу Эшвайлера-Кларка и в условиях классического восстановительного аминирования. Второй подход основан на синтезе целевых производных фенилэтиламина с применением асимметрического восстановительного аминирования.

Метод прямого асимметрического восстановительного аминирования для синтеза ривастигмина был предложен группой М. Чан (M. Chang).[56] Авторы разработали протокол синтеза третичных аминов с введением хирального центра. Использование катализатора на основе иридия позволяет проводить реакцию в мягких условиях, где молекулярный водород выступает в качестве восстановителя (Схема 15). Выход конечного соединения составил 92% за 2 стадии, а фактор RME стадии восстановительного аминирования составил 19%. Основной вклад в снижение эффективности процесса внесло использование избытка кислоты Льюиса.

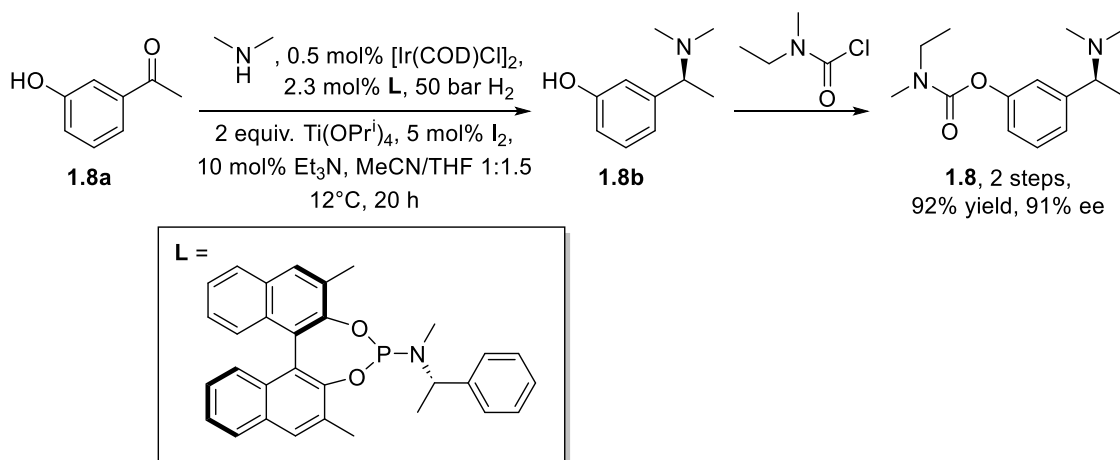


Схема 15 – Синтез ривастигмина с использованием асимметрического варианта восстановительного аминирования[56]

Еще один метод иридий-катализируемого прямого асимметрического восстановительного аминирования был предложен группой Ю. Лю и Ц. Чжана (Y. Liu and J. Zhang).[57] Однако в этой более поздней работе переход от вышеописанного фосфорамидитного лиганда к производным сульфинамидфосфиновых лигандов (XuPhos) не привел к значительному повышению эффективности синтеза ривастигмина. Несмотря на то, что фактор RME увеличился до 22%, в отличие от работы группы М. Чан,[56] общий выход продукта **1.8** за 2 стадии снизился до 85%, а энантиоселективность упала до 90% ее.

В работе группы М. Чан (M. Chang)[58] продемонстрированы два подхода к синтезу рацемической смеси ривастигмина. Так, для получения целевого соединения **1.8** авторы показали вариативность оптимизированного протокола как для метилирования субстрата с использованием параформальдегида (Схема 16a), так и для реакции соответствующего кетона с диметиламином (Схема 16b). Этот метод прямого восстановительного аминирования не требует применения кислоты Льюиса и активирующей добавки, что повышает эффективность процесса. Для формирования каталитической частицы использовался простой и доступный лиганд – трифенилфосфин, а каталитическая система показала эффективность в присутствии кислорода и влаги. Выход соединения **1.8** в случае реакции метилирования составил 96% (RME 57%), в случае реакции карбонильного соединения с диметиламином – 87% (RME 51%).

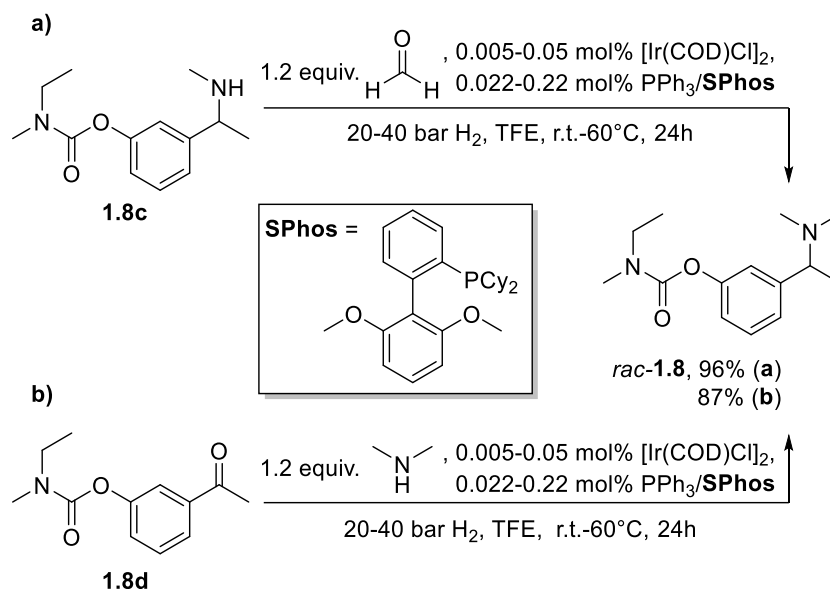


Схема 16 – Синтез рацемического ривастигмина по реакции метилирования (a) и по реакции восстановительного аминирования интермедиата **1.8d** с диметиламином (b)[58]

Возможность использования промышленных газовых смесей – отходов производства – в качестве восстановителей для синтеза лекарственных средств была продемонстрирована группой исследователей под руководством Р.В. Ягадиша (R.V. Jagadeesh), М. Беллера (M. Beller) и Д. Чусова (D. Chusov).[59] Так, конвертерный газ (смесь, состоящая из $\text{CO}/\text{CO}_2/\text{N}_2$ в соотношении 3/1/1) может быть использован для проведения стадии восстановительного аминирования с получением рацемического продукта **1.8b** (Схема 17). В качестве катализатора применялся коммерчески доступный ацетат родия. Выход продукта составил 71%, а фактор эффективности RME – 31%.

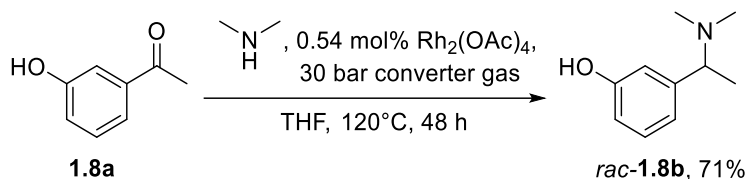


Схема 17 – Реакция восстановительного аминирования с использованием конвертерного газа с получением интермедиата **1.8b** для синтеза ривастигмина[59]

Группой С. Кунду (S. Kundu) был предложен метод тандемного восстановительного аминирования в сочетании с реакцией заимствования водорода, в котором формиат аммония выступал источником атома азота (N1), а метанол – источником углерода (C1).[60] На стадии восстановления имина гидридная частица генерируется двумя путями: из формиата, присутствующего в

реакционной смеси, и из метанола (Схема 18). В качестве катализатора применяется иридиевый комплекс с лигандом на основе аминохинолинсульфонамида. Выход рацемического интермедиата **1.8f** составил 78% при факторе эффективности RME 37%.

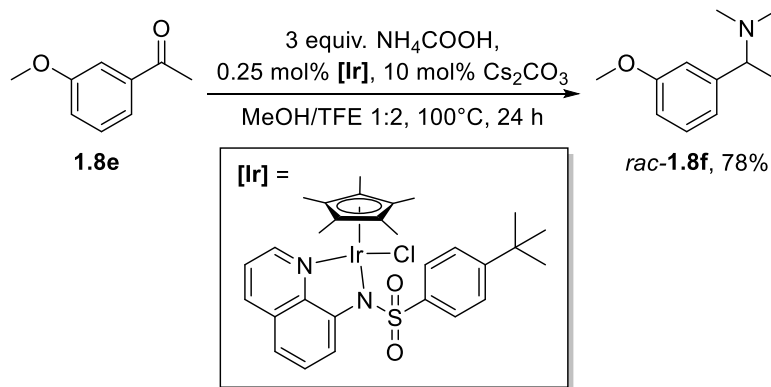


Схема 18 – Реакция тандемного аминирования-метилирования для получения интермедиата **1.8f** при синтезе ривастигмина[60]

Для оценки эффективности синтетических подходов к получению энантиомерно чистых соединений целесообразно систематизировать существующие методы по трем основным стратегиям: асимметрический синтез с применением хирального катализатора для введения хиральности на стадии восстановительного присоединения, диастереоселективный синтез с использованием хиральных органических реагентов и рацемический синтез с последующим разделением рацемата.

Для синтеза ривастигмина использование асимметрического варианта реакции восстановительного аминирования связано с относительно низкими значениями RME (4-22%),[56, 57, 61, 62, 63] что обусловлено использованием в методах добавок (например, кислот Льюиса для более эффективного образования имина), больших избытков восстановителя или исходного реагента. Исключением является работа группы М. Чан (M. Chang) с коэффициентом эффективности RME 57%, [64] однако в этой работе в качестве источника аминогруппы использовали бензгидриламин, после чего требовалась дополнительная стадия гидрогенолиза. Преимуществом асимметрического подхода является минимальное количество стадий, используемых для синтеза ривастигмина; однако существующие методы требуют применения сложных каталитических систем (синтез необходимых

катализаторов или лигандов часто является трудоемким процессом) с использованием дополнительных реагентов, что не соответствует концепции атом-экономичного синтеза.

Диастереоселективный подход к синтезу ривастигмина основан на использовании (S)-фенилэтиламина (Схема 19) в качестве реагента для дериватизации и источника аминогруппы.[65, 66, 67, 68] Значения показателя эффективности реакционной массы (RME) для данной стратегии составляют 23-28%. Вместе с тем подход требует введения дополнительной синтетической стадии – удаления вспомогательного хирального фрагмента с последующим высвобождением первичного амина, что снижает его практическую привлекательность.

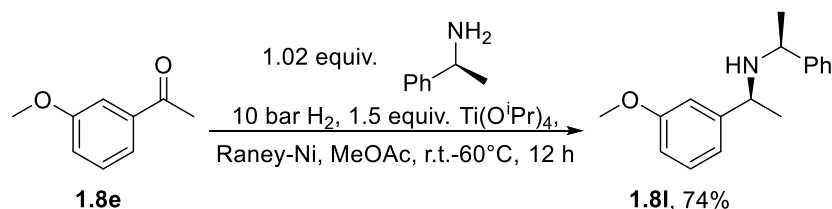


Схема 19 – Диастереоселективный синтез интермедиата **1.8I** в ходе получения ривастигмина[67]

Что касается рацемического синтеза, этот подход представлен в литературе как реакциями восстановительного аминирования соответствующего ацетофенона, так и реакцией метилирования (Схема 20). Применение методики Эшвайлера-Кларка приводит к низким значениям коэффициента эффективности RME (6-9%)[69, 70] из-за использования значительных избытков алкилирующего агента и восстановителя. Более эффективный метод восстановительного аминирования для реакции метилирования был представлен в работе группы М. Чан (M. Chang)[58] в доступной каталитической системе с коэффициентом эффективности RME 57% (Схема 16).

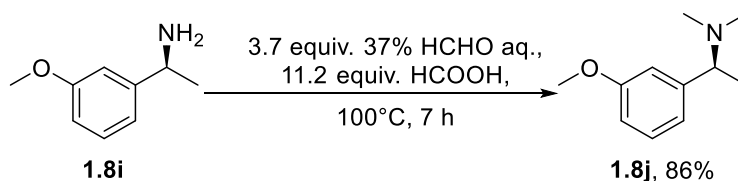


Схема 20 – Применение реакции метилирования в варианте Эшвайлера-Кларка в ходе синтеза ривастигмина[63]

Принципиальным недостатком рацемического синтеза является необходимость проведения дополнительной стадии разделения рацемической смеси, что влечет за собой значительный перерасход исходных реагентов. Методы динамического кинетического разделения энантиомеров применительно к ривастигмину в литературе не описаны. Тем не менее ряд опубликованных работ по рацемическому синтезу ривастигмина демонстрирует, что разделение рацемата может быть осуществлено перекристаллизацией с использованием доступной винной кислоты.[71] Несмотря на относительно низкие значения коэффициента эффективности для суммарного процесса реакции восстановительного аминирования и разделения энантиомеров,[9] этот подход может быть потенциально привлекательным для промышленного производства.

3.1.9. Сертралин

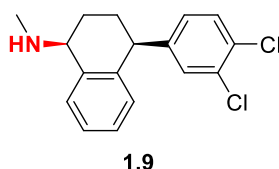


Рисунок 10 – Сертралин

Сертралин – это антидепрессант из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина,[72] применяемый для лечения депрессивного расстройства,[73] панического расстройства,[74] посттравматического стрессового расстройства[75] и социальной фобии.[76] В отличие от некоторых других антидепрессантов, которые доступны в виде рацематов (например, венлафаксин), сертралин представлен на фармацевтическом рынке исключительно в виде энантиомерно чистого *цис*-(S,S)-изомера. Препарат не используется в виде рацемической смеси, поскольку только (S,S)-стереоизомер обладает клинически значимой терапевтической активностью.[77]

Ферментативный синтез сертралина был разработан группой Х. Гонсалеса-Сабина (J. González-Sabín) и П. Берглунда (P. Berglund).[78] Асимметрический синтез был предложен для стадии восстановления кетона с использованием кеторедуктаз (KRED) в качестве катализатора (Схема 21). Оптимальные условия были достигнуты с получением соотношения *цис*-/ *транс*- изомеров 99:1 и с

высоким значением энантиомерного избытка для (S,S)-изомера целевого спирта, хотя и с низким значением конверсии 29%. Далее проводилась стадия окисления энантиомерно чистого спирта до целевого кетона. Авторы показали два эффективных подхода. Ферментативное окисление с использованием лакказы в сочетании с TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил) или AZADO (2-азаадамantan-N-оксил) позволило достичь количественного выхода при комнатной температуре за 16 часов. С другой стороны, использование гипохлорита натрия в качестве окислителя вместе с AZADO в качестве органокатализатора также позволило получить целевой кетон с количественным выходом. Стадия восстановительного аминирования протекает в стандартных условиях с использованием боргидрида натрия для восстановления соответствующего имина. Более того, целевой сертралин был получен с выходом 92% и высоким значением энантиомерного избытка >99% без использования дополнительного источника хиральности. Фактор эффективности реакции RME составил 12%.

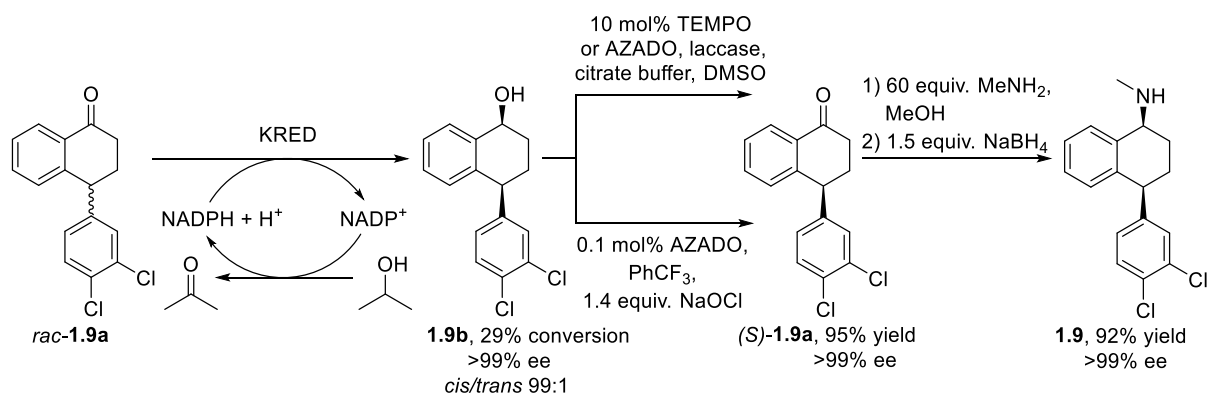


Схема 21 – Ферментативный синтез сертралина[78]

В работе, посвященной синтезу и тестированию производных сертралина,[79] стадия восстановительного аминирования была осуществлена с использованием кислоты Льюиса и NaBH₃CN в качестве восстановителя (Схема 22). В этой работе синтез начинали с рацемического кетона, в результате чего образовывалась смесь диастереомеров (±)-*цис*- и (±)-*транс*-сертралина, которые впоследствии разделяли с помощью колоночной хроматографии. Выход рацемической смеси (±)-*цис*-сертралина составил 47%, фактор эффективности реакции – 12%.

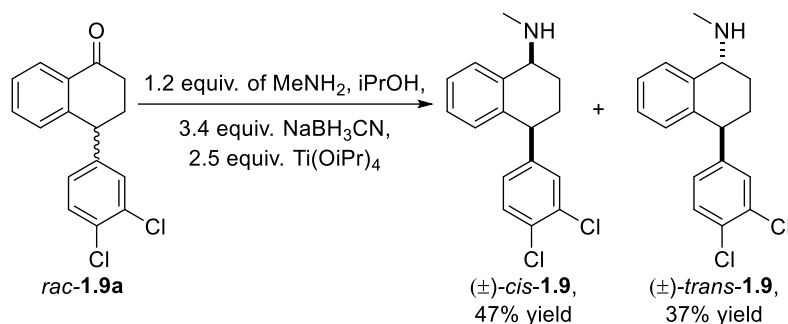


Схема 22 – Синтез рацемической смеси сертралина[79]

Исходя из примеров синтеза сертралина, представленных в литературе, фактор эффективности RME реакции восстановительного аминирования варьируется в средних значениях (12-26%).[9] Необходимость создания двух асимметрических центров подразумевает использование дополнительных стадий для разделения диастереомерных и рацемических смесей. Интерес представляет использование асимметрического варианта реакции восстановительного аминирования, как это продемонстрировано в работе Ц.Х. Фань (Q.H. Fan) с соавторами.[80]

3.1.10. Суворексант

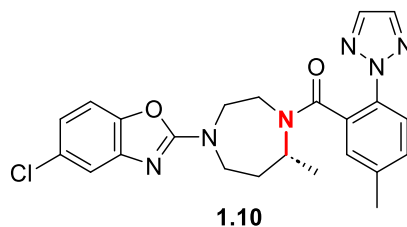


Рисунок 11 – Суворексант

Суворексант представляет собой двойной антагонист рецепторов орексина, применяемый для лечения бессонницы.[81] Молекула содержит один хиральный центр в диазепиновом кольце, причем только (R)-энантиомер обладает высоким сродством к мишени, в то время как (S)-изомер терапевтически неактивен, поэтому в качестве фармацевтической субстанции используется энантиомерно чистый суворексант.[82]

В патенте[83] индийской фармацевтической компании Biophore описан метод синтеза суворексанта (Схема 23). В синтетической цепи присутствуют две стадии восстановительного аминирования: одна использовалась для введения бензильной защитной группы, другая – для формирования

тетрагидродиазепинового кольца. В качестве восстановителей применялись боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия соответственно. Несмотря на то, что в патенте не указан выход интермедиата **1.10b**, данный подход может обладать хорошей эффективностью с показателем RME 64% (при выходе целевого продукта 85%). Далее, после присоединения по Михаэлю, образовавшийся продукт **1.10c** вводили во взаимодействие с кислотой для удаления Вос-защиты и формирования циклического имида. Восстановление проводили с использованием 1.3 эквивалентов NaBH_3CN с получением рацемического интермедиата **1.10e**. Выход целевого продукта составил 70% (14 г, чистота 85%) при коэффициенте эффективности RME 42%. Разделение рацемической смеси проводили получением соли с (-)-винной кислотой, последующее добавление гидроксида натрия привело к образованию целевого энантиомера **1.10f**.

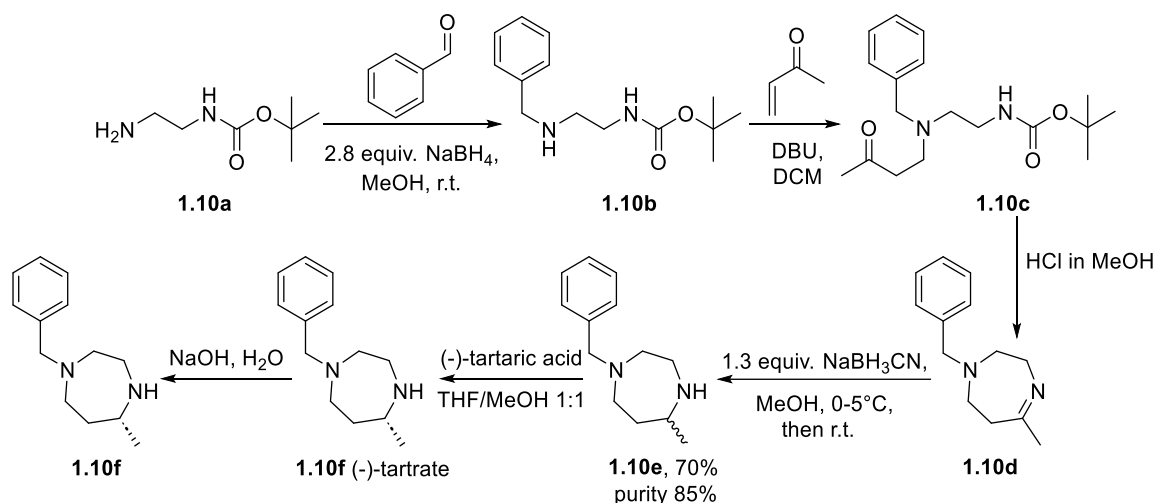


Схема 23 – Синтез интермедиата для получения суворексанта[83]

Описанные в литературе методы с использованием реакции восстановительного аминирования для построения азепинового кольца ограничены значением коэффициента эффективности RME, равным 42%, [83] причем наибольшее значение коэффициента относится к стадии получения рацемического продукта без учета стадии разделения. Как и в случае с ривастигмином, несмотря на существующие протоколы с использованием дешевых реагентов для разделения рацемических смесей, рассмотрение методов с использованием асимметрического катализа остается предпочтительным. [9] Более

высокое значение коэффициента эффективности (64%) было достигнуто на более ранней стадии алкилирования амина для получения продукта **1.10b**. [84]

3.1.11. Тетракаин

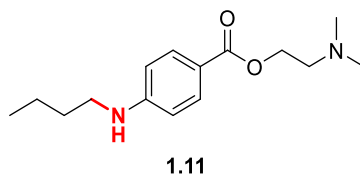


Рисунок 12 – Тетракаин

Тетракаин – это местный анестетик, широко используемый в клинической практике, он является важным компонентом современной анестезиологии, офтальмологии и дерматологии. [85, 86]

Масштабированный синтез тетракаина описан в патенте, разработанном учеными фармацевтической компании Changzhou Sunlight. [87] В данном случае для создания N-бутильной связи использовали взаимодействие п-аминобензойной кислоты с бутаналем с применением гетерогенного катализа и молекулярного водорода в качестве восстановителя (Схема 24). По этой методике реагенты загружали в автоклав для проведения one-pot стадий этерификации и восстановительного аминирования. Реакция была масштабирована с выходом тетракаина гидрохлорида 108.6 кг (75%), показатель RME составил 27%. Поскольку палладий-катализируемый синтез проводился на финальной стадии получения тетракаина, требуется дополнительный контроль чистоты конечного продукта от следов металла.

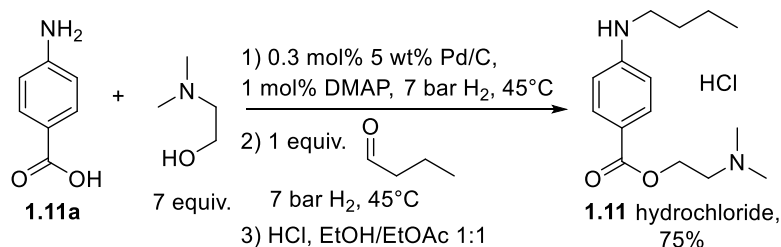


Схема 24 – Синтез тетракаина с использованием one-pot проведения реакций восстановительного аминирования и этерификации [87]

В статье группы Б. Бага (B. Bagh) [88] о марганец-катализируемом восстановлении нитроаренов была продемонстрирована методика синтеза тетракаина (Схема 25). Так, после восстановления этил-4-нитробензоата была

проведена реакция восстановительного аминирования с боргидридом натрия, в результате которой конечный продукт был получен с выходом 49%. Коэффициент эффективности RME составил 38%, а общий выход тетракаина за 3 стадии – 44%. Та же группа авторов опубликовала статью о кобальт-катализируемом восстановлении нитроаренов,[89] в которой тетракаин также был синтезирован с использованием стадии восстановительного аминирования по описанной методике.

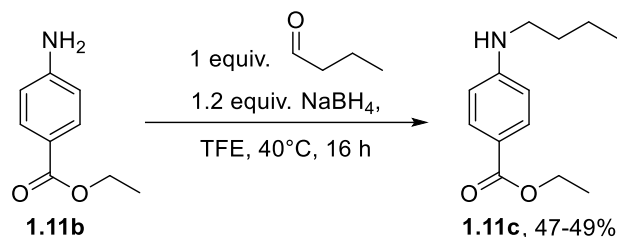


Схема 25 – Введение бутильного фрагмента реакцией восстановительного аминирования[88, 89]

Два метода синтеза тетракаина были представлены в работе группы Ц.Л. Танга и Т. Чжоу (J.L. Tang and T. Zhou).[90] В одном случае на первой стадии проводили реакцию алкилирования 4-аминобензойной кислоты с образованием соединения **1.11d**, с последующей реакцией восстановительного аминирования (Схема 26a). В качестве восстановителя использовали диметиламин-боран, реакция протекает без катализатора. Выход тетракаина составил 69% при общем выходе за 2 стадии 52%, RME составил 24%. Использование 6 эквивалентов бутанала способствует снижению эффективности реакции. Более высокий общий выход тетракаина за 2 стадии (65%) был достигнут в случае, когда проводили восстановительное аминирование с метил-4-аминобензоатом с последующей реакцией переэтерификации (Схема 26b). Этот вариант синтеза тетракаина также был опубликован этой группой авторов в патенте.[91]

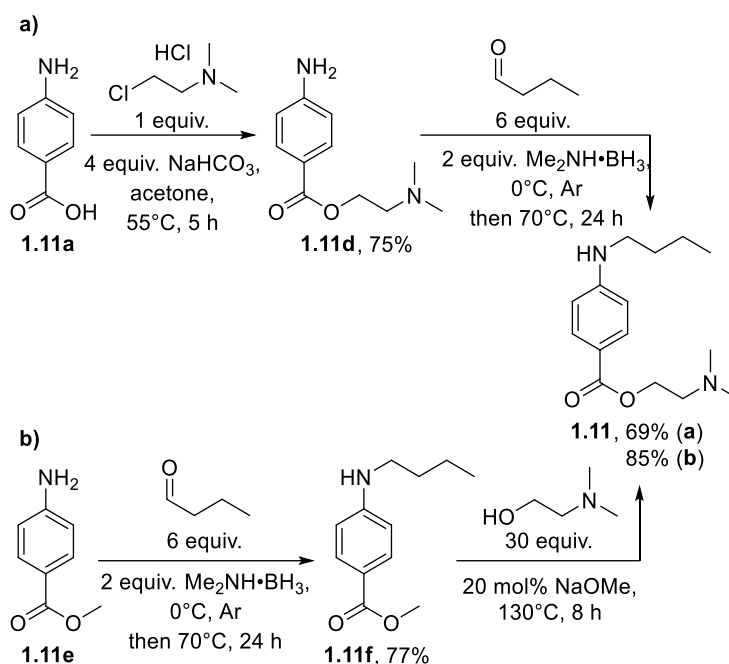


Схема 26 – 2 подхода к синтезу тетракаина[90, 91]

Основываясь на представленных в литературе методах синтеза тетракаина, можно сделать вывод, что для введения бутильного фрагмента в ходе реакции восстановительного аминирования может быть достаточно 1 эквивалента алкилирующего агента. Группа Б. Бага (B. Bagh) предложила протокол с наибольшим значением RME (38%).[88] Несмотря на более низкий выход целевого соединения **1.11c** (Схема 25) по сравнению с другими работами, используемые в реакции реагенты являются легкодоступными и недорогими, используются минимальные избытки этих реагентов. Также представляет интерес one-pot подход к синтезу тетракаина, который был представлен в работе М.Г. Абдуллаева (M.G. Abdullaev) с использованием гетерогенного катализатора.[92]

3.1.12. Венлафаксин

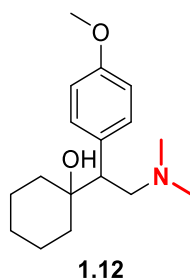


Рисунок 13 – Венлафаксин

Венлафаксин – это антидепрессант из класса ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, применяемый в клинической практике в виде

рацемата. Энантиомеры проявляют разную фармакологическую активность: (R)-энантиомер является ингибитором обратного захвата как серотонина, так и норадреналина, тогда как (S)-энантиомер более селективен в отношении ингибирования обратного захвата серотонина.[93] Венлафаксин также используется как интермедиат для производства десвенлафаксина, который применяется в качестве самостоятельного антидепрессанта.[31]

Синтез венлафаксина осуществляли с использованием реакции восстановительного аминирования в классическом варианте и варианте Эшвайлера-Кларка. В патенте,[94] разработанном Ч. Чжаном (Z. Zhang) и Ю. Чжао (Y. Zhao), на стадии синтеза десметилвенлафаксина использовали реакцию метилирования (Схема 27). В качестве исходного соединения использовали гидрохлорид соединения **1.12a**, восстановителем была муравьиная кислота в количестве 8.4 эквивалентов. Выход на стадии метилирования при получении рацемического венлафаксина составил 95% (107.4 г) с фактором эффективности RME 21%. Аналогичный метод синтеза гидрохлорида венлафаксина с использованием метилирования по Эшвайлеру-Кларку был описан компанией Hefei Huafang Pharmaceutical.[95] В этом случае выход целевого продукта достиг 86% (174.5 г), а фактор эффективности RME составил 29%.

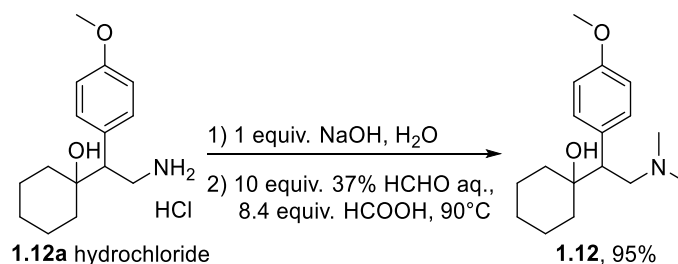


Схема 27 – Применение реакции метилирования по Эшвайлеру-Кларку в ходе синтеза венлафаксина[94]

В статье, посвященной методу асимметрического эпоксидирования аллиламинов,[96] была показана возможность синтетического применения разработанного метода для получения (-)-венлафаксина. В этом подходе также использовался протокол Эшвайлера-Кларка, однако он характеризовался гораздо более низкой эффективностью (RME 3%) из-за применения значительных

избытков алкилирующего агента (31 эквивалент формальдегида) и восстановителя (40 эквивалентов муравьиной кислоты).

Синтез (S)-венлафаксина с использованием стадии восстановительного аминирования был предложен в работе группы А.Д. Смита (A.D. Smith).[97] В этой работе был разработан метод асимметрического аминометилирования, в котором в качестве исходного соединения использовали соответствующий перфторфенил-2-(4-метоксифенил)ацетат, а в качестве алкилирующего агента – бис-бензилированный 1-метоксиметанамин (Схема 28). Хиральность вводили на стадии присоединения по Манниху к полуаминалю, катализируемого гидрохлоридом бензотетрамизола (BTM·HCl), что позволило получить 1.1 г соединения **1.12c** (94% выход, 94:6 ег). Затем бензильную защиту удаляли гидрогенолизом с количественным выходом. Реакция восстановительного аминирования с использованием водного раствора формальдегида (3 эквивалента) и NaBH(OAc)₃ привела к образованию продукта **1.12d** (555 мг, 83%, 86% ег) с хорошим выходом и RME 9%. Целевой гидрохлорид (S)-венлафаксина был синтезирован с использованием реактива Гриньяра для создания циклогексильного заместителя. Общий выход фармацевтической субстанции составил 47% (97% ег) за 5 стадий.

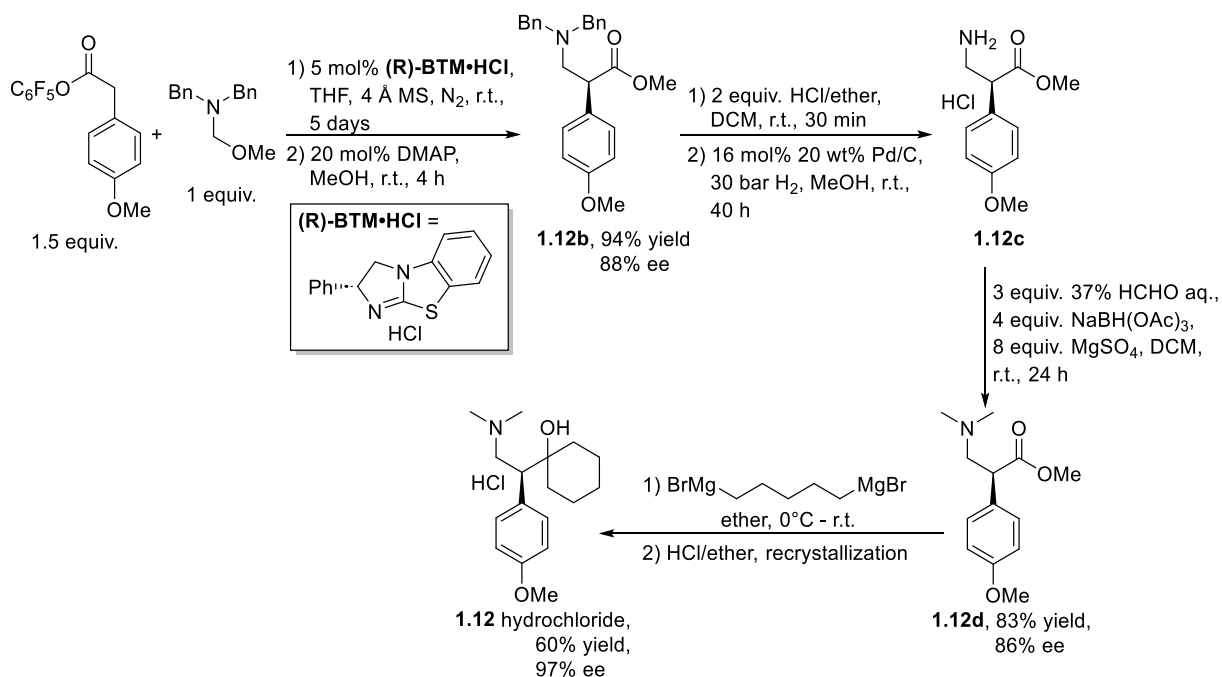


Схема 28 – Синтез (S)-венлафаксина[97]

Синтез венлафаксина был продемонстрирован в вышеупомянутом протоколе, разработанном группой Р. Зборжила, Р.В. Ягадиша и М. Беллера (R. Zbořil, R.V. Jagadeesh and M. Beller).[21] В нем 37% водный раствор формальдегида использовался в качестве алкилирующего агента (2.7 эквивалентов), а молекулярный водород – в качестве восстановителя на гетерогенном железном катализаторе. Выход метилированного продукта был равен 87%, эффективность реакции составила 25%.

Методы метилирования представлены в литературе как реакция восстановительного аминирования в классическом варианте и в варианте Эшвайлера-Кларка. Метилирование по Эшвайлеру-Кларку характеризуется более низкими значениями фактора эффективности RME из-за использования значительного избытка формальдегида и муравьиной кислоты. Использование молекулярного водорода на гетерогенном катализаторе в качестве восстановителя оказалось более эффективным подходом.[9] Повысить эффективность процесса также возможно за счет сокращения количества стадий синтеза венлафаксина. Так, в работе А. Бургоса (A. Burgos) с соавторами[98] метилирование нитрильной группы было выполнено с выходом венлафаксина 84% (185 г) и высоким фактором эффективности реакции RME 68% (Схема 29).

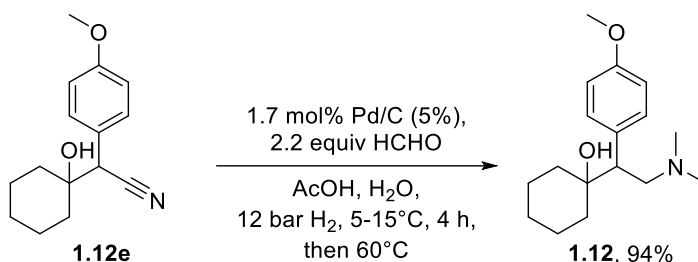


Схема 29 – Получение венлафаксина реакцией one-pot восстановления-метилирования производного нитрила **1.12e**[98]

3.2. Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему

3.2.1. Эналаприл

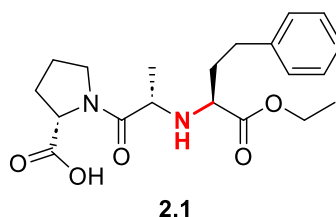


Рисунок 14 – Эналаприл

Эналаприл относится к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и широко применяется в современной кардиологии для лечения эссенциальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка.[99] Эналаприл содержит три хиральных центра, клинически значимой и фармакологически активной формой является исключительно (S,S,S)-диастереомер. Промышленный синтез эналаприла основан на реакции диастереоселективного восстановительного аминирования между α -кетозфиром и дипептидом L-аланил-L-пролином в присутствии молекулярного водорода и гетерогенного катализатора.[100]

В патенте компании Changzhou Pharmaceutical Factory Co[101] был описан масштабированный синтез энантиомера и диастереомера эналаприла с использованием 2 эквивалентов цианоборгидрида натрия в качестве восстановителя. Исходными хиральными соединениями служили производные D-аланина и D-пролина (Схема 30). Выход целевого продукта **2.1c** на стадии восстановительного аминирования составил 71% (17.8 г), фактор эффективности RME – 39%.

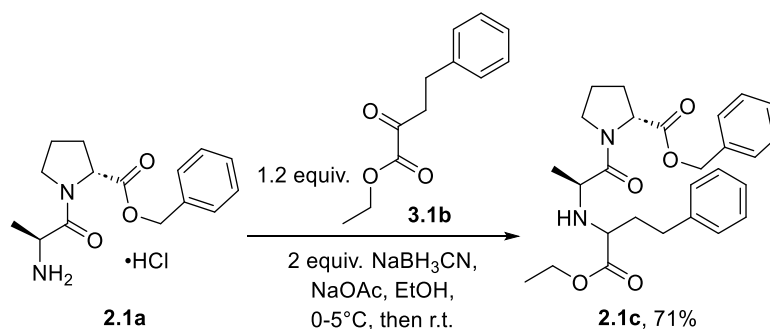


Схема 30 – Получение интермедиата **2.1c** в ходе синтеза энантиомера и диастереомера эналаприла[101]

Метод получения эналаприла с использованием гетерогенного катализа в ходе реакции восстановительного аминирования был предложен в двух статьях М.Г. Абдуллаева (M.G. Abdullaev).[102, 103] В данном случае в качестве катализатора выступал палладий, нанесенный на анионит (Схема 31). Выход целевого продукта составил 70% (5.8 г) при коэффициенте эффективности RME 41%.

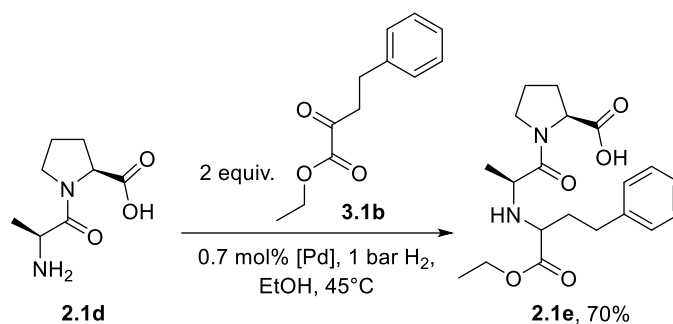


Схема 31 – Синтез эналаприла[102, 103]

Синтетические подходы к получению эналаприла представлены в литературе реакцией восстановительного аминирования между α -кетозфиром и соответствующим дипептидом.[9] Статья, описывающая более эффективный метод с фактором RME 69%, была опубликована в 1988 году Т.Д. Блэклоком и Р.Ф. Шуманом (T.J. Blacklock and R.F. Shuman).[104] В этой методике в качестве восстановителя использовали молекулярный водород в присутствии никеля Ренея с получением хорошей диастереоселективности. После разделения диастереомеров коэффициент эффективности RME оказался равным 42%, что также превосходит эффективность других опубликованных методов.

3.2.2. Верапамил

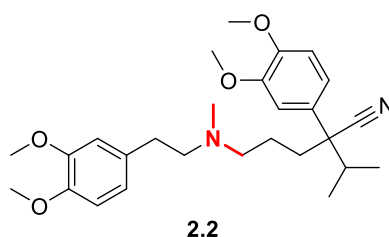


Рисунок 15 – Верапамил

Верапамил – это блокатор кальциевых каналов, относящийся к классу фенилалкиламинов, одобренный для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний.[105] Механизм действия верапамила основан на ингибировании кальциевых каналов L-типа, которые в высокой степени экспрессируются в клетках гладкой мускулатуры сосудов и миокарде. Верапамил содержит один хиральный четвертичный атом углерода, и его энантиомеры значительно различаются по фармакологической активности.[106] Стандартом использования в клинической практике остается рацемическая форма.[107]

Синтез верапамила, предложенный группой авторов под руководством Т. Скрюдструпа (Т. Skrydstrup), [30] был осуществлен путем реакции восстановительного аминирования альдегида **2.2b**, синтезированного в условиях гидроформилирования олефинов (Схема 32). Эта стадия проводится в двухкамерном стеклянном реакторе в мягких условиях без необходимости использования источника газа и автоклавов. Синтез-газ для гидроформилирования генерировали из двух твердых, простых в обращении реагентов. Источником СО служила коммерчески доступная силацикарбоновая кислота, генерация молекулярного водорода происходила в две стадии – через реакцию легкодоступного диборона с водой и последующее взаимодействие производного боргидрида с силацикарбоновой кислотой. При синтезе верапамила стадию гидроформилирования проводили на стерически затрудненном субстрате **2.2a**, что привело к увеличению времени реакции, но позволило достичь высокого выхода (90-94%) целевого альдегида. Реакцию восстановительного аминирования проводили с использованием 1.3 эквивалентов $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, что привело к количественному выходу целевого продукта и высокому коэффициенту эффективности (RME) – 62%. Авторы также продемонстрировали синтез меченых ^{13}C -препаратов, включая верапамил, с использованием меченой силацикарбоновой кислоты.

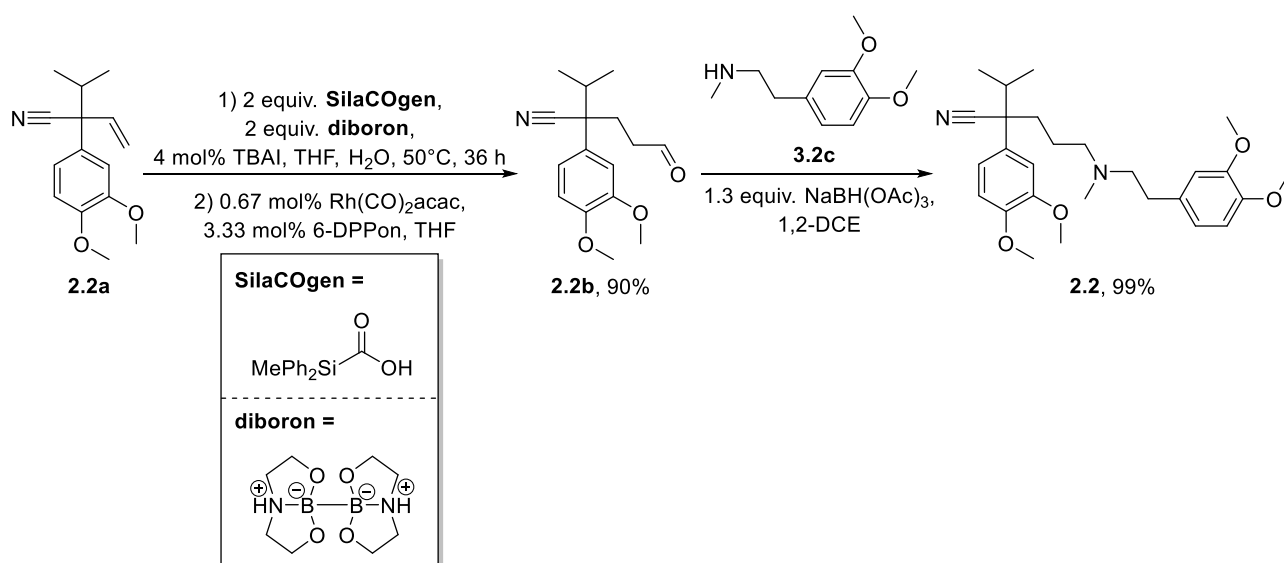


Схема 32 – Синтез верапамила[30]

Асимметрический синтез верапамила был выполнен в рамках работы под руководством С. Лю, Ю.Д. Ву и С. Фэна (X. Liu, Y.D. Wu and X. Feng).[108, 109] Введение асимметрического центра осуществляли на стадии присоединения по Михаэлю силилкетенимина **2.2d** к акрилпиразолу (**2.2e**). В разработанном протоколе в качестве катализатора использовали $\text{Co}(\text{OTf})_2$ с добавлением N,N' -диоксидного лиганда на основе L-пролина для наведения хиральности. Затем амидную группу восстанавливали алюмогидридом лития до альдегидной группы. Для заключительной стадии восстановительного аминирования авторы, как и в рассмотренной выше работе, применили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ для получения (S)-верапамила с количественным выходом и эффективностью RME 49%.

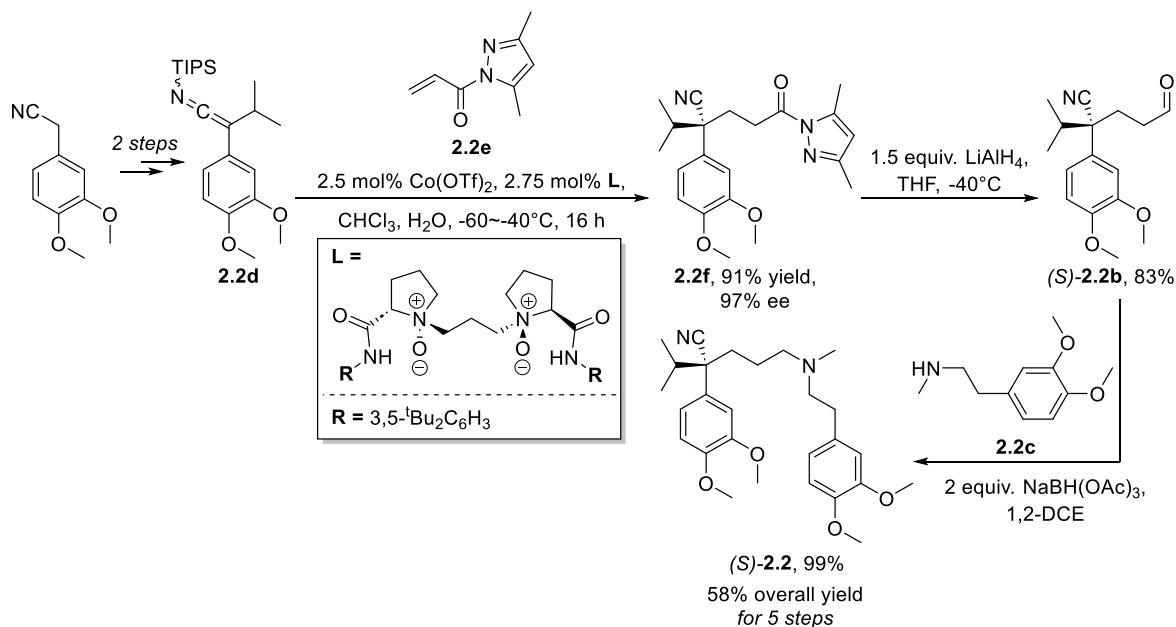


Схема 33 – Асимметрический синтез верапамила[108, 109]

Синтез верапамила с использованием реакции восстановительного аминирования представлен взаимодействием альдегида **2.2b** и вторичного амина **2.2c**. Наиболее эффективные методы были представлены в работе группы Л. Скаттебеля (L. Skattebøl),[110] где в качестве восстанавливающей системы использовали молекулярный водород на Pd/C (RME 60%), и в работе Т. Скрюдструпа (T. Skrydstrup)[30] с использованием триацетоксиборгидрида в качестве восстановителя (RME 62%). Снижение коэффициента эффективности в работах, где использовались аналогичные синтетические протоколы, было связано с применением больших избытков восстановителя или исходных реагентов, что

обусловлено отсутствием задачи оптимизировать именно эту стадию синтеза, поскольку основная часть работы была сосредоточена на оптимизации другого синтетического этапа.

3.3. Противоопухолевые препараты

3.3.1. Иматиниб

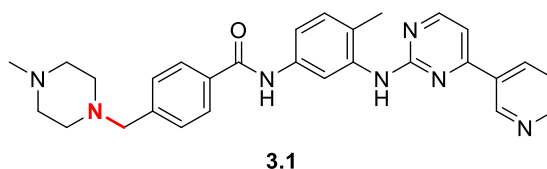


Рисунок 16 – Иматиниб

Иматиниб представляет собой таргетный ингибитор тирозинкиназы, назначаемый для лечения ряда онкологических и гематологических заболеваний, в частности, хронического миелоидного лейкоза.[111]

Синтез иматиниба, меченного радиоактивным изотопом углерода-14, был осуществлен группой Д.Ч. Чан (D.J. Chang).[112] На стадии восстановительного аминирования для получения промежуточного соединения **3.1c** использовали 2 эквивалента триацетоксиборгидрида натрия в качестве восстанавливающего агента (Схема 34). Целевой продукт был получен с высоким выходом (87%), при этом коэффициент эффективности использования реагентов (RME) составил 29%. Радиоуглеродная метка была введена авторами с использованием меченого гуанидина на стадии формирования пиримидинового кольца.

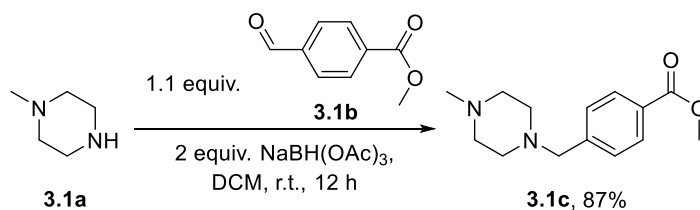


Схема 34 – Получение интермедиата в ходе синтеза иматиниба[112]

Наиболее эффективный метод синтеза иматиниба был опубликован учеными из компании Novartis[113, 114] и заключался в использовании молекулярного водорода на доступном катализаторе Pd/C с коэффициентом эффективности RME 60% и выходом целевого интермедиата 70%. Тем не менее, использование производных боргидрида в качестве восстановителей позволяет достичь более высоких выходов целевого продукта.[9]

3.3.2. Лапатиниб

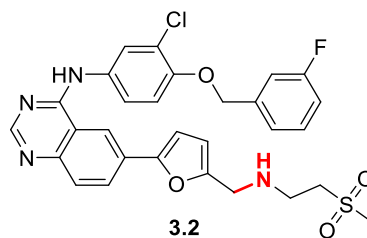


Рисунок 17 – Лапатиниб

Лапатиниб является ингибитором тирозинкиназы и относится к классу ингибиторов 4-анилинохиназолина. Лапатиниб назначается для лечения HER2-положительного рака молочной железы.[115] Синтетические подходы к получению лапатиниба, включающие стадию реакции восстановительного аминирования, используют 2-(метилсульфонил)этанами́н и соответствующий альдегид в качестве исходных соединений.

В патенте, разработанном Natco Pharma,[116] представлен подход к синтезу лапатиниба с использованием 2 эквивалентов стабилизированной системы, полученной смешением боргидрида натрия и щелочи с водой (Схема 35). Несмотря на то, что выход целевого продукта составил 97% (118.9 г), стоит отметить, что такая восстановительная система является коммерческой, соотношение реагентов в водном растворе 12% NaBH_4 , 40% NaOH . Учитывая, что в методике также используется органическое основание (2 эквивалента триэтиламина), этот метод может обладать относительно более низкой атомной экономичностью. Фактор эффективности реакции RME составил 42%. Однако такой восстановитель является дешевым, коммерчески доступным в виде раствора, не пирофорен и обладает достаточной стабильностью, что делает его привлекательным для промышленного использования.

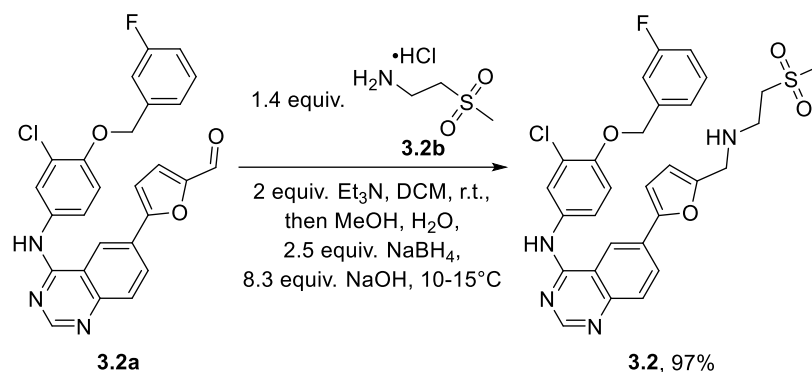


Схема 35 – Синтез лапатиниба[116]

В ряде патентов в качестве восстановителя для синтеза лапатиниба был выбран более селективный триацетоксиборгидрид натрия. Например, в патенте, разработанном Xinfu Pharmaceutical,[117] удалось достичь выхода 93% (26.9 г) целевого соединения с фактором эффективности RME 41% (Схема 36). Также Ш. Рампалли (S. Rampalli) и соавторы[118] опубликовали патент, в котором представлен синтез лапатиниба, масштабированный до 2.9 кг целевого продукта (выход 91%), однако в этом патенте не указано соотношение восстановителя и исходных реагентов, что не позволяет оценить эффективность процесса.

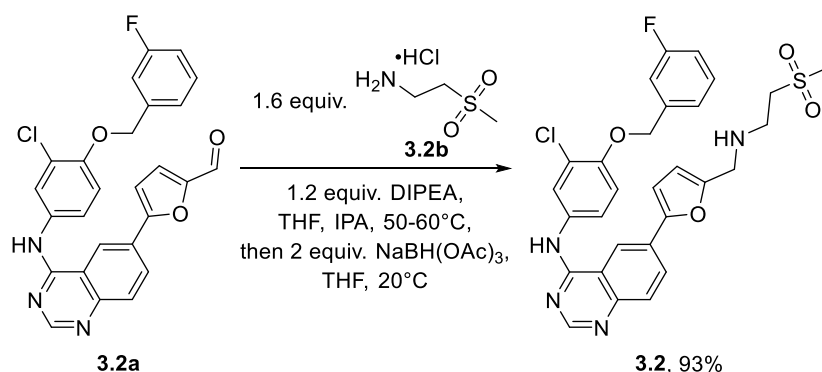


Схема 36 – Синтез лапатиниба[117]

Группа авторов под руководством Б.Х. Липшуца (B.H. Lipshutz)[119] разработала более экологичный подход к синтезу лапатиниба (Схема 37). В задачи работы входило использование воды в качестве растворителя на всех стадиях синтеза лекарственного препарата и снижение загрузки катализатора, используемого на стадиях реакции кросс-сочетания. Авторы разработали эффективный процесс в водной среде с использованием поверхностно-активных веществ, способствующих образованию мицелл (TPGS – токоферол полиэтиленгликоля сукцинат, модифицированный витамин E). На стадии

восстановительного аминирования в качестве восстановителя использовали 2-пиколинборан с выходом целевого продукта 70% и фактором эффективности RME 49%. Синтез лапатиниба осуществляли в 5 стадий, выделение интермедиатов проводили только на 3 стадиях, что упрощает полный синтез целевого продукта. Общий выход лапатиниба составил 57%.

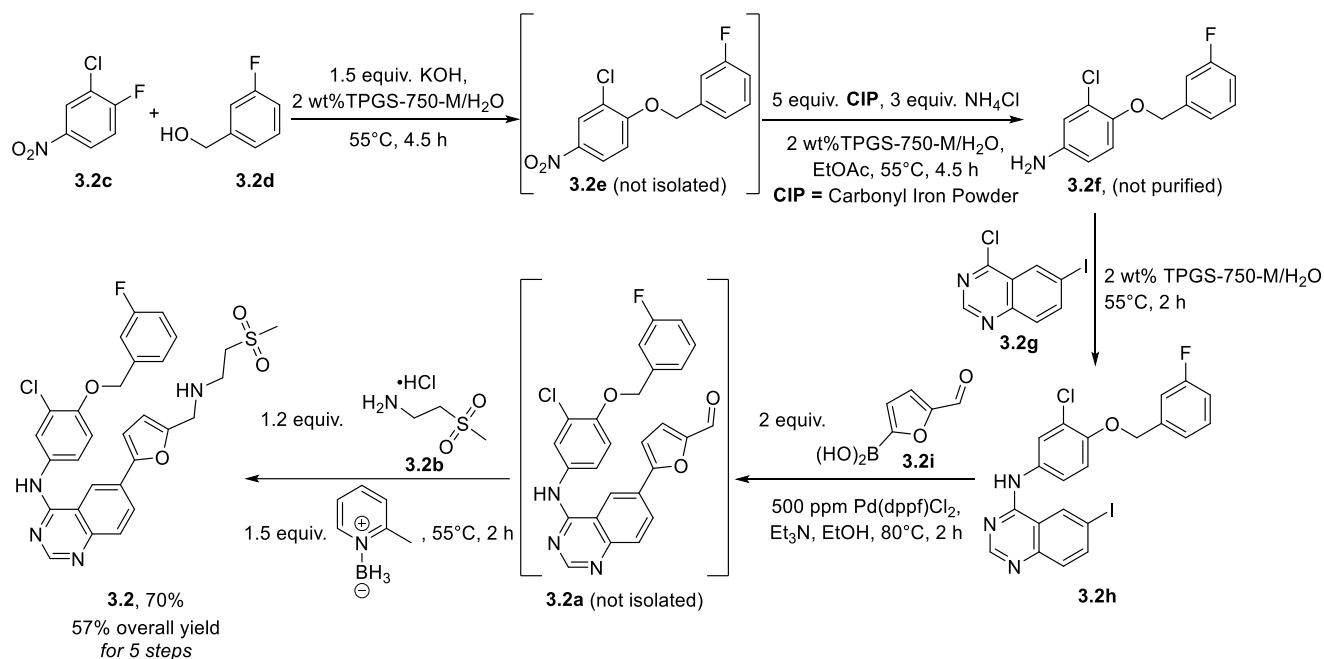


Схема 37 – Синтез лапатиниба в водной среде[119]

Наиболее эффективным подходом применения реакции восстановительного аминирования для синтеза лапатиниба является использование гетерогенного катализа с молекулярным водородом в качестве восстановителя. Этот протокол был опубликован Apotex Pharmachem с фактором эффективности RME 67%. [120] Также стоит отметить протокол, в котором стадии синтеза лапатиниба были оптимизированы с использованием воды в качестве растворителя (RME 49%). [119]

3.4. Антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты

3.4.1. Линезолид

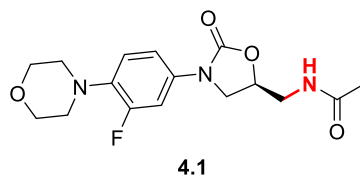


Рисунок 18 – Линезолид

Линезолид представляет собой синтетический антибиотик класса оксазолидинонов, содержащий один хиральный центр в положении 5

оксазолидинонового кольца. В производстве фармацевтической субстанции используется строго (S)-энантиомер, в то время как (R)-энантиомер и рацемат в клинической практике не применяются. Механизм действия линезолида основан на ингибировании инициации синтеза белка в бактериальных клетках. Линезолид показан для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамположительными бактериями, являясь резервным антибиотиком, в частности, применяется для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, демонстрируя высокую эффективность в комбинированных схемах лечения.[121]

Группа авторов под руководством С. Бао, Д. Юаня и И. Яо (X. Bao, D. Yuan and Y. Yao)[122] предложила метод получения производных оксазолидинонов, в котором триэтиламин оказался эффективным катализатором циклоприсоединения эпоксиаминов и CO₂ (Схема 38). Для демонстрации применимости метода и стереоспецифичности реакции был синтезирован лекарственный препарат линезолид. Источником хиральности послужил энантиомерно чистый (R)-эпихлоргидрин. Была показана возможность масштабирования реакции для получения 1.4 г интермедиата **4.1b**. Стадия восстановительного аминирования была выполнена с использованием NaBH₄, выход целевого соединения составил 54%, а фактор эффективности RME – 40%.

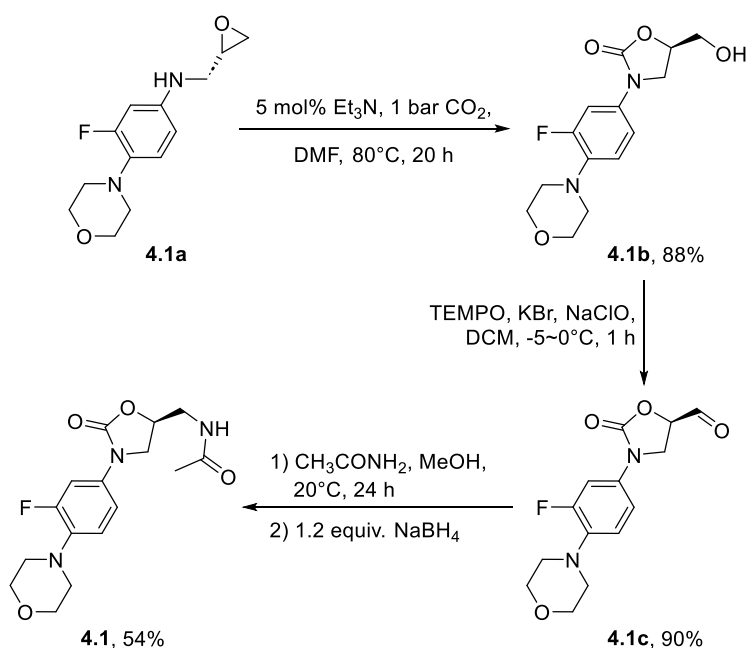


Схема 38 – Синтез линезолида[122]

Опубликованные методы синтеза линезолида с использованием реакции восстановительного аминирования имеют близкие значения фактора эффективности RME (37-40%). Метод, опубликованный С. Бао, Д. Юанем и И. Яо (X. Bao, D. Yuan and Y. Yao), [122] позволяет проводить синтез с использованием доступных реагентов на всех стадиях, однако стадия восстановительного аминирования является последней в ходе предложенного синтеза, при этом ее выход имеет среднее значение (54%), что может быть проблемой при планировании масштабированного синтеза. В работе Г. Сюй (G. Xu) и соавторов [123] реакция восстановительного аминирования проводится на первой стадии, с хорошим выходом целевого продукта (78%), однако дальнейший синтез линезолида осуществляется в большее количество стадий, чем в предыдущем методе, [122] и с использованием более токсичных реагентов.

3.4.2. Маравирик

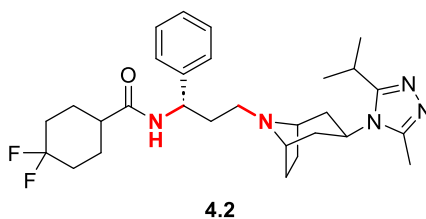


Рисунок 19 – Маравирик

Маравирик является антагонистом хемокинового рецептора 5 (CCR5), применяется в составе комбинированной антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых пациентов с CCR5-тропным вирусом. [124] Маравирик содержит один хиральный центр с абсолютной (S)-конфигурацией у бензильного атома углерода, связанного с азотом амидной группы. В клинической практике используется только (S)-энантиомер маравирока, что обусловлено эффективностью связывания с рецептором CCR5.

В работе С. Чжана и Х. Бао (X. Zhang и H. Bao) [125] описан метод асимметрического радикального карбоазидирования олефинов (Схема 39). Эта стадия была использована для получения ключевого интермедиата **4.2b** в синтезе маравирока. Далее модифицированный β-аминоальдегид вводили в реакцию восстановительного аминирования с использованием триацетоксиборгидрида

натрия в качестве восстановителя. В данном случае, в отличие от большинства рассмотренных работ, где применялся $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, использовался значительный избыток восстановителя (3.6 эквивалентов). Выход целевого продукта составил 87% с коэффициентом эффективности RME 39%.

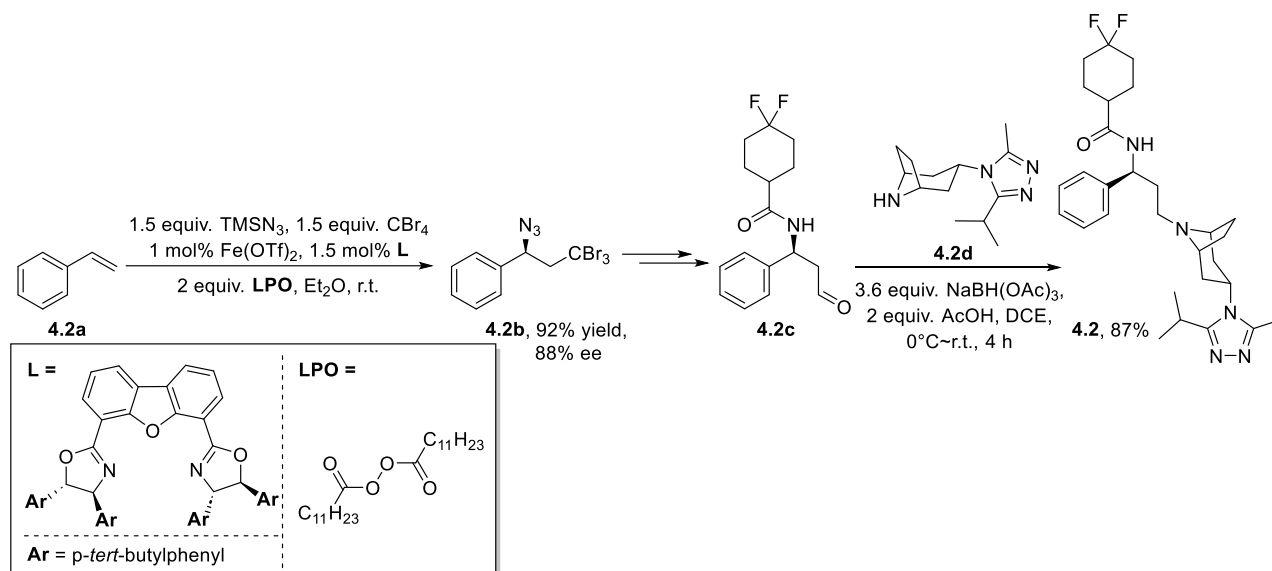


Схема 39 – Синтез маравирока[125]

Применение триацетоксиборгидрида натрия в качестве восстановителя на стадии восстановительного аминирования для синтеза маравирока встречается и в других работах, однако выходы целевого продукта существенно варьируются. Так, в патенте, разработанном ZCL Chemicals Limited,[126] использовали 1.2 эквивалента восстановителя с выходом целевого продукта 47% и эффективностью процесса RME 32%. В то же время, в патенте, разработанном SCI Pharmtech Inc., выход целевого продукта составил 90%, а фактор RME – 45% при использовании 1.5 эквивалентов восстановителя.[127]

В работе Я. Ямаситы и С. Кобаяси (Y. Yamashita и S. Kobayashi)[128] был разработан протокол асимметрического нуклеофильного присоединения сложного эфира к имину с использованием катализатора на основе калиевой соли с хиральным лигандом (производное бисоксазолина) (Схема 40). В этом случае восстановительное аминирование проводилось не на финальной стадии для получения целевой фармацевтической субстанции, а путем взаимодействия интермедиатов **4.2f** и **4.2d**. Выход целевого продукта составил 49% с коэффициентом эффективности RME 22%.

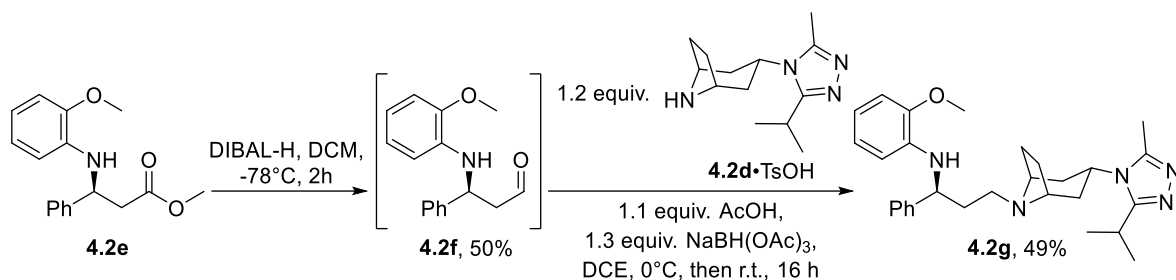


Схема 40 – Получение интермедиата в ходе синтеза маравирока[128]

Помимо производных боргидрида, в литературе описаны примеры использования других восстановителей в синтезе маравирока, хотя они, как правило, демонстрируют более низкие значения коэффициента эффективности реакционной массы. В частности, коллектив под руководством В. Чжоу (W. Zhou) предложил асимметрический синтез маравирока с применением трет-бутилсульфинамида в качестве источника хиральности (Схема 41).[129] Для проведения стадии восстановления имина авторы варьировали восстановители, включая производные боргидрида натрия, и установили, что наибольший выход и диастереомерный избыток достигаются при использовании DIBAL-H. Важным фактором оказался выбор температурного режима: восстановитель добавляли при -70°C , после чего реакционную смесь нагревали до комнатной температуры со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{ч}$. В оптимизированных условиях интермедиат **4.2k** был получен с выходом 60% при значении коэффициента эффективности RME 15%.

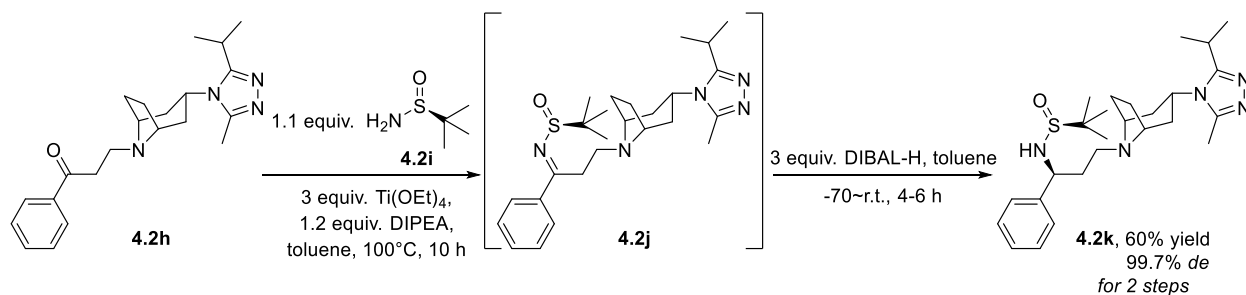


Схема 41 – Диастереоселективный синтез интермедиата **4.2k** с использованием сульфинамида Элмана[129]

Группа Р.М. Дентона (R.M. Denton) разработала протокол формального восстановительного аминирования,[130] где карбоновые кислоты использовались как алкилирующие агенты (Схема 42). Этот процесс протекает через стадию амидирования с последующим восстановлением фенилсиланом в присутствии избытка карбоновой кислоты. Стоит отметить, что в ходе синтеза маравирока в

структуре присутствуют 2 амидные группы, и происходит восстановление третичного амида. Выход целевого продукта на стадии формального восстановительного аминирования составил 57% с коэффициентом эффективности RME 20%.

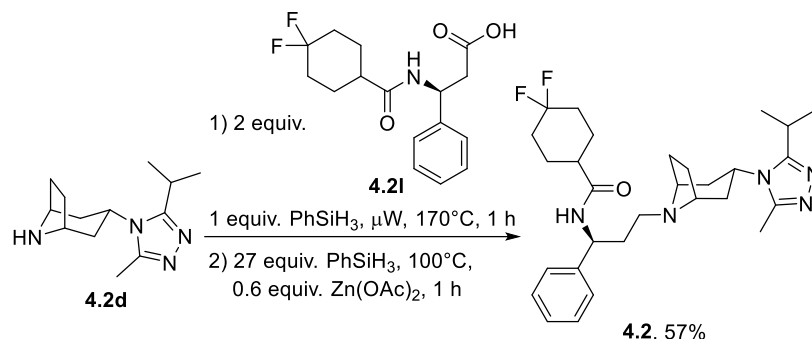


Схема 42 – Синтез маравирока по реакции формального восстановительного аминирования

В описанных ранее литературных методах для введения фрагмента **4.2d** с помощью классической реакции восстановительного аминирования в качестве восстановителя использовали триацетоксиборгидрид натрия.[9] Тем не менее выходы целевого продукта (49-88%) и коэффициент эффективности стадии (23-48%) существенно варьируются в зависимости от условий конкретной методики – избытка реагентов и формы, в которой применялись исходные соединения. Наиболее высокое значение коэффициента эффективности RME (48%) (Схема 43) было достигнуто в методике С.Е. Шаус (S.E. Schaus) и соавторов,[131] однако эта работа выполнена в масштабе 15 мг выделенного продукта. В данном контексте стоит отметить метод С.Д. Хейкок-Левандовской (S.J. Haycock-Lewandowski) и соавторов, оптимизированный для килограммового синтеза целевого препарата.[132]

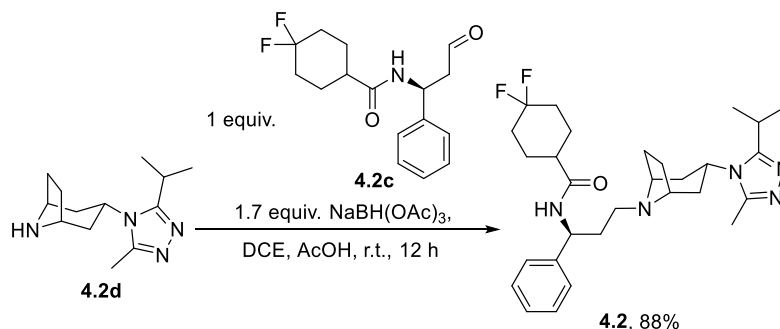
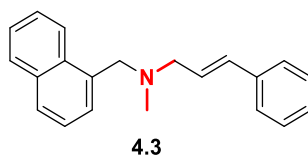


Схема 43 – Наиболее эффективный протокол синтеза маравирока[131]

3.4.3. Нафтифин



4.3

Рисунок 20 – Нафтифин

Нафтифин – это противогрибковый препарат широкого спектра действия, относящийся к классу аллиламинов. Нафтифин занимает важное место в лечении поверхностной дерматофитии благодаря своей высокой эффективности в отношении возбудителей грибковых инфекций кожи.[133]

В работе Л. Чжао и Ч. Дуаня (L. Zhao and C. Duan)[134] был разработан метод, позволяющий переключать селективность реакции фотокаталитического гидрирования с переносом водорода с помощью изменения концентрации субстрата (Схема 44). Это было достигнуто благодаря дизайну металл-органических капсул, которые образуются при использовании лигандов на основе 1,4-дигидропиридина – миметиков никотинамидадениндинуклеотида (NADH). Этот метод позволяет селективно проводить фотокаталитическое гидрирование либо непредельных связей углерод-гетероатом (C=O, C=N), либо нитрогрупп в одной и той же молекуле в зависимости от концентрации субстрата. Так, реакция восстановительного аминирования для получения нафтифина была проведена с использованием 20 мольн.% цианоборгидрида натрия и добавлением фотосенсибилизатора с выходом целевого продукта 55% и коэффициентом эффективности RME 23%. Выход определяли без выделения продукта.

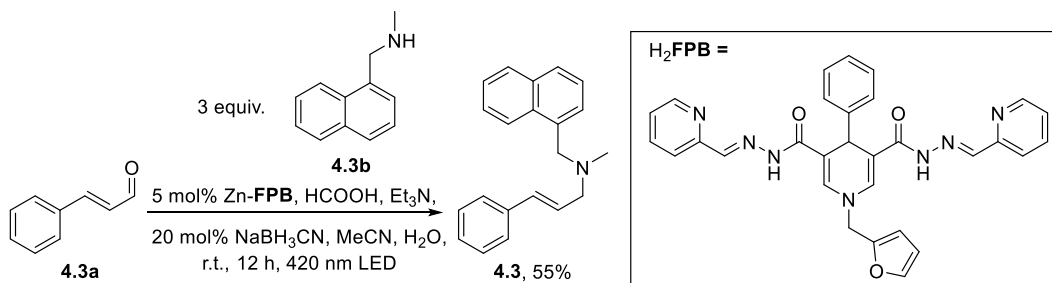


Схема 44 – Синтез нафтифина[134]

В работе группы Б.Л. Линя (B.L. Lin)[135] продемонстрирован протокол формального восстановительного аминирования с использованием карбоновых кислот в качестве алкилирующих агентов и основного катализатора для активации

фенилсилана (Схема 45). В данном случае авторы указывают, что механизм реакции протекает через восстановление силилового эфира соответствующей карбоновой кислоты до силилацеталя. Далее силилацеталь взаимодействует с амином с образованием имида, после чего происходит его восстановление до конечного продукта. Метод показал применимость на широком круге субстратов с функциональными группами в алифатических и ароматических аминах, также была показана возможность алкилирования с использованием Вос-защищенных аминокислот. Применение метода было показано при синтезе фармацевтических субстанций, в частности, при синтезе нафтифина. Выход целевого соединения составил 96%, коэффициент эффективности процесса RME – 15%.

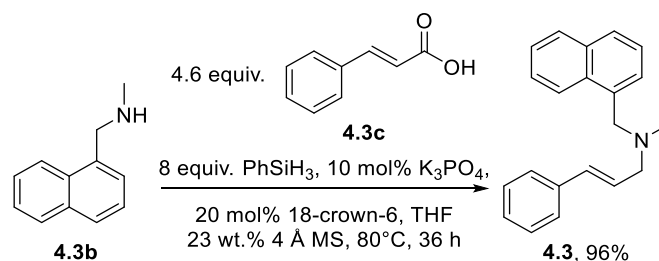


Схема 45 – Синтез нафтифина с использованием коричной кислоты в качестве алкилирующего агента[135]

Наиболее эффективный метод синтеза нафтифина был продемонстрирован в работе группы М. Чан (M. Chang).[58] В этой статье описан метод иридий-катализируемого восстановительного аминирования с использованием молекулярного водорода в качестве восстановителя (Схема 46). Была проведена оптимизация с подбором коммерчески доступных лигандов (PPh₃, BrettPhos, SPhos) для метилирования, алкилирования альдегидами и кетонами для получения первичных, вторичных и третичных аминов. Так, для синтеза нафтифина был проведен масштабированный эксперимент с выходом целевого продукта 0.86 г (96%) и высоким коэффициентом эффективности RME 84%.

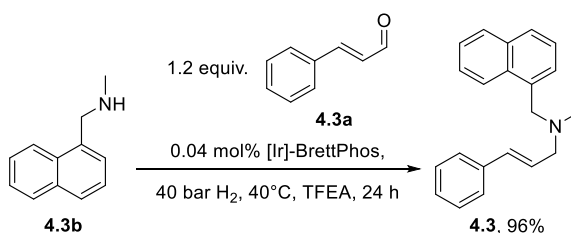


Схема 46 – Синтез нафтифина с применением молекулярного водорода в качестве восстановителя[58]

В литературе представлены эффективные подходы к реакции восстановительного аминирования для синтеза нафтифина как для алкилирования вторичного амина **4.3b** (и 1-нафтилметиламина), так и для реакции метилирования (Схема 47).[9]

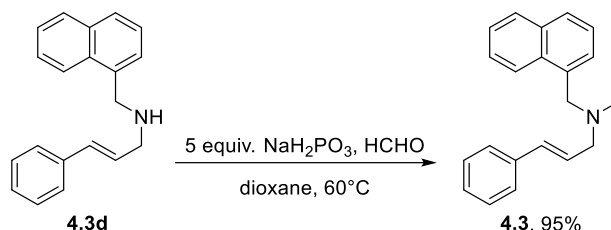


Схема 47 – Реакция метилирования при синтезе нафтифина[136]

Наиболее эффективный подход (RME 88%) к алкилированию 1-нафтилметиламина был показан в работе группы А. Штютца (A. Stuetz) с выходом 5.4 г целевого продукта **4.3**, опубликован еще в 1986 году, в качестве восстановителя использовался 1 эквивалент боргидрида натрия.[137] Высокие значения выхода нафтифина и коэффициента эффективности с использованием гомогенного катализа представлены в работе группы М. Чан (M. Chang) (RME 84%).[58]

3.5. Препараты, воздействующие на мочеполовую систему

3.5.1. Тамсулозин

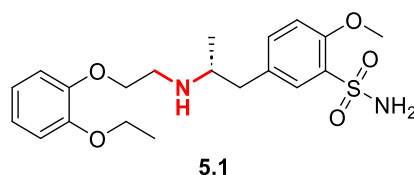


Рисунок 21 – Тамсулозин

Тамсулозин применяется для лечения симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В клинической практике используется только (R)-(-)-энантиомер тамсулозина в форме гидрохлорида.[138]

В патенте, разработанном компанией Hengrui Pharma,[139] хиральность была введена на стадии восстановительного аминирования с использованием (R)-1-фенилэтиламина (Схема 48). В качестве восстановителя использовался избыток

триацетоксиборгидрида натрия (1.2 эквивалента), выход целевого продукта составил 342 г (72%) с показателем эффективности RME 40%.

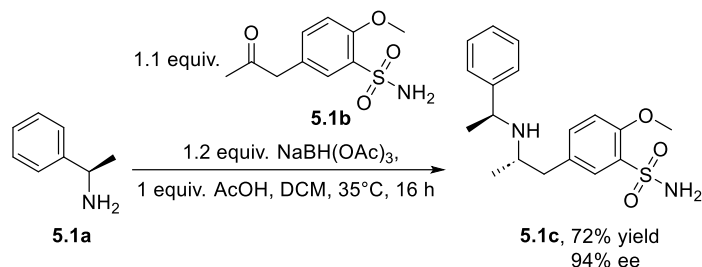


Схема 48 – Диастереоселективный синтез интермедиата при получении тамсулозина[139]

Группа С. Кобаяси (S. Kobayashi)[140] разработала первый непрерывный проточный синтез тамсулозина, для которого были созданы гетерогенные катализаторы для стадий гидрогенолиза и восстановительного аминирования (Схема 49). В этой работе восстановительное аминирование использовалось на двух стадиях синтеза. Синтез интермедиата **5.1d** проводили с использованием 5 атмосфер молекулярного водорода на простом катализаторе Pt/C с последующей стадией гидрогенолиза с образованием первичного амина. Восстановительное аминирование протекает с количественным выходом и коэффициентом эффективности RME 91%. Выход первичного амина **5.1d** за две стадии в непрерывном синтезе составил 97% с энантиомерным избытком 66%. Авторы также провели независимый синтез амина **5.1d**, используя 3 эквивалента цианоборгидрида натрия в качестве восстановителя и ацетат аммония в качестве источника азота, выход целевого соединения составил 73% при относительно низком коэффициенте эффективности RME 24%. Следующую стадию восстановительного аминирования проводили с использованием нитрила в качестве алкилирующего агента. Этот выбор был обусловлен более доступным синтезом интермедиата **5.1e** из 2-этоксифенола и большей устойчивостью нитрила по сравнению с соответствующим альдегидом. Для этой стадии авторы разработали гетерогенный катализатор – Pd на активированном угле-фосфате кальция (AC-CP), модифицированный диметилполисилоаном (DMPSi), который показал высокую эффективность в получении целевого интермедиата **5.1e** с выходом 85% и коэффициентом эффективности RME 64%.

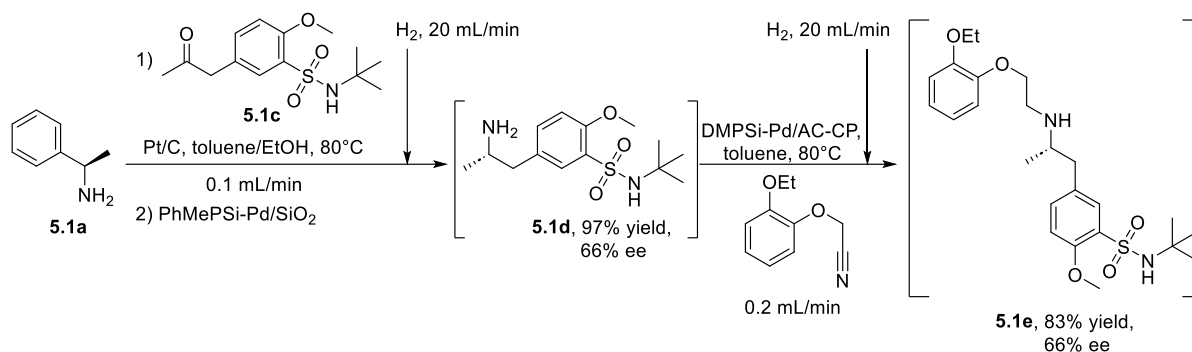


Схема 49 – Проточный синтез интермедиата **5.1e** с применением двух стадий восстановительного аминирования[140]

Несмотря на то, что метод проточного синтеза тамсулозина показал наибольшую эффективность (RME 91% и 64%),[140] энантиоселективность реакции оказалась на уровне средних значений, что может быть связано с выбранным температурным режимом, используемым на стадии восстановительного аминирования с применением энантимерно чистого фенилэтиламина. Например, аналогичный процесс, представленный в патенте Hengrui Pharma,[139] продемонстрировал более высокую энантиоселективность при более низкой температуре. Описанные ранее подходы к асимметрическому восстановительному аминированию для получения тамсулозина привели к низким значениям коэффициента эффективности RME (18-21%).[9]

3.5.2. Толтеродин

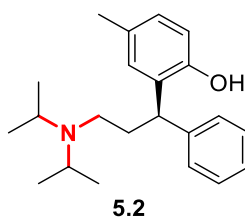


Рисунок 22 – Толтеродин

Толтеродин – это антимускариновый препарат, используемый для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря. На фармацевтическом рынке препарат продается исключительно в виде (R)-энантиомера из-за его более высокой антихолинергической активности.[141, 142]

Группа Р.А. Фернандеса (R.A. Fernandes)[143] разработала протокол синтеза 4-арилдигидрокумаринов с использованием кислотно-индуцированной перегруппировки этиловых эфиров β-арилокси-β-арилпропионовых кислот. Для

активации этой перегруппировки использовалась доступная кислота Льюиса – $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Для описанных бициклических систем была продемонстрирована возможность синтеза толтеродина. Восстановление соответствующего продукта перегруппировки до лактола проводили с использованием DIBAL-H с последующей стадией восстановительного аминирования диизопропиламином. В данном случае использовали систему гидрирования имина на Pd/C в автоклаве. Выход ахирального продукта **5.2** составил 131.8 г (81%) с показателем эффективности RME 69%.

Та же группа авторов разработала метод синтеза производных кумарин-4-сульфоната из соответствующих этиловых эфиров 3-(2-гидроксиарил)пропиоловых кислот.[144] Стоит отметить, что авторы продемонстрировали как широкую субстратную специфичность, так и ограничения метода. Методика была масштабирована для синтеза интермедиата при получении толтеродина в граммовых количествах. Дальнейшая стадия восстановительного аминирования была проведена аналогично описанному методу (Схема 50) с выходом целевого соединения 81% и показателем эффективности RME 66%.

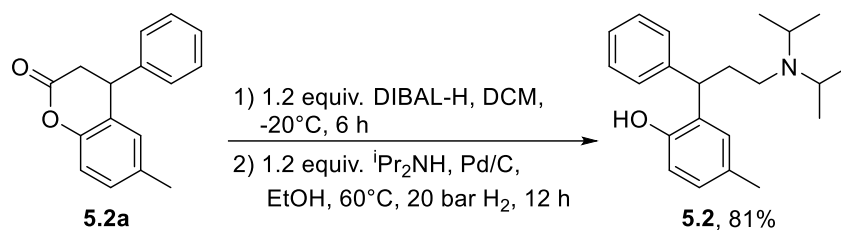


Схема 50 – Рацемический синтез толтеродина[143, 144]

Подход к асимметрическому синтезу толтеродина был предложен в работе группы С. Доу (X. Dou).[145] Авторы разработали протокол родий-катализируемого асимметрического сопряженного арилирования для синтеза хиральных производных фенола (Схема 51). В качестве катализатора использовали родиевый диеновый комплекс, была показана возможность его рециклизации. Был продемонстрирован двухстадийный синтез (S)- и (R)-толтеродина из производных коричневого альдегида с высокими значениями энантиоселективности ($ee > 99\%$). На стадии восстановительного аминирования использовали цианоборгидрид натрия с добавлением кислоты Льюиса – изопропилата титана, что снизило показатель

эффективности этой стадии по сравнению с другими методами. Выход (R)-5.2 составил 85% с показателем эффективности RME 16%, 97% для соединения (S)-5.2 с показателем эффективности RME 18%. Результаты также были опубликованы в патенте.[146]

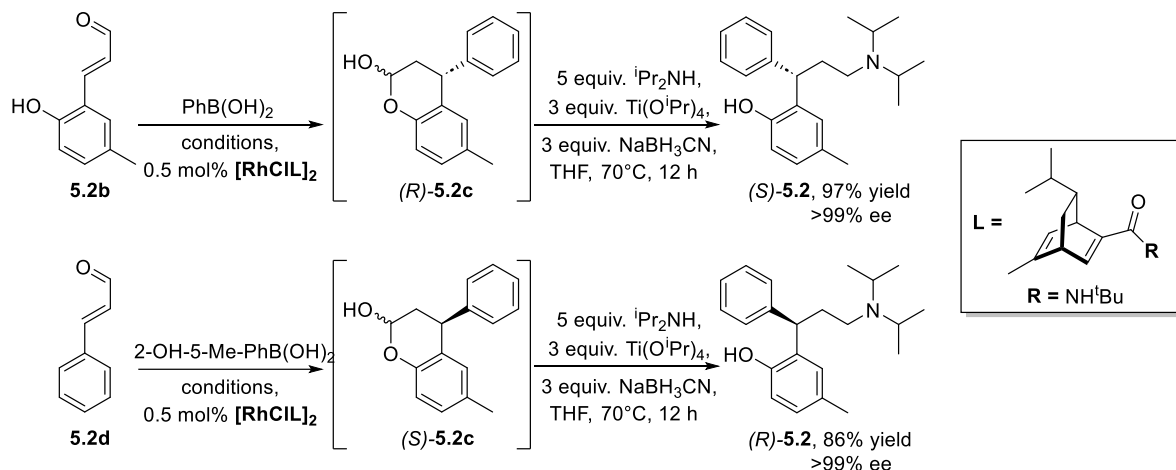


Схема 51 – Родий-катализируемый синтез энантимеров толтеродина[145, 146]

Энантиоселективный синтез производных хроманола с использованием катализатора на основе комплекса железа(II) был разработан группой авторов под руководством С. Лю и С. Фэна (X. Liu and X. Feng).[147] В этом случае (R)-энантиомер толтеродина был получен путем асимметрической внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующего лактола с высокой энантиомерной чистотой (ee = 96%) (Схема 52). Далее была проведена реакция восстановительного аминирования с использованием 2.5 эквивалентов цианоборгидрида натрия и добавлением уксусной кислоты. Выход целевой фармацевтической субстанции составил 72%, а показатель эффективности реакции был выше, чем в случае использования изопропилата титана (RME 49%).

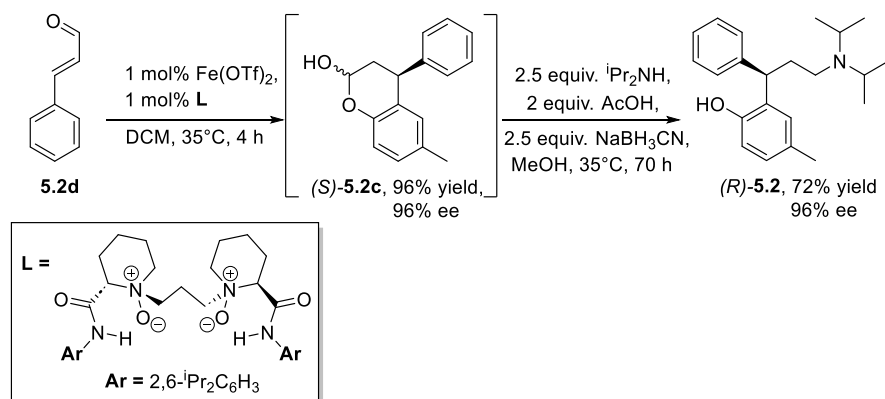


Схема 52 – Асимметрический синтез (R)-толтеродина[147]

Группа Ж. Клавери и В. Тана (J. Claverie and W. Tang)[148] разработала протокол асимметрической гидроэтерификации третичных спиртов и олефинов с получением энантиомерно обогащенных дигидрокумаринов в присутствии палладиевого катализатора (Схема 53). Хиральность вводилась с помощью дифосфинового лиганда WingPhos. Реакция была оптимизирована в мягком температурном режиме, при этом не требовала применения отрицательных температур. Для построения дигидрокумаринового фрагмента с использованием стадии внедрения СО реакцию проводили в атмосфере синтез-газа в соотношении $\text{CO}/\text{H}_2 = 5/1$. Авторы продемонстрировали применение разработанного метода для синтеза биологически активных соединений, в частности (R)-толтеродина. Синтез был проведен в 4 стадии, начиная с кетона **5.2e**. Синтетическая цепочка включала получение соответствующего третичного спирта **5.2f** после реакции с реактивом Гриньяра, затем получение энантиомерно обогащенного (S)-дигидрокумарина **5.2a** с его последующим восстановлением до циклического полуацетала **5.2c**. Далее была проведена реакция восстановительного аминирования с использованием гетерогенного катализа в атмосфере водорода с выходом целевого соединения (R)-**5.2** 57% за 4 стадии и энантиомерным избытком 91%. Эффективность стадии восстановительного аминирования в данном случае была отражена 93% выходом конечного продукта и фактором RME 51%.

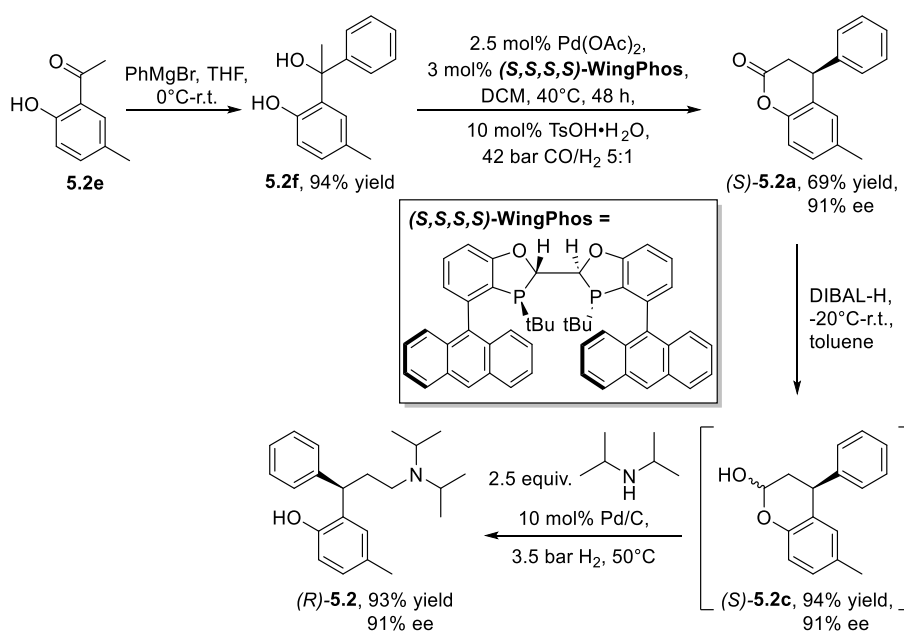


Схема 53 – Палладий-катализируемый асимметрический синтез толтеродина[148]

Авторы из группы А. Риеры и К. Вердагера (A. Riera and X. Verdager)[149] разработали протокол асимметрического Ir-катализируемого гидрирования диарилаллилфталимидов (Схема 54). Высокая энантиоселективность была достигнута благодаря использованию катализатора Ir-(S,S)-UbaPHOX. В данном случае при получении толтеродина на асимметрической стадии удалось достичь ее 99%. Затем была снята фталимидная защита, проведена реакция восстановительного аминирования с полученным первичным амином, и на финальной стадии удалена метильная группа с фенольного заместителя. В этом случае реакция восстановительного аминирования также проводилась с использованием гетерогенного катализа при давлении 20 бар молекулярного водорода. Выход на этой стадии составил 87%, показатель эффективности RME – 61%.

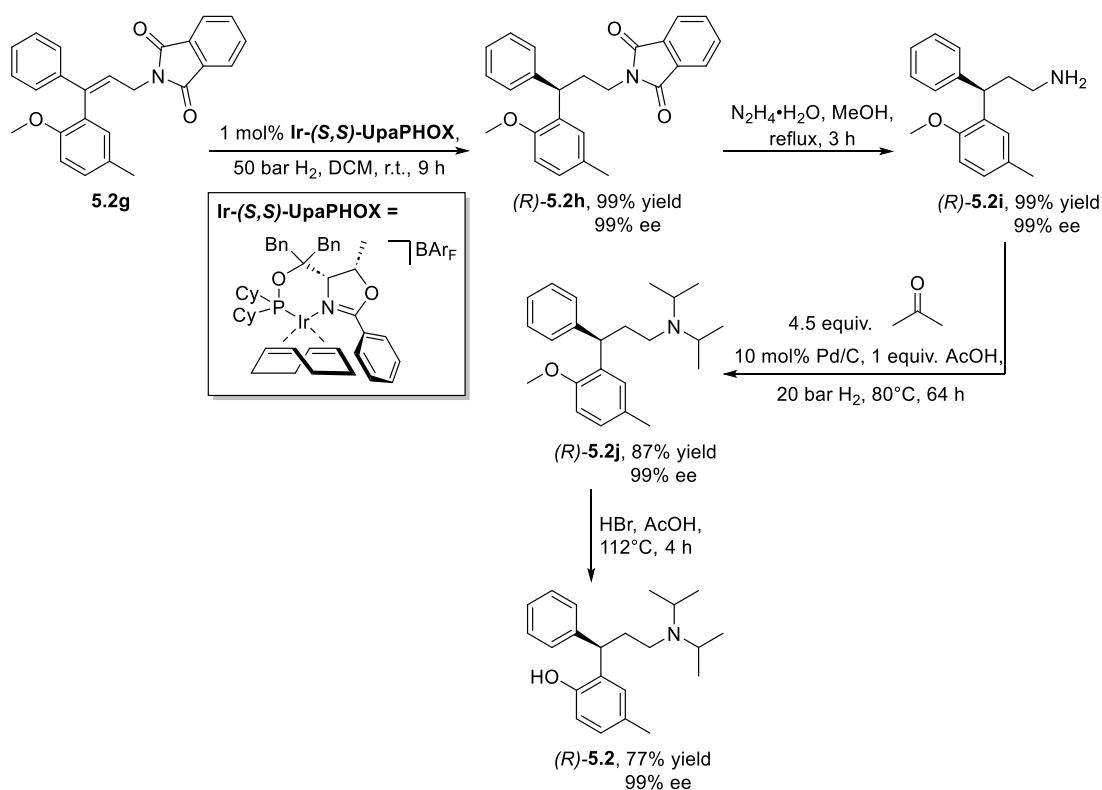


Схема 54 – Иридий-катализируемый асимметрический синтез интермедиата **5.2h** в ходе получения толтеродина[149]

Несмотря на то, что в литературе существуют методы создания асимметрического центра в синтезе производного хроманола, эти работы включают неэффективные условия реакции восстановительного аминирования на последующих стадиях при введении диизопропиламина. К недостаткам

существующих методов стоит отнести использование кислот Льюиса для образования имина, избытка восстановителя. Что касается гетерогенного восстановления с использованием молекулярного водорода, требуется относительно высокая загрузка палладия на последних стадиях синтеза (Схема 53, Схема 54), что может потребовать дополнительных стадий очистки конечного продукта от металла. Учитывая существование методики с использованием гетерогенного катализа, обеспечивающей высокий выход конечного продукта (97%) и высокий показатель эффективности (RME 71%),[150] стоит рассмотреть возможность комбинирования существующих подходов асимметрического синтеза и эффективного варианта введения диизопропиламинового фрагмента.

3.6. Противодиабетические препараты

3.6.1. Ситаглиптин

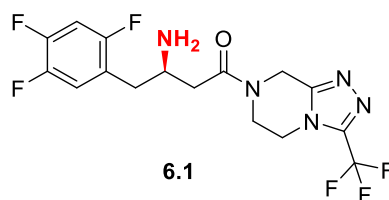


Рисунок 23 – Ситаглиптин

Ситаглиптин является селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4, который стал ключевым терапевтическим средством для лечения сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин содержит один стереоцентр в фрагменте β-аминокислоты. (R)-Энантиомер представляет собой фармакологически активную форму, тогда как соответствующий (S)-энантиомер проявляет незначительное ингибирование фермента.[151]

В работе, выполненной учеными компании Stereochem Pharmaceuticals,[152] было предложено использовать (R)-фенилэтиламин в качестве источника аминогруппы и агента для образования диастереомеров в реакции восстановительного аминирования с кетоном **6.1a** (Схема 55). Синтез ситаглиптина был оптимизирован для получения целевого интермедиата с выходом 140 г (80%). В этом случае использовался небольшой избыток (1.07 эквивалентов) боргидрида натрия в качестве восстановителя с относительно высоким показателем эффективности RME 64%. В патенте, разработанном в Hikal,[153] в качестве

источника для дериватизации использовали метиловый эфир (S)-2-хлорфенилглицина. В этом патенте не были указаны выходы для стадии восстановительного аминирования, выход первичного амина (28.2 г, 65%) был приведен для трех стадий – образование имина, восстановление боргидридом натрия и гидрогенолиз. Эффективность RME для трех стадий составила 28%.

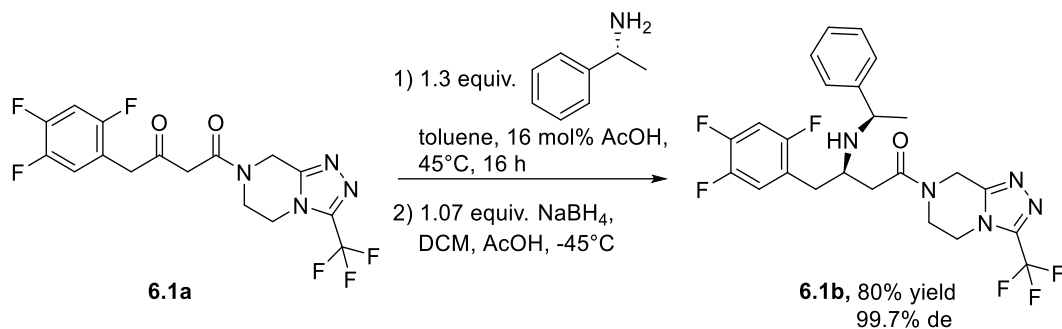


Схема 55 – Диастереоселективный синтез интермедиата **6.1b** при получении ситаглиптина[152]

Подход, включающий использование асимметрического варианта реакции восстановительного аминирования для синтеза ситаглиптина, был представлен в патенте, разработанном в Shenzhen Second People's Hospital.[154] В этом случае в качестве катализатора использовали коммерчески доступный димер [(p-cymene)RuCl₂]₂, а источником хиральности служил лиганд Josiphos (Схема 56). В качестве восстановителя использовали избыток цианоборгидрида натрия (3.5 эквивалента), что повлияло на эффективность данной стадии, несмотря на хороший выход целевого продукта с высокой энантиоселективностью – 6.3 г (74%), ee >99.9%. Коэффициент эффективности RME составил 27%.

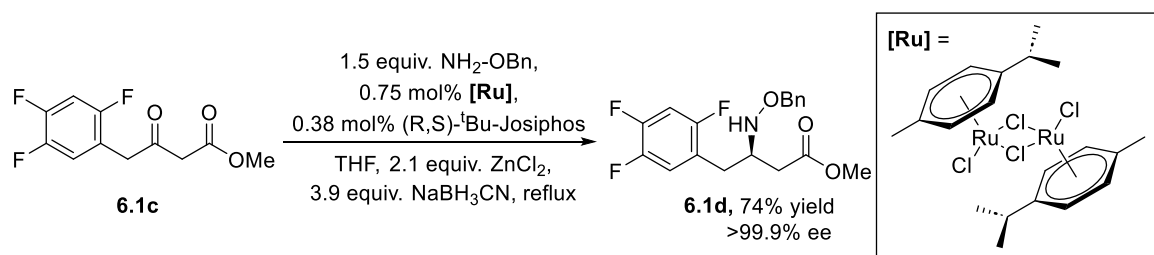


Схема 56 – Асимметрический синтез интермедиата **6.1d** в ходе получения ситаглиптина[154]

Наиболее эффективные подходы к синтезу ситаглиптина включают использование стадии асимметрического восстановительного аминирования в гетерогенной системе (молекулярный водород в качестве восстановителя).[9]

Наибольшая эффективность была достигнута с использованием катализатора на основе родия (RME 99%) с высокой энантиоселективностью и количественным выходом (1.28 г).[155] Каталитическая система на основе рутения, которая демонстрирует количественный выход и высокие значения энантиоселективности (90-95% ee), также может считаться предпочтительной.[156]

3.7. Препараты, регулирующие процессы метаболизма

3.7.1. Цинакальцет

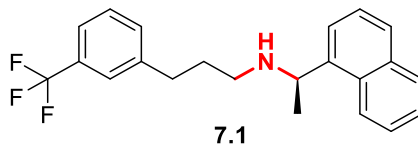


Рисунок 24 – Цинакальцет

Цинакальцет является аллостерическим модулятором G-белок-связанного рецептора и используется в виде гидрохлорида чистого R-энантиомера. Цинакальцет – важный препарат для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с заболеваниями почек и гиперкальциемии при раке паращитовидной железы.[157]

В литературе были представлены три методики проведения асимметрического восстановительного аминирования с использованием катализаторов на основе иридия. Например, в патенте, разработанном в Northwest A&F University,[158] описан протокол, в котором для индуцирования хиральности использовались фосфорамидитные лиганды (Схема 57). Так, для синтеза цинакальцета использовали лиганд на основе октагидробинафтола с выходом целевого продукта 93% и стереоселективностью 94%. Загрузка катализатора и лиганда составляла 1 мольный процент, реакцию проводили при давлении молекулярного водорода 50 бар. Эффективность стадии восстановительного аминирования составила RME 46%

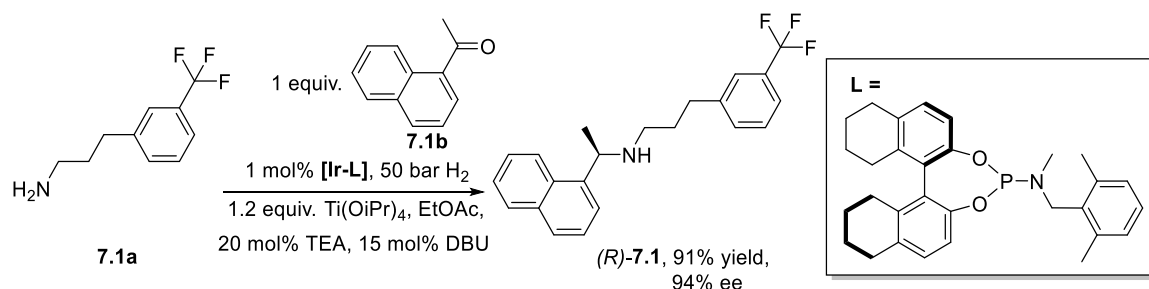


Схема 57 – Асимметрический вариант проведения восстановительного аминирования при синтезе цинакальцета[158]

Сравнивая эффективность реакции восстановительного аминирования была показана в статье той же группы авторов, под руководством М. Чан (M. Chang),[159] хотя в этом случае наблюдалась значительно более низкая загрузка иридия для каталитической реакции (0.05 мольных процентов). В этой работе использовался аналогичный тип лиганда (фосфорамидитные лиганды) с введением дополнительных нафтильных заместителей в 3,3'-положения для создания большей стерической нагрузки. Эта каталитическая система показала свою эффективность для проведения асимметрического восстановительного аминирования с кетонами, обеспечивая высокие значения энантиоселективности и сохраняя различные функциональные группы. В частности, при синтезе цинакальцета выход целевого продукта (R)-7.1 составил 95% с 98% ee, эффективность реакции RME составила 43%.

Наиболее эффективный метод в контексте сравнения значений фактора RME реакции восстановительного аминирования с применением катализаторов на основе иридия для синтеза рацемического цинакальцета был опубликован той же группой авторов.[58] Здесь в качестве лиганда использовали более простой и коммерчески доступный трифенилфосфин (Схема 58). Выход целевого соединения 7.1 составил 94% с фактором эффективности RME 80%.

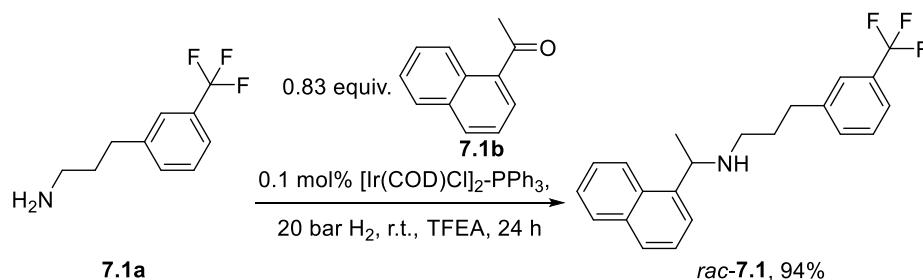


Схема 58 – Синтез рацемической смеси цинакальцета[58]

В работе группы О. Пикколо (O. Piccolo)[160] представлен подход к синтезу цинакальцета, в котором на стадии восстановительного аминирования использовали гетерогенный катализатор на основе палладия (Схема 59). В этом случае авторы получили катализатор с низким содержанием палладия, а именно 0.28% Pd/Al₂O₃, который использовали в реакции в количестве 0.1 мольн.% в атмосфере молекулярного водорода (5 бар). Было показано, что возможно повторное использование этого катализатора при условии увеличения загрузки до 0.5 мольн.%, начиная с пятого цикла, из-за снижения доли палладия на носителе до 0.18%. Выход реакции восстановительного аминирования между альдегидом **7.1c** и гидрохлоридом (R)-нафтилэтиламина составил 94% с высоким фактором эффективности RME 61%.

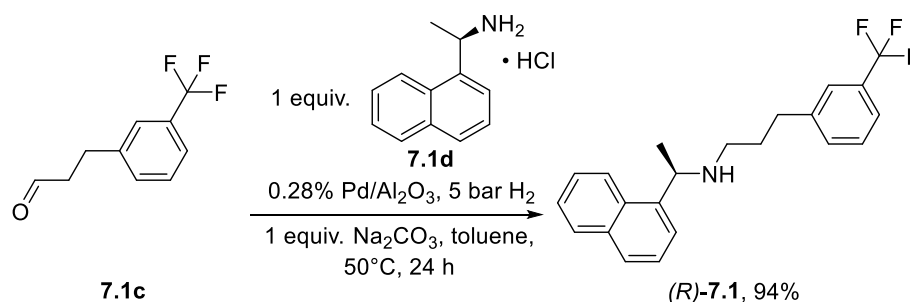


Схема 59 – Синтез цинакальцета через реакцию восстановительного аминирования с использованием альдегида **7.1c** в качестве исходного соединения[160]

В работе под руководством Ц. Чан и Б. Лю (J. Chang and B. Liu)[161] представлен one-pot метод гидрирования и аминирования ненасыщенных альдегидов и кетонов (Схема 60). Восстановление происходит благодаря образованию гидридных частиц Ru-H за счет β-H элиминирования из изопропанола. В качестве катализатора выступает коммерчески доступный [Ru(COD)Cl₂]_n. Для синтеза цинакальцета в качестве основания использовали карбонат цезия, реакцию проводили с использованием альдегида и хирального (R)-нафтилэтиламина. Выход целевого продукта (R)-**7.1** составил 56% с фактором эффективности RME 37%.

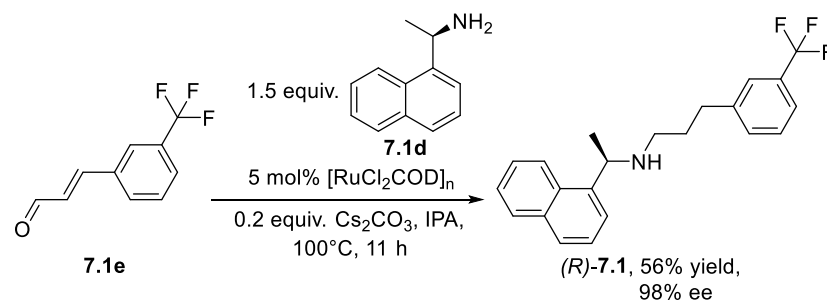


Схема 60 – Синтез цинакальцета через реакцию восстановительного аминирования с использованием неопределенного альдегида **7.1e** в качестве исходного соединения[161]

Группа С. Чжана (X. Zhang) разработала метод Ir-катализируемого гидрирования N-фосфиноилиминов.[162] Этот метод позволяет синтезировать хиральные первичные амины (производные арилэтиламинов) благодаря простому удалению фосфонильной группы в кислых условиях (Схема 61). Применение метода было продемонстрировано, в частности, на синтезе цинакальцета. Так, (R)-нафтилэтиламин, полученный по разработанному авторами методу, вводили в реакцию с альдегидом **7.1c**, где в качестве восстановителя выступал боразан в присутствии каталитического количества перфторарилборана. Выход целевого соединения составил 83% с фактором эффективности RME 62%. Аналогичный протокол и результаты для синтеза цинакальцета были представлены в патенте.[163]

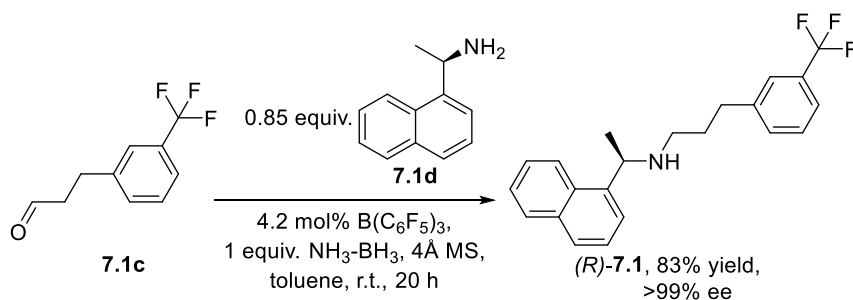


Схема 61 – Синтез цинакальцета с использованием боразана в качестве восстановителя[162, 163]

Группа авторов под руководством Л. Сюй и Ц.Х Фаня (L. Xu and Q.H. Fan) опубликовала две взаимодополняющие работы, в которых на стадии восстановительного аминирования в качестве восстановителя использовали 2 эквивалента муравьиной кислоты, в присутствии каталитических количеств доступной кислоты Льюиса ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$). В этих методиках не используются катализаторы на основе металлов, в обеих работах был проведен синтез

цинакальцета. Так, в работе, демонстрирующей возможности реакции восстановительного аминирования с использованием альдегидов,[164] синтез (R)-цинакальцета был масштабирован с выходом 82% (2.9 г) и фактором эффективности RME 61% (Схема 62a). В то же время, в работе, где авторы представили протокол восстановительного аминирования с использованием кетонов,[165] выход рацемического цинакальцета составил 74% (2.6 г) с фактором эффективности RME 51% (Схема 62b). При переходе от использования альдегидов к использованию кетонов в протоколе авторов значительно увеличивается загрузка катализатора $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (с 0.5 до 10 мольн.%), увеличивается время реакции и возникает необходимость использования молекулярных сит. В этих протоколах используются простые и доступные реагенты, авторы продемонстрировали широкую субстратную специфичность, а также была показана возможность синтеза галогенпроизводных, включая йодпроизводные.

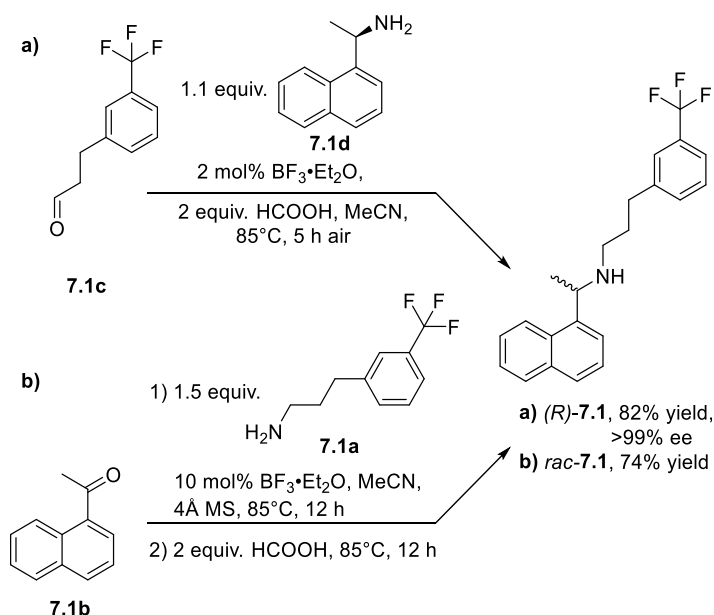


Схема 62 – Два подхода к синтезу цинакальцета с использованием реакции восстановительного аминирования – с использованием альдегидов (**a**) и кетонов (**b**) в качестве исходных соединений[164, 165]

В работе под руководством Ч. Яна и Ж. Ло (Z. Yang and R. Luo)[166] был разработан метод формального восстановительного аминирования, катализируемого иридием, где в качестве алкилирующих агентов выступали карбоновые кислоты (Схема 63). В качестве катализатора для синтеза цинакальцета использовали полусэндвичевый комплекс Ir^{III} с лигандом 2-(4,5-дигидроимидазол-

2-ил)пиридином (Pyim), производные которого показали высокую активность в реакциях переноса водорода. Реакция протекает в 2 стадии через образование амида и его последующее восстановление присутствующим в системе гидридным комплексом иридия. Источником восстановителя служил фенилсилан, который использовался в значительном избытке (5 эквивалентов). Карбоновая кислота также применялась в значительном избытке, что повлияло на значение фактора эффективности. (R)-Нафтилэтиламин с соответствующей карбоновой кислотой вводили в реакцию при более высокой температуре, чем это было представлено в общей методике, с умеренным выходом (R)-цинакальцета 64% и низким значением фактора эффективности RME 14%.

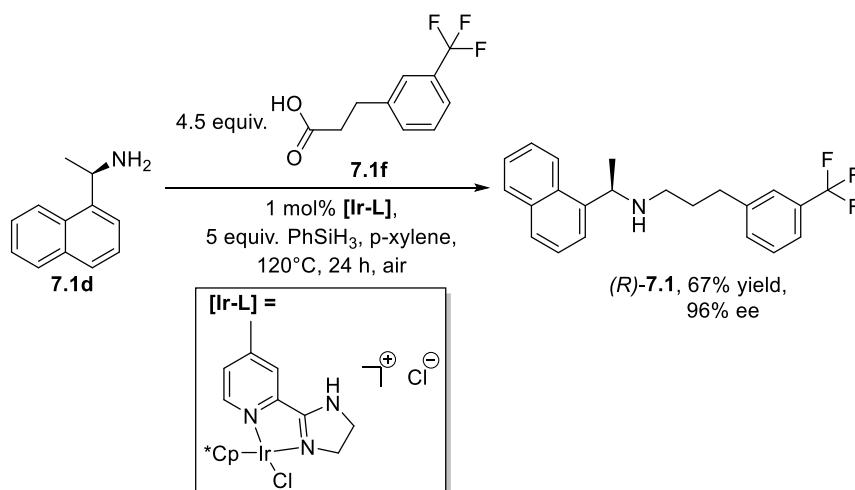


Схема 63 – Синтез цинакальцета по реакции формального восстановительного аминирования с использованием карбоновой кислоты[166]

В статье, представленной Р.Р. Тхагоре (R.R. Thakore) с соавторами,[167] предлагается более экологичный подход к восстановительному аминированию в водных наномицеллах, образованных поверхностно-активным веществом TPGS-750-M (Схема 64). Метод позволяет проводить реакцию с использованием низких загрузок палладия (0.20 мольн.%) на коммерчески доступном Pd/C в присутствии триэтилсилана в качестве восстановителя. Особенностью метода стало использование воды в качестве основной реакционной среды, где гидрофобные ядра мицелл выступают в роли нанореакторов. Метод демонстрирует широкую совместимость с функциональными группами (галогены, нитро-, цианогруппы, олефины), возможность повторного использования катализатора и среды, а также соответствует нормам по остаточному содержанию палладия (<10 ppm), что делает

его применимым в синтезе фармацевтических субстанций. Выход целевого продукта составил 88% с фактором эффективности RME 50%.

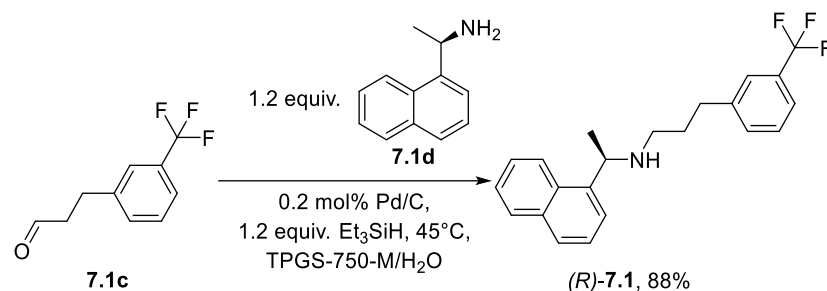


Схема 64 – Синтез цинакальцета с использованием триэтилсилана в качестве восстановителя[167]

В работе, разработанной группой К. Больки (С. Bolchi),[168] представлен one-pot метод восстановительного аминирования с использованием боргидрида натрия и рециклизуемого катализатора на основе железа – Aquivion-Fe (Схема 65). Катализатор обеспечивает образование имина, после чего добавление метанола активирует восстановление боргидридом натрия. Авторы показали возможность повторного использования Aquivion-Fe. Для синтеза цинакальцета в реакцию вводили (R)-нафтилэтиламин и соответствующий альдегид. После добавления метанола и восстановления цинакальцет был выделен с выходом 76%, фактор эффективности RME составил 66%.

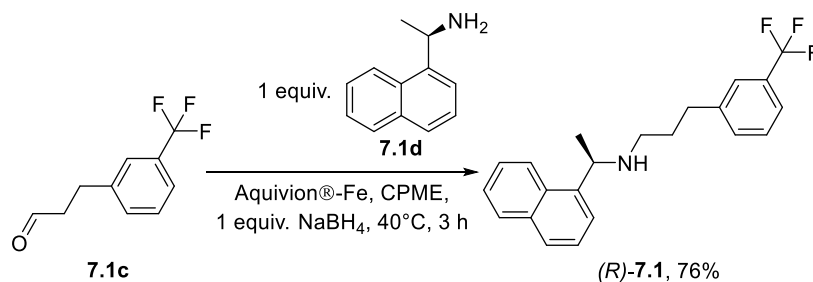


Схема 65 – Синтез цинакальцета с использованием боргидрида натрия[168]

Группа авторов под руководством А. Сурмана (А. Surman)[169] представила подход к асимметрическому восстановительному аминированию, который основан на использовании супрамолекулярных защитных групп для создания стереоселективности, с применением ахирального гетерогенного катализатора (Схема 66). Авторы предлагают модульную систему, в которой в качестве катализатора выступал Amberlyst 15, энантиоселективность достигалась за счет связывания одного из энантиомеров субстрата с хиральным «хостом»

(модифицированным β -циклодекстрином, TIPS- β -CD), что препятствовало доступу одного из энантиомеров к катализатору. Этот метод демонстрирует высокое кинетическое расщепление с энантиомерным избытком (R)-цинакальцета 94%. Исходными соединениями были рацемический нафтилэтиламин и соответствующий альдегид **7.1c**. Несмотря на то, что авторы обсуждают возможность рециклизации катализатора и производного циклодекстрина, в работе это не было продемонстрировано, поэтому при расчете фактора эффективности в данном случае учитывалась загрузка соответствующих реагентов, что значительно снизило эффективность реакции, в результате чего RME составил 3%. Если учесть возможность рециклизации реагентов, коэффициент эффективности будет равен 40%.

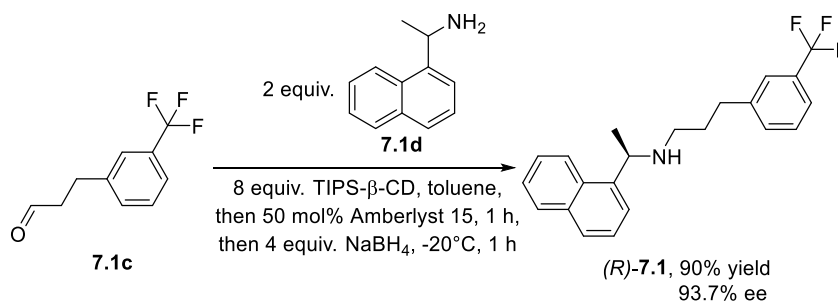


Схема 66 – Асимметрический синтез цинакальцета с применением хирального β -циклодекстрина[169]

Группа авторов под руководством Ф. Линга и В. Чжуна (F. Ling and W. Zhong)[170] разработала метод асимметрического гидрирования функционализированных олефинов с катализатором на основе родия и использованием модифицированного спирофосфонамидитного лиганда (Схема 67). Таким образом, было синтезировано новое семейство хиральных ферроценилфосфин-спирофосфонамидитных лигандов, что позволило достичь высокой эффективности и энантиоселективности для широкого круга субстратов. Метод был успешно применен в синтезе ключевого интермедиата для получения цинакальцета на граммовых загрузках. Стадия восстановительного аминирования была выполнена с использованием полученного энантиомерно чистого (R)-нафтилэтиламина. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 4 часов с использованием триацетоксиборгидрида натрия в качестве восстановителя (1.1 эквивалент). Выход целевого продукта составил 90% с высоким фактором

эффективности RME 70%. Результаты авторов были также представлены в патенте.[171]

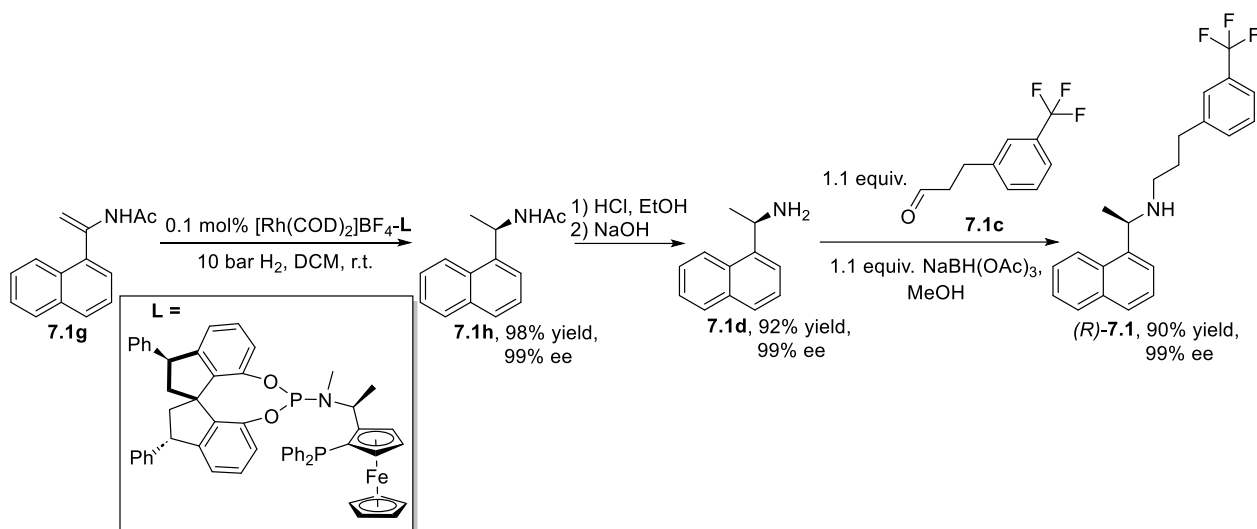


Схема 67 – Синтез цинакальцета через получение хирального амина **7.1d**[170, 171]

В статье Ц. Сюй (Q. Xu) и соавторов[172] представлен новый фотоиндуцированный метод селективного дейтерирования формильной С-Н связи альдегидов (Схема 68). Особое внимание уделяется использованию полученных дейтерированных альдегидов для синтеза меченых фармацевтических соединений, в частности, дейтерированного цинакальцета. Восстановительное аминирование дейтерированного альдегида с амином проводили в присутствии каталитического количества $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ и восстановителя NaBD_4 (1.1 эквивалент) с образованием цинакальцета- d_2 . Выход целевого соединения составил 83%, а фактор эффективности RME – 70%.

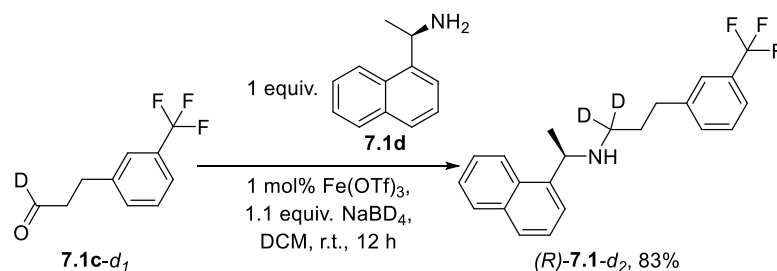


Схема 68 – Синтез меченого цинакальцета- d_2 [172]

В работе под руководством В. Оу и Ч. Су (W. Ou and C. Su),[173] в которой частично участвуют авторы рассмотренной выше статьи, был разработан электрохимический метод восстановления связей $\text{C}=\text{N}$ с использованием D_2O в качестве источника дейтерия, не требующий внешних восстановителей или

катализаторов на основе металлов (Схема 69). Метод демонстрирует высокую степень дейтерирования. Подход был применен для синтеза ряда дейтерированных фармацевтических аминов и их ключевых интермедиатов, в том числе, в граммовом масштабе. Для синтеза цинакальцета использовали метод проточного электрохимического восстановительного аминирования. Целевой продукт был получен с умеренным выходом 67% и фактором эффективности RME 37%. Несмотря на отсутствие необходимости в использовании катализаторов и внешних восстановителей, эффективность синтеза цинакальцета была снижена из-за необходимости использования основания (триэтиламина) и катализатора фазового переноса (TBATFB) в условиях реакции.

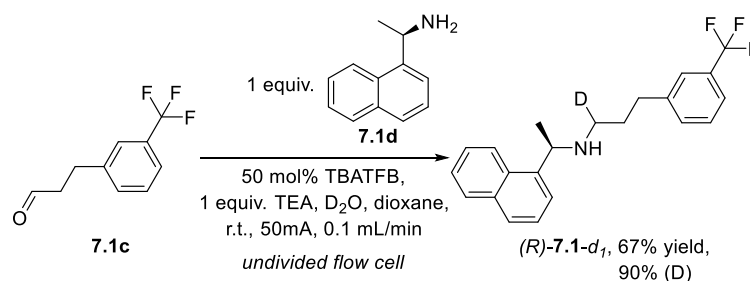


Схема 69 – Электрохимический вариант проведения реакции восстановительного аминирования для получения цинакальцета[173]

В патенте, разработанном компанией Mingpan Technology,[174] представлен ферментативный метод реакции восстановительного аминирования для синтеза цинакальцета. В предлагаемом методе используется иминоредуктаза для реакции между 1-ацетилнафталином и 3-трифторметилфенилпропиламином в водной буферной среде в присутствии кофактора пиридоксальфосфата. Реакцию проводили в водной буферной системе триэтаноламин-хлористоводородная кислота при pH 9.5 и температуре 25-45°C в атмосфере азота. В этой работе выход, указанный авторами, превышает теоретически возможный, что затрудняет оценку эффективности реакции. В предположении о количественном выходе, эффективность ферментативного синтеза цинакальцета составит RME 79%.

Как отмечалось выше, цинакальцет применяется в виде индивидуального энантиомера. Получение такого продукта с помощью реакции восстановительного аминирования представлено в литературе в варианте асимметрической реакции, с использованием диастереоселективного варианта, а также с использованием

энантиомерно чистого амина **7.1d** в качестве исходного соединения.[9] Наиболее эффективные и доступные подходы были в основном связаны с последним вариантом реакции восстановительного аминирования. Так, в работе, разработанной исследователями Erregierre,[175] был представлен масштабированный синтез (Схема 70) с использованием производного коричневого альдегида **7.1e** в качестве алкилирующего агента с выходом целевого продукта 44.8 кг (94%) и высоким фактором эффективности (RME 82%).

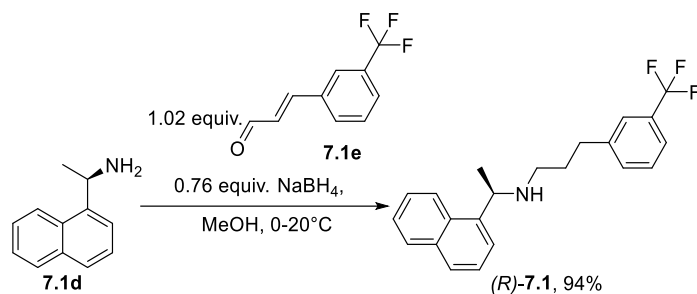


Схема 70 – Синтез цинакальцета с применением непредельного альдегида в качестве исходного соединения[175]

3.7.2. Циклизин

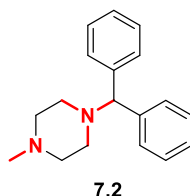


Рисунок 25 – Циклизин

Циклизин относится к классу пиперазиновых антигистаминных препаратов первого поколения, являясь антагонистом H_1 -рецепторов с дополнительной центральной антимускариновой активностью, проявляет противорвотное действие, широко используется для профилактики и лечения тошноты и головокружения, связанных с укачиванием и вестибулярными нарушениями.[176]

В работе под руководством М. Чан (M. Chang)[58] был разработан метод Ir-катализируемого восстановительного аминирования (Схема 71). Этот метод был использован для синтеза циклизина с применением коммерчески доступного трифенилфосфина в качестве лиганда и 20 бар молекулярного водорода в качестве восстановителя. Целевой продукт реакции метилирования был получен с выходом 94% и высоким коэффициентом эффективности RME, равным 89%.

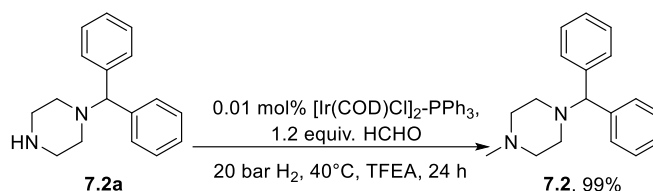


Схема 71 – Синтез циклизина с использованием реакции метилирования[58]

Пример использования нестандартного восстановителя для синтеза фармацевтических препаратов был показан в работе группы Д. Чусова (D. Chusov).[59] В этом случае восстановителем служил конвертерный газ – отходный газ сталелитейного производства, который ранее не использовался для синтеза ценных продуктов (Схема 72). В этой работе была продемонстрирована возможность синтеза ряда лекарственных средств, в частности, циклизина, с использованием коммерчески доступного ацетата родия в качестве катализатора. Восстановителем в системе выступал монооксид углерода – основной компонент конвертерного газа. Выход целевого соединения составил 65% при коэффициенте эффективности RME 27%.

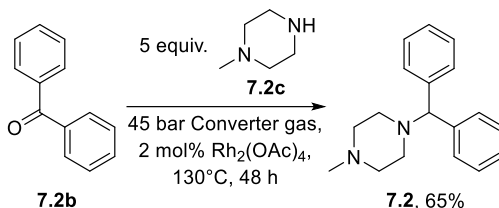


Схема 72 – Синтез циклизина с использованием конвертерного газа в качестве восстановителя[59]

Другой пример синтеза циклизина в одну стадию из бензофенона с использованием реакции восстановительного аминирования был также показан группой Д. Чусова (D. Chusov).[177] В этой работе было продемонстрировано применение гипофосфита натрия в качестве экологичного, доступного и эффективного восстановителя (Схема 73). В частности, метод был использован в синтезе циклизина с умеренным выходом целевого соединения 47% и коэффициентом эффективности RME 21%.

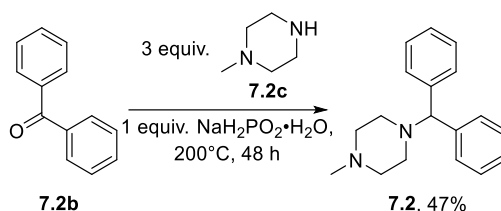


Схема 73 – Синтез циклизина с использованием гипофосфита натрия в качестве восстановителя[177]

Реакция метилирования для синтеза циклизина была представлена в литературе высоким значением коэффициента эффективности (RME 89%[58]) и количественным выходом целевого продукта. Для синтеза циклизина также был предложен стерически затрудненный вариант восстановительного аминирования между бензофеноном и метилированным пиперазином с выходом целевого соединения 65%. [59]

3.7.3. Меклизин

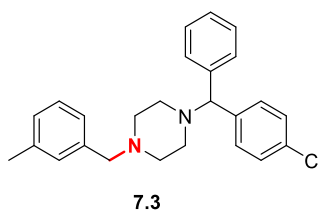


Рисунок 26 – Меклизин

Меклизин является производным пиперазина, относится к первому поколению H_1 -антигистаминных препаратов, обладает выраженными противорвотными свойствами. Препарат широко используется для профилактики укачивания.[178]

Синтез меклизина был представлен в рассмотренной выше работе группы М. Чан (M. Chang), [58] в которой был предложен протокол Ir-катализируемого восстановительного аминирования с использованием доступных фосфинов в качестве лигандов и молекулярного водорода в качестве восстановителя в системе. Для синтеза меклизина в качестве лиганда использовали простой трифенилфосфин, а загрузка предкатализатора иридия составляла 0.04 мольн.% (Схема 74). Исходными соединениями были 3-толилальдегид и соответствующий амин **7.3a**. Выход целевого продукта составил 94% с самым высоким значением фактора эффективности среди протоколов восстановительного аминирования для синтеза меклизина (RME 84%).

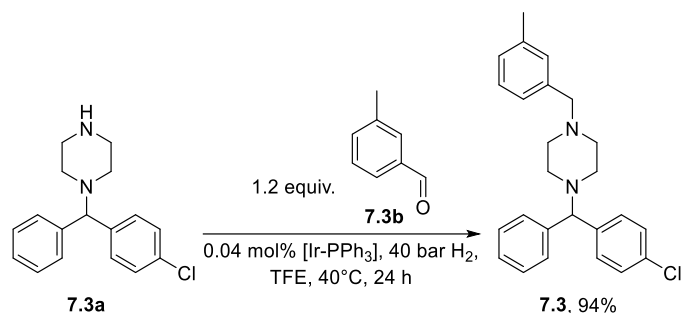


Схема 74 – Синтез меклизина[58]

Масштабированный синтез меклизина был представлен в рассмотренной выше статье, опубликованной Ч. Ма (Z. Ma) и соавторами.[21] В реакции применялся разработанный авторами гетерогенный катализатор на основе железа (Схема 75). В данном случае синтез был проведен на 5 ммоль с выходом целевого продукта 65% (1.27 г) и фактором эффективности RME 55%.

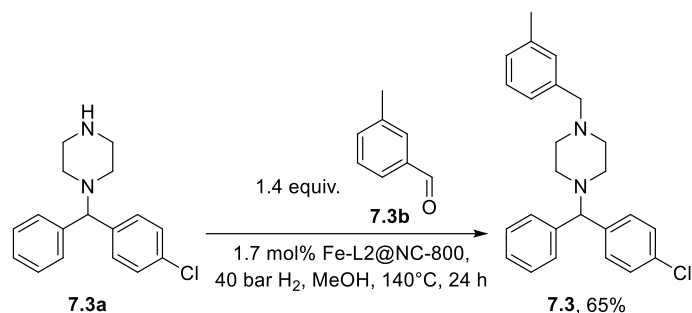


Схема 75 – Применение катализатора на основе железа для синтеза меклизина[21]

В работе под руководством Р. Луо (R. Luo)[179] был разработан метод восстановительного аминирования альдегидов и кетонов в водной среде, катализируемый полусэндвичевыми комплексами иридия, в качестве источника водорода использовалась муравьиная кислота. Метод продемонстрировал применимость к широкому кругу субстратов, которые были получены с высокими выходами (80-95%), включая гетероароматические и алифатические карбонильные соединения, первичные и вторичные амины. В этой работе в качестве растворителя использовали воду, а реакцию проводили без использования инертной атмосферы. Авторы продемонстрировали возможность масштабирования реакции до граммовых количеств с низкой загрузкой катализатора (0.1 мольн.%). В работе был показан синтез фармацевтического соединения меклизина с выходом 80% (1.56 г) (Схема 76). Для восстановительного аминирования требовалось 10 эквивалентов

муравьиной кислоты, что повлияло на эффективность процесса – фактор эффективности RME составил 34%.

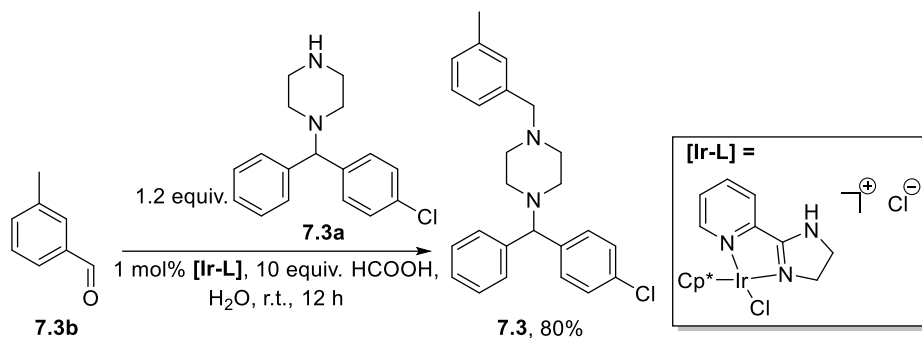


Схема 76 – Синтез меклизина в водной среде[179]

В работе, посвященной методу восстановительного аминирования,[164] где в качестве катализатора использовали эфират трехфтористого бора, в качестве восстановителя – муравьиную кислоту, был представлен синтез меклизина (Схема 77). В этом методе использовали только 2 эквивалента муравьиной кислоты, алкилирующим агентом выступал альдегид **7.3b**. Выход целевого соединения **7.3** составил 87% (3.4 г) с фактором эффективности RME 65%.

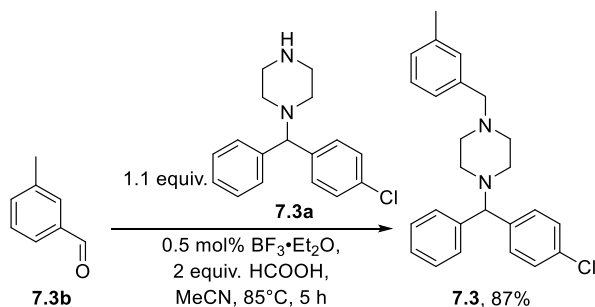


Схема 77 – Синтез меклизина без использования катализатора на основе металла[164]

В наиболее эффективном протоколе восстановительного аминирования для синтеза меклизина использовался катализатор на основе иридия. Высокая эффективность (RME 84%) была достигнута при обращении к гетерогенной системе с использованием молекулярного водорода в качестве восстановителя.[58]

3.8. Обобщение литературных данных

В проведенном обзоре были систематизированы синтетические подходы к проведению реакции восстановительного аминирования в ходе получения ценных лекарственных субстанций. На примере 25 фармпрепаратов (Таблица 1) было обнаружено, что при проведении должной оптимизации реакция восстановительного аминирования позволяет проводить синтез ценных

соединений с высокой атом-экономичностью и высоким значением фактора эффективности RME.

Наиболее распространенными и широко применяемыми восстановителями оказались молекулярный водород, производные боргидридов (NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) и муравьиная кислота, что также было отмечено в обзоре 2019 года.[9] Использование гетерогенных систем, а именно молекулярного водорода, позволяло достигать наибольших значений RME в ходе сравнения методов в рамках каждого субстрата. Исключением является синтез тетракаина и венлафаксина, для которых проведение стадии восстановительного аминирования в целом отличалось более низкими значениями RME. В то же время, использование боргидридов позволяет достигать высокой эффективности синтеза (синтез буспирона, галантамина, суворексанта, верапамила, лапатиниба, ситаглиптина и цинакальцета), но при условии оптимизации количества эквивалентов восстановителя. Они уступают молекулярному водороду как необходимостью проведения очистки от образующихся отходов конверсии восстановителя, так и образованием токсичных побочных продуктов, включающих в себя алкоксибораты, производные цианида. Также зачастую высокое значение фактора эффективности RME при использовании менее селективного NaBH_4 связано с его применением на ранних стадиях синтеза, в более простых молекулярных системах. На более поздних стадиях в литературе используется в основном более селективные замещенные боргидриды, пусть и с гораздо меньшей эффективностью. Наименьшие показатели RME демонстрировали протоколы с использованием муравьиной кислоты, что связано с использованием значительных избытков восстановителя. Исключением является работа по синтезу меклизина,[164] в которой был снижен избыток муравьиной кислоты до 2 эквивалентов, что позволило достичь эффективности RME 65%.

Для отдельных субстанций максимальное из доступных значений фактора эффективности RME оказалось низким (<45%) относительно максимального значения, достигнутого для прочих субстанций. Например, в случае с применением реакции восстановительного аминирования в ходе синтеза сертралина и

эналаприла низкие значения фактора эффективности связаны с необходимостью введения асимметрического центра на стадии восстановительного аминирования, проведением дополнительных стадий разделения диастереомеров. Для тетракаина снижение фактора эффективности RME связано с использованием значительных избытков альдегида (порядка 6 эквивалентов бутанала), либо относительно низкими выходами целевого продукта. Ограничение фактора эффективности реакции восстановительного аминирования в ходе синтеза линезолида может быть связано с использованием амида в качестве нуклеофила, что приводит к снижению выхода целевого продукта. Для синтеза этих продуктов остается актуальным поиск синтетических подходов с целью повышения эффективности. Также низкими значениями RME обладают протоколы асимметрического восстановительного аминирования вследствие необходимости использования активирующих добавок и более высокого избытка восстановителя для проведения реакции в мягких условиях для достижения более высокого энантиомерного избытка. С точки зрения потенциальной масштабируемости синтеза интерес представляют гетерогенные каталитические системы, протоколы в проточном режиме.

Таким образом, реакция восстановительного аминирования продолжает играть важную роль в современном органическом синтезе благодаря возможности достижения высоких выходов целевого продукта в сочетании с потенциально высокой атом-экономичностью при должной оптимизации метода. Тем не менее, для синтеза ценных продуктов, включая ряд лекарственных субстанций, затронутых в настоящем обзоре, остро стоит вопрос поиска подходящих восстановительных систем, обладающих достаточной активностью и селективностью относительно целевого фрагмента.

Как было отмечено выше, наибольшую эффективность и атомную экономичность демонстрируют гетерогенные каталитические системы, среди которых наиболее распространены системы, использующие молекулярный водород в качестве восстановителя. Однако получение молекулярного водорода сопряжено со значительными энергетическими затратами. Около 85% мирового производства водорода приходится на переработку ископаемого сырья без

улавливания углекислого газа с образованием «серого» и «коричневого» водорода.[180] Потенциально эту проблему могло бы решить внедрение технологий улавливания и хранения углекислого газа с получением так называемого «голубого» водорода, однако подобные модификации производственного процесса существенно увеличивают затраты, поэтому на данный момент доля «голубого» водорода в общемировом производстве не превышает 1-2%. Преодолеть ограничения, связанные с получением молекулярного водорода, потенциально позволяет сокращение стадий выделения чистого восстановителя. В частности, синтез-газ – смесь монооксида углерода и водорода – является промежуточным продуктом в процессе производства молекулярного водорода и может рассматриваться как самостоятельный восстановитель. Таким образом, использование промышленных газовых смесей в качестве альтернативы чистым газообразным восстановителям открывает возможность снижения затрат на синтез ценных продуктов.

Таблица 1 – Общая таблица протоколов проведения восстановительного аминирования в ходе синтеза лекарственных препаратов (с 2019 года)

Лекарственная субстанция	Восстановитель	Эквиваленты	RME (%)	Выход (%)	Выход (г)	Лит.
Бупивакаин	H ₂ / [Fe]	40 бар	56	84	0.121	[21]
	NaBH ₃ CN	5.0	31	86	11.3	[22]
Бупренорфин	HCOOH	14	18	78	0.160	[26]
Буспирон	NaBH ₃ CN	2.2	56	80	0.094	[30]
Десвенлафаксин	HCOOH	2.0	57	88	146.5	[34]
	HCOOH	13.6	48	87	1000	[32]
	HCOOH	3.0	31	88	146.5	[33]
Донепезил	H ₂ / [Fe]	40 бар	61	73	0.138	[21]
	H ₂ / Pt/C	1 бар	27	76	6.1	[38]
Галантамин	NaBH ₄	1.1	81	91	11.8	[46]
	NaBH ₄	1.2	70	80	1.08	[47]
	NaBH ₄	2.0	24	74	0.135	[48]
	NaBH ₃ CN	5.3	22	56	0.013	[44]
	HCOOH	100	5	65	1.04	[43]
	NaBH ₃ CN	5.3	0.36	53	0.013	[44]
	NaBH ₃ CN	5.3	0.36	53	0.013	[45]
Галоперидол	NaBH(OAc) ₃	2.0	36	80	0.150	[52]
	NaBH(OAc) ₃	2.0	29	69	0.129	[53]
Ривастигмин	H ₂ / [Ir]	40 бар	57	96	0.072	[58]
	H ₂ / [Ir]	40 бар	51	87	0.065	[58]
	NH ₄ OAc/ [Ir]	3.0	37	78	0.042	[60]
	Конвертерный газ/ [Rh]	30 бар	31	71	0.028	[59]
	H ₂ / [Ir]	50 бар	22	90	0.030	[57]
	H ₂ / [Ir]	50 бар	19	93	0.317	[56]
	NaBH(OAc) ₃	6.3	9	84	0.303	[69]
	HCOOH	115	6	81	0.073	[70]
Сертралин	NaBH ₄	1.5	12	92	0.028	[78]
	NaBH ₃ CN	3.4	12	47	0.288	[79]
Суворексанта	NaBH ₄	2.8	64	85	48.7	[83]
	NaBH ₃ CN	1.3	42	70	14.0	[83]
Тетракаин	NaBH ₄	1.2	38	49	0.108	[88]
	NaBH ₄	1.2	37	47	0.052	[89]
	H ₂ / Pd/C	7 бар	27	75	108600	[87]
	DMA-BH ₃	2.0	24	69	0.091	[90]
	DMA-BH ₃	2.0	23	77	0.160	[91]
	DMA-BH ₃	2.0	23	77	0.160	[90]
Венлафаксин	HCOOH	8.0	29	86	174.5	[95]
	H ₂ / [Fe]	40 бар	25	87	0.069	[21]
	HCOOH	8.4	21	95	107.4	[94]
	NaBH(OAc) ₃	4.0	9	83	0.555	[97]
	HCOOH	40	3	61	0.087	[96]
Эналаприл	H ₂ / [Pd]	1 бар	41	70	5.8	[102]
	H ₂ / [Pd]	1 бар	41	70	5.8	[103]
	NaBH ₃ CN	2.0	39	71	17.8	[101]
Верапамил	NaBH(OAc) ₃	1.3	62	99	0.074	[30]

Лекарственная субстанция	Восстановитель	Эквиваленты	RME (%)	Выход (%)	Выход (г)	Лит.
	NaBH(OAc) ₃	2.0	49	99	1.39	[109]
	NaBH(OAc) ₃	2.0	49	99	1.39	[108]
Иматиниб	NaBH(OAc) ₃	2.0	29	87	2.11	[112]
Лапатиниб	NaBH(OAc) ₃		-	91	2900	[118]
	2-пиколинборан	1.5	49	70	0.050	[119]
	NaBH ₄	2.5	41	97	118.9	[116]
	NaBH(OAc) ₃	2.0	41	93	26.9	[117]
Линезолид	NaBH ₄	1.2	40	54	0.400	[122]
Маравирок	NaBH(OAc) ₃	1.5	45	90	4.6	[127]
	NaBH(OAc) ₃	3.6	39	87	0.045	[125]
	NaBH(OAc) ₃	1.2	32	47	105.0	[126]
	NaBH(OAc) ₃	1.3	22	45	0.230	[128]
	PhSiH ₃	1, затем 27	20	57	0.050	[130]
	DIBAL-H	3.0	15	60	38.7	[129]
Нафтифин	H ₂ / [Ir]	40 бар	84	96	0.830	[58]
	NaBH ₃ CN	20 мольн. %	23	55	0.632	[134]
	PhSiH ₃	4.0	15	96	0.069	[135]
Тамсулозин	H ₂ / Pt/C		91	97	404.6	[140]
	H ₂ / [Pd]		64	85	0.395	[140]
	NaBH(OAc) ₃	1.2	40	72	342.0	[139]
	NaBH ₃ CN	3.0	24	73	1.48	[140]
Толтеродин	H ₂ / Pd/C	20 бар	69	81	0.132	[143]
	H ₂ / Pd/C	20 бар	66	81	0.066	[144]
	H ₂ / Pd/C	20 бар	61	87	0.364	[149]
	H ₂ / Pd/C	3.5 бар	51	93	0.061	[148]
	NaBH ₃ CN	2.5	49	72	0.035	[147]
	NaBH ₃ CN	3.0	18	97	0.063	[145]
	NaBH ₃ CN	3.0	18	97	0.063	[146]
Ситаглиптин	NaBH ₄	1.1	64	80	140.0	[152]
	NaBH ₄	1.1	28	65	28.2	[153]
	NaBH ₃ CN	3.9	27	74	6.3	[154]
Цинакальцет	H ₂ / [Ir]	20 бар	80	94	0.101	[58]
	Имин редуктаза		79	99	17.6	[174]
	NaBH(OAc) ₃	1.0	70	90	2.90	[171]
	NaBD ₄	1.1	70	83	0.148	[172]
	NaBH ₄	1.0	66	76	4.01	[168]
	NH ₃ -BH ₃	1.2	62	83	0.065	[162]
	NH ₃ -BH ₃	1.2	62	83	0.065	[163]
	H ₂ / Pd/Al ₂ O ₃	50 бар	61	94	1.66	[160]
	HCOOH/ BF ₃ ·Et ₂ O	2.0	61	82	2.93	[164]
	HCOOH/ BF ₃ ·Et ₂ O	2.0	51	74	2.64	[165]
	NaBH(OAc) ₃	1.1	51	90	2.89	[170]
	Et ₃ SiH/ Pd/C	1.2	50	88	0.079	[167]
	H ₂ / [Ir]	50 бар	46	93	0.066	[158]
	H ₂ / [Ir]	40 бар	43	95	0.099	[159]
	ИПС/ [Ru]		37	56	0.020	[161]

Лекарственная субстанция	Восстановитель	Эквиваленты	RME (%)	Выход (%)	Выход (г)	Лит.
	D ₂ (электролиз D ₂ O)		37	67	0.096	[173]
	PhSiH ₃	5.0	14	67	0.119	[166]
	NaBH ₄	2.0	3	90	0.032	[169]
Циклизин	H ₂ / [Ir]	40 бар	89	99	0.079	[58]
	Конвертерный газ/ [Rh]	45 бар	27	65	0.045	[59]
	NaH ₂ PO ₂ ·H ₂ O	1.0	21	47	0.125	[177]
Меклизин	H ₂ / [Ir]	40 бар	84	94	0.110	[58]
	HCOOH	2.0	65	87	3.40	[164]
	H ₂ / [Fe]	40 бар	55	65	1.27	[21]
	HCOOH	10	34	80	1.56	[179]

4. Обсуждение результатов

Молекулы лекарственных препаратов и органических соединений, используемых в качестве компонентов материалов, как правило, представляют собой полифункциональные структуры. Синтез подобных соединений сопряжен с проблемой необходимости избирательного проведения реакции в присутствии конкурирующих функциональных групп. Одним из наиболее распространенных подходов к построению целевой молекулы является использование реакции восстановительного присоединения по карбонильной группе. Тем не менее применение большинства стандартных восстановителей осложняется протеканием нежелательных побочных восстановительных процессов.

В этом контексте интерес представляет использование монооксида углерода в качестве восстановителя. Это связано с несколькими факторами. Во-первых, отсутствие внешнего источника молекулярного водорода позволяет избежать протекания побочных процессов «гидрирования». Однако среди распространенных восстановителей не только молекулярный водород способен приводить к побочному восстановлению исходных реагентов и конечных продуктов. Производные боргидридов, широко встречающиеся и доступные реагенты, также способны приводить к неселективным реакциям восстановления в функционализированных субстратах. В то же время, монооксид углерода не способен восстанавливать функциональные фрагменты, в каталитических протоколах он эффективен на стадии восстановления после протекания взаимодействия нуклеофила с карбонильной группой (Схема 78).[181]

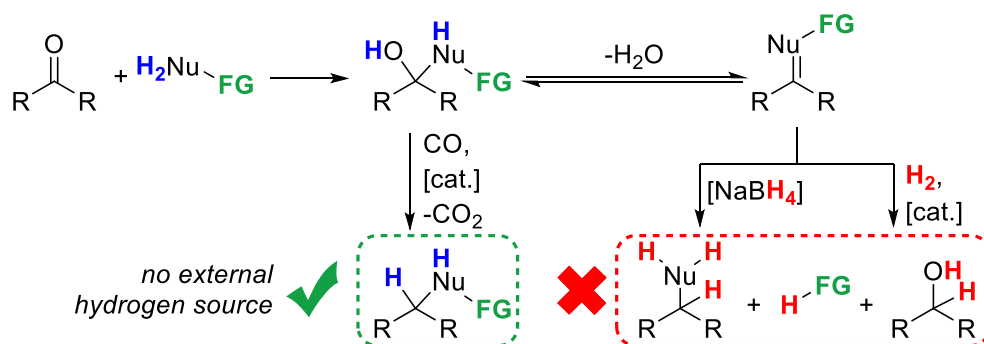


Схема 78 – Возможные ограничения распространенных восстановителей в реакции восстановительного присоединения по карбонильной группе

Во-вторых, применение этого восстановителя, как и молекулярного водорода, повышает атомную экономичность восстановительного присоединения по карбонильной группе.[182] Так, в этой реакции при использовании монооксида углерода в качестве восстановителя единственным побочным продуктом является CO_2 (Схема 79). Отсутствие твердых отходов, которые образуются, например, при использовании боргидридов натрия, отсутствие токсичных соединений, которые могут выделяться при использовании такого распространенного восстановителя, как NaBH_3CN , приводит к минимальному «расходу» используемых атомов, то есть, к повышению атом-экономичности.[4]

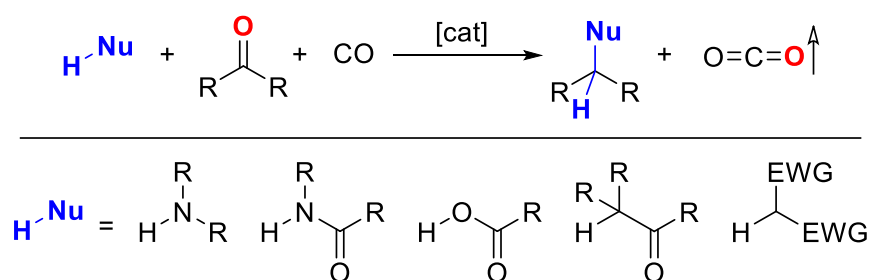


Схема 79 – Реакция восстановительного нуклеофильного присоединения к карбонильным соединениям с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя

Использование монооксида углерода показало себя эффективным в реакциях восстановительного присоединения к карбонильным соединениям[182] для создания связи C-N (восстановительное аминирование,[181, 183, 184, 185] восстановительное амидирование[186, 187]), C-O (восстановительная этерификация[188]) и C-C связи (восстановительная альдольная конденсация,[189, 190] восстановительная реакция Кневенагеля[191]). В разработанных протоколах наблюдается селективность реакции к ценным функциональным и защитным группам, в частности, стоит отметить возможность сохранения бензильной (-Bn), бензилоксикарбонильной (-Cbz) групп, а также нитро-, нитрильной групп, возможно введение арилгалогенидов (за исключением иод-производных) и субстратов, содержащие пиридиновое кольцо. Также возможно создание целевых связей с использованием стерически нагруженных реагентов,[183] например, камфоры в реакции восстановительного аминирования.[192]

Основным недостатком протоколов с применением монооксида углерода в качестве восстановителя является необходимость использования относительно

жестких условий (температура 140-200°C), при которых многие гетероциклические фрагменты, а также группы, склонные к полимеризации и термическому расщеплению, приводят к протеканию побочных процессов. Исключением являются работы с использованием циклобутadiensового комплекса родия, обеспечивающего проведение реакции восстановительного аминирования при температуре 90°C и давлении монооксида углерода 3 бар, и антраценового комплекса родия, допускающего проведение реакции в диапазоне 40-100°C. Тем не менее оба подхода требуют проведения дополнительных стадий синтеза соответствующего комплексного соединения родия.

Применения монооксида углерода в качестве восстановителя в тонком органическом синтезе сопряжено с рядом ограничений. Получение чистого СО основано на многостадийных процессах. Основными методами получения чистого СО является метод CO₂ риформинга (процесс CALCOR), паровой риформинг, частичное окисление углеводородов и газификация угля. Для очищения от примеси водорода, который является сопутствующим газом при большинстве методов получения монооксида углерода, используется криогенная дистилляция при температурах порядка -150°C. Также для выделения чистого монооксида углерода широко применяется адсорбционный метод разделения PSA (pressure swing adsorption), но он подходит для газовых смесей с высоким содержанием СО, некоторые адсорбенты легко могут быть отравлены примесями в исходной газовой смеси.[193] Все это повышает себестоимость чистого монооксида углерода, его общий производимый объем составляет 150 млн тонн в год (13.7 млн Нм³/ч).[194]

Как было отмечено выше, монооксид углерода образуется в составе промышленных газовых смесей в больших объемах. Так, например, оценочное значение мирового производства синтез-газа (смеси монооксида углерода и водорода) составляет 246 млн Нм³/ч.[194] Эта газовая смесь известна широким применением в многотоннажных процессах, в частности, в реакции гидроформилирования, при синтезе метанола и уксусной кислоты.

Сталелитейное производство, являющееся основой металлургии и одной из крупнейших отраслей мировой промышленности, генерирует значительные

объемы газовых смесей, содержащих монооксид углерода. Так, мировое производство стали превышает 1800 млн тонн в год, в то же время, получение 71% стали приходится на конвертерный процесс. На конвертерном производстве образуются следующие газовые смеси, содержащие монооксид углерода – доменный газ, коксовый газ и конвертерный газ, причем использование этих газовых смесей ограничено применением в качестве топлива. Наибольшее содержание монооксида углерода находится в конвертерном газе (60-80%), также в этой смеси присутствуют CO_2 (10-20%) и N_2 (8-20%). Стоит отметить, что диапазон процентного содержания каждого компонента конвертерного газа в разных источниках отличается.[59, 195]

Газовые смеси на основе монооксида углерода представляют интерес в качестве восстановительных систем вследствие их высокой доступности, а также потенциального отсутствия необходимости проведения стадий глубокой очистки. Исходя из селективности монооксида углерода как восстановителя в реакциях восстановительного присоединения по карбонильной группе можно предположить сохранение этой селективности при переходе к газовым смесям, что мотивирует к разработке протоколов для создания ценных структурных фрагментов с использованием доступных восстановителей.

4.1 Синтез-газ в реакции восстановительного аминирования

Возможность применения синтез-газа в качестве восстановителя в реакциях восстановительного присоединения была продемонстрирована на примере реакций восстановительного аминирования,[196, 197] восстановительной конденсации Кневенагеля[196, 198] и восстановительной этерификации.[196] В представленном ранее протоколе использовали 30 бар синтез-газа и температура 140-160°C. Применение относительно высоких значений температуры и давления газа требовалось для проведения реакции при более низкой загрузке катализатора (25 – 500 ppm $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$). Однако в опубликованной работе не сохранялись ценные функциональные фрагменты (Схема 80), в частности, наличие фуранового кольца приводило к осмолению реакционной массы, а введение в реакцию производного кетозфира приводило к декарбоксилированию в условиях реакции.

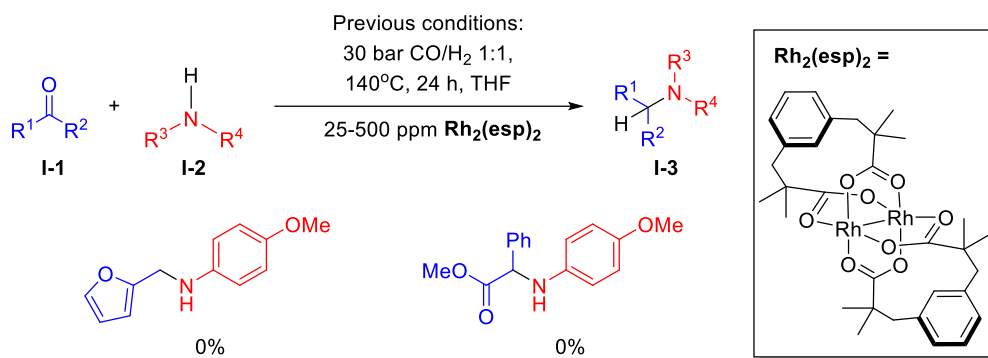


Схема 80 – Ограничения ранее описанного метода применения синтез-газа в реакции восстановительного аминирования[196]

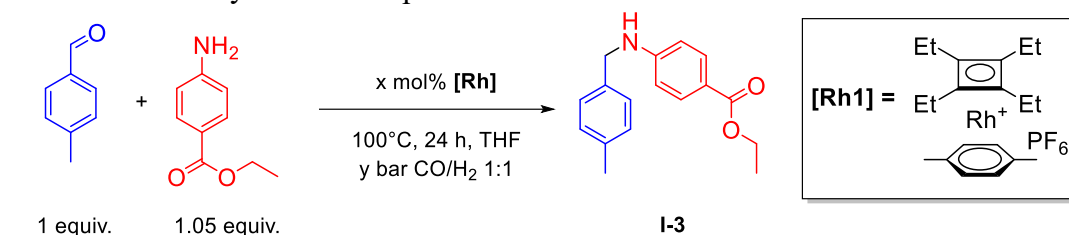
Оптимизация условий реакции восстановительного аминирования с использованием синтез-газа представляла интерес не только ради определения границ эффективности восстановителя в сочетании с простым катализатором, но и ради сохранения упомянутых выше функциональных фрагментов. В частности, фуранильный фрагмент встречается в структуре диуретика фуросемида. В опубликованных методиках он вводится в целевую лекарственную субстанцию либо с использованием соответствующего галогенпроизводного,[199, 200, 201] либо путем реакции восстановительного аминирования фурфурола со свободным аммиаком.[202] Применение производного фурфурола является хорошей оптимизационной моделью переработки биомассы в ценные органические соединения с помощью реакции с использованием синтез-газа.

Аминирование кетозэфиров представляет собой прямой способ получения производных аминокислот из легкодоступных субстратов. В настоящее время этот процесс требует либо довольно сложных катализаторов для гидрирования с переносом водорода,[203] либо двухстадийного подхода с выделением промежуточного имина и его восстановлением в фотокаталитических условиях.[204]

Для сохранения чувствительных к жестким условиям функциональных фрагментов проводилась оптимизация условий реакции в направлении снижения температуры системы и давления газа. Из литературы известно, что катализаторы на основе родия позволяли достичь наиболее мягких условий в реакции восстановительного аминирования при использовании СО в качестве восстановителя.[185, 205] Как было отмечено выше, восстановительное

аминирование на СО с применением циклобутadiенового комплекса родия протекало при температуре 90°C и давлении 3 бар. Однако при использовании синтез-газа в качестве восстановителя варьирование катализатора показало, что простой ацетат родия показал сопоставимую активность в сравнении с циклобутadiеновым комплексом родия (Таблица 2). Так, при смене восстановительной системы удалось перейти к более простому катализатору без необходимости проведения дополнительных стадий синтеза комплексного соединения. Поскольку основной целью было максимально снизить температуру и давление в реакционной системе, для дальнейшей оптимизации была выбрана загрузка катализатора в 1 мольн.%. Это связано с тем, что давление газа значительно влияет на эффективность реакции, и, если в качестве отправной точки оптимизации давления выбрать выход 84%, с высокой вероятностью препаративных выходов при низком давлении достичь не удастся.

Таблица 2 – Выбор катализатора для проведения реакции восстановительного аминирования в мягких условиях с применением синтез-газа



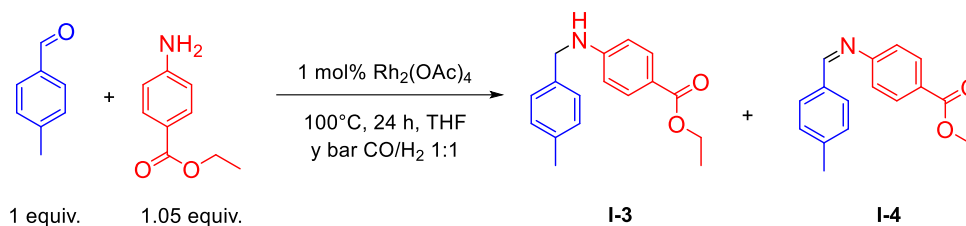
Катализатор	Загрузка катализатора, %	Давление, бар	Выход I-3, %
Rh ₂ (OAc) ₄	1.0	30	99
Rh ₂ (OAc) ₄	1.0	5	84
Rh1	1.0	5	99
Rh1	0.5	5	83

1.2-2.4 мкмоль [Rh], 0.24-0.28 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.25-0.29 ммоль этил 4-аминобензоата, 100°C, 5-30 бар синтез-газа, ТГФ, 24 ч. Выходы определены по спектрам ЯМР¹ ¹H.

Снижение давления синтез-газа показало, что возможно проведение реакции при 3 бар (Таблица 3).

¹ Регистрацию ЯМР спектров проводили н.с. М. И. Годовикова и к.х.н. К. О. Бирюков, ИНЭОС.

Таблица 3 – Влияние давления на реакцию восстановительного аминирования с использованием синтез-газа

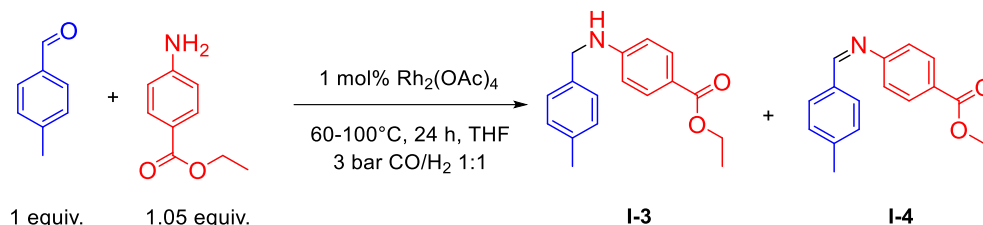


Давление, бар	Выход I-3, %	Выход I-4, %
5	84	0
3	81	<1
1	7	30

1.56-2.0 мкмоль $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0.156-0.2 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.164-0.21 ммоль этил 4-аминобензоата, 100°C, 1-5 бар синтез-газа, ТГФ, 4 ч. Выходы определены по спектрам ЯМР ^1H .

Варьирование температуры проводили начиная с наиболее низкого значения, которое было достигнуто в опубликованной ранее работе.[196] Так, снижение температуры от 100°C до 80°C при 3 барах синтез-газа приводило к резкому снижению эффективности реакции, что выражалось в уменьшении выхода восстановленного продукта с 81% до 53% (Таблица 4). Дальнейшее снижение температуры до 60°C привело к полному подавлению реакции восстановления. Оптимальным значением температуры оказалось 100°C.

Таблица 4 – Влияние температуры на реакцию восстановительного аминирования с использованием синтез-газа



T, °C	Выход I-3, %	Выход I-4, %
100	81	<1
80	53	14
60	3	72

2.7-2.9 мкмоль $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0.27-0.29 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.29-0.31 ммоль этил 4-аминобензоата, 3 бар синтез-газа, ТГФ, 24 ч. Выходы определены по спектрам ЯМР ^1H .

При варьировании растворителей (Таблица 5) оказалось, что реакция восстановительного аминирования с использованием синтез-газа эффективно протекает во всех использованных растворителях, причем наибольший выход достигается при использовании трет-бутанола. Несмотря на то, что в ходе скрининга ТГФ обеспечивал более низкий выход целевого амина (81%), именно

этот растворитель был выбран для дальнейшего исследования субстратной специфичности. Данный выбор обусловлен несколькими факторами. Во-первых, ТГФ является умеренно полярным апротонным растворителем, обеспечивающим растворимость широкого круга органических субстратов различной полярности – от алифатических до гетероароматических производных. Во-вторых, растворитель легко удаляется при выделении продукта благодаря низкой температуре кипения (66°C) и не создает трудностей при хроматографической очистке.

Таблица 5 – Варьирование растворителей в реакции восстановительного аминирования

Растворитель	Выход I-3, %	Выход I-4, %
-	72	20
^t BuOH	99	0
CH ₃ CN	93	<1
диоксан	93	<1
толуол	86	<1
ТГФ	81	<1

2.9-3.7 мкмоль Rh₂(OAc)₄, 0.29-0.37 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.31-0.38 ммоль этил 4-аминобензоата, 100°C, 3 бар синтез-газа, 24 ч. Выходы определены по спектрам ЯМР ¹H.

Эффективность синтез-газа была продемонстрирована его сравнением с альтернативными газообразными восстановителями – монооксидом углерода и молекулярным водородом в стандартном эксперименте реакции восстановительного аминирования. Так, было проведено взаимодействие 4-метилбензальдегида с бензокаином при давлении 30 бар соответствующего газа и температуре 100°C (Таблица 6). Если сравнивать с опубликованными ранее работами,[184, 206] такой температурный режим не позволит эффективно провести реакцию с применением монооксида углерода в качестве восстановителя при более низком давлении газа, что подтвердилось в эксперименте. Действительно, монооксид углерода демонстрирует более высокую селективность относительно функциональных групп в субстратах в сравнении с «классическими» восстановителями,[181] но его относительно низкая активность требует использования более структурно сложного катализатора для проведения реакции в

мягких условиях.[185] В то же время, использование молекулярного водорода приводит к полному подавлению избирательности каталитической системы, фиксируются побочные продукты, в частности, происходит восстановление альдегида до спирта.[196] Однако применение синтез-газа позволило получить желаемый продукт восстановления с количественным выходом. Такой результат указывает на то, что синтез-газ как реагент совмещает в себе положительные качества отдельных газообразных восстановителей – селективность монооксида углерода и активность молекулярного водорода, при этом оставаясь эффективным и при использовании простого катализатора.

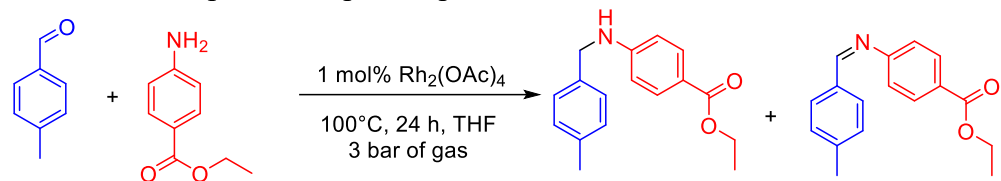
Таблица 6 – Влияние выбора газообразного восстановителя на эффективность реакции восстановительного аминирования при 30 бар

Газ	Выход I-3, %	Выход I-4, %
CO	24	71
CO, H ₂ 1:1	99	0
H ₂	8	50

2.1-2.4 мкмоль Rh₂(OAc)₄, 0.21-0.24 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.22-0.25 ммоль этил 4-аминобензоата, 100°C, 30 бар газа, ТГФ, 4 ч. Выходы определены по спектрам ЯМР ¹H.

Аналогичный эксперимент был проведен при более низком давлении газа (3 бара) (Таблица 7). Сохранилась тенденция, полученная в предыдущем эксперименте – при использовании монооксида углерода единственным продуктом был имин, при использовании молекулярного водорода наблюдались побочные продукты избыточного восстановления, а синтез-газ показывал высокую селективность относительно целевого продукта в простой каталитической системе при низком давлении.

Таблица 7 – Влияние выбора газообразного восстановителя на эффективность реакции восстановительного аминирования при 3 бар



Газ	Выход I-3 , %	Выход I-4 , %
CO	1	99
CO, H ₂ 1:1	81	<1
H ₂	7	40

2.1-2.8 мкмоль Rh₂(OAc)₄, 0.21-0.28 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.22-0.29 ммоль этил 4-аминобензоата, 100°C, 3 бар газа, ТГФ, 24 ч. Выходы определены по спектрам ЯМР ¹H.

При варьировании субстратной специфичности оказалось, что разработанный протокол толерантен к широкому спектру функциональных групп в мягких условиях реакции (Схема 81). В частности, α-кетозфир может выступать в качестве субстрата и приводить к образованию целевого амина **I-3c** с выходом 76%, сохраняется фурановый заместитель с образованием амина **I-3g** с выходом 92% и бензильная группа (**I-3d**).

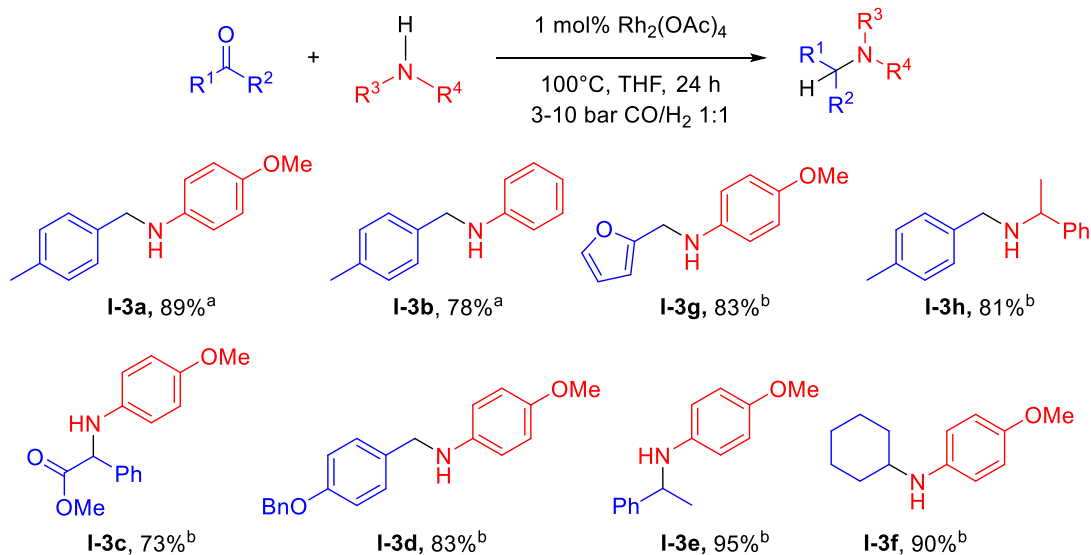


Схема 81 – Синтез производных аминов по реакции восстановительного аминирования с применением синтез-газа в качестве восстановителя в мягких условиях. Отображены выделенные выходы. [a] 3 бар, [b] 10 бар

Прямое сравнение ранее описанного протокола с новым оптимизированным методом, позволяющим проводить реакцию восстановительного аминирования в мягких условиях, показывает значительное увеличение выходов для многих

субстратов (Схема 82). Можно видеть, что возможно успешное введение в реакцию карбонильных соединений, которые были инертны в более жестких условиях.

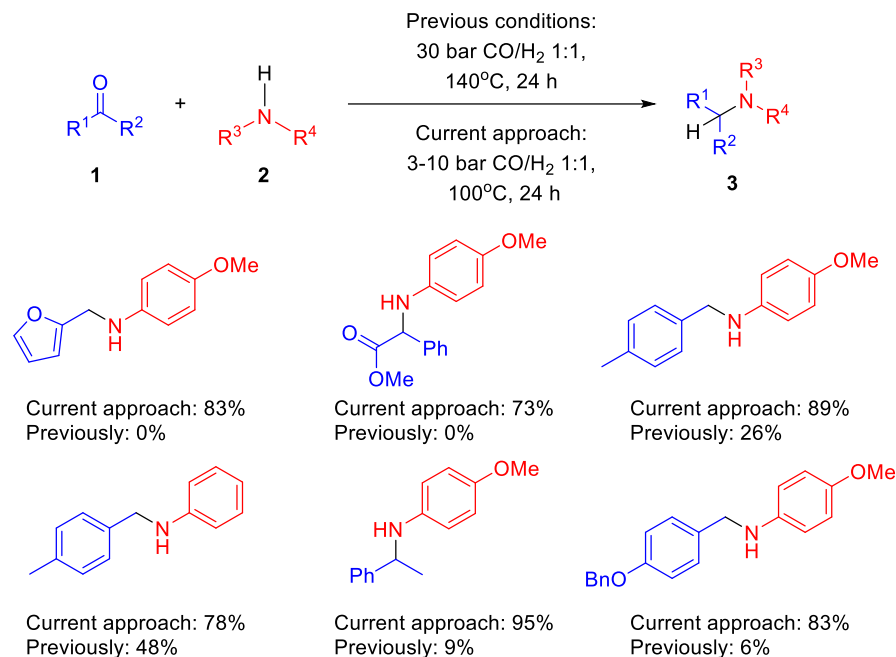


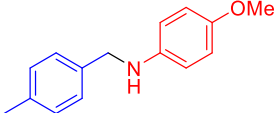
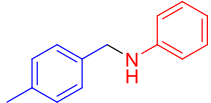
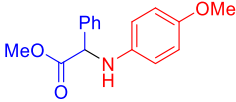
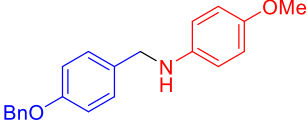
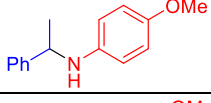
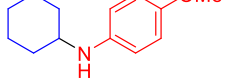
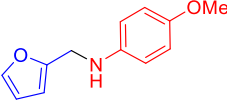
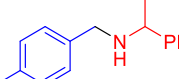
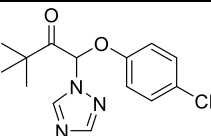
Схема 82 – Сравнение методов восстановительного аминирования с применением синтез-газа на примере избранных субстратов

Изучение биологической активности² новых соединений важно для разработки лекарственных препаратов и агрохимии. Так, была протестирована активность синтезированных соединений *in vitro* против шести фитопатогенных грибов: *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Venturia inaequalis* (V.i.), *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.), *Phoma eupyrena* (P.e.), *Fusarium oxysporum* (F.o.) и *Fusarium nivale* (F.m.n.) (Таблица 8). Активность каждого тестируемого вещества сравнивали с отрицательным и положительным контролем, обработанным эталонным фунгицидом (триадимефон). *N*-(4-метилбензил)анилин (**I-3b**) продемонстрировал очень хорошие результаты относительно пяти фитопатогенов (кроме *S. sclerotiorum*), демонстрируя подавление роста, эквивалентное или превышающее активность эталонного соединения. Другой 4-метилбензиланилин также показал высокую активность против четырех фитопатогенов (кроме *S. sclerotiorum* и *F. oxysporum*). Так, соединения с относительно простой структурой и несложной методикой синтеза способны проявлять высокую эффективность при тестировании

² Биологические испытания проведены О. Г. Чусовой.

фунгицидной активности. Эффективность соединений **I-3d** и **I-3e** против *P. euurena* либо превосходила (**I-3e**), либо была сравнима (**I-3d**) с положительным контролем. Стоит отметить, что субстрат, содержащий фуранильный заместитель (**I-3g**), и субстрат, содержащий кетоэфирный фрагмент (**I-3c**), не проявляли фунгицидную активность против тестируемых грибов.

Таблица 8 – Противогрибковая активность синтезированных аминов

Шифр	Структура	Ингибирование роста мицелия, %					
		<i>R.s.</i>	<i>V.i.</i>	<i>P.e.</i>	<i>S.s.</i>	<i>F.o.</i>	<i>F.m.n.</i>
I-3a		48	68	61	25	34	52
I-3b		60	61	76	38	65	59
I-3c		8	29	22	5	21	31
I-3d		5	48	52	17	20	14
I-3e		19	51	59	14	29	42
I-3f		16	24	33	5	14	22
I-3g		13	37	48	2	9	13
I-3h		7	26	3	7	16	22
Триадимефон		43	65	56	64	70	60

Инкубация проводилась при 25°C, степень ингибирования роста рассчитывалась через 72 часа. Влияние тестируемых соединений измеряли при концентрации 30 мг/л

На основании результатов работы [196] можно предложить механизм восстановительного аминирования с применением синтез-газа можно разделить на 2 условных каталитических цикла в соответствии с компонентами газовой смеси (Схема 83). В атмосфере синтез-газа образуется гидридный комплекс родия, стабилизированный карбонильным лигандом. Далее полученная активная частица способна участвовать в качестве катализатора как в реакции гидрирования, так и в

реакции восстановительного деоксигенирования. При взаимодействии карбонильного соединения с амином образуется равновесная смесь полуаминала и имина. Далее протекает гидрирование основания Шиффа **II** с образованием целевого продукта. Восстановление полуаминала протекает через взаимодействие гидроксильной группы с карбонилем в координационной сфере металла **VII**. Образовавшийся иминиевый катион восстанавливается гидридом родия **VIII** с образованием целевого продукта. Одновременное протекание нескольких каталитических путей, приводящих к одному целевому продукту, повышает общую активность восстановительной системы, позволяя достигать более мягких условий проведения реакции.

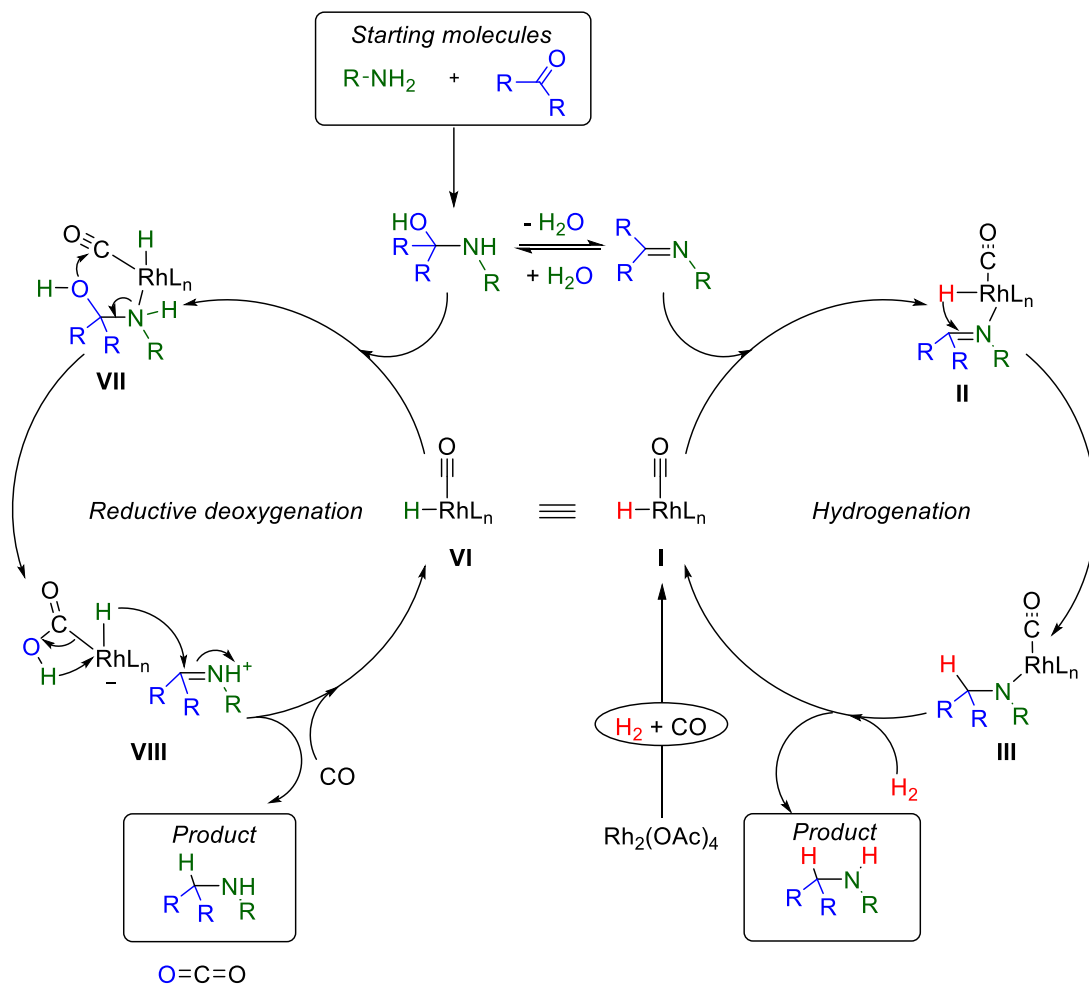


Схема 83 – Схематичное изображение механизма реакции восстановительного аминирования с применением синтез-газа в качестве восстановителя

Таким образом, был разработан мягкий и эффективный подход к проведению реакции восстановительного аминирования.[207] Оптимальных условий удалось достичь благодаря синергии восстановительной способности водорода и

монооксида углерода в синтез-газе. Данный метод допускает наличие нескольких чувствительных к восстановлению структурных фрагментов и позволяет получать сложные субстраты с препаративными выходами, используя коммерчески доступный и относительно недорогой предкатализатор. Некоторые из полученных продуктов проявили более высокую противогрибковую активность по сравнению со стандартным фунгицидом – триадимефоном.

4.2 Синтез-газ в реакции алкилирования анилинов простыми эфирами

Алкилирование аминов с введением алифатических фрагментов с использованием реакции восстановительного аминирования сопряжено с проблемой протекания побочной реакции самоконденсации исходного карбонильного соединения. В синтетической практике основными агентами для введения алифатических фрагментов являются алкилгалогениды. Основными проблемами при использовании таких реагентов являются побочные реакции переалкилирования, образование побочных коррозионных продуктов (кислоты), необходимость использования оснований, что снижает атом-экономичность процесса. Поэтому в целом существует интерес к поиску доступных альтернативных источников алкилирующих агентов, которые бы могли соответствовать требованиям экологичности и атом-экономичности современного органического синтеза.

N-Алкилированные анилины представляют интерес для разнообразных применений в нашей повседневной жизни. Например, фрагмент бутиланилина встречается в OLED-ячейках и других фотоэлектронных материалах, а также в фотосенсибилизаторах для солнечных элементов.[208, 209, 210] Соответствующие бутиламины используются, в частности, для визуализации живых клеток[211] и в качестве флуоресцентных зондов.[212] Кроме того, этот структурный фрагмент содержится в ряде одобренных в настоящее время лекарственных препаратов, таких как тетракаин, бензонатат, буметанид, было показано, что подобные структуры подавляют пролиферацию клеточных культур.[213, 214, 215]

При условии, что в качестве селективного восстановителя были выбраны газовые смеси на основе монооксида углерода, при поиске альтернативного

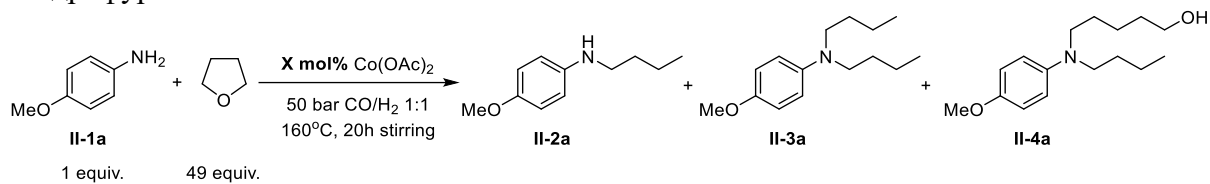
электрофильного агента в данном случае стоит обращать внимание на кислород-содержащие системы. Экологичным источником алифатического фрагмента могут выступать циклические эфиры – производные тетрагидрофурана, которые получают, в частности, из лигноцеллюлозы.[216] Такие соединения применяются в основном в качестве растворителей. Ранее была показана принципиальная возможность использования тетрагидрофурана в качестве алкилирующего агента.[217] В качестве восстановителя применялся монооксид углерода. Однако в данном случае требовалась высокая загрузка активирующей добавки, выборка анилинов ограничивалась анизидином.

Поскольку, как было показано выше, синтез-газ превышает восстановительную активность чистого монооксида углерода с сохранением высокой селективности, дальнейшее исследование протокола алкилирования с использованием производных тетрагидрофурана проводили с применением доступной газовой смеси.

4.2.1 Алкилирование анилинов тетрагидрофураном

В начале оптимизации мы выбрали в качестве модельной реакции алкилирование 4-метоксианилина тетрагидрофураном. Согласно литературным данным, соли кобальта без добавок благородных металлов способны катализировать окислительно-восстановительные процессы.[218, 219, 220, 221] Варьирование загрузки катализатора показало, что всего 5 мольных процентов ацетата кобальта достаточно для катализа алкилирования анизидина тетрагидрофураном в присутствии синтез-газа в качестве восстановителя (Таблица 9). В качестве побочного продукта при варьировании катализатора наблюдалось образование *N*-бутил-*N*-пентанольной группы в анизидине (**II-4a**).

Таблица 9 – Варьирование загрузки катализатора в реакции алкилирования анизидина тетрагидрофураном

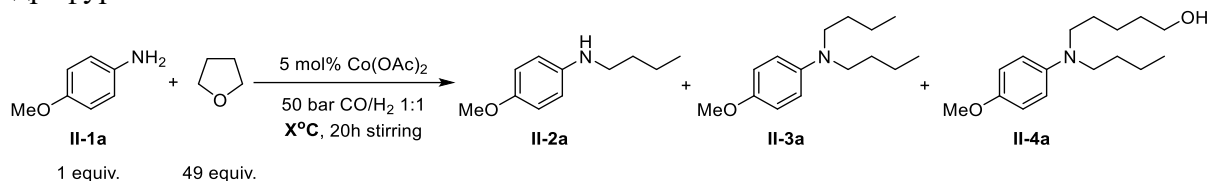


Загрузка катализатора, %	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
1	21	0	0
2	37	0	0
3	33	20	13
4	5	37	28
5*	0	50	30
10	0	51	35
15	0	56	29
20	0	53	34

3.6-72 мкмоль $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C , 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Селективность процесса оказалась очень чувствительна к выбору температурного режима (Таблица 10). Так, оптимальным значением температуры для проведения бис-N-алкилирования анизидина оказалось 160°C . Снижение температуры до 150°C привело к смене селективности в пользу моно-N-алкилированного анизидина с выходом 60%. Повышение температуры до 180°C приводило к образованию смеси алкилированных продуктов, что может быть связано с нестабильностью активных каталитических частиц в этом температурном режиме.[222]

Таблица 10 – Варьирование температуры в реакции алкилирования анизидина тетрагидрофураном

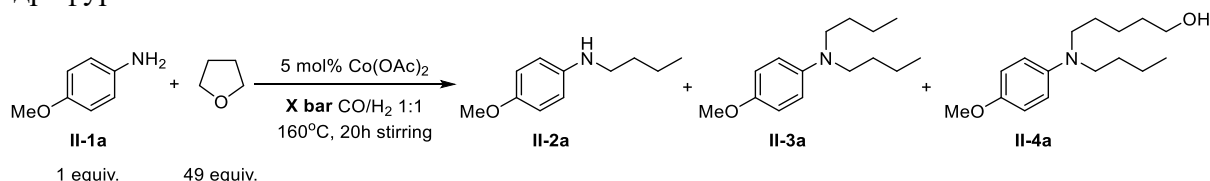


T, °C	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
180	28	39	25
160*	0	50	30
150	60	15	20
140	53	0	0
120	0	0	0

18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36 ммоль 4-метоксанилина, 17.6 ммоль ТГФ, 120-180°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Варьирование давления газа показало, что повышение давления с 20 до 30 бар приводит к резкому увеличению активности каталитической системы, что выражается в росте выхода бис-*N*-алкилированного продукта с 0 до 73% (Таблица 11).

Таблица 11 – Варьирование давления в реакции алкилирования анизидина тетрагидрофураном



Давление, бар	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
70	1	37	34
60	2	44	33
50*	0	50	30
40	0	65	29
30	1	73	24
20	11	0	0
10	4	0	0

18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36 ммоль 4-метоксанилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 10-70 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Поскольку при разработке метода было важно добиться результатов на доступной каталитической системе, варьирование катализатора проводили среди производных кобальта, а также среди катализаторов на основе рутения, поскольку

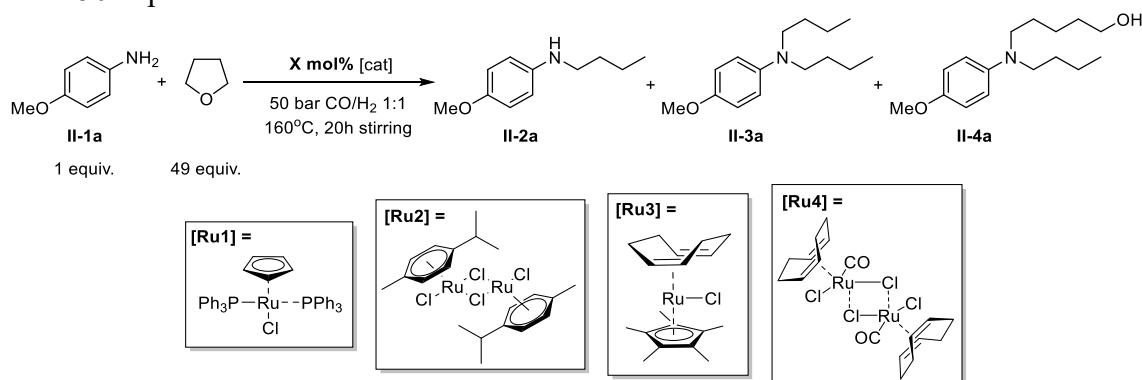
он является самым доступным среди благородных металлов (Таблица 12). Ранее использование катализаторов на основе рутения демонстрировало эффективность в реакциях восстановительного алкилирования аминов.[192, 223, 224, 225] Однако варьирование рутениевых катализаторов не привело к положительным результатам – только в случае ацетилацетоната рутения удалось обнаружить продукт моно-*N*-алкилирования анизидина с выходом 43%.

Варьирование катализаторов на основе кобальта проводили на загрузках в 5 и 10 мольных процентов. В случае более низкой загрузки катализатора были получены следующие результаты: применение карбонила кобальта не привело к селективному процессу – эффективность алкилирования была недостаточной, чтобы образовывался избыток бис-*N*-алкилированного продукта. Сопоставимый результат продемонстрировало использование ацетилацетоната кобальта(II). Ацетат кобальта приводил к выходу бис-*N*-алкилированного продукта, равного 50%, основным побочным продуктом был продукт **II-4a**. Более высокого выхода *N,N*-дибутиланизида удалось добиться переходом к ацетилацетонату кобальта(III). Однако в этой системе наблюдалось образование большого количества побочных алкилированных продуктов, что не позволило далее использовать этот катализатор. Переход к производным пивалата кобальта позволил достичь наибольшего значения выхода бис-*N*-алкилированного анизидина в рассматриваемых условиях и в качестве катализатора для дальнейшего получения производных *N,N*-дибутиланилинов был выбран безводный пивалат кобальта(II) как катализатор с контролируемым составом. Его более высокая эффективность может быть связана с тем, что пивалат кобальта растворим в тетрагидрофуране в отличие от ацетата.

При варьировании катализаторов на основе кобальта при загрузке 10 мольных процентов гидратированные нитрат и хлорид кобальта не приводили к протеканию реакции (Таблица 12). К образованию избытка бисалкилированного продукта приводило только использование ацетата кобальта. Увеличение загрузки ацетилацетоната кобальта(II) с 5 до 10 мольных процентов привело к увеличению

выхода моно-*N*-бутиланизида. Также к избытку моноалкилированного продукта приводит использование тетрафторбората кобальта(II) в качестве катализатора.

Таблица 12 – Варьирование катализаторов на основе кобальта и рутения при давлении синтез-газа 50 бар



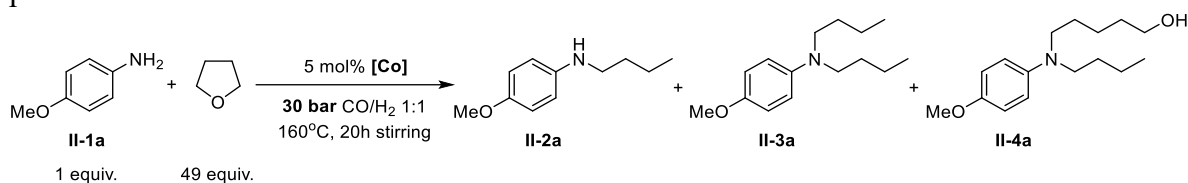
Катализатор	X мольн. %	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
Co(OAc) ₂ *	5	0	50	30
Co ₂ (CO) ₈		34	31	0
Co(acac) ₂		36	7	0
Co(acac) ₃		0	55	29
[Co(OPiv) ₂ (PivOH)]·0.5H ₂ O		0	56	34
Co(OPiv) ₂		0	57	36
Co(OAc) ₂	10	0	51	35
Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O		0	0	0
Co(acac) ₂		51	<1	<1
Co(OTf) ₂		<1	<1	<1
CoCl ₂ ·6H ₂ O		<1	<1	<1
Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3	57	<1	<1
Ru(acac) ₃		43	0	0
RuCl ₃		0	0	0
Ru1		0	0	0
Ru2	3.5	0	0	0
Ru3	5	0	0	0
Ru4	1.5	0	0	0

18-36 мкмоль [Co], [Ru], 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Поскольку в ходе варьирования давления газа на оптимизационном субстрате удалось достичь высокого выхода бисалкилированного продукта (73%, Таблица 11), было интересно найти оптимальный предкатализатор для найденных граничных условий с наибольшей эффективностью. Добавление более сильной кислоты Льюиса в каталитических количествах – трифлата кобальта (Таблица 13)

– привело к резкому падению активности каталитической системы: наблюдалась неполная конверсия, умеренный выход моно-*N*-алкилированного анизидина.

Таблица 13 – Варьирование катализаторов на основе кобальта при давлении синтез-газа 30 бар



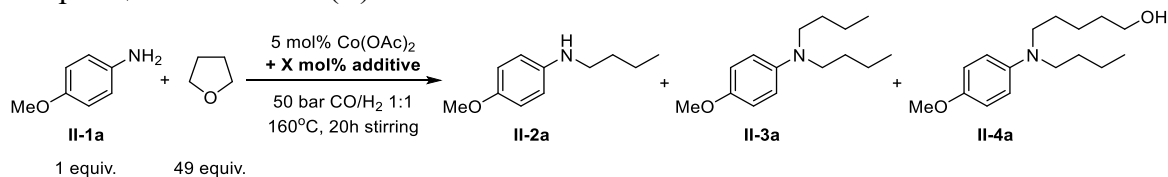
Катализатор	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
Co(OAc) ₂	2	72	26
Co(OTf) ₂	48	11	1
[Co(OPiv) ₂ (PivOH)]*0.5H ₂ O	7	67	24
Co(OPiv) ₂	1	76	19

18 мкмоль [Co], 0.36 ммоль 4-метоксанилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 30 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Для повышения эффективности системы можно вводить активирующие добавки в каталитических количествах. Варьирование добавок проводили для двух катализаторов, обладающих сопоставимой активностью в реакции алкилирования – ацетата кобальта(II) и ацетилацетоната кобальта(III) (Таблица 14, Таблица 15). Добавление ацетата родия было обусловлено опубликованной ранее работой, где была показана принципиальная возможность алкилирования анизидина тетрагидрофураном.[217] В этой работе основным катализатором как раз выступал ацетат родия, в качестве восстановителя применялся монооксид углерода. Однако при использовании синтез-газа в качестве восстановителя введение 0.1 мольного процента этой соли практически не повлияло на эффективность реакции. Увеличение загрузки ацетата родия до 1 мольного процента привело к снижению селективности алкилирования с увеличением доли моно-*N*-алкилирования анизидина и образованием смеси продуктов. По этой причине мы решили исключить соединение родия, применявшееся в предыдущем синтетическом протоколе,[217] из новой каталитической системы. Введение ацетилацетоната рутения в качестве добавки к ацетилацетонату кобальта(III) также не повлияло на эффективность процесса (Таблица 15). Добавление воды (Таблица 14) к системе в количестве 1.5 эквивалента приводило к небольшому увеличению доли побочного

продукта – аминоспирта. Дальнейшее увеличение избытка воды приводило к подавлению эффективности алкилирования. Использование активированных молекулярных сит также приводит к снижению эффективности реакции алкилирования тетрагидрофураном, что может указывать на необходимость присутствия воды для протекания целевого процесса. В пользу этого предположения также говорят результаты эксперимента с использованием высушенных в эксикаторе автоклавов в условиях использования 30 бар синтез-газа (Таблица 16). Для изучения возможности управления селективностью алкилирования с помощью варьирования концентрации тетрагидрофурана был использован толуол, так как ранее в реакции восстановительного аминирования на синтез-газе он показал хороший результат (Таблица 5). Разбавление толуолом приводило к неоднозначному результату – добавление 20 эквивалентов приводило к снижению селективности алкилирования, наблюдалась смесь продуктов с избытком моно-*N*-алкилированного продукта. В то же время, использование 40 эквивалентов приводило к большему смещению селективности в сторону моно-*N*-бутиланизида. Известно, что добавление в каталитическую систему хлорида лития способно повышать эффективность реакций восстановления с переносом водорода, [226] карбонилирования [227, 228], однако в нашем случае его добавление к системе с ацетатом кобальта приводило к низкому выходу моно-*N*-бутиланизида, в случае системы с ацетилацетонатом кобальта (Таблица 15) варьирование загрузки хлорида лития показало, что его добавление в каталитических количествах приводит к снижению селективности реакции с низкими значениями выходов мажорного продукта. Аналогичный эффект оказывало добавление в реакцию трифенилфосфина. Его введение было обусловлено возможной стабилизацией катализатора в восстановительной системе, однако образующийся комплекс, очевидно, не был способен селективно катализировать реакцию. Добавление фторида лития полностью нивелировало возможную селективность алкилирования. Введение четвертичных солей аммония полностью блокировало целевую реакцию.

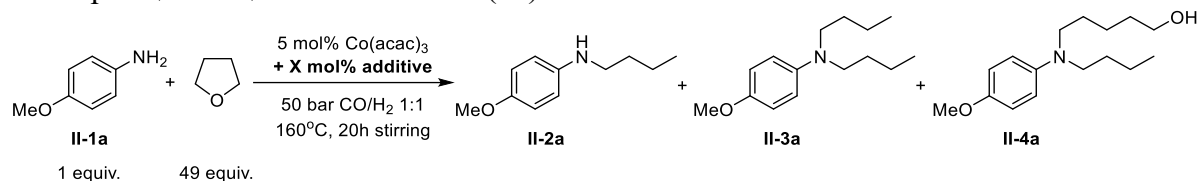
Таблица 14 – Варьирование активирующих добавок при использовании в качестве катализатора ацетата кобальта(II)



Добавка	X мольн. %	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
-*	-	0	50	30
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.1	0	49	29
	1	17	46	14
H_2O	150	0	48	32
	1000	51	15	13
	2000	21	0	0
Молекулярные сита (3Å)**		37	3	0
толуол	2000	38	19	16
	4000	53	10	10
LiCl	3	35	1	0
Ph_3P	5	30	1	0

18 мкмоль $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов. **3.8 г молекулярных сит на 1 г 4-метоксианилина.

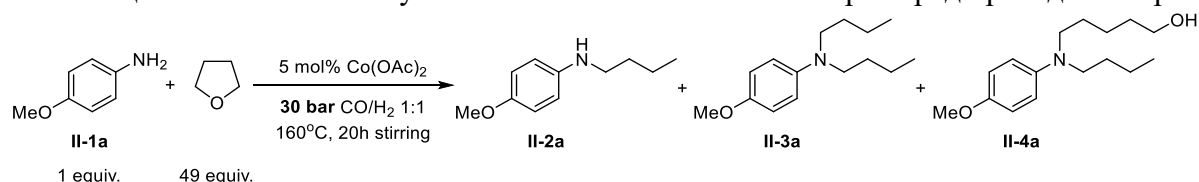
Таблица 15 – Варьирование активирующих добавок при использовании в качестве катализатора ацетилацетоната кобальта(III)



Добавка	X мольн. %	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
-	-	-	55	29
LiCl	0.5	11	34	30
	1	14	28	22
	2	34	4	17
	5	26	0	0
	10	9	0	0
LiF	5	21	24	22
Ph ₃ P	0.5	9	30	25
	1	13	25	20
	2	38	8	8
TEBAC	5	0	0	0
TBAF*3H ₂ O	5	4	0	0
Ru(acac) ₃	1	0	53	26

18 мкмоль Co(acac)₃, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Таблица 16 – Влияние высушивания автоклавов в эксикаторе перед проведением реакции



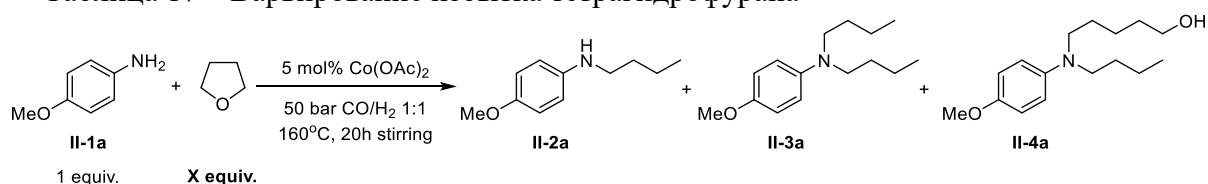
Высушивание автоклавов	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
-	1	73	24
+	41	40	14

18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 30 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Ключевым параметром, который влияет на селективность алкилирования оказался используемый избыток тетрагидрофурана (Таблица 17). Несмотря на то, что в оптимизационной системе используется значительный избыток алкилирующего агента (49 эквивалентов), его увеличение до 60 эквивалентов привело к росту эффективности алкилирования. Снижение до 30 эквивалентов ТГФ привело к преимущественному образованию моно-N-бутиланилидина, дальнейшее

снижение избытка алкилирующего агента приводило к менее резкому снижению эффективности реакции. Несмотря на то, что повышение избытка тетрагидрофурана увеличивало выход бис-алкилированного продукта, в качестве оптимальной системы был выбран минимально возможный избыток алкилирующего агента, при котором наблюдалось эффективное алкилирование. Данный выбор обусловлен отсутствием возможности рецикла непрореагировавшего алкилирующего агента в лабораторных условиях. При переходе к масштабированному синтезу это ограничение отсутствует – организация рецикла непрореагировавшего тетрагидрофурана позволит рассмотреть более высокие значения его избытка в рамках оптимизации без ущерба для атом-экономичности.

Таблица 17 – Варьирование избытка тетрагидрофурана



Избыток ТГФ, эквиваленты	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
60	0	60	34
49*	0	50	30
30	43	9	0
20	39	2	0
10	20	0	0

18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 3.6–21.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

В ходе проведения оптимизационных экспериментов оказалось, что наличие перемешивания в реакционной смеси значительно влияет на воспроизводимость экспериментов – при отсутствии перемешивания наблюдался широкий разброс результатов. В ходе варьирования скорости перемешивания в автоклаве (Таблица 18) оказалось, что увеличение скорости перемешивания в целом приводит к незначительному увеличению степени алкилирования. Однако экспериментально было сложно обеспечить стабильную высокую скорость (940 об/мин) перемешивания для обеспечения уверенности в воспроизводимости результатов, умеренная скорость в 660 об/мин приводила к незначительному снижению

селективности. Поэтому в экспериментах в качестве оптимального значения скорости перемешивания выбрали 380 об/мин.

Таблица 18 – Варьирование скорости перемешивания

Перемешивание, об/мин	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
380*	0	50	30
660	0	55	35
940	0	57	34

18 мкмоль $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380-660 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Варьирование времени реакции алкилирования (Таблица 19) проводили с применением 30 бар синтез-газа как наиболее эффективной системы для реакции бис-N-алкилирования. Так, проведение нагревания в течение 5 ч показало умеренный выход моно-N-алкилированного продукта, что может говорить о довольно длительном инкубационном периоде активации катализатора. Увеличение длительности нагревания до 72 ч не привело к значительному изменению выхода целевого продукта II-3a.

Таблица 19 – Варьирование времени нагревания реакции алкилирования анизида тетрагидрофураном в атмосфере синтез-газа

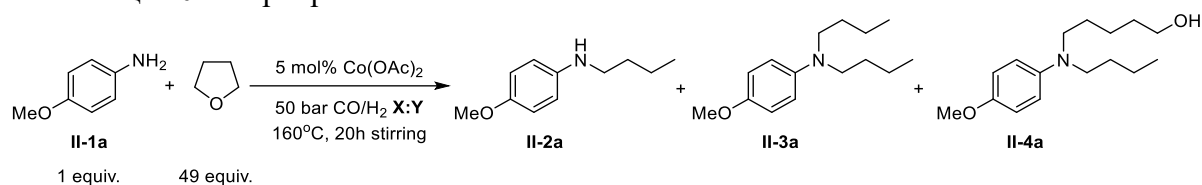
X ч	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
5	38	<1	0
20	<1	76	24
72	<1	78	18

18 мкмоль $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 3.6-21.6 ммоль ТГФ, 160°C, 30 бар синтез-газа, X ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Варьирование соотношения компонент синтез-газа значительно влияет на селективность реакции алкилирования. Так, при использовании избытка монооксида углерода в присутствии молекулярного водорода в сравнении со

стандартным экспериментом (соотношение CO/H₂ 1:1) наблюдалось значительное снижение конверсии и смена селективности алкилирования в пользу моно-*N*-бутиланизида. При соотношении CO/H₂ 3:1 образовывалась смесь алкилированных продуктов. Это может свидетельствовать о том, что монооксид углерода не является достаточно активным восстановителем для протекания процесса алкилирования. При увеличении доли молекулярного водорода до соотношения CO/H₂ 1:2 наблюдался рост конверсии с увеличением доли моно-*N*-алкилированного продукта. Дальнейшее увеличение доли водорода приводило к резкому снижению конверсии и к полному подавлению реакции.

Таблица 20 – Варьирование соотношения компонент синтез-газа

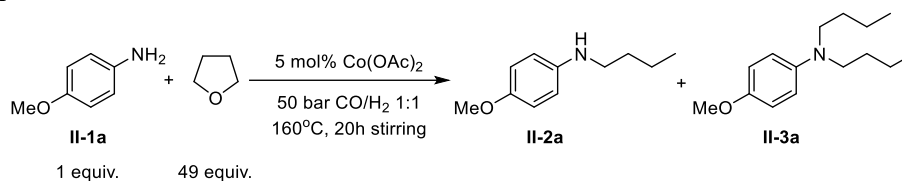


CO/H ₂	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %
49/1	35	0	0
3/1	40	28	15
1/1*	0	50	30
1/2	3	55	41
1/4	20	0	0
1/49	0	0	0

18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа (CO/H₂ от 49/1 до 1/49), 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Таким образом, в качестве оптимальных условий для синтеза бис-*N*-алкилированных продуктов (Таблица 21) было выбрано использование 5 мольных процентов пивалата кобальта в присутствии 30 бар синтез-газа с нагревом реакционной смеси до 160°C в течение 20 ч.

Таблица 21 – Ключевые изменения при оптимизации условий реакции бис-N-алкилирования



Изменение условий	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %
–*	0	50
+ 1 мольн.% Rh ₂ (OAc) ₄	17	46
+1.5 эквив. H ₂ O	0	48
+ 10 эквив. H ₂ O	51	15
30 бар	1	73
Co(OPiv) ₂ , 30 бар	1	76

18 мкмоль [Co], 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 30-50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Оптимизированные условия были применены для синтеза производных *N,N*-дибутиланилинов (Схема 84). Так, при исследовании субстратной специфичности оказалось, что давление 30 бар синтез-газа было эффективным только для 2 субстратов – анилина и анизида. В случае других субстратов более низкое давление приводило к образованию смеси алкилированных продуктов, поэтому было решено использовать более высокое давление (50 бар). С умеренными выходами возможно получение *N,N*-дибутиланилинов с донорными и акцепторными заместителями, сохраняется сложноэфирная группа. Алкилирование возможно и для стерически нагруженных субстратов – даже орто-замещенные диметил и диизопропиланилины могут быть дважды алкилированы с получением *N,N*-дибутилпроизводных. Причина неудачных результатов при алкилировании нафтиламина и *o*-CF₃-анилина может быть связана как со стерическими, так и с электронными факторами. Так, если в случае орто-дизамещенных субстратов нуклеофильность аминогруппы повышается вследствие ослабления перекрывания неподеленной пары электронов азота с ароматическим кольцом из-за стерического влияния, то в случае нафтиламина и *o*-CF₃-анилина вклад может вносить как электроноакцепторный заместитель, так и стерическое затруднение в доступе к аминогруппе.

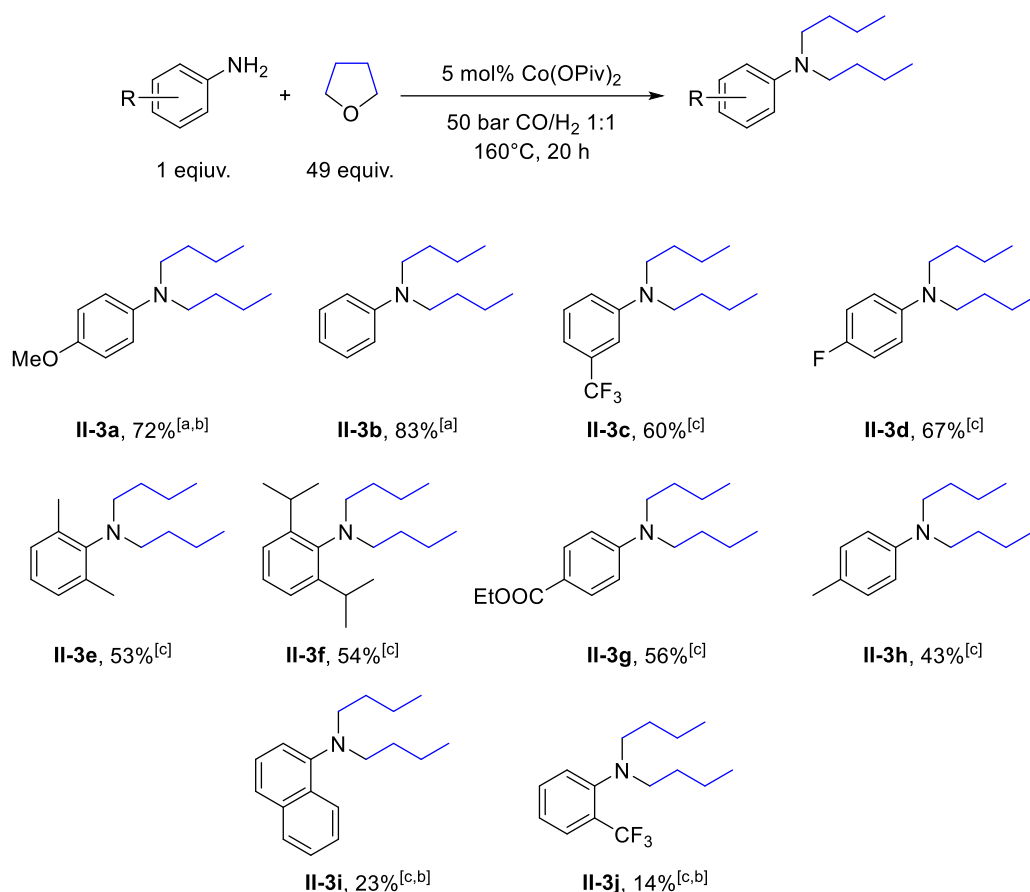
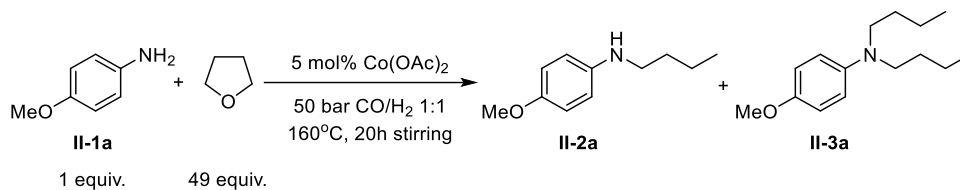


Схема 84 – Изучение субстратной специфичности в реакции бис-*N*-алкилирования анилинов тетрагидрофураном. [a] 0.36 ммоль амина, 12.2-17.6 ммоль ТГФ, 5 мольн. % Co(OPiv)_2 , 160°C , 30 бар синтез-газа (CO/H_2 1:1); [b] Выход по ЯМР ^1H ; [c] 5 мольн. % Co(OPiv)_2 , 160°C , 50 бар синтез-газа (CO/H_2 1:1)

Что касается оптимизации условий реакции для получения моно-*N*-бутиланилинов (Таблица 22), температура является ключевым фактором, влияющим на селективность. Снижение температуры до 150°C приводило к образованию избытка моно-*N*-бутиланизида. Увеличение загрузки катализатора привело к росту выхода целевого продукта. Поскольку избыток водорода приводил к смещению селективности в пользу моно-*N*-алкилирования, для целевого процесса было выбрано соотношение CO/H_2 1:3 – состав синтез-газа, получаемый при паровой конверсии метана в промышленных условиях. В оптимальных условиях удалось достичь выхода целевого продукта 81%.

Таблица 22 – Ключевые изменения при оптимизации условий реакции бис-*N*-алкилирования

Изменение условий	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %
_*	0	50
150°C	62	<1
10 мол% Co(OAc) ₂ , 150°C	70	0
10 мол% Co(OAc) ₂ , 150°C, CO/H ₂ 1:3, 40 бар	81	<1

18 мкмоль [Co], 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C, 30-50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПВД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов.

Варьирование субстратной специфичности показало, что моно-*N*-алкилирование протекает для субстратов с донорными и акцепторными заместителями (Схема 85), сохраняются карбонильная и сложноэфирная группы, возможно алкилирование серосодержащих субстратов. Моно-*N*-алкилирование протекает и для *o*-CF₃-анилина и нафтиламина с хорошими выходами, в отличие от протокола для бисалкилирования. В случае анилина, *n*-толил- и *n*-ациланилина возможно большее снижение температуры проведения реакции (до 140°C). Для нафтиламина более селективное алкилирование потребовало снижение загрузки катализатора до 5 мольных процентов.

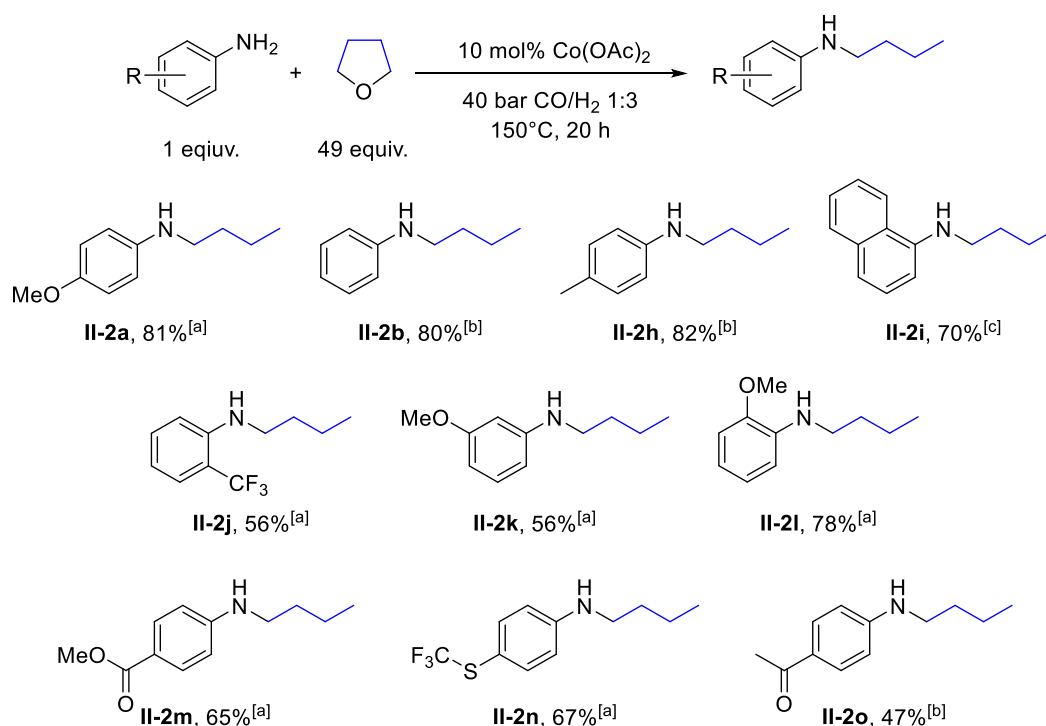
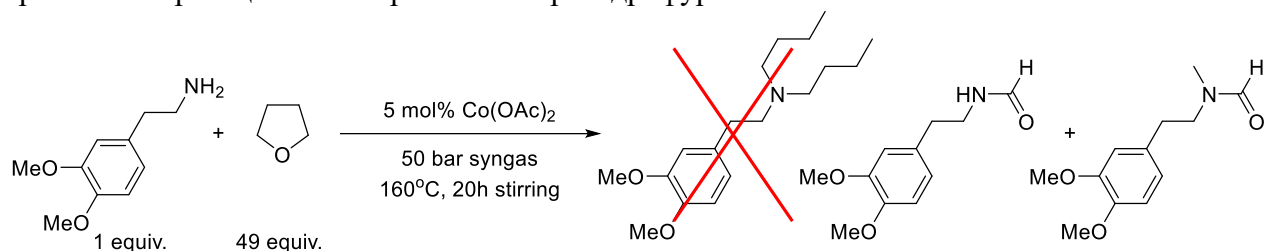


Схема 85 – Изучение субстратной специфичности в реакции моно-N-алкилирования анилинов тетрагидрофураном.³ [a] 0.36 ммоль амина, 12.2-17.6 ммоль ТГФ, 10 мольн. % $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 40 бар синтез-газа (CO/H_2 1:3), 150°C; [b] 10 мольн. % $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 140°C, 40 бар синтез-газа (CO/H_2 1:3); [c] 5 мольн. % $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 150°C, 40 бар синтез-газа (CO/H_2 1:3)

Что касается неудачных субстратов при варьировании аминов – ключевым ограничением метода является невозможность проведения алкилирования алифатических аминов (Таблица 23). Так, при введении в реакцию 2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-амина ни повышение температуры, ни варьирование катализаторов не привели к желаемому процессу. В системе наблюдалась только низкая конверсия, низкие выходы формилированных производных. Это может быть связано с дезактивацией катализатора исходным амином вследствие более высокой нуклеофильности алифатического амина по сравнению с производными анилина.

³ Субстраты II-2l, m, n, o были синтезированы Ц. У (Z. Wu), аспирант Института катализа Ассоциации Лейбница (Росток, Германия).

Таблица 23 – Условия проведения реакции с алифатическим амином, которые не привели к протеканию реакции алкилирования тетрагидрофураном



Изменение условий	Изменение условий
—*	10 мольн.% CoI ₂
180°C	1 мольн.% Rh ₂ (esp) ₂
10 мольн.%	2 мольн.% RhCl ₃
10 мольн.% CoCl ₂ (безводный)	10 мольн.% Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O
10 мольн.% CoCl ₂ ·6H ₂ O	10 мольн.% Co(TFA) ₂

18-36 мкмоль [Co] или 4-7 мкмоль [Rh], 0.36 ммоль 2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-амина, 17.6 ммоль ТГФ, 160-180°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Приведены результаты для 2 экспериментов. *Приведены результаты для 3 экспериментов.

В условиях реакции алкилирования были проведены эксперименты с использованием производных, содержащих 2 амино-группы. Введение в реакцию мостиковых 4,4'-метилендианилина и 4,4'-оксидианилина (Схема 86а,б) приводило к образованию смеси алкилированных продуктов с разрушением мостиковой связи. Алкилирование 1,3-фенилендиаминa (Схема 86с) приводило к неселективному процессу алкилирования, причем в данном случае при попытке разделения реакционной смеси происходило быстрое окисление системы на воздухе с формированием интенсивного синего окрашивания. Введение в реакцию 4,4'-сульфонилдианилина (Схема 86d) приводило к восстановлению сульфонильной группы и образованию восстановленного продукта с 1 введенным бутильным фрагментом. Алкилирование бензидина (Схема 86е) приводило к реакции с высокой селективностью с образованием тетразамещенного продукта с выходом по ЯМР ¹H 68%. Однако данный продукт при попытке выделения окислялся на воздухе, использование высаливания соляной кислотой в диоксане не приводило к хорошим результатам в процессе выделения чистого продукта.

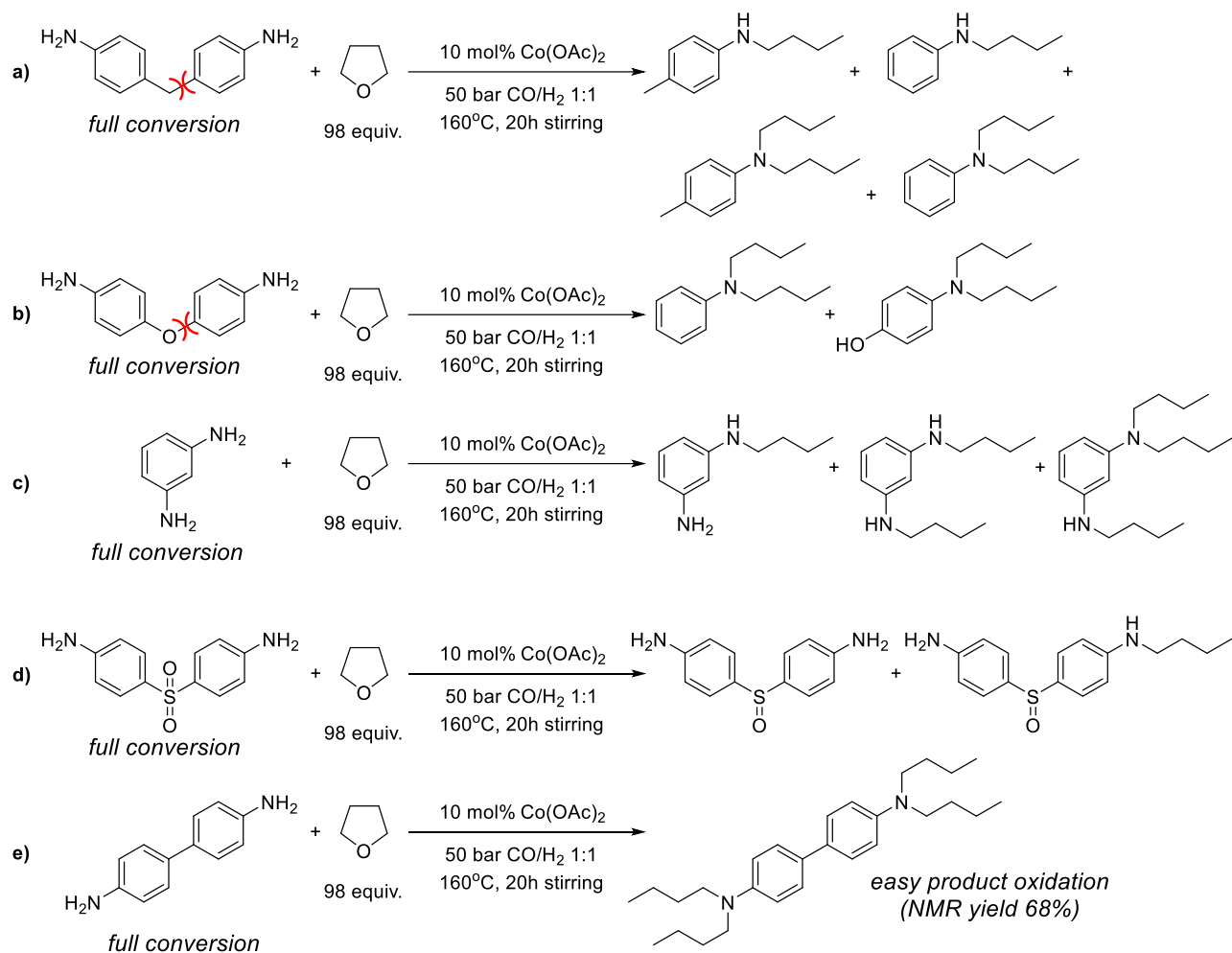


Схема 86 – Неудачные примеры введения производных, содержащих 2 аминогруппы, в условия реакции алкилирования анилинов тетрагидрофураном

Наличие нитрогруппы в анилине приводит к образованию смолы в сочетании с низкой конверсией исходного субстрата (Схема 87a). Сопоставимый результат получается при введении циано-производного анилина. Введение 4- и 2-бромпроизводного анилина приводит к потере атома галогена, происходит образование производного пирролидина.

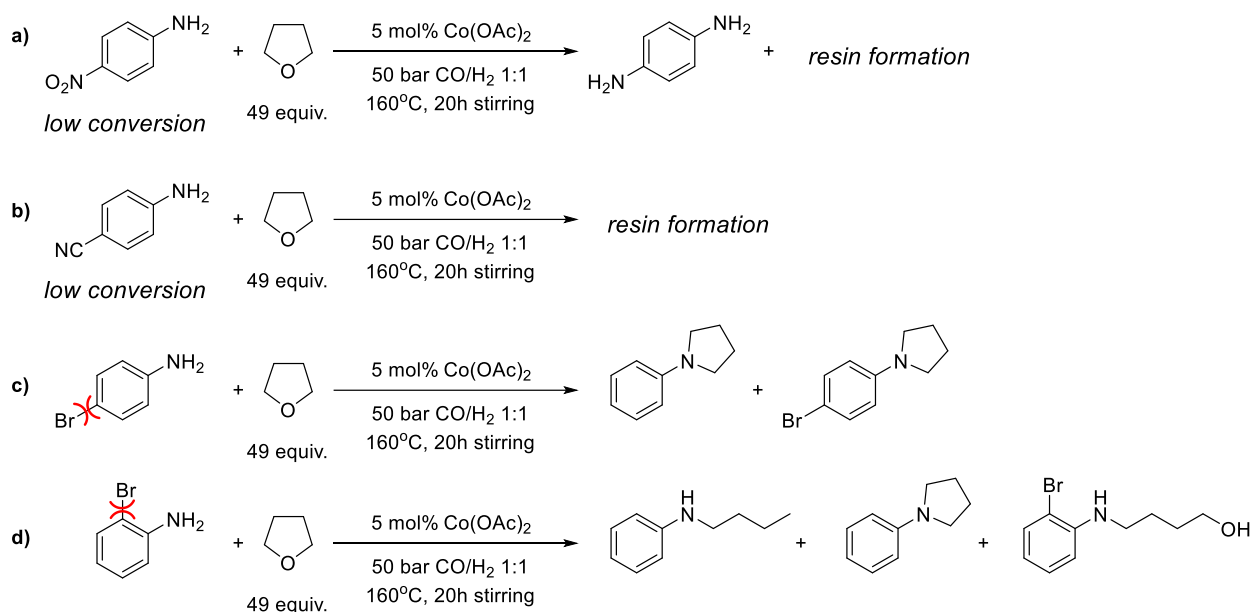


Схема 87 – Ограничения функциональных групп в производных анилина

4.2.2 Контрольные эксперименты и предполагаемый механизм

Для того, чтобы понять, как именно протекает реакция, был проведен ряд контрольных экспериментов. Основной гипотезой относительно механизма реакции было протекание нуклеофильного раскрытия кольца тетрагидрофурана (Схема 88) с образованием 1,4-аминоспирта, который далее, в теории, мог претерпевать восстановительное деоксигенирование присутствующим в системе монооксидом углерода, либо могла происходить дегидратация с образованием олефина и последующее гидрирование могло приводить к образованию монобутиланизида.

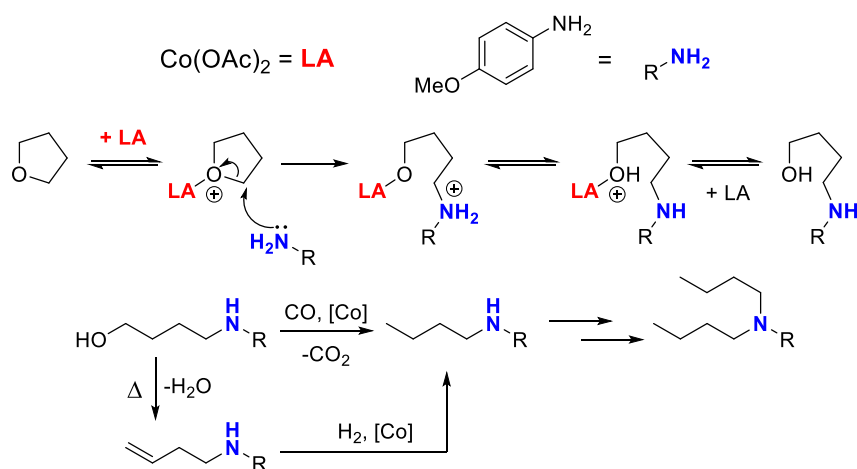


Схема 88 – Неподтвержденный механизм реакции алкилирования анилинов

Таким образом, встречным синтезом были получены соответствующие интермедиаты, которые были введены в условия реакции. Поскольку в

предполагаемом механизме ключевым интермедиатом является образование аминоспирта **II-5a**, важно было определить основные продукты, которые образуются при его алкилировании. Так, в условиях реакции (Схема 89a) основным продуктом было производное пирролидина, которое не фиксировали при введении в реакцию оптимизационного субстрата – анизидина. Такое распределение продуктов указывает на то, что синтезированный аминоспирт **II-5a** не является ключевым интермедиатом в реакции. Введение олефинового производного **II-6a** (Схема 89b) приводило к образованию смеси продуктов, в которой не было явного преобладания целевого дибутильного производного. Наблюдались примесные изомерные продукты метилирования по восстановительной реакции гидроформилирования олефина. Полученный набор продуктов также указывает на то, что введенный в систему олефин не является ключевым интермедиатом реакции. Стоит отметить, что при варьировании катализатора был проведен скрининг более сильных кислот Льюиса (Таблица 12) по сравнению с ацетатом кобальта; однако это не привело к положительному результату, который можно было бы ожидать при активации раскрытия тетрагидрофурана такими кислотами. Таким образом, механизм, предполагающий нуклеофильное раскрытие активированного тетрагидрофурана, представляется маловероятным.

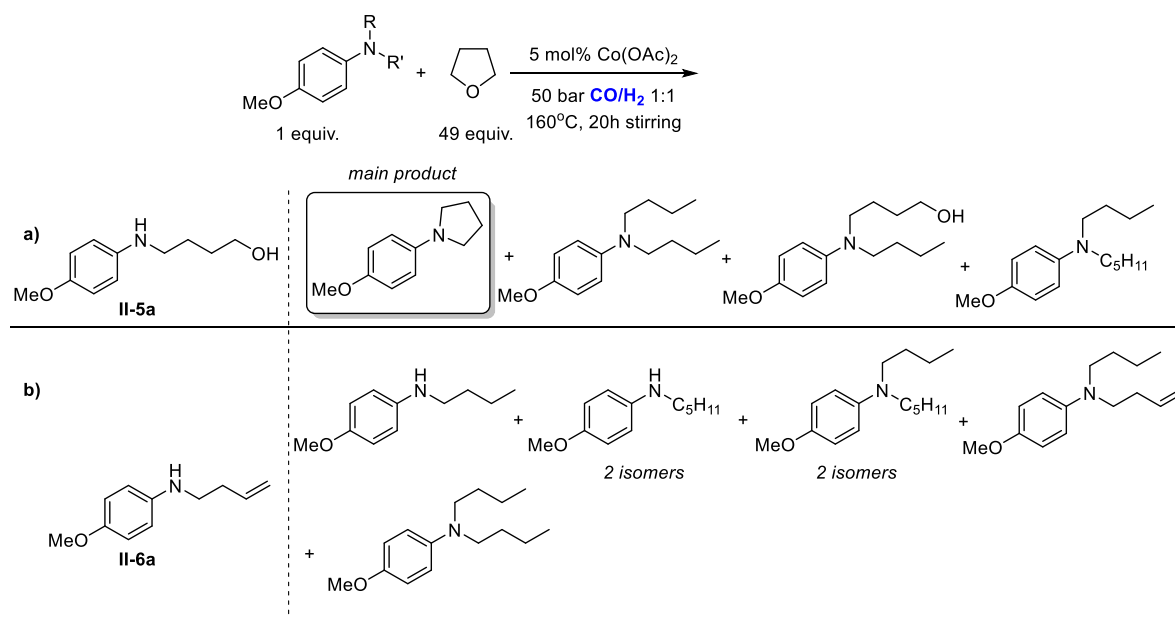
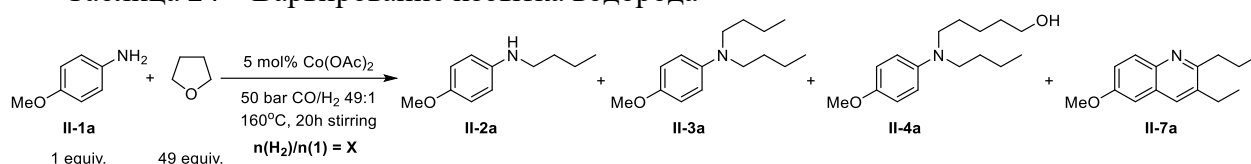


Схема 89 – Введение предполагаемых интермедиатов в условия реакции алкилирования тетрагидрофураном

Для условий в избытке монооксида углерода (CO/H₂ 49:1) в газовой смеси было проведено варьирование избытка активного восстановителя – молекулярного водорода (Таблица 24). Его осуществляли путем увеличения загрузки реагентов и, таким образом, уменьшали свободный от растворителя объем автоклава. Так, было найдено, что наличие избытка молекулярного водорода относительно исходного амина блокирует протекание побочной реакции образования производного хинолина. Такое производное могло образоваться в случае присутствия в системе бутанала (Схема 90), который способен претерпевать реакцию самоконденсации с образованием кротона. Далее происходит реакция присоединения анизидина по Михаэлю и последующая конденсация с образованием хинолинового фрагмента.

Таблица 24 – Варьирование избытка водорода



$n(\text{H}_2)/n(\text{II-1a})$	Выход II-2a, %	Выход II-3a, %	Выход II-4a, %	Выход II-7a, %
0.3	32	1	0	10
0.6	38	2	0	6
1	34	1	0	4
2	32	<1	0	<1
16 ^[a] *	0	50	30	0

7-31 мкмоль Co(OAc)₂, 0.14-0.62 ммоль 4-метоксианилина, 6.6-30.6 ммоль ТГФ, 160°C, 50 бар синтез-газа (CO/H₂ 49:1), 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. ^[a]18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 50 бар синтез-газа (CO/H₂ 1:1). Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 17 экспериментов. Выходы рассчитаны относительно анизидина.

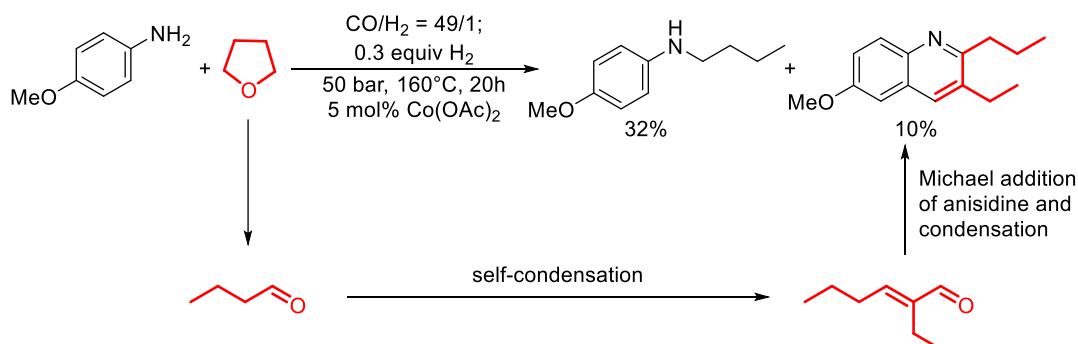
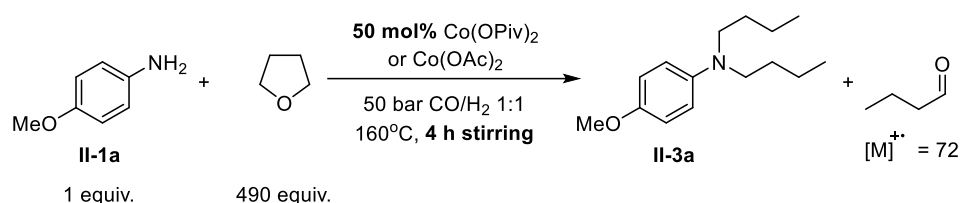


Схема 90 – Образование хинолина из присутствующего в реакционной смеси альдегида

Методом ГХ-МС был проведен анализ реакционной смеси для поиска бутанала. Сравнение проводили между двумя хроматограммами, одна из которых

была получена из разбавленного раствора реакционной смеси (Рисунок 27а), другая была получена анализом раствора чистого бутанала в диметилсульфоксиде (Рисунок 27б). Реакция проводилась при меньшей загрузке анизида для снижения вероятности протекания реакции с реакционноспособным альдегидом и, соответственно, для потенциального увеличения его концентрации в растворе. Реакцию проводили в течение 4 часов для снижения вероятности накопления продуктов конденсации альдегида. Помимо бутанала было обнаружено образование бутанола в реакционной смеси (Рисунок 28). Проведение реакции в стандартных условиях алкилирования с использованием 1-бутанола (Таблица 25) не привело к продуктам алкилирования, что позволяет исключить возможный процесс протекания реакции заимствования водорода.



18 мкмоль Co(OPiv)_2 или Co(OAc)_2 , 36 мкмоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль ТГФ, 160°C , 50 бар синтез-газа (CO/H_2 1/1), 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин.

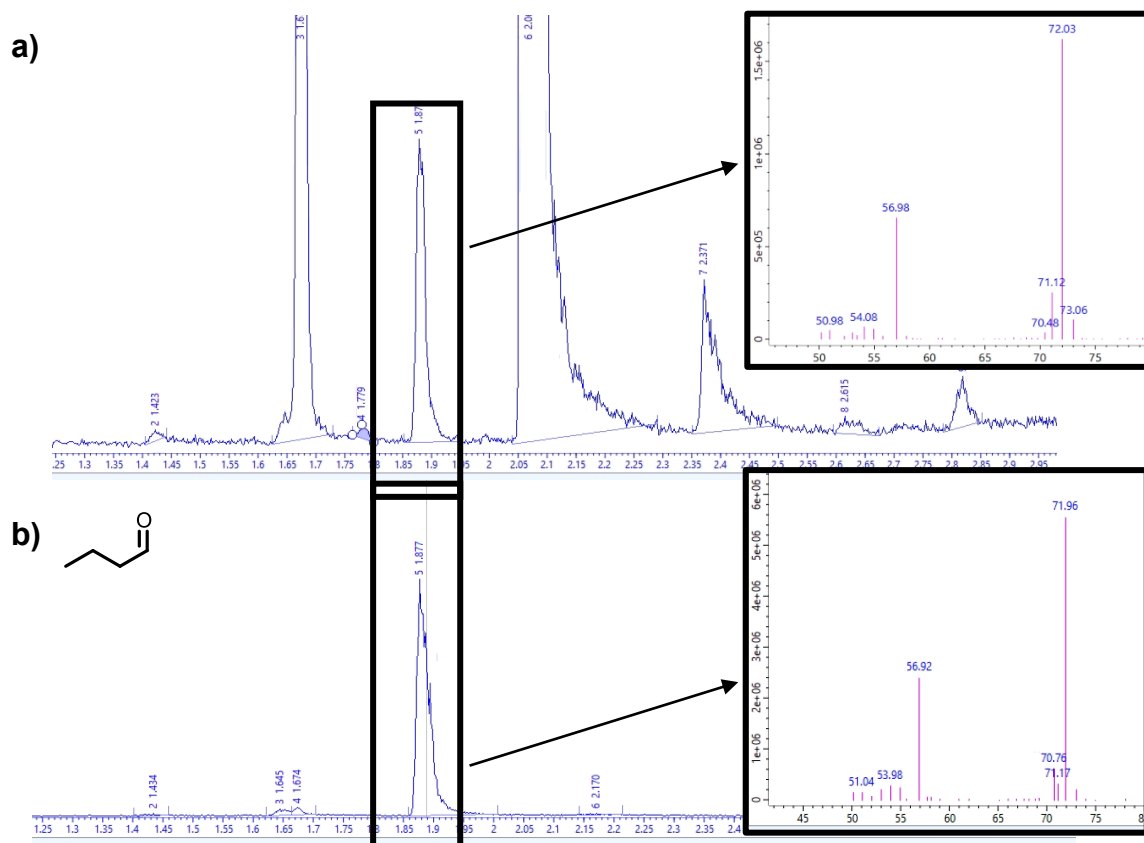


Рисунок 27 – а) хроматограмма реакционной смеси, содержащая пик целевого бутанала при 1.88 мин, с соответствующим масс-спектром; б) хроматограмма чистого бутанала (пик при 1.88 мин) с соответствующим масс-спектром

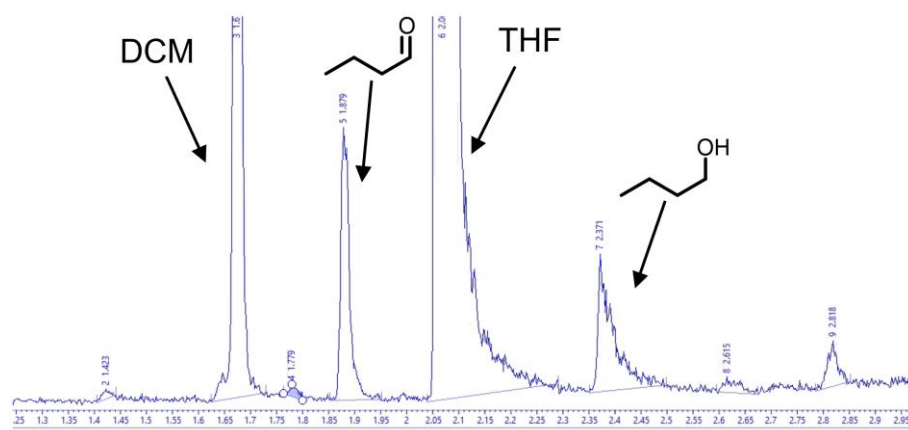
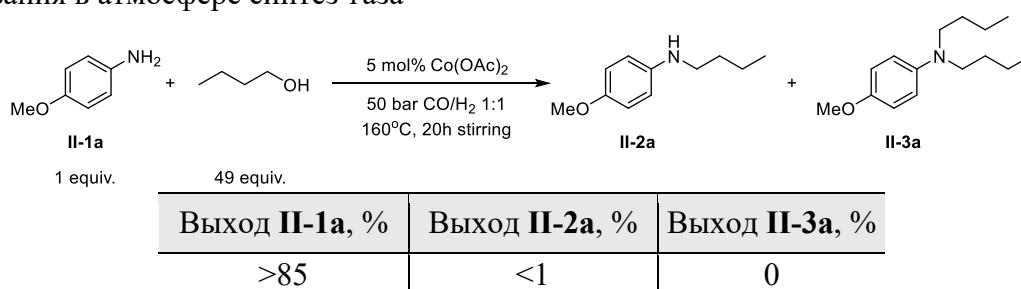


Рисунок 28 – Обнаружение алифатических побочных продуктов в реакционной смеси

Таблица 25 – Проведение реакции с использованием 1-бутанола в условиях алкилирования в атмосфере синтез-газа



18 мкмоль $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль н-бутанола, 160°C , 50 бар синтез-газа (CO/H_2 1/1), 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Чтобы зафиксировать возможные побочные продукты, образующиеся в системе раствора тетрагидрофурана, была проведена реакция без введения амина. В целом, не ожидалось протекание реакции в отсутствии амина, однако полученные спектры ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР показали наличие множества сигналов в алифатической области (Рисунок 29) с практически невозможной идентификацией путем прямого сравнения с литературными спектрами.

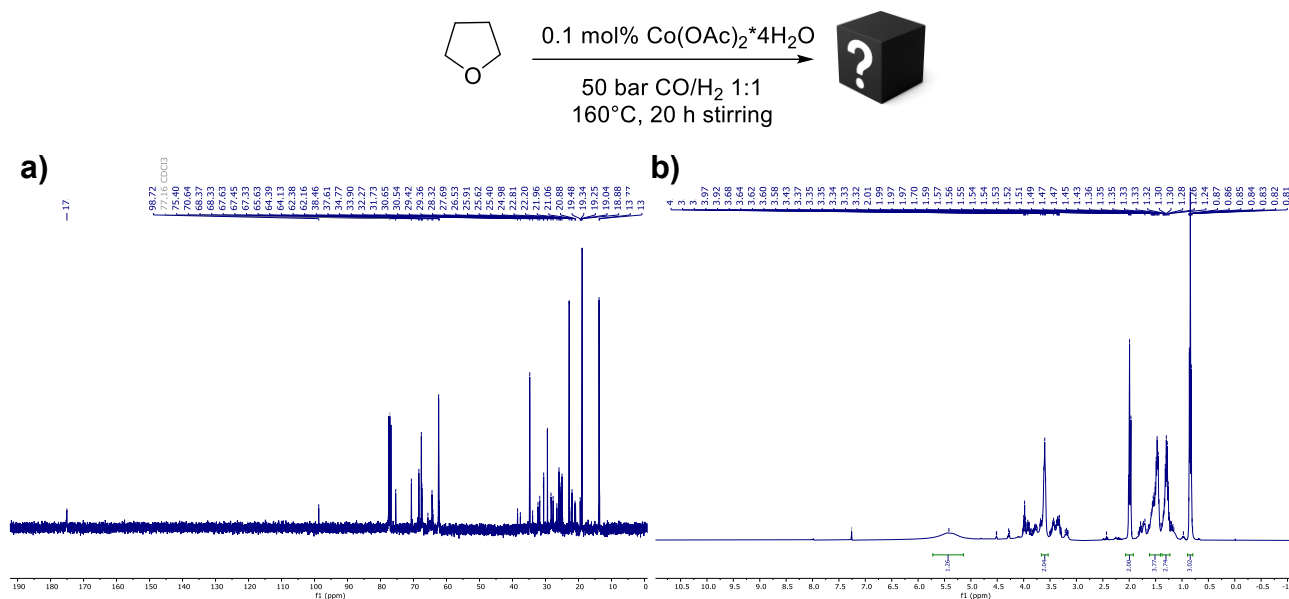


Рисунок 29 – Спектры ЯМР реакционной смеси: ^1H (a) и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (b)

Спектры ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, в отличие от протонных спектров, дают набор дифференцированных синглетов, которые легко соотносить с известными в литературе сигналами в ходе идентификации того или иного выделенного субстрата. Сигналы находятся в широком диапазоне (0-220 м.д.), что снижает ошибки, связанные с перекрыванием пиков, повышая точность соотнесения. Ключевым ограничением $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР является низкая природная распространенность изотопа ^{13}C (всего 1.1%), что традиционно требует более длительного времени накопления. Однако это ограничение легко обходится путем увеличения массы образца до 50-100 мг (концентрация 0.5-1 М). Использование передовых методик, таких как HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), улучшает детектирование частиц в низкой концентрации. Применение этих подходов позволяет получить спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси за 5 минут, что делает этот метод практичным выбором для рутинного скрининга. Набор характерных сигналов может быть использован для анализа через онлайн-платформу, способную сравнить экспериментальный набор пиков с близкими по химическим сдвигам сигналами описанных в литературе соединений. Такой удобной платформой является OdanChem.[229] После введения полного набора сигналов углеродного спектра реакционной смеси в качестве поискового запроса

система выдала результат с повторением нескольких структурных паттернов (Схема 91).

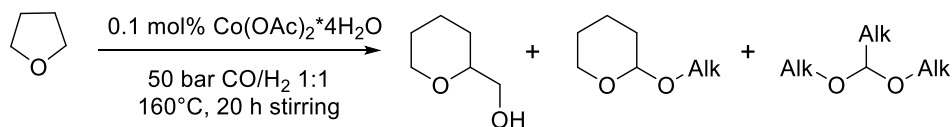


Схема 91 – Структуры продуктов, которые предложила система OdanChem в ходе анализа спектра ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси

Для подтверждения структуры продуктов ранее неизвестной реакции было проведено целенаправленное выделение производных тетрагидропирана и 1,1'-дибутоксидбутана с последующей характеристикой методом ЯМР спектроскопии (Схема 92). Полученные спектры выделенных продуктов соответствовали литературным данным. Выход продуктов **II-8,9,10** относительно тетрагидрофурана не превышал 3%, их выделение из реакционной смеси представляло отдельную нетривиальную задачу. Стоит отметить, что на воспроизводимость реакции значительно влияет источник тетрагидрофурана. Так, воспроизводимых результатов удастся достичь при использовании свежеперегнанного тетрагидрофурана или свежоотобранного тетрагидрофурана из SPS (Solvent Purification System). Также на ход реакции значительно влияет выбранное соотношение избытка газовой смеси относительно тетрагидрофурана. Стандартные условия предполагали проведение реакции в недостатке эквивалентов водорода относительно тетрагидрофурана (0.3 эквивалента H₂). Однако если повысить избыток водорода (2, 4 эквивалента), то найденные алифатические продукты не будут обнаружены в реакционной смеси. Вместо них будет зафиксирован, в частности, γ -бутиролактон. Применение платформы OdanChem для анализа реакционных смесей исключает необходимость трудоемкого экспериментального выделения всех компонентов системы. Это оказывается особенно полезным, если в новой реакции образуются легкокипящие и нестабильные соединения, которые при стандартных протоколах анализа реакционных смесей могут быть пропущены. Такой подход с применением OdanChem для анализа спектров ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ реакционных смесей открывает возможность для направленного поиска новых реакций: продуманное выделение

продуктов проводится лишь в тех системах, которые демонстрируют потенциал для открытия.

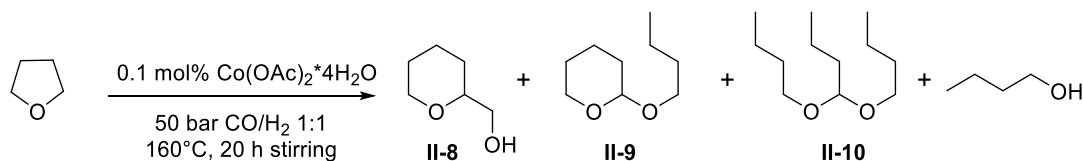


Схема 92 – Образование алифатических продуктов из тетрагидрофурана в атмосфере синтез-газа в присутствии простого кобальтового катализатора

Был проведен эксперимент с дейтерированным тетрагидрофураном в условиях реакции моно-алкилирования. Полученный ЯМР ^1H спектр реакционной смеси показал наличие триплета на 3.06 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц) с интегральной интенсивностью, равной 1. Такой химический сдвиг мультиплета характерен для С-Н протонов рядом с атомом азота в моно-*N*-алкилированном анизидине. Также присутствует дублет с интегральной интенсивностью 2 на 1.59 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), что указывает на связанную спиновую систему AX_2 . Такое распределение протонов могло произойти в случае изомеризации тетрагидрофурана в альдегид (Схема 93), далее происходит енолизация и последующий дейтерообмен с присутствующими в системе источниками протонов (анизидин, следы воды). Полученный альдегид с протонами у α -атома углерода реагирует с анизидином в атмосфере синтез-газа по механизму прямого восстановительного аминирования (Схема 83) с введением протона в соседнее рядом с атомом азота положение. Стадия изомеризации производных тетрагидрофурана в соответствующее карбонильное соединение известна с использованием гетерогенных катализаторов на основе никеля,[230, 231, 232] молибдена,[233] цеолитов и суперкислот.[234]

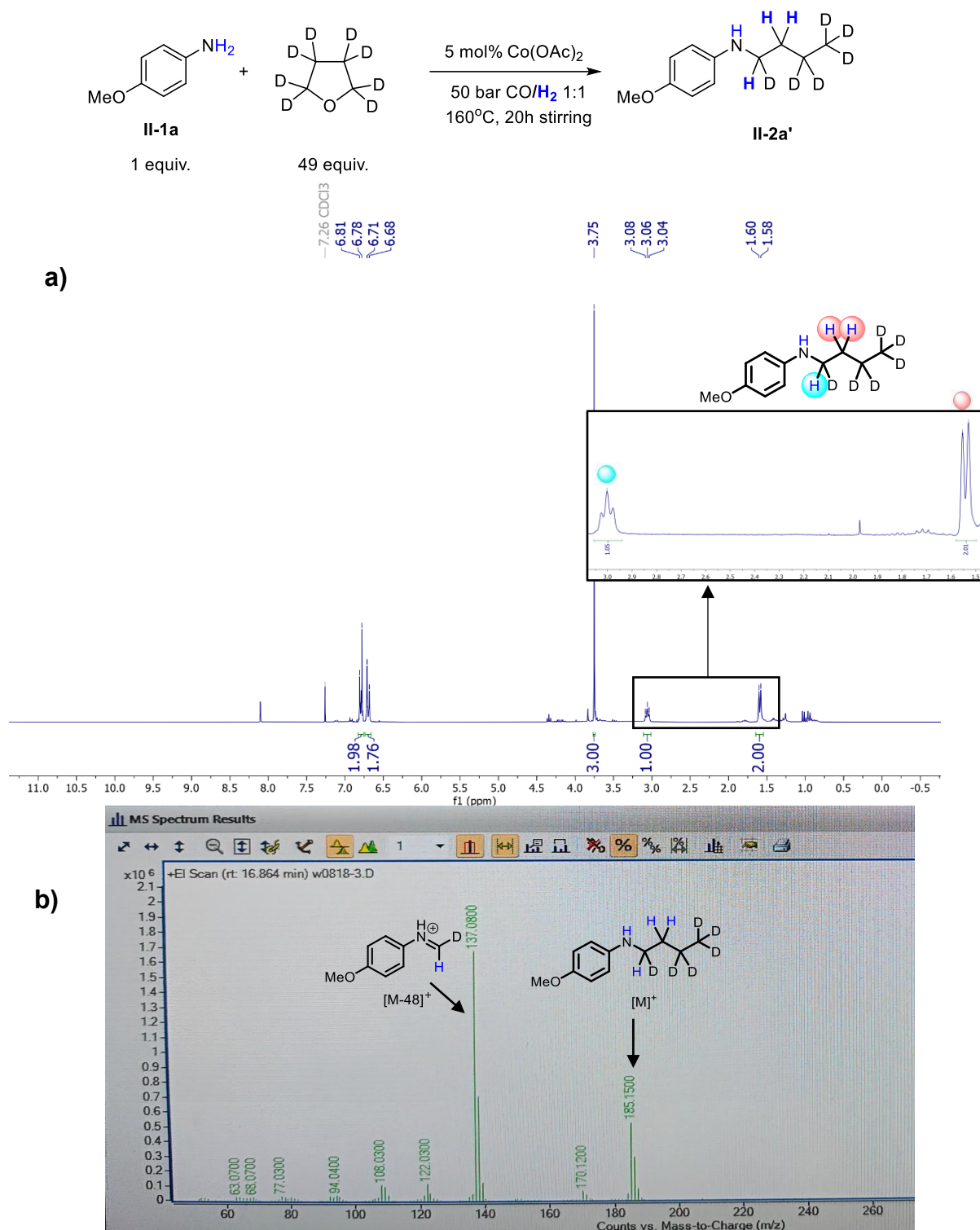


Рисунок 30 – а) ЯМР ^1H спектр реакционной смеси после проведения реакции с ТГФ- d_8 ; б) масс-спектр пика алкилированного продукта на хроматограмме реакционной смеси, полученной методом ГХ-МС

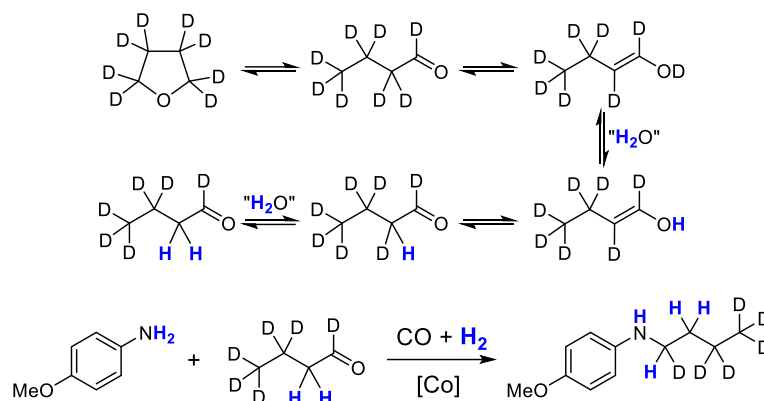


Схема 93 – Предполагаемый механизм образования продукта реакции с дейтерированным тетрагидрофураном

Таким образом, по результатам проведенных контрольных экспериментов можно предложить следующий механизм реакции алкилирования анилинов тетрагидрофураном. Ключевым интермедиатом в реакции является бутаналь, который образуется из тетрагидрофурана. Несмотря на то, что каталитическая система не содержит дополнительно введенных лигандов, анилины могут образовывать лабильные связи с соединениями кобальта. Однако такие комплексы оказались слишком нестабильными, чтобы их можно было выделить и охарактеризовать. Таким образом, в нашей системе предполагается образование коктейля гидридных комплексов кобальта, образующихся из простой соли кобальта и синтез-газа в присутствии амина.[235, 236, 237]

Компоненты синтез-газа, CO и H_2 , способны демонстрировать синергетический эффект в восстановительных процессах: оба газа являются восстановителями, CO также может выступать в роли стабилизирующего лиганда для гидридных частиц металла.[196] Следовательно, текущий каталитический цикл, вероятно, начинается с образования карбонил-гидридных кобальтовых комплексов (**A**) (Схема 94а). В этом случае “L” означает любую координирующую молекулу в системе – например, амин, растворитель, CO и т.д. Далее тетрагидрофуран координируется на кобальтовом центре, образуя комплекс **B**, после чего происходит раскрытие цикла с образованием бутаняля (промежуточного соединения **II-12**). Основными побочными продуктами реакции оказались аминоспирт **II-4** и *N*-бутил-*N*-пентиланизидин **II-11**. Известно, что соли кобальта могут образовывать циклические соединения с различными

бифункциональными соединениями, включающими атом кобальта в цикл, в присутствии CO/H_2 . [238] Образование комплекса **C** с последующим внедрением CO приводит к комплексу **D**, который после взаимодействия с синтез-газом приводит к образованию алкокси-альдегида **II-13** и исходной активной каталитической частицы **A**.

Далее предполагаются следующие процессы (Схема 94b): бутаналь (**II-12**) реагирует с амином по классическому пути восстановительного аминирования с образованием продуктов **II-2** и **II-3**. Восстановительное аминирование 4-метоксианилина с соединением **II-13** приводит к продукту **II-4**. Наконец, продукт **II-4** может подвергаться последующим стадиям дегидратации и гидрирования с образованием продукта **II-11**.

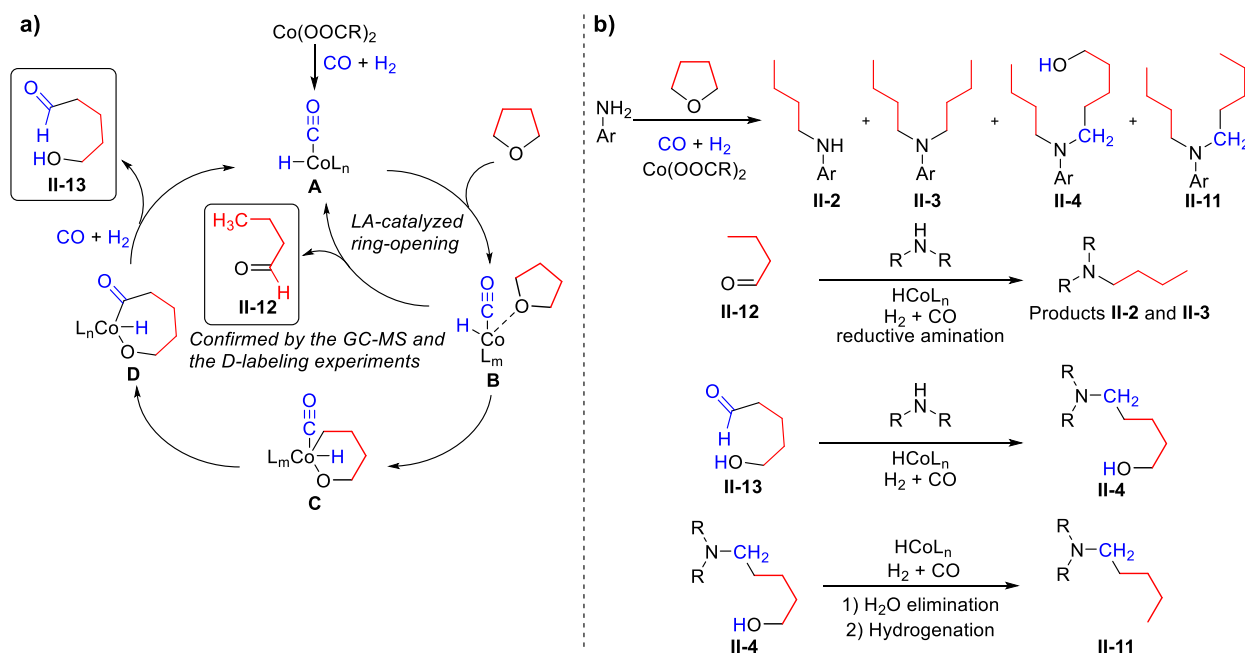


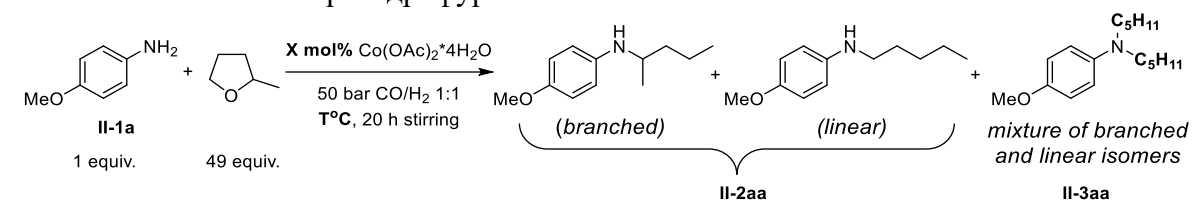
Схема 94 – [a] Предполагаемый механизм образования ключевых интермедиатов в реакции алкилирования анилинов тетрагидрофураном; [b] реакции образования целевых и основных побочных продуктов

4.2.3 Варьирование простых эфиров: 2-метилтетрагидрофуран

Оптимизированные условия алкилирования были протестированы на простых эфирах. В частности, чтобы продемонстрировать применение этого подхода в конверсии биомассы, было дополнительно исследовано алкилирование 4-метоксианилина 2-метилтетрагидрофураном. В данном случае происходило образование смеси линейных и разветвленных продуктов (Таблица 26). Увеличение загрузки катализатора приводило к снижению выхода смеси

моноалкилированных продуктов за счет образования большей доли бис-алкилированных субстратов.

Таблица 26 – Влияние температуры реакции и загрузки катализатора в реакции с использованием 2-метилтетрагидрофурана

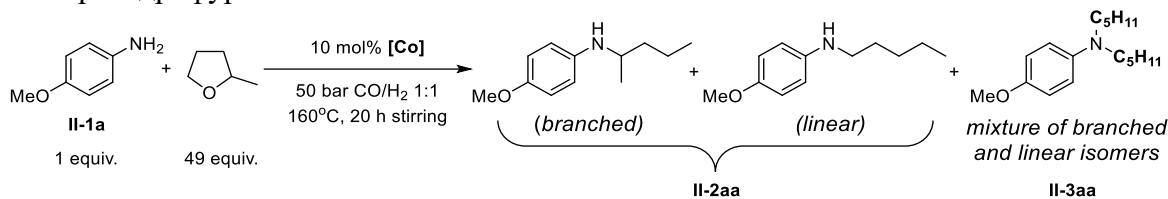


T, °C	X мольн. %	Выход II-2aa, %	разветвленный/линейный	Выход II-3aa, %
160	10	52	85/15	0
	20	21	99/1	7
180	10	56	93/7	4

36-72 мкмоль $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль 2-метилтетрагидрофурана, 160-180°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Варьирование катализаторов на основе кобальта (Таблица 27) при 160°C показало сопоставимые результаты в контексте выхода смеси моноалкилированных продуктов, за исключением смешанной соли ЭДТА, которая оказалась инертной в предложенных условиях. В то же время, переход к более сильным кислотам Льюиса приводил к ухудшению селективности между разветвленным и линейным продуктом алкилирования, между моно- и бисалкилированными субстратами. Пивалат и ацетат кобальта давали сопоставимые результаты по выходам и селективности, далее в качестве оптимального катализатора использовался пивалат кобальта, показавший более высокую активность в реакции алкилирования тетрагидрофураном.

Таблица 27 – Варьирование катализаторов на основе кобальта в реакции с 2-метилтетрагидрофураном

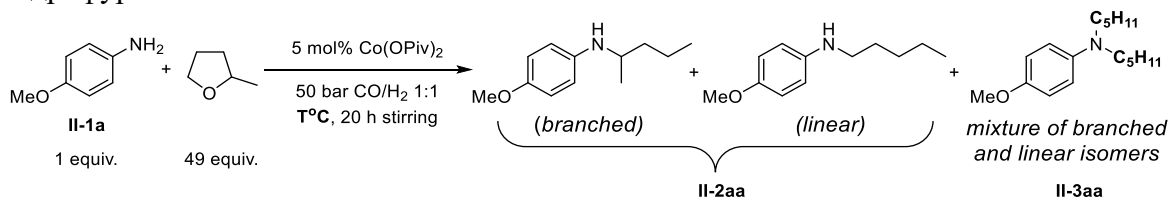


[Co]	Выход II-2aa, %	разветвленный/линейный	Выход II-3aa, %
Co(OAc) ₂ *4H ₂ O	52	85/15	0
Co(OPiv) ₂	55	82/18	<1
Co(OTf) ₂	55	76/24	2
Co(BF ₄) ₂ *6H ₂ O	48	71/29	5
Na ₂ (Co-EDTA)	0	-	0

36 мкмоль [Co], 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль 2-метилтетрагидрофурана, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД.

Более высокая селективность в отношении разветвленных продуктов по сравнению с линейными наблюдалась при повышенной температуре (Таблица 28). Это можно объяснить преобладающим образованием термодинамически более стабильного кетонного интермедиата по сравнению с кинетическим альдегидным интермедиатом, ведущим к линейному продукту. Также повышение температуры привело к увеличению суммарного выхода моноалкилированных продуктов.

Таблица 28 – Варьирование температуры в реакции алкилирования 2-метилтетрагидрофураном



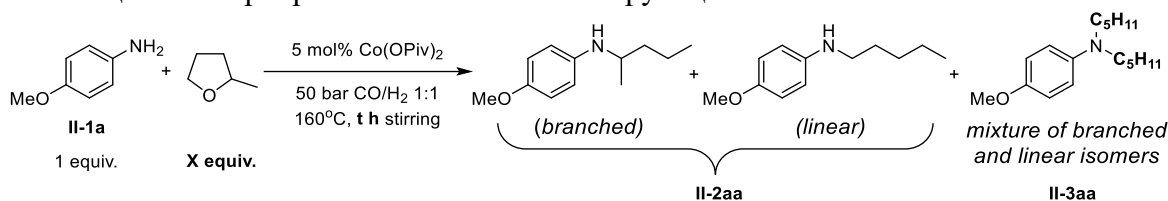
T, °C	Выход II-2aa, %	разветвленный/линейный	Выход II-3aa, %
140	12	99/1	0
160	53*	74/26	<1
180	73**	73/27	5

18 мкмоль [Co], 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль 2-метилтетрагидрофурана, 140-180°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *Среднее арифметическое значение выхода для 3 экспериментов. **Среднее арифметическое значение выхода для 4 экспериментов.

При варьировании избытка 2-метилтетрагидрофурана (Таблица 29) было показано, что наибольшего выхода смеси моноалкилированных субстратов можно

достичь при использовании 60 эквивалентов алкилирующего агента. Однако значительных улучшений при температуре 160°C не удалось достичь.

Таблица 29 – Варьирование избытка алкилирующего агента



Х эквив.*	Выход II-2aa, %	разветвленный/линейный	Выход II-3aa, %
20	43	74/26	<1
49	53**	74/26	<1
60	60	73/27	<1
80	52	71/29	<1

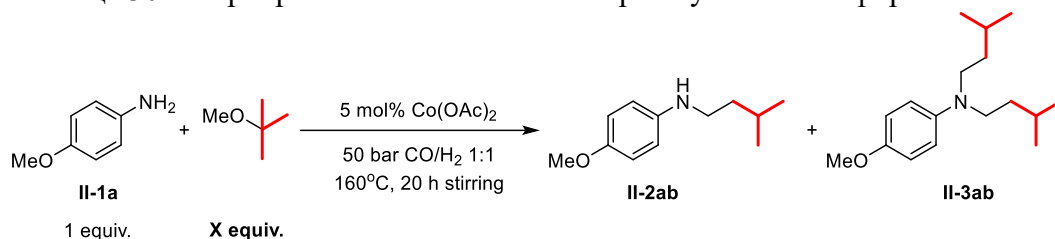
18 мкмоль [Co], 0.36 ммоль 4-метоксианилина, 17.6 ммоль 2-метилтетрагидрофурана, 140-180°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПИД. *При варьировании эквивалентов 2-метилтетрагидрофурана избыток восстановителя по отношению к **1** постоянен. **Среднее арифметическое значение выхода для 3 экспериментов.

Реакция с применением 2-метилтетрагидрофурана была проведена только с аниридином, продемонстрировав принципиальную возможность использования этого растворителя в качестве алкилирующего агента. Наибольшего выхода удалось достичь при температуре 180°C.

4.2.4 Варьирование простых эфиров: метил-трет-бутиловый эфир

Введение в условия реакции метил-трет-бутилового эфира в качестве алкилирующего агента привело к образованию изопентил-замещенных анилинов (Таблица 30). Варьирование избытка алкилирующего агента показало, что оптимальным является избыток 15 эквивалентов для повышения селективности в пользу бис-алкилированного продукта. Увеличение избытка алкилирующего агента приводило к смещению селективности в пользу моно-*N*-изопентил-аниридина, уменьшение избытка показывало снижение селективности. Стоит отметить, что без катализатора реакция не протекала.

Таблица 30 – Варьирование избытка метил-трет-бутилового эфира

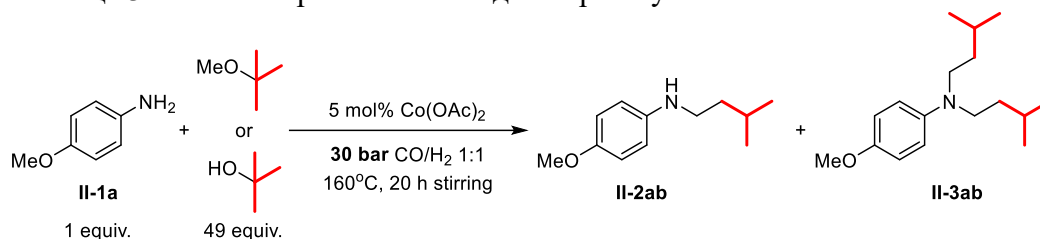


Избыток МТБЭ, эквиваленты	Выход II-2ab, %	Выход II-3ab, %
49	51	21
30	28	53
15	1	82
5	14	41

18-24 мкмоль Co(OAc)₂, 0.36-0.48 ммоль 4-метоксианилина, 2.4-17.6 ммоль МТБЭ, 160°C, 50 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по спектрам ЯМР ¹H.

Было сделано предположение, что в данном случае реакция протекает через образование изобутилена, который далее вступает в реакцию гидроформилирования. Для проверки этого предположения был проведен сравнительный эксперимент, в котором в качестве алкилирующего агента использовали *трет*-бутанол, который в условиях реакции с большей вероятностью будет претерпевать стадию элиминирования с образованием целевого олефина. Реакцию проводили при более низком давлении синтез-газа с целью снизить активность каталитической системы с использованием МТБЭ с образованием избытка моноизоопентиланизида для более эффективного сравнения результатов. И действительно, применение *трет*-бутанола привело к образованию избытка бисалкилированного анизида, что демонстрирует более высокую эффективность алкилирования (Таблица 31).

Таблица 31 – Алкилирование анизида трет-бутанолом и МТБЭ



Алкилирующий агент	Выход II-2ab, %	Выход II-3ab, %
МТБЭ	53	2
Трет-бутанол	14	85

17-18 мкмоль Co(OAc)₂, 0.33-0.35 ммоль 4-метоксианилина, 16.2 ммоль МТБЭ или 17.2 ммоль ^tBuOH, 160°C, 30 бар синтез-газа, 20 ч, скорость перемешивания 380 об/мин. Представленные значения выходов являются средним арифметическим для 2 экспериментов. Выходы определены по калибровке на ГХ-ПВД.

Реакционная смесь с применением *трет*-бутанола была проанализирована с целью поиска присутствующих продуктов гидроформилирования в системе – соответствующих изомерных альдегидов. В ходе анализа с помощью методов ГХ-МС и ГХ-ПВД в реакционной смеси были найдены 4 пика, которые отличались от пиков примесных растворителей (Рисунок 31a). Масс спектры пиков на 2.05 и 2.51 мин показывали одинаковое значение молекулярного иона с разным фрагментарным распределением, что указывало на образование изомерных продуктов. Полученные массы соответствовали целевым изомерным альдегидам, которые могут образовываться в ходе реакции гидроформилирования изобутилена, изовалерьяновому и пивалевому альдегидам. Анализ раствора стандартного образца пивальдегида (Рисунок 31b) позволил провести отнесение соответствующего пика в реакционной смеси к этому альдегиду. Аналогичный результат был получен при анализе чистого изовалерьянового альдегида (Рисунок 31c). В реакционной смеси также наблюдаются пики соответствующих спиртов на 2.8 мин (неопентилловый спирт) и на 4.0 мин (изопентилловый спирт). В большей степени наблюдается образование менее замещенных продуктов гидроформилирования изобутилена. Соответствующие характерные сигналы указанных продуктов наблюдались в протонном ЯМР спектре реакционной смеси.

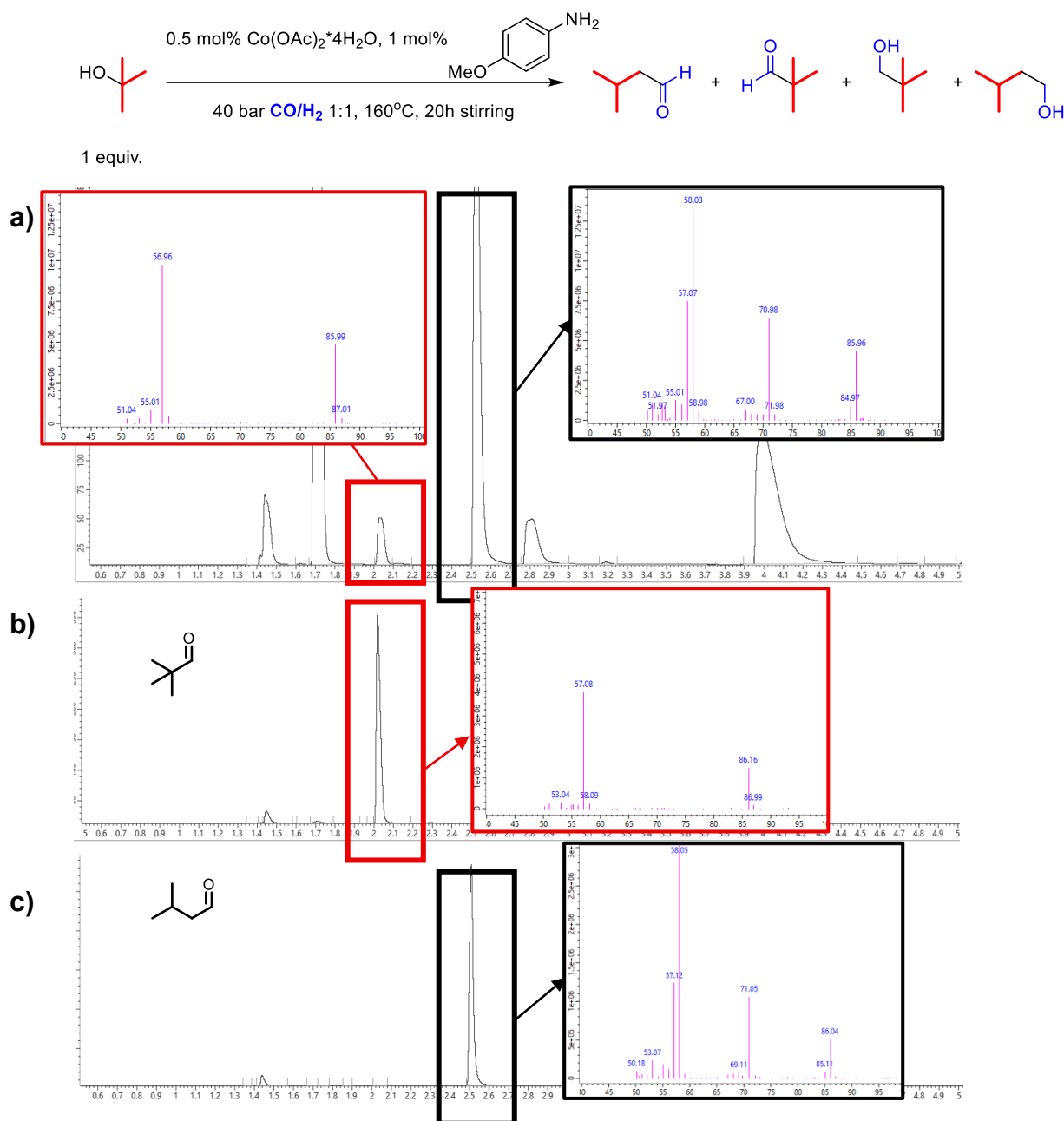


Рисунок 31 – Хроматограммы ГХ-ПИД а) реакционной смеси с использованием трет-бутанола в диапазоне 0-5 мин с указанием масс-спектров интересующих пиков; б) пивальдегида с соответствующим масс-спектром; в) изовалерьянового альдегида с соответствующим масс-спектром

Варьирование производных анилинов в условиях реакции бис-*N,N*-алкилирования с использованием МТБЭ показала ограниченную выборку субстратной специфичности (Схема 95) вследствие чувствительности селективности алкилирования к электронным эффектам заместителей в ароматическом кольце анилина. Так, электронакцепторные заместители с большей вероятностью приведут к образованию продукта моноалкилирования. Продукты бисалкилирования удалось получить только для анизидина, 4-фторанилина и

толуидина. Наблюдалось образование побочного продукта смешанного алкилирования двумя присутствующими в системе альдегидами.

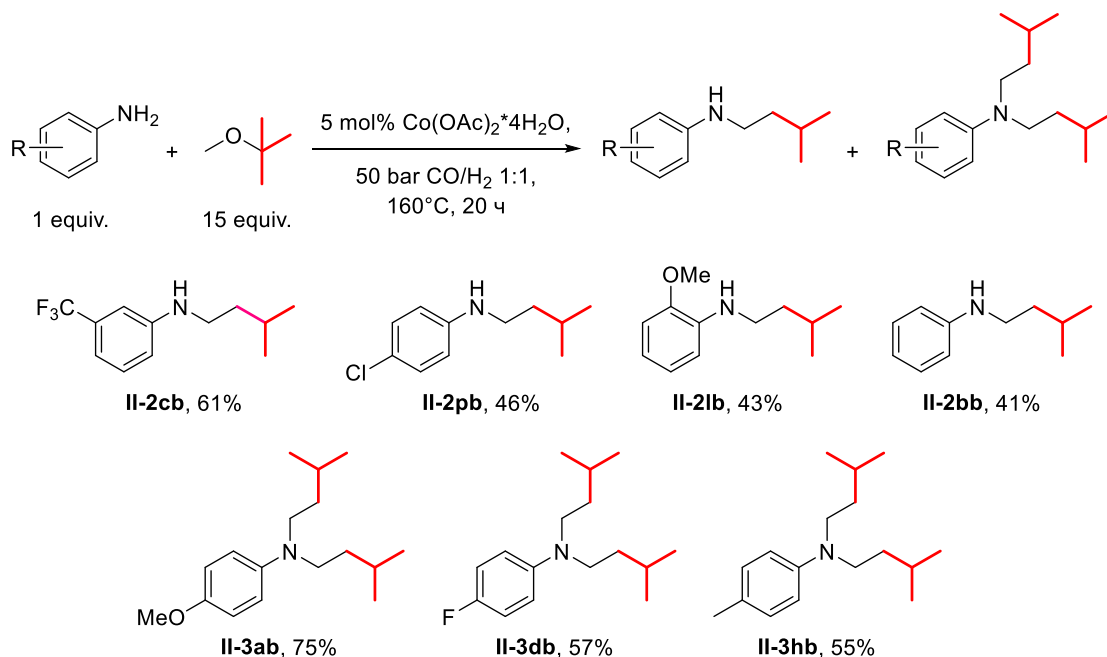


Схема 95 – Варьирование субстратов в условиях реакции алкилирования с помощью МТБЭ. 0.45 ммоль амина, 6.75 ммоль МТБЭ, 5 мольн. % $\text{Co(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 50 бар синтез-газа (CO/H_2 1:1), 160°C , скорость перемешивания 380 об/мин, 20 ч. Выходы определены методом ЯМР ^1H .

Среди неудачных субстратов (Схема 96) присутствуют анилины с выраженными акцепторными заместителями, включая сложноэфирную и ацильную группу, производные с 2 амино-группами. Несмотря на продемонстрированный ранее удачный результат для донорных 2,5-дизамещенных анилинов, в данном случае не удастся добиться образования продуктов алкилирования для 2,5-диметил- и диизопропил-анилинов. В данном случае бром-производные также не приводили к образованию целевых продуктов алкилирования.

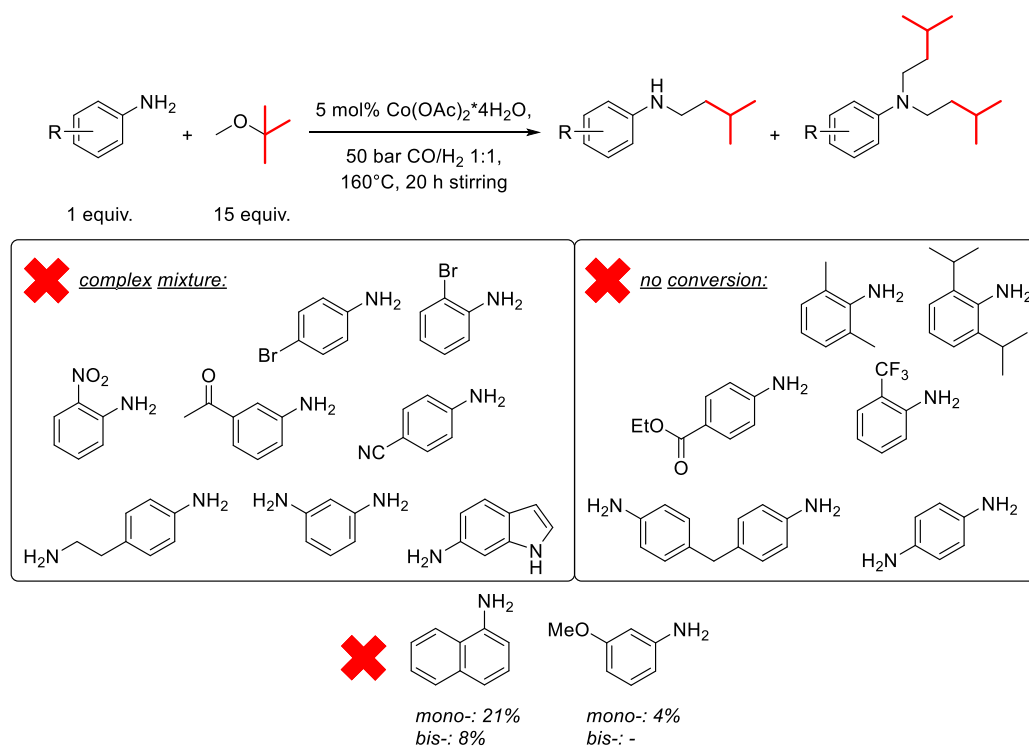


Схема 96 – Неудачные примеры анилинов в реакции алкилирования МТБЭ. 0.45 ммоль амина, 6.75 ммоль МТБЭ, 5 мольн.% Co(OAc)₂·4H₂O, 50 бар синтез-газа (CO/H₂ 1:1), 160°C, скорость перемешивания 380 об/мин, 20 ч

В каталитической системе на основе кобальта в атмосфере синтез-газа были проварьированы другие производные эфиров в качестве алкилирующих агентов. Так, использование других ациклических эфиров (Схема 97) не приводило к протеканию реакции алкилирования анизидина.

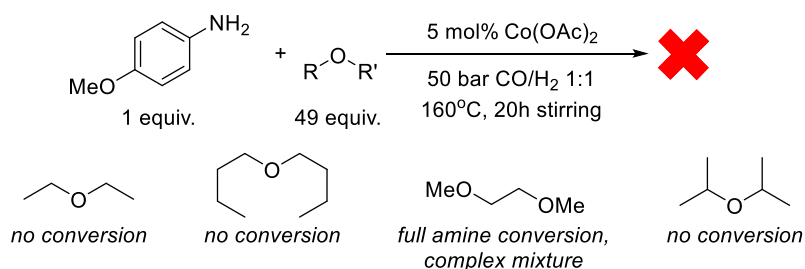


Схема 97 – Использование ациклических простых эфиров в реакции алкилирования анилинов в атмосфере синтез-газа

Применение производных циклических эфиров (Схема 98) также не привело к удовлетворительным результатам. Использование диоксана привело к образованию следов *N*-этиланизида. Применение производных дигидрофурана приводило к образованию смолы и сложной смеси продуктов. Использование производного формил-тетрагидрофурана привело к образованию смеси продуктов с низкой конверсией исходного анизида.

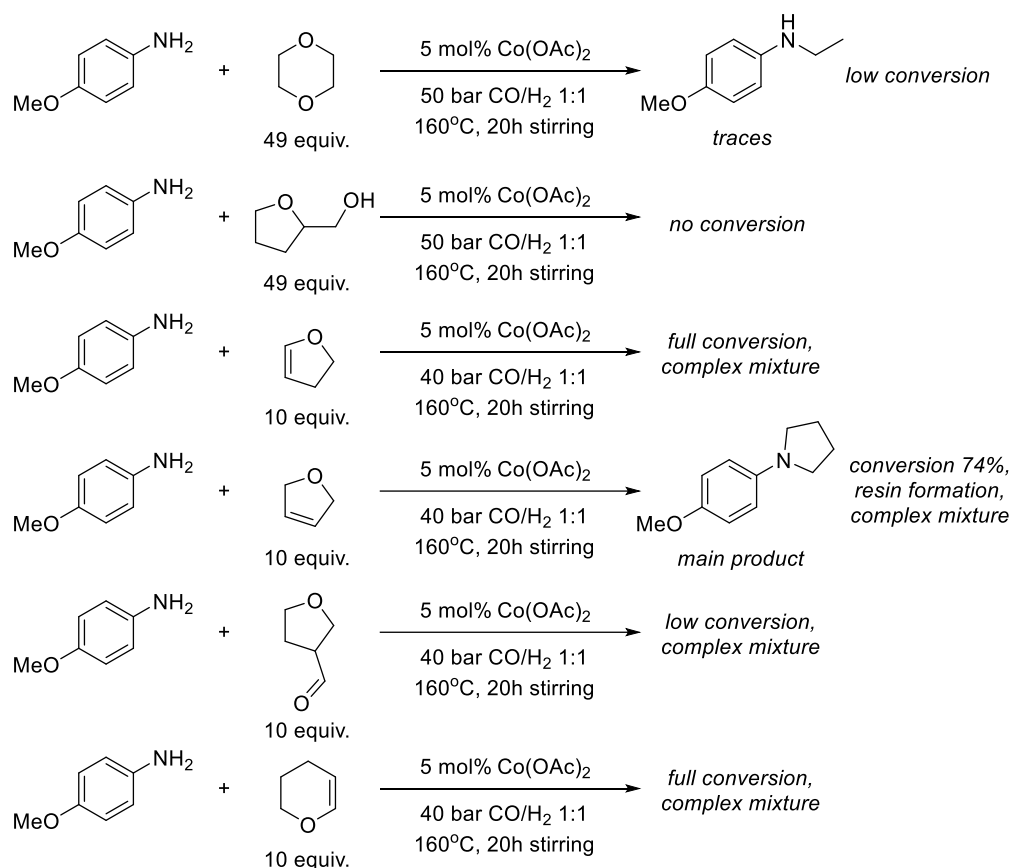


Схема 98 – Использование циклических простых эфиров в реакции алкилирования анилинов в атмосфере синтез-газа

Таким образом, был разработан протокол селективного алкилирования анилинов с использованием тетрагидрофурана для получения моно- и диалкилированных продуктов.[239] Данный протокол не требует применения галогенированных реагентов и является экологически безопасным. Все исходные вещества и реагенты, используемые в этом процессе, легкодоступны и недороги, в качестве катализаторов использовались простые и доступные соли кобальта. В разработанных условиях был получен прекурсор местного анестетика тетракаина. Также возможно моно-алкилирование с помощью 2-метилтетрагидрофурана.

Использование синтез-газа в качестве восстановителя позволило расширить применение протоколов создания C-N связей на примере реакций восстановительного аминирования и алкилирования производными тетрагидрофурана. В следующей части работы мы сосредоточились на разработке методики применения в качестве восстановителя другой газовой смеси – конвертерного газа (CO, CO₂, N₂). Поскольку эта газовая смесь является, по сути, разбавленным монооксидом углерода, не возникает ожидания резких изменений в

активности такой системы в сравнении с основным восстанавливающим компонентом. Однако в литературе на примере реакции восстановительного амидирования нитросоединений[59] было показано, что применение конвертерного газа значительно увеличивает выход целевого продукта в сравнительном эксперименте на монооксиде углерода (Схема 99). Поэтому было интересно выявить возможное влияние газовой смеси на эффективность образования связи углерод-углерод.

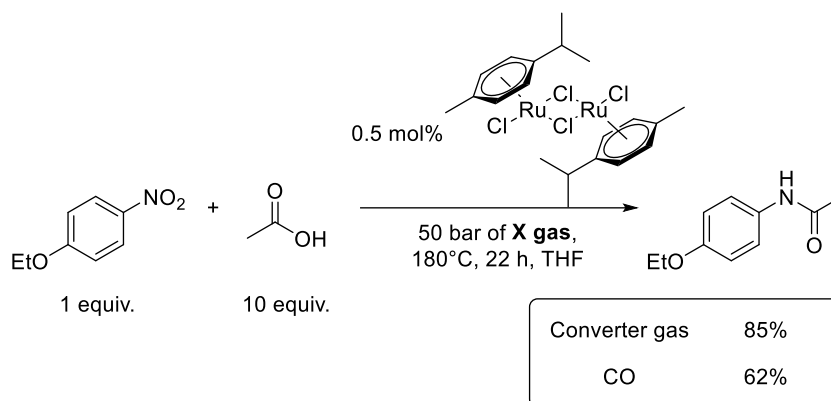


Схема 99 – Реакция восстановительного амидирования в сравнительном эксперименте с применением конвертерного газа и монооксида углерода[59]

4.3 Конвертерный газ в реакции

восстановительной альдольной конденсации

Реакция восстановительной альдольной конденсации с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя была ранее опубликована с применением катализатора на основе рутения.[190] В данной работе был предложен механизм процесса, продемонстрирована селективность восстановителя относительно функциональных групп, возможность введения стероидных фрагментов в реакцию. Однако, как было отмечено выше, замена восстановителя на более доступный аналог может повысить эффективность синтетических цепочек получения ценных соединений. Ранее было показано, что реакция восстановительной альдольной конденсации является важной стадией синтеза многих лекарственных субстанций,[240] что повышает интерес к разработке соответствующего протокола.

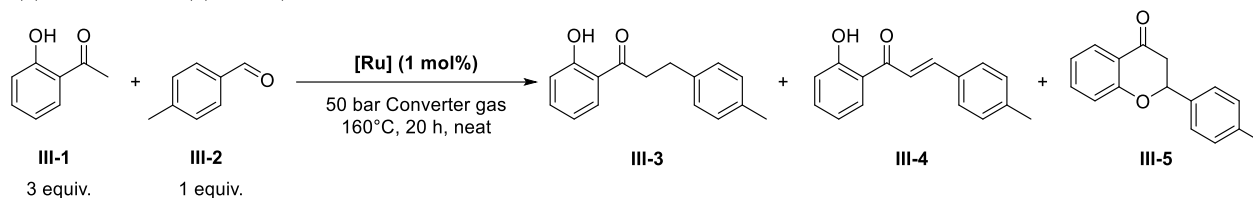
4.3.1 Оптимизация условий реакции восстановительной альдольной конденсации

В качестве модельной реакции восстановительной альдольной конденсации было выбрано взаимодействие 2-гидроксиацетофенона и 4-метилбензальдегида, поскольку по этой реакции можно получить прекурсор к получению аналогов антиаритмического препарата пропafenона.[241] Для оптимизации была выбрана серия катализаторов на основе рутения, поскольку такие катализаторы показывали активность в реакции восстановительной альдольной конденсации с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя,[190] также рутений является самым доступным из благородных металлов, проявляющих активность в процессах восстановительного присоединения.[5] Так, без катализатора в системе образуются 2 побочных продукта – соответствующий халкон и производное хроманона (Таблица 32), которое образуется путем внутримолекулярного присоединения гидроксильной группы по Михаэлю в молекуле халкона. Наиболее высокие выходы показало использование димера дихлор(п-цимол)рутения(II) и хлорида рутения (III). $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ и $[\text{CODRuCl}_2]_2$ приводили к более низкому выходу целевого продукта, что можно объяснить меньшей стабильностью этих катализаторов в жестких условиях. Также низкую активность проявлял гетерогенный катализатор Ru/C. $\text{Ru}(\text{acac})_3$ привел к образованию продукта **III-3** только с выходом в 8%, поскольку ацетилацетонат является прочно связанным бидентатным лигандом, который диссоциирует ступенчато и не образует достаточного количества свободных координационных мест для эффективного катализа целевого процесса. Можно предположить, что в условиях реакции комплекс на основе рутения должен превращаться в карбонилы рутения. Однако $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ дает продукт с выходом только 19%. Этот комплекс представляет собой прочно связанный кластер, диссоциация которого под давлением конвертерного газа протекает с низкой скоростью, что проявляется в значительном снижении активности. Добавление фосфиновых лигандов к металлическим катализаторам в восстановительных условиях реакции является распространенной практикой, которая позволяет повышать стабильность этих

комплексов. Однако комплекс с фосфиновым лигандом $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ привел к образованию целевого продукта с низким выходом. Это наблюдение можно объяснить прочным связыванием фосфинов с рутениевым центром, что препятствует образованию свободных координационных мест, необходимых для протекания реакции.

Таким образом, для дальнейшей оптимизации была выбрана обычная соль металла – $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, поскольку она обеспечивает каталитическую эффективность, сопоставимую с $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$, и является наиболее доступным источником рутения. Следует отметить, что, несмотря на тенденцию к модификации катализаторов под конкретные реакции, жизнеспособной стратегией может являться выбор самого простого катализатора из протестированных, такого как $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, проявляющего умеренную активность. Примечательно, что эта соль служит коммерческой основой для получения всех остальных комплексов рутения в промышленности.

Таблица 32 – Варьирование катализатора на основе рутения в реакции восстановительной альдольной конденсации



Катализатор	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
Без катализатора	0	41	40
$\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	49	3	5
$[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$	71	0	0
$[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$	23	2	2
$[\text{CODRuCl}_2]_2$	41	1	3
$\text{Ru}(\text{acac})_3$	8	8	11
$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	19	17	22
$\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$	7	22	29
Ru/C 5 wt%	10	26	32
$\text{Ru/Al}_2\text{O}_3$ 5 wt%	5	35	44

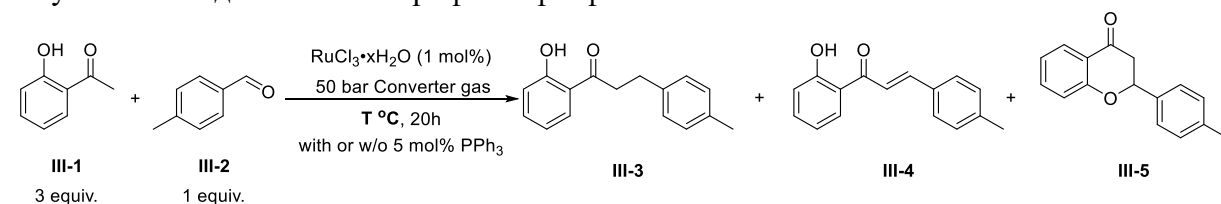
1.5-4.4 мкмоль $[\text{Ru}]$, 0.44 ммоль 4-метилбензальдегида, 1.32 ммоль 2-гидроксиацетофенона. Выходы определены относительно 4-метилбензальдегида, приведены средние значения для 2 экспериментов.

Проведение реакции в присутствии катализатора при 100°C не приводило к образованию рассматриваемых продуктов реакции (Таблица 33). При повышении

температуры до 120-140°C наблюдалось образование смеси продуктов с низкой селективностью реакции относительно целевого процесса восстановительной альдольной конденсации. Дальнейшее повышение температуры реакции приводило к увеличению доли целевого продукта с достижением наибольшей селективности при 180°C. Примечательно, что увеличение селективности реакции происходило при повышении температуры проведения реакции. Однако еще большее увеличение температуры до 200°C вызывало побочные процессы, снижающие выход.

Как было показано выше при варьировании предкатализаторов, ведение фосфинового лиганда (как в виде добавки, так и в исходном составе комплекса рутения) блокирует или существенно затрудняет образование целевого соединения **III-3**, делая соединения **III-4** и **III-5** основными продуктами (Рисунок 32). Это было также продемонстрировано на примере двух других субстратов (Таблица 34, Таблица 35), где основным образующимся продуктом при добавлении 5 мольн.% трифенилфосфина становилось производное халкона.

Таблица 33 – Варьирование температуры проведения реакции для получения продукта **III-3** в отсутствии и с добавлением трифенилфосфина



без Ph ₃ P				+ 5 мольн.% Ph ₃ P		
T, °C	Выход III-3 , %	Выход III-4 , %	Выход III-5 , %	Выход III-3 , %	Выход III-4 , %	Выход III-5 , %
100	0	0	0	0	2	0
120	2	3	3	0	19	0
140	12	9	12	0	29	38
160	49	3	5	0	22	23
180	56	0	0			
200	28	<1	<1			

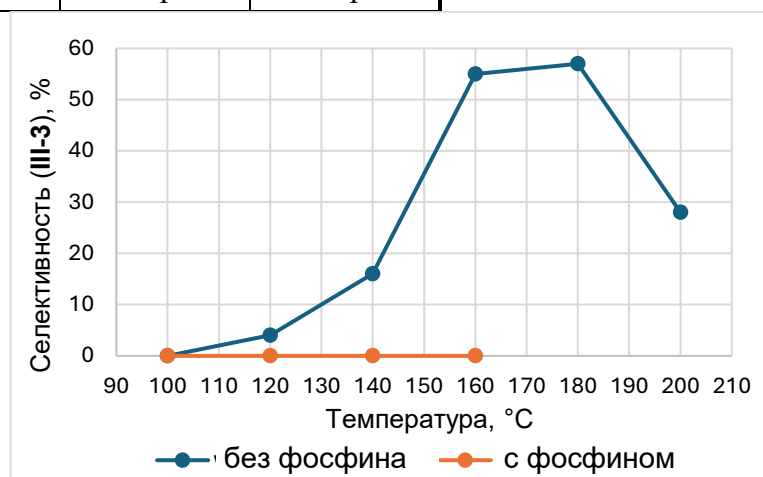
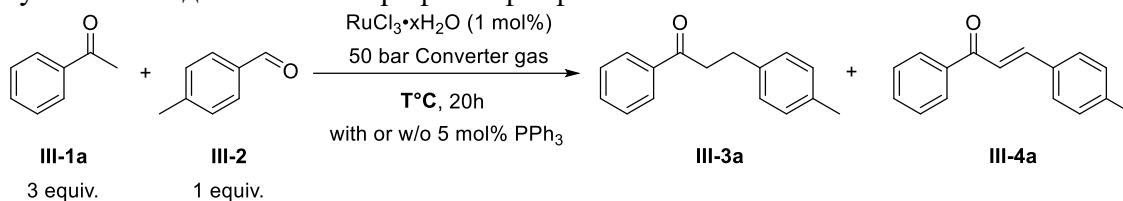


Рисунок 32 – Влияние температуры на селективность в реакции восстановительного альдольного сочетания между 2-гидроксиацетофеноном и 4-метилбензальдегидом (RuCl_3 (3.4 мкмоль), 4-метилбензальдегид (0.34 ммоль), 2-гидроксиацетофенон (1.03 ммоль), PPh_3 (17.0 мкмоль)). Выходы определяли методом ЯМР ^1H с использованием внутреннего стандарта (м-динитробензол), приведены средние значения для 2 экспериментов. Селективность рассчитывали как отношение выхода продукта (**III-3**) к конверсии.

Тенденция в росте селективности реакции при повышении температуры наблюдалась и на других субстратах. Так, при проведении реакции между ацетофеноном и 4-метилбензальдегидом наибольшая селективность наблюдалась при 160°C (Рисунок 33), а добавление трифенилфосфина полностью блокировало процесс восстановления (Таблица 34). Аналогичная тенденция наблюдалась для реакции между ацетофеноном и 4-метоксибензальдегидом (Таблица 35, Рисунок 34).

Таблица 34 – Варьирование температуры проведения реакции для получения продукта **III-3a** в отсутствии и с добавлением трифенилфосфина



без Ph ₃ P			+ 5 мольн.% Ph ₃ P	
T, °C	Выход III-3a , %	Выход III-4a , %	Выход III-3a , %	Выход III-4a , %
120	31	23	0	11
140	55	19	0	21
150	74	0	0	52
160	80	0	0	54

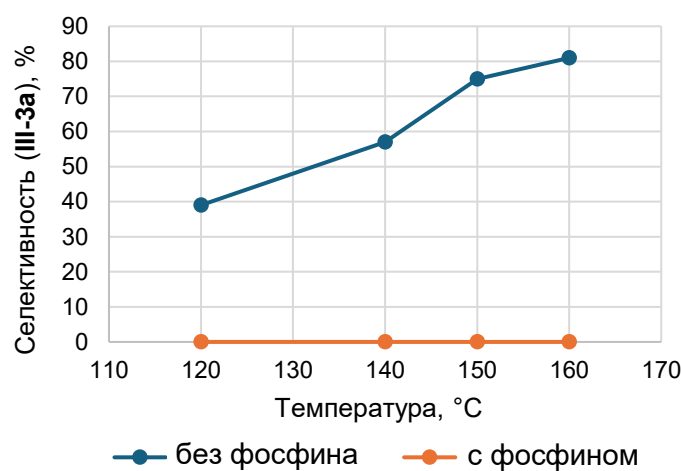
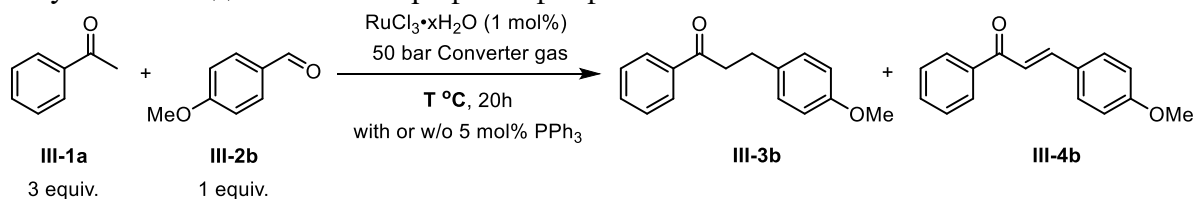


Рисунок 33 – Влияние температуры на селективность в реакции восстановительного альдольного сочетания между ацетофеноном и 4-метилбензальдегидом (RuCl₃ (4.4 мкмоль), 4-метилбензальдегид (0.44 ммоль), ацетофенон (1.32 ммоль), PPh₃ (22.0 мкмоль)). Выходы определяли методом ЯМР ¹H с использованием внутреннего стандарта (*m*-динитробензол), приведены средние значения для 2 экспериментов. Селективность рассчитывали как отношение выхода продукта (**III-3a**) к конверсии.

Таблица 35 – Варьирование температуры проведения реакции для получения продукта **III-3b** в отсутствии и с добавлением трифенилфосфина



T, °C	без Ph ₃ P		+ 5 мольн.% Ph ₃ P	
	Выход III-3b , %	Выход III-4b , %	Выход III-3b , %	Выход III-4b , %
120	19	42	0	6
140	48	41	0	13
150	73	11	0	28
160	90	0	0	30

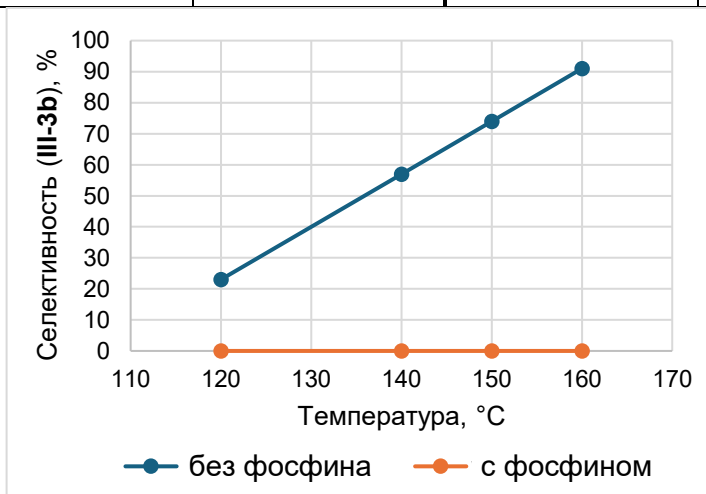
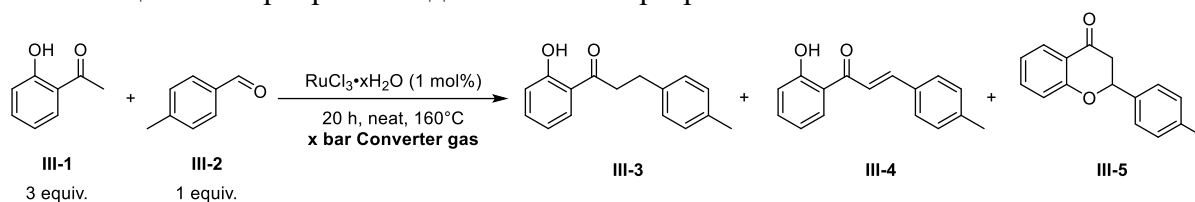


Рисунок 34 – Влияние температуры на селективность в реакции восстановительного альдольного сочетания между ацетофеноном и 4-метоксибензальдегидом (RuCl₃ (4.4 мкмоль), 4-метокси-бензальдегид (0.44 ммоль), ацетофенон (1.32 ммоль), PPh₃ (22.0 мкмоль)). Выходы определяли методом ЯМР ¹H с использованием внутреннего стандарта (*m*-динитробензол), приведены средние значения для 2 экспериментов. Селективность рассчитывали как отношение выхода продукта (**III-3b**) к конверсии.

Варьирование давления (Таблица 36) при 30-50 бар оказывает минимальное влияние на результат реакции, обеспечивая стабильный выход целевого продукта около 50%. Тем не менее дальнейшее повышение давления приводит к снижению как конверсии, так и выхода при сохранении той же селективности. Это явление можно объяснить повышенным содержанием CO₂ в реакционной смеси, которое затрудняет образование промежуточного комплекса L_nRu-COOH (Схема 101).

Таблица 36 – Варьирование давления конвертерного газа

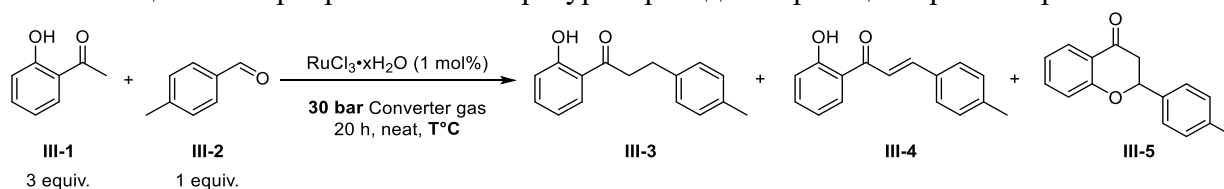


Давление, бар	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
30	50	<1	<1
50	49	3	5
60	35	2	1
70	30	2	3
80	32	1	1

3.4 мкмоль RuCl_3 , 0.34 ммоль 4-метилбензальдегида, 1.03 ммоль 2-гидроксиацетофенона. Выходы определены относительно 4-метилбензальдегида, приведены средние значения для 2 экспериментов.

Варьирование температуры при давлении 30 бар конвертерного газа (Таблица 37) не показало значительных изменений в сравнении с экспериментом при давлении 50 бар. Так, наибольший выход был достигнут при 160°C. Наблюдался незначительный рост селективности относительно целевого продукта при сниженном давлении.

Таблица 37 – Варьирование температуры проведения реакции при 30 бар



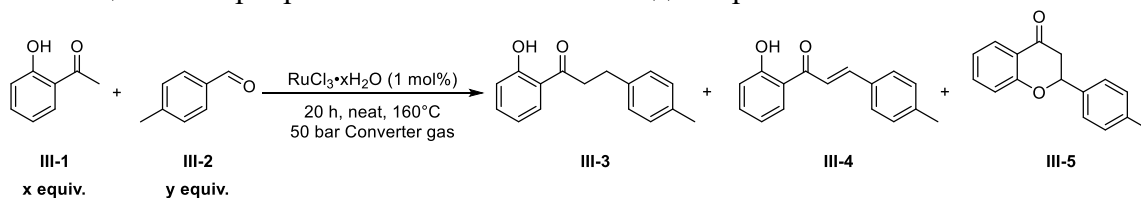
T, °C	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
120	1	4	2
140	22	4	6
160	49	2	1
180	47	<1	<1

3.8 мкмоль RuCl_3 , 0.38 ммоль 4-метилбензальдегида, 1.15 ммоль 2-гидроксиацетофенона. Выходы определены относительно 4-метилбензальдегида, приведены средние значения для 2 экспериментов.

Соотношение исходных реагентов в реакционной смеси влияет на селективность реакции алкилирования. При равном соотношении введенных реагентов наблюдалась наиболее высокая селективность реакции, однако при проведении реакции в этих условиях возникали проблемы с воспроизводимостью полученных результатов. При избытке 2-гидроксиацетофенона 2 эквивалента наблюдается увеличение доли побочных продуктов. В оптимальных условиях

(избытке 2-гидроксиацетофенона 3 эквивалента) наблюдались умеренные значения выхода целевого продукта, более низкие выходы побочных продуктов. При увеличении доли альдегида происходило образование побочного продукта повторного алкилирования целевого продукта альдегидом.

Таблица 38 – Варьирование соотношения исходных реагентов

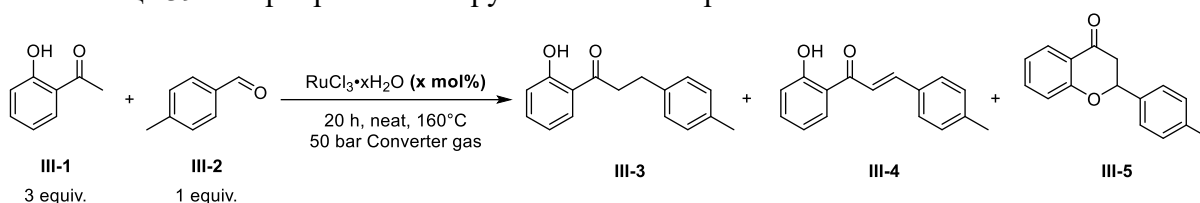


Соотношение x/y	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
1:1	54	0	0
2:1	56	6	10
3:1	49	3	5
1:2	52	2	4
1:3	51	5	7

4.4 мкмоль RuCl_3 , 0.44-1.32 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.44-1.32 ммоль 2-гидроксиацетофенона. Выходы определены относительно исходного реагента в недостатке.

При загрузке катализатора 0.25 мольн.% наблюдалось снижение селективности реакции. Дальнейшее варьирование показало, что загрузки 1 и 2 мольн.% демонстрируют сопоставимую эффективность процесса, из чего оптимальным значением загрузки катализатора был выбран 1 мольн.%. Дальнейшее увеличение доли катализатора снижало выход целевого продукта, что может быть связано с увеличением вероятности протекания побочных процессов.

Таблица 39 – Варьирование загрузки катализатора

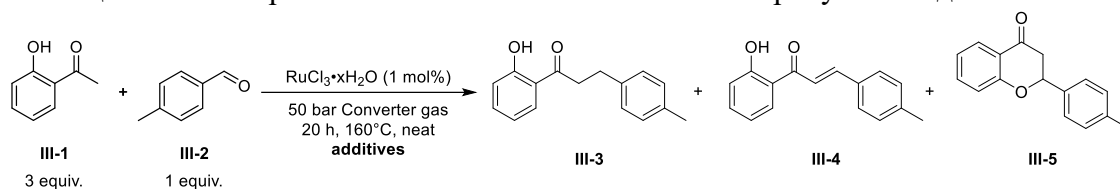


X мольн. %	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
Без катализатора	0	41	40
0.25	31	15	17
1	49	3	5
2	47	2	4
5	43	0	0
10	36	0	0

1.1-21 мкмоль RuCl_3 , 0.21-0.44 ммоль 4-метилбензальдегида, 0.64-1.32 ммоль 2-гидроксиацетофенона. Выходы определены относительно 4-метилбензальдегида.

Эффективность и возможность модификации каталитической системы были протестированы с использованием добавок (Таблица 40). Эксперимент с добавлением воды в реакционную смесь проводили с использованием предварительно высушенных автоклавов. Добавление воды приводило к небольшому снижению выхода целевого продукта. Эквивалентное добавление воды вызывало снижение конверсии и выхода целевого продукта. Введение в каталитическую систему 5 мольных процентов триэтилбензиламмоний хлорида (ТЭБАХ) приводило к увеличению выхода целевого продукта до 54%. Эффективность добавления соляной кислоты зависела от растворителя. Так, более высокий выход целевого продукта демонстрировало добавление раствора соляной кислоты в диоксане, в частности, при добавлении 1 мольного процента удалось увеличить выход целевого продукта до 59%. Увеличение выхода целевого продукта при добавлении соляной кислоты в диоксане может быть связано с облегчением стадии протолиза в каталитическом цикле, которая приводит к образованию целевого продукта и регенерации активной каталитической частицы (Схема 101).[190] Как было отмечено выше, добавление трифенилфосфина в реакционную систему приводило к снижению каталитической активности. Каталитическая система оказалась чувствительной к добавлению метанола, так, добавление 5 мольных процентов спирта приводило к резкому снижению выхода целевого продукта до 25%. Добавление гидроксида натрия также приводило к снижению активности каталитической системы.

Таблица 40 – Тестирование каталитической системы в присутствии добавок



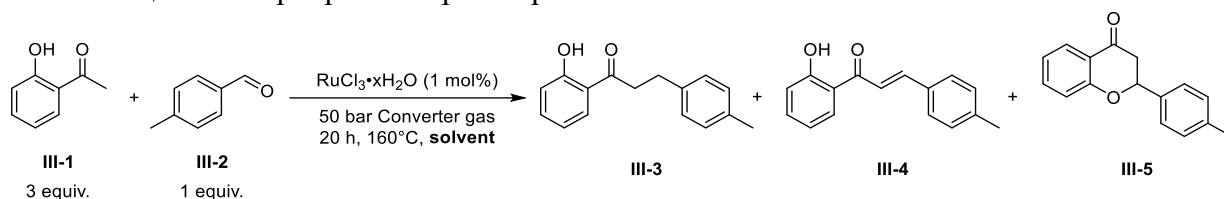
Добавка	Загрузка добавки, мольн. %	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
-	-	49	3	5
H ₂ O	5	43	0	0
	10	41	1	1
	100	21	0	0
ТЭБАХ	1	18	2	1
	5	54	2	2
	10	18	6	6
HCl (12M, H ₂ O)	5	46	1	2
	10	47	0	0
	100	34	0	0
HCl (5.5M, диоксан)	1	59	1	1
	5	43	6	8
	10	48	2	3
PPh ₃	1	34	27	32
	5	0	27	32
	10	0	24	30
MeOH	5	25	1	2
NaOH	1	44	3	3
	5	35	5	7
	9	3	21	27

3.8 мкмоль RuCl₃, 0.38 ммоль 4-метилбензальдегида, 1.15 ммоль 2-гидроксиацетофенона, 0.042-0.38 ммоль добавки. Выходы определены относительно 4-метилбензальдегида.

Использование протонных полярных растворителей (H₂O, MeOH, t-BuOH) приводило к снижению эффективности реакции восстановительной альдольной конденсации (Таблица 41), что может быть связано с конкурентной координацией активного каталитического центра. Сопоставимый результат давали фторированные спирты (ТФЭС, ГФИПС), что может говорить о том, что для эффективного протекания процесса не требуется полярная ионизирующая среда, способная активировать катионные интермедиаты. Апротонные полярные растворители (CH₃CN, ДМФА, ДМАА) демонстрировали более низкий выход в сравнении с оптимальной системой без использования растворителя, наблюдалось снижение селективности. При варьировании циклических эфиров (ТГФ, 1,4-

диоксан) более полярный тетрагидрофуран показал наибольший выход целевого продукта (83%), что можно связать с вероятной стабилизацией каталитических частиц в системе. 1,4-Диоксан приводил к результату, сопоставимому с реакцией в отсутствии растворителя. Применение ароматических растворителей (PhCH_3 , PhCl , PhCF_3) показало результаты, которые сложно интерпретировать с точки зрения сравнения полярности растворителей. В наименее полярном толуоле реакция протекала с высоким выходом целевого продукта (76%), в то время как в более полярном хлорбензоле реакция проходила с низким выходом и селективностью. В трифтортолуоле, наиболее полярном в этом ряду растворителе, реакция протекала с умеренным выходом. В качестве оптимальных условий для проведения варьирования субстратной специфичности были выбраны система без растворителя, поскольку с точки зрения экологичности процесса отсутствие растворителя является преимуществом в контексте экономичности использования ресурсов, и система с использованием тетрагидрофурана, так как некоторые производные, в частности, содержащие гетероциклические фрагменты, требуют разбавления для избежания побочных процессов осмоления.

Таблица 41 – Варьирование растворителей



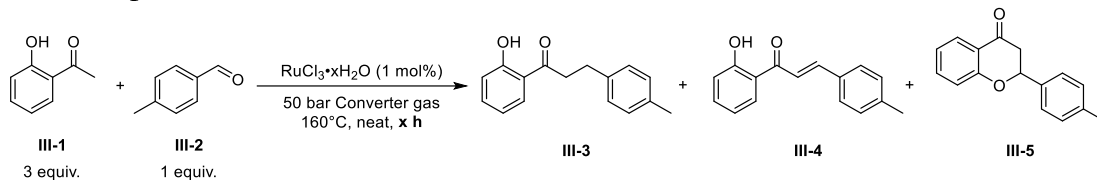
Растворитель	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
H ₂ O	12	0	0
MeOH	15	0	0
t-BuOH	2	0	0
CH ₃ CN	23	2	5
ТГФ	83	5	7
1,4-диоксан	51	3	11
PhCH ₃	76	3	9
PhCF ₃	46	0	0
PhCl	8	4	6
ДМФА	34	1	1
ДМАА	26	4	4
ТФЭС	13	5	7
ГФИПС	9	0	0
-	49	3	5

4.4 мкмоль RuCl₃, 0.44 ммоль 4-метилбензальдегида, 1.32 ммоль 2-гидроксиацетофенона, растворитель: 2 мл (с = 0.22 М). Выходы определены относительно 4-метилбензальдегида.

Снижение времени проведения реакции при 160°C показало, что каталитическая система в выбранных условиях обладает относительно продолжительным инкубационным периодом (Таблица 42). Так, требуется не менее 8 часов нагрева для образования значимых количеств целевого восстановленного продукта. Стоит отметить, что конверсия 4-метилбензальдегида значительно превышала суммарный выход конечных продуктов. При проведении реакции между 2-гидроксиацетофеноном и 4-метилбензальдегидом в соотношении 1:1 (Таблица 43) конверсия 2-гидроксиацетофенона показала более хорошую сходимость с суммарным выходом, что можно связать с большей стабильностью производного ацетофенона в сравнении с альдегидом в ходе проведения анализа реакционной смеси. Варьирование времени нагрева при взаимодействии ацетофенона и 4-метоксибензальдегида (Таблица 44) показало, что в данной системе наблюдается более короткий инкубационный период активации катализатора, что может быть связано с отсутствием фенольной группы в исходном соединении, в отличие от 2-гидроксиацетофенона. Эта группа может

координироваться по каталитическому центру, что может приводить к снижению концентрации целевых активных частиц, и соответственно, к увеличению инкубационного периода целевого процесса.

Таблица 42 – Варьирование времени нагрева реакционной смеси в реакции алкилирования 2-гидроксиацетофенона 4-толилальдегидом в соотношении 3:1



Время, ч	Конверсия III-2, %	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
1	43	0	4	3
2	6	0	5	5
4	56	6	6	7
8	79	30	5	7
20	91	49	3	5

*Результаты представлены для 2 экспериментов.

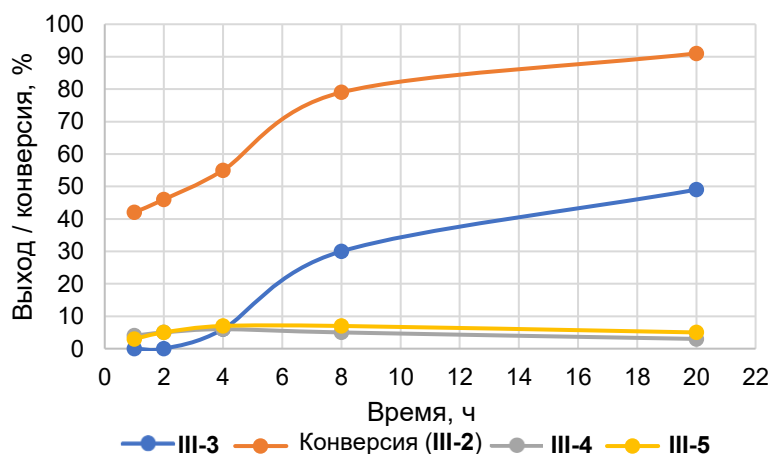
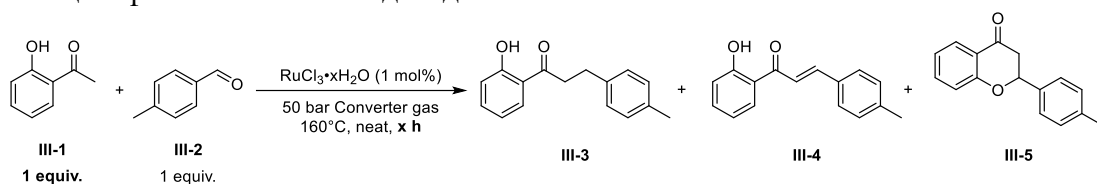


Таблица 43 – Варьирование времени нагрева реакционной смеси в реакции алкилирования 2-гидроксиацетофенона 4-толилальдегидом в соотношении 1:1



Время, ч	Конверсия III-1, %	Выход III-3, %	Выход III-4, %	Выход III-5, %
2	19	1	8	6
4	44	14	8	10
8	62	33	4	4
20	69	50	0	2

*Результаты представлены для 2 экспериментов.

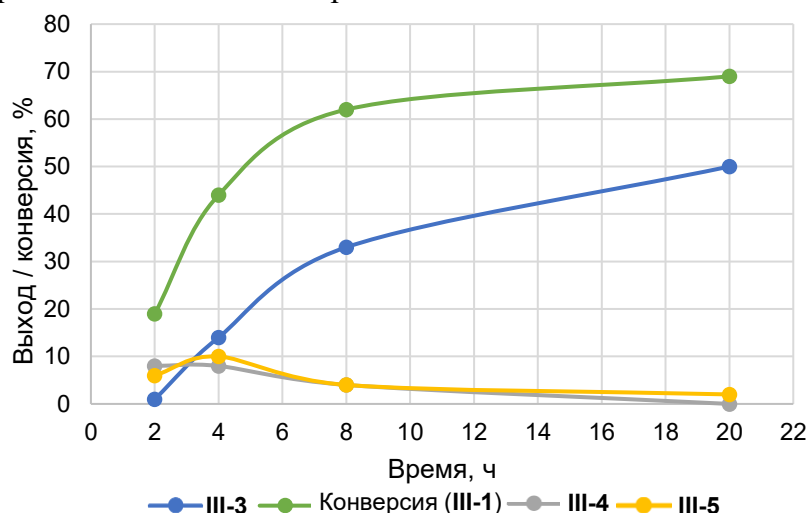
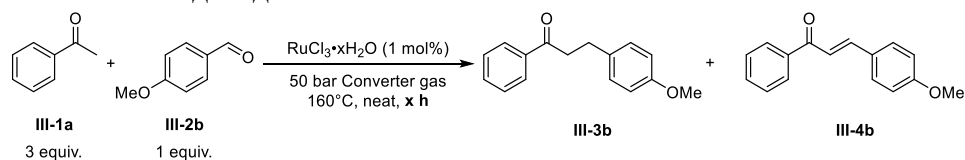
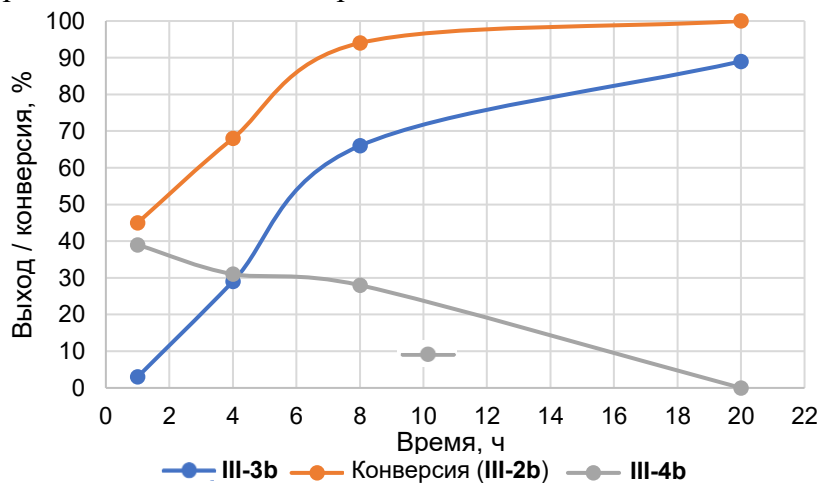


Таблица 44 – Варьирование времени нагрева реакционной смеси в реакции алкилирования ацетофенона 4-метоксиальдегидом в соотношении 3:1



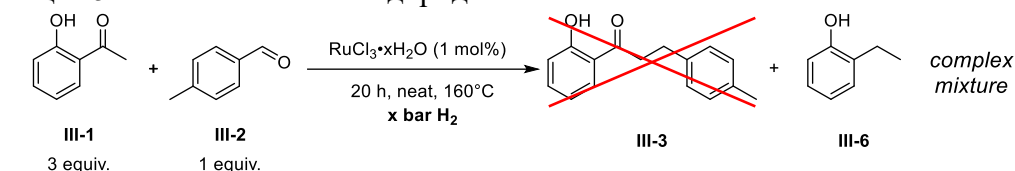
Время, ч	Конверсия III-2b, %	Выход III-3b, %	Выход III-4b, %
1	45	3	39
4	68	29	32
8	95	66	28
20	100	89	0

*Результаты представлены для 2 экспериментов.



Стоит отметить, что проведение реакции восстановительной альдольной конденсации с использованием водорода в качестве восстановителя в данной каталитической системе оказалось невозможным. Наблюдалось образование сложной смеси продуктов с преобладанием восстановленных исходных реагентов (Таблица 45).

Таблица 45 – Использование водорода в качестве восстановителя



Давление H ₂ , бар	Конверсия, %	Выход III-3, %	Выход III-6, %
18	83	0	27-46
50	95	0	45

Исследование субстратной специфичности показало, что, несмотря на высокие температуру и давление, многие ароматические альдегиды и кетоны вступают в реакцию. Соответствующие продукты были получены с препаративными выходами при хорошей или высокой селективности. Примечательно, что в данном процессе восстановление кето-группы в целевых продуктах **III-3a-3t** не происходило. *N*-Гетероциклические (**III-3i, 3j, 3r, 3s**) и *O*-гетероциклические (**III-3o, 3p**) производные также оказались хорошо совместимы с условиями реакции.

Обычно серосодержащие соединения дезактивируют катализаторы в восстановительной системе, однако в найденных условиях возможно введение тиофен-содержащего кетона. Реакция протекала с образованием алкилированного продукта **III-3q** с выходом 73%. Распространенной проблемой в реакциях восстановления является деградация многих функциональных групп при использовании стандартных восстановителей. В частности, производные арилхлориды могут легко гидрироваться с потерей галогена в субстрате. [242, 243] Присутствие других функциональных групп также может создавать проблемы при попытке использования стандартных протоколов. В то же время, применение конвертерного газа в качестве восстановителя позволило вводить в реакцию не только арилхлориды, но и арилбромиды (**III-3l, 3m**). Субстрат, содержащий свободную фенольную группу **III-3n**, также приводил к целевому продукту с хорошим выходом. Защитные группы, такие как фталимидная **III-3i** и силильная группа **III-3k**, могут быть использованы в реакции. Помимо кетонов с метильной группой в альфа-положении, возможно использование кетонов с другим алкильным заместителем **III-3t**. Несмотря на вероятность протекания

самоконденсации по альдольному типу, желаемые продукты – лекарственные препараты (азаперон и донепезил) – удалось получить с умеренными выходами.

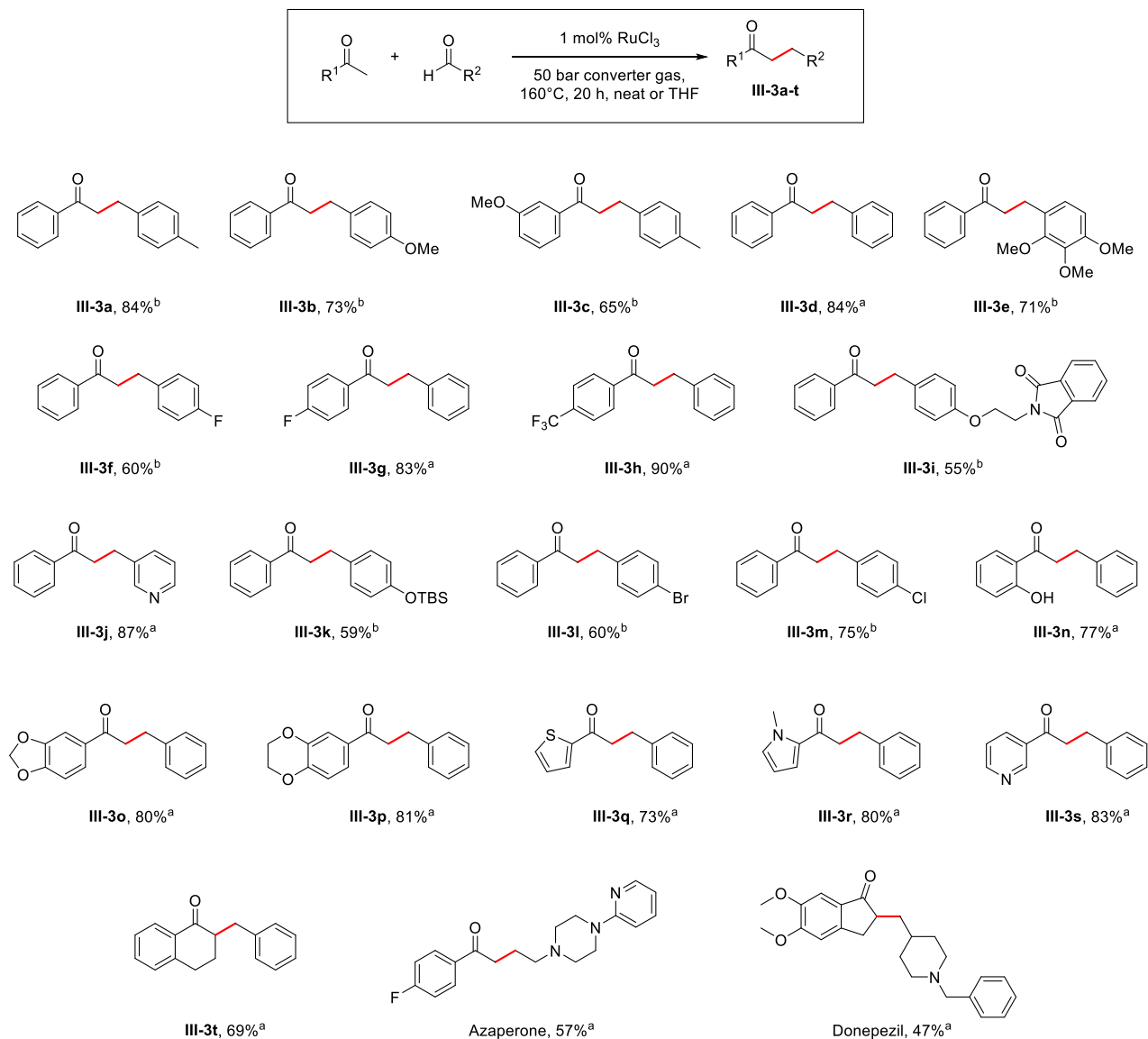


Схема 100 – Субстратная специфичность реакции восстановительного алкилирования кетонов альдегидами.⁴ Выделенные выходы. [a] 1.32 ммоль кетона, 0.44 ммоль альдегида, 2 мл ТГФ; [b] 1.15 ммоль кетона, 0.38 ммоль альдегида.

4.3.2 Предполагаемый механизм

Что касается механизма разработанного процесса, следует отметить, что коммерческий «трихлорид рутения» ($\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) представляет собой смесь оксохлоро- и гидроксохлорокомплексов рутения,^[244] что сопряжено с высокой оксофильностью рутения. В литературе анализ УФ-Вид спектров раствора

⁴ Субстраты **III-3n**, азаперон и донепезил были синтезированы Ч. Ма (Z. Ma), аспирант Института катализа Ассоциации Лейбница (Росток, Германия).

$\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ в воде показал образование $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_5\text{OH}]^{2+}$, $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_5\text{Cl}]^{2+}$, а также наличие ряда неизвестных соединений.[245] Рентгенофотоэлектронный анализ (XPS) твердого образца предкатализатора также продемонстрировал, что поверхность коммерческого $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ соответствует не RuCl_3 , а другим частицам. Состав поверхности согласуется со стехиометрическим соотношением $\text{Ru}^{(\text{III}+x+y)}\text{Cl}_{3+y}(\text{H}_2\text{O})_{3-x-y}(\text{OH})_x$, причем сумма $x+y$ находится между 1 и 2.[246] В присутствии растворителя и других компонентов предложенной каталитической системы смесь предкатализатора взаимодействует с монооксидом углерода, образуя еще более сложную смесь карбонилхлоридов рутения с концевыми и мостиковыми СО-лигандами.[247] Вследствие этого истинные каталитически активные частицы в процессе восстановительного алкилирования идентифицировать не представляется возможным. Предполагается, что в реакции присутствует смесь различных форм рутения.[236, 248]

Этот факт был также подтвержден нашими наблюдениями в ходе исследования механизма реакции. Чтобы получить представление о начальных стадиях изучаемого процесса, состав потенциальных каталитических частиц рутения изучали после нагревания $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с исходными реагентами и без них под давлением конвертерного газа. Исследование проводили методами ИК-спектроскопии⁵ и жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), в результате чего было обнаружено несколько карбонильных комплексов рутения. $[\text{RuCl}_3(\text{CO})_3]^-$ был идентифицирован как один из главных пиков в масс-спектре отрицательных ионов и рассматривается как основное состояние покоя катализатора.[249] Во всех случаях в реакционной смеси также фиксировались интенсивные сигналы комплексов $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_n$. Кроме того, предполагается, что другие частицы, способные участвовать в каталитическом цикле, могут содержать наряду с карбонильными также гидроксильные лиганды.

Исходя из полученных данных можно предположить, что основными каталитически активными частицами являются 16-электронные хлоридные и

⁵ Регистрацию ИК спектров проводил к.х.н. Е. И. Гуцул, ИНЭОС.

гидроксокомплексы рутения **A** и **B** (а также их аналогичные производные) (Схема 101). В условиях реакции наблюдается сложное равновесие комплексов рутения, включающее как 16е-, так и 18е-комплексы. Эта динамическая система различных комплексов зависит от температуры, давления СО и растворителя. Очевидно, что повышение концентрации активных 16е-комплексов рутения приведет к увеличению скорости реакции. В то же время преобладающими состояниями покоя рутениевых комплексов являются инертные 18е-комплексы, включающие полимерные $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_n$ или анионный $[\text{RuCl}_3(\text{CO})_3]^-$. Превращение этих инертных комплексов в активные частицы благоприятствует энтропийному фактору (поскольку деполимеризация или отщепление Cl^- увеличивают общее число частиц в смеси). Соответственно, повышение температуры приводит к увеличению количества каталитически активных комплексов. Хотя эти активные частицы, вероятно, участвуют как в целевом, так и в побочных процессах, другие частицы рутения в динамическом равновесии могут восполнять их убыль. Регулируя условия реакции, можно сместить равновесие в сторону желаемого продукта.

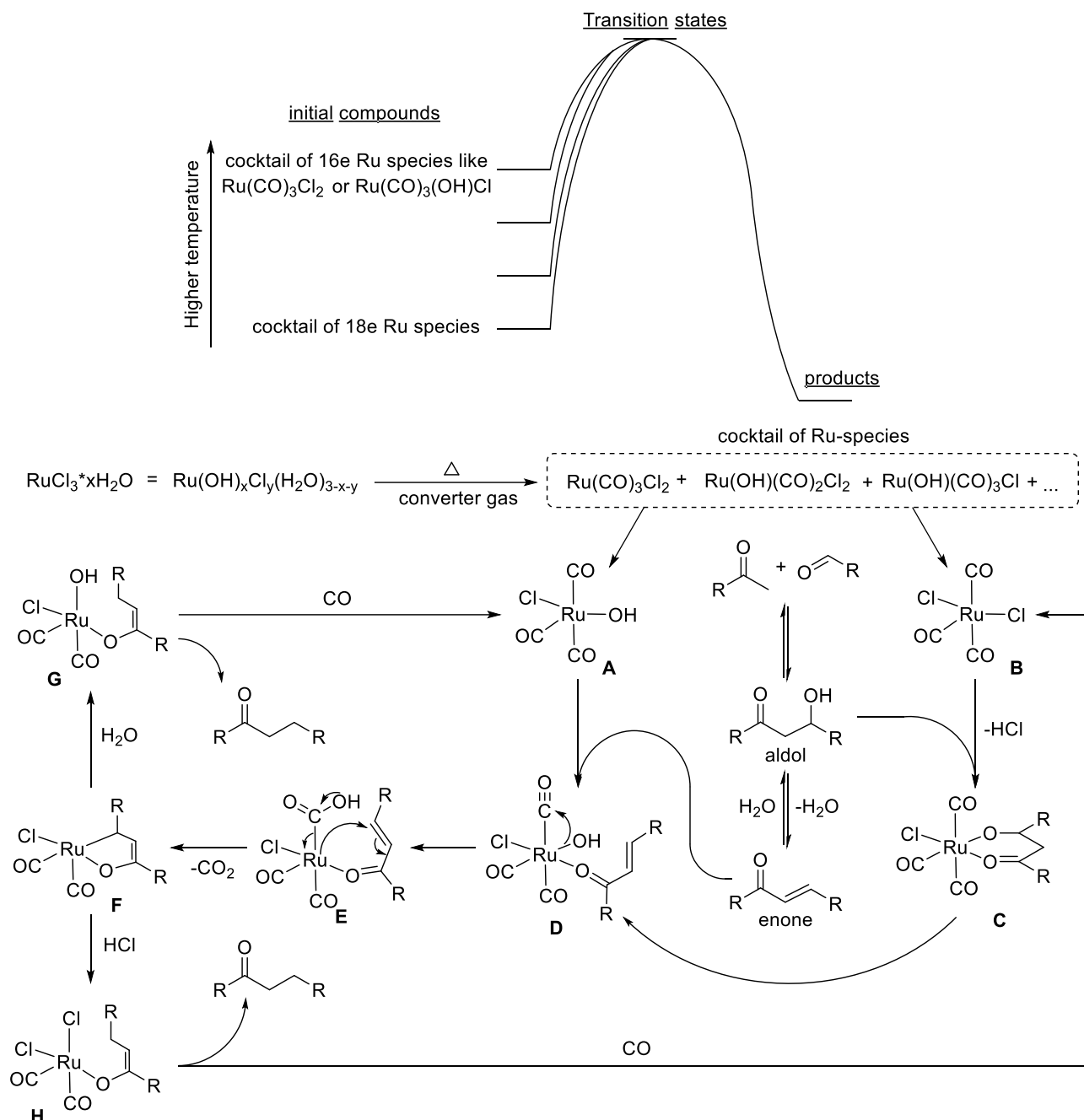


Схема 101 – Возможный механизм рутений-катализируемого восстановительного алкилирования кетонов альдегидами

Реакция альдегида с кетоном приводит к образованию соответствующего альдоля. Затем альдоль замещает хлорид в координационной сфере рутения, образуя комплекс **C**. Внутрисферное элиминирование гидроксида приводит к комплексу **D**. В то же время он может быть получен напрямую из частиц **A** и халкона. При введении в условия реакции предварительно синтезированного халкона наблюдали восстановленный продукт и побочный хроманон примерно в соотношении 1:2 (Схема 102). Это подтверждает роль халкона как интермедиата в нашем процессе. Последующая внутримолекулярная атака гидроксильной группы

на координированную карбонильную группу формирует карбоксильный комплекс рутения **E**. Перенос протона от группы COOH к координированному кетону вызывает декарбоксилирование и образование металацикла **F**. Превращение **D** в **F** схоже со стадией механизма реакции сдвига водяного газа (WGSR)[250, 251], что может навести на мысль о возможном присутствии молекулярного водорода в реакционной смеси. Однако в данном случае маловероятно, что H_2 участвует в целевом процессе, поскольку независимо от давления H_2 образуются лишь следовые количества целевого продукта (Таблица 45). Расщепление **F** с помощью H_2O или HCl с последующим вытеснением продукта приводит к регенерации исходных комплексов **A** и **B**. В ходе оптимизации было обнаружено существенное ингибирование реакции при добавлении PPh_3 (Таблица 40). Предполагаемый механизм подразумевает, что для успешного протекания реакции у атома рутения должно быть доступно как минимум три координационных места: два для координации субстрата и одно для монооксида углерода. Показано, что PPh_3 действует как прочный инертный лиганд, эффективно блокируя перемещение атома рутения, и вследствие этого подавляет реакцию.

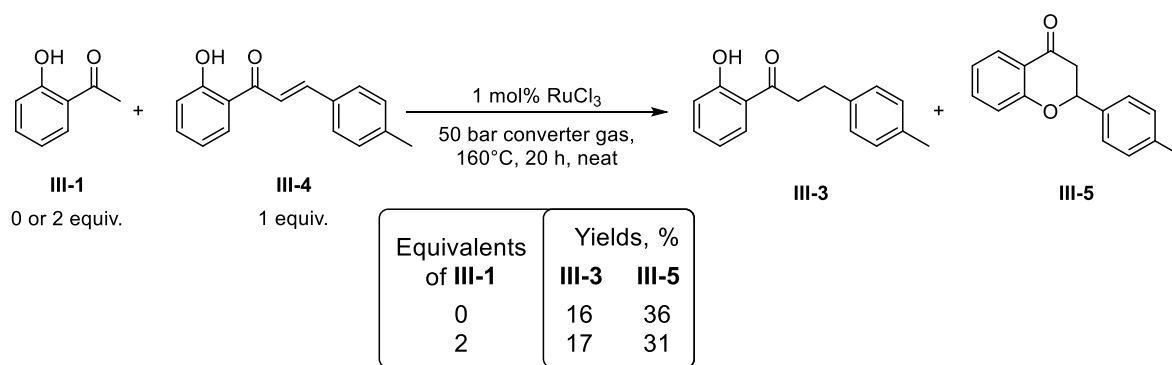


Схема 102 – Введение халкона в условия реакции алкилирования

Таким образом, использование простой соли металла в качестве катализатора (без добавления сложных лигандов) и сравнительно жестких условий реакции позволяет осуществлять эффективное восстановительное сочетание различных кетонов и альдегидов с высокой селективностью при использовании конвертерного газа в качестве восстановителя.[252] Ряд функционализированных карбонильных соединений, включающий молекулы лекарственных субстанций, может быть синтезирован при помощи предложенной методики. В данном случае высокая

степень селективности достигается только в представленных, относительно жестких, условиях. Это явление можно объяснить предположением, что простой предкатализатор генерирует в реакционных условиях смесь комплексов, состав которой сильно зависит от температуры.

5. Экспериментальная часть

5.1 Общая информация

Если не указано иное, все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. ТГФ перед использованием перегоняли над натрием в присутствии бензофенона, либо осушали с помощью SPS (solvent purification system) от производителя MBRAUN. Диэтиловый эфир, ацетонитрил, толуол осушали с использованием MBRAUN SPS без стабилизатора. Все остальные растворители марки ХЧ или ЧДА использовали без дополнительной очистки. $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ был приобретен у компании Fluorochem. Перед проведением реакции $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ растворяли в ТГФ. $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, содержащий переменное количество воды, был приобретен у компании ABCR.

Выделение продуктов проводили с помощью колоночной хроматографии (Macherey-Nagel, силикагель 0.04-0.063 мм; основной оксид алюминия 0.05-0.2 мм, pH 9.5±0.3), с использованием препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash или с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Macherey-Nagel, силикагель N/UV254, размер частиц 0.002-0.020 мм). Хроматографические параметры выделения приведены в описании каждого соединения. За некоторыми исключениями в чистом виде выделяли продукты, полученные с выходом по ЯМР более 50%.

ЯМР спектры ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{19}F регистрировали в CDCl_3 на спектрометрах Bruker 300 Fourier, Bruker Avance 300, Bruker Avance 400 и Varian Inova 400. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя: для CDCl_3 $\delta\text{H} = 7.26$ м.д., $\delta\text{C} = 77.16$ м.д.; для $\text{DMSO}-d_6$ $\delta\text{H} = 2.50$ м.д., $\delta\text{C} = 39.52$ м.д. В качестве стандарта для регистрации ЯМР спектров ^{19}F использовали трифтортолуол, $\delta\text{C} = -62.9$ м.д. Для обозначения мультиплетности использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, дд – дублет дублетов, ддд – дублет дублетов дублетов, т – триплет, тд – триплет дублетов, тт – триплет триплетов, тк – триплет квартетов, кв – квартет, квинт. – квинтет, секст. – секстет, септ. – септет, м – мультиплет, ушир. – уширенный сигнал; константы спин-спинового взаимодействия приведены в

герцах (Гц). Выходы по ЯМР определяли относительно внутреннего стандарта (1,3-динитробензол).

Масс спектры низкого разрешения с ионизацией электрораспылением (ESI) регистрировали с помощью LCMS-2020 (Shimadzu-ESI). Измерения проводили в режиме положительных и отрицательных ионов. Напряжение на капилляре составляло 4500 В; диапазон сканируемых масс, m/z 50-2000. Азот в качестве сухого газа (15 л/мин) и газа-распылителя (1.5 л/мин); температура интерфейса: 150 °С, температура нагревательного блока 150 °С, скорость потока 0.1-0.4 мл/мин (ацетонитрил в качестве элюента, прямое соединение модулей LC и MS без колонки).

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе LCMS-9030 (Shimadzu, Япония) методом ионизации электрораспылением (ESI-MS). Измерения проводили в режиме положительных ионов; образцы растворяли в ацетонитриле и вводили в камеру масс-спектрометра из системы ВЭЖХ LC-40 Nexera (Shimadzu, Япония). Использовали следующие параметры: напряжение на капилляре 4.0 кВ; диапазон сканирования масс m/z 100-2000; внешняя калибровка по раствору NaI в MeOH/H₂O; осушающий и нагревающий газы (азот) (по 10 л/мин); распыляющий газ (азот) (3 л/мин); температура интерфейса 300°С; скорость потока ацетонитрил/H₂O (95/5) 0.4 мл/мин. Молекулярные ионы в спектрах анализировали и сопоставляли с соответствующими расчетными значениями m/z и изотопными профилями в программе LabSolutions v.5.114. Предсказанные масс-спектры получали с помощью программного обеспечения mMass (версия для Windows 5.5.0).[253]

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на масс-спектрометре TripleTOF 5600+ (AB Sciex) с ионизацией электрораспылением (ESI). Напряжение на капилляре составляло 5500 В в режиме регистрации положительных ионов и 4500 В в режиме регистрации отрицательных ионов; диапазон сканируемых масс m/z 50-1000.

Аналитическую газовую хроматографию (ГХ) выполняли на газовом хроматографе Chromatec Crystal 5000.2, оснащенном пламенно-ионизационным

детектором (ПВД) и масс-спектрометрическим детектором (МС) (гелий использовался в качестве газа-носителя, 37 мл/мин). Использовались капиллярные колонки Chromatec CR-5ms (30 метров).

Параметры ГХ для количественного анализа с использованием ПВД:

Температура инжектора в момент ввода пробы 250 °С, деление потока 10:1, температура ПВД 250°С. Программа температуры термостата колонки: 100°С – 2 мин, 100°С → 290°С со скоростью 30°С/мин, 290°С – 3 мин. Скорость потока 1 мл/мин, колонка CR-5ms.

Параметры ГХ для качественного анализа с использованием МС-детектора:

Температура инжектора в момент ввода пробы 250°С, деление потока 40:1. Программа температуры термостата колонки: 60°С – 4 мин, 60 °С → 250°С со скоростью 30°С/мин, 250°С – 12 мин. Скорость потока 1 мл/мин. Параметры МС-детектора: температура ионного источника 200°С, температура переходной линии 290°С. Времена удерживания (tR) и интегральные отношения получали с помощью программного обеспечения Chromatec Analytic.

Также ГХ-ПВД и ГХ-МС анализ выполняли на приборе Agilent 6890N. Конверсию и выходы по ГХ определяли методом ГХ-ПВД на хроматографе HP6890 с пламенно-ионизационным детектором, колонка HP-5 (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм).

Анализ газовых смесей проводили на газовом хроматографе Chromatec Crystal 5000.2, оснащенном детектором по теплопроводности. В качестве газа-носителя использовали аргон (скорость потока 15 мл/мин). Колонка с цеолитом СаХ, фракция 0.25-0.5 мм, 2 м × 3 мм. Изотермический режим, t = 60°С. Время удерживания Н₂ составляет 1.42 мин, СО – 4.84 мин. Анализируемую газовую смесь (из газового баллона или автоклава) разбавляли аргоном до концентрации в диапазоне 1-5 об.%, после чего разбавленную смесь вводили в газовый хроматограф. Содержание газов определяли методом внешней калибровки.

ИК-Фурье спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IRPrestige21 на кристалле НПВО. Элементный анализ проводили в Лаборатории микроанализа

ИНЭОС РАН на автоматическом анализаторе Thermo Scientific™ FLASH 2000 CHNS/O.

Реакции проводили в автоклавах объемом 25, 100 и 300 мл (PARR Instrument Company), либо в автоклавах из титана и нержавеющей стали объемом 10, 20 мл. В случае проведения реакции в сосуде Шленка, сосуд предварительно подготавливали по технике Шленка: сосуд трижды вакуумировали при давлении 0.1-0.2 мбар и нагревании до 200-300°C строительным феном, заполняли аргоном марки 4.8, затем сосуд охлаждали до комнатной температуры в атмосфере аргона. Все реакции воспроизводили минимум дважды.

Приготовление модельного синтез-газа: в газовый баллон, содержащий 25 бар монооксида углерода, добавляли 25 бар водорода (до общего давления 50 бар). Баллон выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов для установления равновесия, после чего полученную газовую смесь анализировали методом ГХ. Газ использовали, если соотношение $\text{H}_2:\text{CO}$ составляло 1-1.3:1. Анализ периодически повторяли; если соотношение выходило за указанные пределы, его корректировали добавлением соответствующего газа с последующим уравниванием и анализом ГХ.

Приготовление модельного конвертерного газа: в газовый баллон добавляли 20 бар диоксида углерода, 21 бар азота и 59 бар монооксида углерода (до достижения общего давления 100 бар). Затем баллон выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов для установления равновесия.

В ходе анализа спектров ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ реакционных смесей использовали платформу OdanChem (<https://odanchem.org/>).

5.2 Реакция восстановительного аминирования с применением синтез-газа в качестве восстановителя

Общая методика проведения оптимизации

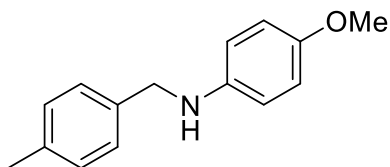
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.2-2.78 мкмоль, 0.5-1 мольн.%), карбонильное соединение (0.24-0.4 ммоль, 100 мольн.%), амин (0.25-0.42 ммоль, 105 мольн.%) загружали в стеклянную вкладку, помещенную в автоклав из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5

бар синтез-газа, после чего заполняли газом до указанного давления. Реактор помещали в предварительно нагретую масляную баню. По истечении указанного времени нагрева реактор охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 или EtOAc; для удаления катализатора полученную систему пропускали через слой силикагеля, затем силикагель промывали CH_2Cl_2 или EtOAc. Объединенный раствор упаривали на ротаторном испарителе. Выход продукта определяли методом ^1H ЯМР. Остаток очищали с использованием препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash или методом колоночной хроматографии.

Тестирование фунгицидной активности

В данной работе исследовалась активность синтезированных соединений *in vitro* в отношении шести фитопатогенных грибов: *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Venturia inaequalis* (V.i.), *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.), *Phoma eupyrena* (P.e.), *Fusarium oxysporum* (F.o.) и *Fusarium nivale* (F.m.n.). Активность каждого тестируемого вещества сравнивали с отрицательным и положительным контролем, обработанными эталонным фунгицидом (триадимефон). Влияние веществ на радиальный рост мицелия определяли, растворяя их в ацетоне до концентрации 3 мг/мл и внося аликвоты в картофельно-сахарозный агар при 50°C, чтобы получить концентрацию 30 мкг/мл. Конечная концентрация растворителя составляла 10 мл/л. Чашки Петри, содержащие 15 мл агаризованной среды, инокулировали, помещая на поверхность агара диски мицелия диаметром 2 мм. Чашки инкубировали при 25°C, радиальный рост измеряли через 72 ч. Агаризованная среда без образца служила холостым контролем. Каждый тест выполняли в трех повторностях. Диаметр роста мицелия (мм) колоний грибов измеряли через 72 ч культивирования. Степень ингибирования роста (I) рассчитывали по следующему уравнению:

$$I = \frac{\text{Диаметр контрольного посева (мм)} - \text{Диаметр тестируемого посева (мм)}}{\text{Диаметр контрольного посева (мм)}} * 100\%$$

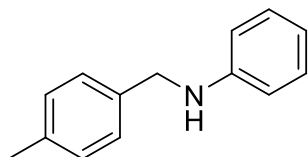
4-Метокси-*N*-(4-метилбензил)анилин (I-3a)

В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.29 мг, 2.9 мкмоль, 1 мольн.%), 4-метилбензальдегид (34.4 мкл, 0.29 ммоль, 100 мольн.%) и 4-метоксианилин (37.7 мг, 0.31 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 110 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 3 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на роторном испарителе. Выход 4-метокси-*N*-(4-метилбензил)анилина по данным ЯМР составил 92%. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash (сухая загрузка образца) с использованием градиентного элюирования (гексан/ EtOAc / Et_3N ; 15:1:0.1 $\rightarrow$ 0:1:0 (чистый EtOAc)); $R_f = 0.13$ (гексан/ EtOAc / Et_3N 15:1:0.1). Твердое вещество бежевого цвета, выход составил 58.6 мг (89%).

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): δ 7.27 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.15 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.78 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 4.24 (с, 2H), 3.74 (с, 4H, $\text{CH}_3\text{O} + \text{NH}$), 2.35 (с, 3H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 152.2, 142.6, 136.9, 136.7, 129.4, 127.7, 115.0, 114.2, 55.9, 49.1, 21.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[254]

***N*-(4-метилбензил)анилин (I-3b)**

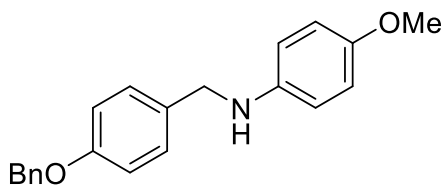
В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.37 мг, 3.1 мкмоль, 1 мольн.%), 4-метилбензальдегид (36.6 мкл, 0.31 ммоль, 100 мольн.%) и анилин (39.2 мкл, 0.33 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 116 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 3 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на ротационном испарителе. Выход *N*-(4-метилбензил)анилина по данным ЯМР составил 87%. Целевой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент гексан/ EtOAc, 5:1); $R_f = 0.78$. Светло-желтое твердое вещество, выход составил 47.7 мг (78%).

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): δ 7.29 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.25-7.15 (м, 4H), 6.74 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 4.31 (с, 2H), 4.07-3.94 (ушир. с, 1H), 2.38 (с, 3H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 148.3, 137.0, 136.4, 129.4, 129.3, 127.6, 117.6, 112.9, 48.1, 21.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[255]

***N*-(4-(Бензилокси)бензил)-4-метоксианилин (I-3d)**



В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.67 мг, 3.8 мкмоль, 1 мольн.%), 4-(бензилокси)бензальдегид (80.6 мг, 0.38 ммоль, 100 мольн.%) и 4-метоксианилин (48.8 мг, 0.40 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 142 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 10 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и

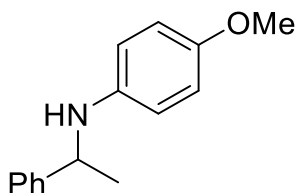
сравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на роторном испарителе. Выход *N*-(4-(бензилокси)бензил)-4-метоксианилина по данным ЯМР составил 84%. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash с использованием сухой загрузки и градиентного элюирования (гексан/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$; 10:1:0.1 $\rightarrow$ 0:1:0 (чистый EtOAc)); $R_f = 0.3$ (гексан/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$ 10:1:0.1). Белое твердое вещество, выход составил 100.7 мг (83%).

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.48-7.28 (м, 7H), 6.97 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.80 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.62 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.07 (с, 2H), 4.22 (с, 2H), 3.76 (с, 4H, $\text{CH}_3\text{O} + \text{NH}$).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3): δ 158.1, 152.2, 142.6, 137.1, 132.1, 129.0, 128.7, 128.1, 127.6, 115.0, 114.9, 114.2, 70.1, 55.9, 48.8.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[254]

4-Метокси-*N*-(1-фенилэтил)анилин (I-3e)



В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.46 мг, 3.3 мкмоль, 1 мольн.%), ацетофенон (38.5 мкл, 0.33 ммоль, 100 мольн.%) и 4-метоксианилин (42.7 мг, 0.35 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 124 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 10 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C . Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и сравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на роторном испарителе. Выход 4-метокси-*N*-(1-фенилэтил)анилина по данным ЯМР составил

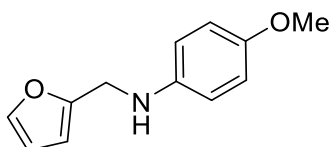
96%. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash, сухое нанесение, с использованием градиентного элюирования (гексан/ EtOAc; 30:1 $\rightarrow$ 0:1 (чистый EtOAc)); $R_f = 0.2$ (гексан/EtOAc, 30:1). Желтое твердое вещество, выход составил 71.3 мг (95%).

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.40-7.27 (м, 4H), 7.26-7.18 (м, 1H), 6.70 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.48 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.42 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.69 (с, 4H, $\text{CH}_3\text{O} + \text{NH}$), 1.50 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3): δ 152.1, 145.6, 141.7, 128.7, 126.9, 126.0, 114.9, 114.7, 55.9, 54.4, 25.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[256]

***N*-(фуран-2-илметил)-4-метоксианилин (I-3g)**



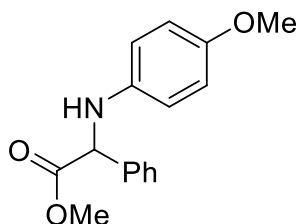
В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.79 мг, 4.0 мкмоль, 1 мол.%), фурфурол (33.5 мкл, 0.40 ммоль, 100 мол.%) и 4-метоксианилин (52.3 мг, 0.42 ммоль, 105 мол.%). Добавляли 1.012 мл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 10 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на ротационном испарителе. Выход *N*-(фуран-2-илметил)-4-метоксианилина по данным ЯМР составил 92%. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash с использованием сухой загрузки и градиентного элюирования (гексан/EtOAc; 15:1 $\rightarrow$ 0:1 (чистый EtOAc)); $R_f = 0.18$ (гексан/EtOAc 15:1). Желтое твердое вещество, выход составил 67.5 мг (83%). Т. пл.: 44-46°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.42-7.32 (м, выглядит как с, δ 7.37, 1H), 6.80 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.66 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.38-6.29 (м, выглядит как с, δ 6.33, 1H), 6.27-6.19 (м, 1H), 4.28 (с, 2H), 3.76 (с, 4H, $\text{CH}_3\text{O} + \text{NH}$).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3): δ 153.2, 152.7, 142.0 (2C), 115.0, 114.8, 110.4, 107.0, 55.9, 42.6.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[257]

Метил 2-((4-метоксифенил)амино)-2-фенилацетат (I-3с)



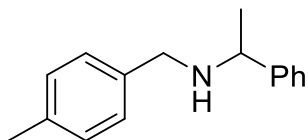
В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.65 мг, 3.7 мкмоль, 1 мольн.%), метил-2-оксо-2-фенилацетат (53.0 мкл, 0.37 ммоль, 100 мольн.%) и 4-метоксианилин (48.1 мг, 0.39 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 140 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 10 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C . Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на ротаторном испарителе. Выход метил-2-((4-метоксифенил)амино)-2-фенилацетата по данным ЯМР составил 76%. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash с сухой загрузкой, с использованием градиентного элюирования (гексан/ EtOAc / Et_3N , 12:1:0.1 $\rightarrow$ 0:1:0 (чистый EtOAc)); $R_f = 0.28$ (гексан/ EtOAc / Et_3N 12:1:0.1). Желтое твердое вещество, выход составил 73.3 мг (73%).

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.51 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.42-7.29 (м, 3H), 6.74 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.55 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.04 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 4.71 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.71 (с, 3H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3): δ 172.6, 152.6, 140.2, 137.9, 129.0, 128.4, 127.4, 114.9, 114.8, 61.7, 55.7, 52.8.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[258]

***N*-(4-метилбензил)-1-фенилэтан-1-амин (I-3h)**

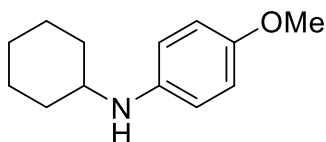


В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.33 мг, 3.0 мкмоль, 1 мольн.%), 4-метилбензальдегид (35.5 мкл, 0.30 ммоль, 100 мольн.%) и 1-фенилэтиламин (40.7 мкл, 0.32 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 113 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 10 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на роторном испарителе. Выход *N*-(4-метилбензил)-1-фенилэтан-1-амина по данным ЯМР составил 94%. Целевой продукт очищали методом флэш-хроматографии на приборе InterChim PuriFlash с использованием сухой загрузки и градиентного элюирования (гексан/ EtOAc / Et_3N ; 10:1:0.1 $\rightarrow$ 0:1:0 (чистый EtOAc)); R_f = 0.3 (гексан/ EtOAc / Et_3N 10:1:0.1). Желтое масло, выход составил 54.7 мг (81%).

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): δ 7.43-7.34 (м, 4H), 7.34-7.27 (м, 1H), 7.21 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.16 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 3.84 (кв, J = 6.5 Гц, 1H), 3.67 (д, J = 13.0 Гц, 1H), 3.59 (д, J = 13.0 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 1.94-1.64 (ушир. с, 1H), 1.40 (д, J = 6.5 Гц, 3H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75 МГц, CDCl_3): δ 145.6, 137.6, 136.5, 129.2, 128.6, 128.2, 127.0, 126.8, 57.5, 51.4, 24.6, 21.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[259]

***N*-циклогексил-4-метоксианилин (I-3f)**

В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.50 мг, 3.4 мкмоль, 1 мольн.%), циклогексанон (35.1 мкл, 0.34 ммоль, 100 мольн.%) и 4-метоксианилин (43.8 мг, 0.36 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 128 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 10 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на роторном испарителе. Выход *N*-циклогексил-4-метоксианилина по данным ЯМР составил 98%. Целевой продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент гексан/ EtOAc , 5:1), $R_f = 0.55$. Желтое твердое вещество, выход составил 62.8 мг (90%).

В стеклянную вкладку, помещенную в стальной автоклав объемом 10 мл, загружали $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.0 мг, 2.3 мкмоль, 1 мольн.%), циклогексанон (23.7 мкл, 0.23 ммоль, 100 мольн.%) и 4-метоксианилин (29.6 мг, 0.24 ммоль, 105 мольн.%). Добавляли 62 мкл ТГФ, автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, после чего заполняли синтез-газом до давления 3 бар. Реактор помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 24 ч нагревания реактор охлаждали до комнатной температуры и стравливали давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля; объединенный раствор упаривали на роторном испарителе. Выход *N*-циклогексил-4-метоксианилина по данным ЯМР составил 55%.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.58 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.17 (тт, $J = 10.1$, 3.6 Гц, 2H, $\text{CH} + \text{NH}$), 2.13-2.01 (м, 2H), 1.81-1.72 (м, 2H), 1.70-1.61 (м, 1H), 1.46-1.07 (м, 5H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3): δ 151.3, 141.7, 115.0, 114.9, 55.9, 52.9, 33.7, 26.1, 25.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[260]

5.3 Реакция алкилирования анилинов производными тетрагидрофурана

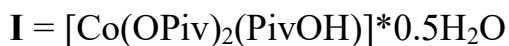
Синтез катализаторов

Пивалат кобальта (II) синтезировали по опубликованной методике:[261]

19 г (0.23 моль) гидрокарбоната натрия растворяли в 160 мл дистиллированной воды, нагревали на водяной бане до 50°C . 12 г (0.05 моль) гексагидрата хлорида кобальта(II) растворяли в 50 мл дистиллированной воды, затем этот раствор добавляли по каплям к предварительно нагретому раствору гидрокарбоната натрия в течение 2 ч при 50°C . После добавления хлорида кобальта (II) полученный раствор перемешивали при 50°C еще 1 час. Полученный фиолетовый осадок отфильтровывали на фильтре Шотта и промывали дистиллированной водой, предварительно нагретой до 70°C . Карбонат кобальта (II) сушили при температуре 60°C с получением 5.27 г мелкого фиолетово-розового осадка.

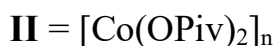
Карбонат кобальта (4.0 г, 34 ммоль) обрабатывали избытком пивалевой кислоты (20.0 г, 196 ммоль) в присутствии воды (3 мл) при 100°C в течение 24 ч, что приводило к растворению соли карбоната. Раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли MeCN (50 мл), полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор фильтровали и охлаждали до 5°C , получая розовые кристаллы соединения I. Затем раствор охлаждали до -18°C на 2 дня, чтобы получить вторую порцию I. Вторую порцию отфильтровывали, промывали холодным MeCN и высушивали в медленном потоке Ar. Комплекс I обладает высокой растворимостью при комнатной температуре в широком ряду органических растворителей (от MeCN до пентана), образуя фиолетовый

нестабильный раствор. Комплекс **I** растворяется в H_2O с образованием розового раствора. Выход: 66%, 10.5 г.



Элементный анализ: найдено, %: Co, 13.05; C, 50.24; H, 7.88. Рассчитано, %: Co, 12.42; C, 50.63; H, 8.29.

Соединение **I** (3.0 г, 3.2 ммоль) нагревали до 180°C в токе аргона в течение 15 ч, образец изменил цвет с розового на фиолетовый и разложился с образованием микрокристаллического твердого вещества **II**. Выход: 99.3%, 1.64 г.



Элементный анализ: найдено, %: Co, 22.60; C, 45.81; H, 7.05. Рассчитано, %: Co, 22.56; C, 45.99; H, 6.95.

Безводный ацетат кобальта (II) получали кипячением $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в уксусном ангидриде в течение 5 ч. Полученную смесь сушили в вакууме.

Элементный анализ: найдено, %: C, 26.8; H, 3.55. Рассчитано, %: C, 27.14; H, 3.42.

Тетрагидрат ацетата кобальта (II) использовали из коммерческого источника.

Элементный анализ: найдено, %: Co, 24.10; C, 21.22; H, 5.47. Рассчитано, %: Co, 23.66; C, 19.29; H, 5.67.

Ацетилацетонат кобальта(III) синтезировали по опубликованной методике:[262]

3.166 г $\text{CoSO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0.025 моль) растворяли в 24 мл ацетилацетона при 90°C на масляной бане. 36 мл 10%-ного раствора H_2O_2 добавляли по каплям в течение часа. Трехгорлую колбу охлаждали на ледяной бане. Темно-зеленые кристаллы отфильтровывали, осадок сушили при 110°C в течение 3 часов. Высушенный осадок растворяли в 50 мл кипящего бензола, добавляли 170 мл гексана к теплomu раствору, полученную смесь охлаждали на ледяной бане. Зеленый осадок фильтровали с использованием фильтра Шотта и сушили на воздухе. Выход: 83%, 7.41 г.

Элементный анализ: найдено: C, 50.45%, H, 5.82%. Рассчитано, %: C, 50.57%, H, 5.94%.

Общая методика проведения реакции с получением моно-N-алкилированных продуктов (далее Методика I)

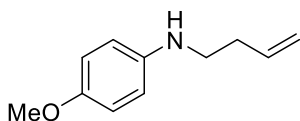
В 10-мл автоклав из нержавеющей стали помещали стеклянную вкладку, в которую загружали $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (18-36 мкмоль, 5-10 мольн.%), амин (0.36 ммоль, 100 мольн.%) и магнитную мешалку. Добавляли 1.4 мл ТГФ (17.6 ммоль, 49 эквив.), автоклав герметизировали, продували шесть раз азотом, шесть раз водородом, три раза монооксидом углерода, затем создавали давление 10 бар монооксида углерода и 30 бар водорода (общее давление 40 бар). Автоклав помещали в предварительно нагретый до 140-150°C металлический термостат, скорость перемешивания составляла 500 об/мин. После 20 ч нагревания и перемешивания автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и концентрировали в вакууме. Полученную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент пентан/ EtOAc), получая соответствующий продукт. Выход продукта определяли по массе выделенного вещества.

Общая методика проведения реакции с получением ди-N,N-алкилированных продуктов (далее Методика II)

Амин (0.36 ммоль, 100 мольн.%), магнитную мешалку, 1 мл ТГФ (12.1 ммоль, 34 эквив.) поместили в стеклянную вкладку, находящуюся в 10-мл автоклаве из нержавеющей стали. Добавили аликвоту $\text{Co}(\text{OPiv})_2$ (18 мкмоль, 5 мольн.%) (исходный раствор в ТГФ, $c=10$ мг/мл), автоклав герметизировали, трижды продули синтез-газом (5 бар), а затем заполнили синтез-газом до 50 бар ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$). Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню, скорость перемешивания составляла 380 об/мин. После 20 ч нагревания и перемешивания автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в 5-мл мерный флакон с помощью CH_2Cl_2 . Смесь отфильтровали через слой целита, полученный раствор использовали для дальнейшего анализа и выделения целевого продукта. Выход продукта определяли методом ГХ-ПИД (градуировка) или с помощью ^1H ЯМР.

Синтез интермедиатов для проведения контрольных экспериментов

***N*-(бут-3-ен-1-ил)-4-метоксианилин (II-6a)** синтезировали по опубликованной методике.[263]

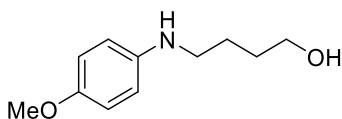


К раствору 4-метоксианилина (4 г, 5 эквив., 33.1 ммоль) и 4-бром-1-бутена (672 мкл, 1 эквив., 6.62 ммоль) в EtOH (13 мл) добавили NaI (99.3 мг, 0.1 эквив., 0.662 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником 4 ч, затем растворитель удалили в вакууме. Добавили CH₂Cl₂ (20 мл), затем водный KOH (1 М, 20 мл). Двухфазную смесь разделили, органическую фазу промыли водой (2 × 20 мл) и рассолом (2 × 20 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и упарили в вакууме. Целевой продукт выделили в виде коричневого масла (0.94 г, выход 80%) после очистки колоночной хроматографией (гексан/EtOAc 10/1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.79 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 6.60 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 5.91-5.75 (м, 1H), 5.13 (м, выглядит как т, *J* = 13.6 Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.41 (с, 1H), 3.14 (т, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.38 (д, *J* = 6.5 Гц, 2H).

Спектр ЯМР согласуется с литературными данными.[263]

4-((4-Метоксифенил)амино)бутан-1-ол (II-5a) синтезировали по опубликованной методике.[264, 265]



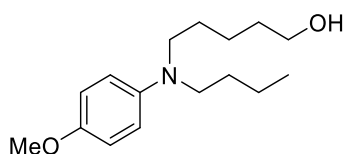
Янтарный ангидрид (1.02 г, 0.01 моль) растворяли в минимальном объеме тетрагидрофурана. Объем доводили до 40 мл эфиром. К этому раствору по каплям добавляли 4-метоксианилин (1.254 г, 0.01 моль) в 100 мл эфира. Смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли на ротаторном испарителе, получали бледно-желтый порошок. Перекристаллизация проводилась в течение нескольких дней с использованием смеси ТГФ и гексана 50:50, на воздухе. Получены бесцветные иглы 4-((4-метоксифенил)амино)-4-оксобутановой кислоты (0.69 г, выход 55%).

$\text{BH}_3^*\text{SMe}_2$ (1.95 мл, 15 М раствор в ТГФ, 18.9 ммоль) добавляли по каплям к раствору неочищенной 4-((4-метоксифенил)амино)-4-оксобутановой кислоты (690 мг, 3.1 ммоль) в ТГФ (12 мл). Перемешивание продолжали 2 ч, затем раствор кипятили с обратным холодильником 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли раствор NaOH (3.74 г) в воде (22 мл), смесь перемешивали 1 ч и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и упаривали. Флэш-хроматография с использованием EtOAc привела к выделению целевого продукта (260 мг, 43%) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 6.79 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.60 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.68 (т, $J = 5.5$ Гц, 2H), 3.15 (с, 2H), 2.83-2.66 (м, 2H), 1.76-1.62 (м, 4H).

Спектр ЯМР согласуются с литературными данными.[265]

5-(бутил(4-метоксифенил)амино)пентан-1-ол



Целевой продукт был выделен из реакционной смеси, полученной по **Методике II**. Продукт является побочным, выход по ^1H ЯМР в реакционной смеси составил 30%, выделение проводилось для характеристики чистого продукта.

Условия MPLC хроматографии: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 30/1 ($R_f = 0.25$). Бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.82 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.65 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.64 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.27-3.06 (м, 4H), 1.68-1.45 (м, 7H), 1.44-1.21 (м, 4H), 0.93 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 115.0, 114.9, 114.6, 63.0, 56.0, 52.0, 32.8, 29.6, 27.3, 23.5, 20.6, 14.2.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.76 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.44-4.31 (м, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.44-3.28 (м, 2H), 3.26-3.05 (м, 4H), 1.54-1.35 (м, 6H), 1.35-1.20 (м, 4H), 0.89 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 150.4, 142.7, 114.7, 113.9, 60.7, 55.3, 55.0, 51.0, 50.7, 32.5, 29.0, 26.7, 23.1, 19.8, 14.0.

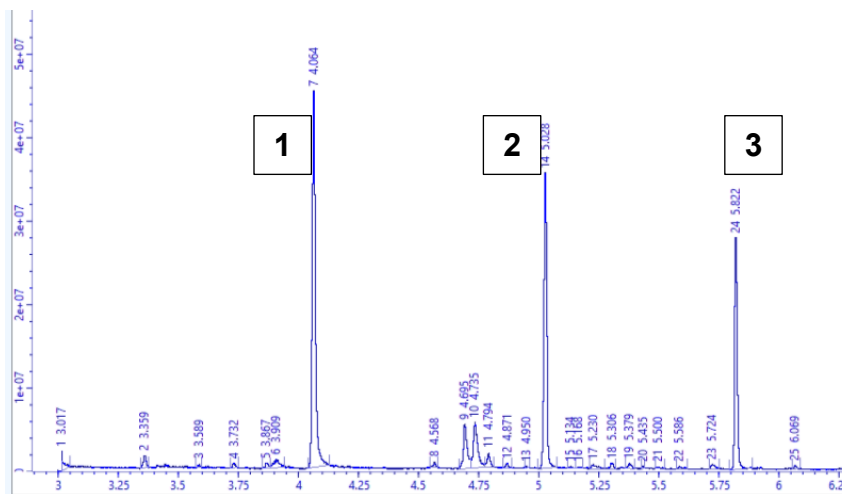
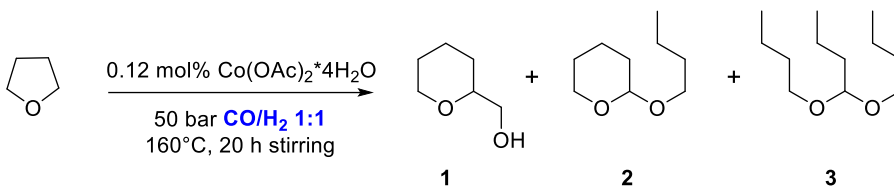
МСВР рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 266.2115, найдено: 266.2118.

Общая методика проведения реакции с использованием интермедиатов

$\text{Co}(\text{OAc})_2$ (18 мкмоль, 5 мольн.%), интермедиат (0.36 ммоль, 100 мольн.%), магнитную мешалку поместили в стеклянную вкладку внутри автоклава из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 1.4 мл ТГФ (17.6 ммоль, 49 эквив.), автоклав закрыли, трижды продули синтез-газом ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$) давлением 5 бар, после чего заполнили синтез-газом до 50 бар. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню, скорость перемешивания составляла 380 об/мин. Через 20 ч нагревания и перемешивания автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в вialу объемом 5 мл добавлением CH_2Cl_2 . Реакционную смесь центрифугировали 30 мин, полученный раствор использовали для дальнейшего анализа. Результаты представлены по данным анализов ГХ-ПИД и ГХ-МС.

Общая методика проведения реакции без добавления амина

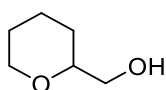
Тетрагидрат ацетата кобальта (II) ($\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) (1.23-12.25 ммоль, 0.1-1 мольн.%), магнитная мешалка были помещены в стеклянную вкладку внутри 300-миллилитрового автоклава из нержавеющей стали. Добавили 100 мл свежеперегнанного ТГФ (1.225 моль), автоклав герметично закрыли, трижды продули синтез-газом под давлением 5 бар, а затем заполнили синтез-газом до 50 бар. Автоклав поместили в предварительно нагретый до 160°C нагревательный блок, скорость перемешивания составляла 380 об/мин. Через 20 ч при 160°C автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Автоклав промыли CH_2Cl_2 . Реакционную смесь центрифугировали в течение 30 мин, полученный раствор использовали для дальнейшего анализа и выделения целевых продуктов.



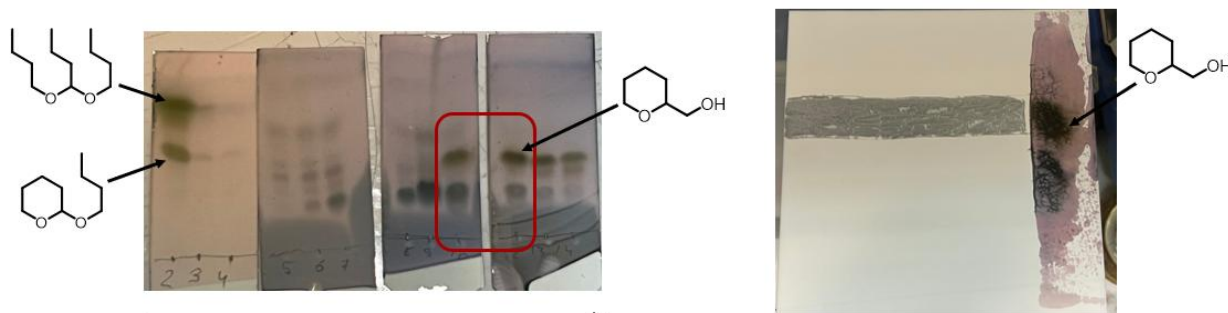
	База данных NIST
1	
2	
3	

Рисунок 35 – Хроматограмма реакционной смеси, на которой представлены пики основных продуктов, их предполагаемая структура исходя из базы масс-спектров NIST

(Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол



Реакционную смесь разделяли с помощью флэш-хроматографии на основном Al_2O_3 в системе МТБЭ/ИПС 40/1. После этой операции выделили смесь, содержащую (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол в качестве основного продукта. Затем провели препаративную ТСХ в системе CH_2Cl_2 /ИПС 12/1, $R_f = 0.44$ (CH_2Cl_2 /ИПС 15/1, пластины с силикагелем). Бесцветное масло.

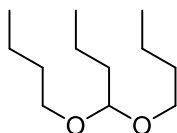


Флеш-хроматография в системе
МТБЭ/ИПС 40/1 на основном Al_2O_3 .

Препаративная ТСХ в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ИПС}$ 12/1,
проявление системой с анисовым альдегидом

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.06-3.96 (м, 1H), 3.63-3.38 (м, 4H), 2.07 (с, 1H), 1.91-1.79 (м, 1H), 1.66-1.43 (м, 4H), 1.39-1.23 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 78.3, 68.4, 66.4, 27.5, 26.1, 23.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[266]

1,1-Дибутоксибутан

Первые фракции были отделены после флэш-хроматографии реакционной смеси на силикагеле в системе элюирования гексан/EtOAc 30/1. Затем была проведена колоночная хроматография в системе элюирования гексан/EtOAc 20/1, $R_f = 0.44$. Желтое масло

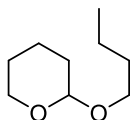
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4.48-4.41 (м, 1H), 3.59-3.50 (м, 2H), 3.42-3.33 (м, 2H), 1.60-1.46 (м, 6H), 1.42-1.28 (м, 6H), 0.89 (т, $J = 7.4$ Гц, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 103.0, 65.2, 35.7, 32.1, 19.6, 18.2, 14.1, 14.0.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.42 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 3.53-3.45 (м, 2H), 3.38-3.31 (м, 2H), 1.52-1.41 (м, 6H), 1.37-1.24 (м, 6H), 0.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 102.2, 64.5, 35.3, 31.6, 19.0, 17.6, 13.8, 13.7.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[267, 268]

2-бутокситетрагидро-2H-пиран

Первые фракции были отделены после флэш-хроматографии реакционной смеси на силикагеле в системе элюирования гексан/EtOAc 30/1. Продукт выделялся колоночной хроматографией гексан/EtOAc 20/1, $R_f = 0.25$. Бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4.58-4.51 (м, 1H), 3.88-3.78 (м, 1H), 3.76-3.66 (м, 1H), 3.51-3.42 (м, 1H), 3.40-3.30 (м, 1H), 1.87-1.27 (м, 10H), 0.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 98.9, 67.4, 62.3, 31.9, 30.9, 25.6, 19.7, 19.5, 14.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[269]

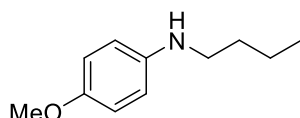
Фиксацию бутаналь проводили по следующей методике:

Чистый коммерческий бутаналь анализировали методом ГХ-МС, пик на 1.88 мин с $[\text{M}]^+ = 72$ и фрагментом $[\text{M}-15]^+$ идентифицировали как целевой пик.

4.4 мг 4-метоксианилина (36 мкмоль, 100 мольн.%), магнитную мешалку, 1 или 1.43 мл ТГФ (12.1 ммоль, 340 эквив. или 17.6 ммоль, 490 эквив.) загружали в стеклянный вкладыш, помещенный в автоклав из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавляли аликвоту $\text{Co}(\text{OPiv})_2$ (18 мкмоль, 50 мольн.%) (исходный раствор в ТГФ, $c=10$ мг/мл) или $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (18 мкмоль, 50 мольн.%), после чего автоклав герметизировали, трижды заполняли и сбрасывали 5 бар синтез-газа, а затем заполняли синтез-газом ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$) до 50 бар. Автоклав помещали в предварительно нагретую до 160°C масляную баню, скорость перемешивания составляла 380 об/мин. После 4 ч нагрева и перемешивания автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Реакционную смесь переносили в градуированный флакон на 5 мл с помощью CH_2Cl_2 . Аликвоту (80 мкл) разбавляли до 1 мл ДМСО, полученный раствор использовали для дальнейшего анализа ГХ-МС. Загрузка амина была снижена, для предотвращения взаимодействия бутанала с избытком амина и повышения вероятности обнаружения альдегида.

Реакция алкилирования с использованием ТГФ- d_8 проводилась по Методике I.

***N*-бутил-4-метоксианилин (II-2a)**



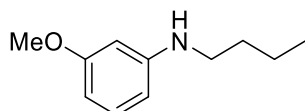
Продукт был синтезирован по Методике I, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 150°C . Желтое масло, 52 мг, выход 81%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 20:1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.82-6.76 (м, 2H), 6.63-6.58 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.58-3.34 (ушир. с, 1H), 3.07 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.65-1.55 (м, 2H), 1.49-1.37 (м, 2H), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 152.3, 142.7, 115.0, 114.4, 56.0, 45.0, 31.8, 20.4, 14.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[270]

***N*-бутил-3-метоксианилин (II-2k)**



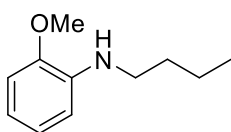
Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 150°C .
Бесцветное масло, 36 мг, выход 56%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 20:1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.09 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 6.29-6.23 (м, 2H), 6.19-6.18 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.77-3.62 (уш с, 1H), 3.11 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 1.65-1.57 (м, 2H), 1.49-1.39 (м, 2H), 0.97 (т, J = 7.4 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.0, 150.0, 130.0, 106.1, 102.3, 98.7, 55.2, 43.8, 31.7, 20.4, 14.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[271]

***N*-бутил-2-метоксианилин (II-2l)**



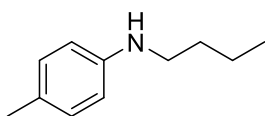
Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 150°C .
Желтое масло, 50 мг, выход 78%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 20:1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.91-6.85 (м, 1H), 6.79-6.75 (м, 1H), 6.68-6.60 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.13 (т, J = 7.1 Гц, 2H), 1.70-1.59 (м, 2H), 1.52-1.39 (м, 2H), 0.97 (т, J = 7.3 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 146.9, 138.7, 121.4, 116.2, 109.8, 109.5, 55.5, 43.5, 31.8, 20.5, 14.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[272]

***N*-бутил-4-метиланилин (II-2h)**

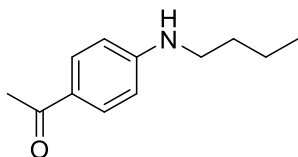


Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 140°C .
Желтое масло, 48 мг, выход 82%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 40:1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.02-6.97 (м, 2H), 6.60-6.55 (м, 2H), 3.10 (т, J = 7.1 Гц, 2H), 2.25 (с, 3H), 1.66-1.56 (м, 2H), 1.49-1.37 (м, 2H), 0.96 (т, J = 7.3 Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 146.0, 129.9, 126.9, 113.4, 44.5, 31.7, 20.5, 20.4, 14.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[273]

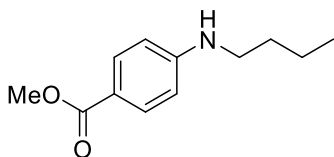
1-(4-(Бутиламино)фенил)этан-1-он (II-2o)

Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 140°C . Белое твердое вещество, 32 мг, выход 47%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 10:1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.84-7.79 (м, 2H), 6.56-6.52 (м, 2H), 4.30-4.10 (ушир. с, 1H), 3.18 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.49 (с, 3H), 1.67-1.57 (м, 2H), 1.49-1.37 (м, 2H), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 196.4, 152.5, 131.0, 126.6, 111.4, 43.1, 31.5, 26.1, 20.3, 14.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[274]

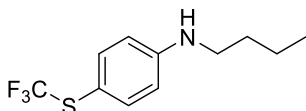
Метил 4-(бутиламино)бензоат (II-2m)

Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 150°C . Белое твердое вещество, 48 мг, выход 65%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 10:1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.88-7.83 (м, 2H), 6.59-6.51 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.66-1.55 (м, 2H), 1.49-1.35 (м, 2H), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 167.5, 152.1, 131.7, 118.3, 111.6, 51.6, 43.3, 31.5, 20.3, 14.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[275]

N-бутил-4-((трифторметил)тио)анилин (II-2n)

Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 150°C . Желтое масло, 60 мг, выход 67%, элюент: петролейный эфир/ EtOAc = 40:1.

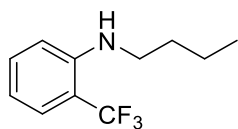
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.44-7.40 (м, 2H), 6.60-6.55 (м, 2H), 4.45-3.92 (ушир. с, 1H), 3.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.67-1.57 (м, 2H), 1.50-1.37 (м, 2H), 0.97 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 149.9, 138.3, 129.9 (кв, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 308.5$ Гц), 113.7, 110.3, 43.9, 31.3, 20.3, 14.0.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -44.6.

МСВР рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NS}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 250.0872, найдено: 250.0878.

***N*-бутил-2-(трифторметил)анилин (II-2j)**



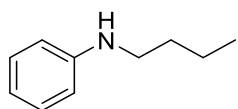
Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 140°C . Желтое масло, 44 мг, выход 56%, элюент: петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 40:1$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.45-7.41 (м, 1H), 7.40-7.33 (м, 1H), 6.76-6.68 (м, 2H), 3.18 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.71-1.61 (м, 2H), 1.51-1.38 (м, 2H), 0.98 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 145.8, 133.2, 126.7 (кв, C-F, $^3J_{\text{C-F}} = 5.6$ Гц), 125.7 (кв, C-F, $^1J_{\text{C-F}} = 271.0$ Гц), 115.9, 113.4 (кв, C-F, $^2J_{\text{C-F}} = 29.1$ Гц), 112.1, 43.6, 31.3, 20.3, 14.0.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -62.4.

***N*-бутиланилин (II-2b)**

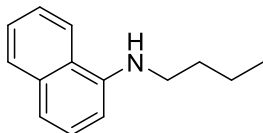


Продукт был синтезирован по **Методике I**, 10 мольн.% $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 140°C . Бесцветное масло, 43 мг, выход 80%, элюент: петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 40:1$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.22-7.15 (м, 2H), 6.75-6.63 (м, 3H), 3.12 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.67-1.57 (м, 2H), 1.49-1.37 (м, 2H), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 148.1, 129.4, 117.8, 113.3, 44.2, 31.6, 20.4, 14.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[276]

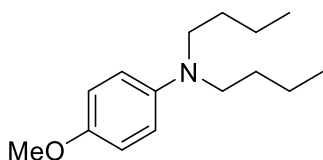
***N*-бутилнафтален-1-амин (II-2i)**

Продукт был синтезирован по **Методике I**, 5 мольн.% Co(OAc)₂, 150°C. Бесцветное масло, 50 мг, выход 70%, элюент: петролейный эфир/EtOAc = 30:1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.88-7.84 (м, 2H), 7.53-7.40 (м, 3H), 7.31-7.28 (м, 1H), 6.69 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H), 4.63-4.35 (ушир. с, 1H), 3.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.86-1.78 (м, 2H), 1.63-1.54 (м, 2H), 1.10-1.05 (м, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 143.6, 134.4, 128.7, 126.7, 125.7, 124.7, 123.4, 119.9, 117.2, 104.4, 44.0, 31.6, 20.6, 14.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[277]

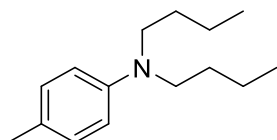
***N,N*-дибутил-4-метоксианилин (II-3a)**

Продукт был синтезирован по **Методике II**, 160°C, 30 бар синтез-газа (CO/H₂ = 1/1), 20 ч. Желтое масло, условия MPLC хроматографии: гексан/EtOAc = 30:1. Выход в реакционной смеси 72%, выделенный выход 50% (42 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.83 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 6.67 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.27-3.13 (м, 4H), 1.62-1.45 (м, 4H), 1.43-1.25 (м, 4H), 0.95 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 151.1, 143.4, 114.9, 114.4, 56.0, 51.8, 29.6, 20.6, 14.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[278]

***N,N*-дибутил-4-метиланилин (II-3h)**

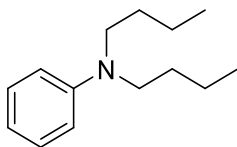
Продукт был синтезирован по **Методике II**, 160°C, 30 бар синтез-газа (CO/H₂ = 1/1), 20 ч. Бежевое масло, условия колоночной хроматографии: гексан/EtOAc = 40:1 (R_f = 0.36). Выход в реакционной смеси 43%, выделенный выход 41% (32 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.03 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 6.59 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 3.30-3.19 (м, 4H), 2.25 (с, 3H), 1.56 (тт, выглядит как квинт., J = 7.5 Гц, 4H), 1.35 (тк, выглядит как септ., J = 7.3 Гц, 4H), 0.96 (т, J = 7.3 Гц, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 146.4, 129.8, 124.5, 112.4, 51.1, 29.6, 20.5, 20.3, 14.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[278]

***N,N*-дибутиланилин (II-3b)**



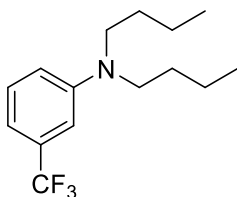
Продукт был синтезирован по **Методике II**, 160°C, 30 бар синтез-газа (CO/H₂ = 1/1), 20 ч. Желтое масло, условия препаративной ТСХ: гексан/МТБЭ/Et₃N = 40:1.6:1 (R_f = 0.52). Выход в реакционной смеси 83%, выделенный выход 53% (40.1 мг), чистота 93%. В качестве примеси (7%) присутствует примесь разветвленного *N*-бутил-*N*-октил-анилина (7%), который имеет очень близкий с целевым продуктом R_f .

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.24 (т, J = 8.0 Гц, 2H), 6.69-6.61 (м, 3H), 3.32-3.28 (м, 4H), 1.61 (тт, выглядит как квинт., J = 8.0 Гц, 4H), 1.39 (тк, выглядит как септ., J = 7.4 Гц, 4H), 1.00 (т, J = 7.4 Гц, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 148.3, 129.3, 115.2, 111.8, 50.9, 29.5, 20.5, 14.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[278]

***N,N*-дибутил-3-(трифторметил)анилин (II-3c)**



Продукт был синтезирован по **Методике II**. Бежевое масло, условия препаративной ТСХ: гексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N} = 40:4:1$ ($R_f = 0.61$). Выход в реакционной смеси 60%, выделенный выход 49% (48 мг).

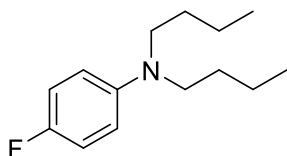
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.29-7.23 (м, 1H), 6.85-6.74 (м, 3H), 3.31-3.26 (м, 4H), 1.62-1.52 (м, 4H), 1.42-1.30 (м, 4H), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.3, 131.6 (кв, $J = 31.3$ Гц), 129.7, 124.8 (кв, $J = 272.4$ Гц), 114.6, 111.5 (кв, $J = 3.9$ Гц), 107.9 (кв, $J = 3.9$ Гц), 50.9, 29.4, 20.4, 14.1.

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -62.8.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[278]

***N,N*-дибутил-4-фторанилин (II-3d)**



Продукт был синтезирован по **Методике II**. Желтое масло, условия препаративной ТСХ: гексан/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N} = 40:2:1$ ($R_f = 0.7$). Выход в реакционной смеси 67%, выделенный выход 41% (32.6 мг).

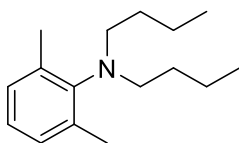
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.97-6.86 (м, 2H), 6.63-6.53 (м, 2H), 3.27-3.17 (м, 4H), 1.54 (тт, выглядит как квинт., $J = 7.5$ Гц, 4H), 1.34 (тк, выглядит как септ., $J = 7.4$ Гц, 4H), 0.95 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 154.9 (д, $J = 233.7$ Гц), 145.2, 115.6 (д, $J = 21.8$ Гц), 113.2 (д, $J = 7.0$ Гц), 51.5, 29.5, 20.5, 14.2.

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -130.8

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[278]

***N,N*-дибутил-2,6-диметиланилин (II-3e)**



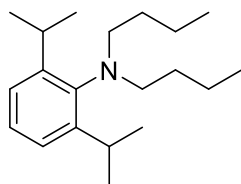
Продукт был синтезирован по **Методике II**. Бежевое масло, условия препаративной ТСХ: гексан/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N} = 40:4:1$ ($R_f = 0.76$). Выход в реакционной смеси 53%, выделенный выход 51% (43 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.01-6.93 (м, 3H), 3.01-2.97 (м, 4H), 2.29 (с, 6H), 1.41 (тт, выглядит как квинт., $J = 7.4$ Гц, 4H), 1.31-1.24 (м, 4H), 0.88 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.8, 138.1, 128.8, 124.8, 54.1, 32.0, 20.7, 19.8, 14.3.

МСВР рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 234.2216, найдено: 234.2212.

***N,N*-дибутил-2,6-диизопропиланилин (II-3f)**



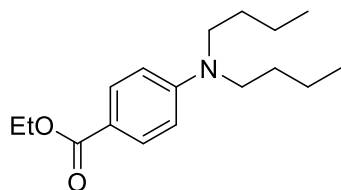
Продукт был синтезирован по **Методике II**. Бесцветное масло, условия флэш-хроматографии: гексан/ EtOAc = 50:1. Выход в реакционной смеси 54%, выделенный выход 46% (47.2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.24-7.06 (м, 3H), 3.53 (септ., $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.07-2.95 (м, 4H), 1.50-1.40 (м, 4H), 1.34-1.25 (м, 4H), 1.20 (д, $J = 6.9$ Гц, 12H), 0.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 149.5, 146.5, 126.1, 124.1, 56.4, 32.7, 27.9, 24.7, 20.7, 14.3.

МСВР рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 290.2842, найдено: 290.2842.

Этил 4-(дибутиламино)бензоат (II-3g)



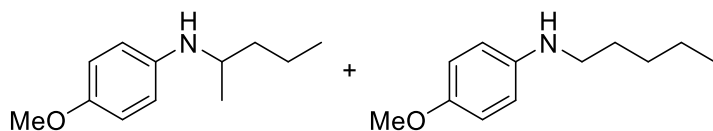
Продукт был синтезирован по **Методике II**. Оранжевое масло, условия препаративной ТСХ: гексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ = 30:10:1 ($R_f = 0.8$). Выход в реакционной смеси 56%, выделенный выход 42% (33.3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.87 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.57 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.31 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.33-3.29 (м, 4H), 1.62-1.54 (м, 4H), 1.40-1.31 (м, 7H), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.1, 151.4, 131.5, 116.4, 110.3, 60.1, 50.8, 29.4, 20.4, 14.6, 14.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[279]

Смесь 4-метокси-*N*-(пентан-2-ил)анилин and 4-метокси-*N*-пентиланилин (II-2aa)



Продукты были синтезированы по **Методике II**, 2-метилтетрагидрофуран был использован как алкилирующий агент. Оранжевое масло, условия препаративной ТСХ: гексан/ацетон/ Et_3N = 30:10:1 (R_f = 0.62). Суммарный выход в реакционной смеси 79% (разветвленный/линейный 73/27), выделенный выход 59% (41.3 мг, разветвленный/линейный 83/17).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.80-6.74 (м, 4H), 6.59-6.53 (м, 4H), 3.74 (с, 6H), 3.43-3.33 (м, 2H), 3.06 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 1.63-1.49 (м, 2H), 1.46-1.32 (м, 7H), 1.15 (д, J = 6.3 Гц, 6H), 0.92 (т, J = 7.0 Гц, 6H).

4-метокси-*N*-(пентан-2-ил)анилин

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.9, 142.0, 115.0, 114.8, 55.9, 49.4, 39.5, 20.9, 19.4, 14.3.

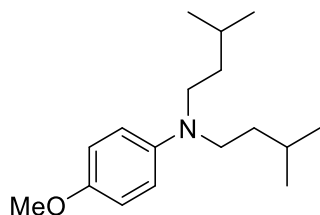
Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[280]

4-метоки-*N*-пентиланилин

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 142.9, 114.96, 114.1, 55.8, 45.1, 29.5, 22.6, 14.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[281]

***N,N*-диизопентил-4-метоксианилин (II-3ab)**



4-анизидин (0.45 ммоль, 100 мольн.%), магнитная мешалка, 0.8 мл МТБЭ (6.7 ммоль, 15 эквив.) поместили в стеклянную вкладку, находящуюся в 10-мл

автоклаве из нержавеющей стали. Добавили $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (23 мкмоль, 5 мольн.%), автоклав герметизировали, трижды продули синтез-газом (5 бар), а затем заполнили синтез-газом до 50 бар ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$). Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню, скорость перемешивания составляла 380 об/мин. После 20 ч нагревания и перемешивания автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в 5-мл мерный флакон с помощью CH_2Cl_2 . Смесь отфильтровали через слой целита, полученный раствор использовали для дальнейшего анализа и выделения целевого продукта. Выход в реакционной смеси по спектру ЯМР ^1H составил 73%. Продукт выделяли с использованием препаративной колоночной хроматографии в системе гексан/ EtOAc 30/1 с выходом 66.3 мг (56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.82 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.65 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.24-3.15 (м, 4H), 1.66-1.54 (м, 2H), 1.47-1.37 (м, 4H), 0.94 (д, $J = 6.6$ Гц, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 151.3, 143.5, 115.0, 114.7, 55.9, 50.3, 36.2, 26.5, 22.8.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[282]

5.4 Реакция алкилирования кетонов альдегидами с применением конвертерного газа в качестве восстановителя

Во всех оптимизационных реакциях выходы определяли с помощью ^1H ЯМР. В некоторых случаях не удалось идентифицировать все продукты реакционной смеси, поэтому существует разрыв между конверсией исходного соединения и суммой выходов конкретных продуктов. В ходе изучения субстратной специфичности выходы были определены выделением целевых продуктов в индивидуальном состоянии.

Общая методика проведения реакции алкилирования (далее Методика III)

Магнитную мешалку, 1.32 ммоль кетона и 0.44 ммоль альдегида перенесли в стеклянную виалу объемом 8 мл. Затем в виалу добавили 2 мл раствора ТГФ, содержащего 1.15 мг $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, и флакон закрыли септой, крышкой, проткнули

иглой. Вials с реакционной смесью (8 виал с разными субстратами одновременно) поместили в автоклав объемом 300 мл. Автоклав дважды продули азотом при давлении 10 бар, а затем последовательно создали давление 10 бар CO₂, 10 бар N₂ и 30 бар CO. Автоклав поместили в алюминиевый блок, предварительно нагретый до 160°C, и реакции перемешивали в течение необходимого времени. После завершения реакций автоклав охладили до комнатной температуры. Оставшийся конвертер-газ стравили, а флаконы с продуктами реакции извлекли из автоклава. Реакционную смесь переносили в колбу, стеклянный флакон промывали CH₂Cl₂ и EtOAc, раствор упаривали на роторном испарителе. Затем продукты очищали колоночной хроматографией или препаративной флэш-хроматографией.

Общая методика проведения реакции алкилирования (далее Методика IV)

В стеклянную вкладку добавили аликвоту RuCl₃ в CH₃CN (1 мольн.%). Затем CH₃CN выпаривали на роторном испарителе. Кетон (1.15 ммоль, 300 мольн.%), альдегид (0.38 ммоль, 100 мольн.%) загрузили в стеклянную вкладку, которую затем поместили в автоклав из нержавеющей стали объемом 10 мл. Автоклав герметично закрыли, трижды продули конвертерным газом под давлением 5 бар, а затем заполнили конвертерным газом до указанного давления. Автоклав поместили в предварительно нагретую масляную баню. По истечении указанного времени нагревания автоклав охладили до комнатной температуры и стравили давление. Реакционную смесь переносили в колбу, автоклав промывали CH₂Cl₂ и EtOAc; для удаления катализатора реакционную смесь пропускали через небольшой слой силикагеля, который затем промывали CH₂Cl₂ и EtOAc; раствор упаривали на роторном испарителе. Очистку продукта проводили с помощью колоночной хроматографии или препаративного MPLC хроматографа.

Методика введения халкона в реакцию

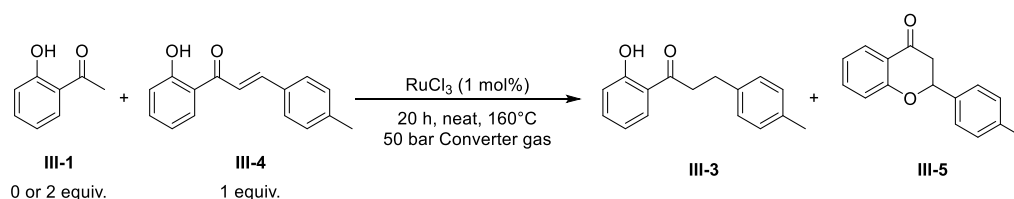
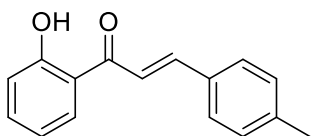


Схема 103 – Введение предполагаемого интермедиата в реакцию алкилирования

В стеклянную вкладку добавили аликвоту RuCl_3 в CH_3CN (1.15 мг, 4.4 мкмоль, 1 мольн.%). Затем CH_3CN выпарили на роторном испарителе. 1-(2-Гидроксифенил)-3-(п-толил)проп-2-ен-1-он (104.9 мг, 0.44 ммоль, 100 мольн.%) и 2-гидроксиацетофенон (119.7 мг, 0.88 ммоль, 200 мольн.%) загрузили в автоклав из нержавеющей стали, оснащенный стеклянной вкладкой объемом 10 мл. Автоклав герметично закрыли, трижды заполнили и сбросили 10 бар конвертерного газа, а затем заполнили конвертерным газом до 50 бар. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Через 20 ч нагревания автоклав охладили до комнатной температуры и стравили давление. Реакционную смесь перенесли в колбу, автоклав промыли CH_2Cl_2 ; для удаления катализатора реакцию смесь пропустили через небольшой слой силикагеля, который затем промывали CH_2Cl_2 и EtOAc ; раствор упаривали на роторном испарителе. Выход продукта определяли по ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (м-динитробензол) (Схема 102).

1-(2-Гидроксифенил)-3-(4-толил)проп-2-ен-1-он (III-4)

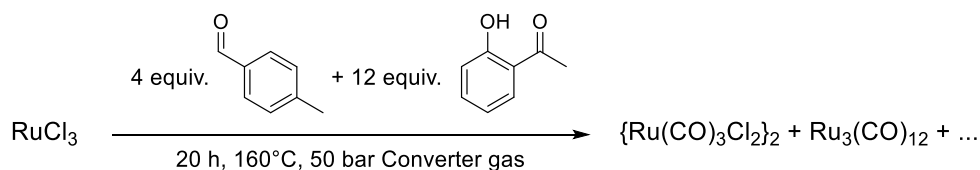


Соединение было получено по литературной методике.[283] Выделенный выход 70% (1 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 12.88 (с, 1H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.63 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.53-7.46 (м, 1H), 7.30-7.22 (м, 2H), 7.03 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.98-6.91 (м, 1H), 2.41 (с, 3H).

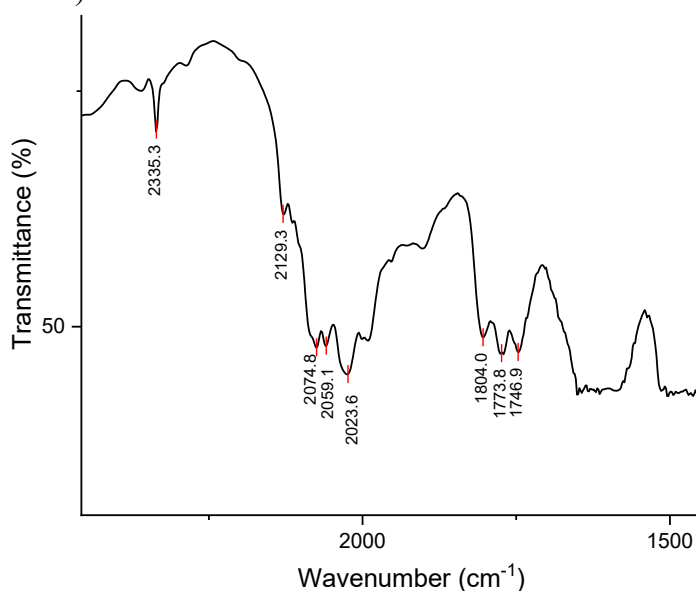
Спектр ЯМР согласуется с литературными данными.[284]

Методика фиксации карбонильных комплексов рутения (без растворителя, с реагентами)



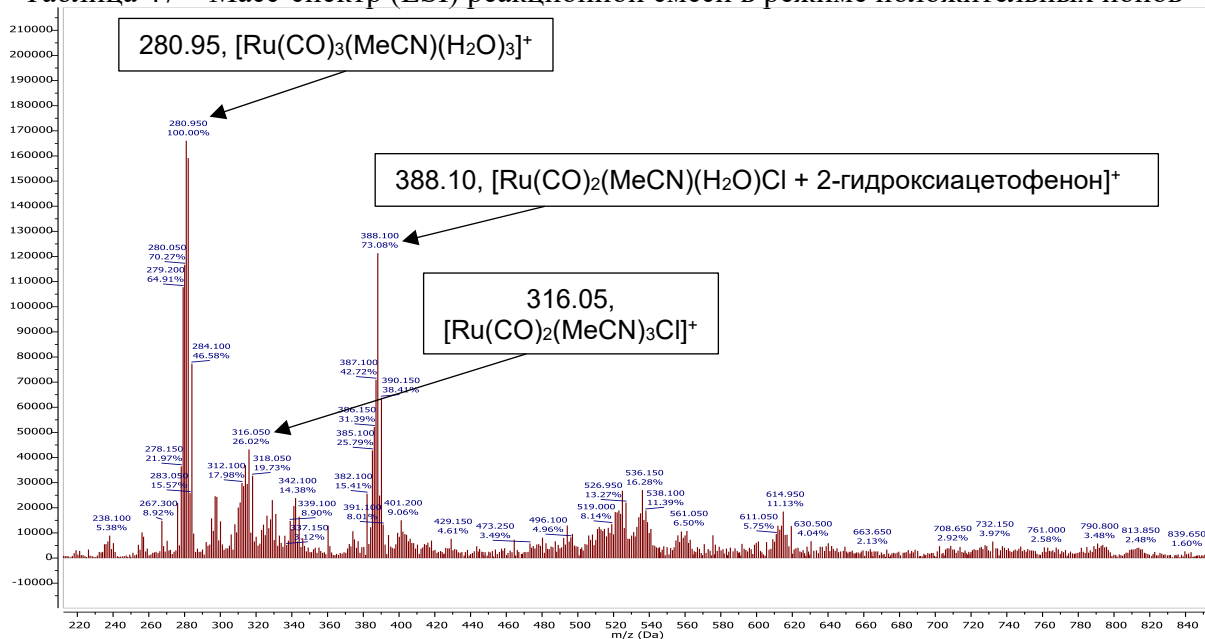
В стеклянную вкладку добавили RuCl_3 (14.4 мг, 55 мкмоль). Затем вкладку поместили в автоклав из нержавеющей стали объемом 10 мл, после чего загрузили 2-гидроксиацетофенон (79 мкл, 0.66 ммоль, 12 эквив.), 4-метилбензальдегид (26 мкл, 0.22 ммоль, 4 эквив.). Автоклав герметично закрыли, трижды заполнили и сбросили 10 бар конвертерного газа, затем заполнили конвертерным газом до давления 50 бар. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. После нагревания в течение 20 ч автоклав охладили до комнатной температуры и стравили давление. Реакционную смесь поместили непосредственно на кристалл НПВО для дальнейшей регистрации ИК-Фурье спектров (Таблица 46).

Таблица 46 – ИК спектр реакционной смеси, соотнесение характеристичных частот поглощения ν_{CO} карбонильных комплексов рутения с экспериментальным спектром (система без растворителя, с реагентами)



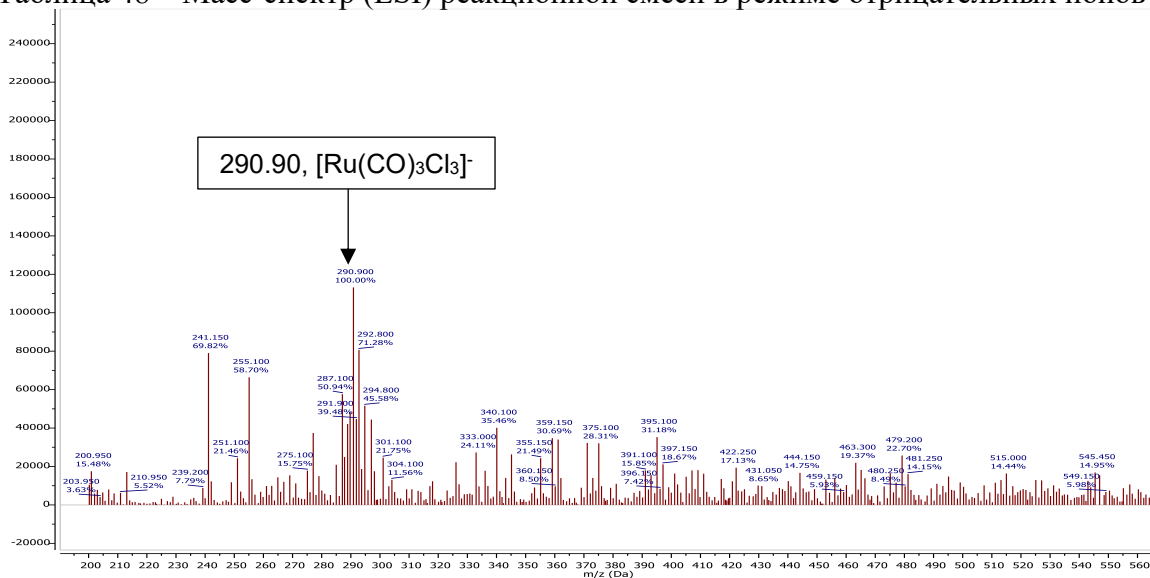
Спектр реакционной смеси	Волновое число (cm^{-1})				
	2129.3	2059.1	2023.6	1804.0	1746.9
$\{\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2\}_n$ [285]	2135 (m)	2063.6 (s)	1992.9 (m)		
$[\text{Ru}_4(\mu_4\text{-O})(\mu\text{-Cl})_4(\text{CO})_{10}]^{2-}$ [285]			2014 (s)	1939 (m)	1733 (w)
$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ [285]		2060 (vs)	2030 (s)	2011 (m)	

Таблица 47 – Масс-спектр (ESI) реакционной смеси в режиме положительных ионов



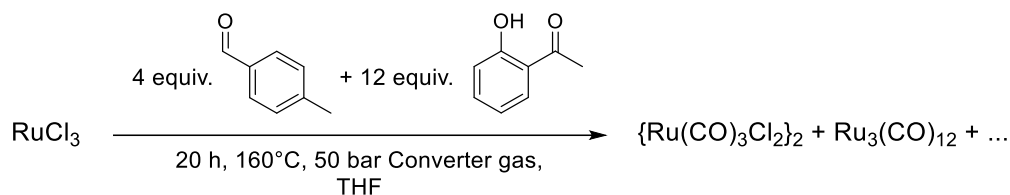
LC-MS peak	Возможная структура комплекса	Моноизотопная масса
280.95	$[\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{MeCN})(\text{H}_2\text{O})_3]^+$	280.95
316.05	$[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{MeCN})_3\text{Cl}]^+$	315.94
388.10	$[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{MeCN})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl} + 2\text{-гидроксиацетофенон}]^+$	387.95

Таблица 48 – Масс-спектр (ESI) реакционной смеси в режиме отрицательных ионов



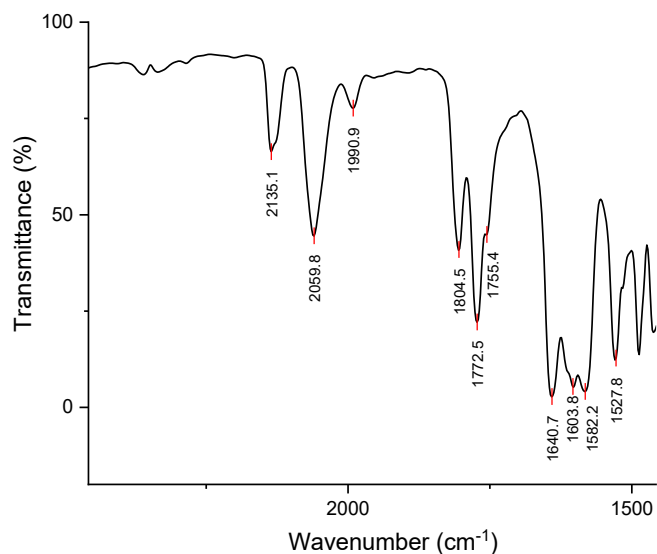
LC-MS peak	Возможная структура комплекса	Моноизотопная масса
290.90	$[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$	290.80

Методика фиксации карбонильных комплексов рутения (в ТГФ, с реагентами)



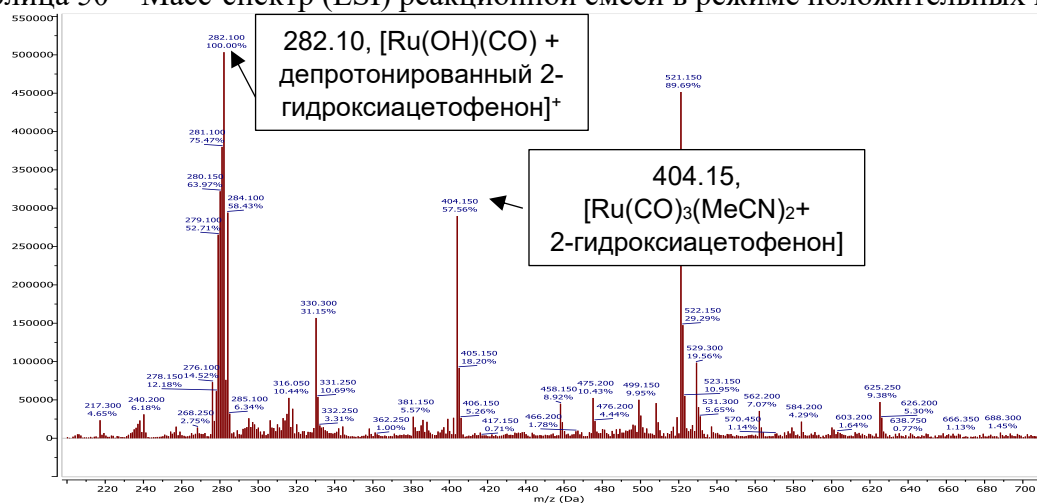
В стеклянную вкладку добавили RuCl_3 (14.4 мг, 55 мкмоль, 1 эквив.). Затем вкладку поместили в автоклав из нержавеющей стали объемом 10 мл, после чего загрузили 2-гидроксиацетофенон (79 мкл, 0.66 ммоль, 12 эквив.), 4-метилбензальдегид (26 мкл, 0.22 ммоль, 4 эквив.) и ТГФ (1 мл, $c(4\text{-метилбензальдегида}) = 0.2 \text{ M}$). Автоклав герметично закрыли, трижды заполнили и сбросили 10 бар конвертерного газа, затем заполнили конвертерным газом до давления 50 бар. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. После нагревания в течение 20 ч автоклав охладили до комнатной температуры и стравили давление. Реакционную смесь поместили непосредственно на кристалл НПВО для дальнейшей регистрации ИК-Фурье спектров.

Таблица 49 – ИК спектр реакционной смеси, соотношение характеристичных частот поглощения ν_{CO} карбонильных комплексов рутения с экспериментальным спектром (система в ТГФ, с реагентами)



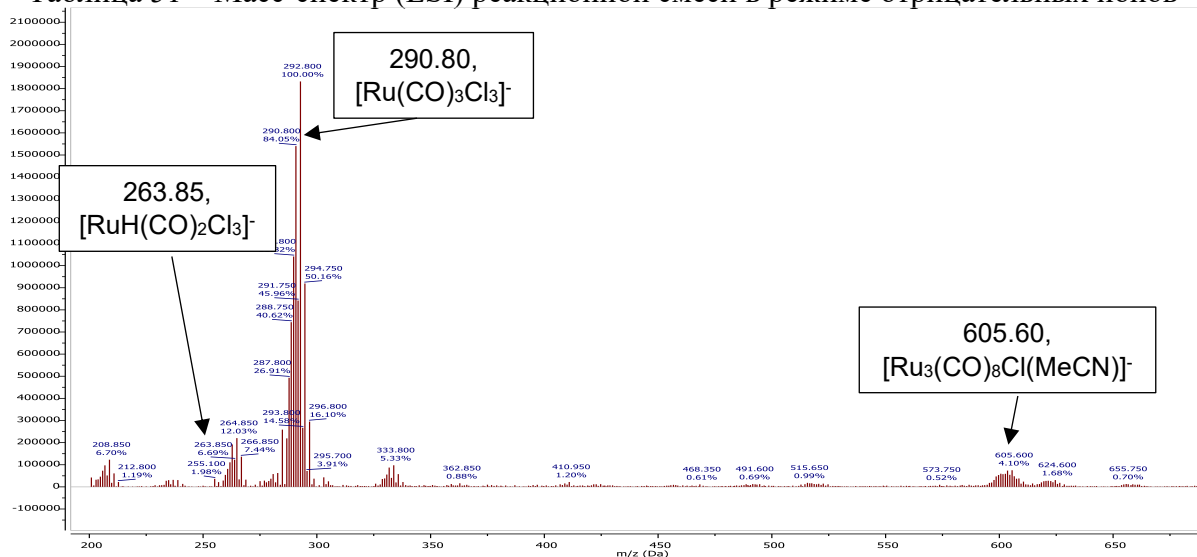
	Волновое число (см ⁻¹)		
Спектр реакционной смеси	2135.1	2059.8	1990.9
$\{Ru(CO)_3Cl_2\}_n[285]$	2135 (m)	2063.6 (s)	1992.9 (m)
$Ru_3(CO)_{12}[285]$		2060 (vs)	2030 (s)

Таблица 50 – Масс-спектр (ESI) реакционной смеси в режиме положительных ионов



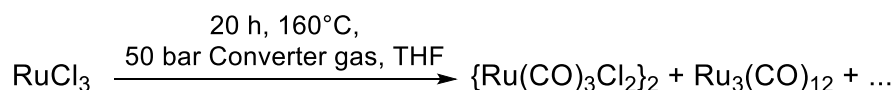
LC-MS peak	Возможная структура комплекса	Моноизотопная масса
282.10	$[Ru(OH)(CO) + \text{депротонированный 2-гидроксиацетофенон}]^+$	281.95
404.15	$[Ru(CO)_3(MeCN)_2 + \text{2-гидроксиацетофенон}]$	403.99

Таблица 51 – Масс-спектр (ESI) реакционной смеси в режиме отрицательных ионов



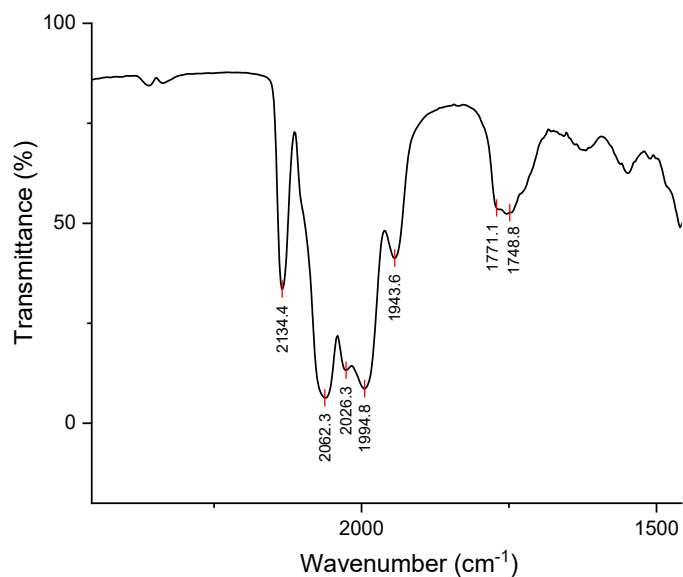
LC-MS peak	Возможная структура комплекса	Моноизотопная масса
263.85	$[\text{RuH}(\text{CO})_2\text{Cl}_3]^-$	263.81
290.80	$[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$	290.80
605.60	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_8\text{Cl}(\text{MeCN})]^-$	605.67

Методика фиксации карбонильных комплексов рутения (в ТГФ, без реагентов)



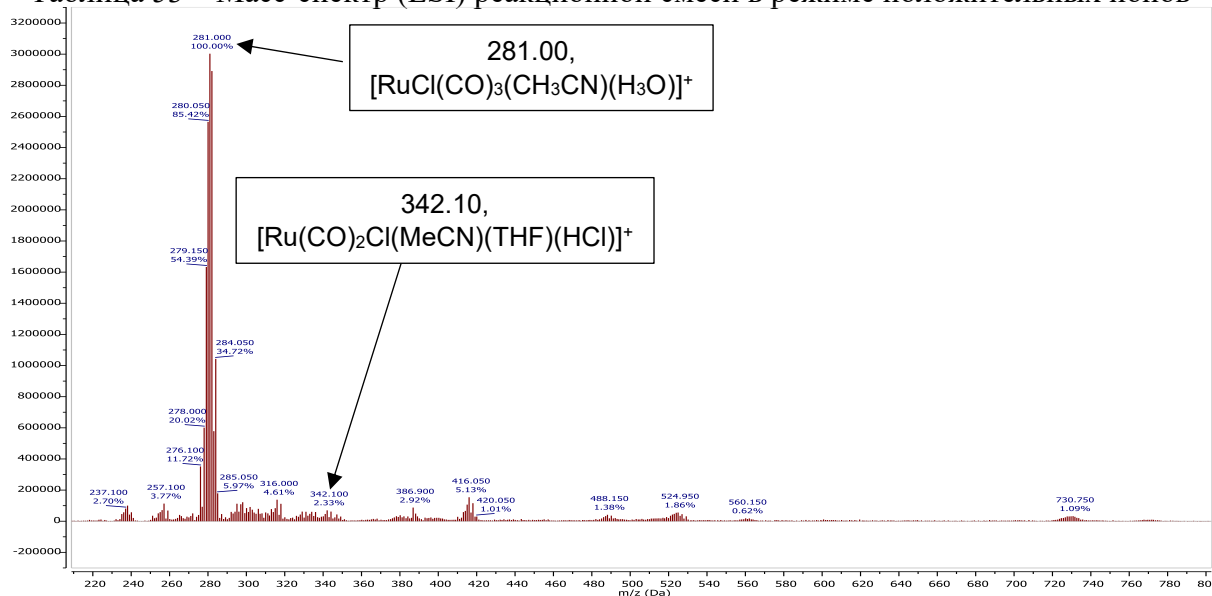
В стеклянную вкладку добавили RuCl_3 (14.4 мг, 55 мкмоль, 1 эквив.). Затем вкладку поместили в автоклав из нержавеющей стали объемом 10 мл, после чего загрузили ТГФ (1 мл). Автоклав герметично закрыли, трижды заполнили и сбросили 10 бар конвертерного газа, затем заполнили конвертерным газом до давления 50 бар. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. После нагревания в течение 20 ч автоклав охладили до комнатной температуры и стравили давление. Реакционную смесь поместили непосредственно на кристалл НПВО для дальнейшей регистрации ИК-Фурье спектров.

Таблица 52 – ИК спектр реакционной смеси, соотнесение характеристичных частот поглощения ν_{CO} карбонильных комплексов рутения с экспериментальным спектром (система в ТГФ, без реагентов)



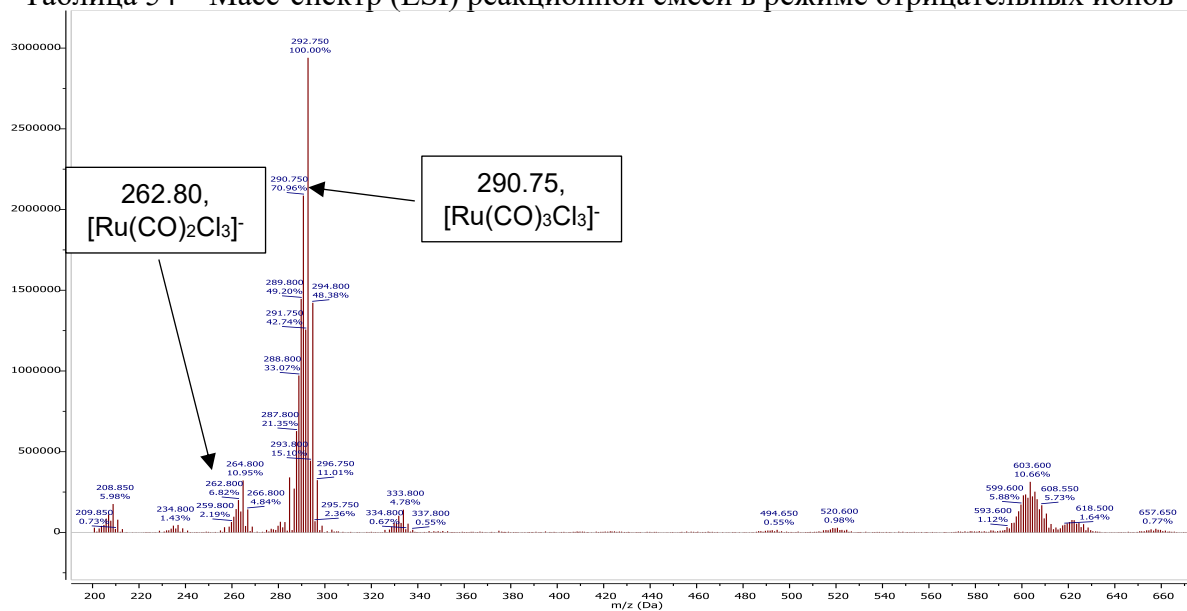
Спектр реакционной смеси	Волновое число (см ⁻¹)					
	2134.4	2062.3	2026.3	1994.8	1943.6	1748.8
$\{Ru(CO)_3Cl_2\}_n[285]$	2135(m)	2063.6(s)		1992.9(m)		
$[Ru_4(\mu_4-O)(\mu-Cl)_4(CO)_{10}]^{2-}[285]$			2014(s)		1939(m)	1733(w)
$Ru_3(CO)_{12}[285]$		2060(vs)	2030(s)	2011(m)		

Таблица 53 – Масс-спектр (ESI) реакционной смеси в режиме положительных ионов



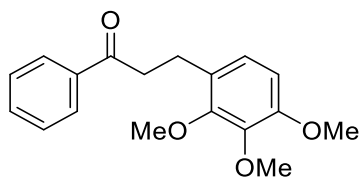
LC-MS peak	Возможная структура комплекса	Моноизотопная масса
281.00	$[RuCl(CO)_3(CH_3CN)(H_3O)]^+$	280.90
342.10	$[Ru(CO)_2Cl(MeCN)(THF)(HCl)]^+$	341.92

Таблица 54 – Масс-спектр (ESI) реакционной смеси в режиме отрицательных ионов



LC-MS peak	Возможная структура комплекса	Моноизотопная масса
262.80	$[\text{Ru}(\text{CO})_2\text{Cl}_3]^-$	262.80
290.75	$[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$	290.80

1-Фенил-3-(2,3,4-триметоксифенил)пропан-1-он (III-3e)



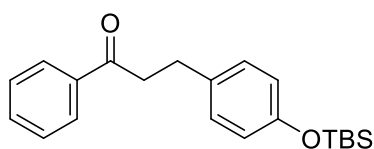
Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Бежевое масло, условия колоночной хроматографии: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан} = 5:1$ ($R_f = 0.26$). Выход в реакционной смеси 82%, выделенный выход 71% (81.7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.98 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 7.55-7.53 (м, 1H), 7.46-7.43 (м, 2H), 6.89 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.6 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.25 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.98 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 199.8, 152.4, 152.0, 142.4, 136.9, 133.0, 128.6, 128.2, 127.1, 124.1, 107.3, 61.0, 60.8, 56.1, 39.9, 25.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[286]

3-(4-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1-фенилпропан-1-он (III-3k)



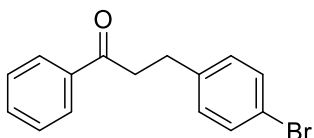
Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Бежевое масло, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: градиент гексан-CH₂Cl₂ 2:1 → чистый CH₂Cl₂ за 40 мин ($R_f=0.38$ в CH₂Cl₂-гексан 2/1). Выход в реакционной смеси 70%, выделенный выход 59% (81.7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.56 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.46 (дд, выглядит как т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.11 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.78 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.27 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.01 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 0.99 (с, 9H), 0.20 (с, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 199.6, 154.0, 137.0, 134.0, 133.1, 129.4, 128.7, 128.2, 120.2, 40.8, 29.5, 25.8, 18.3, -4.3.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[287]

3-(4-Бромфенил)-1-фенилпропан-1-он (III-3l)



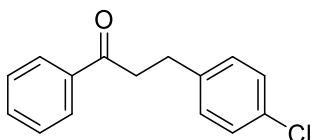
Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Белое твердое вещество, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-CH₂Cl₂ 2:1 → чистый CH₂Cl₂ за 40 мин ($R_f=0.47$ в CH₂Cl₂-гексан 2/1). Выход в реакционной смеси 75%, выделенный выход 60% (53.9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.95 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.58-7.55 (м, 1H), 7.48-7.40 (м, 4H), 7.14 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.28 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.03 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 198.9, 140.4, 136.8, 133.3, 131.6, 130.3, 128.7, 128.1, 120.0, 40.2, 29.5.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[288]

3-(4-Хлорфенил)-1-фенилпропан-1-он (III-3m)



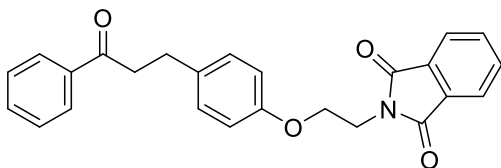
Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Белое твердое вещество, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-CH₂Cl₂ 2:1 → чистый CH₂Cl₂ за 40 мин ($R_f=0.5$ в CH₂Cl₂-гексан 2/1). Выход в реакционной смеси 90%, выделенный выход 75% (70.2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.55-7.51 (м, 1H), 7.44-7.41 (м, 2H), 7.23 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.25 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.01 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 198.9, 139.8, 136.8, 133.2, 131.9, 129.9, 128.71, 128.65, 128.1, 40.2, 29.4.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[286]

2-(2-(4-(3-Оксо-3-фенилпропил)фенокси)этил)изоиндолин-1,3-дион (III-3i)



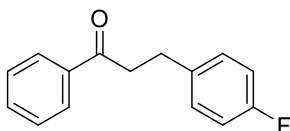
Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Бежевое твердое вещество, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-МТБЭ 5:1 $\rightarrow$ чистый МТБЭ за 40 мин ($R_f=0.42$ в МТБЭ-гексан 1/1). Выход в реакционной смеси 59%, выделенный выход 55% (84.8 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.93 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.83-7.84 (м, 2H), 7.71-7.69 (м, 2H), 7.53 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.43 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.81 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.20 (т, $J = 5.3$ Гц, 2H), 4.09 (т, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.22 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.97 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 199.4, 168.2, 156.8, 136.9, 134.1, 133.9, 133.1, 132.1, 129.4, 128.7, 128.1, 123.4, 114.8, 64.9, 40.7, 37.5, 29.3.

МСВР рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 400.1543, найдено: 400.1546. Рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 417.1809; найдено: 417.1813.

3-(4-Фторфенил)-1-фенилпропан-1-он (III-3f)



Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Светло-желтое масло, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-

CH₂Cl₂ 13:7 – 8 мин, затем 3:2 – 15 мин ($R_f=0.35$ в гексан-CH₂Cl₂ 3/2). Выход в реакционной смеси 87%, выделенный выход 60% (58.1 мг).

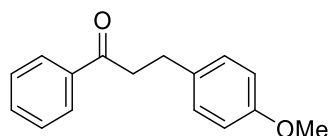
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.96 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.46 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.25-7.15 (м, 2H), 6.98 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.29 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.05 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 199.1, 161.5 (д, $J = 244.3$ Гц), 137.0 (д, $J = 3.1$ Гц), 136.9, 133.3, 130.0 (д, $J = 7.7$ Гц), 128.7, 128.1, 115.4 (д, $J = 21.2$ Гц), 40.5, 29.4.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ : -117.26.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[289]

3-(4-Метоксифенил)-1-фенилпропан-1-он (III-3b)



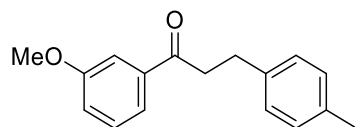
Продукт был синтезирован по Методике IV. Желтое масло, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-EtOAc: 24:1 – 8 мин, затем 19:1 – 15 мин ($R_f=0.18$ в гексан-EtOAc 20/1). Выход в реакционной смеси 99%, выделенный выход 73% (68.3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.97 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.56 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.46 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.85 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.28 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.02 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ : 199.5, 158.1, 137.0, 133.4, 133.1, 129.5, 128.7, 128.1, 114.0, 55.4, 40.8, 29.4.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[290]

1-(3-Метоксифенил)-3-(4-толил)пропан-1-он (III-3c)



Продукт был синтезирован по Методике IV. Светло-желтое масло, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-

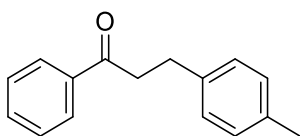
EtOAc: 19:1 – 7 мин, затем 12:1 – 20 мин ($R_f=0.38$ в гексан-EtOAc 10/1). Выход в реакционной смеси 71%, выделенный выход 65% (72.4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.56 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.37 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.24-7.07 (м, 5H), 3.86 (с, 3H), 3.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.05 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.35 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 199.1, 159.8, 138.3, 138.2, 135.6, 129.6, 129.2, 128.3, 120.7, 119.6, 112.2, 55.4, 40.7, 29.8, 21.0.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[291]

1-Фенил-3-(*p*-толил)пропан-1-он (III-3a)



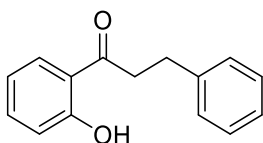
Продукт был синтезирован по **Методике IV**. Светло-желтое масло, условия использования препаративного флэш-хроматографа InterChim PuriFlash: гексан-МТБЭ: 23:2 – 7 мин, затем 10:1 – 10 мин ($R_f=0.6$ в гексан-МТБЭ 10/1). Выход в реакционной смеси 85%, выделенный выход 84% (83.7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.97 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.57 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.46 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.22-7.08 (м, 4H), 3.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.05 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.34 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 199.4, 138.3, 137.0, 135.7, 133.1, 129.3, 128.7, 128.4, 128.1, 40.7, 29.8, 21.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[292]

1-(2-Гидроксифенил)-3-фенилпропан-1-он (III-3n)



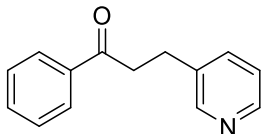
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 77% (76.6 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.89 (с, 1H), 7.92 (дд, $J = 8.0, 1.7$ Гц, 1H), 7.54-7.47 (м, 1H), 7.30-7.25 (м, 4H), 7.23-7.15 (м, 1H), 7.00-6.90 (м, 2H), 3.42 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 205.2, 160.6, 141.0, 136.0, 130.7, 128.4, 128.3, 125.9, 120.3, 119.2, 117.6, 40.3, 29.4.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[293]

1-Фенил-3-(пиридин-3-ил)пропан-1-он (III-3j)



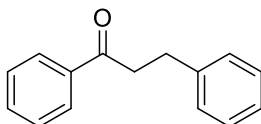
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 87% (80.8 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.55-8.41 (м, 2H), 7.99-7.89 (м, 2H), 7.61-7.50 (м, 2H), 7.49-7.39 (м, 2H), 7.20 (дд, $J = 7.8, 4.8$, 1H), 3.34-3.26 (м, 2H), 3.06 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 198.5, 150.0, 147.7, 136.74, 136.69, 136.2, 133.3, 128.8, 128.1, 123.5, 39.8, 27.2.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[294]

1,3-Дифенилпропан-1-он (III-3d)



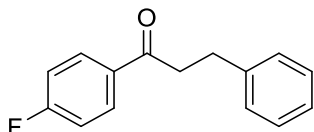
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 84% (77.7 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.01-7.94 (м, 2H), 7.60-7.52 (м, 1H), 7.50-7.42 (м, 2H), 7.35-7.17 (м, 5H), 3.37-3.26 (м, 2H), 3.13-3.03 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 199.3, 141.4, 137.0, 133.2, 128.74, 128.66, 128.6, 128.2, 126.3, 40.6, 30.3.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[295]

1-(4-Фторфенил)-3-фенилпропан-1-он (III-3g)



Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 83% (83.3 мг).

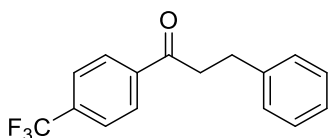
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.97-7.88 (м, 2H), 7.28-7.13 (м, 5H), 7.10-7.02 (м, 2H), 3.26-3.18 (м, 2H), 3.05-2.97 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 197.7, 165.8 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 254.6$ Гц), 141.3, 133.4 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3.0$ Гц), 130.8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 9.3$ Гц), 128.7, 128.5, 126.3, 115.8 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Гц), 40.5, 30.2.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -105.29.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[296]

3-Фенил-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он (III-3h)



Продукт был синтезирован по Методике III. Выделенный выход 90% (110.2 мг).

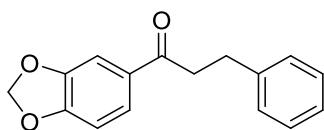
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.10-8.02 (м, 2H), 7.76-7.69 (м, 2H), 7.36-7.19 (м, 5H), 3.39-3.30 (м, 2H), 3.09 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 198.3, 141.0, 139.6, 134.5 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 32.8$ Гц), 128.7, 128.54, 128.49, 126.4, 125.8 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Гц), 123.7 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 272.6$ Гц), 40.9, 30.1.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -63.17.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[297]

1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-фенилпропан-1-он (III-3o)



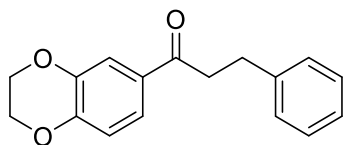
Продукт был синтезирован по Методике III. Выделенный выход 80% (89.5 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.51 (дд, $J = 8.2, 1.7$ Гц, 1H), 7.40 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.30-7.13 (м, 5H), 6.79 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 5.99 (с, 2H), 3.22-3.14 (м, 2H), 3.04-2.96 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 197.3, 151.7, 148.2, 141.4, 131.8, 128.5, 128.4, 126.1, 124.3, 107.90, 107.88, 101.8, 40.2, 30.4.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[298]

1-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-фенилпропан-1-он (III-3p)



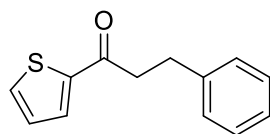
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 81% (95.6 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.54-7.45 (м, 2H), 7.31-7.23 (м, 4H), 7.20-7.14 (м, 1H), 6.95 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.35-4.24 (м, 4H), 3.32-3.22 (м, 2H), 2.91 (дд, $J = 8.0$, 7.0 Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 197.9, 148.3, 143.6, 141.8, 130.7, 128.8, 128.8, 126.3, 122.4, 117.5, 117.4, 65.0, 64.4, 39.5, 30.1.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[299]

3-Фенил-1-(тиофен-2-ил)пропан-1-он (III-3q)



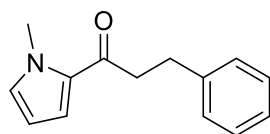
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 73% (69.5 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.69 (дд, $J = 3.8$, 1.1 Гц, 1H), 7.62 (дд, $J = 5.0$, 1.1 Гц, 1H), 7.35-7.17 (м, 5H), 7.12 (дд, $J = 5.0$, 3.8 Гц, 1H), 3.28-3.20 (м, 2H), 3.12-3.03 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 192.3, 144.3, 141.1, 133.7, 131.9, 128.7, 128.6, 128.2, 126.3, 41.3, 30.5.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[300]

1-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-3-фенилпропан-1-он (III-3r)



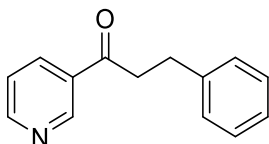
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 80% (75.1 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7.33-7.14 (м, 5H), 6.93 (дд, $J = 4.1, 1.7$ Гц, 1H), 6.78 (ддд, $J = 2.4, 1.7, 0.5$ Гц, 1H), 6.10 (дд, $J = 4.1, 2.5$ Гц, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.14-3.06 (м, 2H), 3.05-2.96 (м, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 190.2, 141.6, 131.0, 130.6, 128.5, 128.4, 126.1, 119.1, 108.0, 40.8, 37.7, 30.9.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[294]

3-Фенил-1-(пиридин-3-ил)пропан-1-он (III-3s)



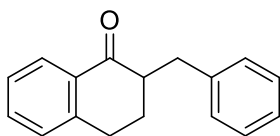
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 83% (77.2 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 9.14 (дд, $J = 2.2, 0.8$ Гц, 1H), 8.75 (дд, $J = 4.8, 1.7$ Гц, 1H), 8.20 (ддд, $J = 8.0, 2.2, 1.8$ Гц, 1H), 7.39 (ддд, $J = 8.0, 4.8, 0.9$ Гц, 1H), 7.34-7.12 (м, 5H), 3.30 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.07 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 198.1, 153.5, 149.6, 140.8, 135.4, 132.1, 128.6, 128.4, 126.3, 123.7, 40.7, 29.8.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[301]

2-Бензил-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он (III-3t)



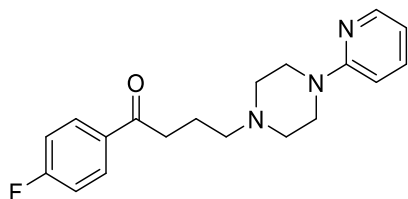
Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 69% (71.7 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.12-8.05 (м, 1H), 7.47 (тд, $J = 7.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.39-7.18 (м, 7H), 3.51 (дд, $J = 13.4, 3.7$ Гц, 1H), 2.98-2.90 (м, 2H), 2.82-2.60 (м, 2H), 2.12 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H), 1.89-1.71 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 199.4, 144.1, 140.1, 133.3, 132.5, 129.3, 128.7, 128.4, 127.6, 126.7, 126.2, 49.5, 35.7, 28.7, 27.7.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[301]

1-(4-Фторфенил)-4-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-он
(Азаперон)



Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 57% (82.1 мг).

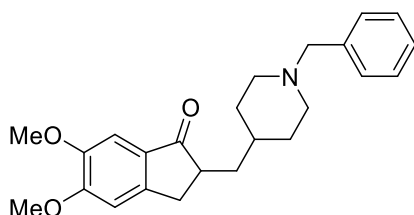
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8.17 (ддд, $J = 4.9, 2.0, 0.9$ Гц, 1H), 8.05-7.95 (м, 2H), 7.46 (ддд, $J = 8.6, 7.1, 2.0$ Гц, 1H), 7.18-7.06 (м, 2H), 6.67-6.55 (м, 2H), 3.56-3.44 (м, 4H), 3.01 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.59-2.53 (м, 4H), 2.47 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.98 (квинт., $J = 7.1$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 198.4, 165.7 (д, $J = 254.3$ Гц), 159.5, 148.0, 137.4, 133.6 (д, $J = 3.1$ Гц), 130.7 (д, $J = 9.2$ Гц), 115.6 (д, $J = 21.7$ Гц), 113.3, 107.1, 57.7, 52.9, 45.1, 36.1, 21.5.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -105.58.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[302]

2-((1-Бензилпиперидин-4-ил)метил)-5,6-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (Донепезил)



Продукт был синтезирован по **Методике III**. Выделенный выход 47% (78.5 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.34-7.19 (м, 5H), 7.08 (с, 1H), 7.05 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.43 (с, 2H), 3.28-3.15 (м, 1H), 2.85-2.72 (м, 2H), 2.69-2.58 (м, 2H), 1.98-1.82 (м, 2H), 1.77-1.54 (м, 3H), 1.51-1.33 (м, 1H), 1.30-1.04 (м, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 206.6, 155.2, 149.1, 148.7, 138.7, 128.7, 128.4, 128.1, 126.7, 108.1, 103.9, 62.5, 55.9, 55.6, 53.3, 44.8, 38.2, 33.9, 32.7, 31.4.

Спектры ЯМР согласуются с литературными данными.[303]

6. Заключение

Промышленные газовые смеси занимают важное место в синтетической химии, ведь на их основе реализованы наиболее масштабные и жизненно важные производства. В частности, синтез-газ обеспечивает производство метанола, служит основой для синтеза Фишера-Тропша и оксосинтеза, поставляя миллионы тонн альдегидов, спиртов и синтетических топлив. Газовые смеси – это один из ключевых элементов химической индустрии, от которого зависят качество жизни, доступность материалов и продовольствия. Поэтому разработка новых процессов с использованием газовых смесей представляет интерес. Разработка методов с использованием систем на основе монооксида углерода открывает новые возможности применения известных газовых смесей – синтез-газа и конвертерного газа – в процессах тонкой органической химии. В рамках настоящей работы данные возможности были исследованы на примере реакций восстановительного алкилирования аминов и кетонов. Применение синтез-газа позволило добиться более мягких условий в реакции восстановительного аминирования с сохранением термочувствительных функциональных групп. Совмещение ценных качеств селективного монооксида углерода и активного молекулярного водорода в одной газовой системе позволило с использованием простых катализаторов разработать протокол с применением тетрагидрофурана как возобновляемого алкилирующего агента при алкилировании анилинов. Конвертерный газ, являясь доступной промышленной формой чистого монооксида углерода, позволяет селективно проводить реакцию восстановительной альдольной конденсации на простом катализаторе и в жестких условиях. Разработанные процессы с использованием газовых смесей позволили синтезировать лекарственные субстанции и ценные прекурсоры.

Таким образом, можно сформулировать следующие **выводы**:

1. Разработаны новые подходы к реакциям восстановительного алкилирования аминов и СН-кислот альдегидами, кетонами и простыми эфирами с использованием промышленно значимых газовых смесей на основе СО (синтез-газ и конвертерный газ).

2. Показано, что синтез-газ позволяет проводить реакцию восстановительного аминирования с сохранением кетозфирного и фуранильного фрагментов, чувствительных к термической деструкции, за счет более мягких условий протекания реакции по сравнению с известными ранее методиками применения газообразных восстановителей на основе монооксида углерода.
3. Показана принципиальная возможность использования производных тетрагидрофурана в качестве алкилирующих агентов. Применение синтез-газа позволило селективно получить производные моно-*N*-алкилированных и ди-*N,N*-алкилированных анилинов при использовании легкодоступного ацетата кобальта (II) в качестве катализатора.
4. Показано, что использование хлорида рутения (III) в качестве катализатора позволяет проводить восстановительное аликилирование кетонов альдегидами в жестких условиях в присутствии конвертерного газа. Доказано, что селективность процесса увеличивается с ростом температуры.
5. На примере синтеза лекарственных субстанций азаперона и донепезила показана применимость восстановительной альдольной конденсации на конвертерном газе для нужд фармацевтического производства. На примере синтеза прекурсора тетракаина и бензонатата с тетрагидрофураном в роли алкилирующего агента и синтез-газом в роли восстановителя показана применимость восстановительного алкилирования в этой же области.

Перспективы развития темы диссертационного исследования связаны с использованием промышленных газовых смесей в качестве доступных альтернативных восстановителей для получения ценных продуктов. В дальнейшем представляется возможным поиск доступных каталитических систем на основе кобальта для проведения реакции восстановительного аминирования с применением синтез-газа. Оптимизация протокола с использованием тетрагидрофурана как альтернативного алкилирующего агента может быть направлена на расширение субстратной специфичности метода, в частности, для синтеза алкилированных производных алифатических аминов и соединений, содержащих несколько аминогрупп. Оптимизированный протокол алкилирования

может быть применен для разработки более экологичных синтетических маршрутов получения ценных соединений, включая поверхностно-активные вещества.

Представляет интерес использование отходных газов непосредственно с промышленных предприятий в разработанных протоколах для проведения масштабированного синтеза ценных прекурсоров. Также представляет интерес оптимизация восстановительных протоколов с применением коксового и доменного газов в качестве восстановителей вследствие их высокой доступности и значительных объемов производства.

7. Список литературы

1. Rani, A. A review on synthesis of FDA-approved antipsychotic drugs / A. Rani, M. Aslam, G. Pandey, B. N. Pant // *Tetrahedron*. – 2023. – Vol. 138. – P. 133430.
2. <https://www.science.org/content/blog-post/process-process>.
3. Krueger, J. Chemical Process Development in the Pharmaceutical Industry in Europe—Insights and Perspectives from Industry Scientists / J. Krueger, A. P. Dieskau, J. Hassfeld [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2025. – Vol. 64. – № 19. – P. e202420719.
6. Trost, B. The Atom Economy – A Search for Synthetic Efficiency / B. Trost // *Science*. – 1991. – Vol. 254. – № 5037. – P. 1471-1477.
5. Irrgang, T. Transition-Metal-Catalyzed Reductive Amination Employing Hydrogen / T. Irrgang, R. Kempe // *Chemical Reviews*. – 2020. – Vol. 120. – № 17. – P. 9583-9674.
6. 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.
7. Simić, S. Shortening Synthetic Routes to Small Molecule Active Pharmaceutical Ingredients Employing Biocatalytic Methods / S. Simić, E. Zukić, L. Schmermund [et al.] // *Chemical Reviews*. – 2022. – Vol. 122. – № 1. – P. 1052-1126.
8. France, S. P. Synthetic Approaches to the New Drugs Approved During 2022 / S. P. France, E. A. Lindsey, E. L. McInturff [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 67. – № 6. – P. 4376-4418.
9. Afanasyev, O. I. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals / O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – № 23. – P. 11857-11911.
10. Murugesan, K. Catalytic reductive aminations using molecular hydrogen for synthesis of different kinds of amines / K. Murugesan, T. Senthamarai, V. G. Chandrashekhar [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2020. – Vol. 49. – № 17. – P. 6273-6328.

11. Tian, Y. Recent advances on transition-metal-catalysed asymmetric reductive amination / Y. Tian, L. Hu, Y.-Z. Wang [et al.] // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – Vol. 8. – № 10. – P. 2328-2342.
12. Dharani, S. Ketone Scope and Their Limitations in Transition Metal Catalyzed Direct Asymmetric Hydrogenative Aminations / S. Dharani, M. Kamran, X. Ma [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2024. – Vol. 9. – № 26. – P. e202400896.
13. Gilio, A. K. Reductive aminations by imine reductases: from milligrams to tons / A. K. Gilio, T. W. Thorpe, N. Turner, G. Grogan // *Chemical Science*. – 2022. – Vol. 13. – № 17. – P. 4697-4713.
14. Li, T. Asymmetric Reductive Amination in Organocatalysis and Biocatalysis / T. Li, Q. Zhou, F. Meng [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 26. – № 37. – P. e202300507.
15. France, S. P. The Evolving Nature of Biocatalysis in Pharmaceutical Research and Development / S. P. France, R. D. Lewis, C. A. Martinez // *JACS Au*. – 2023. – Vol. 3. – № 3. – P. 715-735.
16. Roschangar, F. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry – the Green Aspiration LevelTM concept / F. Roschangar, R. A. Sheldon, C. H. Senanayake // *Green Chemistry*. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 752-768.
17. Karim, S. Evaluation of green chemistry metrics for sustainable recycling of platinum group metals from spent automotive catalysts *via* bioleaching / S. Karim, H. M. Saw, Y.-P. Ting // *Green Chemistry*. – 2024. – Vol. 26. – № 7. – P. 4112-4126.
18. Curzons, A. D. So you think your process is green, how do you know? – Using principles of sustainability to determine what is green – a corporate perspective / A. D. Curzons, D. N. Mortimer, D. J. C. Constable, V. L. Cunningham // *Green Chemistry*. – 2001. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-6.
19. Su, N. Efficacy and safety of bupivacaine versus lidocaine in dental treatments: a meta-analysis of randomised controlled trials / N. Su, H. Wang, S. Zhang [et al.] // *International Dental Journal*. – 2014. – Vol. 64. – № 1. – P. 34-45.

20. Zhang, H. Voltage-dependent blockade by bupivacaine of cardiac sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes / H. Zhang, H. Ji, Z. Liu [et al.] // *Neuroscience Bulletin*. – 2014. – Vol. 30. – № 4. – P. 697-710.
21. Ma, Z. Development of Iron-Based Single Atom Materials for General and Efficient Synthesis of Amines / Z. Ma, C. Kuloor, C. Kreyenschulte [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2024. – Vol. 63. – № 37. – P. e202407859.
22. Yang, P. Preparation method of levobupivacaine hydrochloride / P. Yang, X. Zhang, W. Liu. CN109734654A, 2019.
23. Suveges, N. S. Synthesis of Mepivacaine and Its Analogues by a Continuous-Flow Tandem Hydrogenation/Reductive Amination Strategy / N. S. Suveges, R. O. M. A. De Souza, B. Gutmann, C. O. Kappe // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 2017. – № 44. – P. 6511-6517.
24. Campbell, N. D. The history of the development of buprenorphine as an addiction therapeutic / N. D. Campbell, A. M. Lovell // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 1248. – № 1. – P. 124-139.
25. Pillarisetti, S. Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain / S. Pillarisetti, I. Khanna // *Journal of Pain Research*. – 2015. – P. 859.
26. Santella, M. Preparation of Buprenorphine / M. Santella. WO2021144362A1, 2021.
27. Goodwin, N. J. Preparation of Opiate Analgesics by Reductive Alkylation / N. J. Goodwin, M. Mitchell, N. K. Thomson. WO2006035195A1, 2006.
28. Loane, C. Buspirone: What is it all about? / C. Loane, M. Politis // *Brain Research*. – 2012. – Vol. 1461. – P. 111-118.
29. Fava, M. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in Major Depressive Disorder (MDD): A possible role for neurogenesis in drug discovery / M. Fava, S. D. Targum, A. A. Nierenberg [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2012. – Vol. 46. – № 12. – P. 1553-1563.

30. Pedersen, S. K. Main element chemistry enables gas-cylinder-free hydroformylations / S. K. Pedersen, H. G. Gudmundsson, D. U. Nielsen [et al.] // *Nature Catalysis*. – 2020. – Vol. 3. – № 10. – P. 843-850.
31. Lieberman, D. Z. Desvenlafaxine in major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy / D. Z. Lieberman // *Core Evidence*. – 2009. – P. 67.
32. Jin, P. Synthesis method of desmethylvenlafaxine / P. Jin. CN113402400A, 2021.
33. Yang, S. Advances in Research at Synthesis Process Optimization and Quality Standard Improvement of O-desmethylvenlafaxine Succinate / S. Yang, S. Chen, C. Wang [et al.] // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – Vol. 10. – P. 860292.
34. Yang, S. Green industrial synthesis method of desvenlafaxine and succinate thereof / S. Yang, B. Zheng, W. Bi. CN114805097A, 2022.
35. Bosch, I. L. J. Process for Synthesizing Desvenlafaxine Free Base and Salts or Solvates Thereof / I. L. J. Bosch, G. I. Chamorro. US2010121108A1, 2010.
36. Cui, X. Donepezil, a drug for Alzheimer's disease, promotes oligodendrocyte generation and remyelination / X. Cui, Y. Guo, J. Fang [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2019. – Vol. 40. – № 11. – P. 1386-1393.
37. Birks, J. S. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease / J. S. Birks, R. J. Harvey // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 2018. – № 6.
38. Ishitani, H. Sequential-Flow Synthesis of Donepezil: A Green and Sustainable Strategy Featuring Heterogeneous Catalysis and Hydrogenation / H. Ishitani, H. Sogo, Y. Furiya, S. Kobayashi // *Chemistry – A European Journal*. – 2024. – Vol. 30. – № 59. – P. e202402128.
39. Laroche, B. Direct Reductive Amination of Carbonyl Compounds with H₂ Using Heterogeneous Catalysts in Continuous Flow as an Alternative to N-Alkylation with Alkyl Halides / B. Laroche, H. Ishitani, S. Kobayashi // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – Vol. 360. – № 24. – P. 4699-4704.
40. Lim, A. W. Y. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / A. W. Y. Lim, L. Schneider, C. Loy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2024. – Vol. 2024. – № 11.

41. Rizzi, A. Enantiomeric resolution of galanthamine and related drugs used in anti-Alzheimer therapy by means of capillary zone electrophoresis employing derivatized cyclodextrin selectors / A. Rizzi, R. Schuh, A. Brückner [et al.] // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 1999. – Vol. 730. – № 2. – P. 167-175.
42. Vaaland, I. C. Investigation of the enantioselectivity of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase upon inhibition by tacrine-iminosugar heterodimers / I. C. Vaaland, Ó. López, A. Puerta [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 38. – № 1. – P. 349-360.
43. Venkatesh, T. Total synthesis of (±)-galanthamine from GABA through regioselective aryne insertion / T. Venkatesh, P. S. Mainkar, S. Chandrasekhar // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – Vol. 17. – № 8. – P. 2192-2198.
44. Hu, N. Six-step total syntheses of (–)-galanthamine and (–)-N-norgalanthamine / N. Hu, Y.-T. He, P. Lan [et al.] // *Australian Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 75. – № 12. – P. 974-982.
45. White, L. V. Method for Preparing Galanthamine, Derivative Thereof and Intermediate Thereof / L. V. White, M. G. Banwell, P. Lan. WO2023221022A1, 2023.
46. Pollok, D. A General Electro-Synthesis Approach to Amaryllidaceae Alkaloids / D. Pollok, L. M. Großmann, T. Behrendt [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2022. – Vol. 28. – № 50. – P. e202201523.
47. Xiong, Z. Biomimetic total synthesis of (–)-galanthamine *via* intramolecular anodic aryl-phenol coupling / Z. Xiong, F. Weidlich, C. Sanchez, T. Wirth // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2022. – Vol. 20. – № 20. – P. 4123-4127.
48. Pal, S. Total synthesis of atropodiastereomers of heterodimeric *Amaryllidaceae* alkaloids: narcipavline and narcikachnine / S. Pal, S. Majumder, S. Niyogi [et al.] // *Chemical Science*. – 2024. – Vol. 15. – № 47. – P. 19851-19857.
49. 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, L. Czollner, J. Fröhlich, U.

Jordis // Organic Process Research & Development. – 1999. – Vol. 3. – № 6. – P. 425-431.

50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560892/>.

51. Vaughan, M. Prevalence and Cost of Antipsychotic Prescribing, within the Context of Psycholeptic Prescribing, in the Irish Setting / M. Vaughan, S. Lucey, L. J. Sahm // Healthcare. – 2024. – Vol. 12. – № 3. – P. 338.

52. Li, R. Decarboxylative oxidation-enabled consecutive C-C bond cleavage / R. Li, Y. Dong, S. N. Khan [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 7061.

53. Liu, X. Photocatalyzed Selective α -Monoalkylation of Aqueous Acetaldehyde for Synthesis of α,β -Unsubstituted 1,4-Ketoaldehydes / X. Liu, Y. Su, Q. Zhao, L. Fu // Organic Letters. – 2024. – Vol. 26. – № 49. – P. 10493-10498.

54. 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.

55. Zambrano, P. An in vitro study on the interaction of the anti-Alzheimer drug rivastigmine with human erythrocytes / P. Zambrano, M. Suwalsky, M. Jemiola-Rzeminska [et al.] // Chemico-Biological Interactions. – 2020. – Vol. 319. – P. 109019.

56. Wu, Z. Secondary amines as coupling partners in direct catalytic asymmetric reductive amination / Z. Wu, S. Du, G. Gao [et al.] // Chemical Science. – 2019. – Vol. 10. – № 16. – P. 4509-4514.

57. Luo, Z. Ir/XuPhos-catalyzed direct asymmetric reductive amination of ketones with secondary amines / Z. Luo, T. Fan, J. Luo [et al.] // Organic Chemistry Frontiers. – 2024. – Vol. 11. – № 23. – P. 6735-6741.

58. Wang, J. Practical N-alkylation via homogeneous iridium-catalyzed direct reductive amination / J. Wang, W. Wang, X. Yang [et al.] // Science China Chemistry. – 2023. – Vol. 66. – № 2. – P. 518-525.

59. Runikhina, S. A. Catalytic utilization of converter gas – an industrial waste for the synthesis of pharmaceuticals / S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, E. A. Kuchuk [et al.] // Chemical Science. – 2023. – Vol. 14. – № 16. – P. 4346-4350.

60. Borthakur, I. Reductive Aminomethylation Using Ammonium Formate and Methanol as N1 and C1 Source: Direct Synthesis of Mono- and Di-Methylated Amines / I. Borthakur, S. Nandi, Y. Bilora [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2024. – Vol. 14. – № 8. – P. 5847-5857.
61. Wakchaure, V. N. Disulfonimide-Catalyzed Asymmetric Reduction of *N*-Alkyl Imines / V. N. Wakchaure, P. S. J. Kaib, M. Leutzsch, B. List // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – № 40. – P. 11852-11856.
62. Fuchs, M. Improved chemoenzymatic asymmetric synthesis of (S)-Rivastigmine / M. Fuchs, D. Koszelewski, K. Tauber [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – № 37. – P. 7691-7694.
63. Boezio, A. A. Asymmetric, Catalytic Synthesis of α -Chiral Amines Using a Novel Bis(phosphine) Monoxide Chiral Ligand / A. A. Boezio, J. Pytkowicz, A. Côté, A. B. Charette // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – Vol. 125. – № 47. – P. 14260-14261.
64. Gao, G. Direct Asymmetric Reductive Amination for the Synthesis of (S)-Rivastigmine / G. Gao, S. Du, Y. Yang [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – № 9. – P. 2207.
65. Hu, M. Novel Convenient Synthesis of Rivastigmine / M. Hu, F.-L. Zhang, M.-H. Xie // *Synthetic Communications*. – 2009. – Vol. 39. – № 9. – P. 1527-1533.
66. Zhang, F. Preparation Method of Rivastigmine, Its Intermediates and Preparation Method of the Intermediates / F. Zhang, M. Hu, M. Xie. EP2233465A1, 2010.
67. Hu, M. A Simple and Efficient Synthesis of (S)- and (R)-1-(3-Methoxyphenyl) Ethylamine / M. Hu, F.-L. Zhang, M.-H. Xie // *Letters in Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 4. – № 2. – P. 126-128.
68. Rao, R. General Strategy for Large-Scale Synthesis of (+)-Rivastigmine and (+)-NPS R-568 / R. Rao, M. P. Shewalkar, R. Nandipati [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2012. – Vol. 42. – № 4. – P. 589-598.
69. Xiao, M. Transition-Metal-Free Hydrogen Autotransfer: Diastereoselective *N*-Alkylation of Amines with Racemic Alcohols / M. Xiao, X. Yue, R. Xu [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – Vol. 58. – № 31. – P. 10528-10536.

70. Xi, X. Iridium-catalyzed diastereoselective amination of alcohols with chiral *tert*-butanesulfinamide by the use of a borrowing hydrogen methodology / X. Xi, Y. Li, G. Wang [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – Vol. 17. – № 33. – P. 7651-7654.
71. Murillo Garrido, J. V. Method of obtaining phenyl carbamates / J. V. Murillo Garrido, M. Armengol Montserrat, J. Martin Juarez. EP1939172B1, 2012.
72. Piazza, G. G. The effect of sertraline on networks of mood and anxiety symptoms: secondary analysis of the PANDA randomized controlled trial / G. G. Piazza, A. G. Allegrini, L. Duffy [et al.] // *Nature Mental Health*. – 2025. – Vol. 3. – № 11. – P. 1417-1424.
73. Zhou, Z. Antidepressant specificity of serotonin transporter suggested by three LeuT–SSRI structures / Z. Zhou, J. Zhen, N. K. Karpowich [et al.] // *Nature Structural & Molecular Biology*. – 2009. – Vol. 16. – № 6. – P. 652-657.
74. Bakker, A. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder / A. Bakker, A. J. L. M. Van Balkom, D. J. Stein // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8. – № 3. – P. 473-482.
75. Davidson, J. R. T. Characterizing the effects of sertraline in post-traumatic stress disorder / J. R. T. Davidson, L. R. Landerman, G. M. Farfel, C. M. Clary // *Psychological Medicine*. – 2002. – Vol. 32. – № 4. – P. 661-670.
76. Haug, T. T. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow-up of a randomised controlled trial / T. T. Haug, S. Blomhoff, K. Hellstrøm [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 182. – № 4. – P. 312-318.
77. Vashistha, V. K. Chirality of antidepressive drugs: an overview of stereoselectivity / V. K. Vashistha, S. Sethi, I. Tyagi, D. K. Das // *Asian Biomedicine*. – 2022. – Vol. 16. – Chirality of antidepressive drugs. – № 2. – P. 55-69.
78. Marx, L. Chemoenzymatic Synthesis of Sertraline / L. Marx, N. Ríos-Lombardía, P. Süß [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020. – № 4. – P. 510-513.

79. Chen, X. Development of sertraline analogues as potential anti-ischemic stroke agents / X. Chen, H.-Y. Liu, S.-L. Niu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 252. – P. 115273.

80. 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, Z. Ding, Y. He [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – № 26. – P. 5248-5257.

81. Wallace, D. J. Discovery and Chemical Development of Suvorexant - A Dual Orexin Antagonist for Sleep Disorder / D. J. Wallace, I. Mangion, P. Coleman // *ACS Symposium Series* / eds. A. F. Abdel-Magid [et al.]. – Washington, DC : American Chemical Society, 2016. – Vol. 1239. – P. 1-36.

82. Jia, C. Optimized synthesis of suvorexant and determination of eight residual solvents by headspace gas chromatography / C. Jia, Z. Yu, Y. Liu [et al.] // *RSC Advances*. – 2025. – Vol. 15. – № 49. – P. 41597-41607.

83. Pullagurla, M. R. Process for the preparation of suvorexant / M. R. Pullagurla, K. K. Kothakonda, B. R. Pitta. WO2024201424A1, 2024.

84. 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, C. A. Baxter, K. M. J. Brands [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – Vol. 133. – № 21. – P. 8362-8371.

85. Fodor, A. A. Mechanism of Tetracaine Block of Cyclic Nucleotide-gated Channels / A. A. Fodor, S. E. Gordon, W. N. Zagotta // *The Journal of General Physiology*. – 1997. – Vol. 109. – № 1. – P. 3-14.

86. Shipman, S. Short-Term Topical Tetracaine Is Highly Efficacious for the Treatment of Pain Caused by Corneal Abrasions: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial / S. Shipman, K. Painter, M. Keuchel, C. Bogie // *Annals of Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 77. – № 3. – P. 338-344.

87. Hu, G. Preparation method of tetracaine hydrochloride / G. Hu, J. Hu, J. Wu, P. Zhang. CN109761835A, 2019.

88. Behera, R. R. Manganese-Catalyzed Chemoselective Hydrosilylation of Nitroarenes: Sustainable Route to Aromatic Amines / R. R. Behera, S. Panda, R. Ghosh [et al.] // *Organic Letters*. – 2022. – Vol. 24. – № 50. – P. 9179-9183.
89. Panda, S. Cobalt catalyzed chemoselective reduction of nitroarenes: hydrosilylation under thermal and photochemical reaction conditions / S. Panda, A. Nanda, R. R. Behera [et al.] // *Chemical Communications*. – 2023. – Vol. 59. – № 30. – P. 4527-4530.
90. Xiong, W.-J. Chemoselective synthesis of tertiary and secondary amines by reductive amination of aldehydes / W.-J. Xiong, L. Li, J.-T. Li [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2023. – Vol. 127. – P. 154684.
91. Zhou, T. Method for synthesizing tetracaine through reductive amination / T. Zhou, W. Xiong, Y. Tang. CN116924925A, 2023.
92. Абдуллаев, М. Г. Новый метод получения дикаина из этилового эфира п-нитробензойной кислоты / М. Г. Абдуллаев // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2002. – Т. 36. – № 1. – С. 28-31.
93. Kandhwal, K. Establishing bioequivalence of racemic venlafaxine formulations using stereoselective assay method: Is it necessary? / K. Kandhwal, S. Dey, S. Nazarudheen [et al.] // *Chirality*. – 2011. – Vol. 23. – № 10. – P. 948-954.
94. Zhang, Z. Preparation method of demethylvenlafaxine succinate compound / Z. Zhang, Y. Zhao. CN109665966A, 2019.
95. He, Y. Method for industrial production of venlafaxine hydrochloride / Y. He, Y. Gao, S. Yang. CN113429303A, 2021.
96. Chin, K. F. Bisguanidinium-Catalyzed Epoxidation of Allylic and Homoallylic Amines under Phase Transfer Conditions / K. F. Chin, X. Ye, Y. Li [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 2684-2691.
97. Zhao, F. Enantioselective Synthesis of α -Aryl- β^2 -Amino-Esters by Cooperative Isothiourea and Brønsted Acid Catalysis / F. Zhao, C. Shu, C. M. Young [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2021. – Vol. 60. – № 21. – P. 11892-11900.

98. Burgos, A. In situ or one-pot hydrogenation and reductive amination process / A. Burgos, J. Tonnel, V. Dambrin. US2008125606A1, 2008.
99. Jong, P. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study / P. Jong, S. Yusuf, M. F. Rousseau [et al.] // The Lancet. – 2003. – Vol. 361. – № 9372. – P. 1843-1848.
100. Huffman, M. A. Stereoselective process for enalapril / M. A. Huffman, P. J. Reider, C. Leblond, Y. Sun. US6025500A, 2000.
101. Tang, J. Isomer impurities in bulk pharmaceutical chemicals of enalapril maleate and synthesis method of isomer impurities / J. Tang, X. Yang, G. Ma. CN110117309A, 2019.
102. Абдуллаев, М. Г. Гидрогенизационное N-алкилирование α -аланил- α -пролина этил-2-оксо-4-фенилбутаноатом на металлоорганических катализаторах / М. Г. Абдуллаев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 10. – С. 1923-1927.
103. Абдуллаев, М. Г. Новые палладийсодержащие полимерные катализаторы синтеза эналаприла / М. Г. Абдуллаев // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56. – № 10. – С. 48-51.
104. 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, R. F. Shuman, J. W. Butcher [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1988. – Vol. 53. – № 4. – P. 836-844.
105. Amsterdam, E. A. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes / E. A. Amsterdam, N. K. Wenger, R. G. Brindis [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64. – № 24. – P. e139-e228.
106. Bhatti, M. M. Pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil after intravenous and oral administration of racemic verapamil in a rat model / M. M. Bhatti, R. T. Foster // Biopharmaceutics & Drug Disposition. – 1997. – Vol. 18. – № 5. – P. 387-396.

107. Mori, Y. Stereoselective Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Verapamil and Norverapamil in Rabbits. / Y. Mori, K. Hanada, T. Mori [et al.] // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2001. – Vol. 24. – № 7. – P. 806-810.
108. Chen, L. Enantioselective Synthesis of Nitriles Containing a Quaternary Carbon Center by Michael Reactions of Silyl Ketene Imines with 1-Acrylpyrazoles / L. Chen, M. Pu, S. Li [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2021. – Vol. 143. – № 45. – P. 19091-19098.
109. Feng, X. Method for asymmetric catalytic synthesis of gamma-cyanoamide compound and chiral drug using gamma-cyanoamide compound / X. Feng, L. Chen, X. Liu. CN112876328A, 2021.
110. Rampe, D. Deuterated analogs of verapamil and nifedipine. Synthesis and biological activity / D. Rampe, P. Hake, B. Børretzen [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1993. – Vol. 28. – № 3. – P. 259-263.
111. Sacha, T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview / T. Sacha // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. e2014007.
112. Kang, J. Synthesis of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, labeled with carbon-14 / J. Kang, J. Y. Lee, J. Park, D. Chang // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 2020. – Vol. 63. – № 4. – P. 174-182.
113. Loiseleur, O. N-Phenyl-2-pyrimidine-amine Derivatives / O. Loiseleur, D. Kaufmann, S. Abel. US2015018552A1, 2015.
114. Loiseleur, O. N-Phenyl-2-Pyrimidine-Amine Derivatives / O. Loiseleur, D. Kaufmann, S. Abel. WO03066613A1, 2003.
115. Stein, S. Lapatinib in combination with capecitabine in the management of ErbB2-positive (HER2-positive) advanced breast cancer / S. Stein // Biologics: Targets & Therapy. – 2008. – P. 61.
116. Budideti, S. R. Improved Process for the Preparation of Lapatinib Base and It's Anhydrous Ditosylate Salt / S. R. Budideti, K. S. Abayee, S. K. M. Konduri. WO2020136671A1, 2020.

117. Cui, Q. Preparation method of 6-substituted furanyl-4-substituted aminoquinazoline derivative and key intermediate thereof / Q. Cui, B. Wang, X. Xu, R. Chang. CN110698417A, 2020.
118. Rampalli, S. An improved process for the preparation of lapatinib and its salts / S. Rampalli, K. U. Reddy, G. R. Planti. IN202141003020A, 2022.
119. Yu, J. An environmentally responsible synthesis of the antitumor agent lapatinib (Tykerb) / J. Yu, K. S. Iyer, B. H. Lipshutz // Green Chemistry. – 2022. – Vol. 24. – № 9. – P. 3640-3643.
120. Raheem, M. A. A Process for the Preparation of Lapatinib and Its Ditosylate Salt / M. A. Raheem, G. Weeratunga, C. Zetina-Rocha, E. G. Cammisa. WO2012083440A1, 2012.
121. Hashemian, S. M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care / S. M. Hashemian, T. Farhadi, M. Ganjparvar // Drug Design, Development and Therapy. – 2018. – Vol. 12. – P. 1759-1767.
122. Qiu, W. Amine-catalyzed site- and stereo-selective coupling of epoxy amines and carbon dioxide to construct oxazolidinones / W. Qiu, F. Jin, Y. Hao [et al.] // Organic Chemistry Frontiers. – 2022. – Vol. 9. – № 16. – P. 4294-4300.
123. Xu, G. A convenient synthesis of oxazolidinone derivatives linezolid and eperezolid from (*S*)-glyceraldehyde acetonide / G. Xu, Y. Zhou, C. Yang, Y. Xie // Heteroatom Chemistry. – 2008. – Vol. 19. – № 3. – P. 316-319.
124. Lorenzen, T. Profile of maraviroc: a CCR5 antagonist in the management of treatment-experienced HIV patients / T. Lorenzen // HIV/AIDS - Research and Palliative Care. – 2010. – P. 151.
125. Ge, L. Iron-catalysed asymmetric carboazidation of styrenes / L. Ge, H. Zhou, M.-F. Chiou [et al.] // Nature Catalysis. – 2020. – Vol. 4. – № 1. – P. 28-35.
126. Pathak, K. K. An improved process for preparation of maraviroc / K. K. Pathak, T. Y. Patil, A. Patel. IN202021025846A, 2022.
127. Wang, H.-Y. Method for Preparing Maraviroc / H.-Y. Wang, C.-Y. Kao. US2019248782A1, 2019.

128. Yamashita, Y. Development of Catalytic Enantioselective Mannich Reactions Using Esters / Y. Yamashita, S. Fushimi, T. Banik [et al.] // *Organic Letters*. – 2024. – Vol. 26. – № 8. – P. 1579-1583.
129. Zhu, Y. A novel and efficient asymmetric synthesis of anti-HIV drug maraviroc / Y. Zhu, H. Li, K. Lin [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2019. – Vol. 49. – № 13. – P. 1721-1728.
130. Stoll, E. L. A practical catalytic reductive amination of carboxylic acids / E. L. Stoll, T. Tongue, K. G. Andrews [et al.] // *Chemical Science*. – 2020. – Vol. 11. – № 35. – P. 9494-9500.
131. 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.
132. 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.
133. Ghannoum, M. *In Vitro* Antifungal Activity of Naftifine Hydrochloride against Dermatophytes / M. Ghannoum, N. Isham, A. Verma [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57. – № 9. – P. 4369-4372.
134. Wei, J. Metal–Organic Capsules with NADH Mimics as Switchable Selectivity Regulators for Photocatalytic Transfer Hydrogenation / J. Wei, L. Zhao, C. He [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2019. – Vol. 141. – № 32. – P. 12707-12716.
135. Lu, C. Direct *N*- Alkylation/Fluoroalkylation of Amines Using Carboxylic Acids via Transition-Metal-Free Catalysis / C. Lu, Z. Qiu, M. Xuan [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2020. – Vol. 362. – № 19. – P. 4151-4158.
136. 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.

137. Stuetz, A. Synthesis and structure-activity relationships of naftifine-related allylamine antimycotics / A. Stuetz, A. Georgopoulos, W. Granitzer [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1986. – Vol. 29. – № 1. – P. 112-125.
138. De Prado, E. Chemoenzymatic synthesis of Tamsulosin / E. De Prado, J. Mangas-Sánchez, V. Gotor-Fernández // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2025. – Vol. 23. – № 9. – P. 2244-2253.
139. Zhang, Z. Preparation method of tamsulosin hydrochloride / Z. Zhang, Y. Hu, Z. Li. CN111320559A, 2020.
140. Saito, Y. Continuous-Flow Synthesis of (*R*)-Tamsulosin Utilizing Sequential Heterogeneous Catalysis / Y. Saito, K. Nishizawa, B. Laroche [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2022. – Vol. 61. – № 13. – P. e202115643.
141. Gebauer, L. Stereoselective Inhibition of High- and Low-Affinity Organic Cation Transporters / L. Gebauer, O. Jensen, M. Rafehi, J. Brockmöller // *Molecular Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 20. – № 12. – P. 6289-6300.
142. Górecki, M. On the Absolute Stereochemistry of Tolterodine: A Circular Dichroism Study / M. Górecki, V. Zullo, A. Iuliano, G. Pescitelli // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 21.
143. Kumar, P. A Lewis-Acid-Catalyzed Phenolic Ether “O to C” Rearrangement: Synthesis of 4-Aryldihydrocoumarins / P. Kumar, R. A. Kunkalkar, R. A. Fernandes // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 8. – № 7. – P. 1001-1009.
144. Fernandes, R. A. Metal-free annulative hydrosulfonation of propiolate esters: synthesis of 4-sulfonates of coumarins and butenolides / R. A. Fernandes, A. J. Gangani, R. A. Kunkalkar // *New Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 44. – № 10. – P. 3970-3984.
145. Yao, J. Catalytic asymmetric synthesis of chiral phenols in ethanol with recyclable rhodium catalyst / J. Yao, N. Liu, L. Yin [et al.] // *Green Chemistry*. – 2019. – Vol. 21. – № 18. – P. 4946-4950.
146. Dou, X. Synthesis method of tolterodine and enantiomers thereof / X. Dou, J. Yao, W. Zhu, J. Xing. CN110229072A, 2019.

147. Wang, L. Chiral Fe(II) complex catalyzed enantioselective [1,3] O-to-C rearrangement of alkyl vinyl ethers and synthesis of chromanols and beyond / L. Wang, P. Zhou, Q. Lin [et al.] // Chemical Science. – 2020. – Vol. 11. – № 37. – P. 10101-10106.
148. Tian, D. Asymmetric Hydroesterification of Diarylmethyl Carbinols / D. Tian, R. Xu, J. Zhu [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2021. – Vol. 60. – № 12. – P. 6305-6309.
149. Sidro, M. Highly Enantioselective Synthesis of 3,3-Diarylpropyl Amines and 4-Aryl Tetrahydroquinolines via Ir-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation / M. Sidro, C. García-Mateos, P. Rojo [et al.] // Organic Letters. – 2024. – Vol. 26. – № 50. – P. 10903-10909.
150. Botteghi, C. A New Efficient Route to *Tolterodine* / C. Botteghi, T. Corrias, M. Marchetti [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2002. – Vol. 6. – № 4. – P. 379-383.
151. Gutierrez, O. Practical, Asymmetric Route to Sitagliptin and Derivatives: Development and Origin of Diastereoselectivity / O. Gutierrez, D. Metil, N. Dwivedi [et al.] // Organic Letters. – 2015. – Vol. 17. – № 7. – P. 1742-1745.
152. Janagani, S. An Improved Process for the Preparation of Sitagliptin and Its Intermediates / S. Janagani, V. K. Thaduri, V. R. Bandi, R. Vamaraju. WO2020089828A1, 2020.
153. Bhalerao, R. A. Novel Intermediates and Its Use in Manufacturing of Sitagliptin / R. A. Bhalerao, S. R. Tapkir, M. R. Warpe. WO2023175492A1, 2023.
154. Yan, D. Preparation method of medication sitagliptin for treating diabetes / D. Yan, H. Tan, X. Zuo. CN109761988A, 2019.
155. Wu, S. Process and Intermediates for the Preparation of N-Acylated-4-Aryl Beta-Amino Acid Derivatives / S. Wu, B. Yu, Y. Wang. WO2010078440A1, 2010.
156. Abdur-Rashid, K. Processes for the preparation of chiral beta amino acid derivatives using asymmetric hydrogenation catalysts / K. Abdur-Rashid, R. Guo, X. Chen, S. E. Horne. WO2014113869A1, 2014.

157. Jensen, A. Allosteric Modulation of the Calcium-Sensing Receptor / A. Jensen, H. Brauner-Osborne // *Current Neuropharmacology*. – 2007. – Vol. 5. – № 3. – P. 180-186.
158. Chang, M. Direct synthesis method for chiral secondary amine compounds / M. Chang, H. Guo, Z. Wu. CN110862324A, 2020.
159. Wu, Z. Iridium-catalyzed direct asymmetric reductive amination utilizing primary alkyl amines as the N-sources / Z. Wu, W. Wang, H. Guo [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 3344.
160. Rathod, V. D. Improved Process for the Synthesis of 3-(3-Trifluoromethylphenyl)propanal for More Sustainable Production of Cinacalcet HCl / V. D. Rathod, S. Paganelli, M. Kočevr [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – № 16. – P. 6042.
161. Yang, J. One-pot transfer hydrogenation and reductive amination of polyenals / J. Yang, M. Tian, J. Chang, B. Liu // *Chemical Communications*. – 2024. – Vol. 60. – № 84. – P. 12241-12244.
162. Yin, C. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of *N*-phosphinoylimine / C. Yin, Y. Pan, L. Zheng [et al.] // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – Vol. 8. – № 6. – P. 1223-1226.
163. Yin, C. Asymmetric reduction method of nitrogen-phosphonyl protected imine / C. Yin, X. Zhang. CN112142784A, 2020.
164. Luo, Z. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ as a metal-free catalyst for direct reductive amination of aldehydes with amines using formic acid as a reductant / Z. Luo, Y. Pan, Z. Yao [et al.] // *Green Chemistry*. – 2021. – Vol. 23. – № 14. – P. 5205-5211.
165. Luo, Z. Metal-Free Reductive Amination of Ketones with Amines Using Formic Acid as the Reductant under $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ Catalysis / Z. Luo, S. Wan, Y. Pan [et al.] // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. e202100707.
166. Ouyang, L. Iridium-catalyzed reductive amination of carboxylic acids / L. Ouyang, R. Miao, Z. Yang, R. Luo // *Journal of Catalysis*. – 2023. – Vol. 418. – P. 283-289.

167. Thakore, R. R. Chemoselective Reductive Aminations in Aqueous Nanoreactors Using Parts per Million Level Pd/C Catalysis / R. R. Thakore, B. S. Takale, G. Casotti [et al.] // *Organic Letters*. – 2020. – Vol. 22. – № 16. – P. 6324-6329.

168. Airoidi, V. Efficient One-Pot Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Aquivion-Fe as a Recyclable Catalyst and Sodium Borohydride / V. Airoidi, O. Piccolo, G. Roda [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020. – № 2. – P. 162-168.

169. Vergara-Arenas, B. I. Supramolecular Protecting Groups Can Impart Prosthetic Stereoselectivity to Catalytic Systems Employing Unmodified Achiral Heterogenous Catalysts / B. I. Vergara-Arenas, J. A. Morales-Serna, A. Surman. – *Chemistry*, 2024.

170. Chen, Y. Rh-Catalyzed Highly Enantioselective Hydrogenation of Functionalized Olefins with Chiral Ferrocenylphosphine-Spiro Phosphonamidite Ligands / Y. Chen, X. Yi, Y. Cheng [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87. – № 12. – P. 7864-7874.

171. Zhong, W. Preparation method of (R)-N-acetyl-alpha-arylethylamine derivative / W. Zhong, Y. Chen, X. Yi, F. Ling. CN114524745A, 2022.

172. Xu, Q. Photosynthesis of C-1-Deuterated Aldehydes via Chlorine Radical-Mediated Selective Deuteration of the Formyl C–H Bond / Q. Xu, W. Ou, H. Hou [et al.] // *Organic Letters*. – 2024. – Vol. 26. – № 19. – P. 4098-4103.

173. Fan, Y. Metal-Free Electrochemically Reductive Deuteration of C=N Bonds with D₂ O toward Deuterated Amines / Y. Fan, W. Ou, M. Chen [et al.] // *Organic Letters*. – 2023. – Vol. 25. – № 2. – P. 432-437.

174. Zhou, L. Method for catalytically synthesizing cinacalcet by using biological enzyme / L. Zhou. CN113025666A, 2021.

175. Ferrari, M. Process for the preparation of cinacalcet hydrochloride from (R)-1-(1-naphthyl)ethylamine and 3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propenal. / M. Ferrari, M. Ghezzi, M. Bonaldi. WO2009153814, 2009.

176. Gant, T. G. Substituted Dibenzhydrylpiperazines / T. G. Gant, S. Sarshar. US2009176792A1, 2009.

177. Fatkulin, A. R. Reductive Amination Reactions Using Sodium Hypophosphite: a Guide to Substrates / A. R. Fatkulin, V. A. Korochantsev, E. S. Podyacheva [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2025. – Vol. 90. – Reductive Amination Reactions Using Sodium Hypophosphite. – № 31. – P. 11081-11090.
178. Wibble, T. The effects of meclizine on motion sickness revisited / T. Wibble, J. Engström, L. Verrecchia, T. Pansell // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2020. – Vol. 86. – № 8. – P. 1510-1518.
179. Ouyang, L. One-Pot Transfer Hydrogenation Reductive Amination of Aldehydes and Ketones by Iridium Complexes ‘on Water’ / L. Ouyang, Y. Xia, J. Liao, R. Luo // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020. – № 40. – P. 6387-6391.
180. Naquash, A. Separation and purification of syngas-derived hydrogen: A comparative evaluation of membrane- and cryogenic-assisted approaches / A. Naquash, M. A. Qyyum, Y. D. Chaniago [et al.] // *Chemosphere*. – 2023. – Vol. 313. – P. 137420.
181. Podyacheva, E. Hitchhiker’s Guide to Reductive Amination / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov [et al.] // *Synthesis*. – 2019. – Vol. 51. – № 13. – P. 2667-2677.
182. Tsygankov, A. A. Carbon monoxide as a selective reducing agent in organic chemistry / A. A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov // *Mendeleev Communications*. – 2018.
183. Yagafarov, N. Z. The synthesis of sterically hindered amines by a direct reductive amination of ketones / N. Z. Yagafarov, P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov [et al.] // *Chemical Communications*. – 2016.
184. Chusov, D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / D. Chusov, B. List // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Vol. 53. – № 20. – P. 5199-5201.
185. Afanasyev, O. I. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination / O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 2043-2046.

186. Kolesnikov, P. N. Dichotomy of Atom-Economical Hydrogen-Free Reductive Amidation vs Exhaustive Reductive Amination / P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, K. M. Muratov, D. Chusov // *Organic Letters*. – 2017.
187. Yagafarov, N. Z. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amidation without an External Hydrogen Source / N. Z. Yagafarov, K. M. Muratov, K. Biriukov [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2018.
188. Runikhina, S. A. Atom- and Step-Economical Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Esters from Aldehydes or Ketones and Carboxylic Acids / S. A. Runikhina, D. L. Usanov, A. O. Chizhov, D. Chusov // *Organic Letters*. – 2018.
189. Runikhina, S. A. Reductive α -alkylation of ketones with aldehydes at atmospheric pressure of carbon monoxide: the effect of fluoride activation in ruthenium catalysis / S. A. Runikhina, A. A. Tsygankov, O. I. Afanasyev, D. Chusov // *Mendeleev Communications*. – 2023. – Vol. 33. – № 1. – P. 17-20.
190. Runikhina, S. A. Aldehydes as Alkylating Agents for Ketones / S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, K. Biriukov [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2019. – Vol. 25. – № 71. – P. 16225-16229.
191. Kolesnikov, P. N. Atom- and Step-Economical Preparation of Reduced Knoevenagel Adducts Using CO as a Deoxygenative Agent / P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, E. A. Barablina [et al.] // *Organic Letters*. – 2014.
192. Fatkulin, A. R. Enhancing the efficiency of the ruthenium catalysts in the reductive amination without an external hydrogen source / A. R. Fatkulin, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. Chusov // *Journal of Catalysis*. – 2022. – Vol. 405. – P. 404-409.
193. Ma, X. Carbon monoxide separation: past, present and future / X. Ma, J. Albertsma, D. Gabriels [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2023. – Vol. 52. – № 11. – P. 3741-3777.
194. Wang, Q. Artificial photosynthetic processes using carbon dioxide, water and sunlight: can they power a sustainable future? / Q. Wang, C. Pornrungroj // *Chemical Science*. – 2025. – Vol. 16. – № 41. – P. 18990-19011.

195. <https://www.ispatguru.com/converter-gas-its-characteristics-and-safety-requirements/>.
196. Podyacheva, E. Syngas Instead of Hydrogen Gas as a Reducing Agent—A Strategy To Improve the Selectivity and Efficiency of Organometallic Catalysts / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, V. S. Ostrovskii, D. Chusov // *ACS Catalysis*. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. 5145-5154.
197. Smirnov, I. V. Air-Stable Arene Manganese Complexes as Catalysts for the Syngas-Assisted Direct Reductive Amination, Cyanation of Aldehyde, and CO₂ Fixation by Epoxide with High Functional Groups Tolerance / I. V. Smirnov, K. O. Biriukov, N. V. Shvydkiy [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 89. – № 14. – P. 10338-10343.
198. Smirnov, I. V. Mn-catalyzed syngas-assisted reductive Knoevenagel condensation / I. V. Smirnov, O. I. Afanasyev, K. O. Biriukov [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. 831-833.
199. Pan, H. Preparation method of furosemide / H. Pan, L. Wei, L. Lin. CN119504673A, 2025.
200. Tao, F. Furosemide preparation method / F. Tao, S. Xu, Z. Xia. CN105566260A, 2016.
201. Ge, P. Palladium-Catalyzed Amino-Sulfonylation of Aryl Iodide Derivatives via the Insertion of Sulfur Dioxide: One-Pot Synthesis of Aryl Primary Sulfonamides with Thiourea Dioxides / P. Ge, Z. Zhou, J. Tao [et al.] // *Synthesis*. – 2024. – Vol. 56. – № 15. – P. 2392-2402.
202. Luque, R. Heterogeneous Catalysis to Drive the Waste-to-Pharma Concept: From Furanics to Active Pharmaceutical Ingredients / R. Luque, Z. A. AlOthman, A. M. Balu, L. Voskressensky // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 21. – P. 6738.
203. Wang, C. A Versatile Catalyst for Reductive Amination by Transfer Hydrogenation / C. Wang, A. Pettman, J. Bacsá, J. Xiao // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – Vol. 49. – № 41. – P. 7548-7552.
204. Wu, W. Umpolung Reactivity of Imine Ester: Visible-Light Mediated Transfer Hydrogenation of α -Aryl Imino Esters by Phenylsilane and Water / W. Wu, H.

Zhao, J. Chen [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2022. – Vol. 28. – № 68. – P. e202202460.

205. Kuchuk, E. Anthracene–rhodium complexes with metal coordination at the central ring – a new class of catalysts for reductive amination / E. Kuchuk, K. Muratov, D. S. Perekalin, D. Chusov // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 83-87.

206. Afanasyev, O. I. Dichotomy of Reductive Addition of Amines to Cyclopropyl Ketones vs Pyrrolidine Synthesis / O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. Chusov // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18. – № 22. – P. 5968-5970.

207. Podyacheva, E. Syngas as a synergistic reducing agent for selective reductive amination—a mild route to bioactive amines / E. Podyacheva, A. I. Balalaeva, O. I. Afanasyev [et al.] // New Journal of Chemistry. – 2023. – Vol. 47. – № 22. – P. 10514-10518.

208. Ibáñez, S. Fluorescent Pyrene-Based Bis-azole Compounds: Synthesis and Photophysical Analysis / S. Ibáñez, A. Guerrero, M. Poyatos, E. Peris // Chemistry – A European Journal. – 2015. – Vol. 21. – № 29. – P. 10566-10575.

209. Bender, M. Photo-Cross-Linkable Polyfluorene–Triarylamine (PF–PTAA) Copolymer Based on the [2 + 2] Cycloaddition Reaction and Its Use as Hole-Transport Layer in OLEDs / M. Bender, K. M. Schelkle, N. Jürgensen [et al.] // Macromolecules. – 2016. – Vol. 49. – № 8. – P. 2957-2961.

210. Pristash, S. R. Heavy-Atom-Free Red-to-Yellow Photon Upconversion in a Thiosquaraine Composite / S. R. Pristash, K. L. Corp, E. J. Rabe, C. W. Schlenker // ACS Applied Energy Materials. – 2020. – Vol. 3. – № 1. – P. 19-28.

211. Dong, Q.-J. Novel yellow- to red-emitting fluorophores: Facile synthesis, aggregation-induced emission, two-photon absorption properties, and application in living cell imaging / Q.-J. Dong, Z.-B. Cai, L. Ding [et al.] // Dyes and Pigments. – 2021. – Vol. 185. – P. 108849.

212. Zhu, H. An EDTA promoted coordination induced disaggregation for specific Hg²⁺ detection / H. Zhu, J. Fan, H. Chen [et al.] // Dyes and Pigments. – 2015. – Vol. 113. – P. 181-188.

213. Hu, H. Design, synthesis and biological evaluation of novel aryl-acrylic derivatives as novel indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors / H. Hu, M. Li, D. Wu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 27. – № 14. – P. 3135-3144.
214. Xiao, Q. In Vitro and In Vivo Demonstration of Ultraefficient and Broad-Spectrum Antibacterial Agents for Photodynamic Antibacterial Chemotherapy / Q. Xiao, B. Mai, Y. Nie [et al.] // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2021. – Vol. 13. – № 10. – P. 11588-11596.
215. Gurrapu, S. Monocarboxylate Transporter 1 Inhibitors as Potential Anticancer Agents / S. Gurrapu, S. K. Jonnalagadda, M. A. Alam [et al.] // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – Vol. 6. – № 5. – P. 558-561.
216. Zhao, K. Recent catalytic innovations in furfural transformation / K. Zhao, B. Wen, Q. Tang [et al.] // *Green Chemistry*. – 2024. – Vol. 26. – № 19. – P. 9957-9992.
217. Tsygankov, A. A. Straightforward Access to High-Performance Organometallic Catalysts by Fluoride Activation: Proof of Principle on Asymmetric Cyanation, Asymmetric Michael Addition, CO₂ Addition to Epoxide, and Reductive Alkylation of Amines by Tetrahydrofuran / A. A. Tsygankov, D. Chusov // *ACS Catalysis*. – 2021. – Vol. 11. – № 21. – P. 13077-13084.
218. Ke, Z. Alcohol promoted *N*-methylation of anilines with CO₂/H₂ over a cobalt catalyst under mild conditions / Z. Ke, Y. Zhao, R. Li [et al.] // *Green Chemistry*. – 2021. – Vol. 23. – № 22. – P. 9147-9153.
219. Zhou, B. Cobalt-catalysed CH-alkylation of indoles with alcohols by borrowing hydrogen methodology / B. Zhou, Z. Ma, A. M. Alenad [et al.] // *Green Chemistry*. – 2022. – Vol. 24. – № 11. – P. 4566-4572.
220. Zhou, B. Development of a General and Selective Nanostructured Cobalt Catalyst for the Hydrogenation of Benzofurans, Indoles and Benzothiophenes / B. Zhou, V. G. Chandrashekhar, Z. Ma [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2023. – Vol. 62. – № 10. – P. e202215699.

221. Ma, R. Cobalt nanoparticle-catalysed *N*-alkylation of amides with alcohols / R. Ma, J. Gao, L. Zhang [et al.] // *Green Chemistry*. – 2024. – Vol. 26. – № 3. – P. 1471-1477.
222. Hood, D. M. Cationic Cobalt(II) Bisphosphine Hydroformylation Catalysis: In Situ Spectroscopic and Reaction Studies / D. M. Hood, R. A. Johnson, D. J. Vinyard [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2023. – Vol. 145. – № 36. – P. 19715-19726.
223. Yun, X.-J. Half-Sandwich Ru(II) Complexes with N,O-Chelate Ligands: Diverse Catalytic Activity for Amine Synthesis in Water / X.-J. Yun, C. Ling, W. Deng [et al.] // *Organometallics*. – 2020. – Vol. 39. – № 21. – P. 3830-3838.
224. Jose, J. Ruthenium-Catalyzed Direct Reductive Amination of Carbonyl Compounds for the Synthesis of Amines: An Overview / J. Jose, E. J. Diana, U. S. Kanchana, T. V. Mathew // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 26. – № 15. – P. e202300035.
225. Kolesnikov, P. N. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / P. N. Kolesnikov, N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov [et al.] // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 173-175.
226. Wettergren, J. Mechanistic Investigations into the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones Catalyzed by Pseudo-Dipeptide Ruthenium Complexes / J. Wettergren, E. Buitrago, P. Ryberg, H. Adolfsson // *Chemistry – A European Journal*. – 2009. – Vol. 15. – № 23. – P. 5709-5718.
227. Beletskaya, I. P. The cross-coupling reactions of organic halides with organic derivatives of tin, mercury and copper catalyzed by palladium / I. P. Beletskaya // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 1983.
228. Chen, J.-H. Effect of Lithium Chloride on Tuning the Reactivity of Pauson-Khand Reactions- Catalyzed by Palladium-Tetramethylthiourea / J.-H. Chen, A. Lei, Z. Yang [et al.] // *Synthesis*. – 2007.
229. Afanasyev, O. Rethinking Reaction Discovery: From Serendipity to Data-Driven Chemistry. Rethinking Reaction Discovery / O. Afanasyev, F. Kliuev, A. Balalaeva, D. Chusov. – 2025.

230. Iino, A. Kinetic studies of hydrodeoxygenation of 2-methyltetrahydrofuran on a Ni₂P/SiO₂ catalyst at medium pressure / A. Iino, A. Cho, A. Takagaki [et al.] // *Journal of Catalysis*. – 2014. – Vol. 311. – P. 17-27.
231. Witzke, M. E. Mechanisms and Active Sites for C–O Bond Rupture within 2-Methyltetrahydrofuran over Ni, Ni₁₂P₅, and Ni₂P Catalysts / M. E. Witzke, A. Almithn, C. L. Conrad [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2018. – Vol. 8. – № 8. – P. 7141-7157.
232. Bui, P. P. Reactions of 2-Methyltetrahydropyran on Silica-Supported Nickel Phosphide in Comparison with 2-Methyltetrahydrofuran / P. P. Bui, S. T. Oyama, A. Takagaki [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2016. – Vol. 6. – № 7. – P. 4549-4558.
233. Kamiguchi, S. Application of Solid-State Molybdenum Sulfide Clusters with an Octahedral Metal Framework to Catalysis: Ring-Opening of Tetrahydrofuran to Butyraldehyde / S. Kamiguchi, K. Takeda, R. Kajio [et al.] // *Journal of Cluster Science*. – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 559-574.
234. Ji, Y. Dehydra-decyclization of tetrahydrofurans to diene monomers over metal oxides / Y. Ji, A. Lawal, A. Nyholm [et al.] // *Catalysis Science & Technology*. – 2020. – Vol. 10. – № 17. – P. 5903-5912.
235. *Comprehensive organometallic chemistry III* / eds. D. M. P. Mingos, R. H. Crabtree. – 1st ed. – Amsterdam; Boston : Elsevier, 2007. – 13 p.
236. Prima, D. O. Transition metal ‘cocktail’-type catalysis / D. O. Prima, N. S. Kulikovskaya, A. S. Galushko [et al.] // *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. – 2021. – Vol. 31. – P. 100502.
237. Zalesskiy, S. S. Pd₂(dba)₃ as a Precursor of Soluble Metal Complexes and Nanoparticles: Determination of Palladium Active Species for Catalysis and Synthesis / S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov // *Organometallics*. – 2012. – Vol. 31. – № 6. – P. 2302-2309.
238. Walter, R. Carbonylation of alcohols, esters and ethers with carbon monoxide / R. Walter, K. N. Von, B. Heinz. US3014962A, 1961.
239. Balalaeva, A. I. Cobalt-Catalyzed Green Alkylations of Anilines with Tetrahydrofurans / A. I. Balalaeva, Z. Wu, E. Podyacheva [et al.] // *ChemSusChem*. – 2025. – Vol. 18. – № 19. – P. e202402622.

240. Runikhina, S. Reductive Aldol-type Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals / S. Runikhina, D. Eremin, D. Chusov // Chemistry – A European Journal. – 2021. – Vol. 27. – № 62. – P. 15327-15360.

241. Wei, J. Drug repurposing of propafenone to discover novel anti-tumor agents by impairing homologous recombination to delay DNA damage recovery of rare disease conjunctival melanoma / J. Wei, Y. Li, R. Li [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2023. – Vol. 250. – P. 115238.

242. Podyacheva, E. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov [et al.] // Synthesis. – 2019. – Vol. 51. – № 13. – P. 2667-2677.

243. Aavula, S. K. Palladium on carbon–bromobenzene mediated esterification and transesterification / S. K. Aavula, A. Chikkulapalli, N. Hanumanthappa [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – № 42. – P. 5690-5694.

244. Cotton, S. A. Chemistry of Precious Metals / S. A. Cotton. – Dordrecht : Springer Netherlands, 1997. – 388 p.

245. Tyrlik, S. K. Reactions of commercial ruthenium chlorides with O-donor ligands. Reactions with water: u.v.-vis. investigation of soluble products; analysis, thermogravimetry and an i.r. study of precipitated solids / S. K. Tyrlik, K. Kurzak, S. L. Randzio // Transition Metal Chemistry. – 1995. – Vol. 20. – № 4. – P. 330-337.

246. Froment, P. Surface reduction of ruthenium compounds with long exposure to an X-ray beam in photoelectron spectroscopy / P. Froment, M. J. Genet, M. Devillers // Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena. – 1999. – Vol. 104. – № 1. – P. 119-126.

247. Hill, A. F. "Simple" Carbonyls of Ruthenium: New Avenues from the Hieber Base Reaction / A. F. Hill // Angewandte Chemie International Edition. – 2000. – Vol. 39. – № 1. – P. 130-133.

248. Zalesskiy, S. S. Pd₂(dba)₃ as a Precursor of Soluble Metal Complexes and Nanoparticles: Determination of Palladium Active Species for Catalysis and Synthesis / S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov // Organometallics. – 2012. – Vol. 31. – № 6. – P. 2302-2309.

249. Fatkulin, A. R. Enhancing the efficiency of the ruthenium catalysts in the reductive amination without an external hydrogen source / A. R. Fatkulin, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. Chusov // *Journal of Catalysis*. – 2022. – Vol. 405. – P. 404-409.
250. Stepić, R. Mechanism of the Water–Gas Shift Reaction Catalyzed by Efficient Ruthenium-Based Catalysts: A Computational and Experimental Study / R. Stepić, C. R. Wick, V. Strobel [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – Vol. 58. – № 3. – P. 741-745.
251. Bauer, T. Dynamic equilibria in supported ionic liquid phase (SILP) catalysis: *in situ* IR spectroscopy identifies $[\text{Ru}(\text{CO})_x \text{Cl}_y]_n$ species in water gas shift catalysis / T. Bauer, R. Stepic, P. Wolf [et al.] // *Catalysis Science & Technology*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 344-357.
252. Podyacheva, E. Reductive alkylation of ketones with aldehydes using a simple catalyst and waste reductants / E. Podyacheva, Z. Ma, A. I. Balalaeva [et al.] // *Journal of Catalysis*. – 2026. – Vol. 454. – P. 116583.
253. Strohm, M. mMass 3: A Cross-Platform Software Environment for Precise Analysis of Mass Spectrometric Data / M. Strohm, D. Kavan, P. Novák [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2010. – Vol. 82. – № 11. – P. 4648-4651.
254. Kolesnikov, P. N. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / P. N. Kolesnikov, N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov [et al.] // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 173-175.
255. Chen, J. Functionalized Metal–Organic Framework as a Biomimetic Heterogeneous Catalyst for Transfer Hydrogenation of Imines / J. Chen, Z. Zhang, Z. Bao [et al.] // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2017. – Vol. 9. – № 11. – P. 9772-9777.
256. Gülcemal, D. A New Phenoxide Chelated Ir III N-Heterocyclic Carbene Complex and Its Application in Reductive Amination Reactions / D. Gülcemal, S. Gülcemal, C. M. Robertson, J. Xiao // *Organometallics*. – 2015. – Vol. 34. – № 17. – P. 4394-4400.
257. López, F. I. A simple method for the synthesis of 1,3-diaminopropan-2-ols derivatives and their ex vivo relaxant activity on isolated rat tracheal rings / F. I. López,

F. N. de la Cruz, J. López [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2017. – Vol. 26. – № 6. – P. 1325-1335.

258. Shang, G. Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -Aryl Imino Esters: An Efficient Enantioselective Synthesis of Aryl Glycine Derivatives / G. Shang, Q. Yang, X. Zhang // Angewandte Chemie International Edition. – 2006. – Vol. 45. – № 38. – P. 6360-6362.

259. Shirai, S. Remarkable Positive Effect of Silver Salts on Asymmetric Hydrogenation of Acyclic Imines with Cp*Ir Complexes Bearing Chiral N-Sulfonylated Diamine Ligands / S. Shirai, H. Nara, Y. Kayaki, T. Ikariya // Organometallics. – 2009. – Vol. 28. – № 3. – P. 802-809.

260. 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.

261. Aromí, G. Synthetic and Structural Studies of Cobalt–Pivalate Complexes / G. Aromí, A. S. Batsanov, P. Christian [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2003. – Vol. 9. – № 20. – P. 5142-5161.

262. Bryant, B. E. Cobalt(III) Acetylacetonate / B. E. Bryant, W. C. Fernelius, D. H. Busch [et al.] // Inorganic Syntheses / ed. Therald Moeller. – 1957. – P. 188-189.

263. Durel, V. Synergistic Effect of the TiCl₄ / p-TsOH Promoter System on the Aza-Prins Cyclization / V. Durel, C. Lalli, T. Roisnel, P. van de Weghe // The Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 81. – № 3. – P. 849-859.

264. Kluger, R. Carboxylic acid participation in amide hydrolysis. Competition between acid-catalyzed dehydration and anhydride formation / R. Kluger, J. C. Hunt // Journal of the American Chemical Society. – 1989. – Vol. 111. – № 15. – P. 5921-5925.

265. Clive, D. L. J. Synthesis of Diverse 2,3-Dihydroindoles, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and Benzo-Fused Azepines by Formal Radical Cyclization onto Aromatic Rings / D. L. J. Clive, J. Peng, S. P. Fletcher [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2008. – Vol. 73. – № 6. – P. 2330-2344.

266. Hamamoto, H. A New Solid-Phase Reaction System Utilizing a Temperature- Responsive Catalyst: Oxidative Cyclization with Hydrogen Peroxide / H. Hamamoto, Y. Suzuki, H. Takahashi, S. Ikegami // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2007. – Vol. 349. – № 17-18. – P. 2685-2689.

267. Shiramizu, M. Expanding the Scope of Biomass-Derived Chemicals through Tandem Reactions Based on Oxorhenium-Catalyzed Deoxydehydration / M. Shiramizu, F. D. Toste // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Vol. 52. – № 49. – P. 12905-12909.

268. Feng, T. One-step solvent-free aerobic oxidation of aliphatic alcohols to esters using a tandem Sc–Ru–MOF catalyst / T. Feng, S. Zhang, C. Li, T. Li // *Green Chemistry*. – 2022. – Vol. 24. – № 4. – P. 1474-1480.

269. Kyasa, S. Synthesis of Ethers via Reaction of Carbanions and Monoperoxyacetals / S. Kyasa, R. N. Meier, R. A. Pardini [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 80. – № 24. – P. 12100-12114.

270. Song, G. Light-Promoted Efficient Generation of Fe(I) to Initiate Amination / G. Song, Q. Li, J. Song [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2024. – Vol. 14. – № 7. – P. 4968-4974.

271. Okano, K. Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination / K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama // *Organic Letters*. – 2003. – Vol. 5. – № 26. – P. 4987-4990.

272. Okano, K. Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination / K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama // *Organic Letters*. – 2003. – Vol. 5. – № 26. – P. 4987-4990.

273. Weber, P. A Highly Active Ylide-Functionalized Phosphine for Palladium-Catalyzed Aminations of Aryl Chlorides / P. Weber, T. Scherpf, I. Rodstein [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – Vol. 58. – № 10. – P. 3203-3207.

274. Huang, L. A recyclable Cu-catalyzed C–N coupling reaction in water and its application to synthesis of imidazo[1,2-a]quinoxaline / L. Huang, R. Yu, X. Zhu, Y. Wan // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – № 42. – P. 8974-8977.

275. Pan, Y. B(C 6 F 5) 3 -Catalyzed Deoxygenative Reduction of Amides to Amines with Ammonia Borane / Y. Pan, Z. Luo, J. Han [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – Vol. 361. – № 10. – P. 2301-2308.

276. Guo, D. Ligand-free iron/copper cocatalyzed N-arylations of aryl halides with amines under microwave irradiation / D. Guo, H. Huang, Y. Zhou [et al.] // *Green Chemistry*. – 2010. – Vol. 12. – № 2. – P. 276-281.

277. Chen, W. Well-Designed N -Heterocyclic Carbene Ligands for Palladium-Catalyzed Denitrative C–N Coupling of Nitroarenes with Amines / W. Chen, K. Chen, W. Chen [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2019. – Vol. 9. – № 9. – P. 8110-8115.

278. Barker, T. J. Umpolung Amination: Nickel-Catalyzed Coupling Reactions of N,N-Dialkyl-N-chloroamines with Diorganozinc Reagents / T. J. Barker, E. R. Jarvo // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – Vol. 131. – № 43. – P. 15598-15599.

279. Urgaonkar, S. Application of a New Bicyclic Triaminophosphine Ligand in Pd-Catalyzed Buchwald–Hartwig Amination Reactions of Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides / S. Urgaonkar, J.-H. Xu, J. G. Verkade // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 68. – № 22. – P. 8416-8423.

280. Qin, C. FeCl 2 -Promoted Cleavage of the Unactivated C–C Bond of Alkylarenes and Polystyrene: Direct Synthesis of Arylamines / C. Qin, T. Shen, C. Tang, N. Jiao // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – Vol. 51. – № 28. – P. 6971-6975.

281. Jiang, D. CuBr/ rac -BINOL-Catalyzed N -Arylations of Aliphatic Amines at Room Temperature / D. Jiang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 72. – № 2. – P. 672-674.

282. Nogues, C. Rhodium-Catalyzed Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Hydrosilanes / C. Nogues, G. Argouarch // *ChemistrySelect*. – 2020. – Vol. 5. – № 27. – P. 8319-8327.

283. Kaishap, P. P. Ruthenium(II)-Catalyzed Synthesis of Spirobenzofuranones by a Decarbonylative Annulation Reaction / P. P. Kaishap, G. Duarah, B. Sarma [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – Vol. 57. – № 2. – P. 456-460.

284. Li, Y. Identification of 2-Benzylidene-tetralone Derivatives as Highly Potent and Reversible Firefly Luciferase Inhibitors / Y. Li, C. Jin, H. Xu [et al.] // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2022. – Vol. 13. – № 2. – P. 304-311.
285. Liu, X. Transition Metal Carbonyl Compounds / X. Liu, J. E. Ellis, E. F. Mesaros [et al.] // *Inorganic Syntheses* / ed. J. R. Shapley. – Wiley, 2004. – Vol. 34. – P. 96-132.
286. Runikhina, S. A. Aldehydes as Alkylating Agents for Ketones / S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, K. Biriukov [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2019. – Vol. 25. – № 71. – P. 16225-16229.
287. Ogulu, D. Phosphine Ligand-Free Bimetallic Ni(0)Pd(0) Nanoparticles as a Catalyst for Facile, General, Sustainable, and Highly Selective 1,4-Reductions in Aqueous Micelles / D. Ogulu, P. P. Bora, M. Bihani [et al.] // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 6754-6761.
288. Teng, Y. Rasta Resin–PPh₃–NBnPr₂ and its Use in One-Pot Wittig Reaction Cascades / Y. Teng, J. Lu, P. H. Toy // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2012. – Vol. 7. – № 2. – P. 351-359.
289. Yang, J. Cobalt-Catalyzed Intermolecular Hydroacylation of Olefins through Chelation-Assisted Imido C–H Activation / J. Yang, Y. W. Seto, N. Yoshikai // *ACS Catalysis*. – 2015. – Vol. 5. – № 5. – P. 3054-3057.
290. Jafarpour, F. Cascade cyclization versus chemoselective reduction: a solvent-controlled product divergence / F. Jafarpour, S. Rajai-Daryasarei, M. H. Gohari // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2020. – Vol. 7. – № 21. – P. 3374-3381.
291. Hu, X. Design and Synthesis of Zirconium-Containing Coordination Polymer Based on Unsymmetric Indolyl Dicarboxylic Acid and Catalytic Application on Borrowing Hydrogen Reaction / X. Hu, H. Zhu, X. Sang, D. Wang // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – Vol. 360. – № 22. – P. 4293-4300.
292. Li, F. α -Alkylation of Ketones with Primary Alcohols Catalyzed by a Cp*Ir Complex Bearing a Functional Bipyridonate Ligand / F. Li, J. Ma, N. Wang // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 79. – № 21. – P. 10447-10455.

293. Colas, K. *i*-Pr₂NMgCl·LiCl Enables the Synthesis of Ketones by Direct Addition of Grignard Reagents to Carboxylate Anions / K. Colas, A. C. V. D. dos Santos, A. Mendoza // *Organic Letters*. – 2019. – Vol. 21. – № 19. – P. 7908-7913.
294. Cao, X.-N. NNN Pincer Ru(II)-Complex-Catalyzed α -Alkylation of Ketones with Alcohols / X.-N. Cao, X.-M. Wan, F.-L. Yang [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – № 7. – P. 3657-3668.
295. Kuwahara, T. RuHCl(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed α -Alkylation of Ketones with Primary Alcohols / T. Kuwahara, T. Fukuyama, I. Ryu // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – № 18. – P. 4703-4705.
296. Jiang, Q. Rhodium(I)-Catalyzed Arylation of β -Chloro Ketones and Related Derivatives through Domino Dehydrochlorination/ Conjugate Addition / Q. Jiang, T. Guo, Q. Wang [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – Vol. 355. – № 9. – P. 1874-1880.
297. Kwon, M. S. Recyclable Palladium Catalyst for Highly Selective α Alkylation of Ketones with Alcohols / M. S. Kwon, N. Kim, S. H. Seo [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – Vol. 44. – № 42. – P. 6913-6915.
298. Mohan, T. V. R. Pyridinic-nitrogen on ordered mesoporous carbon: A versatile NAD(P)H mimic for borrowing-hydrogen reactions / T. V. R. Mohan, M. Nallagangula, K. Kala [et al.] // *Journal of Catalysis*. – 2023. – Vol. 419. – P. 80-98.
299. Babu, S. A. In(III)-Mediated Chemoselective Dehydrogenative Interaction of ClMe₂SiH with Carboxylic Acids: Direct Chemo- and Regioselective Friedel–Crafts Acylation of Aromatic Ethers / S. A. Babu, M. Yasuda, A. Baba // *Organic Letters*. – 2007. – Vol. 9. – № 3. – P. 405-408.
300. Seck, C. Alkylation of Ketones Catalyzed by Bifunctional Iron Complexes: From Mechanistic Understanding to Application / C. Seck, M. D. Mbaye, S. Coufourier [et al.] // *ChemCatChem*. – 2017. – Vol. 9. – № 23. – P. 4410-4416.
301. Zhang, G. Cobalt-Catalyzed α -Alkylation of Ketones with Primary Alcohols / G. Zhang, J. Wu, H. Zeng [et al.] // *Organic Letters*. – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 1080-1083.

302. Wang, K. Photoinduced Fe-catalyzed bromination and iodination of unstrained cyclic alcohols / K. Wang, R. Zeng // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2022. – Vol. 9. – № 14. – P. 3692-3696.

303. Tinnis, F. Chemoselective Reduction of Tertiary Amides under Thermal Control: Formation of either Aldehydes or Amines / F. Tinnis, A. Volkov, T. Slagbrand, H. Adolfsson // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – Vol. 55. – № 14. – P. 4562-4566.

8. Список публикаций автора по теме работы

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Syngas as a synergistic reducing agent for selective reductive amination – a mild route to bioactive amines / E. Podyacheva, **A. I. Balalaeva**, O. I. Afanasyev, S. A. Runikhina, O. Chusova, A. S. Kozlov, S. Liao, D. Chusov // *New Journal of Chemistry*. – 2023. – Vol. 47. – № 22. – P. 10514-10518.

2. Cobalt-Catalyzed Green Alkylations of Anilines with Tetrahydrofurans / **A. I. Balalaeva**, Z. Wu, E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, R. V. Jagadeesh, M. Beller, D. Chusov // *ChemSusChem*. – 2025. – Vol. 18. – № 19. – P. e202402622.

3. Reductive alkylation of ketones with aldehydes using a simple catalyst and waste reductants / E. Podyacheva, Z. Ma, **A. I. Balalaeva**, O. I. Afanasyev, R. V. Jagadeesh, M. Beller, D. Chusov // *Journal of Catalysis*. – 2026. – Vol. 454. – P. 116583.

Тезисы докладов на конференциях:

1. **Balalaeva A. I.**, Podyacheva E., Afanasyev O. I., Chusov D. Are simple metal salts and harsh reaction conditions always nonselective in catalytic organic synthesis? // The international conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers», 18-22 November 2024, Moscow, Russia, Book of abstracts, p. 111.

2. **Балалаева А. И.**, Подъячева Е. С., Афанасьев О. И., Чусов Д. А. Всегда ли простые соли металлов и жесткие условия реакции неселективны в каталитическом органическом синтезе? // IX Всероссийская молодежная конференция с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», 23-27 марта 2026 года, Санкт-Петербург, Россия, Сборник тезисов, с. 36.