

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

На правах рукописи

ПОДЪЯЧЕВА
Евгения Сергеевна

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕАКЦИЯМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО
ПРИСОЕДИНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

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

Москва – 2021

Оглавление

1. Список сокращений.....	6
2. Введение.....	7
3. Обзор литературы.....	11
3.1. Введение	11
3.2. Процесс переноса водорода в реакции между бензиловым спиртом и анилином с образованием связи C–N	14
3.2.1. Процесс переноса водорода в реакции между бензиловым спиртом и анилином без катализаторов на основе переходных металлов	14
3.2.2. Процесс переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемый соединениями переходных металлов	20
3.2.2.2. Гомогенные катализаторы	20
3.2.2.2.1. Гомогенные катализаторы с $TON > 500$	21
3.2.2.2.2. Гомогенные катализаторы с $100 < TON < 500$	27
3.2.2.2.3. Гомогенные катализаторы с $TON < 100$	35
3.2.2.3. Гетерогенные катализаторы	55
3.2.2.3.1. Гетерогенные катализаторы с $TON > 500$	55
3.2.2.3.2. Гетерогенные катализаторы с $100 < TON < 500$	60
3.2.2.3.3. Гетерогенные катализаторы с $TON < 100$	66
3.2.2.4. Анализ влияния отдельных параметров на эффективность процесса алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода, катализируемого соединениями переходных металлов	71
3.2.2.4.1. Анализ температурного режима каталитической реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом в присутствии различных оснований	71
3.2.2.4.2. Анализ частоты использования условий «основание-температура» для катализаторов на основе отдельных переходных металлов.....	74
3.2.2.4.3. Наиболее эффективные катализаторы реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода	78
3.3. Процесс переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих нуклеофилов со спиртами с образованием связи C–N	81
3.3.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами с образованием связи C–N	84
3.3.1.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов	84
3.3.1.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов	86

3.3.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии гетероароматических аминов со спиртами с образованием связи C–N.....	94
3.3.2.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии гетероароматических аминов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов	94
3.3.2.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии гетероароматических аминов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов.....	97
3.3.3. Процесс переноса водорода при взаимодействии ароматических аминов со спиртами с образованием связи C–N	110
3.3.3.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии ароматических аминов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов	110
3.3.3.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии ароматических аминов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов	115
3.3.4. Процесс переноса водорода при взаимодействии алифатических аминов со спиртами с образованием связи C–N	142
3.3.4.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии алифатических аминов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов	142
3.3.4.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии алифатических аминов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов	143
3.4. Механизмы процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода с образованием связи C–N	160
3.4.1. Механизмы процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода без катализаторов на основе переходных металлов	160
3.4.2. Механизмы процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода, катализируемого соединениями переходных металлов	166
3.5. Выводы из литературного обзора	174
4. Постановка задачи	175
5. Обсуждение результатов	176
5.1. Восстановительное аминирование карбонильных соединений с использованием H ₂ -Pd/C, NaBH ₄ , NaBH(OAc) ₃ , NaBH ₃ CN и их сравнение с CO-Rh ₂ (OAc) ₄ по эффективности и селективности	176
5.2. Восстановительное аминирование, катализируемое флуоренильными комплексами металлов 9 группы с использованием монооксида углерода в качестве восстановительного агента	193
5.3. Восстановительное присоединение, катализируемое соединениями родия с использованием синтез-газа в качестве восстановительного агента.....	196
5.4. Окислительно-восстановительная конденсация <i>o</i> -нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях. Полный синтез алкалоидов семейства Вазицинона	208
6. Экспериментальная часть	218
6.1. Оборудование.....	218
6.2. Материалы и реагенты	219

6.3. Восстановительное аминирование карбонильных соединений с использованием H_2 -Pd/C, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ и их сравнение с $CO-Rh_2(OAc)_4$ по эффективности и селективности	220
6.4. Восстановительное аминирование, катализируемое флуоренильными комплексами металлов 9 группы с использованием монооксида углерода в качестве восстановительного агента	256
6.5. Восстановительное присоединение, катализируемое соединениями родия с использованием синтез газа в качестве восстановительного агента	260
6.6. Окислительно-восстановительная конденсация <i>o</i> -нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях. Полный синтез алкалоидов семейства Вазицинона	281
6.6.1. Синтез производных анилина	283
6.6.2. Синтез хиназолинов и их восстановление	294
6.6.3. Синтез хиназолинонов	298
6.6.4. Синтез Вазицинона и его изомеров	306
6.6.5. Синтез Луотонина А, Рутакарпина и Изаиндигатона	311
7. Заключение	315
8. Список литературы	316
9. Список научных публикаций	336

Автор выражает благодарность своему научному руководителю с.н.с., д.х.н. Чусову Денису Александровичу, и всему коллективу Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН, в частности к.х.н. Рунихиной Софии Александровне и к.х.н. Кучук Екатерине Александровне за интересные обсуждения результатов работы и советы по ее выполнению, инж.-иссл. Фаткулину А.Р., инж.-иссл. Козлову А.С., инж.-иссл. Островскому В.С., м.н.с. Бирюкову К.О. и всем студентам Группы эффективного катализа за консультации, помощь и создание дружной, рабочей атмосферы. Отдельно автор благодарит к.х.н., н.с. Афанасьева Олега Ильича, м.н.с. Цыганкова Алексея Анатольевича, ст. лаб. Макарову Марию Валерьевну и студента ВХК РАН Руденко Александра Юрьевича за активную помощь в выполнении работы. Автор выражает огромную благодарность сотрудникам лаборатории π -комплексов переходных металлов д.х.н. Логинову Дмитрию Александровичу и Харитонову Владимиру Борисовичу за предоставление новых катализаторов и, отдельно, д.х.н., в.н.с. Перекалина Дмитрию Сергеевичу за ценные советы в работе, консультации по металлоорганической химии. Отдельно автор благодарит сотрудников Лаборатории ядерного магнитного резонанса м.н.с. Денисова Глеба Леонидовича, к.х.н., н.с. Стрелкову Татьяну Васильевну, д.х.н., в.н.с. Новикова Валентина Владимировича, к.х.н., н.с. Павлова Александра Александровича, к.х.н., с.н.с. Годовикова Ивана Александровича и Годовикову Марию Игоревну за регистрацию ЯМР спектров. За регистрацию масс-спектров высокого разрешения автор благодарит к.х.н. Сольева Павла Николаевича из ИМБ РАН. Также автор благодарит всех сотрудников автоклавной ИНЭОС РАН, в частности, Колесова Валерия Сергеевича, Старостина Павла Сергеевича, Шишкина Михаила Михайловича, Завьялова Романа Юрьевича за помощь в создании, поиске и поддержании в рабочем состоянии оборудования для работы с высоким давлением.

1. Список сокращений

TON – Число оборотов катализатора (turnover number)
DABCO - 1,4-Диазобисцикло[2.2.2]октан
Cbz – бензилоксикарбонил
dppe – дифенилфосфиноэтан
dppf – бис-1,1'-дифенилфосфиноферроцен
DPEphos – бис-(2-дифенилфосфинофенил) эфир
BINAP – 2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
COD / cod – циклоокта-1,5-диен
ТАРС - 1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорид
1,2,4-TMB – 1,2,4 - триметилбензол
Cr*H – 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиен
Cr* – 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил
Tf – трифлат CF₃SO₂-
Bn – Бензил
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформамид
TFE – 2,2,2-трифторэтанол
AcOH – уксусная кислота
Экв. – эквивалент
ее – энантиомерный избыток
MS – молекулярные сита
ЭРМ – эффективность реакционной массы
Кат./ cat. – катализатор
ТГФ/THF – тетрагидрофуран
CPME – циклопентилметилловый эфир
MeOH – метанол
EtOH – этанол
CH₃CN / MeCN – ацетонитрил
CH₂Cl₂ – дихлорметан
HRMS - масс-спектрометрия высокого разрешения
EI-MS – масс спектр с ионизацией электронным ударом
EI – Электронный удар
HAA – hydrogen atom abstraction
PPA – полифосфорная кислота

2. Введение

Актуальность темы. Современные концепции в химии направлены на разработку атом-экономичных и экологически безопасных процессов с использованием в качестве исходных соединений простых и доступных реагентов [1]. Важное значение среди множества органических реакций, имеют окислительно-восстановительные процессы. Водород широко используется в промышленности, тогда как комплексные гидриды металлов чаще применяются в лабораторной практике. Производство водорода требует больших затрат энергии, а хранение этого легко воспламеняющегося и взрывоопасного газа - тщательных мер предосторожности. Неустойчивость гидридных восстановителей к влаге и кислороду воздуха накладывает ограничения на условия проведения восстановительных реакций. Кроме того, как использование водорода, так и гидридных восстановителей может приводить к протеканию нежелательных процессов восстановления функциональных групп. Таким образом, актуальной задачей является поиск более селективных, в то же время дешевых и доступных восстановительных агентов.

Разработанный ранее подход к восстановительному присоединению с использованием СО в качестве восстановителя представляет собой селективный и атом-экономичный процесс. Монооксид углерода выполняет роль деоксигенирующего агента при присоединении водородсодержащих нуклеофилов к карбонильным соединениям (Схема 1).

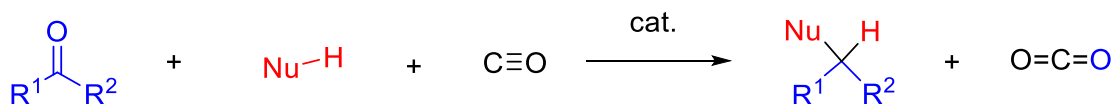


Схема 1. Восстановительное присоединение с использованием монооксида углерода

На примере восстановительного аминирования было показано, что эффективными катализаторами процессов такого типа являются соединения родия, рутения, иридия и осмия (Схема 2) [2], [3], [4], [5], [6].

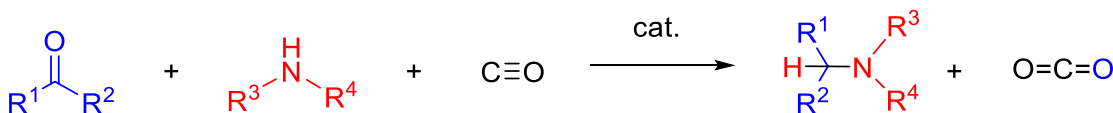


Схема 2. Каталитическое восстановительное аминирование с использованием СО

Целевые процессы протекают селективно, а монооксид углерода является доступным восстановителем, поскольку он входит в состав таких промышленных газовых смесей, как конвертерный газ - крупнотоннажный отход сталелитейной промышленности, а также синтез-газ - продукт паровой конверсии метана.

Актуальность работы определяется необходимостью решения ряда проблем, которые возникают при использовании СО в восстановительных процессах как в лабораторной практике, так и в промышленности:

- 1) До настоящего момента не было проведено надежного экспериментального сравнения ряда классических восстановительных агентов с монооксидом углерода в реакции восстановительного аминирования для получения одного и того же набора целевых соединений, которое могло бы служить достоверной оценкой достоинств и недостатков каждого из восстановителей;
- 2) Большинство разработанных восстановительных процессов проводятся в экологически небезопасных органических растворителях;
- 3) Необходимость выделения CO из промышленных газовых смесей для использования в промышленном химическом синтезе требует дополнительных затрат энергии;
- 4) Малая доступность специального оборудования для работы под давлением в лабораторной практике.

Цель работы: Актуальными целями для данного исследования являются:

- 1) Проведение экспериментального сравнения монооксида углерода с наиболее широко применяемыми восстановительными агентами в реакции восстановительного аминирования (H_2 , $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$) и оценка параметра Эффективности Реакционной Массы в реакциях с использованием каждого восстановителя;
- 2) Поиск условий для проведения каталитического восстановительного аминирования с участием CO в воде;
- 3) Изучение восстановительного потенциала синтез-газа в реакциях восстановительного аминирования и C–C сочетания-декарбоксилрования;
- 4) Расширение применения $Fe(CO)_5$ в качестве синтетического эквивалента CO, и проведение синтеза природных соединений семейства Вазидина методом окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробензальдегидов с аминами.

Научная новизна работы. Впервые было проведено надежное сравнение широко применяемых восстановительных агентов с системой $CO-Rh_2(OAc)_4$ в реакции восстановительного аминирования. Впервые была исследована каталитическая активность флуоренильных комплексов металлов 9 группы в реакции восстановительного аминирования с участием CO. Синтез-газ впервые был использован в качестве восстановительного агента в процессах восстановительного присоединения. Впервые был проведен синтез природных соединений семейства Вазидина с использованием $Fe(CO)_5$.

Теоретическая значимость заключается в том, что данная работа вносит фундаментальный вклад в исследование реакционной способности восстановительных систем.

Практическая значимость заключается в том, что релевантное экспериментальное сравнение восстановительной системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ с NaBH_4 , NaCH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ в реакции восстановительного аминирования позволяет быстро и эффективно выбрать подходящий восстановительный агент для синтеза необходимых продуктов.

Флуоренильные комплексы металлов 9 группы эффективно катализируют реакцию восстановительного аминирования с участием CO в более экологически безопасном растворителе (воде).

Использование промышленно доступного синтез-газа в качестве восстановительного агента позволяет избежать затрат энергии на его разделение на CO и H_2 , без потери эффективности и селективности целевых процессов.

Окислительно-восстановительная конденсация 2-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях с участием $\text{Fe}(\text{CO})_5$ позволяет синтезировать из дешевых и коммерчески доступных реагентов ряд природных соединений семейства Вазицинона.

Методология исследования заключалась в оптимизации условий целевых реакций восстановительного присоединения на модельных субстратах путем варьирования растворителя, температуры, давления и загрузки катализатора. На следующем этапе проводили исследование субстратной специфичности каждого процесса. Для проведения исследований использовались следующие **методы**: газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием для анализа состава реакционных смесей, препаративная жидкостная хроматография для очистки продуктов реакции, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрия высокого разрешения для подтверждения структуры полученных соединений.

На защиту выносятся:

- Экспериментальное сравнение широко применяемых восстановительных агентов с восстановительной системой $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ в реакции восстановительного аминирования. Расчет эффективности реакционной массы (ЭРМ) для каждого восстановителя;
- Исследование каталитической активности флуоренильных комплексов металлов 9 группы в реакции восстановительного аминирования с участием CO в воде;
- Изучение восстановительного потенциала синтез-газа в реакциях восстановительного аминирования и C-C сочетания-декарбоксилирования;
- Синтез природных соединений семейства Вазицинона окислительно-восстановительной конденсацией 2-нитробензальдегидов с аминами с участием $\text{Fe}(\text{CO})_5$.

Достоверность результатов исследования обеспечивалось тщательной экспериментальной и синтетической работой с контролем условий, использованием приборов и измерительных средств необходимой точности и воспроизведением (повторением) всех экспериментов.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач и разработки методов синтеза до выполнения синтетической работы, анализа и публикации результатов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на конференции «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, 2019), Международном симпозиуме по синтезу и катализу IsySyCat (Эвора, 2019), XXVIII Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления развития науки и технологий» (Тула, 2020).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 6 публикациях, а именно: 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 3 – в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 336 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемой литературы и списка научных публикаций (301 наименование), содержит 42 рисунка, 136 схем и 32 таблицы.

3. Обзор литературы

Большое количество обзоров и книг посвящено получению аминов методом восстановительного аминирования [7],[8],[9]. Подробно исследованы закономерности данного процесса, возможные побочные процессы, толерантность чувствительных функциональных групп к различным условиям и механистические аспекты. Синтетические возможности монооксида углерода также уже были рассмотрены ранее в ряде обзоров [10],[11],[12]. Другим современным и быстро развивающимся методом синтеза аминов является алкилирование исходных аминов спиртами с переносом водорода. Данному подходу также посвящено много статей и обзоров [13],[14],[15],[16] однако к настоящему моменту не было проведено комплексного анализа условий и закономерностей процесса алкилирования аминов спиртами. Данный литературный обзор посвящен анализу необходимых и достаточных условий (катализатор, основание, температура, атмосфера, природа субстратов) для достижения высокой эффективности в реакции алкилирования аминов спиртами с переносом водорода, чтобы понять насколько данный метод может конкурировать с восстановительным аминированием.

3.1. Введение

В настоящее время создано огромное количество эффективных и селективных подходов к созданию связей C–N и C–C. Одними из наиболее широко используемых процессов являются восстановительное алкилирование карбонильными соединениями (Схема 3), и перенос водорода в процессе образования C–N и C–C связей (Hydrogen Borrowing strategy) (Схема 4).



Схема 3. Процесс восстановительного присоединения нуклеофилов к карбонильным соединениям

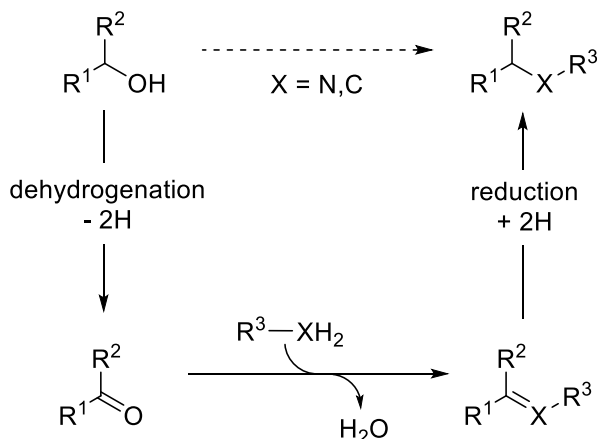


Схема 4. Общая схема реакции переноса водорода в процессе образования связей C–N и C–C

Цель данного литературного обзора – рассмотреть применение реакции переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений со спиртами с образованием связи C–N, в англоязычной литературе Borrowing Hydrogen (BH) или Hydrogen Auto-transfer. Общепринятая схема рассматриваемого процесса (Схема 4) включает следующие стадии:

- 1) Дегидрирование исходного спирта с образованием карбонильного соединения путем отщепления двух атомов водорода;
- 2) Конденсация соответствующего карбонильного соединения с азотсодержащим соединением с образованием связи C=N;
- 3) Восстановление C=N связи с использованием атомов водорода, полученных на первой стадии.

Данный процесс, как правило, предполагает использование катализатора, но может быть проведен и без него в присутствии основания как в аэробных условиях, так и в инертной атмосфере.

К настоящему моменту более 200 работ посвящено применению этой реакции для создания только связи C–N. Среди преимуществ реакции переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений со спиртами можно отметить, во-первых, высокую атомную эффективность процесса, который происходит без внешнего источника водорода, во-вторых, высокую экологичность, единственным побочным продуктом является вода.

Процесс переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений и спиртов может проводиться при комнатной температуре, при нагревании или под действием микроволнового излучения и при наличии одной из трех возможных комбинаций условий:

- 1) В присутствии катализатора и основания;
- 2) В присутствии катализатора без основания;
- 3) В присутствии основания без катализатора.

Задачей данного обзора является систематизация большого количества экспериментальных условий, выявление необходимых и достаточных компонентов и температурных режимов для разных типов субстратов. Эту объемную задачу было решено разделить на 2 этапа:

- 1) Анализ условий на примере отдельно выбранной и наиболее часто встречающейся модельной реакции бензилового спирта с анилином;

- 2) Анализ влияния природы азотсодержащих соединений на температурный режим реакции, необходимость использования катализатора и основания.

Раздел, посвященный анализу реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода, включает две части. В первой части описываются процессы, протекающие без катализаторов на основе переходных металлов. Вторая часть посвящена каталитическому алкилированию анилина бензиловым спиртом в присутствии соединений благородных и 3d-металлов. Многообразие катализаторов разделено на три группы в соответствии с величиной значения TON (turnover number): $TON > 500$, $100 < TON < 500$, $TON < 100$. После описания каталитического процесса переноса водорода при взаимодействии анилина с бензиловым спиртом проведен анализ температурных условий, и наиболее часто используемых оснований с катализаторами на основе отдельных металлов, а также отдельно собраны наиболее активные катализаторы и приведены условия проведения целевого процесса с их участием.

Раздел, посвященный влиянию природы азотсодержащих соединений на условия целевого процесса переноса водорода, включает четыре части, в каждой из которых рассмотрены процессы взаимодействия представителей определенных классов азотсодержащих соединений (1) сульфонамидов/сульфинамидов/амидов, (2) гетероароматических, (3) ароматических и (4) алифатических аминов со спиртами с переносом водорода в некаталитических и каталитических условиях. После описания каталитических процессов с участием азотсодержащих соединений различной природы проведен анализ температурных условий, требуемых для алкилирования каждой группы азотсодержащих соединений и оснований, используемых в сочетании с катализаторами на основе определенных металлов.

Последний раздел посвящен рассмотрению механизмов некаталитического и каталитического процессов переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений со спиртами.

3.2. Процесс переноса водорода в реакции между бензиловым спиртом и анилином с образованием связи C–N

3.2.1. Процесс переноса водорода в реакции между бензиловым спиртом и анилином без катализаторов на основе переходных металлов

Реакция бензилового спирта с анилином может быть проведена без катализатора в присутствии 20 мольн% CsOH*H₂O при температуре 120°C за 24 часа с выходом 79%. В данном процессе была использована атмосфера аргона с небольшой (2 мольн%) добавкой кислорода. Повышение температуры до 140°C позволило повысить выход N-бензиланилина до 96%. Влияние атмосферы для проведения алкилирования аминов было исследовано в этой работе [17] для CsOH*H₂O и KOH (Схема 5). Проведение реакции в аргоне показало высокую эффективность (87%) для CsOH*H₂O и умеренную – для KOH (66%). Воздушная атмосфера резко снижала эффективность до 11% и 8% для CsOH*H₂O и KOH соответственно. Проведение реакции в чистом кислороде с KOH полностью обращает селективность в сторону образования основания Шиффа. Добавка небольшого количества O₂ (2 мольн%) увеличивает выход целевого продукта на 8-9% как для CsOH*H₂O (Рисунок 1), так и для KOH (Рисунок 2).

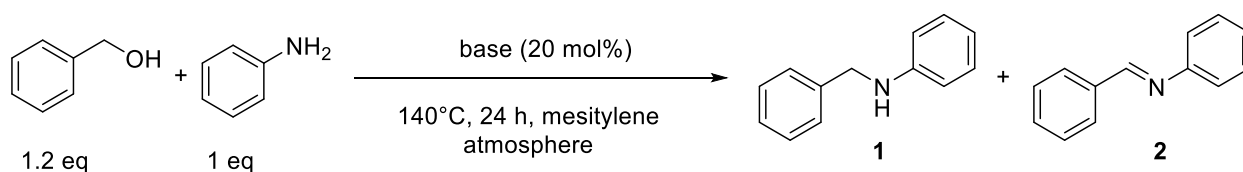


Схема 5. Исследование влияния атмосферы в реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом

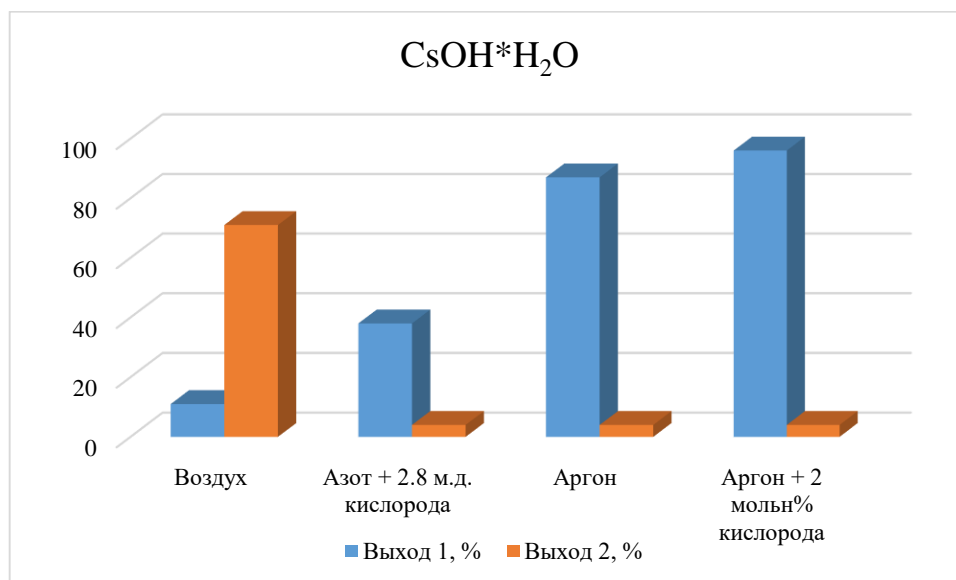


Рисунок 1. Влияние атмосферы на проведение реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом в присутствии CsOH*H₂O

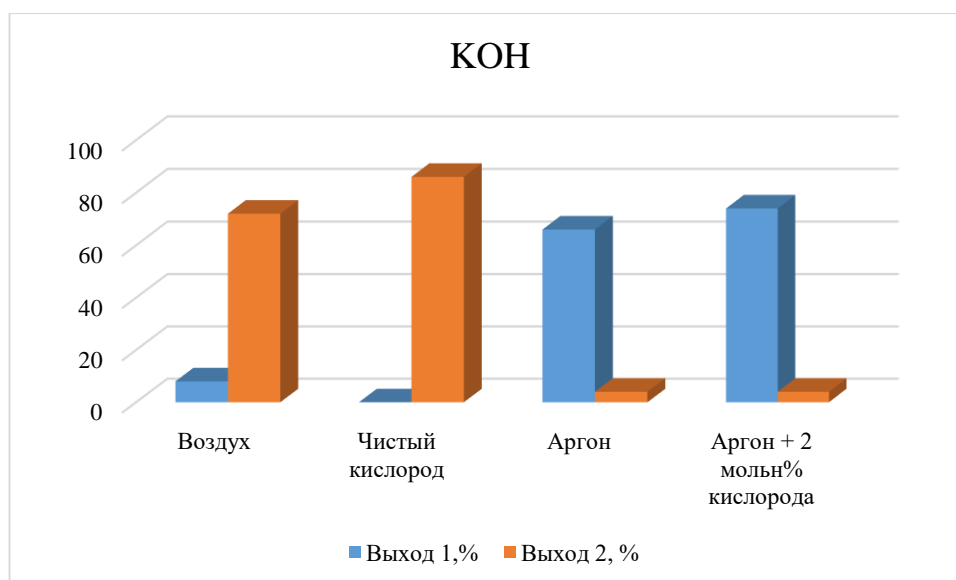


Рисунок 2. Влияние атмосферы на проведение реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом в присутствии КОН

Другие основания LiOH, NaOH, *t*-BuOK, MeONa показали более низкую эффективность в некаталитическом процессе взаимодействия бензинового спирта с анилином с переносом водорода (Рисунок 3). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.1 (Схема 66), 3.3.3.1 (Схема 75).



Рисунок 3. Влияние различных оснований на эффективность реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом в атмосфере Ar с добавкой 2 мольн% O₂

Процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода может быть активирован каталитическими количествами бензальдегида (20 мольн%) при 150°C в присутствии 40 мольн% CsOH·H₂O без растворителя. Выход *N*-бензиланилина составляет 94% [18] (Схема 6). Описание предположительного механизма данного процесса приведено в разделе 4.4.1. (Схема 88). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.1.1 (Схема 59), 3.3.2.1 (Схема 63), 3.3.3.1 (Схема 72).

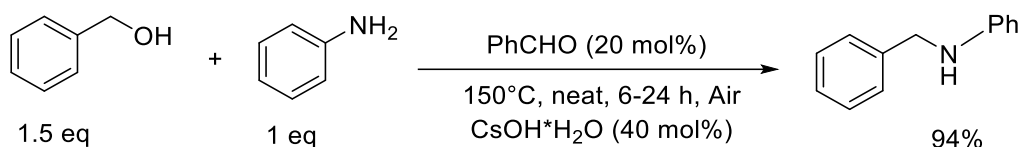


Схема 6. Алкилирование анилина бензиловым спиртом с переносом водорода в присутствии каталитических количеств бензальдегида и $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

Реакция бензинового спирта с анилином с переносом водорода может быть проведена без катализатора в присутствии 10 мольн% O_2 за 24 часа при температуре 130°C с выходом 90% [19] (Схема 7). По сравнению с $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, использование NaOH и KOH приводило к более низким выходам целевого продукта в данном процессе 40 и 50% соответственно. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.1.1 (Схема 60), 3.3.2.1 (Схема 64), 3.3.3.1 (Схема 73).

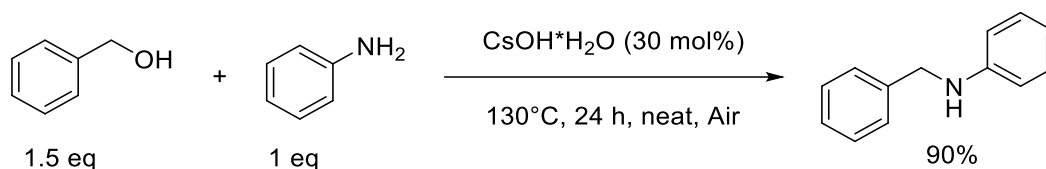


Схема 7. Алкилирование анилина бензиловым спиртом на воздухе при 130°C

Проведение реакции между бензиловым спиртом и анилином возможно при температуре 90°C , но время реакции при этом необходимо увеличить в 10 раз [20], а эффективность снижается до 67%. В качестве основания был использован *t*-BuOK (2 экв.) (Схема 8).

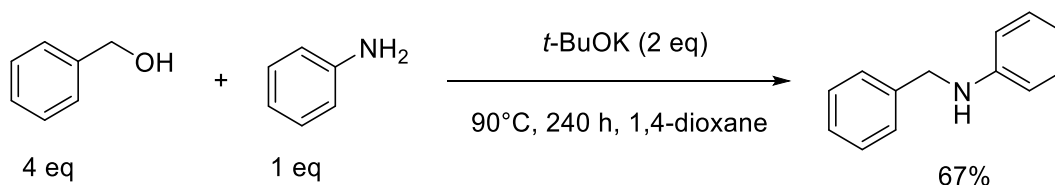


Схема 8. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом при 90°C в течение 240 ч

Проведение реакции при 220°C без растворителя с использованием твердого NaOH в качестве основания в течение 6 часов в воздушной атмосфере позволило получить целевой продукт с выходом $>99\%$ по ГХ [21]. Однако точный состав атмосферы, в которой проводилась реакция, не указан, а дополнительных исследований влияния атмосферы на эффективность реакции алкилирования в данных высокотемпературных условиях проведено не было. Можно лишь отметить, что при 220°C NaOH является более активным основанием, чем KOH (82%), NaNH_2 (77%). При использовании органических оснований, таких как CH_3ONa и *t*-BuOK, были получены умеренные выходы *N*-бензилаанилина (54 и 50% соответственно). Слабые основания, карбонаты и гидрокарбонаты Na , K и Cs привели к еще более низким выходам целевого продукта от 3 до 23%. 10-кратный избыток

бензилового спирта по отношению к анилину по данным оптимизации может быть снижен до 2.5-кратного без значительного падения выхода (Схема 9). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.1 (Схема 76), 3.3.4.1 (Схема 83).

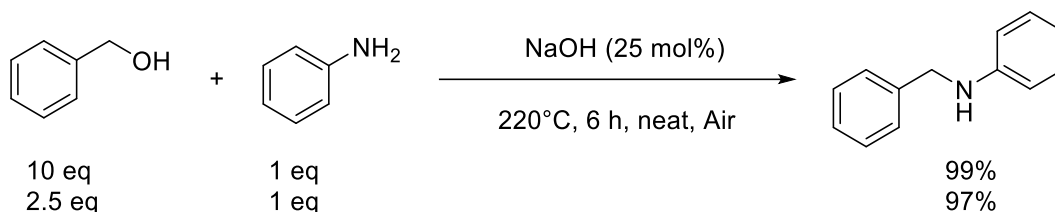


Схема 9. Алкилирование анилина бензиловым спиртом без растворителя при 220°C

Реакция между анилином и бензиловым спиртом с переносом водорода может протекать в присутствии гетерогенных систем без использования соединений переходных металлов [22]. Катализатор представлял собой материал, полученный золь-гель полимеризацией резорцина с формальдегидом в гидротермальных условиях. Далее гель смешивали с КОН или другими основаниями и нагревали при 800°C в токе азота для получения серии материалов. На последнем этапе материалы промывали деионизованной водой от остатков неорганических оснований. Оптимальными условиями для получения количественного выхода N-бензиланилина являлись применение катализатора, полученного нагреванием с КОН (С-1), при 130°C в присутствии 50 мольн% КОН в толуоле (Схема 10). Согласно предположениям авторов, активным сайтом катализатора является С=О группа хиноидной структуры фенольного фрагмента в катализаторе (Схема 91). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.1 (Схема 70), 3.3.3.1 (Схема 81), 3.3.4.1 (Схема 85).

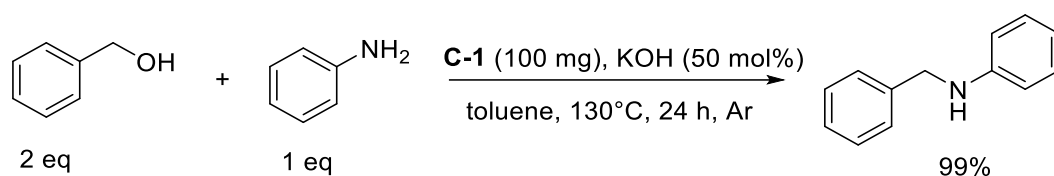


Схема 10. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом с использованием углеродного материала С-1

Алкилирование анилина бензиловым спиртом можно активировать 9-ксантоном (25 мольн%) при 150°C в толуоле в присутствии 50 мольн% КОН [23]. N-бензиланилин можно синтезировать с выходом 95% за 4 часа (Схема 11). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.1 (Схема 71), 3.3.3.1 (Схема 82).

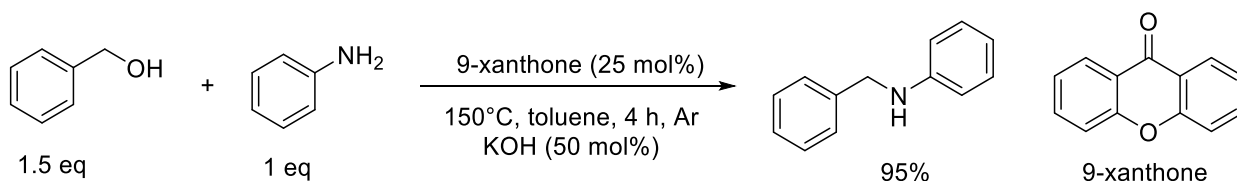


Схема 11. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом под действием 9-ксантона

Перенос водорода в реакции между анилином и бензиловым спиртом может быть активирован ароматическими нитрилами (в стехиометрических количествах) в присутствии основания, N-бензиланилин может быть получен с выходом 91% при 120°C в присутствии 1.6 экв. PhCN и 1.6 экв. *t*-BuOK в диоксане [24] (Схема 12). Также было показано, что наилучшей эффективности можно достигнуть в инертной атмосфере (N₂ - 96%, Ar - 95%). В воздушной атмосфере происходит снижение выхода на 9-13%, тогда как в атмосфере кислорода процесс прекращается. Описание предположительного механизма данного процесса приведено в разделе 3.4.1. (Схема 92). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.1 (Схема 68), 3.3.3.1 (Схема 78).

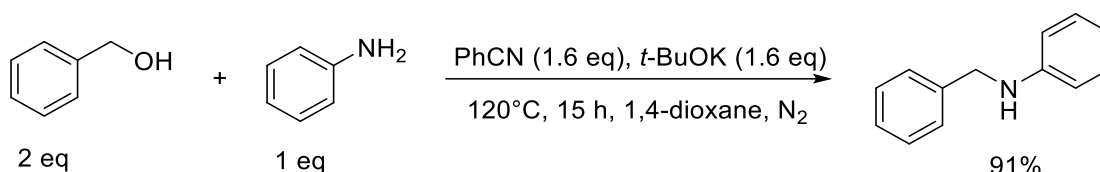


Схема 12. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом под действием PhCN

Процесс алкилирования аминов спиртами может происходить под действием пиридина в качестве переносчика атомов водорода с высокой эффективностью. Целевой N-бензиланилин был получен с количественным выходом в присутствии 0.4 экв пиридина, 0.4 экв. *t*-BuOK при 135°C в толуоле [25] (Схема 13). Конденсированные аналоги пиридина, такие как хинолин, акридин, фенантридин, также показали высокую эффективность в качестве переносчиков водорода (81-97% N-бензиланилина). Предположительный механизм данного процесса описан в разделе 4.4.1. (Схема 93). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.1 (Схема 67), 3.3.3.1 (Схема 77).

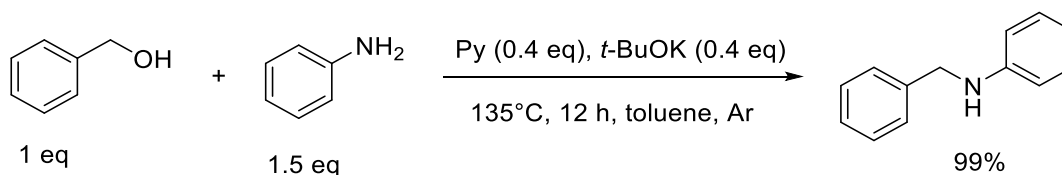


Схема 13. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом под действием пиридина

Процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом можно активировать каталитическими количествами 1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорида

(ТАРС) (5 мольн%) при 160°C в 1,2,4-триметилбензоле (1,2,4-ТМБ) в атмосфере аргона с выходом N-бензиланилина 92% [26] (Схема 14). Описание предположительного механизма данного процесса приведено в разделе 3.4.1. (Схема 95). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.1 (Схема 69), 3.3.3.1 (Схема 80), 3.3.4.1 (Схема 84).

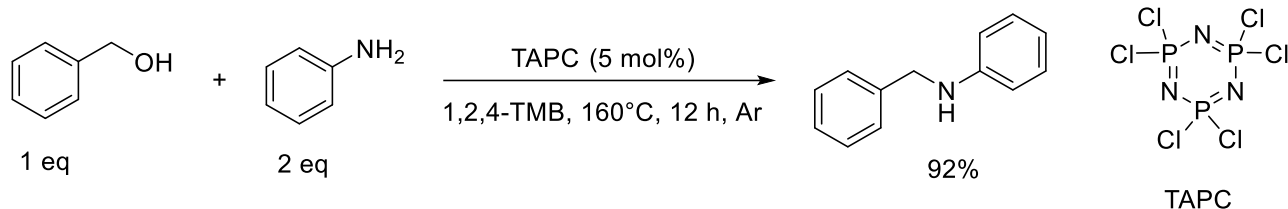


Схема 14. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом под действием ТАРС

Алкилирование анилина бензиловым спиртом можно проводить в отсутствие основания, но под действием каталитических количеств (7.5 мольн%) PhCH₂Br на воздухе при 160°C без растворителя [27]. N-бензиланилин при этом может быть получен с выходом 78% (Схема 15). Согласно предположениям авторов, этот процесс происходит через образование соли PhCH₂NHPh*HBr, которая под действием второй молекулы спирта высвобождает целевой амин и регенерирует PhCH₂Br. Предположительный механизм данного процесса описан в разделе 3.4.1. (Схема 94). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.1.1 (Схема 62), 3.3.3.1 (Схема 79).

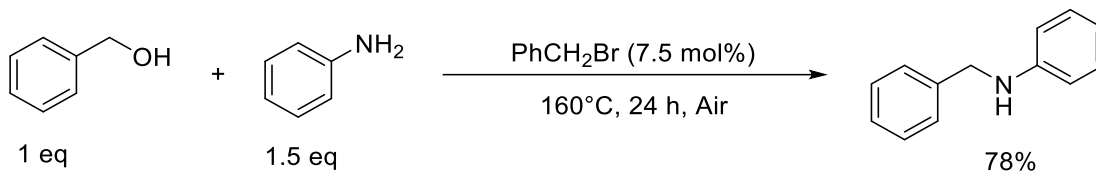


Схема 15. Реакция алкилирования анилина бензиловым спиртом под действием PhCH₂Br

Таким образом, алкилирование анилина бензиловым спиртом может быть проведено с использованием трех комбинаций условий:

- 1) В присутствии только оснований
- 2) В присутствии оснований и дополнительных активаторов
- 3) В присутствии только активаторов без оснований

В первой группе условий наилучшие результаты в целевом процессе показали CsOH*H₂O (87-90%), *t*-BuOK (67%) и NaOH (97-99%). При этом CsOH*H₂O и NaOH эффективно активируют целевой процесс в присутствии кислорода воздуха, без растворителя при 130-220°C в течение 6-24 ч. *t*-BuOK способен работать при более низкой температуре 90°C, но время реакции при этом значительно возрастает до 240 ч.

Во второй группе в сочетании с основаниями используют такие добавки как бензальдегид, гетерогенный материал на основе фенол-формальдегидной смолы, ксантон, пиридин и бензонитрил. Алкилирование анилина бензиловым спиртом в присутствии добавок, как правило, проводится в инертной атмосфере в толуоле, в присутствии оснований на основе калия (KOH, *t*-BuOK). Примечательно, что добавки не позволяют снизить температуру по сравнению с первой группой условий, и реакции проводятся при 120-150°C.

Активаторами, которые способны вести целевой процесс в отсутствии основания являются PhCH₂Br (7.5 мольн%) и 1,3,5-триаза-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорид (ТАРС) (5 мольн%). В данном случае целевой процесс может проводиться как в инертной атмосфере, так и на воздухе при 160°C.

3.2.2. Процесс переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемый соединениями переходных металлов

Классический каталитический процесс переноса водорода между спиртами (1) и азотсодержащими соединениями (2) включает активацию спиртов (1) комплексами металлов путем временного удаления атомов водорода из молекулы спирта (1) с образованием более реакционно способного карбонильного соединения (4) (I), которое, в свою очередь, при взаимодействии с исходным азотсодержащим соединением (2) на следующей стадии образует соединение с C=N связью (5) (II). Завершается каталитический цикл восстановлением C=N связи атомами водорода (III), удаленными на первой стадии с образованием целевого продукта (3) и регенерацией катализатора [28] (Схема 16).

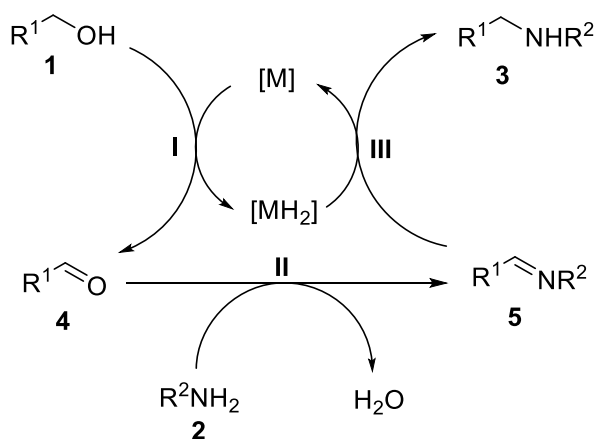


Схема 16. Основные стадии реакции переноса водорода, катализируемой комплексами металлов

3.2.2.2. Гомогенные катализаторы

В основу классификации катализаторов по активности было решено положить наибольшее число TON (turnover number), которое может быть достигнуто при участии данного катализатора в целевом процессе. Катализаторы, для которых TON > 500,

рассматриваются как самые активные. Загрузка катализатора составляет от 0.001 до 0.19 мольн%. Катализаторы, которые показали в реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом TON от 100 до 500 представляют группу катализаторов с промежуточной активностью, загрузка катализатора в этом случае составляет от 0.2 до 0.99 мольн%. Катализаторы, для которых TON < 100 рассматриваются как наименее активные, загрузка катализатора в этом случае составляет больше 1 мольн%.

3.2.2.2.1. Гомогенные катализаторы с TON > 500

Большинство представленных в данной группе наиболее активных катализаторов являются соединениями благородных металлов (Ru, Pd, Ir, Rh). Среди катализаторов на основе переходных металлов катализатор на основе марганца, $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ в сочетании с несимметричным PN^3 -лигандом (Схема 26), и комплекс никеля с пинцерным (N,N,N)-лигандом (Схема 27) показали столь же высокую активность.

Катализаторы на основе рутения

Рутениевый комплекс с NHC и триазилил донорными лигандами **Ru-A-1** способен проводить целевой процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом в атмосфере аргона с 50% выходом N-бензиланилина в присутствии 0.001 мольн% катализатора, 20 мольн% *t*-BuOK, без растворителя при 120°C в течение 60 часов (TON 50000) [29] (Схема 17). Увеличение загрузки катализатора до 0.5 мольн% позволило достичь 94% выхода N-бензиланилина при 120°C за 6 ч. Калиевые основания (*t*-BuOK и KOH) в сочетании с данным катализатором дают более высокий выход N-бензиланилина, чем натриевые (*t*-BuONa), цезиевые (Cs_2CO_3) и литиевые (*t*-BuOLi). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

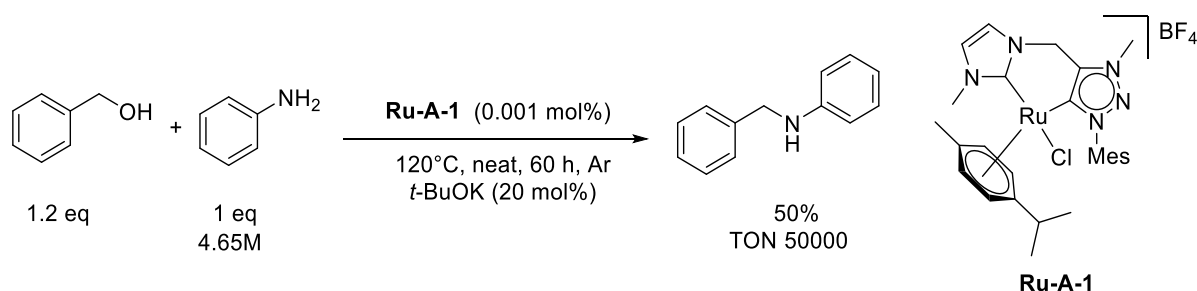


Схема 17. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ru-A-1** (TON 50000)

Рутениевый комплекс **Ru-A-2** показал очень высокую эффективность в реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом в атмосфере аргона, при загрузке катализатора 0.001 мольн%, выход N-бензиланилина составил 42.84% (TON 42840) [30] (Схема 18). Как и для предыдущего рутениевого катализатора (**Ru-A-1**) для **Ru-A-2**

наиболее эффективными являются сильные основания на основе калия (*t*-BuOK и KOH), в то время как натриевые основания (NaOH, *i*-PrONa и MeONa) уступают калиевым как по эффективности, так по селективности. В качестве оптимального растворителя был выбран 1,4-диоксан, позволяющий получить целевой амин с выходом 87% при загрузке катализатора 0.2 мольн%, тогда как в других протестированных растворителях (толуол, диглим и *t*-AmOH) выход *N*-бензиланилина составил меньше 13%. Попытка снизить температуру ниже 110°C привела к резкому падению эффективности процесса. Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

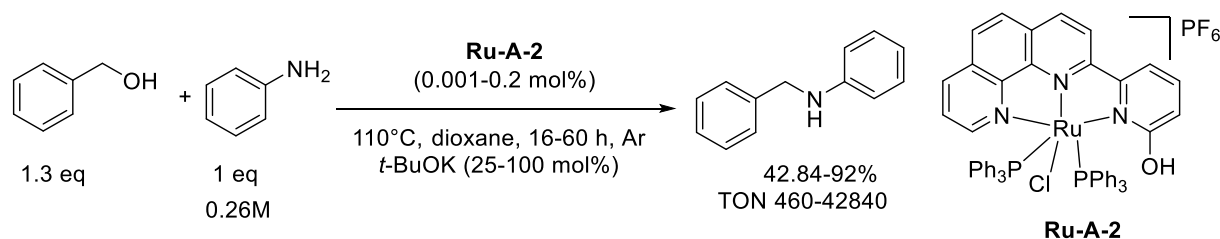


Схема 18. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ru-A-2** (TON 42840)

Исследование возможности универсального использования низких загрузок (0.02 мольн%) рутениевого пинцерного N,N,N-комплекса (**Ru-A-3**) для проведения процесса алкилирования аминов спиртами в инертной атмосфере в присутствии металлического натрия было проведено в работе [31]. Натрий генерирует алкоголят из спирта, который играет роль основания в данном процессе, при этом вода, которая образуется в ходе реакции замыкает каталитический цикл путем регенерации молекул спирта. *N*-бензиланилин был получен с выходом 57% (TON 2850) при 140°C в течение 20 ч без растворителя. Снижение загрузки по катализатору в 10 раз (0.002 мольн%) привело к выходу целевого продукта 26% (TON 12500) (Схема 19). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

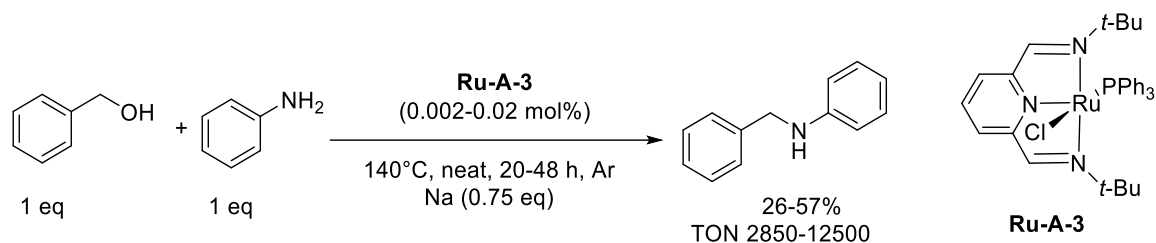


Схема 19. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ru-A-3** (TON 12500)

Комбинация $[Ru(cod)Cl_2]_n$ с NHC лигандом (L) (**Ru-A-4**) позволяет провести реакцию алкилирования анилина бензиловым спиртом в атмосфере азота при загрузке 0.01% в течение 120 часов при 100°C с выходом 59% (TON 5900) [32] (Схема 20). Эффективность реакции можно увеличить до 96% (TON 960) при увеличении загрузки катализатора до

0.1%. Среди протестированных оснований только такие сильные как NaOH, KOH, *t*-BuONa, *t*-BuOK проявили умеренную (46-68%) или высокую (78-94%) эффективность. При использовании слабых оснований NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOAc, KOAc конверсия была ниже 10%. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

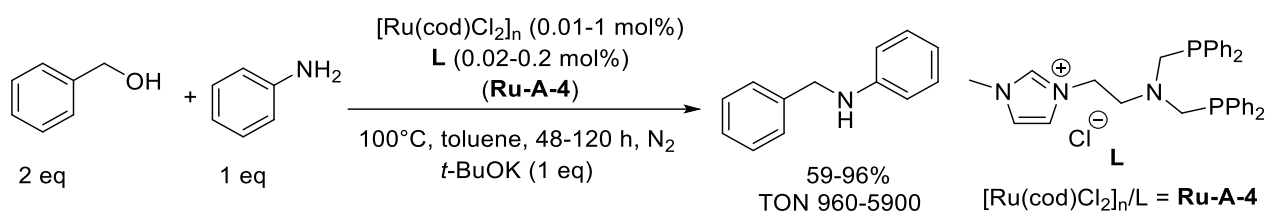


Схема 20. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n/\text{L}$ (**Ru-A-4**) (TON 960-5900)

Каталитическая система на основе рутения [33], которая генерируется *in situ* из $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$, соли бензимидазол сульфоновой кислоты и *t*-BuOK (**Ru-A-5**) позволяет получить N-бензилаанилин с выходом 90% в течение 24 ч без растворителя при загрузке катализатора 0.125 мольн% по Ru (TON 720) (Схема 21). Роль основания заключается еще и в генерации карбена путем расщепления C–H связи и ускорении стадии восстановления имида. Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

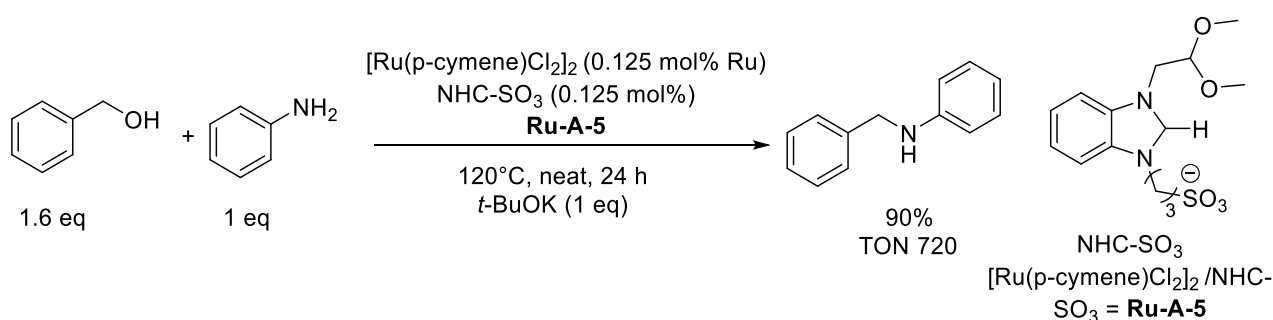


Схема 21. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2/\text{NHC-SO}_3$ (**Ru-A-5**) (TON 720)

Катализаторы на основе палладия

Реакция переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом, катализируемая палладиевым комплексом **Pd-A-1** (0.002%) при 130°C в инертной атмосфере в присутствии LiOH и 4Å молекулярных сит позволяет синтезировать N-бензилаанилин с выходом 89% (TON 44500) [34] (Схема 22). Среди протестированных оснований только LiOH и *t*-BuOK позволили провести данный процесс (76-91%). Остальные основания на основе калия, натрия и цезия (Cs₂CO₃, K₃PO₄, KOH, NaOH) приводят лишь к следовым количествам целевого амина. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.1.2 (Таблица 9), 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

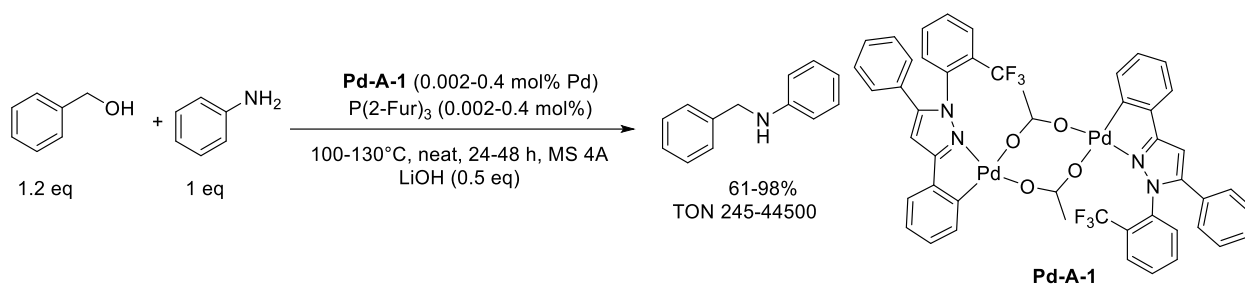


Схема 22. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Pd-A-1** (TON 44500)

Высокая эффективность на сложном катализаторе — это не редкость, однако даже простой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**Pd-A-2**) способен провести целевой процесс в толуоле при использовании 1 экв. CsOH при 150°C в течение 12 ч на 63% при загрузке катализатора 0.1% (TON 630) (Схема 23). Выход реакции можно повысить до 94-96% при 130°C при увеличении загрузки по катализатору до 1 мольн% и времени реакции до 18 ч. Среди других протестированных оснований высокую эффективность кроме CsOH показал KOH (88%) [35]. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.1.2 (Таблица 9), 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

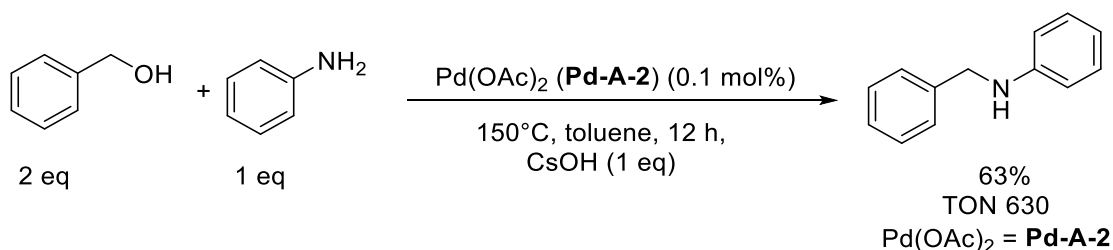


Схема 23. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**Pd-A-2**) (TON 630)

Катализаторы на основе иридия

Среди катализаторов на основе иридия два самых активных были описаны в работах научной группы Кемпе (Кемре) [36],[37],. Оба катализатора работают в достаточно мягких условиях, при 70°C в присутствии *t*-BuOK в течение 24 часов в диглиме. $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{L1}$ (**Ir-A-1**) (0.05 мольн%) позволил получить *N*-бензиланилин с выходом 65% (TON 1300) [36], тогда как $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2/\text{L2}$ (**Ir-A-2**) (0.025 мольн%) – 46% (TON 1840) (Схема 24). Увеличение загрузки **Ir-A-1** и **Ir-A-2** позволило увеличить выход *N*-бензиланилина до 92 и 95% соответственно. Авторы связывают высокую активность катализаторов с высокой стабилизацией активной частицы благодаря P-N-C делокализации, которая достигается после депротонирования NH-группы. Самым эффективным основанием для обоих катализаторов оказался *t*-BuOK. Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

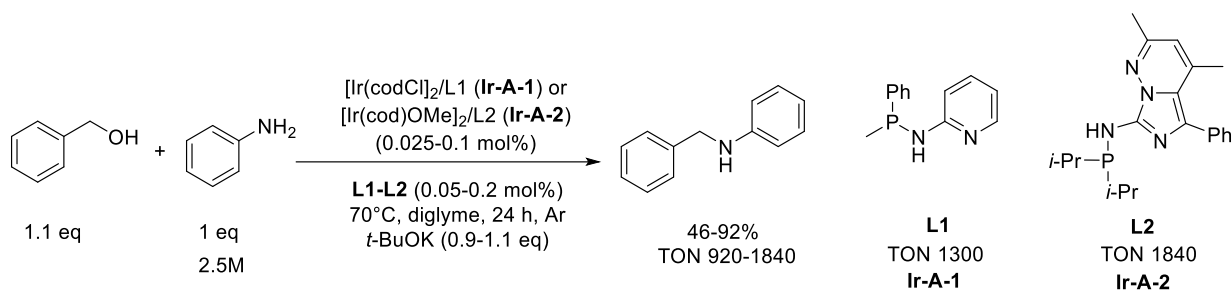


Схема 24. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-A-1/L1** (TON 1300) и **Ir-A-2/L2** (TON 1840)

Катализаторы на основе родия

Родиевые катализаторы с NHC лигандами **Rh-A-1** и **Rh-A-2** позволяют алкилировать анилин бензиловым спиртом при загрузке 0.1 мольн% в присутствии 1.1 эквивалента *t*-BuOK при 100°C с выходом 53-55% (TON 530-550) (Схема 25) [38]. Увеличение загрузки до 0.5 мольн% увеличивает эффективность до 95%, а при загрузке 1 мольн% можно достичь количественного выхода. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.4.2 (Таблица 15).

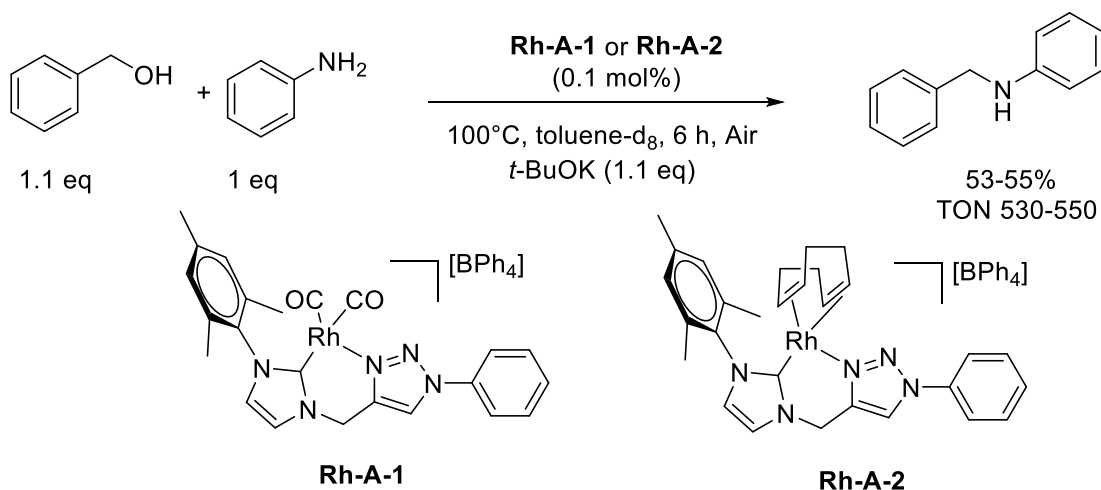


Схема 25. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Rh-A-1** (TON 530) и **Rh-A-2** (TON 550)

Катализаторы на основе 3d металлов

Катализаторы на основе марганца

Пинцерный комплекс марганца, полученный из Mn(CO)₅Br (**Mn-A-1**) и PN³-лиганда *bpy*-⁶NH-*i*-Pr-P (0.1 мольн%) в инертной атмосфере при 50°C в диметоксиэтаноле в присутствии КН в течение 24 часов позволил получить *N*-бензилаанилин с выходом 55% (TON 550) [39] (Схема 26). Повышение загрузки катализатора до 1 мольн% приводит к количественному выходу целевого амина. Масштабирование реакции на граммовые загрузки было проведено успешно, и при использовании 0.25 мольн% Mn-*bpy*-⁶NH-*i*-Pr-P,

40 мольн% КН при 60°C в течение 24 часов целевой амин был получен с выходом 98%. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

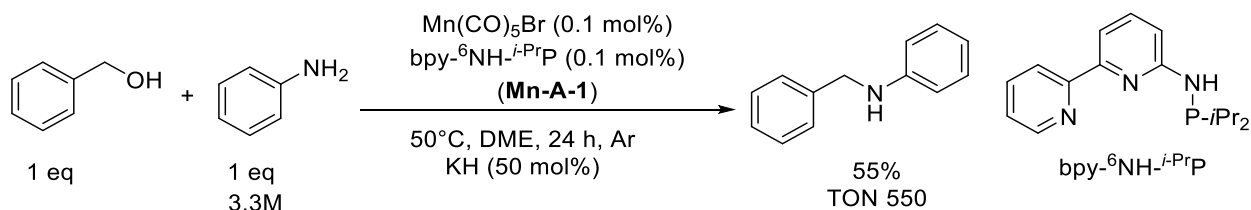


Схема 26. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}/\text{bpy-}^6\text{NH-}i\text{-PrP}$ (**Mn-A-1**) (TON 550)

Катализаторы на основе никеля

Комплекс никеля **Ni-A-1** (0.002 мольн%) проявил очень высокую активность в реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом при 200°C в присутствии *t*-BuONa, выход N-бензиланилина 35% (TON 17500) [40] (Схема 27). При увеличении загрузки катализатора в 10 раз температуру реакции можно снизить до 140°C, выход целевого амина 43% (TON 2150). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

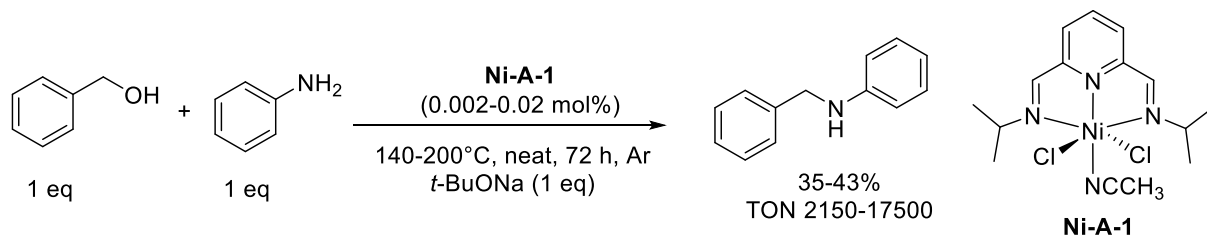


Схема 27. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ni-A-1** (TON 17500)

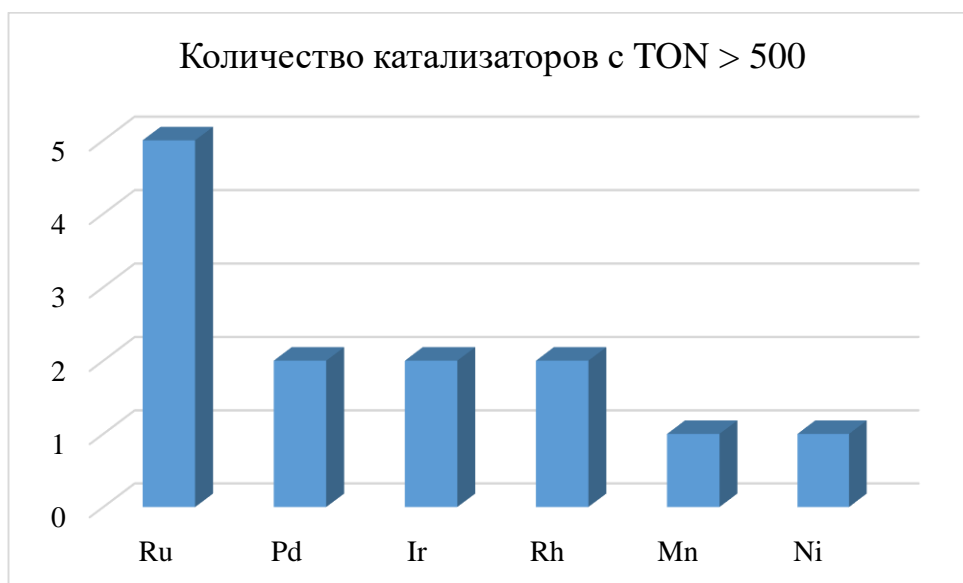


Рисунок 4. Количество катализаторов на основе различных металлов с TON > 500

Таким образом, среди самых активных гомогенных катализаторов, для которых TON > 500, основную массу составляют комплексы на основе благородных металлов Ru, Pd, Ir и Rh (Рисунок 4). Верхний предел по TON составляет 50000 (**Ru-A-1**, Схема 17). Среди катализаторов на основе 3d металлов можно отметить пинцерные комплексы марганца (**Mn-A-1**, Схема 26) и никеля (**Ni-A-1**, Схема 27), с помощью которых можно достичь TON от 550 до 17500 соответственно. Подавляющее большинство наиболее активных катализаторов включает либо ННС лиганды, либо пинцерные лиганды, хотя встречаются и простые катализаторы как Pd(OAc)₂ (**Pd-A-2**). Однако, если комплексные катализаторы работают при 50-130°C, то для Pd(OAc)₂ требуются более жесткие условия – 150°C. Для палладиевых катализаторов в качестве оснований чаще всего используют гидроксиды CsOH и LiOH. Но самым часто используемым основанием среди всех (в 8 случаях из 13) является *t*-BuOK. В 42% случаев реакцию проводят без растворителя, в остальных примерах применяют чаще всего толуол и диглим, хотя встречается и использование диоксана и диметоксиэтана. Большинство описанных катализаторов работают в инертной атмосфере, соответственно, перенос водорода между спиртом и амином может происходить через гидридный комплекс металла. В то же время, есть основания предполагать, что кислород воздуха играет важную роль в инициации процессов в работах [30], [33], [34], где четко не прописана атмосфера, в которой проводилась реакция; а также в работе [38], в которой процесс происходил на воздухе.

3.2.2.2.2. Гомогенные катализаторы с 100 < TON < 500

Катализаторы на основе иридия

В работе 2008 года Кемпе (Kempe) с сотрудниками [41] катализатор **Ir-M-1** с лигандом **L1** при 110°C в диглиме в присутствии 1 экв. *t*-BuOK в атмосфере Ar позволил провести реакцию между анилином и бензиловым спиртом с переносом водорода с выходами 33% (TON 132) и 65% (TON 130) при 0.25 мольн% и 0.5 мольн% загрузке катализатора соответственно. Важное влияние на эффективность данного процесса оказывает концентрация. Увеличение концентрации с 0.45M до 2.5M позволяет снизить загрузку катализатора до 0.1 мольн% (по Ir) и проводить процесс при более низкой температуре 70°C, выход *N*-бензиланилина при этом составляет 38% (TON 380) с (Схема 28). Скрининг 14 оснований показал, что группа сильных оснований (KH, NaN(SiMe₃)₂, KN(SiMe₃)₂, *t*-BuOK) позволяет получить 48-79% *N*-бензиланилина, тогда как слабые основания K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOAc, KOAc совершенно неэффективны в целевом процессе. Препаративный выход целевого амина (93%) можно получить при 0.6 мольн% загрузке

катализатора. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

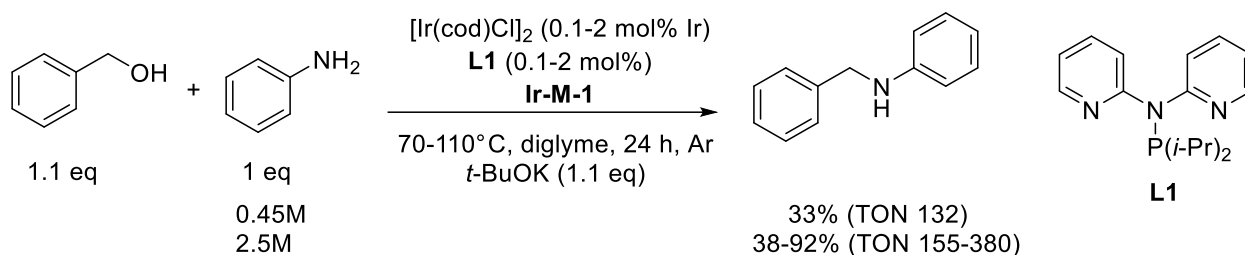


Схема 28. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{L1}$ (**Ir-M-1**) (TON 380)

Катализатор **Ir-M-2** (0.3 мольн%) при 100°C в толуоле без основания в течение 4 часов в атмосфере азота способен провести реакцию алкилирования анилина бензиловым спиртом с количественным выходом (TON 330) [42] (Схема 29). Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

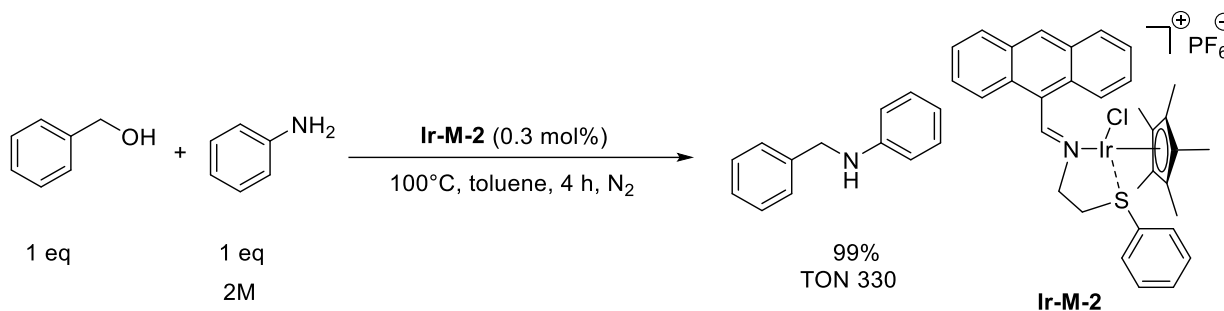


Схема 29. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-M-2** (TON 330)

Катализатор **Ir-M-3** (0.5 мольн%) работает на воздухе без основания и при кипячении в воде 24 ч позволяет достичь выхода целевого амина 86% (TON 172) [43] (Схема 30). Авторы предполагают, что реакция происходит по классическому механизму через гидридный комплекс металла. Предположительный механизм данного процесса описан в разделе 3.4.2. (Схема 99). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

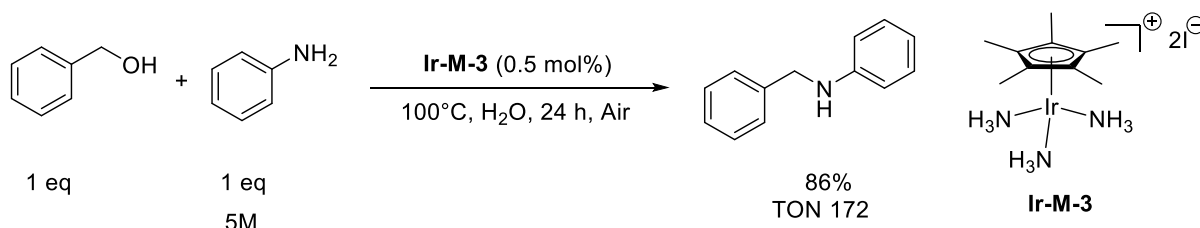


Схема 30. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-M-3** (TON 172)

Иридиевый катализатор **Ir-M-4** (0.5 мольн%) способен катализировать процесс переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом при 100°C за 6 ч в толуоле на

воздухе [44]. Выход целевого N-бензиланилина составил 80% (TON 160) (Схема 31). Описание предположительного механизма данного процесса приведено в разделе 3.4.2. (Схема 96). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

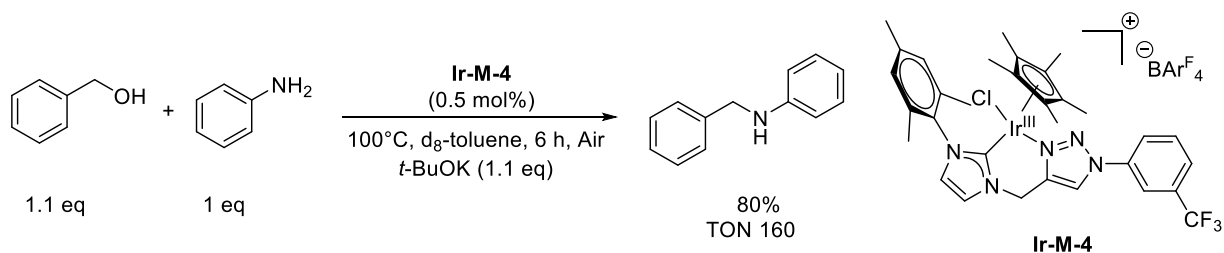


Схема 31. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-M-4** (TON 160)

Иридиевый катализатор на основе 2-фенилдигиротиазолил-метилового спирта (**Ir-M-5**) (0.5 мольн%) проявил умеренную эффективность, но высокую селективность в реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом при 110°C в толуоле в присутствии t -BuOK, выход N-бензиланилина 65% (TON 130) [45] (Схема 32). Использование 1 мольн% **Ir-M-5** при 110°C позволило увеличить выход целевого амина до 96% (TON 96). Температуру можно снизить до 90°C без существенной потери выхода в реакции 87% (TON 87). При использовании таких оснований как KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 конверсия существенно снижается (до 12-59%), в то время как селективность амин/имин остается высокой (96/4 – 99/1). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

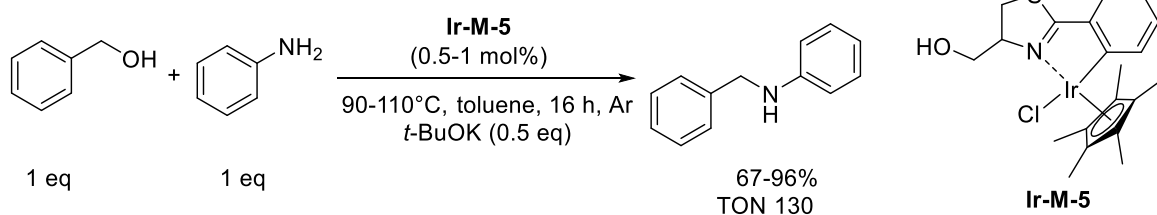


Схема 32. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-M-5** (TON 130)

Иридиевые катализаторы (**Ir-M-6** и **Ir-M-7**), содержащие 1,8-нафтиридин-2-карбоновую кислоту или ее амид в качестве лигандов проявили высокую эффективность (90-94% TON 180-188) в реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом при 120°C в присутствии Cs_2CO_3 без растворителя [46] (Схема 33). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

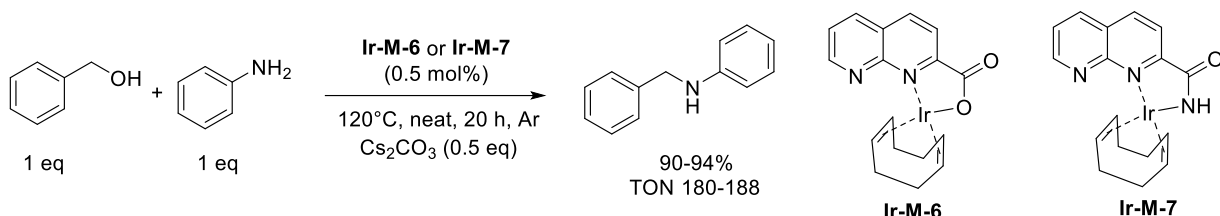


Схема 33. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-M-5** (TON 180) и **Ir-M-6** (TON 188)

Катализаторы на основе рутения и родия

Комплексы рутения (**Ru-M-1**) (0.5%) и родия (**Rh-M-1**) (0.5%) катализируют реакцию алкилирования анилина бензиловым спиртом в атмосфере азота в толуоле, и при 100°C за 4-6 часов позволяют получить выходы 89% (TON 178) (**Rh-M-1**) и 90% (TON 180) (**Ru-M-1**) [47] (Схема 34). При снижении загрузки катализатора до 0.25 мольн% выход целевого продукта снижался до 22-30%. Снижение температуры до 50°C проводило к уменьшению эффективности процесса до 10-24%. Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

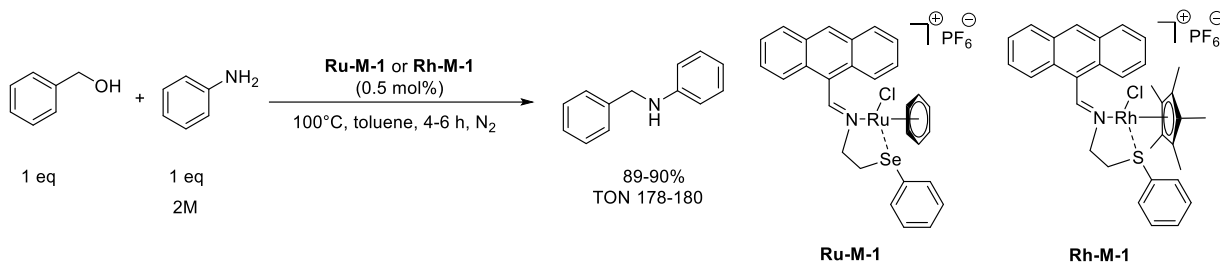


Схема 34. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексами **Ru-M-1** (TON 180), **Rh-M-1** (TON 178)

Ru-M-2 с различными заместителями в N-гетероциклическом карбене (0.15 мольн%) показали хорошую эффективность в реакции переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином с образованием C–N связи при 100°C в толуоле в течение 72 ч (выход N-бензиланилина 54-72% TON 360-480) [48]. Более высокие выходы (77-93% TON 154-186) были достигнуты при увеличении загрузки катализатора до 0.5%. Только такие сильные основания как KOH и *t*-BuOK (не менее 50 мольн%) способны эффективно вести данный процесс (Схема 35).

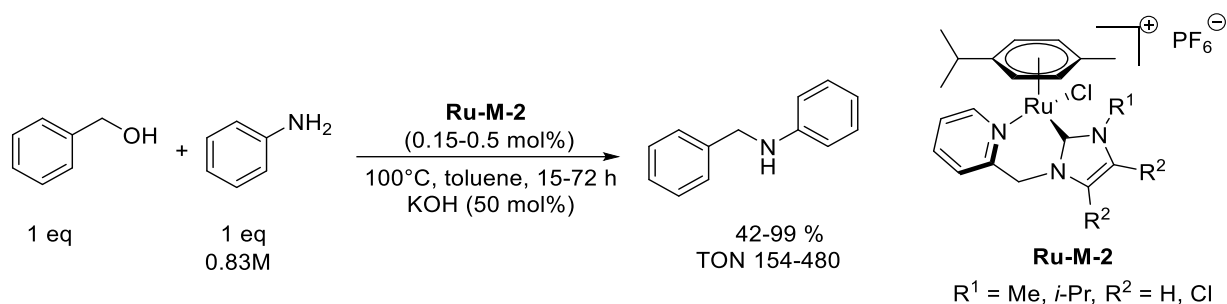


Схема 35. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ru-M-2** (TON 154-480)

Гидридные комплексы рутения транс-**Ru-M-3**, цис-**Ru-M-4** проявляют высокую активность и селективность в целевом процессе как в случае использования транс-, так и цис-формы [49]. При загрузке катализаторов 0.5 мольн%, в присутствии 2 эквивалентов KOH в толуоле при 110°C в течение 24 часов достигается 85-94% выход N-бензиланилина (TON 174-188) (Схема 36).

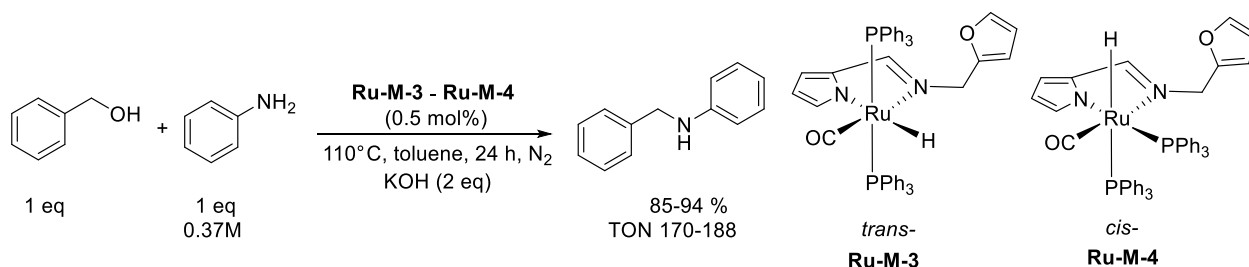


Схема 36. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексами **Ru-M-3** (TON 188) **Ru-M-4** (TON 170)

Ru-M-5 пинцёрный комплекс [50] (0.5 мольн%) в присутствии 1 эквивалента *t*-BuOK в толуоле при 110°C в течение 24 часов, выход N-бензиланилина составил 56% (TON 112) (Схема 37). Повышение загрузки катализатора до 2.5 мольн% при эквивалентном соотношении бензинового спирта, анилина и основания приводит к количественному выходу целевого амина. Уменьшение количества основания до 30 мольн% снижает выход N-бензиланилина до 73%. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

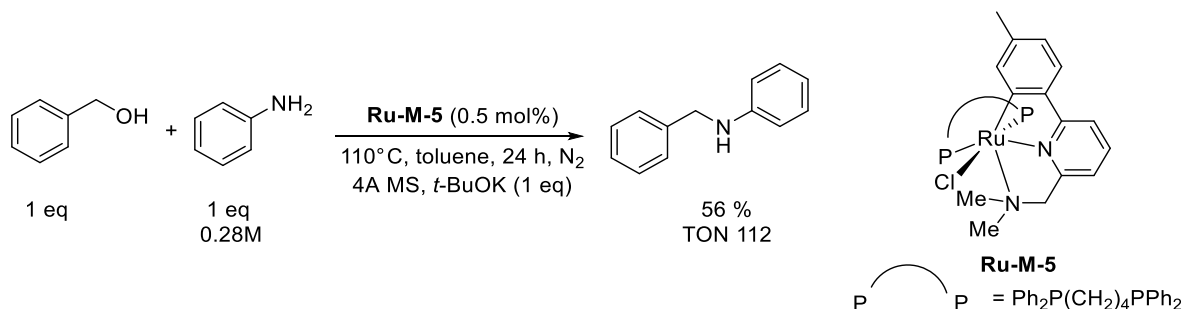


Схема 37. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом (**Ru-M-5**) (TON 112)

Рутениевый комплекс **Ru-M-6** (0.5 мольн%) катализируют процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом при 120°C, в течение 14 часов в присутствии таких оснований как NaOH, KOH, *t*-BuOK в толуоле, выход *N*-бензиланилина при этом составляет 73-84% (TON 146-168) [51]. Снижение загрузки катализатора **Ru-M-6** от 0.5 до 0.3 мольн% привело к снижению выхода целевого продукта до 68% (TON 227) (Схема 38).

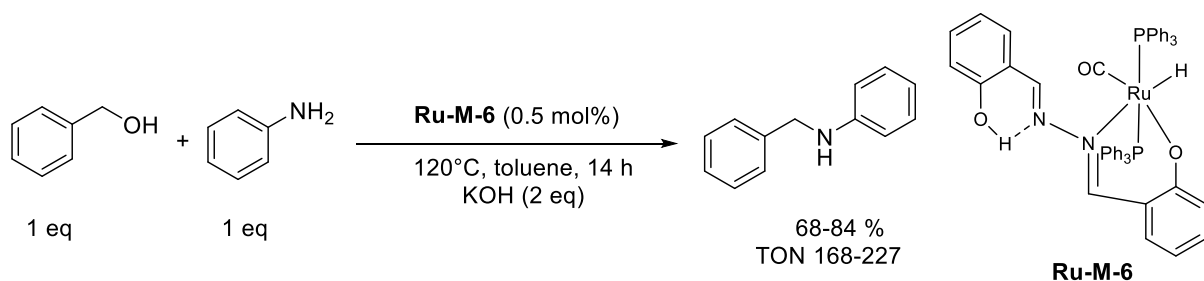


Схема 38. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом (**Ru-M-6**) (TON 227)

Рутениевый *N,N,N*-пинцёрный комплекс **Ru-M-7** способен проводить алкилирование анилина бензиловым спиртом при загрузке 0.1 мольн% с выходом 36% (TON 360) при 140°C в толуоле в присутствии 20 мольн% KOH в течение 12 часов [52] (Схема 39). Повышение загрузки катализатора до 0.5 мольн% повышает выход до 90% (TON 180). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

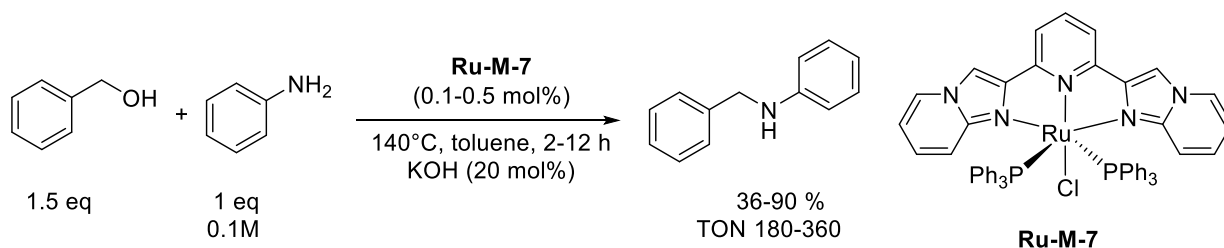


Схема 39. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом (**Ru-M-7**) (TON 360)

Полусэндвичевые комплексы рутения с бензимидзольными фрагментами (**Ru-M-8** – **Ru-M-13**) (0.25 мольн%) катализируют процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода в присутствии 1 эквивалента *t*-BuOK, при 150°C, в течение 15 часов с выходами 79-98% (TON 316-392) [53] (Схема 40). Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

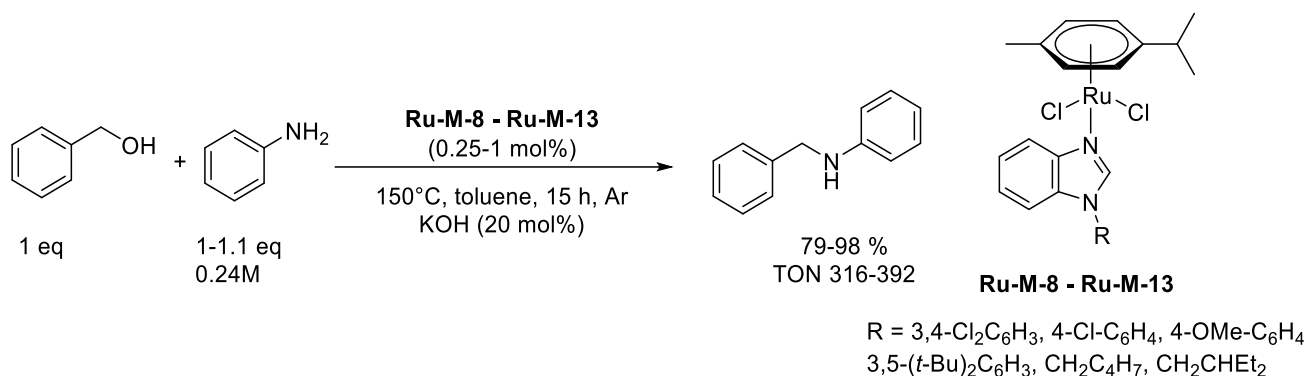


Схема 40. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексами (**Ru-M-8 – Ru-M-13**) (TON 316-392)

Катализаторы на основе кобальта

Пинцдерный комплекс кобальта **Co-M-1** (0.5 мольн%) катализирует целевой процесс в присутствии 0.9 эквивалентов *t*-BuOK при 80°C в течение 24 часов с выходом 53% (TON 106) [54] (Схема 41). Повысить выход *N*-бензиланилина до 93% можно повышением загрузки катализатора до 2 мольн% в присутствии 1.2 экв *t*-BuOK и 1.4 экв. бензинового спирта. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13).

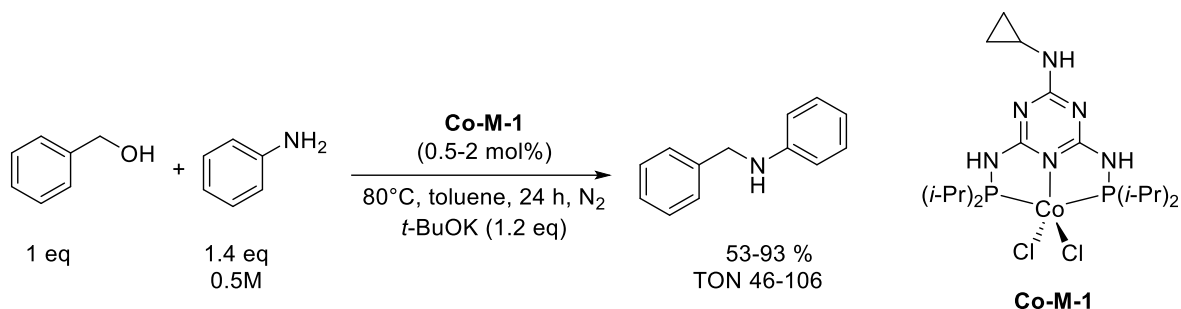


Схема 41. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом (**Co-M-1**) (TON 316-392)

Катализаторы на основе меди

Комплекс меди (**Cu-M-1**) позволяет проводить алкилирование анилина бензиловым спиртом при загрузке 0.3 мольн% в присутствии 2 эквивалентов KOH в толуоле при 120°C с выходом 76% *N*-бензиланилина (TON 253) [55]. Варьирование различных оснований показало, что сильные основания, такие как NaOH, KOH, *t*-BuOK приводят к 72%, 82% и 42% выходам целевого амина соответственно, в то же время слабые основания K₂CO₃ и NaHCO₃ показывают более низкие результаты 9 и 16% соответственно. (Схема 42). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

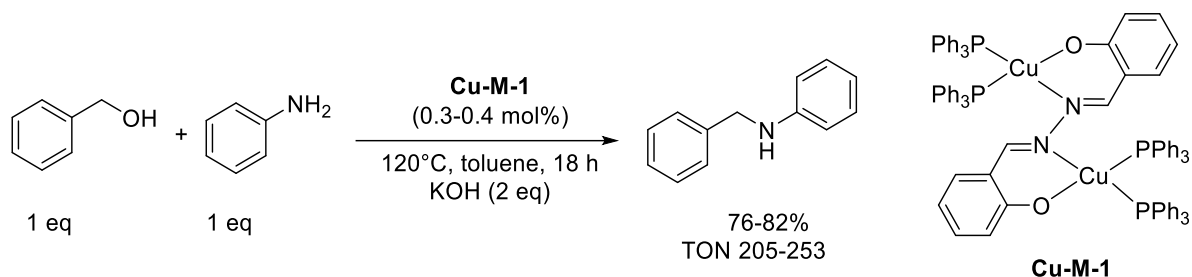


Схема 42. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом (**Cu-M-1**) (TON 205-253)

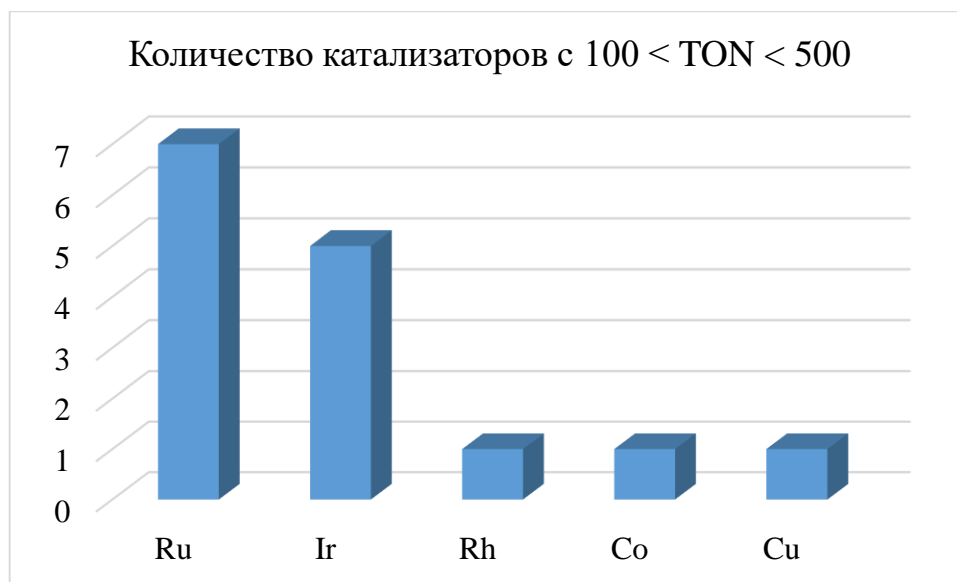


Рисунок 5. Количество катализаторов с $100 < \text{TON} < 500$

Таким образом, среди гомогенных катализаторов, для которых $100 < \text{TON} < 500$, основную массу также как и для катализаторов с более высоким значением TON, составляют комплексы на основе благородных металлов Ru, Ir и Rh (Рисунок 5). Среди катализаторов на основе переходных металлов высокую эффективность проявили комплексы кобальта и меди. В подавляющем большинстве случаев (13 из 15) в состав катализаторов входят бидентатные или пинцерные лиганды. В половине случаев (7 из 15) комплекс включает связь М-Р, при этом атом фосфора может входить как в виде простого PPh₃ лиганда, так и в составе пинцерных или бидентатных лигандов с различным сочетанием центров связывания (P-N-N, P-N-P, P(CH₂)₄P). Кроме того, (10 из 15) катализаторов содержит лиганды (cod, Cp*, η⁶-C₆H₆, p-cymene) с π-типом связывания. Как правило, при проведении целевой реакции в присутствии катализаторов данной группы необходимо использовать основание (12 из 15 случаев), как правило это KOH или *t*-BuOK. Наиболее часто используемым растворителем является толуол, хотя комплекс Cp*Ir(NH₃)₃²⁺[I]₂ способен работать в воде, а [Ir(cod)Cl]₂ и Ru₂NP(*i*-Pr)₂ – в диглиме. Самый распространенный температурный режим предполагает нагревание до 100-110°C в течение 2-24 часов, хотя [Ir(cod)Cl]₂/Ru₂NP(*i*-Pr)₂ и CoCl₂-P,N,P работают при 70-80°C.

3.2.2.2.3. Гомогенные катализаторы с TON < 100

Данная группа катализаторов является самой многочисленной. Для рассмотрения такого объема данных был выбран формат таблиц, поскольку он позволяет сконцентрировать внимание на самых важных параметрах целевого каталитического процесса и облегчает их сравнение в сжатом объеме. В сочетании с катализаторами используются различные добавки, структура которых приведена на Рисунок 6.

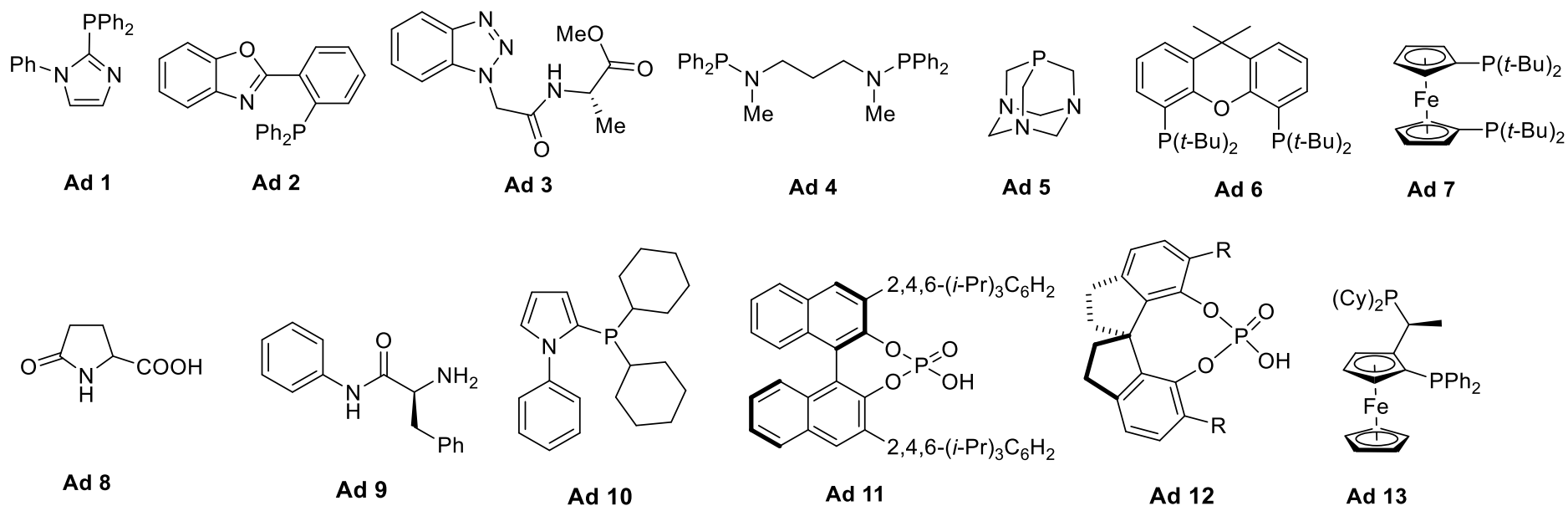


Рисунок 6. Структуры добавок, используемые в каталитическом процессе переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений со спиртами

Катализаторы на основе иридия

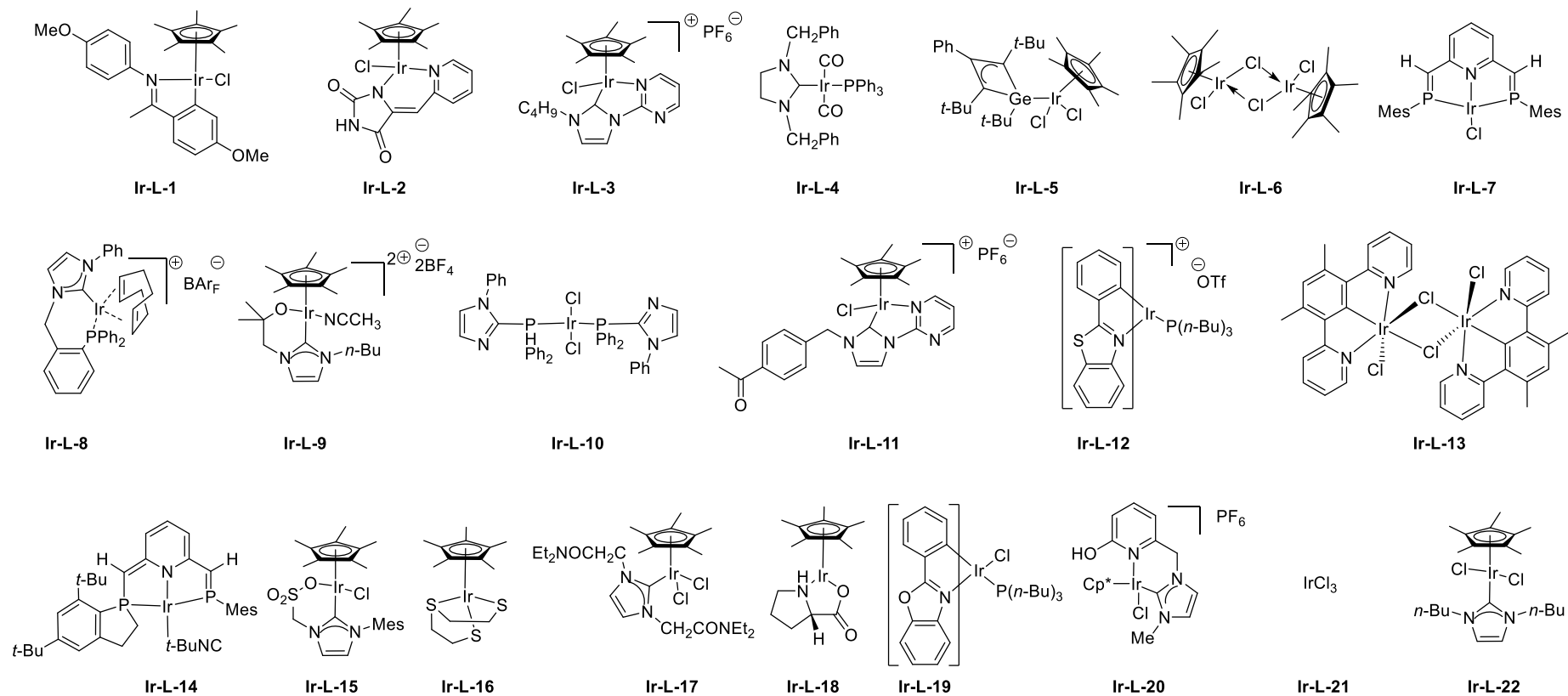


Рисунок 7. Иридиевые комплексы, катализирующие реакцию переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом

Таблица 1. Сравнение разных каталитических систем на основе иридия для реакции переноса водорода при алкилировании аминов спиртами с TON < 100

Соотношение спирт/амин/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн %) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензиланилина (по ГХ или ¹ H ЯМР), %	TON	Ссылка
1:1.2:0.05	Ir-L-1 (1%)	100°C / CF ₃ CH ₂ OH / 12 ч / K ₂ CO ₃ / Ar	99%	99	[56]
2:1:2	Ir-L-2 (1%)	100°C / CF ₃ CH ₂ OH / 12 ч / K ₂ CO ₃ / Ar	99%	99	[57]
1:1:0.5	Ir-L-3 (1%)	110°C / толуол / 45 ч / NaHCO ₃ / MS 4Å / Ar	98%	98	[58]
3:1:0.5	Ir-L-4 (1%)	100°C / без р-ля / 24 ч / N₂		5-96	[59]
		CsOH	96%		
		KOH	85%		
		<i>t</i> -BuOK	25%		
		EtONa	20%		
		LiOH	37%		
		DBU	5%		
без основания	5%				
1:1:0	Ir-L-5 (1%)	110°C / толуол / без основания / Ar		76-95	[60]
		168 ч	95%		
		96 ч	76%		
1:1:0.01	Ir-L-6 (1%)	110°C / толуол / 17 ч / Ar		32-94	[61]
		NaHCO ₃	94%		
		K ₂ CO ₃	85%		
		Na ₂ CO ₃	85%		
		NaOAc	83%		
		KHCO ₃	82%		
		Li ₂ CO ₃	40%		
без основания	32%				
1:1:0.3	Ir-L-7 (1%)	100°C / толуол / 24 ч / N₂		15-94	[62]
		CsOH	94%		
		KOH	80%		

		<i>t</i> -BuOK	63%		
		K ₃ PO ₄	44%		
		КОAc	15%		
1.1:1:0.5	Ir-L-8 (1%)	50°C / диглим / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	93%	93	[63]
1:1:0	Ir-L-9 (1-2%)	2% Ir cat. / 50°C / толуол-CH ₂ Cl ₂ (4:1) / 48 ч / без основания / Ar	99%	49-92	[64]
		1% Ir cat. / 110°C / толуол / 2 ч / без основания / Ar	92%		
1.5:1:0.7	Ir-L-10 (1%)	120°C / 2 ч / <i>t</i>-BuOK / Ad 1 (1%) / N₂		72-90	[65]
		диглим	90%		
		<i>n</i> -ксилол	74%		
		без р-ля	72%		
1.1:1:0.1	Ir-L-6 (1%)	110°C / толуол / 24 ч / KOH / Ad 2 (1 мольн%) / N ₂	89%	89	[66]
1:1.1:(0.5-1)	Ir-L-11 (1%)	110°C / толуол / 48 ч / 4Å MS / Ar		73-88	[67]
		<i>t</i> -BuOK (0.5 экв)	88%		
		<i>t</i> -BuOK (1 экв)	82%		
		KOH (1 экв)	86%		
		K ₂ CO ₃ (1 экв)	76%		
		NaHCO ₃ (1 экв)	73%		
1.2:1:1.2	Ir-L-12 (1%)	18 ч / Ar		37-88	[68]
		110°C / толуол / Cs ₂ CO ₃	88%		
		101°C / 1,4-диоксан / Cs ₂ CO ₃	81%		
		66°C / THF / Cs ₂ CO ₃	76%		
		40°C / CH ₂ Cl ₂ / Cs ₂ CO ₃	64%		
		40°C / CH ₂ Cl ₂ / NaOH	53%		
		40°C / CH ₂ Cl ₂ / KOH	47%		
		81.6°C / CH ₃ CN / Cs ₂ CO ₃	44%		
		40°C / CH ₂ Cl ₂ / <i>t</i> -BuOK	42%		
		40°C / CH ₂ Cl ₂ / Na ₂ CO ₃	37%		
1.2:1:0.2	Ir-L-13 (1%)	102°C / <i>t</i> -AmOH / 12 ч / Cs ₂ CO ₃ / воздух	86%	86	[69]
3:1:0	Ir-L-14 (1%)	135°C / без р-ля / 24 ч / без основания / N ₂	75%	75	[70]
1.2:1:0	Ir-L-15 (1%)	130°C / без р-ля / 24 ч / без основания / Ar	64%	64	[71]
1:1:1	Ir-L-16 (1%)	110°C / толуол / 45 ч / KOH / Ar	63%	63	[72]

1:1.1:0.5	Ir-L-3 (1.5%)	110°C / толуол / 48 ч / NaHCO ₃ / Ar	80%	53	[73]
1:1:0	Ir-L-17 (2%)	70°C / H ₂ O / 24 ч / без основания / N ₂	42%	21-49	[74]
		110°C / H ₂ O / 16 ч / H ₂ O / без основания / N ₂	99%		
1:1:0	Ir-L-18 (2%)	95°C / 24 ч / Ar		47-48	[75]
		толуол	96%		
		вода	95%		
1:1.1:1	Ir-L-19 (2%)	120°C / толуол / 24 ч / Cs ₂ CO ₃ / AgNTf ₂ (2%) / N ₂	95%	47	[76]
1:1:0	Ir-L-20 (2%)	110°C / H ₂ O / 24 ч / без основания / N ₂	93%	46	[77]
1.1:1:1.2	Ir-L-21 (2%)	120°C / толуол / 20 ч / NaOH / Ad 3 (2.4%) / атмосфера не указана	90%	45	[78]
1:1:0	Ir-L-6 (2%)	160°C MW / без р-ля / 1 ч / без основания / N ₂	77%	38	[79]
5:1:0	Ir-L-22 (5%)	110°C / без р-ля / 7 ч / без основания / AgOTf (15%) / воздух	95%	19	[80]
1:1:0.05	Ir-L-6 (5%)	толуол / 17 ч / K₂CO₃ / Ar		10-19	[81]
		110°C	99%		
		90°C	52%		
1:1:0.05	Ir-L-6 (5%)	110°C / толуол / 17 ч / K ₂ CO ₃ / Ar	88%	17	[82]

Катализаторы на основе рутения

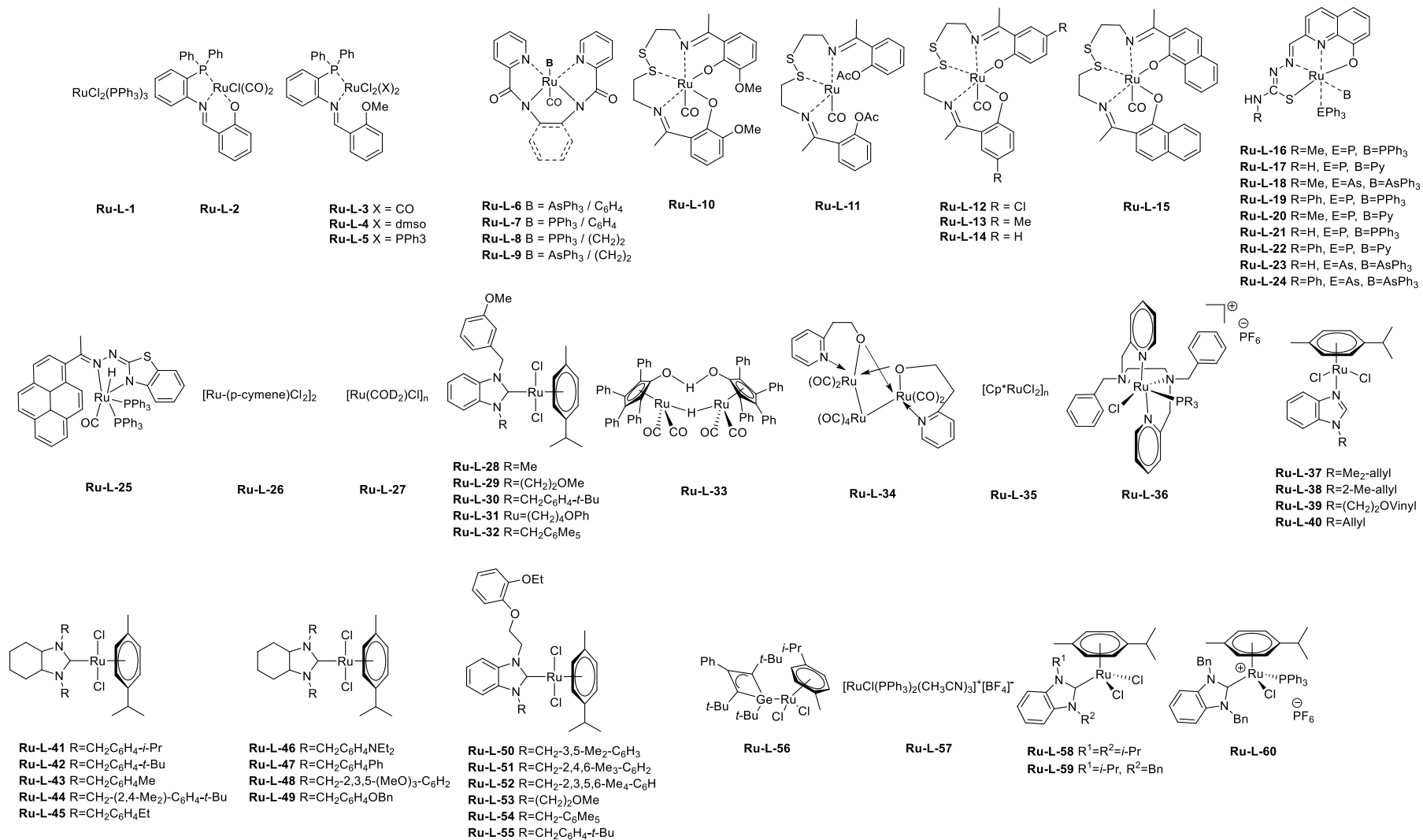


Рисунок 8. Рутениевые комплексы, катализирующие реакцию переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом

Таблица 2. Сравнение разных каталитических систем на основе рутения для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение спирт/амин/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн %) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензилаанилина (по ГХ или ¹ H ЯМР), %	TON	Ссылка
1:1:0	Ru-L-1 (1%)	150°C / без р-ля / 2 ч / без основания / Ag	99%	99	[83]
3:1:0.4	Ru-L-2 (1%)	110°C / без р-ля / 3 ч / без основания / N ₂	99%	72-99	[84]
	Ru-L-3 (1%)		93%		
	Ru-L-4 (1%)		87%		
	Ru-L-5 (1%)		72%		
3:1:0.4	Ru-L-6 (1%)	110°C / без р-ля / 6 ч / <i>t</i> -BuOK / N ₂	88%	71-88	[85]
	Ru-L-7 (1%)		86%		
	Ru-L-8 (1%)		81%		
	Ru-L-9 (1%)		71%		
3:1:0.4	Ru-L-10 (1%)	110°C / без р-ля / 6 ч / <i>t</i> -BuOK / N ₂	87%	73-87	[86]
	Ru-L-11 (1%)		82%		
	Ru-L-12 (1%)		81%		
	Ru-L-13 (1%)		81%		
	Ru-L-14 (1%)		79%		
	Ru-L-15 (1%)		73%		
3:1:0.4	Ru-L-16 (1%)	100°C / без р-ля / 6 ч / <i>t</i> -BuOK / N ₂	86%	77-86	[87]
	Ru-L-17 (1%)		86%		
	Ru-L-18 (1%)		85%		
	Ru-L-19 (1%)		84%		
	Ru-L-20 (1%)		82%		
	Ru-L-21 (1%)		81%		
	Ru-L-22 (1%)		80%		
	Ru-L-23 (1%)		79%		
	Ru-L-24 (1%)		77%		
1:1:0.3	Ru-L-25 (1%)	110°C / толуол / 12 ч / KOH / атмосфера не указана	80%	80	[88]
1.05:1:0.15	Ru-L-26 (1.25%)	120°C / толуол / 12 ч / KOH / Ad 4 (1.25%) / Ag	92%	73	[89]
1:1:1	Ru-L-27 (1.25%)	55°C / толуол / 20 ч / <i>t</i> -BuOK / Ad 5 (2.5%) / воздух	85.5%	68	[90]

1.5:1:1.5	Ru-L-28 (1.5%)	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	91%	53-60	[91]
	Ru-L-29 (1.5%)		89%		
	Ru-L-30 (1.5%)		89%		
	Ru-L-31 (1.5%)		88%		
	Ru-L-32 (1.5%)		80%		
1.05:1:0	Ru-L-33 (2%)	110°C (MW) / GVL (10%) / 1 ч / без основная / H ₂ O/TPGS-750-M (2.5%) / NaCl (1%)	92%	48	[92]
1:1:1	Ru-L-34 (1.5%)	110°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / 4Å MS / Ar	68%	45	[93]
1:1.1:1.2	Ru-L-35 (2%)	48 ч / Ad 3 (4%) / N₂		10-44	[94]
		110°C / толуол / <i>t</i> -BuONa	88%		
		110°C / толуол / KOH	76%		
		66°C / ТГФ / <i>t</i> -BuONa	45%		
		110°C / толуол / Na ₂ CO ₃	41%		
		40°C / CH ₂ Cl ₂ / <i>t</i> -BuONa	21%		
1.2:1:0.1	Ru-L-36 (2%)	100°C / толуол / 4 ч / <i>t</i> -AmOK / N ₂	88%	44	[95]
1.5:1:1	Ru-L-37 (2.5%)	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	96%	27-38	[96]
	Ru-L-38 (2.5%)		92%		
	Ru-L-39 (2.5%)		69%		
	Ru-L-40 (2.5%)		68%		
1.5:1:1	Ru-L-41 (2.5%)	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	91%	21-36	[97]
	Ru-L-42 (2.5%)		88%		
	Ru-L-43 (2.5%)		76%		
	Ru-L-44 (2.5%)		69%		
	Ru-L-45 (2.5%)		54%		
1.5:1:1	Ru-L-46 (2.5%)	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	81%	24-32	[98]
	Ru-L-47 (2.5%)		77%		
	Ru-L-48 (2.5%)		65%		
	Ru-L-49 (2.5%)		60%		
1:1.1:2.5	Ru-L-50 (2.5%)	120°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	86%	25-34	[99]
	Ru-L-51 (2.5%)		85%		
	Ru-L-52 (2.5%)		85%		
	Ru-L-53 (2.5%)		80%		
	Ru-L-54 (2.5%)		65%		
	Ru-L-55 (2.5%)		64%		

1:1:0	Ru-L-56 (1%)	110°C / CD ₃ C ₆ D ₅ / 96 ч / без основания / Ar	30%	30	[60]
97:1:1	Ru-L-57 (1%)	205°C / без р-ля / 10 ч / K ₂ CO ₃ / атмосфера не указана	30%	30	[100]
1.2:1:0	Ru-L-58 (5%)	130°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	99%	19	[101]
	Ru-L-59 (5%)		99%		
1:3:0	Ru-L-27 (5%)	115°C (MW) / без р-ля / 2 ч / без основания / DPEphos (5%) / N ₂	91%	18	[102]
1.2:1:0.2	Ru-L-60 (5%)	130°C / без р-ля / 24 ч / NaHCO ₃ / Ar	89%	17	[103]
1:1:0.1	Ru-L-27 (5%)	110°C / толуол / 24 ч / K ₂ CO ₃ / dppf (5%) / 3Å MS / N ₂	80%	16	[104]

Катализаторы на основе палладия, платины, золота и серебра

Таблица 3. Сравнение разных каталитических систем на основе палладия, платины, золота для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение спирт/амин/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн %) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, <i>N</i> -бензиламина (по ГХ или ¹ H ЯМР), %	TON	Ссылка
3:1:0.2	Pd-L-1 (PdCl ₂) (1%)	без р-ля / 24 ч / Ar		18-99	[105]
		100°C / Ad 6 (1%) / LiOH	99%		
		100°C / Ad 7 (1%) / LiOH	98%		
		100°C / dppe (1%) / LiOH	96%		
		90°C / Ad 6 (1%) / LiOH	96%		
		90°C / dppe (1%) / LiOH	94%		
		110°C / Ad 7 (1%) / Na ₂ CO ₃	87%		
		110°C / Ad 7 (1%) / NaHCO ₃	83%		
		110°C / Ad 7 (1%) / <i>t</i> -BuOK	43%		
		110°C / Ad 7 (1%) / Cs ₂ CO ₃	35%		
110°C / Ad 7 (1%) / KOH	18%				
2:1:0	Pd-L-2 (Pd(OAc) ₂ / Ph ₂ B(CH ₂) ₂ -9-BBN) (1%)	110°C / толуол / 24 ч / без основания / N ₂	69%	69	[106]
1:1:0	Pd-L-3 (Pd(COD)ClSnCl ₃) (3%)	145°C / о-ксилол / 24 ч / воздух	90%	20-30	[107]
	Pd-L-4 (Pd(COD)ClSnCl ₃) (3%)	145°C / о-ксилол / 24 ч / Ar	88%		
	Pd-L-5 (PdCl ₂ (COD)+SnCl ₂) (3%)	145°C / о-ксилол / 24 ч / воздух	87%		
	Pd-L-6 (PdCl ₂ +SnCl ₂) (3%)	145°C / о-ксилол / 24 ч / воздух	60%		
1.2:1:1	Au-L-1 (Ph ₃ PAuCl) (3-15%)	100°C / 1,4-диоксан / 48 ч / Ar		5-12	[108]
		15% кат. / 15% AgOTf	82%		
		12% кат. / 12% AgOTf	81%		
		10% кат. / 10% AgOTf	78%		
		8% кат. / 8% AgOTf	59%		
		3% кат. / 3% AgOTf	37%		

Катализаторы на основе 3d металлов

Катализаторы на основе железа, кобальта и никеля

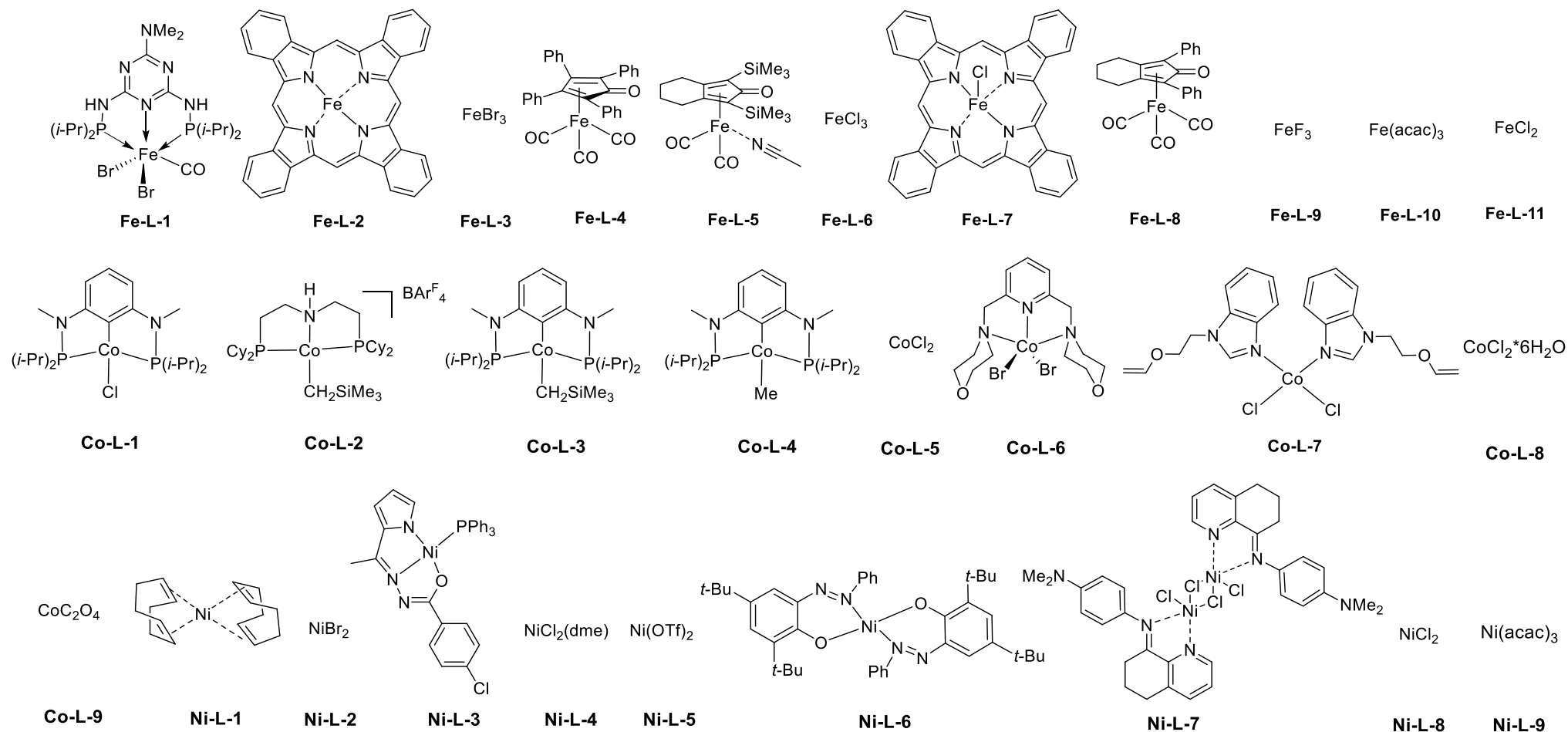


Рисунок 9. Катализаторы на основе железа, используемые в реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом

Таблица 4. Сравнение разных каталитических систем на основе железа, кобальта и никеля для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение спирт/амин/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн %) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензилаанилина (по ГХ или ¹ H ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе железа					
1:1:2	Fe-L-1 (1%)	140°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -BuONa / N ₂	86%	86	[109]
1:1.2:1.3	Fe-L-2 (1-2%)	80°C / <i>t</i>-BuOK / Ar		14-79	[110]
		2% кат. / толуол / 16 ч	91%		
		2% кат. / бензол / 16 ч	90%		
		1% кат. / толуол / 16 ч	79%		
		2% кат. / толуол / 8 ч	69%		
		2% кат. / толуол / 4 ч	54%		
		2% кат. / ТГФ / 16 ч	34%		
		2% кат. / диоксан / 16 ч	28%		
1:2:0	Fe-L-3 (3%)	160°C / 1,2,4-триметилбензол / Ad 8 (6%) / Ar		23-31	[111]
		24 ч / Cp*H (5%)	94%		
		18 ч / Cp*H (5%)	82%		
		18 ч	71%		
(1.1-2):1:0	Fe-L-4 (2-10%)	110°C / толуол / 48 ч		7-26	[112]
		10% кат. / 2 экв. анилина / Me ₃ N(O) (10%) / Ar или N ₂	99%		
		10% кат. / 1.5 экв. анилина / Me ₃ N(O) (10%) / Ar или N ₂	95-97%		
		5% кат. / 2 экв. анилина / Me ₃ N(O) (5%) / Ar	90.5%		
		10% кат. / 1 экв. анилина / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	90%		
		10% кат. / 1.5 экв. анилина / Me ₃ N(O) (10%) / Ar или N ₂	89%		
		10% кат. / 1.1 экв. анилина / Me ₃ N(O) (10%) / Ar	78%		
		2% кат. / 1.1 экв. анилина / Me ₃ N(O) (2%) / Ar	52%		
2% кат. / 1.1 экв. анилина / Me ₃ N(O) (2%) / Ar	21%				
1:1:0	Fe-L-5 (5-7.5%)	толуол		1-19	[113]
		5% кат. / 110°C / 24 ч / без основания / 3Å MS / Ar	99%		
		5% кат. / 100°C / 24 ч / без основания / 3Å MS / Ar	92%		
		7.5% кат. / 140°C / 48 ч / без основания / 3Å MS / воздух	16%		

		7.5% кат. / 140°C / 55 ч / 3Å MS / воздух	14%		
1:2:0	Fe-L-6 (3%)	160°C / 1,2,4-триметилбензол / 18 ч / Ad 8 (6%) / Cp*H (5%) / Ar	55%	18	[111]
4:1:(0.5-2)	Fe-L-7 (10%)	130°C / без р-ля / N₂		4-9	[114]
		MW / <i>t</i> -BuOK (2 экв) / 12 ч	91%		
		MW / <i>t</i> -BuOK (2 экв) / 6 ч	66%		
		MW / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / 12 ч	51%		
		Конв. Нагрев / <i>t</i> -BuOK (2 экв) / 12 ч	48%		
1:(1.5-2):0	Fe-L-8 (10%)	140°C / 16 ч / без основания / Me₃N(O) (10%) / N₂		6-9	[115]
		без р-ля	90%		
		Ксилол	90%		
		Толуол	87%		
		ТГФ	85%		
		EtOAc	85%		
		Циклопентилметилловый эфир	70%		
Et ₂ O	66%				
4:1:2	Fe-L-9 (10%)	130°C (MW) / без р-ля / 12 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв) / N ₂	60%	3-6	[114]
	Fe-L-6 (10%)		59%		
	Fe-L-10 (10%)		58%		
	Fe-L-11 (10%)		38%		
	Fe-L-1 (10%)		31%		
Катализаторы на основе кобальта					
1:1.4:1.3	Co-L-1 (1-2%)	80°C / толуол / <i>t</i>-BuOK / Ar		32-84	[116]
		2% кат. / 16 ч	93%		
		1% кат. / 16 ч	84%		
		2% кат. / 8 ч	79%		
		2% кат. / 4 ч	65%		
1:1.2:0	Co-L-2 (1-2%)	48 ч / 4Å MS / Ar		22-78	[117]
		2% кат. / 110°C / толуол	98%		
		1% кат. / 110°C / толуол	78%		
		2% кат. / 101°C / 1,4-диоксан	66%		
		2% кат. / 85°C / фторбензол	51%		
		2% кат. / 80°C / толуол	49%		
2% кат. / 66°C / ТГФ	45%				

1:1.4:0	Co-L-3 (2%)	130°C / толуол / 16 ч / без основания / Ar		11-47	[116]
		3Å MS	94%		
		без 3Å MS	22%		
1:1.4:0	Co-L-4 (2%)	130°C / толуол / 16 ч / без основания / Ar		7-37	[116]
		3Å MS	74%		
		без 3Å MS	15%		
1.3:1:1	Co-L-5 (1-10%)	130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i>-BuOK / Ar		8-30	[118]
		1% кат.	30%		
		10% кат.	83%		
1.1:1:1.1	Co-L-6 (5%)	150°C / <i>n</i> -октан / 32 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	88%	17	[119]
1.5:1:1	Co-L-7 (2.5%)	120°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	72%	28	[120]
1.08:1:1.1	Co-L-8 (5%)	18 ч / <i>t</i>-BuOK / PPh₃ (10%) / Ar		6-12	[121]
		130°C / толуол	64%		
		100°C / толуол	55%		
		100°C / октан	44%		
		100°C / ТГФ	32%		
1.08:1:1.1	Co-L-5 (5%)	100°C / толуол / 18 ч / <i>t</i> -BuOK / PPh ₃ (10%) / Ar	40%	8	[121]
1.08:1:1.1	Co-L-9 (5%)	100°C / толуол / 18 ч / <i>t</i> -BuOK / PPh ₃ (10%) / Ar	23%	4	[121]
Катализаторы на основе никеля					
(1.5-2):1:(0.1-0.5)	Ni-L-1 (3-5%)	18 ч / Циклопентилметилловый эфир		16-33	[122]
		5% кат. / спирт (2 экв.) / 140°C / KOH (50%) / Ar	99%		
		3% кат. / спирт (1.5 экв.) / 140°C / KOH (30%) / Ar	99%		
		3% кат. / спирт (1.5 экв.) / 140°C / KOH (30%) / без основания / Ar	93%		
		3% кат. / спирт (1.2 экв.) / 140°C / KOH (30%) / Ar	92%		
		3% кат. / спирт (2 экв.) / 140°C / <i>t</i> -BuOK (50%) / Ar	87%		
		3% кат. / спирт (2 экв.) / 140°C / без основания / Ar	48%		
4:1:1	Ni-L-2 (2.5-10%)	130°C / <i>t</i>-BuOK / Ar		1-28	[123]
		10% кат. / толуол / 48 ч / 1,10-фенантролин (20%)	99%		
		10% кат. / толуол / 36 ч / 1,10-фенантролин (20%)	99%		
		7.5% кат. / толуол / 48 ч / 1,10-фенантролин (15%)	82%		
		5% кат. / толуол / 48 ч / 1,10-фенантролин (10%)	79%		
		10% кат. / толуол / 48 ч / PCu ₃ (20%)	76%		
2.5% кат. / толуол / 48 ч / 1,10-фенантролин (5%)	70%				

		10% кат. / толуол / 48 ч / 2,2'-бипиридил (20%)	68%		
		10% кат. / толуол / 48 ч / Ph ₂ P(CH ₂) ₄ PPh ₂ (20%)	52%		
		10% кат. / толуол / 48 ч / Ph ₂ P(CH ₂) ₃ PPh ₂ (20%)	45%		
		10% кат. / толуол / 48 ч / P(o-Tol) ₃ (20%)	42%		
		10% кат. / 1,4-диоксан / 48 ч / 1,10-фенантролин (20%)	21%		
		10% кат. / толуол / 48 ч / 2,9-диметил-1,10-фенантролин (20%)	15%		
2:1:0.67	Ni-L-3 (4%)	120°C / толуол / 24 ч / KOH / N ₂	92%	23	[124]
2:1:0.5	Ni-L-4 (5%)	140°C / циклопентилметилловый эфир / 18 ч / KOH / Ar	79%	12-15	[122]
	Ni-L-2 (5%)		70%		
	Ni-L-5 (5%)		63%		
4:1:(0.5-1)	Ni-L-6 (2.5-10%)	130°C / толуол / 24 ч / Ar		8-15	[125]
		7% кат. / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	86%		
		7% кат. / <i>t</i> -BuOK (0.75 экв)	78%		
		5% кат. / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	75%		
		7% кат. / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв)	65%		
		2.5% кат. / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	20%		
2:1:1.5	Ni-L-7 (10%)	140°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -AmOK / N ₂	94%	9	[126]
4:1:1	Ni-L-8 (10%)	130°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK / 1,10-фенантролин (20%) / Ar	87%	3-8	[123]
	Ni-L-1 (10%)		83%		
	Ni-L-9 (10%)		81%		
	Ni-L-2 (10%)	120°C / толуол / 36 ч / <i>t</i> -BuOK / 1,10-фенантролин (20%) / Ar	49%		
	Ni-L-4 (10%)	130°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK / 1,10-фенантролин (20%) / Ar	35%		

Катализаторы на основе марганца, хрома, меди, самария и рения

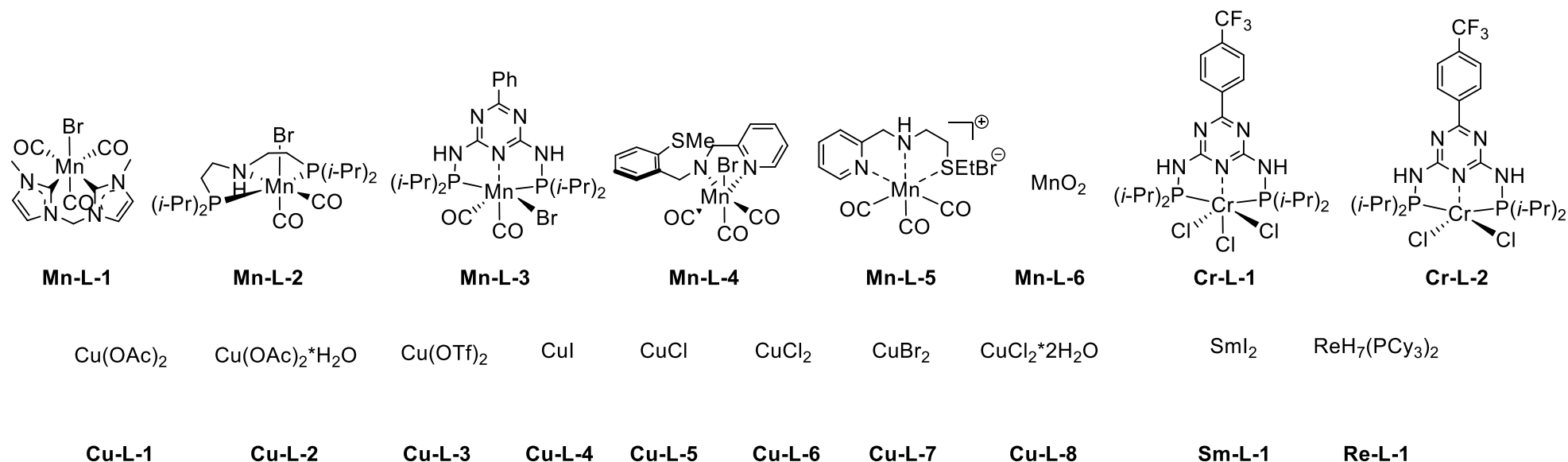


Рисунок 10. Катализаторы на основе кобальта, используемые в реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом

Таблица 5. Сравнение разных каталитических систем на основе марганца меди, самария и рения для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение спирт/амин/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн %) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензилаанилина (по ГХ или ¹ H ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе марганца					
1:1:(0.5-1)	Mn-L-1 (0.5-1.5%)	толуол / t-BuOK		37-88	[127]
		1.5% кат. / 50°C / 24 ч / t-BuOK (1 экв) / N ₂	92%		
		1.5% кат. / 25°C / 48 ч / t-BuOK (1 экв) / N ₂	91%		
		1% кат. / 50°C / 24 ч / t-BuOK (1 экв) / N ₂	88%		
		1.5% кат. / 25°C / 24 ч / t-BuOK (1 экв) / N ₂	85%		

		1.5% кат. / 50°C / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.75 экв) / N ₂	77%		
		1.5% кат. / 50°C / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / N ₂	61%		
		1.5% кат. / 50°C / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв) / воздух	56%		
		0.5% кат. / 50°C / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв) / N ₂	44%		
1.2:1:(0.75-1)	Mn-L-2 (1-3%)	Ar		15-88	[128]
		3% кат. / 80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.75 экв)	97%		
		3% кат. / 80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	96%		
		1% кат. / 80°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	88%		
		2% кат. / 80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	78%		
		3% кат. / 80°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	76%		
		2% кат. / 80°C / циклопентилметиловый эфир / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	74%		
		2% кат. / 80°C / 1,4-диоксан / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	65%		
		2% кат. / 80°C / ТГФ / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	55%		
		2% кат. / 60°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв)	52%		
		3% кат. / 80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.2 экв)	47%		
(1-1.4):1:1	Mn-L-3 (1-5%)	18 ч / ТГФ / Ar		12-56	[129]
		3% кат. / спирт (1.4 экв) / ТГФ / 80°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	99%		
		5% кат. / спирт (1 экв) / ТГФ / 80°C / KHMDS / Ar	95%		
		5% кат. / спирт (1.4 экв) / ТГФ / 60°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	92%		
		5% кат. / спирт (1 экв) / ТГФ / 80°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	84%		
		2% кат. / спирт (1.4 экв) / ТГФ / 80°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	82%		
		5% кат. / спирт (1 экв) / ТГФ / 80°C / <i>t</i> -BuOCs / Ar	77%		
		5% кат. / спирт (1.4 экв) / ТГФ / 50°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	76%		
		5% кат. / спирт (1 экв) / ТГФ / 80°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	60%		
1% кат. / спирт (1.4 экв) / ТГФ / 80°C / <i>t</i> -BuOK / Ar	56%				
2:1:(0.2-0.4)	Mn-L-4 (2%)	Ar		10-45	[130]
		140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4 экв)	91%		
		140°C / толуол / 18 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4 экв)	67%		
		140°C / толуол / 24 ч / KOH (0.4 экв)	55%		
		140°C / <i>t</i> -AmOH / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4 экв)	55%		
		140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.2 экв)	45%		
		140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuONa (0.4 экв)	37%		
		120°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4 экв)	20%		
1.2:1:1.2	Mn-L-5 (5%)	140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK / Ar	83%	16	[131]

1.33:1:1.2	Mn-L-6 (20%)	135°C / без р-ля / 24 ч / CsOH / воздух	90%	4	[132]
Катализаторы на основе хрома					
1.2:1:0.5	Cr-L-1 (3%)	150°C / 1,4-диоксан / 18 ч / <i>t</i> -BuOK / N ₂	97%	32	[133]
1:1:1	Cr-L-2 (3%)	150°C / ксилол / 18 ч / <i>t</i> -BuOK / N ₂	58%	11	[133]
Катализаторы на основе цинка					
1.5:1:1	Zn-L-1 (7.5-15%)	140°C / толуол / 36 ч / N₂		1-12	[134]
		15% кат. / <i>t</i> -BuOK	99%		
		7.5% кат. / <i>t</i> -BuOK / 1,10-фенантролин (7.5%)	93%		
		10% кат. / <i>t</i> -BuOK	88%		
		без кат. / <i>t</i> -BuOK	55%		
		15% кат. / без основания	28%		
Катализаторы на основе меди					
1.3:1:(0.1-1)	Cu-L-1 (1%)	130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв), Ag	99%	15-99	[118]
		130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / KOH (1 экв), Ag	95%		
		170°C / 1,4-диоксан / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв), Ag	95%		
		130°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв), Ag	84%		
		90°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв), Ag	48%		
		130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (0.1 экв), Ag	40%		
		130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв), Ag	15%		
		130°C / ДМСО / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв), Ag	15%		
1.3:1:0.4	Cu-L-2 (1%)	150°C / без р-ля / 24 ч / CsOH*H ₂ O / воздух	95%	95	[135]
1.3:1:1	Cu-L-3 (1%)	130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i> -BuOK / Ag	60%	40-50	[118]
	Cu-L-4 (1%)	130°C / 1,4-диоксан / 96 ч / <i>t</i> -BuOK / Ag	60%		
	Cu-L-5 (1%)	130°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i> -BuOK / Ag	50%		
	Cu-L-6 (1%)		40%		
1:1:0	Cu-L-7 (10%)	180°C / бензол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	80%	6-8	[136]
	Cu-L-8 (10%)	180°C / бензол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	79%		
	Cu-L-7 (10%)	180°C / толуол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	75%		
	Cu-L-8 (10%)	180°C / толуол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	66%		
Катализаторы на основе других металлов					
1.5:1:1	Sm-L-1 (1.5-3%)	толуол / <i>t</i>-BuOK / Ar		20-40	[137]

		3% кат. / 140°C MW / 1 ч	89%		
		3% кат. / 140°C MW / 1 ч / 4Å MS	74%		
		3% кат. / 140°C MW / 40 мин	71%		
		3% кат. / 140°C / 36 ч	65%		
		1.5% кат. / 140°C MW / 1 ч	61%		
1:3:0	Re-L-1 (10%)	150°C / 24 ч / CO		4-8	[138]
		Анизол	80%		
		Анизол / 4Å MS	67%		
		толуол	50%		
		ДМФА	48%		
		ТГФ	42%		
		CH ₂ Cl ₂	40%		
		хлорбензол	40%		

Таким образом, среди гомогенных катализаторов, для которых $TON < 100$, наиболее многочисленную группу, 85 катализаторов, составляют соединения на основе благородных металлов (Ir, Ru, Pd). Катализаторов на основе 3d металлов (Fe, Co, Ni, Mn, Cu), а также рения и самария примерно в два раза меньше (44) (Рисунок 11). Комплексы рутения в подавляющем большинстве случаев использовались без растворителя в присутствии *t*-BuOK. В тех случаях, когда требовалось использование растворителя, использовали толуол. Для катализаторов на основе иридия, в отличие от рутениевых комплексов, высокая эффективность целевого процесса была получена в присутствии более слабых оснований K_2CO_3 и $NaHCO_3$, хотя сильные основания CsOH, KOH и *t*-BuOK также использовались. В качестве растворителя чаще всего использовали толуол. 100-110°C – характерный температурный режим, для проведения реакции переноса водорода в присутствии Ir и Ru катализаторов. Для катализаторов на основе палладия использовались два типа условий. В мягких условиях при 90-100°C для достижения высокой эффективности применяли дифосфиновые лиганды в сочетании с LiOH в инертной атмосфере, тогда как при отсутствии лигандов и основания процесс проводили на воздухе при более высокой температуре 145°C. Катализаторы на основе железа, никеля и меди работают при 130-140°C в толуоле. *t*-BuOK чаще всего используется в качестве основания при катализе соединениями переходных металлов, хотя в случае применения циклопентадиенон-карбонильных комплексов железа часто используется активирующая добавка $Me_3N(O)$, удаляющая один из карбониллов. Катализаторы на основе кобальта и марганца чаще всего представляют собой пинцерные комплексы, которые работают при 50-130°C, хотя некоторые комплексы Mn способны катализировать целевой процесс при комнатной температуре.

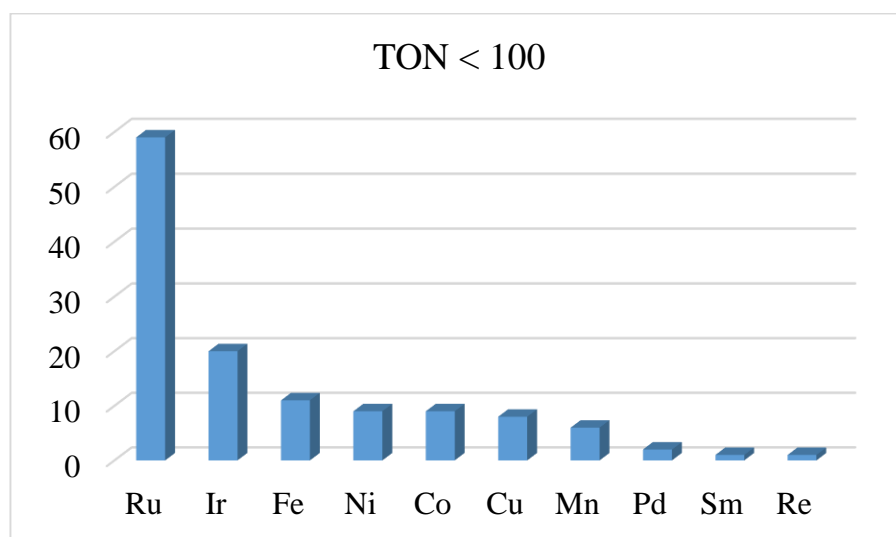


Рисунок 11. Количество катализаторов с $TON < 100$

3.2.2.3. Гетерогенные катализаторы

Гетерогенные катализаторы являются более привлекательными для промышленных целей. В разделе, посвященном использованию гетерогенных катализаторов в реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом с образованием связи С–N, также, как и в случае гомогенных катализаторов, весь спектр описанных в литературе катализаторов на основе благородных и 3d-металлов представлен в порядке снижения активности, которую отражает наибольшее число TON (turnover number), которое может быть достигнуто при участии данного катализатора в целевом процессе. Для гетерогенных систем были выделены три группы катализаторов с TON > 500 (загрузка катализатора 0.001-0.19 мольн%), 100 < TON < 500 (загрузка катализатора 0.2-0.99 мольн%), TON < 100 (загрузка катализатора > 1 мольн%). Для гетерогенных систем также уделяется внимание изучению эффективности повторного использования катализатора.

3.2.2.3.1. Гетерогенные катализаторы с TON > 500

Катализаторы на основе палладия

Гетерогенный палладиевый катализатор на основе Pd(OAc)₂ (0.0105 мольн% Pd), включающий бидентатный фосфиновый лиганд (NiXantphos), пришитый к поверхности SiO₂ с помощью пропильного фрагмента (**Pd-A-3**) позволил провести алкилирование анилина бензиловым спиртом при 120°C в присутствии LiOH без растворителя с выходом 78% (TON 7429) [139] (Схема 43). Практически количественный выход (98%) был достигнут при увеличении загрузки катализатора в 2 раза. Исследование возможности повторного использования катализатора показало, что выход N-бензиланилина снижается с 99% до 59% на первом рецикле и до 22% на втором. Авторы связывают такой результат с возможной нестабильностью катализатора к влаге и кислороду воздуха. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

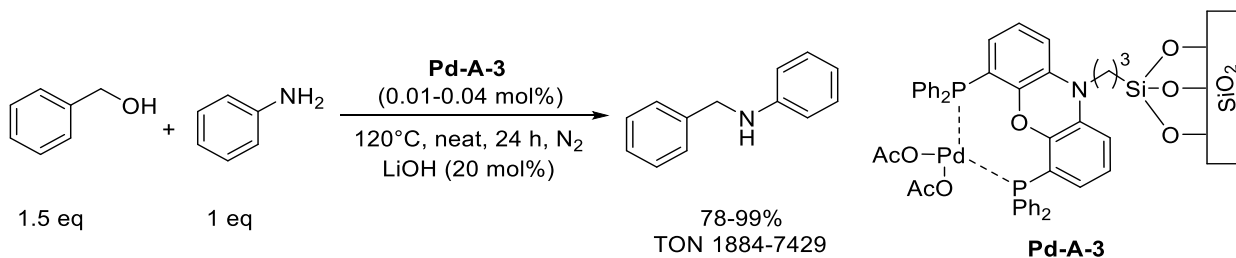


Схема 43. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Pd-A-3** (TON 7429)

Pd, нанесенный на Fe₂O₃ (**Pd-A-4**) (0.17 мольн%), катализирует N-алкилирование анилина бензиловым спиртом при 140°C в течение 12 часов без растворителя с выходом N-бензиланилина 70% [140] (Схема 44). Процесс протекает эффективнее всего без участия

оснований, а введение K_2CO_3 , K_3PO_4 или t -BuOK снижает конверсию и/или селективность. Повышение температуры до $160^\circ C$ и изменение соотношения бензиловый спирт/анилин от 1.5/1 до 3/1 может повысить выход целевого амина до 94% (TON 553). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

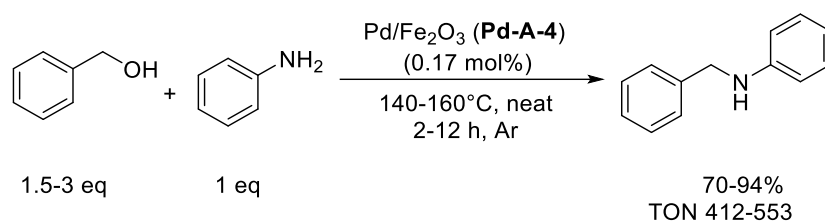


Схема 44. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Pd/Fe_2O_3 (**Pd-A-4**) (TON 412-553)

Катализаторы на основе золота

Гетерогенный катализатор Au/TiO_2 -VS (**Au-A-1**), представляющий собой наночастицы Au размером 1.8 нм при загрузке 0.0083 мольн% при $180^\circ C$ в толуоле в течение 96 часов позволяет получить целевой N-бензиламин с выходом 96% (TON 11566) [141] (Схема 45). Однако, для проведения субстратной специфичности были найдены более мягкие условия с большим количеством катализатора: 0.5 мольн% Au/TiO_2 -VS, $120^\circ C$, 14 ч (выход N-бензиламина 92% TON 184). Среди протестированных оксидов (Al_2O_3 , MgO , ZnO , CeO_2 , SiO_2), использованных в качестве подложек, ни один не позволил превзойти результат, полученный на TiO_2 . При повторном использовании катализатора не наблюдалось вымывания Au, а активность не падала в течение, по крайней мере, трех циклов. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

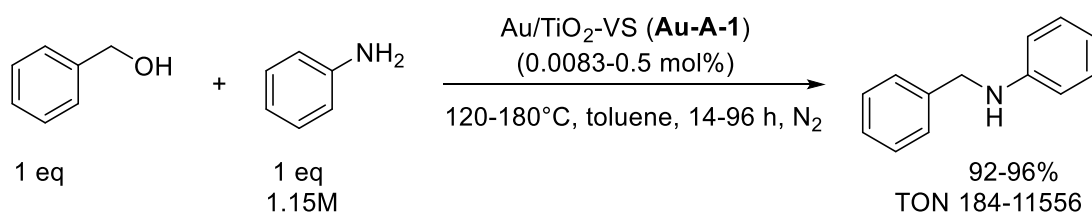


Схема 45. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Au/TiO_2 -VS (**Au-A-1**) (TON 184-11566)

Катализаторы на основе платины

Биметаллический катализатор $Pt-Sn/Al_2O_3$ ($Pt/Sn = 1/3$) (**Pt-Sn-A-1**) (0.1 мольн%) способен провести реакцию между анилином и бензиловым спиртом с переносом водорода при $145^\circ C$, в о-ксилоле за 8 часов с выходом 65% (TON 650) [142] (Схема 46). Частицы олова в данном катализаторе находятся между частицами платины на поверхности γ - Al_2O_3

и затрудняют процесс агрегации Pt-частиц [143], который может служить причиной снижения эффективности данного гетерогенного катализатора при повторном использовании [144]. Другой важной ролью олова является модификация электронного состояния Pt путем электронного переноса, что приводит к снижению энергии связывания промежуточных частиц в реакции с катализатором, и может препятствовать протеканию побочных процессов. Высокого выхода N-бензиланилина (97% TON 194) можно достигнуть при использовании 0.25 мольн% Pt-Sn/Al₂O₃ (Pt/Sn = 1/3) при 145°C за 8 ч. Снижение температуры до 110°C и увеличение времени реакции до 24 ч дает выход N-бензиланилина 67% (TON 268). Инертная атмосфера азота является важным условием для эффективности данного процесса, что является косвенным подтверждением протекания этого процесса через гидридный комплекс металла. В воздушной атмосфере выход целевого амина падает до 5%. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

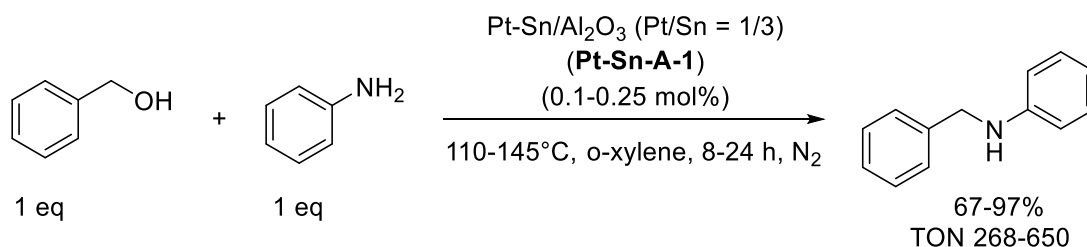


Схема 46. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Pt-Sn/Al₂O₃ (**Pt-Sn-A-1**) (TON 388-650)

Pt-Sn-A-1 (0.0051 мольн% Pt) катализирует процесс переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом с образованием C-N связи при 160°C без растворителя и основания в течение 12 ч в атмосфере азота с образованием N-бензиланилина (95% TON 18627) [144] (Схема 47). Эксперименты по повторному использованию катализатора, которые проводились при 0.05% загрузке **Pt-Sn-A-1** при 145°C в течение 5 часов показали, что в течение 2 рециклов деактивации не происходит, на 3 рецикле приходилось увеличивать время реакции с 5 до 8 часов, далее активность катализатора существенно падала. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

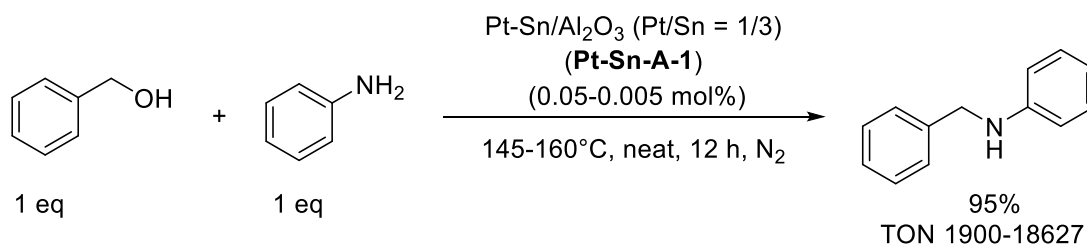


Схема 47. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Pt-Sn/Al₂O₃ (**Pt-Sn-A-1**) (TON 18627)

Катализаторы на основе рутения

Гетерогенный катализатор, представляющий собой нано-частицы рутения, нанесенные на N-допированную углеродную подложку (Ru/N-C), (0.1 мольн% по Ru) (**Ru-A-6**) способен провести реакцию алкилирования анилина бензиловым спиртом при 130°C в присутствии KOH в толуоле с образованием N-бензиланилина с выходом 88% (TON 880) [145] (Схема 48). В процессе тестирования катализаторов было показано, что Ru/C (0.3 мольн% Ru) приводит столь же высокому выходу (94% TON 313) что и Ru/N-C (96% TON 320). Сильные основания на основе калия и цезия (KOH, *t*-BuOK, CsOH) играют ключевую роль в образовании целевого амина, в то время как натриевые основания (NaOH, EtONa) дают преимущественно имин. Слабые основания (KHCO₃, NaHCO₃) неэффективны в целевом процессе (конверсия анилина <5%). Температуру реакции можно снизить до 110°C без потери эффективности и селективности (95% TON 475). Исследование возможности повторного использования катализатора показало, активность катализатора не снижается до четырех рециклов. Небольшое снижение активности **Ru-A-6** наблюдается на пятом рецикле. Исследование вымывания катализатора методом масс-спектропии с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП) показало, что после пяти циклов в активной гетерогенной форме остается 93% рутения. При повторном использовании катализатора происходит агломерация частиц рутения с увеличением размера от 2.2 нм до 9.7 нм. Субстратная специфичность описана в разделе 3.3.3.2 (Таблица 13).

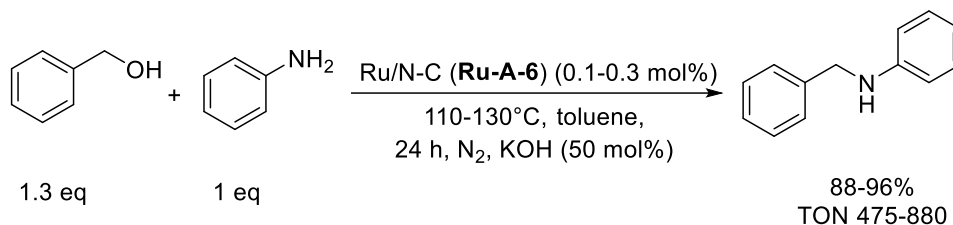


Схема 48. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Ru/N-C (**Ru-A-6**) (TON 475-880)

Катализаторы на основе родия

Гетерогенный Rh-катализатор, полученный пришиванием комплекса **Rh-A-1** к углеродной поверхности (CB = carbon black – материал, получающийся при неполном сжигании тяжелых нефтепродуктов) ковалентными C-C связями (**Rh-A-3**) проявил более высокую активность, по сравнению с гомогенным аналогом [38]. Загрузка 0.05 мольн% позволила синтезировать N-бензиланилин с выходом 49% (TON 977) при 100°C в присутствии *t*-BuOK в толуоле (Схема 49). Исследование вымывания катализатора показало, что незначительное снижение содержание родия в каталитически активной форме.

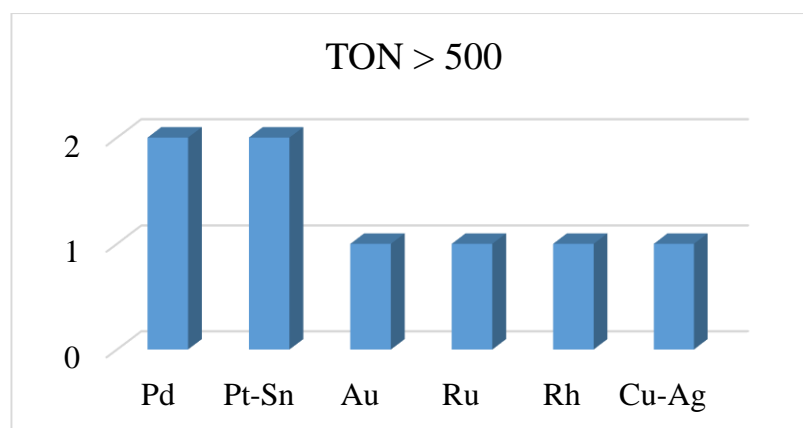


Рисунок 12. Гетерогенные катализаторы с TON > 500

3.2.2.3.2. Гетерогенные катализаторы с $100 < \text{TON} < 500$

Катализаторы на основе иридия

Иридиевый катализатор **Ir-M-8** (0.5 мольн%) с NHC-лигандом, нанесенный на пористый полимерный органический каркас на основе 9,9'-спиро-бис-флуорена, при 130°C в толуоле в присутствии KOH позволяет получить N-бензиланилин с выходом 96% (TON 192) [147] (Схема 51). Проведение реакции без растворителя позволило получить лишь следы целевого N-бензиланилина. Эксперименты по повторному использованию катализатора показали, что в этом случае образуется только имин. Полимерный каркас был получен по реакции Сузуки-Мияура под действием микроволнового излучения с последующей функционализацией с образованием производного, содержащего хлорид имидазолия, из которого далее был получен Ir-NHC комплекс. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13).

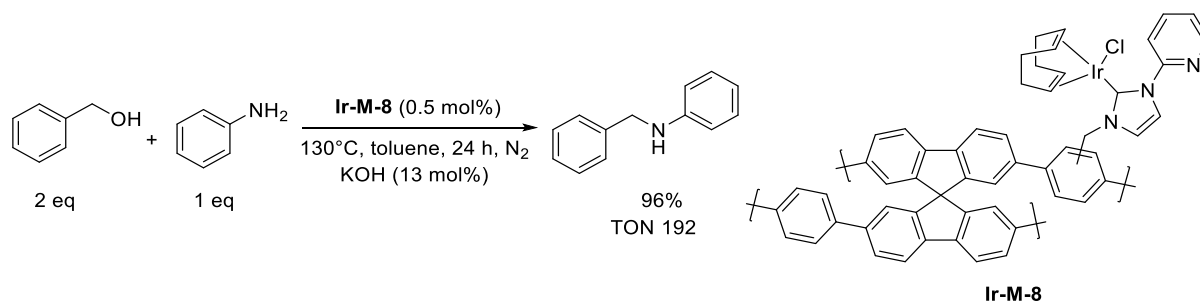


Схема 51. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом **Ir-M-8** (TON 192)

Гетерогенный катализатор на основе **Ir-M-9** (0.2 мольн% Ir) под действием микроволнового излучения при 125°C позволяет провести реакцию алкилирования анилина бензиловым спиртом за 2 часа с выходом 42% (TON 210). Повысить эффективность процесса до 90% (TON 450) можно при повышении температуры до 150°C и времени реакции до 2.5 ч [148] (Схема 52). Исследование структуры катализатора после проведения реакции показало, что его структура сохраняется и не происходит вымывания иридия. При

этом происходит постепенное падение конверсии со 100% до 70% в течение первых четырех рециклов. После 4-го рецикла падения эффективности ниже 70% не происходит. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

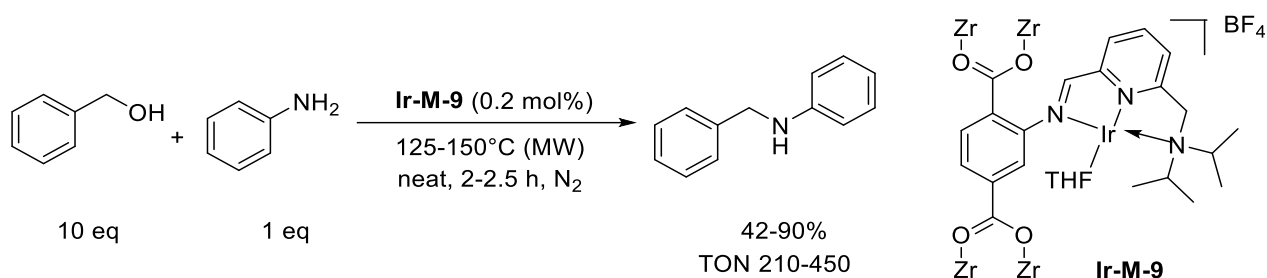


Схема 52. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Ir-Zr-MOF (**Ir-M-5**) (TON 192)

Катализаторы на основе рутения

Проведение алкилирования анилина бензиловым спиртом в присутствии гетерогенного катализатора $\text{Ru}(\text{OH})_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ (**Ru-M-14**) (0.26 мольн% Ru) позволяет получить 35% N-бензиланилина в присутствии KOH при 130°C в течение 48 часов (TON 135) [149] (Схема 53). Среди протестированных оснований кроме KOH только *t*-BuOK способствует селективности в сторону амина, NaOH и K_2CO_3 позволяют получить только имин. Повышение загрузки катализатора до 1.3 мольн% позволяет достичь количественного выхода целевого амина. Снижение времени реакции до 24 часов уменьшает выход продукта практически в 2 раза. Исследование возможности повторного использования катализатора **Ru-M-14** показало, что его активность почти не снижается в течении 10 циклов. Кроме того, магнитные свойства подложки позволяют легко извлекать катализатор из реакционной смеси.

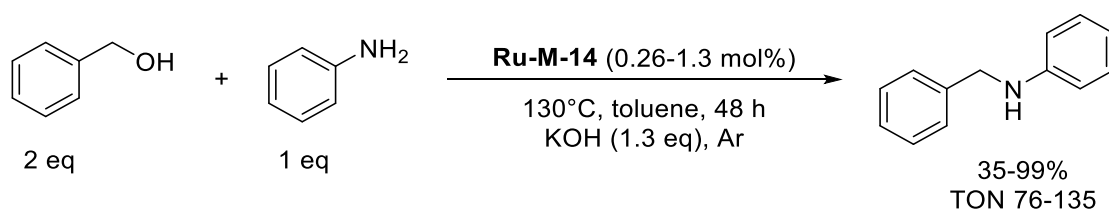


Схема 53. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $\text{Ru}(\text{OH})_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ (**Ru-M-14**) (TON 192)

Катализаторы на основе золота

Катализатор Au/CeO_2 (**Au-M-1**) (0.4-0.7 мольн%) позволяет провести процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом при 180°C без основания в трифтортолуоле с выходом 90% (TON 212) [150]. Процесс также может быть проведен без растворителя с

высокой эффективностью 85% (TON 150) (Схема 54). Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.3.2 (Таблица 13), 3.3.4.2 (Таблица 15).

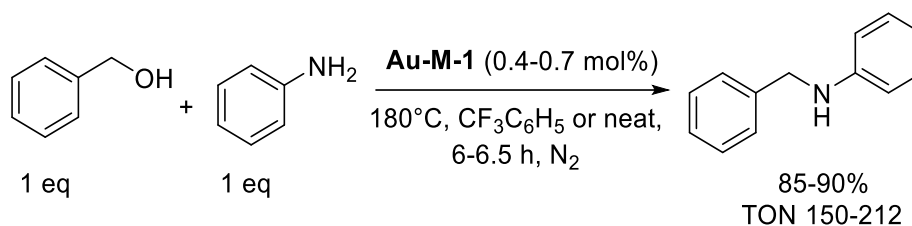


Схема 54. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Au/CeO₂ (**Au-M-1**) (TON 163)

Катализаторы на основе палладия

Сплавы Ti-0.2Pd(Hy) (Hy – подвергнутый предварительной обработке водородом) (**Pd-Ti-M-1**) и Ti-0.2Pd (**Pd-Ti-M-2**) были протестированы в качестве катализаторов в реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом. Ti-0.2Pd(Hy) (**Pd-Ti-M-1**) в отличие от Ti-0.2Pd (**Pd-Ti-M-2**) обрабатывали водородом (3 атм) при 400°C, при этом хрупкость, приобретенная **Pd-Ti-M-1** после обработки водородом позволила превратить этот катализатор в мелкий порошок, и тем самым сильно увеличить площадь его поверхности. Этот параметр, возможно, привел к изменению каталитической активности. Ti-0.2Pd(Hy) (**Pd-Ti-M-1**) (0.2 мольн% Pd) позволил синтезировать N-бензиланилин с выходом 97% (TON 485) при 135°C в присутствии KOH. Катализатор Ti-0.2Pd без предварительной обработки водородом позволил получить выход целевого амина 64% (TON 320) в тех же условиях [151] (Схема 55). Исследование возможности повторного использования катализатора **Pd-Ti-M-1** для алкилирования анилина бензиловым спиртом показало, активность **Pd-Ti-M-1** не снижается в течение по крайней мере пяти рециклов. Анализ структуры катализатора после реакции показал, что она остается неизменной. Субстратная специфичность описана в разделах 3.3.2.2 (Таблица 11), 3.3.4.2 (Таблица 15).

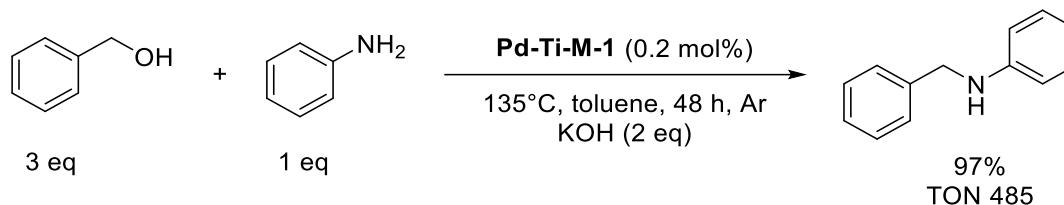


Схема 55. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом Ti-0.2Pd(Hy) (**Pd-Ti-M-1**) (TON 485)

Интересная каталитическая система на основе наночастиц палладия была получена с использованием Pd(OAc)₂ и тетра-алкиламмониевых солей в сверхкритическом CO₂. Проведение реакции при минимальной загрузке катализатора Pd@[n-Bu₄NBr] (0.2 мольн% Pd) (**Pd-M-1**) без растворителя при 140°C позволило получить N-бензиланилин с выходом

теряет активности даже после 10 рециклов, при этом благодаря магнитным свойствам Fe_3O_4 для извлечения катализатора можно воспользоваться простым магнитом.

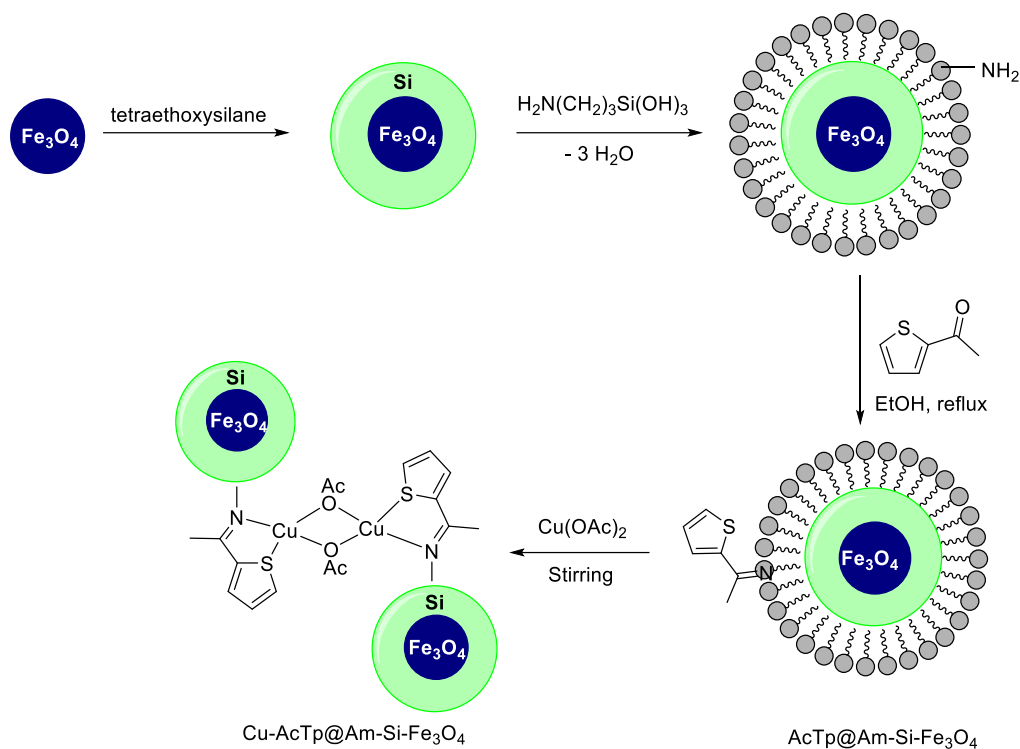


Рисунок 13. Структура катализатора $\text{Cu-AcTp@Am-Si-Fe}_3\text{O}_4$ [154]

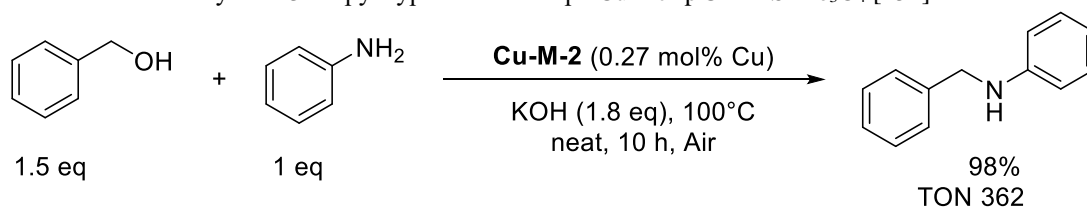


Схема 58. Реакция переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином, катализируемая комплексом $\text{Cu-AcTp@Am-Si-Fe}_3\text{O}_4$ (**Cu-M-2**) (TON 362)

Таким образом, гетерогенные катализаторы на основе благородных металлов, как правило, работают при 130-140°C в инертной атмосфере в толуоле в присутствии KOH. Единственный катализатор на основе 3d металла (Cu) в данной группе (100 < TON < 500) работал в более мягких условиях при 100°C без растворителя. Однако, воздушная

атмосфера, в которой проводится реакция, катализируемая **Cu-M-1**, возможно облегчает протекание целевого процесса (Рисунок 14).

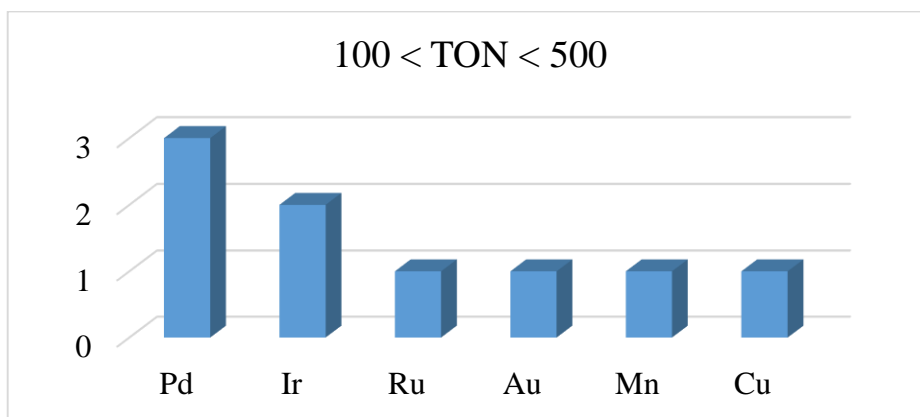


Рисунок 14. Гетерогенные катализаторы с $100 < \text{TON} < 500$

3.2.2.3.3. Гетерогенные катализаторы с TON < 100

Гетерогенные каталитические системы с TON < 100 включают соединения на основе благородных и 3d-металлов, нанесенные на различные подложки. Многообразие этих вспомогательных систем довольно широко, начиная от простых SiO₂ и Al₂O₃ к более нестандартным, таким как HMS (hexagonal mesoporous silica), хитозану [155] и оксиду графена [156]. Также в целевом процессе можно использовать гетеробиметаллический полимерный катализатор (**Ir-L-23**) [157] (Рисунок 15).

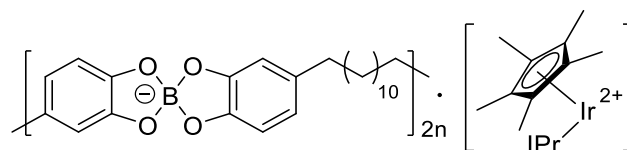


Рисунок 15. Структура гетеробиметаллического катализатора [157]

Таблица 6. Сравнение разных гетерогенных каталитических систем на основе благородных и переходных металлов для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение спирт/амин/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн %) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензиланилина (по ГХ или ¹ H ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе благородных металлов					
2:1:0	Pd-L-7 (Pd@SiO ₂) (коммерческий SiO ₂) (1%)	150°C / о-ксилол / 30 ч / без основания / Ag	97%	26-97	[158]
	Pd-L-8 (Pd@SiO ₂) (полученный в лаборатории мезо SiO ₂) (1%)		90%		
	Pd-L-9 (Pd@SiO ₂) (другой коммерческий SiO ₂) (1%)		50%		
	Pd-L-10 (Pd@TiO ₂) (коммерческий TiO ₂) (1%)		26%		
1.5:1:0.2	Ag-L-1 (Ag-Fe ₃ O ₄ @SiO ₂) (1%)	100°C / 18 ч / атмосфера не указана толуол / КОН	92%	30-92	[159]

		толуол / K ₂ CO ₃	81%		
		ксилол / KOH	75%		
		толуол / NaOH	56%		
		толуол / <i>t</i> -BuOK	34%		
		толуол / K ₃ PO ₄	30%		
1.2:1:0	Ir-L-23 (PB-Cp*Ir(IPr)) (1%)	100°C / H ₂ O / 24 ч / воздух	85%	85	[157]
1:1:0.01	Ir-L-23 (PB-Cp*Ir(IPr)) (1%)	100°C / H ₂ O / 24 ч / NaHCO ₃ / воздух	72%	63-72	[160]
	Ir-L-24 (PB-Cp*Ir(IMes)) (1%)		63%		
(1.5-2):1:1.3	Ru-L-60 (Ru(OH) ₃ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)	спирт (2 экв) / 130°C / толуол / 48 ч / KOH / Ar	99%	43-76	[161]
	Ru-L-60 (Ru(OH) ₃ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)	спирт (1.5 экв) / 130°C / толуол / 24 ч / KOH / Ar	56%		
1:1.1:0.5	Ir-L-25 (Ir-NHC-(CH ₂) ₃ -SiO ₂) (1.5%)	110°C / толуол / 48 ч / NaHCO ₃ / Ar	93%	62	[73]
1:1:0	Pd-L-11 (PdZn/Al ₂ O ₃) (2.8% Pd)	110°C / п-ксилол / 0.5 ч / Ar	99%	35	[162]
2:1:1.3	Ru-L-60 (Ru(OH) ₃ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)	130°C / без р-ля / 48 ч / KOH / Ar	45%	34	[161]
2:1:1.3	Pd-L-12 (Pd(OH) ₂ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)	130°C / без р-ля / 48 ч / KOH / Ar	34%	26	[161]
1:1:0	Au-L-2 (Au/ZrO ₂) (1.5-4%)	110°C / толуол / 22 ч / без основания / N₂		20-30	[163]
		4% кат.	80%		
		1.5% кат.	46%		
2:1:0.28	Ag-L-2 (Ag/Al ₂ O ₃ -Ga ₂ O ₃) (3%)	110°C / толуол / 26 ч / NaN / Ar	81%	27	[164]
1:2:0	Ag-L-3 (Ag/Al ₂ O ₃) (4%)	145°C / о-ксилол / 24 ч / FeCl ₃ *6H ₂ O (5%) / N ₂	94%	23	[165]
5:1:0.2	Ag-Mo-L-1 (Ag-Mo-22) (4.5 mol% Ag, 9 mol% Mo)	160°C / без р-ля / 12 ч / Ar		15-20	[166]
		<i>t</i> -BuOK	90%		
		KOH	81%		
		K ₂ CO ₃	72%		
		Cs ₂ CO ₃	71%		
1.08:1:0	Co-Rh-L-1 (Co ₂ Rh ₂ /C) (5%)	100°C / 24 ч / без р-ля / без основания / N ₂	99%	19	[167]
1.5:1:0	Ru-L-61 (Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃) (5%)	132°C / мезитилен / 11 ч / Ar	99%	19	[168]
1:1.1:(1-3)	Pd-L-13 (Pd/C) (2-5%)	24 ч / N₂		6-18	[169]
		5% кат. / 110°C / толуол / HCOONa (3 экв)	88%		
		5% кат. / 120°C / п-ксилол / HCOONa (3 экв)	88%		
		5% кат. / 110°C / толуол / HCOONa (2 экв)	86%		
		5% кат. / 110°C / толуол / KOH (3 экв)	79%		
		5% кат. / 110°C / толуол / NaOAc (3 экв)	78%		
		5% кат. / 110°C / толуол / K ₂ CO ₃ (3 экв)	62%		
5% кат. / 120°C / ДМФА / HCOONa (3 экв)	56%				

		5% кат. / 110°C / толуол / K ₃ PO ₄ (3 экв)	54%		
		5% кат. / 110°C / толуол / NaHCO ₃ (3 экв)	43%		
		2% кат. / 110°C / толуол / HCOONa (3 экв)	37%		
		5% кат. / 110°C / толуол / HCOONa (1 экв)	34%		
1.2:1:0	Ru-L-62 ([Ru(p-cymene)Cl ₂]/Ph ₂ PAr-Si) (5%)	120°C / толуол / 24 ч / без основания / атмосфера не указана	69%	13	[170]
1.5:1:0	Ru-L-63 (Ru/C) (5%)	132°C / мезитилен / 5 ч / Ar	50%	10	[168]
Катализаторы на основе переходных металлов					
1.2:1:0	Ni-L-10 (Ni/θ-Al ₂ O ₃) (1%)	144°C / о-ксилол / 3 ч / без основания / N ₂	99%	99	[171]
2:1:0.5	Cu-L-9 ([Cu(binap)I] ₂ @HT) (2%)	без р-ля / атмосфера не указана		21-42	[172]
		10 масс% кат. / 80°C / 24 ч / KOH	85%		
		5 масс% кат. / 80°C / 12 ч / KOH	85%		
		5 масс% кат. / 80°C / 12 ч / KOH	84%		
		5 масс% кат. / 100°C / 12 ч / KOH	82%		
		5 масс% кат. / 80°C / 6 ч / KOH	77%		
		2 масс% кат. / 80°C / 12 ч / KOH	70%		
		5 масс% кат. / 100°C / 12 ч / K ₂ CO ₃	68%		
		1 масс% кат. / 80°C / 12 ч / KOH	56%		
		5% кат. / 100°C / 12 ч / Cs ₂ CO ₃	53%		
5% кат. / 100°C / 12 ч / Na ₂ CO ₃	42%				
2:1:1.3	Co-L-10 (Co(OH) ₂ -Fe ₃ O ₄) (1.4%)	130°C / без р-ля / 96 ч / KOH / Ar	48%	34	[161]
2:1:1.3	Cu-L-10 (Cu(OH) ₂ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)	130°C / без р-ля / 96 ч / KOH / Ar	40%	30	[161]
1:1.5:1.26	Cu-Al-L-1 (CuAl-HT) (4%)	160°C / без р-ля / 9 ч / K ₂ CO ₃ / воздух	91%	22	[173]
1.3:1:0.6	Mn-L-7 (α-MnO ₂ @rGO/δ-MnO ₂) (8.3%)	100°C / без р-ля / 10 ч / KOH / воздух	98%	11	[156]
1:1:0	Cu-L-11 (Cu/SiO ₂) (18%)	130°C / ксилол / 5 ч / без основания / N ₂	85%	4	[174]
1:1.2:2	Fe-L-12 (Fe-HMS) (13.5-54%)	160°C (MW) / толуол / атмосфера не указана		3	[155]
		27% кат. / 1,5 ч / DABCO	90%		
		27% кат. / 2 ч / <i>t</i> -BuONa	79%		
		54% кат. / 1 ч / <i>t</i> -BuONa	54%		
		27% кат. / 1 ч / DABCO	43%		
		40.5% кат. / 1 ч / <i>t</i> -BuONa	30%		
		27% кат. / 1 ч / <i>t</i> -BuONa	20%		
		13.5% кат. / 1 ч / <i>t</i> -BuONa	12%		

1:1.5:0.3	Fe-L-13 (Nano-Fe ₂ O ₃) (15-30%)	135°C / 24 ч		2	[175]
		30% кат. / толуол / KOH / Ag	83%		
		30% кат. / толуол / <i>t</i> -BuOK / Ag	74%		
		30% кат. / м-ксилол / KOH / Ag	59%		
		15% кат. / толуол / KOH / Ag	41%		
		30% кат. / м-ксилол / Cs ₂ CO ₃ / Ag	19%		
		30% кат. / толуол / KOH / воздух	0%		
1:1.2:2	Fe-L-14 (Fe-Chitosan) (26%)	160°C (MW) / толуол / 1 ч / атмосфера не указана		1	[155]
		DABCO	46%		
		<i>t</i> -BuONa	20%		
1:1.2:2	Fe-L-15 (Fe-MCM-41) (23%)	160°C (MW) / толуол / 1 ч / DABCO / атмосфера не указана	23%	< 1	[155]
	Fe-L-16 (Fe-cellulose) (20%)		18%		

Таким образом, среди гетерогенных катализаторов с TON < 100, 22 включает благородные металлы и 12 – 3d металлы (Рисунок 16). Для катализаторов на основе благородных металлов характерно использование двух разных температурных режимов, первый – 100-110°C и второй – 130-150°C, при этом нельзя сказать, что наличие основания и/или растворителя однозначно влияет на выбор мягких или жестких температурных условий. При необходимости использования основания и растворителя для катализаторов на основе благородных металлов чаще всего выбирают КОН и толуол. Для гетерогенных катализаторов, в состав которых входят 3d-металлы, КОН и *t*-BuOK наиболее часто используются в качестве оснований, а толуол – в качестве растворителя. При этом реакция проводится при 130-160°C.

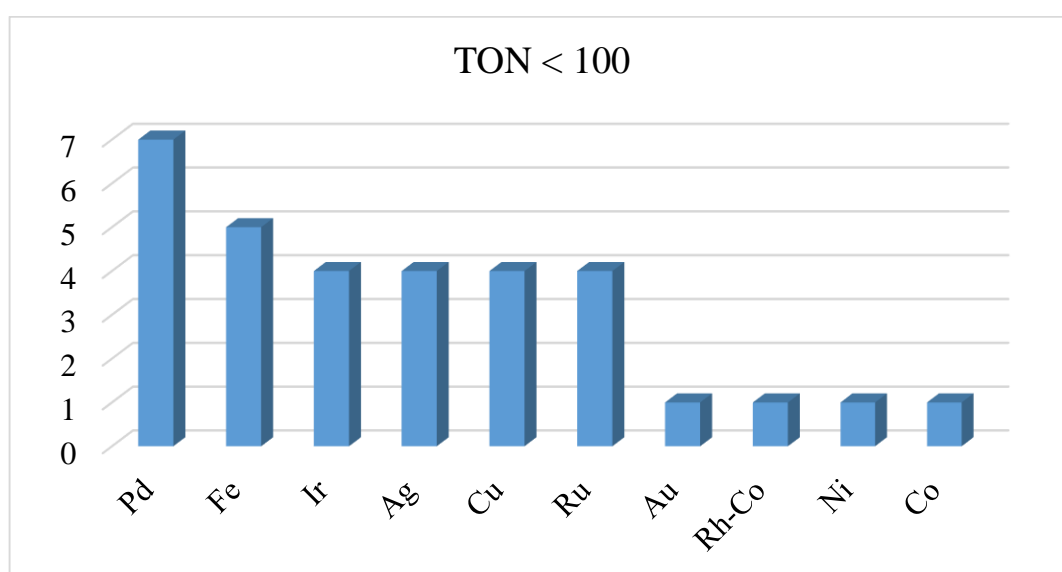


Рисунок 16. Гетерогенные катализаторы с TON < 100

3.2.2.4. Анализ влияния отдельных параметров на эффективность процесса алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода, катализируемого соединениями переходных металлов

3.2.2.4.1. Анализ температурного режима каталитической реакции переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом в присутствии различных оснований

В данном разделе более подробно рассматриваются корреляции между определенным основанием, используемым в каталитическом процессе и температурным режимом.

Таблица 7. Взаимосвязь основания и температурного режима в реакции каталитического переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом

Основание	Наиболее популярный температурный режим	50% от всех реакций проведены в данном диапазоне температур ¹	Минимальная зарегистрированная для данного основания температура
<i>t</i> -BuOK	100-120°C	80-120°C	25°C
KOH	100-130°C	100-130°C	100°C
LiOH	100-120°C	100°C	90°C
CsOH	140-150°C	140-150°C	90°C

¹ Имеются ввиду условия реакций, при которых выход продукта составил 65% и выше.

t-BuOK является самым популярным основанием в реакциях рассматриваемого типа. Диаграмма (Рисунок 17) (Таблица 7) показывает количество реакций, проведенных при данной температуре в присутствии всех катализаторов, для которых встречалось применение *t*-BuOK в процессе переноса водорода между бензиловым спиртом и анилином. Были учтены только те реакции, в которых выход продукта составил 65% и выше. Согласно данной зависимости, наибольшая вероятность провести целевой процесс с выходом не ниже 65% в присутствии *t*-BuOK находится в диапазоне температур 100-110°C. 34% от числа всех реакций с участием *t*-BuOK могут быть проведены при температуре ниже 100°C, в том числе при 25°C, а также более 90% всех реакций эффективно протекают в присутствии *t*-BuOK при температуре не выше 140°C.

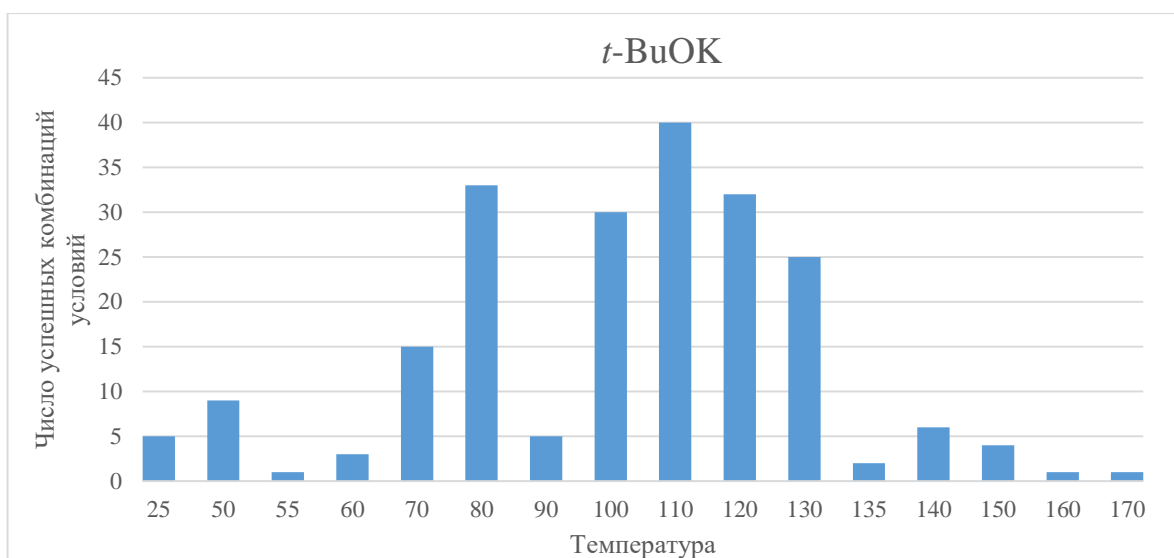


Рисунок 17. Число реакций, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии *t*-BuOK в зависимости от температуры

КОН является одним из наиболее часто применяемых оснований в сочетании с катализаторами на основе рутения наряду с *t*-BuOK. На диаграмме (Рисунок 18) отражено число реакций, проведенных при разных температурах в присутствии всех катализаторов, для которых был использован КОН. Как и в предыдущем случае, были учтены только те реакции, в которых выход продукта составил 65% и выше. Наиболее высокая вероятность провести процесс переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом с образованием *N*-бензиланилина с выходом не ниже 65% находится в области 110-130°C. 78% всех реакций было проведено при температуре не выше 130°C, однако нередко встречаются и более высокотемпературные условия, требующие нагревания до 160°C. Условия, не требующие нагревания, до сих пор описаны не были.

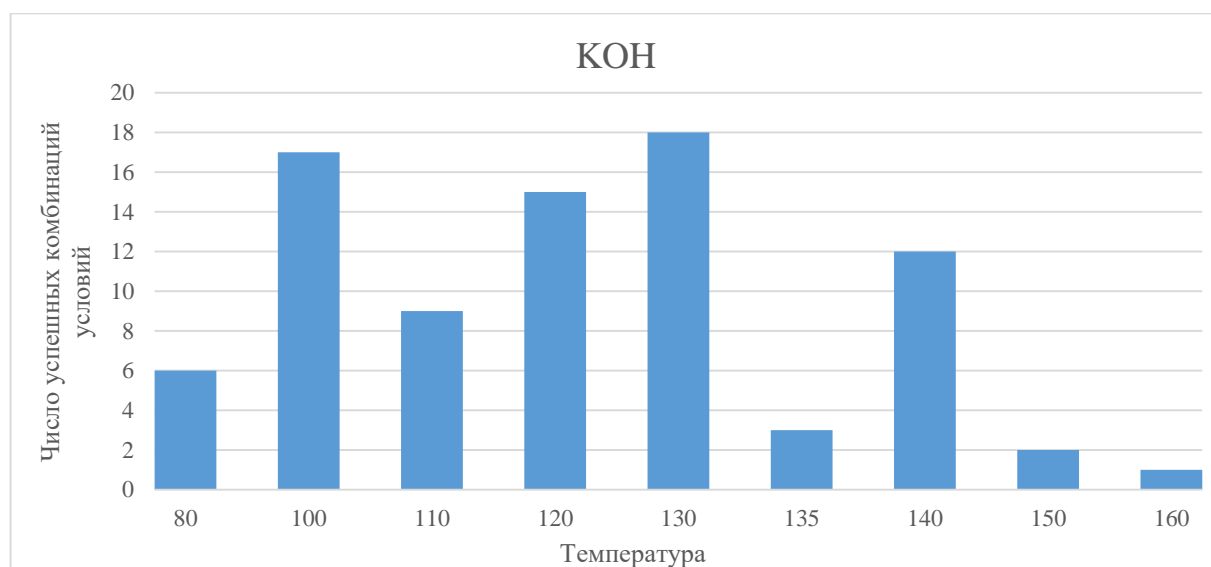


Рисунок 18. Число реакций, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии КОН в зависимости от температуры

Для LiOH описано использование только с катализаторами на основе палладия. Из диаграммы (Рисунок 19) видно, что основным рабочим диапазоном температур является 100-120°C, в котором находится 80% реакций, которые могут быть проведены с выходом не ниже 65%. Кроме того, все реакции каталитического переноса водорода с использованием LiOH и Pd катализатора, были проведены при температуре не выше 130°C.

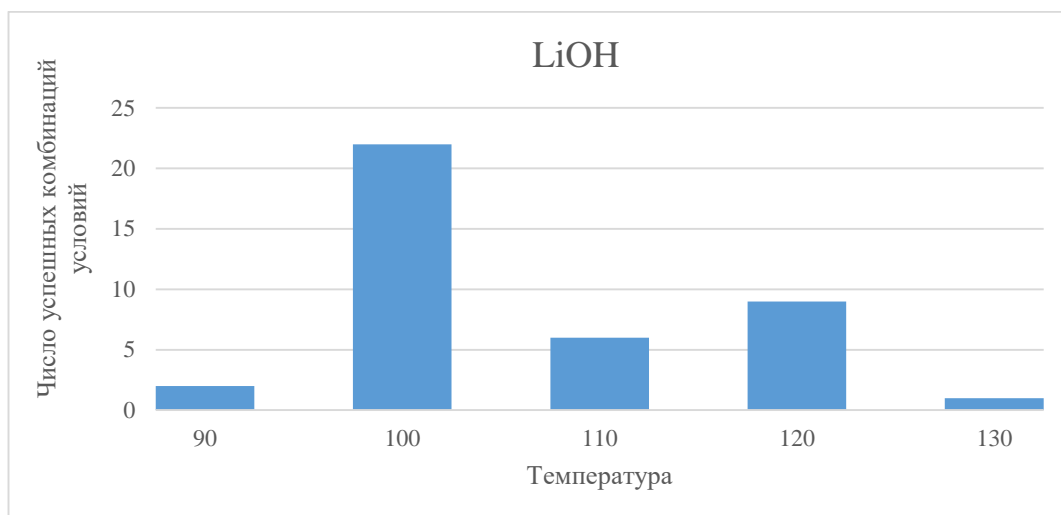


Рисунок 19. Число реакций, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии LiOH в зависимости от температуры

CsOH также является популярным основанием в реакциях переноса водорода. В отличие от LiOH, оптимальным температурным диапазоном для CsOH является 140-150°C, 50% от числа всех реакций могут быть проведены с выходом не ниже 65% (Рисунок 20). Минимальной описанной температурой для проведения целевого процесса в присутствии CsOH является 90°C.

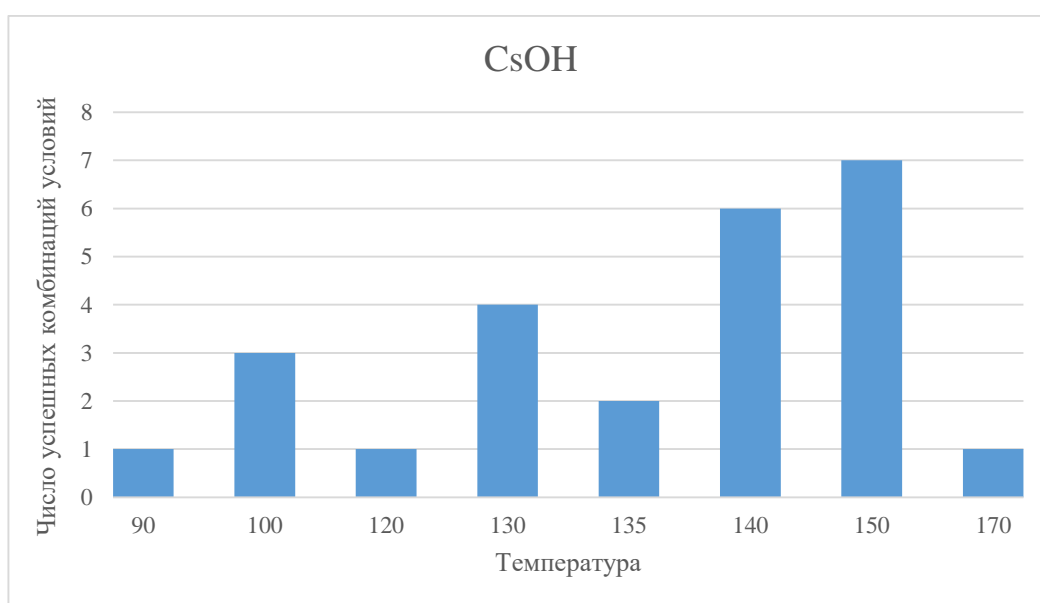


Рисунок 20. Число реакций, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии CsOH в зависимости от температуры

Таким образом, основным рабочим диапазоном температур для *t*-BuOK и KOH является 100-110°C, при этом в отдельных случаях целевой процесс может быть проведен при комнатной температуре. LiOH чаще работает при 90-100°C, а CsOH применяется при повышенных температурах 140-150°C.

3.2.2.4.2. Анализ частоты использования условий «основание-температура» для катализаторов на основе отдельных переходных металлов

На диаграммах, представленных в данном разделе, величина овала отражает число реакций алкилирования анилина бензиловым спиртом, проведенных в указанных условиях с выходом не ниже 65%. При этом, задача данных диаграмм – показать наиболее часто встречающиеся комбинации условий. Поэтому редкие или даже однократно встречающиеся комбинации могут быть опущены. Диаграммы построены для катализаторов на основе Ru, Ir, Pd, Fe и Mn. Для остальных металлов в литературе описано не настолько много катализаторов, чтобы был смысл в построении диаграмм такого типа.

Наибольшее число реакций алкилирования анилина бензиловым спиртом, катализируются соединениями рутения в присутствии *t*-BuOK при 120°C (Рисунок 21). Несколько меньшее число реакций может быть проведено при 100 и 110°C. KOH является вторым по популярности основанием, которое, зачастую, работает в диапазоне от 100 до 140°C, хотя наибольшее число реакций также, как и в случае *t*-BuOK, было проведено при 120°C. Примечательно, что среди соединений рутения, способных катализировать целевой процесс без основания, большая часть работает при более низкой температуре 100°C.

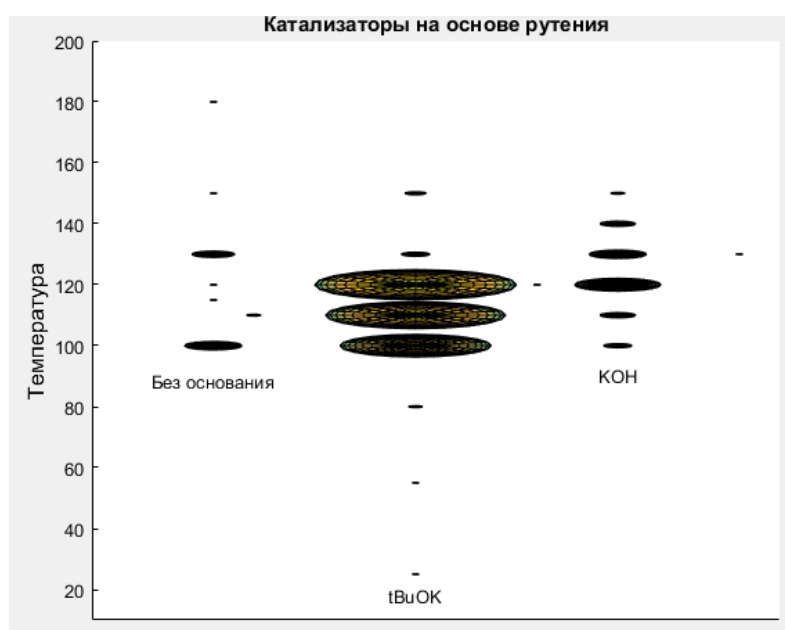


Рисунок 21. Диаграмма условий «основание-температура» для катализаторов на основе рутения

Для реакций, катализируемых соединениями иридия, в отличие от катализа соединениями рутения, набор используемых оснований несколько шире. Однако, наибольшее число успешных реакций были проведены в присутствии *t*-BuOK. Согласно диаграмме (Рисунок 22) на втором месте по числу успешно проведенных реакций (выход *N*-бенлизанилина $\geq 65\%$) находятся условия, когда соединения иридия катализируют целевой процесс без основания при 100-110°C. Остальные основания KOH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, CsOH и NaHCO₃ используются реже, чем *t*-BuOK.

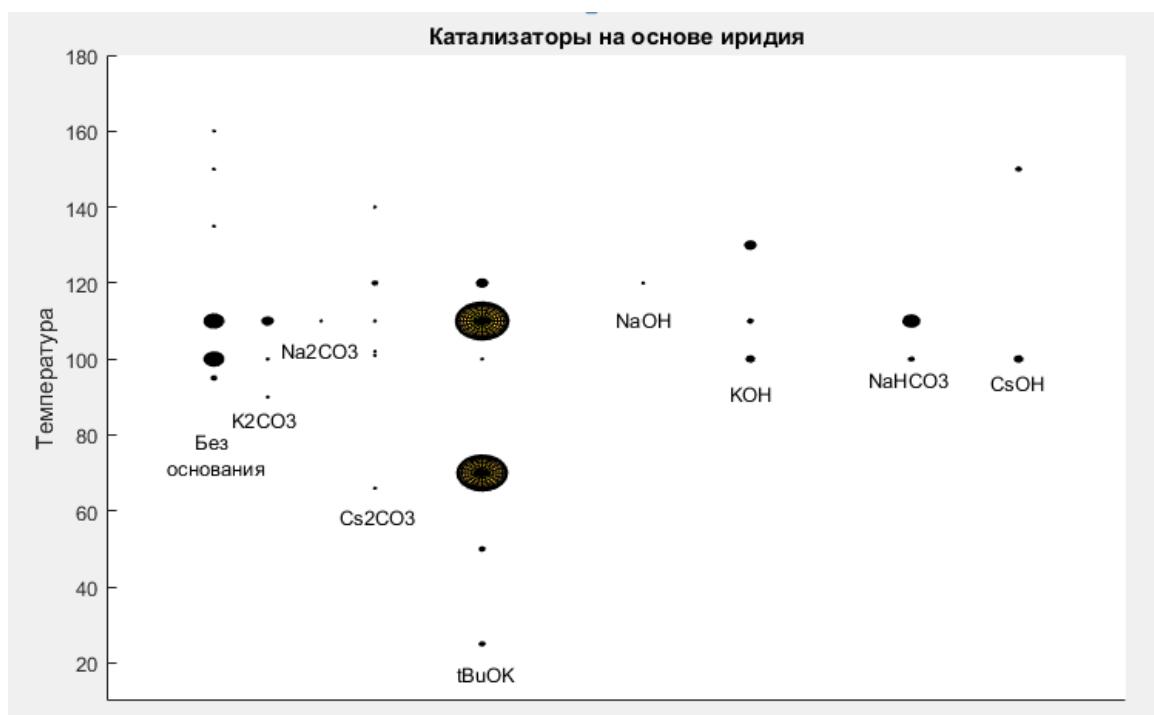


Рисунок 22. Диаграмма условий «основание-температура» для катализаторов на основе иридия

Соединения палладия наиболее часто катализируют перенос водорода при взаимодействии анилина и с бензиловым спиртом в присутствии LiOH при 100°C (Рисунок 23). Использование *t*-BuOK и KOH в сочетании с Pd-катализаторами возможно при более высокой температуре 130°C. В отсутствие основания соединения палладия способны проводить процесс алкилирования анилина бензиловым спиртом чаще всего при температуре 140°C или выше.

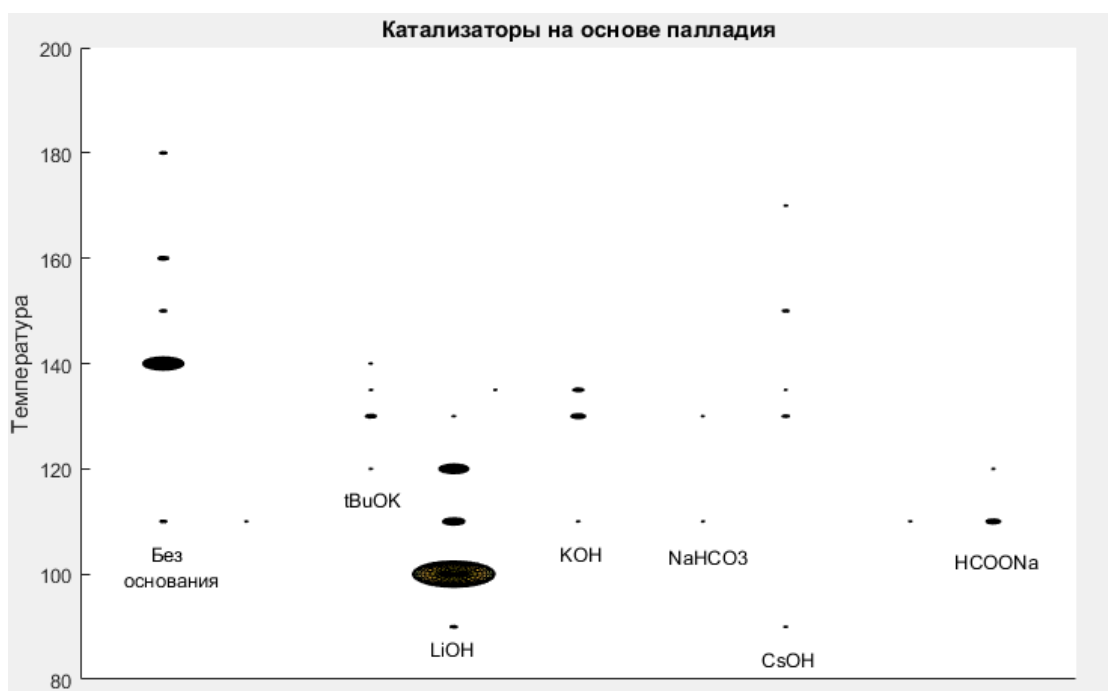


Рисунок 23. Диаграмма условий «основание-температура» для катализаторов на основе палладия

Проведение переноса водорода при взаимодействии анилина с бензиловым спиртом, катализируемое соединениями железа в большинстве случаев не требует использования основания (Рисунок 24). В таком случае, наибольшая часть реакций может быть проведена при 110°C. Однако зачастую соединения железа катализируют целевой процесс без основания при повышенных температурах (140-160°C). В присутствии *t*-BuOK процесс переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом с образованием связи C–N, катализируемый соединениями железа можно провести при более низкой температуре 80-90°C.

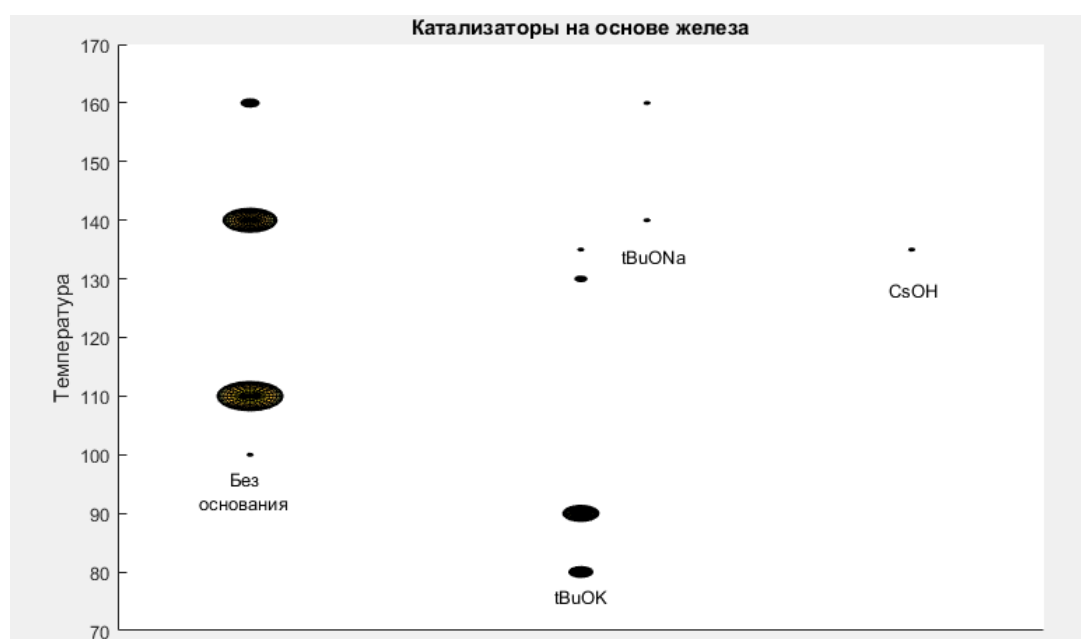


Рисунок 24. Диаграмма условий «основание-температура» для катализаторов на основе железа

Соединения марганца катализируют большую часть реакций алкилирования анилина бензиловым спиртом в присутствии *t*-BuOK при 50-80°C или KOH при 100°C. Кроме таких стандартных оснований как *t*-BuOK и KOH для проведения целевого процесса описано использование таких оснований как KN, KHMDS и *t*-BuOCs. При этом реакции с марганцевыми катализаторами без основания не описаны (Рисунок 25).

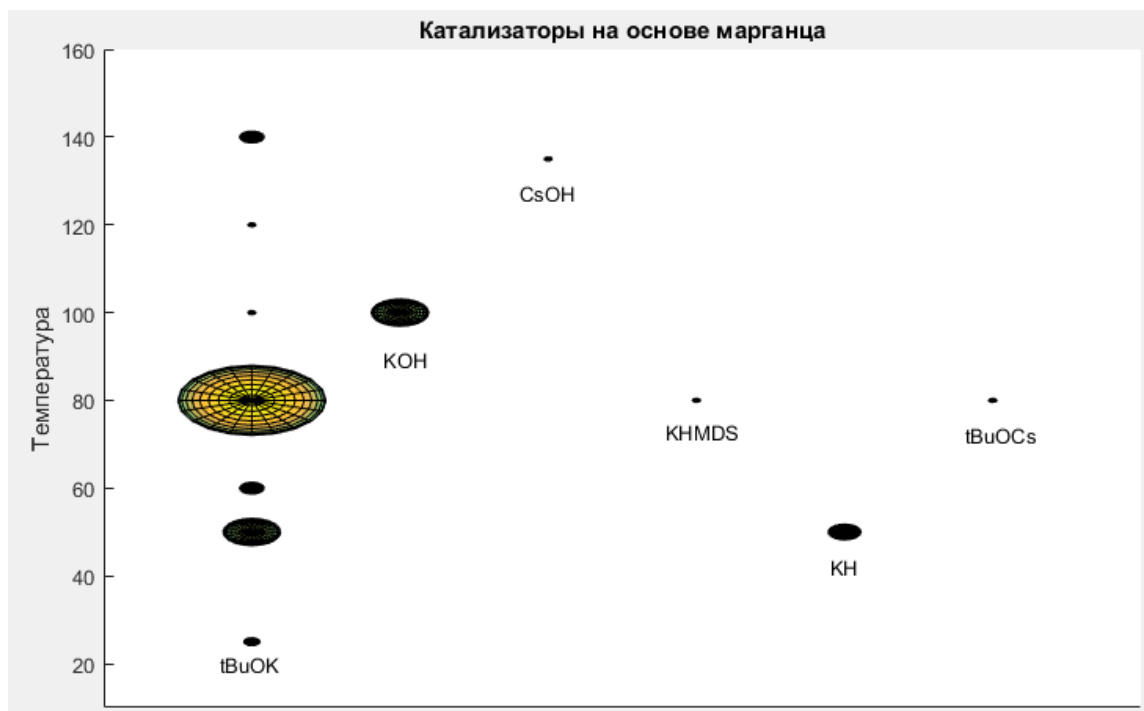


Рисунок 25. Диаграмма условий «основание-температура» для катализаторов на основе марганца

Таким образом, среди изученных соединений различных металлов в качестве катализаторов процесса переноса водорода между анилином и бензиловым спиртом наибольшее число реакций проводится в присутствии таких оснований, как *t*-BuOK и KOH. Соединения палладия работают в основном с LiOH, большая часть катализаторов на основе железа ведут целевой процесс без основания. Высокая доля реакций алкилирования анилина бензиловым спиртом может быть проведена в мягких условиях 50-80°C с использованием катализаторов на основе иридия и марганца. Остальные катализаторы наиболее часто ведут целевой процесс при температуре 100°C и выше.

3.2.2.4.3. Наиболее эффективные катализаторы реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом с переносом водорода

Таблица 8. Наилучшие катализаторы по параметрам TON/температура/основание/тип катализатора/атмосфера

Металл	Максимальный TON среди всех (TON _{max} (1)/Т, °С/основание /тип катализатора (гомогенный (гомо) или гетерогенный (гетеро))/атмосфера)	Максимальный TON среди препаративных выходов (TON _{max} (2)/Т, °С/основание /тип катализатора (гомогенный (гомо) или гетерогенный (гетеро))/атмосфера)	Самая низкая температура в присутствии основания (TON/Т _{min} (1), °С/основание/тип катализатора (гомогенный (гомо) или гетерогенный (гетеро))/атмосфера)	Самый высокий TON без основания (TON _{max} (3)/Т, °С/основание /тип катализатора (гомогенный (гомо) или гетерогенный (гетеро))/атмосфера)	Самая низкая температура без основания (TON/Т _{min} (2), °С/основание /тип катализатора (гомогенный (гомо) или гетерогенный (гетеро))/атмосфера)	Наиболее популярное основание
Ru	(5000 /120/tBuOK/гомо/Ar) [29]	960 /100/tBuOK/гомо/N ₂) [32]	(76/ 25 /tBuOK/гомо/N ₂) [32]	(180 /100/без основания/гомо/N ₂) [47]	(180/ 100 /без основания/гомо/N ₂) [47]	tBuOK/КОН
Pd	(44500 /130/LiOH/гомо/атмосфера не указана) [34]	(44500 /130/LiOH/гомо/атмосфера не указана) [34]	(96/ 90 /LiOH/гомо/Ar) [105]	(553 /160/без основания/гетеро/Ar) [140]	(35/ 110 /без основания/гетеро/Ar) [162]	LiOH
Pt	(18627 /160/без основания/гетеро/N ₂) [144]	(18627 /160/без основания/гетеро/N ₂) [144]	(268/ 110 /без основания/гетеро/N ₂) [142]	(18627 /160/без основания/гетеро/N ₂) [144]	(268/ 110 /без основания/гетеро/N ₂) [142]	Без основания
Au	(11566 /180/без основания/гетеро/N ₂) [141]	(11566 /180/без основания/гетеро/N ₂) [141]	(7/ 100 /tBuOK/гомо/Ar) Ph ₃ PAuCl + AgOTf [108]	(11566 /180/без основания/гетеро/N ₂) [141] (212 /180/без основания/гетеро) [150]	(184/ 120 /без основания/гетеро/N ₂) [141]	Без основания / tBuOK
Ir	(1840 /70/tBuOK/гомо/Ar) [37]	(920 /70/tBuOK/гомо/Ar) [36]	(93/ 25 /tBuOK/гомо/Ar) [63]	(450 /150 (MW) /без основания/гетеро/N ₂) [148]	(48/ 50 /без основания/гомо/Ar) [64]	tBuOK
Rh	(977 /100/tBuOK/гетеро/воздух) [38]	(178 /100/без основания/гомо/N ₂) [47]	(178/ 100 /без основания/гомо/N ₂) [47]	(178 /100/без основания/гомо/N ₂) [47]	(178/ 100 /без основания/гомо/N ₂) [47]	tBuOK/КОН
Ag	(92 /100/КОН/гетеро/воздух) [159]	(92 /100/КОН/гетеро/воздух) [159]	(92/ 100 /КОН/гетеро/воздух) [159]	(24 /145/без основания/гетеро/N ₂) [165]	(24/ 145 /без основания/гетеро/N ₂) [165]	КОН/K ₂ CO ₃
Ni	(17500 /200/tBuONa/гомо/Ar) [40]	(99 /144/без основания/гетеро/N ₂) [171]	(28/ 130 /tBuOK/гомо/Ar) [123]	(99 /144/без основания/гетеро/Ar) [171]	(99/ 144 /без основания/гетеро/Ar) [171]	tBuOK/КОН
Mn	(550 /50/КН/гомо/Ar) [39]	(277 /50/КН/гомо/Ar) [39]	(57/ 25 /tBuOK/гомо/N ₂) [127]	- Без основания не сделано	- Без основания не сделано	tBuOK
Cu	(560 /145/без основания/гетеро/N ₂) [146]	(362 /100/КОН/гетеро/воздух) [154]	(56/ 80 /КОН/гетеро/атмосфера не указана) [172]	(8 /180/без основания/гомо/Ar) [136]	(5/ 130 /без основания/гетеро/N ₂) [174]	КОН
Co	(106 /80/tBuOK/гомо/N ₂) [54]	(84 /80/tBuOK/гомо/Ar) [116]	(84/ 80 /tBuOK/гомо/Ar) [116]	(78 /110/без основания/гомо/Ar) [117]	(78/ 110 /без основания/гомо/Ar) [117]	tBuOK

Fe	(86) /140 (MW)/tBuONa/ гомо/N ₂) [109]	(86) /140 (MW)/tBuONa/ гомо/N ₂) [109]	(79/ 80 /tBuOK/гомо/Ar) [110]	(31) /160/без основания/гомо/Ar) [111]	(18/ 100 /без основания/гомо/Ar) [113]	tBuOK
Cr	(32) /150/tBuOK/гомо/N ₂) [133]	(32) /150/tBuOK/гомо/N ₂) [133]	(32/ 150 /tBuOK/гомо/N ₂) [133]	(32) /150/tBuOK/гомо/N ₂) [133]	(32/ 150 /tBuOK/гомо/N ₂) [133]	tBuOK
Zn	(12) /140/tBuOK/гомо/N ₂) [134]	(12) /140/tBuOK/гомо/N ₂) [134]	(12) /140/tBuOK/гомо/N ₂) [134]	(12) /140/tBuOK/гомо/N ₂) [134]	(12/ 140 /tBuOK/гомо/N ₂) [134]	tBuOK
Sm	(30) /140(MW)/tBuOK/гомо/ Ar) [137]	(30) /140(MW)/tBuOK/гомо/ Ar) [137]	(30/ 140 (MW)/tBuOK/гомо/A r) [137]	(30) /140(MW)/tBuOK/гомо/ Ar) [137]	(30/ 140 (MW)/tBuOK/гомо/ Ar) [137]	tBuOK
Re	(8) /150/без основания/гомо/CO) [138]	(8) /150/без основания/гомо/CO) [138]	(8/ 150 /без основания/гомо/CO) [138]	(8) /150/без основания/гомо/CO) [138]	(8/ 150 /без основания/гомо/CO) [138]	Без основания

Комплексы рутения и иридия наиболее полно исследованы в качестве катализаторов реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом. Самое высокое значение TON на рутениевом катализаторе достигает 50000, на иридиевом 1840. Ru- и Ir-катализаторы позволяют проводить целевую реакцию при комнатной температуре в присутствии *t*-BuOK в качестве основания или при 50-100°C без основания. Pd-комплексы используются значительно реже, однако и в этой области достигнуты высокие значения TON 44500, а также проработаны варианты проведения целевого процесса без основания и при относительно низкой температуре 90°C. Гомогенные катализаторы на основе Ru, Ir и Pd, как правило, более активны, чем гетерогенные. Количество Rh-катализаторов переноса водорода при взаимодействии анилина с бензиловым спиртом серьезно уступает иридиевым и рутениевым. При этом минимальная температура реакций, катализируемых соединениями родия является высокой, 100°C, относительно Ir- и Ru-катализаторов (25°C). Таким образом, разработка низкотемпературных вариантов целевого процесса, катализируемого соединениями родия является одним из возможных путей развития данной области. Катализаторы на основе золота (TON_{max} = 11566) значительно активнее Ag-катализаторов (TON_{max} = 92). Однако, большинство Au- и Ag-катализаторов являются гетерогенными, область гомогенных катализаторов на основе этих металлов исследована недостаточно. Катализаторы на основе Pt очень редко применяются в целевом процессе, при этом те, которые используются, являются биметаллическими, и включают олово в сочетании с платиной. Среди катализаторов на основе 3d металлов (Ni, Mn, Cu, Co, Fe) наиболее активным оказался Ni-комплекс **Ni-A-1** (Схема 27), позволяющий получить TON 17500. Однако, данная область нуждается в разработке более низкотемпературных условий, так как минимальная температура в случае Ni катализа составляет 130°C. Катализаторы на основе марганца показали более низкое значение TON_{max} = 550, но реакция при этом протекала при умеренном нагревании 50°C. Возможность алкилирования анилина бензиловым спиртом при комнатной в присутствии **Mn-L-1** (Рисунок 5) делает Mn наиболее перспективным среди 3d металлов для разработки новых эффективных и селективных катализаторов целевого процесса. Среди Cu-катализаторов TON_{max} (560) показал биметаллический катализатор на основе меди и серебра. Катализ соединениями меди часто осуществляется при высокой температуре в воздушной атмосфере, как в присутствии, так и в отсутствии оснований. Перспективы развития переноса водорода между аминами и спиртами, катализируемого соединениями меди состоит в разработке низкотемпературных условий целевого процесса. Самые низкие значения TON (86-106) показали Co- и Fe-катализаторы. Но при этом данные катализаторы способны работать в относительно мягких условиях 80-110°C, как в присутствии, так и в отсутствии оснований.

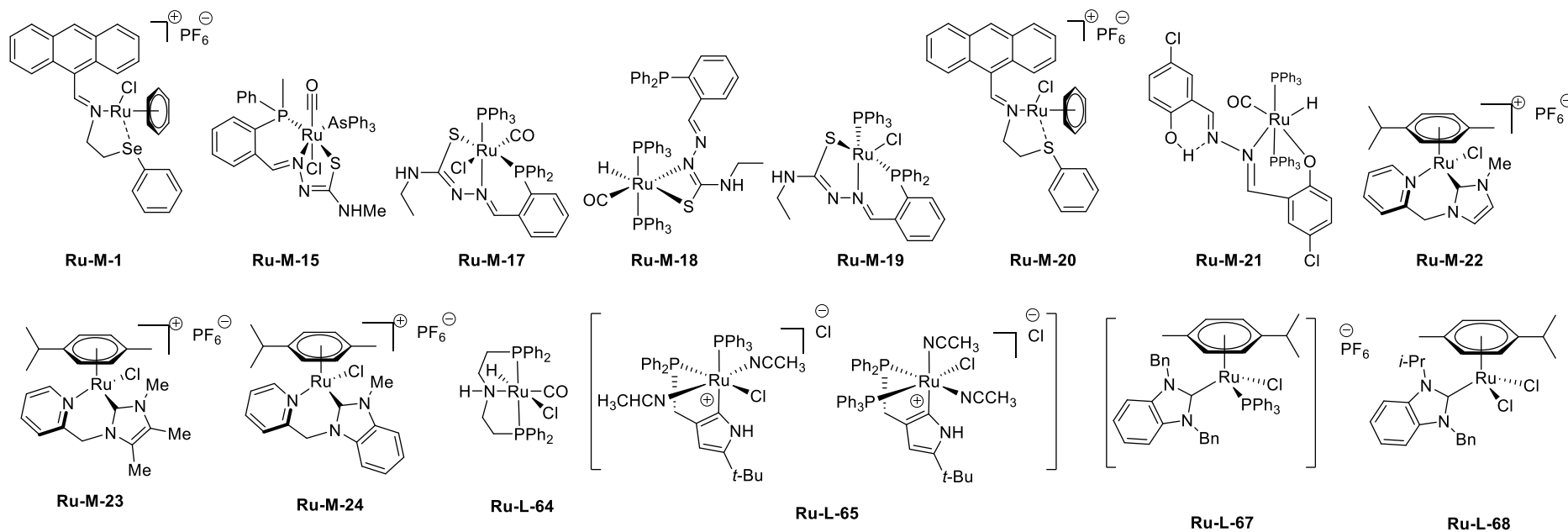
3.3. Процесс переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих нуклеофилов со спиртами с образованием связи C–N

Среди азотсодержащих нуклеофилов, вступающих в реакцию переноса водорода со спиртами, в данном разделе рассматриваются амиды, сульфонамиды, сульфинамиды, гетероароматические, ароматические и алифатические амины, что охватывает весь спектр интересующих нас азотсодержащих соединений. Отдельное внимание уделено устойчивости функциональных групп в молекулах реагентов. Наиболее широко в качестве заместителей в субстратах встречаются метокси-группа и атомы галогенов, в то время как введение в целевой процесс азотсодержащих соединений и спиртов с NO_2 , COOR , CF_3 и CN заместителями сопряжено с рядом трудностей, обусловленных протеканием побочных процессов восстановления, переэтерификации и окисления.

Целью данного раздела является анализ условий целевого процесса для каждой группы азотсодержащих соединений, который предполагает оценку температурного режима, необходимости применения основания и его природу, толерантности функциональных групп, и влияния атмосферы реакции на эффективность процесса в каталитических и некаталитических условиях.

Структура катализаторов и добавок

Ru-catalysts



Ir-catalysts

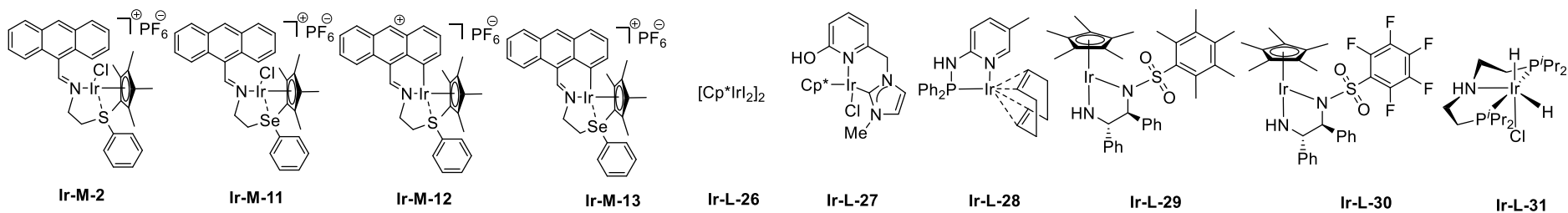


Рисунок 26. Катализаторы на основе рутения и иридия процесса переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений со спиртами

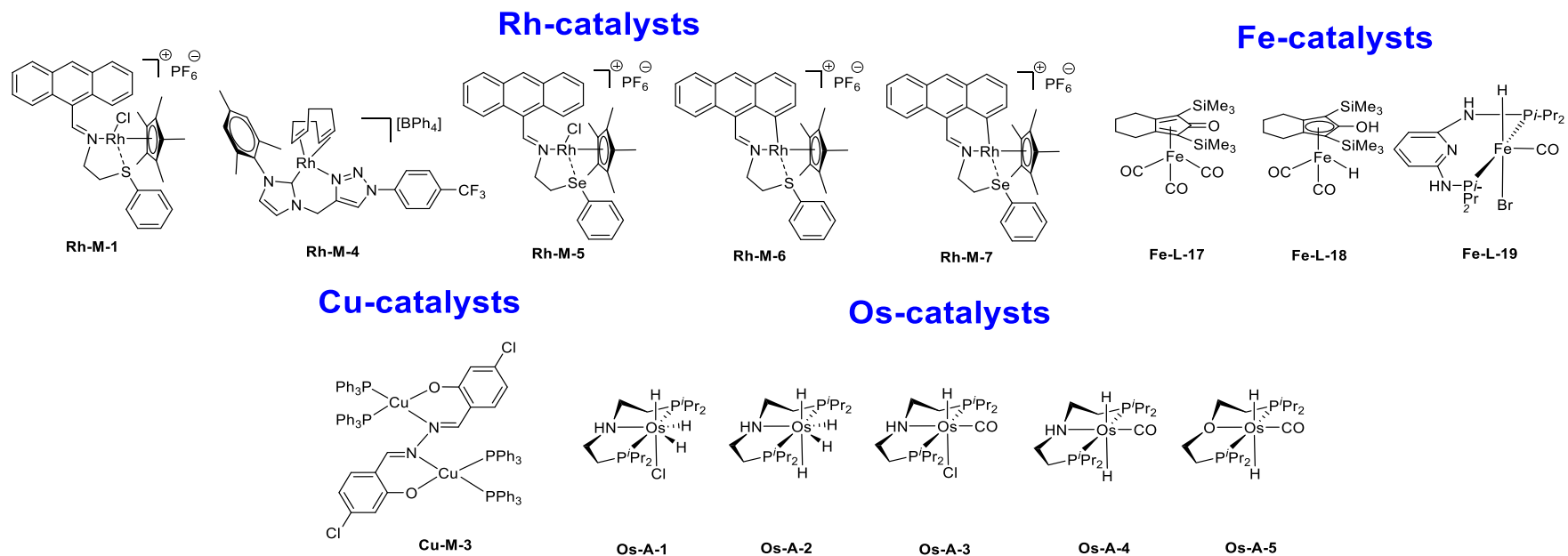


Рисунок 27. Катализаторы на основе родия, железа, меди и осмия и добавки, используемые для проведения процесса переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих соединений со спиртами

3.3.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами с образованием связи C–N

Сульфонамиды, сульфинамиды и амиды являются наиболее слабыми нуклеофилами среди рассматриваемых азотсодержащих соединений в данном процессе.

3.3.1.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов

Небольшие количества альдегида, содержащего тот же ароматический фрагмент (R^1) (Схема 59), что и вступающий в целевой процесс спирт, могут катализировать реакцию переноса водорода между ароматическими и алифатическими сульфонамидами / сульфинамидами и спиртами с образованием C–N связей в присутствии оснований в воздушной атмосфере [18]. Для достижения высокой эффективности и селективности в случае ароматических сульфонамидов достаточно использовать 10-20 мольн% K_2CO_3 при $135^\circ C$, в то время как для трет-бутил сульфинамида требуется использование эквивалентного количества NaOH при $100^\circ C$ (Схема 59). Набор функциональных групп включал галогены, метокси и алкильные заместители. Однако, более чувствительные группы, такие как NO_2 и $COOR$, не были проверены в данной работе. Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 88).

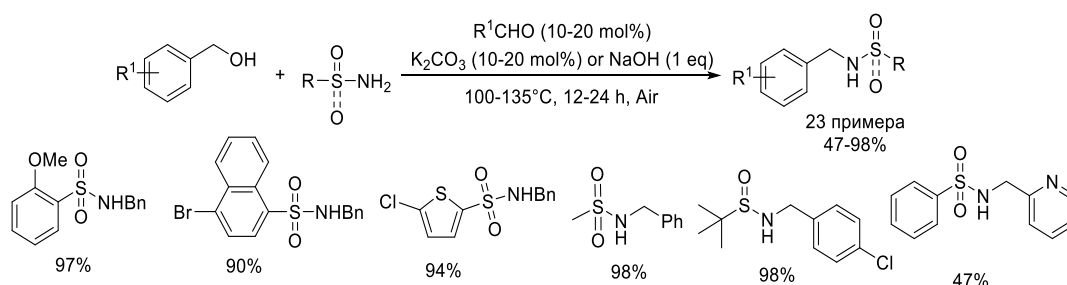


Схема 59. Реакция переноса водорода между сульфонамидами / сульфинамидами и спиртами, катализируемая альдегидами, соответствующими реагирующим спиртам

Трет-бутилсульфинамид способен алкилироваться спиртами в аэробных условиях при $100^\circ C$ в присутствии 1 экв. NaOH [19] (Схема 60). Cl-заместитель в *o*-положении несколько снижает эффективность целевого процесса по сравнению с *o*-метоксигруппой.

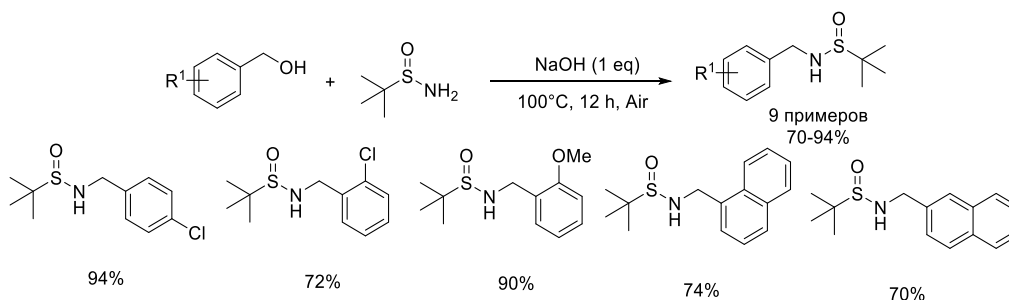


Схема 60. Реакция переноса водорода между гетероароматическими аминами и спиртами, инициируемая кислородом воздуха

Реакцию алкилирования сульфонамидов можно проводить в инертной атмосфере в присутствии КОН, однако предварительно необходимо получить из них калиевые соли [176]. В реакции незамещенного п-толуолсульфонамида с бензиловыми спиртами можно использовать более низкие количества КОН – 5 мольн%, в то время как гетероароматические бензиловые спирты требуют использования повышенных загрузок КОН (20-30 моль%). Акцепторные сульфонамиды CF₃-C₆H₄-SO₂NH₂, 2-хлортиофенсульфонамид и метилсульфонамид также вступают в реакцию при использовании 20-40 мольн% КОН (Схема 61). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 90).

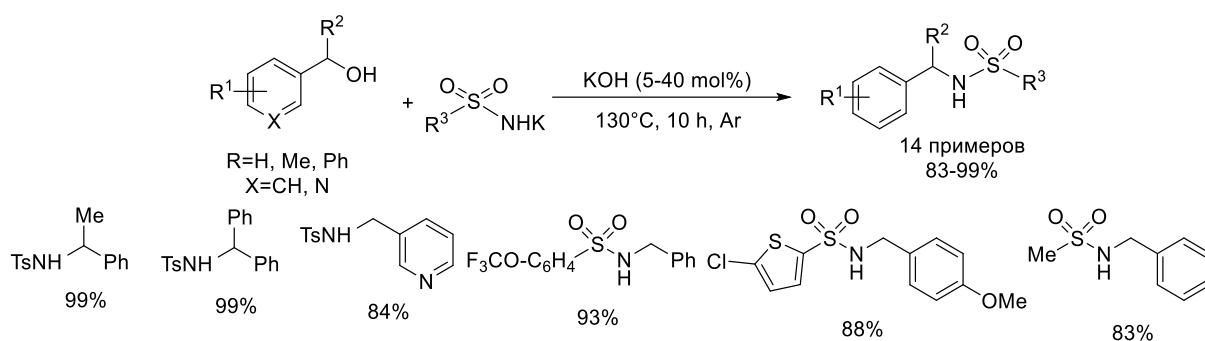


Схема 61. Реакция переноса водорода между сульфонамидами и спиртами в инертной атмосфере в присутствии КОН

Алкилирование широкого круга сульфонамидов и амидов можно проводить под действием PhCH₂Br (10-40 мольн%) на воздухе при температурах от 110 до 170°C [27]. Данный процесс ограничен алкилированием ароматических амидов и сульфонамидов первичными и вторичными бензиловыми спиртами. Первичные бензиловые спирты вступают в реакцию при более высоких температурах (150-170°C) по сравнению с дифенилметанолом (110-130°C). Введение в реакцию субстратов с сильными акцепторными группами, а также использование 1-фенилэтанола вместо дифенилметанола снижает эффективность целевой реакции (Схема 62). Описание механизма протекания данного процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 94).

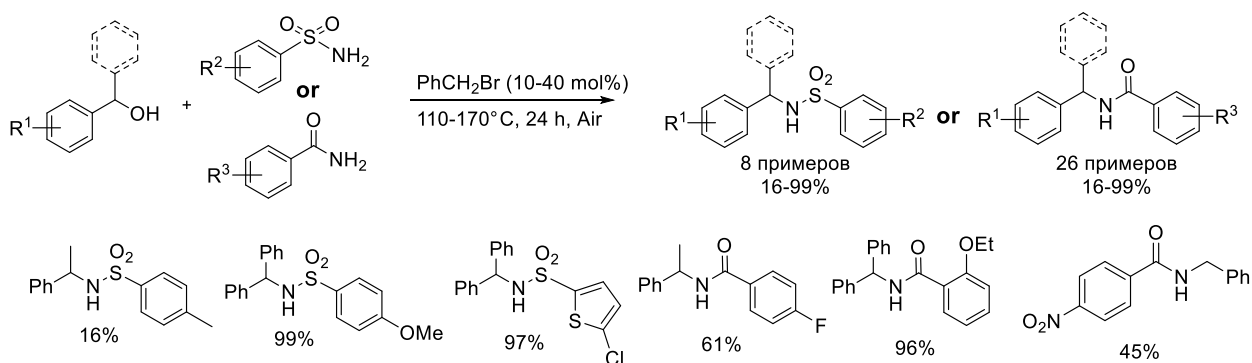


Схема 62. Реакция переноса водорода между сульфонамидами и спиртами на воздухе в присутствии PhCH₂Br

3.3.1.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов

Данный раздел посвящен каталитическому алкилированию сульфонамидов (1), сульфинамидов (2) и амидов (3) спиртами с переносом водорода под действием соединений благородных металлов Ru, Ir, Rh, Pd, Ag, и 3d-металлов Fe, Mn, Cu. Вначале раздела приведены данные о наиболее эффективном катализаторе (наибольшее значение TON), использованном для проведения целевой реакции с участием азотсодержащих соединений данного типа. Затем рассмотрены примеры успешного проведения целевого процесса при наиболее низкой температуре. Для корректного сравнения условий и выходов продуктов целевого процесса, общая совокупность реакций разделена на типы, в соответствии с конкретным классом использованных азотсодержащих соединений (Рисунок 28). В Таблица 9 собраны литературные данные об условиях, в которых проводили реакцию сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами с переносом водорода. В конце раздела приводится диаграмма (Рисунок 29), отражающая выявленные корреляции между катализаторами, на основе определенных металлов и основаниями, которые используются в данном процессе и Таблица 10, в которой указаны наиболее эффективные катализаторы реакции сульфонамидов, сульфинамидов и амидов со спиртами с переносом водорода на основе каждого металла.

Наиболее эффективным катализатором алкилирования сульфонамидов и амидов является $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**Pd-A-2**) [35], который позволяет получить широкий спектр алкилированных сульфонамидов при загрузке (0.01-0.05 мольн%) с выходами от 27% до 99% (TON 1780-8800) и амидов при загрузке 0.5 мольн% с выходами от 11 до 99% (TON 22-198). Оба процесса проводятся при 150°C в присутствии K_2CO_3 (1 экв) на воздухе.

Наиболее мягкие условия для алкилирования сульфонамидов были продемонстрированы в присутствии рутениевого комплекса **Ru-M-15** (Рисунок 26) [177], который катализирует целевой процесс при 100°C в толуоле в присутствии 0.5 экв. KOH с выходами 89-98% (TON 178-196). Катализаторы на основе иридия (**Ir-L-26** ($[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$) и **Ir-L-6** ($[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$)) позволяют провести алкилирование сульфонамидов спиртами при температуре 110 - 115°C в толуоле или в воде с выходами 25-65% (TON 12-37), [178], и 56% (TON 56) [66] соответственно. $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (**Ir-L-6**) также при 110°C способен катализировать алкилирование бензида бензиловым спиртом с выходом 82% (TON 82) [66]. Алкилирование сульфинамидов можно провести при наиболее низкой температуре 85°C на гетерогенном катализаторе $\text{Ru}(\text{OH})_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ (**Ru-L-60**) в толуоле в присутствии 1.3 экв KOH с выходами 28-78% (TON 21-60) [161].

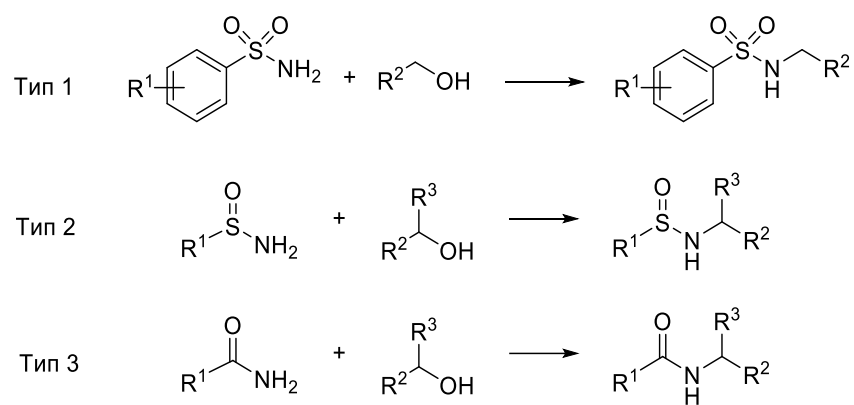


Рисунок 28. Реакции сульфонамидов (тип 1), сульфинамидов (тип 2) и амидов (тип 3) со спиртами с переносом водорода

Таблица 9. Каталитическое алкилирование сульфонамидов, сульфинамидов и амидов спиртами

Тип реакции	FG в амин и спирте	Спирты	Катализатор, мольн%	Рисунок или схема, на которых приведена структура катализатора	Т°С / р-ль / время / основание (экв) / добавка (мольн%) / атмосфера	Выходы, %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе рутения								
(1)	NO ₂ , Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (<i>p</i> - <i>cymene</i>) ₂) ₂) (5%)		150°С / ксилол / 24 ч / K ₂ CO ₃ 0.1 экв) / DPEPhos (5%) / NEt ₃ (10%) / N ₂	72-92	14-18	[179]
		AlkCH ₂ OH				78-92	15-18	
(1)	CF ₃ , OMe, SiMe ₃ , Cl, OCH ₂ O	BnOH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (<i>p</i> - <i>cymene</i>) ₂) ₂) (5%)		150°С / ксилол / 24 ч / K ₂ CO ₃ (0.1 экв) / PPh ₃ (10%) / атмосфера не указана	84-92	16-18	[180]
(2)	CF ₃ , Cl, Br, F, OMe	Alk ₂ CHOH	Ru-L-64 (1%)	Рисунок 26	120°С / толуол / 6-12 ч / KOH (0.15 экв) / N ₂	59-89	59-89	[181]
		ArAlkCHOH				31-89	31-89	
		HetArAlkCHOH				55-80	55-80	
(1)	Cl, Me	BnOH	Ru-M-15 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / KOH (0.5 экв) / атмосфера не указана	89-98	178-196	[177]
(1)	Cl, Br, Me	ArCH ₂ OH	Ru-M-17 (0.5%)	Рисунок 26	120°С / толуол / 12 ч / KOH (0.5 экв) / атмосфера не указана	21-95	42-190	[182]
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				62	124	
(1)	Cl, Br, Me	ArCH ₂ OH	Ru-M-18 (0.5%)	Рисунок 26	120°С / толуол / 12 ч / KOH (0.5 экв) / атмосфера не указана	54-99	108-198	[182]
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				74	148	
(1)	Cl, Br, Me	ArCH ₂ OH	Ru-M-19 (0.5%)	Рисунок 26	120°С / толуол / 12 ч / KOH (0.5 экв) / атмосфера не указана	46-89	92-178	[182]
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				71	142	
(1)	OMe	BnOH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (<i>p</i> - <i>cymene</i>) ₂) ₂) (5%)		165°С (MW) / без р-ля / 2-3 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	86-91	17-18	[102]
		AlkCH ₂ OH				74-96	14-19	
(1)	OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Ru-L-60 (Ru(OH) ₃ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)		130°С / толуол / 48-96 ч / KOH (1.3 экв) / Ag	86-99	66-76	[161]
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				99	76	
(2)	OMe, C ₇ H ₁₅ , <i>i</i> -Pr, furan-2-yl	ArCH ₂ OH	Ru-L-60 (Ru(OH) ₃ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)		85°С / толуол / 5-48 ч / KOH (1.3 экв) / Ag	68-78	52-60	[161]
		AlkCH ₂ OH				67-72	51-55	
		PhMeCHOH				28-30	21-23	
(3)		BnOH	Ru-M-16 (RuCl ₃) (0.5%)		150°С / без р-ля / 24 ч / K ₂ CO ₃ (0.1 экв) / воздух	66	132	[183]

(3)		BnOH	Ru-L-1 (RuCl ₂ (PPh ₃) ₃) (5%)		120°C / без р-ля / 48 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв) / воздух	76	15	[183]
					150°C / без р-ля / 16 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв) / воздух	74	14	
(3)		BnOH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (5%)		175°C (MW) / без р-ля / 2 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	66-74	13-14	[102]
		AlkCH ₂ OH			175-180°C (MW) / без р-ля / 3 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	54-79	10-15	
Катализаторы на основе иридия								
(1)	NO ₂ , Cl, OMe, C(O)NH	ArCH ₂ OH	Ir-L-26 ([Cp*IrI ₂] ₂) (2%)		115°C / H ₂ O / 20-24 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв) / N ₂	25-74	12-37	[178]
		AlkCH ₂ OH				65	32	
(3)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-21 (IrCl ₃) (5%)		150°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв) / воздух	58-99	11-19	[183]
(1)	Cl, Br, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-27 (2%)	Рисунок 26	110°C / H ₂ O / 24 ч / Na ₂ CO ₃ (1 экв.) / N ₂	43-92	21-46	[77]
		AlkCH ₂ OH				52-60	26-30	
(1)	NH ₂	BnOH	Ir-L-9 (2.5%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 16 ч / без основания / Ar	80	32	[64]
(1)		BnOH	Ir-L-1 (1%)	Рисунок 7	100°C / TFE / 12-24 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	86	86	[56]
(1)		AlkCH ₂ OH	Ir-L-21 (IrCl ₃) (5%)		150°C / без р-ля / 24 ч / K ₂ CO ₃ (0.1 экв) / воздух	69-99	13-19	[183]
(3)		BnOH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		110°C / толуол / 24 ч / KOH (0.1 экв) / Ad 2 (1 мольн%) / N ₂	82	82	[66]
(1)		BnOH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		110°C / толуол / 24 ч / KOH (0.1 экв) / Ad 2 (1%) / N ₂	56	56	[66]
Катализаторы на основе родия								
(1)	CF ₃ , Cl, OMe, C=C	ArCH ₂ OH	Rh-M-2 (RhCl(PPh ₃) ₃) (2- 5%)		120°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	81-99	40-49	[184]
		(E)- PhCH=CHCH ₂ OH				64	12	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Rh-M-2 (RhCl(PPh ₃) ₃) (0.5%)		135°C / без р-ля / 24-36 ч / K ₂ CO ₃ (0.1-0.2 экв) / воздух	52-99	104-198	[183]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Rh-L-1 (Rh(acac) ₃) (1%)		110°C / толуол / 12-16 ч / KOH (1 экв) / DABCO (0.5 экв) / атмосфера не указана	88	88	[185]

(3)		BnOH	Rh-M-2 (RhCl(PPh ₃) ₃) (5%)		180°C / без р-ля / 4 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	90	18	[183]
(3)		BnOH	Rh-M-2 (RhCl(PPh ₃) ₃) (5%)		180°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	72	14	[184]
Катализаторы на основе палладия								
(1)	CF ₃ , NH ₂ , OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Pd-A-1 (1%)	Схема 20	120°C / без р-ля / 24 ч / LiOH (0.5 экв.) / P(2-Fur) ₃ (1%) / 4Å MS / Ar	64-72	64-72	[34]
(1)	Cl, OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH CyCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.01-0.05%)		150°C / толуол / 8-24 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	88-99 27	1780-8800 540	[35]
(3)	Cl, OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH CyCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.5%)		150°C / толуол / 24 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	11-99 26	22-198 52	[35]
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.5-5%)		135°C / без р-ля / 24-48 ч / K ₂ CO ₃ (0.1-1 экв.) / воздух	49-99	19-198	[186]
(3)		BnOH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (5%)		180°C / без р-ля / 36 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	75	15	[186]
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-L-3 (Pd(COD)ClSnCl ₃) (3%)		140°C / о-ксилол / 24 ч / без основания / атмосфера не указана	70-75	23-25	[107]
(3)		BnOH	Pd-L-3 (Pd(COD)ClSnCl ₃) (3%)		140°C / о-ксилол / 24 ч / без основания / атмосфера не указана	68	22	[107]
Катализаторы на основе серебра								
(1)	CF ₃ , Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ag-Mo-L-1 (Ag-Mo-22 (4.5% Ag, 9% Mo))		160°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (0.2 экв.) / Ar	78-98	17-21	[166]
(3)	Cl, OMe, C=C	ArCH ₂ OH	Ag-Mo-L-1 (Ag-Mo-22 (4.5% Ag, 9% Mo))		160°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (0.2 экв.) / Ar	85-98	18-21	[166]
Катализаторы на основе железа								
(1)	CF ₃ , OMe F, Cl, Br, SMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-11 (FeCl ₂) (5%)		135°C / без р-ля / 20 ч / K ₂ CO ₃ (0.2-0.4 экв.) / Ar	89-98	17-19	[187]

Катализаторы на основе марганца								
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Mn-L-6 (MnO ₂) (10-20%)		135°C / без р-ля / 24 ч / K ₂ CO ₃ (0.1 экв) / воздух	61-98	3-9	[132]
Катализаторы на основе меди								
(1)	Cl, Br, OMe, SMe, cyclopropyl, TMS	ArCH ₂ OH	Cu-L-1 (Cu(OAc) ₂) (1%)		150°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (0.2-0.3 экв) / воздух	89-97	89-97	[188]
		Ph ₂ CHOH	Cu-L-1 (Cu(OAc) ₂) (1%)		150°C / без р-ля / 12 ч / без основания / воздух	99	99	
		<i>c</i> -octylOH	Cu-L-3 (Cu(OTf) ₂) (1%)		150°C / без р-ля / 12 ч / без основания / воздух	71	71	
(1)	Cl, OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Cu-L-1 (Cu(OAc) ₂) (1%)		150°C / 1,4-диоксан / 120 ч / <i>t</i> -BuOK или K ₂ CO ₃ (1 экв) / Ar	71-99	71-99	[118]
		(CH ₂) ₅ CHOH				84	84	
(1)	Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Cu-L-2 (Cu(OAc) ₂ *H ₂ O) (1%)		135°C / без р-ля / 24-36 ч / K ₂ CO ₃ (0.1-0.2 экв) / воздух	49-99	49-99	[135]
(3)	OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Cu-L-1 (Cu(OAc) ₂) (1%)		150°C / толуол / 120 ч / <i>t</i> -BuOK or K ₂ CO ₃ (1 экв.) / Ar	40-85	40-85	[118]
(3)	OMe	ArCH ₂ OH	Cu-L-12 (Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃) (16%)		135°C / мезитилен / 1-25 ч / без основания / Ar	85-98	5-6	[189]

Таким образом, для проведения алкилирования сульфонамидов, сульфинамидов и амидов чаще используются катализаторы на основе благородных металлов (Ru, Ir, Rh, Pd, Ag) – 21 катализатор, чем на основе 3d-металлов (Fe, Mn, Cu) – 6 катализаторов. Катализаторы первой группы способны работать при более низкой температуре 85-110°C, в то время как соединения на основе 3d-металлов проявляют эффективность в целевом процессе при температуре не ниже 135°C. Наиболее часто используемым основанием является K₂CO₃, несколько реже используется KOH, при этом K₂CO₃ чаще работает при более высокой температуре 150°C, чем KOH – 110-130°C. Целевую реакцию можно проводить и без основания при катализе соединениями рутения, иридия, палладия и меди. Алкилирование амидов спиртами, как правило, происходит при более высоких температурах (180°C) по сравнению с алкилированием сульфонамидов (110-150°C) и сульфинамидов (85-120°C). Реакция переноса водорода для данной группы азотсодержащих соединений со спиртами проводится в инертной атмосфере при катализе соединениями Ru, Ir, Ag и Fe, в то же время катализаторы на основе Rh, Mn и Cu, в подавляющем большинстве случаев работают на воздухе. Получение продуктов с NO₂ группой успешно было проведено в литературе с использованием [RuCl₂(p-сумене)]₂ (**Ru-L-26**) и [Cp*IrI₂]₂ (**Ir-L-26**) при 115-150°C. Сульфонамиды с CF₃ группой, могут быть получены как на простых катализаторах FeCl₂ (**Fe-L-11**) (93%), RhCl(PPh₃)₃ (**Rh-M-2**) (89%), [RuCl₂(p-сумене)]₂ (**Ru-L-26**) (81%) при 120-150°C, так и на более сложном катализаторе **Ag-Mo-L-1** (86%) при 160°C.

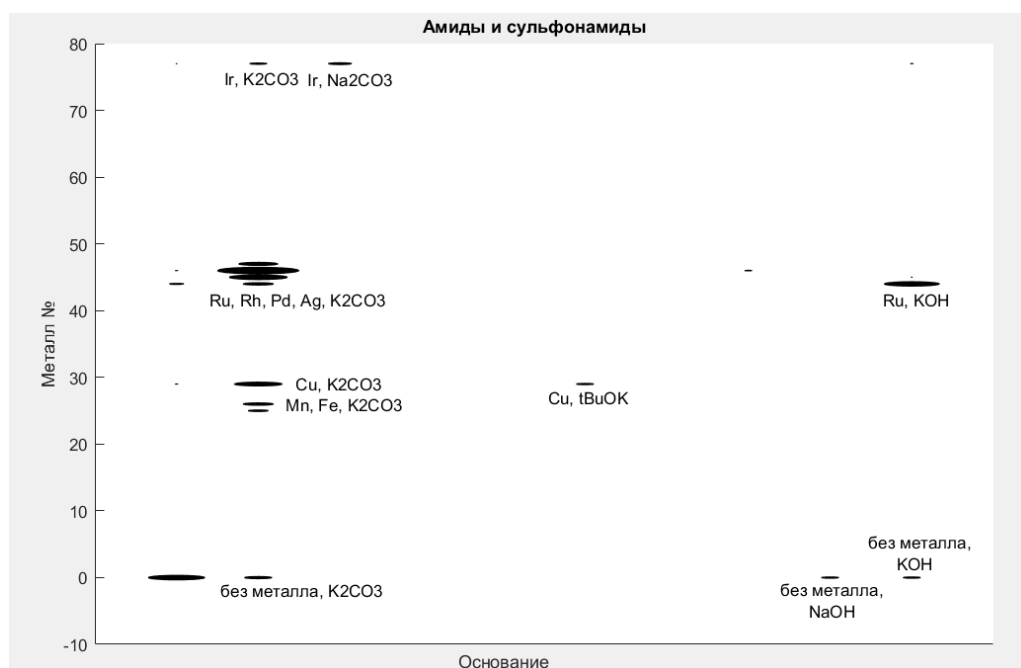


Рисунок 29. Число реакций синтеза амидов и сульфонамидов, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии соответствующей комбинации основания и катализатора на основе конкретного металла

Таблица 10. Наиболее эффективные катализаторы реакции алкилирования сульфонамидов, сульфинамидов и амидов спиртами с переносом водорода

Лучшее основание: K ₂ CO ₃ (62%), без основания (14%), KOH (13%) Температурный режим: 50% субстратов можно получить с выходом >60% в диапазоне 135-150°C		
Металл	TON _{max} (TON/T, °C/основание/тип катализатора/атмосфера)	T _{min} , °C (TON/T °C/основание/тип катализатора/атмосфера)
Ag (1 статья)	(22 /160°C/K ₂ CO ₃ /гетеро/Ar), [166]	(22/ 160 °C/ K ₂ CO ₃ /гетеро/Ar), [166]
Cu (3 статьи)	(99 /150°C/ <i>t</i> -BuOK/гомо/Ar), [118]	(99/ 135 °C/ K ₂ CO ₃ /гомо/воздух), [135]
Fe (1 статья)	(20 /135°C/ K ₂ CO ₃ /гомо/Ar), [187]	(20/ 135 °C/ K ₂ CO ₃ /гомо/Ar), [187]
Ir	(86 /100°C/ K ₂ CO ₃ /гомо/Ar), [56]	(86/ 100 °C/ K ₂ CO ₃ /гомо/Ar), [56]
Mn (1 статья)	(10 /135°C/ K ₂ CO ₃ /гетеро/воздух), [132]	(10/ 135 °C/ K ₂ CO ₃ /гетеро/воздух), [132]
Pd	(1980 /150°C/ K ₂ CO ₃ /гомо/воздух), [35]	(72/ 120 °C/LiOH/гомо/Ar), [35]
Rh (3 статьи)	(198 /135°C/ K ₂ CO ₃ /гомо/воздух), [183]	(88/ 120 °C/ K ₂ CO ₃ /гомо/атмосфера не указана), [185]
Ru	(800 /120°C/KOH/гомо/N ₂), [181]	(60/ 85 °C/KOH/гомо/Ar), [161]

3.3.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии гетероароматических аминов со спиртами с образованием связи C–N

3.3.2.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии гетероароматических аминов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов

Гетероароматические амины без катализатора вступают в целевой процесс при использовании более жестких условий (150°C, 40 моль% NaOH) по сравнению с сульфонидами в работе [18]. В данном случае был выбран крайне узкий набор заместителей в субстратах (H, Me, Cl), не позволяющий оценить толерантность функциональных групп в данных условиях (Схема 63). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 88).

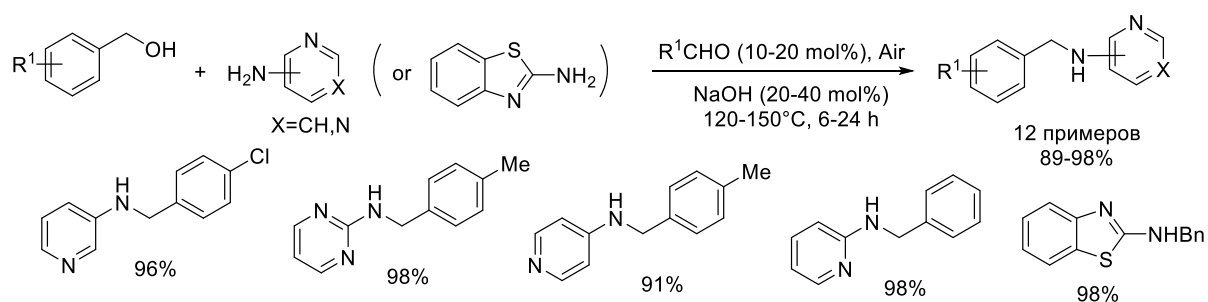


Схема 63. Реакция переноса водорода между гетероароматическими аминами и спиртами, катализируемая альдегидами, соответствующими реагирующим спиртам

Алкилирование гетероароматических аминов протекает с высокой эффективностью в воздушной атмосфере при 150°C в присутствии основания, причем в случае 2-аминопиридина используется NaOH, для 3- и 4-аминопиридинов – CsOH·H₂O, а для тиазола – LiOH·H₂O [19] (Схема 64). Описание предположительного механизма данного процесса дано в разделе 3.4.1.

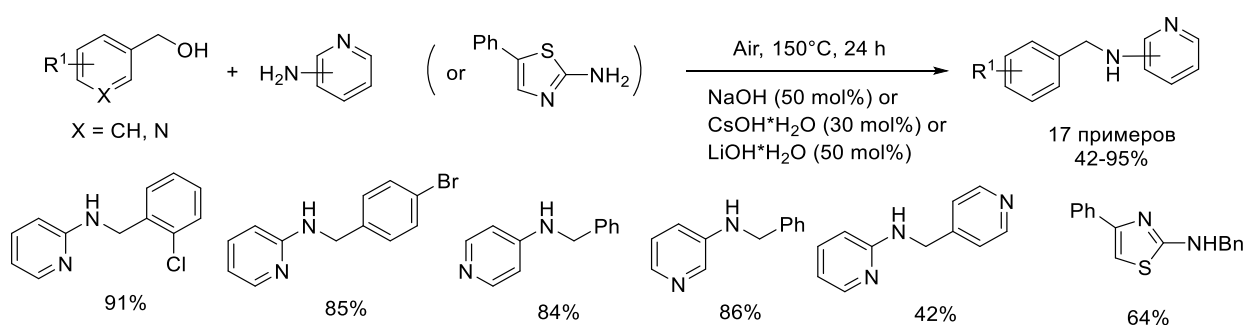


Схема 64. Реакция переноса водорода между гетероароматическими аминами и спиртами, инициируемая кислородом воздуха

В работе [176] достигнута высокая эффективность в реакции алкилирования 3-аминопиридина различными бензиловыми спиртами независимо от электронных свойств заместителей. В отличие от сульфонидами для введения в реакцию 3-аминопиридина требуется использовать 3 эквивалента KOH (Схема 65). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 90).

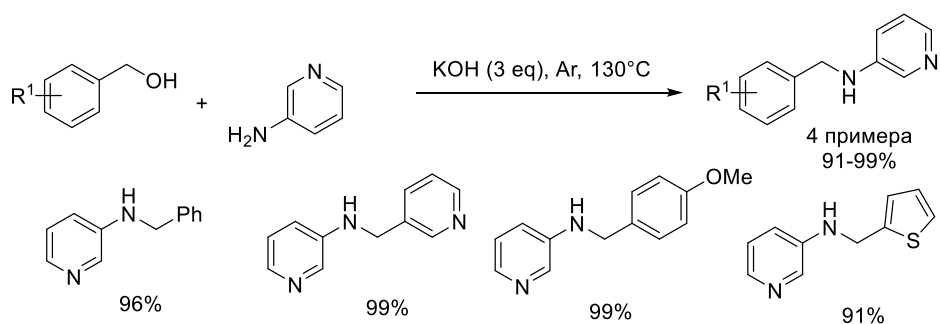


Схема 65. Реакция переноса водорода между 3-аминопиридином и различными бензиловыми спиртами в инертной атмосфере

Среди гетероциклических аминов 2- и 3-аминопиридины, аминопиразин и 8-аминохинолин могут быть проалкилированы бензиловым спиртом при 140°C, 2 мольн% O₂ в аргоне в присутствии CsOH*H₂O [17] (Схема 66). Описание предположительного механизма процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 87).

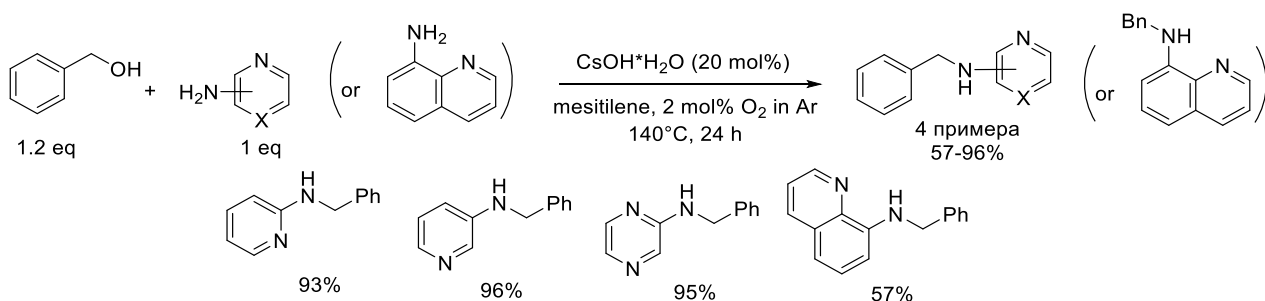


Схема 66. Реакция переноса водорода между гетероароматическими аминами и бензиловым спиртом и диолами в атмосфере 2 мольн% O₂ в аргоне

Процесс алкилирования аминов спиртами может происходить под действием пиридина в качестве переносчика атомов водорода [25]. Алкилирование бензиловым спиртом производных аминопиридина, аминопиримидина, и аминопиразина происходит более эффективно (65-94%) по сравнению с алкилированием алифатическими спиртами (57-60%) (Схема 67). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 93).

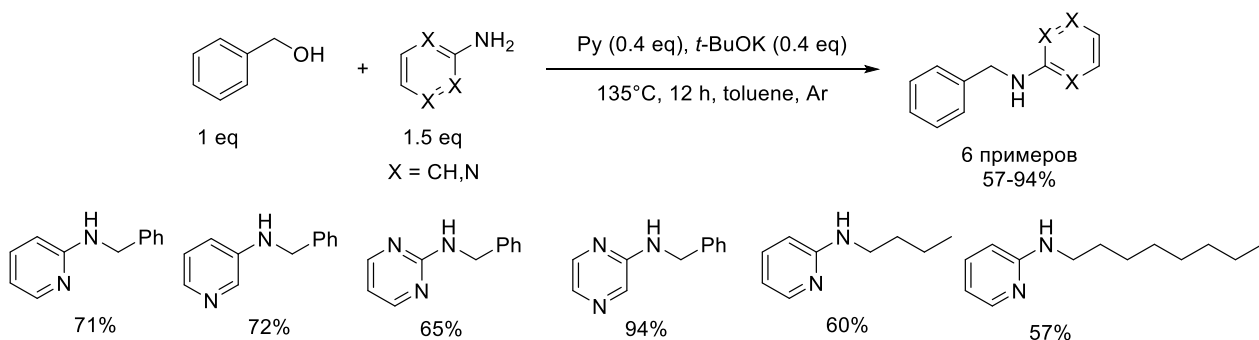


Схема 67. Реакция переноса водорода между гетероароматическими аминами и спиртами в присутствии пиридина в качестве переносчика атомов водорода

Различные производные аминопиридина алкилируются бензиловыми спиртами с хорошими выходами (60-81%) в присутствии PhCN и *t*-BuOK в качестве основания [24] (Схема 68). Описание предположительного механизма процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 92).

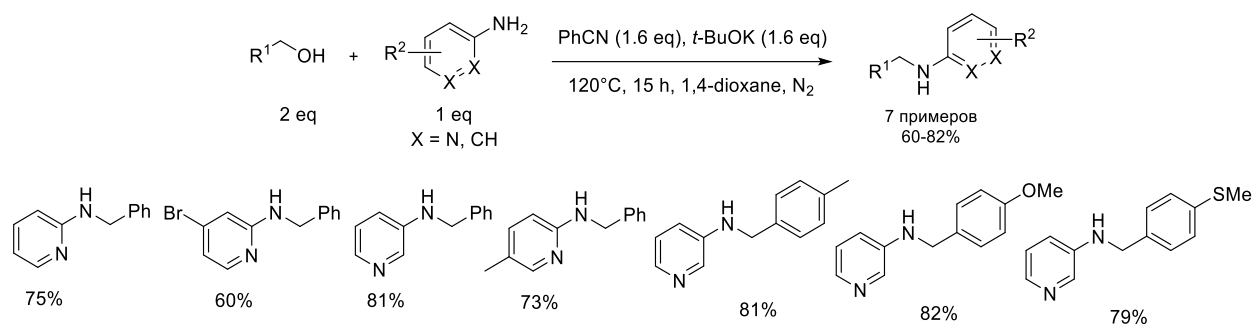


Схема 68. Алкилирование гетероароматических аминов спиртами в присутствии PhCN и *t*-BuOK

Алкилирование гетероароматических аминов можно проводить в присутствии каталитических количеств 1,3,5-триаза-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорида (ТАРС) (4-5 мольн%) как с образованием вторичных, так и третичных аминов при 160°C в 1,2,4-триметилбензол с выходами 29-99% [26] (Схема 69). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 95).

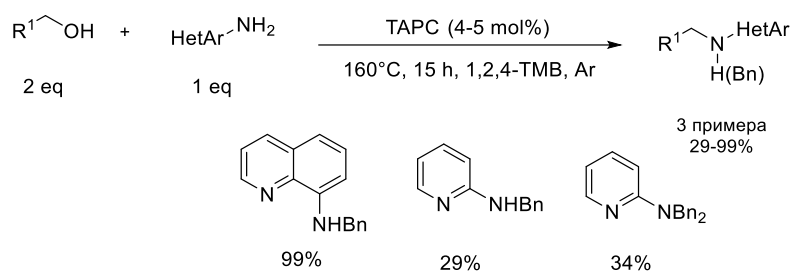


Схема 69. Алкилирование гетероароматических аминов спиртами в присутствии ТАРС

Углеродный материал (**C-1**), полученный золь-гель полимеризацией резорцина с формальдегидом в гидротермальных условиях, может служить активатором алкилирования 2-аминопиридина бензиловым спиртом при 130°C в толуоле в присутствии 50 мольн% KOH [22]. Соответствующий продукт был получен с выходом 90% (Схема 70). Описание механизма протекания данного процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 91).

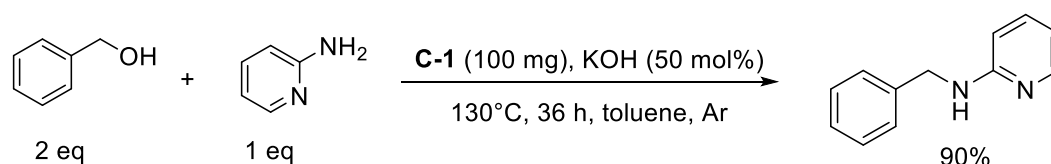


Схема 70. Алкилирование гетероароматических аминов спиртами в присутствии углеродного материала C-1

Алкилирование 2-аминопиридина бензиловым спиртом можно активировать 9-ксантоном при 150°C в толуоле в присутствии 50 мольн% KOH в инертной атмосфере [23]. Выход целевого амина составляет 98% (Схема 71).

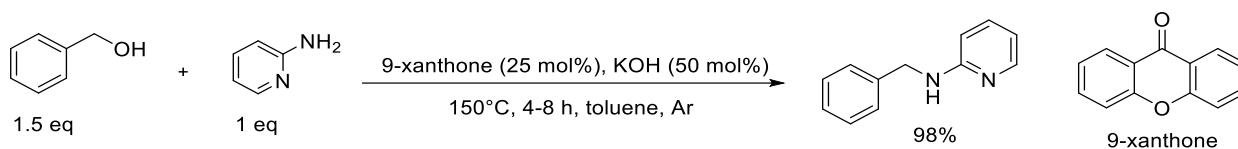


Схема 71. Алкилирование гетероароматических аминов спиртами в присутствии 9-ксантона

3.3.2.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии гетероароматических аминов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов

В данном разделе будет рассмотрено каталитическое алкилирование гетероароматических аминов спиртами с переносом водорода под действием соединений благородных металлов Ru, Ir, Rh, Pd, Au, Pt, 3d-металлов Fe, Co, Ni, Mn, Cu и SmI_2 с переносом водорода. Вначале раздела приведены данные о наиболее эффективных катализаторах (наибольшее значение TON), использованных для проведения целевой реакции с участием азотсодержащих соединений данного типа. Затем рассмотрены примеры успешного проведения целевого процесса при наиболее низкой температуре. Для корректного сравнения условий и выходов продуктов целевого процесса, общая совокупность реакций разделена на типы, в соответствии со структурой получаемого продукта (Рисунок 30). В Таблица 11 собраны литературные данные об условиях, в которых проводили реакцию гетероароматических аминов со спиртами с переносом водорода. В конце раздела приводится диаграмма (Рисунок 31), отражающая выявленные корреляции между катализаторами, на основе определенных металлов и основаниями, которые используются в данном процессе и Таблица 12, в которой указаны наиболее эффективные катализаторы реакции гетероароматических аминов со спиртами с переносом водорода на основе каждого металла.

Наиболее эффективным катализатором алкилирования гетероароматических аминов является $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_n$ ННС-лигандом (**Ru-A-4**) (Схема 20) [32], включающий амино-бис-дифенилфосфинометильную группу. 0.01-0.1 мольн% этого катализатора позволяет достичь выходов 59-95% (TON 800-9500) при 100°C в присутствии 1 экв. *t*-BuOK. $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2]_2/\text{Py}_2\text{NP}(i\text{-Pr})_2$ (**Ir-M-1**) (Схема 28) [190] катализирует целевой процесс при более низкой температуре 70°C в присутствии 1.1 экв. *t*-BuOK с выходами 71-93% (TON 125-930) в случае бензиловых спиртов и 83-90% (TON 41-150) в случае алифатических спиртов.

Наиболее мягкие условия для алкилирования гетероароматических аминов были продемонстрированы в присутствии комплекса марганца $\text{Mn}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{NHC-Me})_2$ (**Mn-L-1**) (Рисунок 10) [127], который позволяет провести алкилирование 3-аминопиридина бензиловым спиртом при 25°C в присутствии 1 экв. *t*-BuOK с выходом 57% (TON 19). Комплекс иридия с ННС-лигандом (**Ir-L-8**) (Рисунок 7) [63] катализирует алкилирование

3-аминопиридина бензиловым спиртом при 50°C в присутствии 50 мольн% *t*-BuOK с выходом 92% (TON 184). Пинцерные комплексы кобальта **Co-M-1** (Схема 41) [54] и **Co-L-1** (Рисунок 9) [116] катализируют алкилирование гетероароматических аминов бензиловыми и алифатическими спиртами при 80°C в толуоле в присутствии 1.2-1.3 экв. *t*-BuOK с выходами 23-94% (TON 11-47).

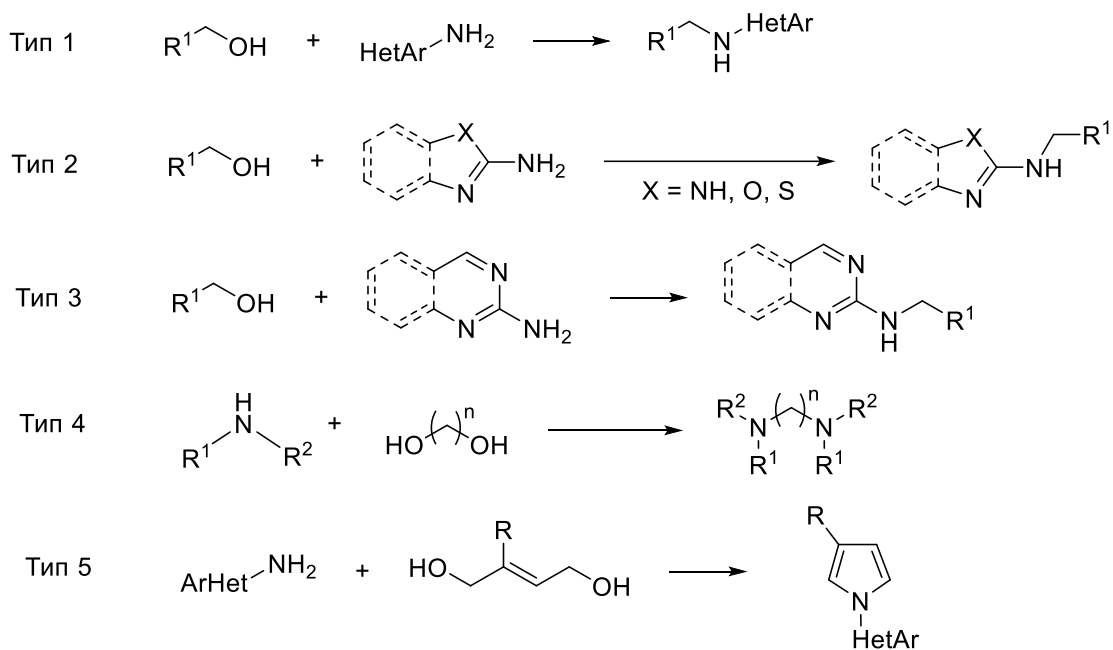


Рисунок 30. Типы реакций гетероароматических аминов со спиртами, протекающими с переносом водорода

Таблица 11. Каталитическое алкилирование гетероароматических аминов спиртами

Тип реакции	FG в амине и спирте	Спирты	Катализатор, мольн%	Рисунок или схема, на которых приведена структура катализатора	Т°С / р-ль / время / основание (экв) / добавка (мольн%) / атмосфера	Выходы, %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе рутения								
(1)	CF ₃ , Cl, Br, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-7 (0.5%)	Схема 39	140°С / толуол / 2-12 ч / КОН (0.2 экв) / воздух	59-96	118-192	[52]
		AlkCH ₂ OH				82	164	
(1)	Cl	BnOH	Ru-A-1 (0.5%)	Схема 17	120°С / без р-ля / 6-24 ч / <i>t</i> -BuOK (20-50%) / Ar	80-83	160-166	[29]
(1)		MeOH				130°С / без р-ля / 24 ч / КОН (1 экв) / Ar	68	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-60 (Ru(OH) ₃ -Fe ₃ O ₄) (1.3%)		130°С / толуол / 24-48 ч / КОН (1.3 экв) / Ar	90-99	69-76	[161]
(1)	Cl, Br, Me, OPh	ArCH ₂ OH	Ru-M-5 (1%)	Схема 37	110°С / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 4Å MS / N ₂	71-93	71-93	[50]
		AlkCH ₂ OH				74-79	74-79	
(1)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-15 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	87-97	174-194	[177]
(2)	Cl, Br, Me	ArCH ₂ OH	Ru-M-15 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	94-98	188-196	[177]
(1)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-17 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	67-92	134-184	[182]
(2)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-17 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	84-96	168-192	[182]
(1)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-18 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	79-96	158-192	[182]
(2)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-18 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	94-99	188-198	[182]
(1)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-19 (0.5%)	Рисунок 26	100°С / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв) / атмосфера не указана	76-93	152-186	[182]

(2)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-19 (0.5%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв.) / атмосфера не указана	59-91	118-182	[182]
(1)	Cl, Me	ArCH ₂ OH	Ru-M-21 (0.5%)	Рисунок 26	120°C / толуол / 14 ч / КОН (2 экв.) / атмосфера не указана	90-95	180-190	[51]
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-22 (0.5%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 15 ч / КОН (0.5 экв.) / N ₂	85	170	[48]
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-23 (0.5%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 15 ч / КОН (0.5 экв.) / N ₂	75	150	[48]
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH AlkCH ₂ OH	Ru-L-61 (Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃) (5%)		132°C / мезитилен / 0.17-24 ч / без основания / Ar	90-99 60-65	18-19 12-13	[168]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-A-4 (0.01-0.1%)	Схема 20	100-120°C / толуол / 24-120 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / N ₂	59-95	800-9500	[32]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-37 (2.5%) Ru-L-38 (2.5%) Ru-L-39 (2.5%) Ru-L-40 (2.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	97-99 99 98-99 99	38-39 39 39-39 39	[96]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-41 (2.5%) Ru-L-42 (2.5%) Ru-L-43 (2.5%) Ru-L-44 (2.5%) Ru-L-45 (2.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	95-98 95-99 95-99 92-98 96-97	38-39 38-39 38-39 36-39 38-38	[97]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-46 (2.5%) Ru-L-47 (2.5%) Ru-L-48 (2.5%) Ru-L-49 (2.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	96-99 75-98 97-99 70-99	38-39 30-39 38-39 28-39	[98]
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-2 (1%)	Рисунок 8	110-130°C / без р-ля / 4 ч / без основания / N ₂	77	77	[84]
(1)		BnOH	Ru-L-25 (1%)	Рисунок 8	110°C / толуол / 12 ч / КОН (0.3 экв.) / атмосфера не указана	83-90	83-90	[88]
(1)		ArCH ₂ OH AlkCH ₂ OH	Ru-L-28 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	92-96 82	61-64 54	[91]
(1)		ArCH ₂ OH AlkCH ₂ OH	Ru-L-29 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	90-91 79	75-60 52	[91]
(1)		ArCH ₂ OH AlkCH ₂ OH	Ru-L-30 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	84-85 70	56-56 46	[91]

(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-31 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	87-90	58-60	[91]
		AlkCH ₂ OH				75	50	
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-32 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	85-88	56-58	[91]
		AlkCH ₂ OH				69	46	
(1)		BnOH	Ru-L-34 (1.5%)	Рисунок 8	110°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 4Å MS / Ar	70	46	[93]
(1)		BnOH	Ru-L-35 ([Cp* <i>RuCl</i> ₂] _n) (2%)		110°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuONa (1.2 экв.) / Ad 3 (4%) / N ₂	82	41	[94]
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-36 (2%)	Рисунок 8	100°C / толуол / 18 ч / <i>t</i> -AmOK (0.1 экв.) / N ₂	66-77	33-38	[95]
Катализаторы на основе иридия								
(2)	CF ₃ , Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp* <i>IrCl</i> ₂] ₂) (0.4%)		130-150°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (0.1 экв.) / N ₂	75-95	187-237	[191]
		AlkCH ₂ OH				71-95	177-237	
		Alk ₂ CHOH				68-84	170-210	
(3)	CF ₃ , Cl, Br, F, OPh, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp* <i>IrCl</i> ₂] ₂) (0.4%)		150°C / без р-ля / 12 ч / NaOH (0.2-1 экв.) / N ₂	83-84	207-210	[192]
		AlkCH ₂ OH				71-95	177-237	
		Alk ₂ CHOH				85	212	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-M-1 (0.1-2%)	Схема 28	70°C / диглим-ТГФ / 24-48 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / Py ₂ NP(<i>i</i> -Pr) ₂ (0.1-2%) / Ar	71-93	125-930	[190]
		AlkCH ₂ OH				83-90	41-150	
(1)	Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ir-M-1 (2%)	Схема 28	110°C / диглим-ТГФ / 4-17 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / Py ₂ NP(<i>i</i> -Pr) ₂ (2%) / Ar	44-97	22-48	[41]
		AlkCH ₂ OH				63-75	31-37	
(2)	Cl, F, OPh, OCF ₃	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp* <i>IrCl</i> ₂] ₂) (0.4%)		150°C / без р-ля / 12 ч / NaOH (0.2-1 экв.) / N ₂	93-97	232-242	[193]
		AlkCH ₂ OH				80-97	200-242	
(1)		NH ₂ CH(R)CH ₂ _n OH	Ir-M-1 (1-4%)	Схема 28	110°C / диглим-ТГФ-(3/2) / 24 ч / <i>t</i> -BuONa (1.1 экв.) / Py ₂ NP(<i>i</i> -Pr) ₂ (1-4%) / Ar	68-93	17-93	[194]
(1)		BnOH	Ir-M-4 (0.5%)	Схема 31	100°C / d ₈ -толуол / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / воздух	72	144	[44]
(1)		ArCH ₂ OH	Ir-M-5 (1%)	Схема 32	110°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.) / Ar	99	99	[45]

(1)		ArCH ₂ OH	Ir-M-7 (0.5%)	Схема 33	120°C / без р-ля / 20 ч / Cs ₂ CO ₃ (0.5 экв.) / N ₂	65	130	[46]
(1)		BnOH	Ir-L-4 (1%)	Рисунок 7	100°C / без р-ля / 24 ч / CsOH (0.5 экв.) / N ₂	99	99	[59]
(1)		BnOH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		110°C / толуол / 24 ч / KOH (0.1 экв.) / Ad 2 / (1 мольн%) / N ₂	98-99	98-99	[66]
(1)		BnOH	Ir-L-20 (2%)	Рисунок 7	110°C / H ₂ O / 24 ч / Na ₂ CO ₃ (1 экв.) / N ₂	80	40	[77]
(1)		BnOH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2%)		160°C / без р-ля / 1 ч / без основания / N ₂	42	21	[79]
(1)		BnOH	Ir-L-7 (1%)	Рисунок 7	100°C / толуол / 24 ч / CsOH (0.1 экв.) / N ₂	87-94	87-94	[62]
(1)		BnOH	Ir-L-8 (0.5%)	Рисунок 7	50°C / диглим / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.) / Ag	92	184	[63]
(1)		BnOH	Ir-L-9 (1.5%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 16 ч / без основания / Ag	88	58	[64]
(1)		BnOH	Ir-L-11 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 48 ч / без основания / MS 4Å / Ag	75-80	75-80	[67]
(1)		BnOH	Ir-L-13 (1%)	Рисунок 7	102°C / <i>t</i> -AmOH / 12 ч / Cs ₂ CO ₃ (0.2 экв.) / воздух	76-77	76-77	[69]
(1)		BnOH	Ir-L-19 (2%)	Рисунок 7	120°C / толуол / 16 ч / Cs ₂ CO ₃ (1.1 экв.) / AgNTf ₂ (2%) / N ₂	89	44	[76]
(1)		BnOH	Ir-L-21 (IrCl ₃) (2%)		120°C / толуол / 20 ч / NaOH (1.2 экв.) / Ad 3 (2.4%) / атмосфера не указана	85	42	[78]
(1)		BnOH	Ir-L-25 (Ir-NHC- (CH ₂) ₃ -SiO ₂) (1.5%)		110°C / толуол / 48 ч / NaHCO ₃ (0.5 экв.) / Ag	70	46	[73]
Катализаторы на основе родия								
(1)	Cl, Me	ArCH ₂ OH	Rh-M-3 (RhCl ₃ *3H ₂ O) (0.5-1%)		135°C / без р-ля / 24-36 ч / K ₂ CO ₃ (0.2-0.4 экв.) / воздух	82-99	82-164	[183]
(1)		BnOH	Rh-M-2 (RhCl(PPh ₃) ₃) (0.5-1%)		135-150°C / без р-ля / 12-36 ч / K ₂ CO ₃ (0.2-0.4 экв.) / воздух	70-92	85-160	[183]

(1)		BnOH	Rh-M-2 (RhCl(PPh ₃) ₃) (5%)		120°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / воздух	67	13	[184]
(1)		ArCH ₂ OH	Rh-M-4 (1%)	Рисунок 27	100°C / d ₈ -толуол / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв) / Na[BAr ^F ₄] (1%) / воздух	98	98	[38]
Катализаторы на основе палладия								
(1)	Cl, Me, OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.5%)		150°C / толуол / 12 ч / CsOH (1 экв) / воздух	55-99	110-198	[35]
		AlkCH ₂ OH				48	96	
(2)	Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.5%)		150°C / толуол / 12 ч / CsOH (1 экв) / воздух	95-98	190-196	[35]
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				58	116	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.5-1%)		135°C / без р-ля / 24-48 ч / NaOH or KOH or CsOH (0.1-0.4 экв) / воздух	55-98	55-196	[186]
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-A-1 (0.4-1%)	Схема 22	120°C / без р-ля / 24 ч / LiOH (0.5 экв) / P(2-Fur) ₃ (0.4-1%) / 4Å MS / Ar	72-97	72-242	[34]
		C ₁₀ H ₂₁ OH				92	92	
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-A-4 (Pd/Fe ₂ O ₃) (0.43%)		160°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	98	228	[140]
(2)		ArCH ₂ OH	Pd-A-1 (0.4%)	Схема 22	120°C / без р-ля / 24 ч / LiOH (0.5 экв) / P(2-Fur) ₃ (0.4-1%) / 4Å MS / Ar	72-78	180-195	[34]
(1)		BnOH	Pd-Ti-M-1 (Ti-0.2Pd(Hy)) (0.1%)	Схема 55	135°C / толуол / 48 ч / KOH (2 экв.) / Ar	82	820	[151]
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-L-1 (PdCl ₂) (1-2%)		100-150°C / без р-ля / 24 ч / LiOH (0.2 экв.) / dppe (1-2%) / Ar	80	80	[105]
		AlkCH ₂ OH				94	94	
		Alk(R)CHOH				68-70	34-35	
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-L-7 (Pd@SiO ₂) (commercial SiO ₂ *xH ₂ O) (1%)		150°C / <i>o</i> -ксилол / 30 ч / без основания / Ar	86-95	86-95	[158]
		AlkCH ₂ OH				65	65	
Катализаторы на основе золота								

(1)		ArCH ₂ OH	Au-L-1 (Ph ₃ PAuCl) (10%)		100°C / 1,4-диоксан / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / AgOTf (10%) / Ar	87	8	[108]
Катализаторы на основе платины								
(1)		ArCH ₂ OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.25-0.5% Pt)		145-175°C / без р-ля / 8-48 ч / без основания / N ₂	92-97	368-388	[142]
		HO(CH ₂) _n OH				54-57	108-114	
(4)		HO(CH ₂) _n OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.5% Pt)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	47	94	[195]
Катализаторы на основе меди								
(2)	CF ₃ , Me, OMe, Cl, F, Br, OCF ₃ , SMe	ArCH ₂ OH	Cu-L-5 (CuCl) (1%)		130°C / <i>n</i> -ксилол / 12 ч / NaOH (0.2 экв.) / N ₂	75-98	75-98	[196]
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Cu-M-3 (0.4%)	Рисунок 27	120°C / толуол / 18 ч / KOH (2 экв.) / атмосфера не указана	76-91	190-227	[55]
(1)		ArCH ₂ OH	Cu-L-1 (Cu(OAc) ₂) (1%)		130°C / 1,4-диоксан / 48-144 ч / <i>t</i> - BuOK (1 экв.) / Ar	90-99	90-99	[118]
		(CH ₂) ₅ CHOH				69	69	
(1)		ArCH ₂ OH	Cu-L-2 (Cu(OAc) ₂ *H ₂ O) (1%)		135°C / без р-ля / 24-36 ч / NaOH (0.4-0.5 экв.) / воздух	30-99	30-99	[135]
Катализаторы на основе железа								
(1)	Br, OMe, Cl	ArCH ₂ OH	Fe-L-1 (1%)	Рисунок 9	140°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -BuONa (2 экв.) / N ₂	52-95	52-95	[109]
		AlkCH ₂ OH				24	24	
(1)	F	ArCH ₂ OH	Fe-L-2 (2%)	Рисунок 9	80°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (1.3 экв.) / Ar	21-82	10-41	[110]
		AlkCH ₂ OH				62-71	31-35	
(1)	Br	ArCH ₂ OH	Fe-L-3 (FeBr ₃) (3%)		100-200°C / 1,2,4-триметилбензол / 24-48 ч / без основания / Ad 8 (6%) / Cp*H (6%) / Ar	83	27	[111]
(1)	Cl, OMe, F, SMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-13 (Набез основания- Fe ₂ O ₃) (30%)		135°C / толуол / 24 ч / KOH (0.3 экв.) / Ar	86-90	2-3	[175]

(1)		BnOH	Fe-L-19 (3%)	Рисунок 27	140°C / толуол / 16 ч / без основания / 3 Å MS / Ar	61	20	[197]
(1)		BnOH	Fe-L-5 (5%)	Рисунок 9	110°C / <i>n</i> -ксилол / 24 ч / без основания / 3 Å MS / Ar	47-67	9-13	[113]
(1)		ArCH ₂ OH	Fe-L-7 (10%)	Рисунок 9	130-150°C (MW) / без р-ля / 12 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв.) / N ₂	59-94	5-9	[114]
(5)		HOCH ₂ C(R)=C HCH ₂ OH	Fe-L-17 (10%)	Рисунок 27	150°C / толуол / 24-30 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	23	2	[198]
Катализаторы на основе кобальта								
(1)	Me, OMe, SMe	ArCH ₂ OH	Co-M-1 (2%)	Схема 41	80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.2 экв.) / N ₂	61-94	30-47	[54]
		AlkCH ₂ OH				69-76	34-38	
(1)		ArCH ₂ OH	Co-L-1 (1-2%)	Рисунок 9	80°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (1.3 экв.) / Ar	23-84	11-42	[116]
		AlkCH ₂ OH				75-78	37-39	
(1)		ArCH ₂ OH	Co-L-1 (1-2%)	Рисунок 9	130°C / толуол / 16 ч / без основания / 3 Å MS / Ar	73	36	[116]
(1)		BnOH	Co-L-6 (5%)	Рисунок 9	150°C / <i>n</i> -октан / 32 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / Ar	52-63	10-12	[119]
Катализаторы на основе никеля								
(1)	Br, Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-2 (NiBr ₂) (10%)		130°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 1,10-фенантролин (20%) / Ar	72-91	7-9	[123]
		AlkCH ₂ OH				53-70	5-7	
(1)	F, Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-3 (4%)	Рисунок 9	120°C / толуол / 24 ч / KOH (0.67 экв.) / N ₂	80-96	20-24	[124]
		AlkCH ₂ OH				86	21	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ni-A-1 (0.02-0.002%)	Схема 27	140°C / без р-ля / 72 ч / <i>t</i> -BuONa (0.75 экв.) / Ar	11-90	550-34000	[40]
(1)		BnOH	Ni-L-6 (7%)	Рисунок 9	130°C / толуол / 24-36 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	66-81	9-11	[125]
(1)		BnOH	Ni-L-7 (10%)	Рисунок 9	140°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -AmOK (1.5 экв.) / N ₂	53-85	5-8	[126]
Катализаторы на основе марганца								

(1)	CF ₃ , Me, OMe, Cl, Br	ArCH ₂ OH	Mn-L-5 (5%)	Рисунок 10	140°C / толуол / 24-52 ч / <i>t</i> -BuOK (1.2-1.6 экв.) / Ar	74-95	14-19	[131]
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Mn-L-6 (MnO ₂) (20%)		135°C / без р-ля / 24 ч / NaOH or CsOH (0.4 экв.) / воздух	66-95	6-9	[132]
(1)		BnOH	Mn-L-1 (3.0%)	Рисунок 10	25°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	57	19	[127]
		MeOH			100°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	94	62	
(1)		ArCH ₂ OH	Mn-L-2 (3%)	Рисунок 10	80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.75 экв.) / Ar	99	33	[128]
		HetArCH ₂ OH				77-96	25-32	
		AlkCH ₂ OH				80-99	26-33	
Катализаторы на основе хрома								
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Cr-L-1 (3%)	Рисунок 10	150°C / 1,4-диоксан / 18 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.) / N ₂	78-88	26-29	[133]
Катализаторы на основе цинка								
(1)	Br, Cl, I	ArCH ₂ OH	Zn-L-1 (Zn(NO ₃) ₂ *6H ₂ O) (15%)		140°C / толуол / 36 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / N ₂	80-98	5-6	[134]
Катализаторы на основе самария								
(1)	Cl, Me	ArCH ₂ OH	Sm-L-1 (SmI ₂) (3%)		140°C (MW) / толуол или 1,4- диоксан / 1-1.5 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	48-78	16-26	[137]

Среди катализаторов алкилирования гетероароматических аминов спиртами более половины (52 из 79) являются соединениями благородных металлов (Ru, Ir, Rh, Pd, Au, Pt) и 26 являются соединениями 3d-металлов. Также целевой процесс может катализировать SmI_2 . В отличие от алкилирования сульфонамидов и амидов, в случае алкилирования гетероароматических аминов именно соединения 3d-металлов, марганца и кобальта (**Mn-L-1**, (Рисунок 10), [127], **Co-M-1** (Схема 41, [54]), **Co-L-1**, (Рисунок 9, [116])) позволили снизить температуру процесса в том числе до комнатной температуры, хотя и соединения иридия способны катализировать целевую реакцию при 50-70°C (**Ir-L-8** (Рисунок 7), [63], **Ir-L-6** ($[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$), [190]). Наиболее широко применяемым основанием для алкилирования данной группы N-содержащих соединений является *t*-BuOK, хотя необходимо отметить, что для соединений родия чаще используется K_2CO_3 , а для Pd-катализаторов характерно использование LiOH и CsOH. Подавляющее большинство катализаторов как на основе благородных металлов, так и 3d-металлов работают в инертной атмосфере, однако среди соединений Rh, Pd и Cu встречаются те, которые катализируют целевой процесс на воздухе. Гетероароматические амины с NO_2 -группой не получали методом каталитического переноса водорода, в то время как продукты с CF_3 -группой можно получать с использованием простых катализаторов таких как CuCl [196] (85%) при 130°C, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ([191], [192]) (80-83%) при 130-150°C, а также более сложных комплексов рутения **Ru-M-7** (Схема 39), [52] (74%) и марганца **Mn-L-5** (Рисунок 10) [131] (75%) при 140°C.

При алкилировании гетероароматических аминов спиртами практически всегда происходит образование вторичных аминов. Для данной группы азотсодержащих соединений не характерно двойное алкилирование с образованием третичных аминов, циклизация диолов, но возможны единичные примеры образования гетероциклов, а именно пирролов под действием катализатора **Fe-L-17** (Рисунок 27) [198] при 150°C в толуоле без основания. Среди спиртов наиболее часто в реакцию вступают бензиловые спирты, реже используются алифатические первичные спирты, и наименее часто в реакцию вступают вторичные спирты. Продукты гетероароматических аминов со вторичными спиртами можно получить с использованием $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ при 130°C в присутствии 10 мольн% K_2CO_3 [191] или при 150°C в присутствии 0.2-1 эквивалентов NaOH без растворителя [192]. $\text{PdCl}_2/\text{dppe}$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ также позволяют ввести в реакцию вторичные спирты при 150°C в присутствии 20 мольн% LiOH [105] или 1 эквивалента CsOH [105]. И, наконец, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ способен катализировать алкилирование гетероароматических аминов вторичными спиртами при 130°C в присутствии 1 эквивалента *t*-BuOK в диоксане [118].

Таким образом, в реакцию с гетероароматическими аминами вступают в реакцию бензиловые, первичные и вторичные спирты. При взаимодействии с первичными и бензиловыми спиртами, двойного алкилирования не происходит.

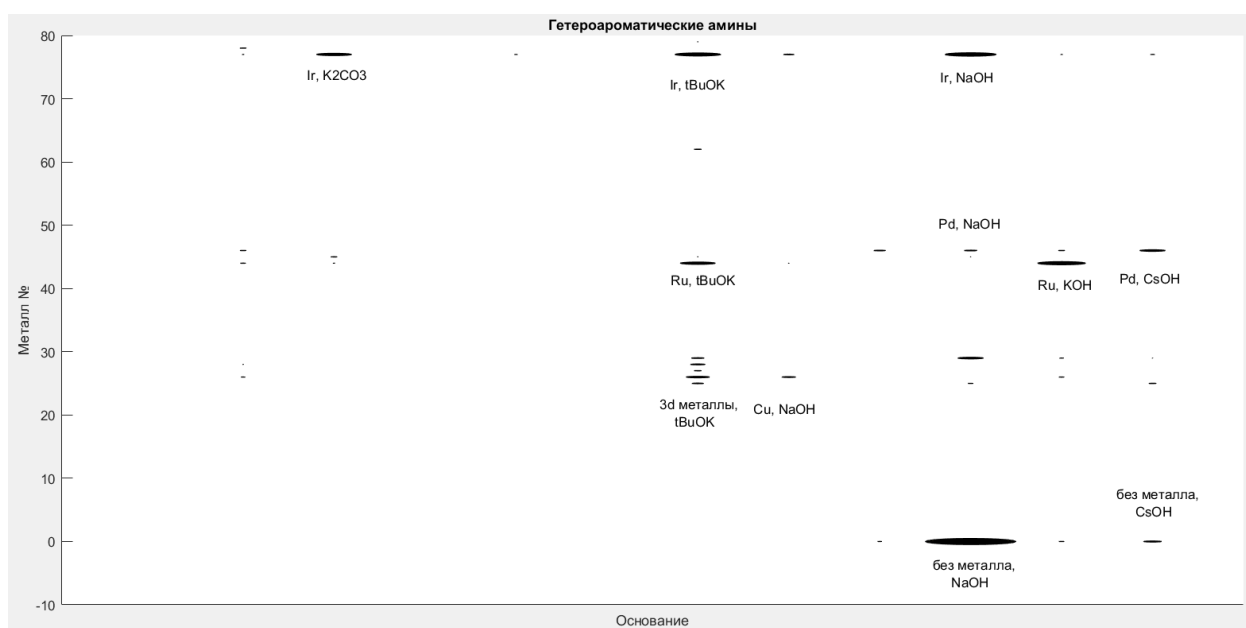


Рисунок 31. Число реакций синтеза гетероароматических аминов, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии соответствующей комбинации основания и катализатора на основе конкретного металла

Таблица 12. Наиболее эффективные катализаторы реакции алкилирования гетероароматических аминов спиртами с переносом водорода

Лучшее основание среди всех реакций гетероароматических аминов со спиртами с переносом водорода (некаталитические + каталитические): NaOH (31%), <i>t</i> -BuOK (27%), KOH (12%). Лучшие основание используемые в каталитических реакциях: <i>t</i> -BuOK (34%), NaOH (20%), KOH (14%) Температурный режим: 50% субстратов в диапазоне 100-150°C		
Металл	TON _{max} (TON/T, °C/основание/тип катализатора/атмосфера)	T _{min} , °C (TON/T, °C/основание/тип катализатора/атмосфера)
Au (1 статья)	(9/100°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [108]	(9/100°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [108]
Co (2 статьи)	(47/80°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/N ₂), [54]	(47/80°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/N ₂), [54]
Cu	(228/120°C/KOH/гомо/атмосфера не указана), [55]	(228/120°C/KOH/гомо/атмосфера не указана) [55]
Fe	(95/100°C/ <i>t</i> BuONa/гомо/N ₂), [109]	(38/80°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [110]
Ir	(930/70°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [190]	(92/50°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [63]
Mn (2 статьи)	(31/80°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [128]	(31/80°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [128]
Ni (3 статьи)	(12/130°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [125]	(12/130°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [125]
Pd	(410/135°C/KOH/гетеро/Ar), [151]	(97/100°C/LiOH/гомо/Ar), [34]
Pt (1 статья)	(396/145°C/без основания/гетеро/N ₂), [142]	(396/145°C/без основания/гетеро/N ₂), [142]
Rh (3 статьи)	(160/150°C/K ₂ CO ₃ /гомо), [183]	(97/100°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/воздух), [38]
Ru	(9500/100°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/N ₂), [32]	(9500/100°C/ <i>t</i> BuOK/гомо/N ₂), [32]
Sm (1 статья)	(26/140°C(MW)/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [137]	(26/140°C(MW)/ <i>t</i> BuOK/гомо/Ar), [137]

3.3.3. Процесс переноса водорода при взаимодействии ароматических аминов со спиртами с образованием связи C–N

3.3.3.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии ароматических аминов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов

Ароматические амины вступают в целевой процесс без катализатора при 150°C в присутствии более сильного основания (CsOH*H₂O) по сравнению с сульфонидами (K₂CO₃) и гетероароматическими аминами (NaOH). Столь же узкий диапазон заместителей (H, Me, Cl) был проанализирован в реакции ароматических аминов со спиртами, как и в реакции гетероароматических аминов [18] (Схема 72). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 88).

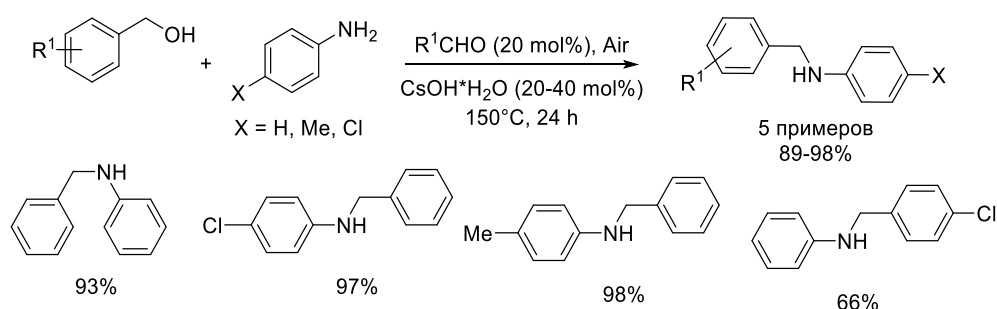


Схема 72. Реакция переноса водорода между ароматическими аминами и спиртами, катализируемая альдегидами, соответствующими реагирующим спиртам

Реакция ароматических аминов с бензиловыми спиртами, эффективно инициируется кислородом воздуха, и протекает при 150°C в присутствии 10-30 мольн% CsOH*H₂O без растворителя [19] (Схема 73). Инициатором данного процесса являлся кислород воздуха. Узкий набор заместителей (H, Cl, Me, OMe, OEt) не позволяет оценить толерантность функциональных групп в данных условиях, но их положение в ароматическом кольце влияет на эффективность процесса за счет стерических препятствий. Дополнительным преимуществом данного процесса является возможность введения в целевой процесс не только первичных, но и бензиловых спиртов. Описание механизма протекания данного процесса дано в разделе 3.4.1.

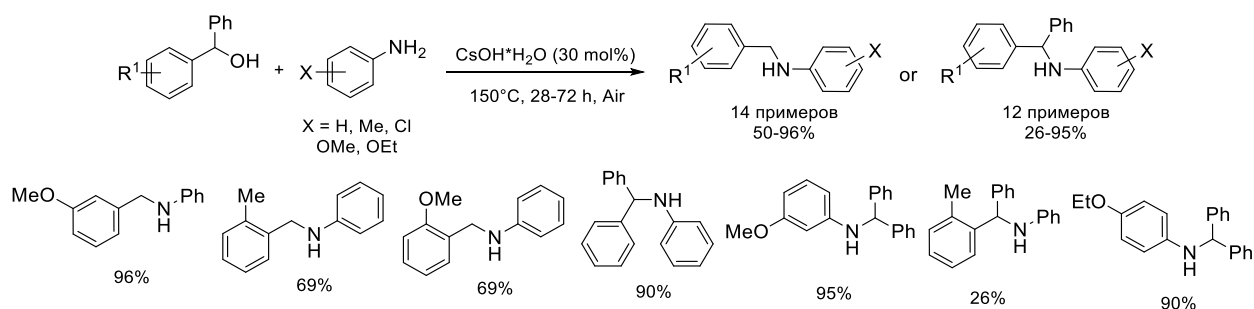


Схема 73. Реакция переноса водорода между ароматическими аминами и дифенилметанолом и его производными, инициируемая кислородом воздуха

Ароматические амины можно алкилировать как бензиловыми, так и алифатическими спиртами в инертной атмосфере в присутствии основания [176]. Для алифатических спиртов необходимо использовать более жесткие условия, NaH вместо KOH при 160°C (Схема 74). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 90).

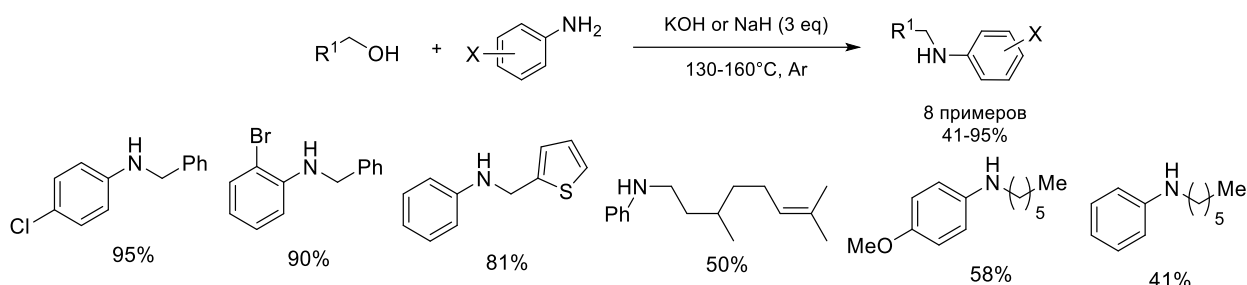


Схема 74. Реакция переноса водорода между ароматическими аминами и ароматическими и алифатическими спиртами в инертной атмосфере

Алкилирование первичными и вторичными бензиловыми спиртами первичных ароматических аминов как с донорными, так и с акцепторными группами может быть проведено при 140°C в присутствии 20 мольн% CsOH*H₂O и 2 мольн% O₂ в аргоне [17]. Алифатические спирты и диолы вступают в целевой процесс при более высокой температуре 180°C. Для диолов, содержащих две эквивалентные первичные или вторичные OH-группы, можно провести моно-алкилирование анилина, а для тех, которые содержат первичную и вторичную гидроксильные группы, реакция происходит селективно по первичной (Схема 75). Описание механизма протекания данного процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 87).

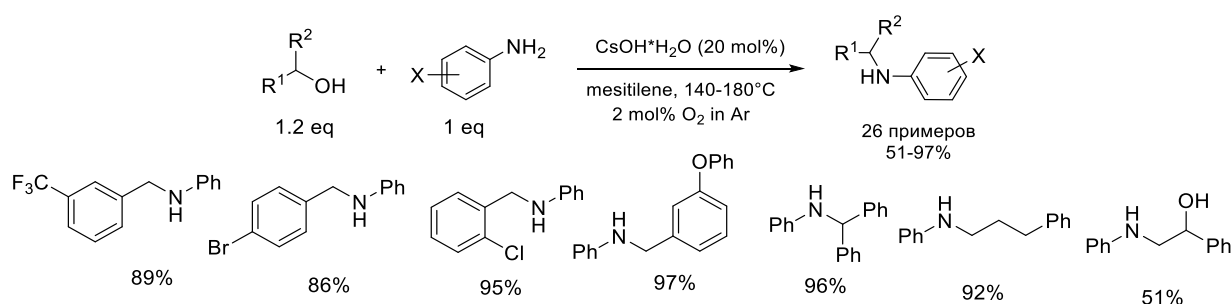


Схема 75. Реакция переноса водорода между ароматическими аминами и бензиловыми и алифатическими спиртами и диолами в атмосфере 2 мольн% O₂ в аргоне

Алкилирование ароматических аминов бензиловыми спиртами в присутствии твердого NaOH в воздушной атмосфере протекает, как правило, при высокой температуре 200-220°C [21]. Электронные свойства заместителей практически не влияют на эффективность целевого процесса, тогда как положение заместителей в амине, а также природа спирта влияют как на конверсию, так и на селективность. Реакция анилина с первичными алифатическими спиртами характеризуется низкой конверсией (23-51%), но

хорошей селективностью амин/имин (78/21 – 91/4), тогда как с циклогексанолам анилин реагирует как с низкой конверсией (20%), так и селективностью (амин/имин 7/83) (Схема 76).

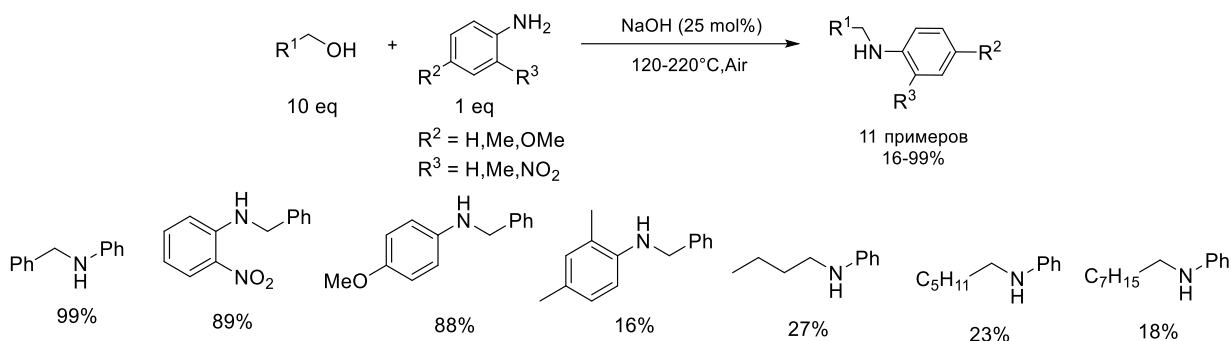


Схема 76. Реакция переноса водорода между ароматическими аминами и бензиловыми и алифатическими спиртами в присутствии твердого NaOH в воздушной атмосфере

Эффективность процесса алкилирования ароматических аминов спиртами под действием пиридина в качестве переносчика атомов водорода практически не зависит от природы спирта [25]. В состав производных анилина могут входить атомы галогенов, OMe и C=C, причем для о-замещенных производных наблюдаются более высокие выходы, по сравнению с другими методами (Схема 77). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 93).

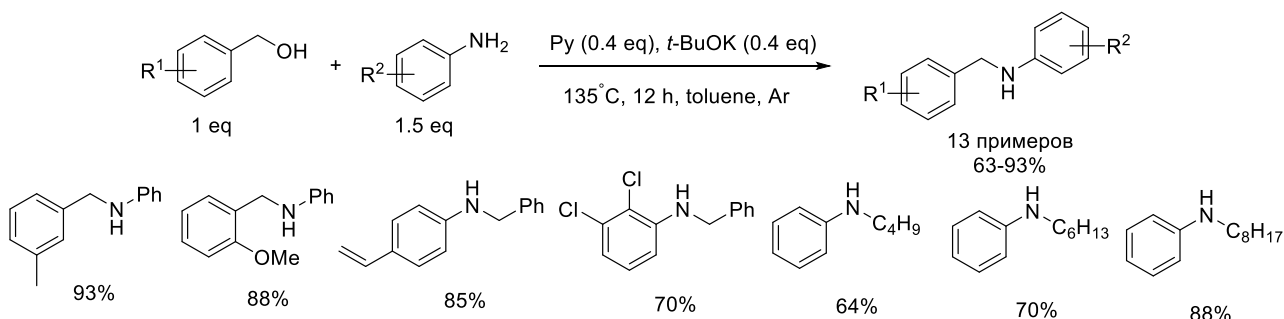


Схема 77. Реакция переноса водорода между ароматическими аминами и спиртами в присутствии пиридина в качестве переносчика атомов водорода

Реакция переноса водорода, активируемая ароматическими нитрилами в присутствии основания может протекать между ароматическими аминами и спиртами различной природы [24]. Бензиловые спирты реагируют с более высокими выходами целевого амина по сравнению с алифатическими, при этом вторичные бензиловые спирты проявляют более низкую активность по сравнению с первичными. Среди протестированных функциональных групп в данной реакции низкая эффективность целевого процесса наблюдалась в случае 4-CN-группы (26%) и 4-I (43%), но в то же время умеренные выходы были достигнуты при наличии объемной *t*-Bu-группы в *o*-положении (58%), а также C=C связи (66%) (Схема 78). Кроме того, 1,3-диаминобензол был последовательно

проалкилирован двумя различными спиртами. Описание механизма протекания данного процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 92).

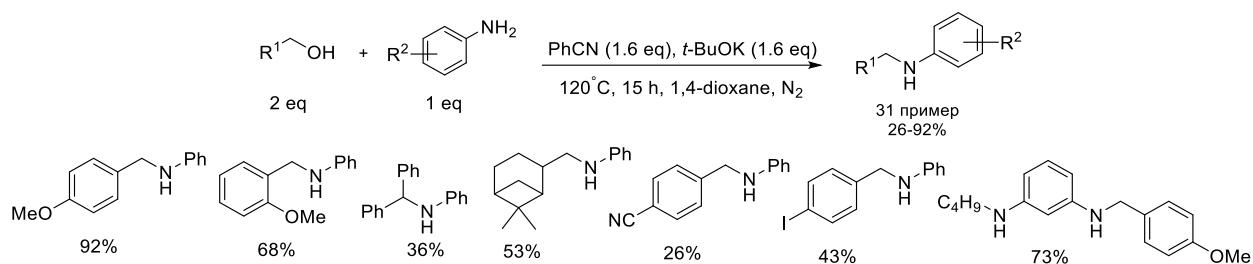


Схема 78. Алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода в присутствии PhCN и *t*-BuOK

Алкилирование ароматических аминов спиртами можно проводить в присутствии каталитических количеств PhCH₂Br на воздухе. Данный процесс требует использования более низких загрузок PhCH₂Br (5-10 мольн%) по сравнению с алкилированием амидов и сульфонамидов (10-40 мольн%) [27]. В реакцию можно вводить анилины, содержащие заместители разной электронной природы (NO₂, F, Cl, OMe, OEt), а также первичные, вторичные бензиловые и алифатические спирты. Вторичные спирты реагируют с ароматическими аминами при более низких температурах (120-150°C) по сравнению с первичными (160°C), причем алифатические спирты показывают значительно меньшую эффективность в целевом процессе. Интересно, что в случае первичных бензиловых спиртов более высокая эффективность наблюдается в реакции с акцепторными анилинами, в то время дифенилметанол показывает более высокие выходы для донорных анилинов (Схема 79). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 94).

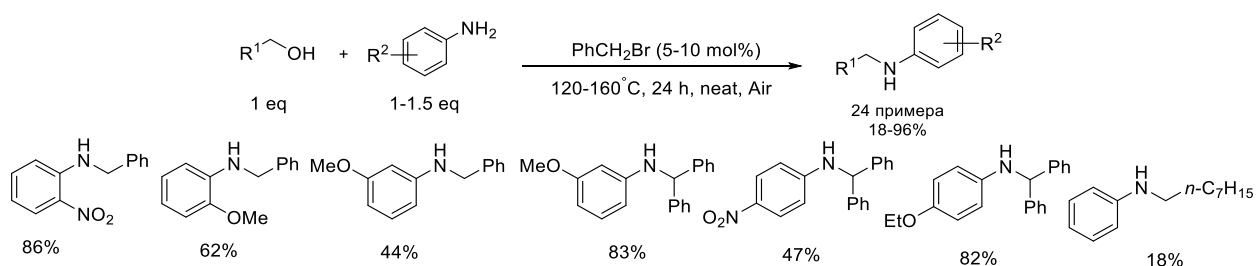


Схема 79. Алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода в присутствии PhCH₂Br

Алкилирование ароматических аминов спиртами в присутствии каталитических количеств 1,3,5-триаза-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорида (ТАРС) (4-10 мольн%) при 160°C в 1,2,4-триметилбензоле (1,2,4-ТМБ) в атмосфере аргона можно провести с образованием как вторичных, так и третичных аминов изменяя соотношение амин/спирт от 2:1 к 1:2.5 [26] (Схема 80). Акцепторные заместители (NO₂, CF₃, F) в бензиловых спиртах могут увеличивать выходы целевых продуктов (81% для 4-NO₂-C₆H₄CH₂OH, 83% для 4-

CF₃-C₆H₄CH₂OH, 94% для 4-F-C₆H₄CH₂OH) по сравнению с донорными (55% для 4-ОМе-C₆H₄CH₂OH), тогда как электронные свойства заместителей в анилине почти не влияют на выход продуктов. Ароматическая амино группа легко алкилируется бензиловым спиртом с сохранением SO₂NH₂ группы с выходом 81%. В данном процессе высокую эффективность показали алифатические первичные, вторичные, третичные и аллиловые спирты. Возможность вводить в реакцию с ароматическими аминами третичные спирты в данных условиях показывает, что механизм реакции отличается от классического механизма переноса водорода, включающего образование C=N связи и ее восстановление. Однако алифатические спирты вступали в реакцию при более высокой температуре (180-200°C) по сравнению с бензиловыми (160°C). Описание механизма протекания данного процесса дано в разделе 3.4.1. (Схема 95).

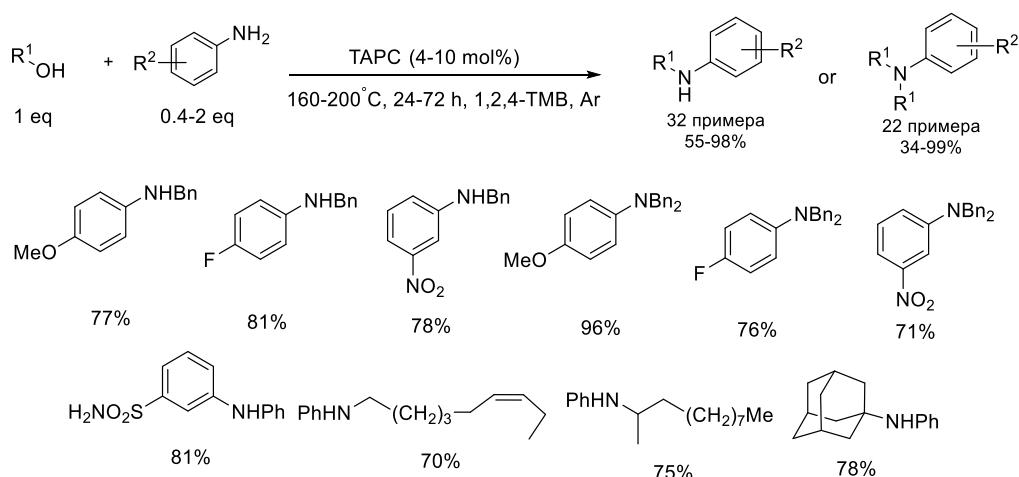


Схема 80. Алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода в присутствии ТАРС

Углеродный материал без использования соединений металлов может служить активатором алкилирования ароматических аминов спиртами при 130-140°C в толуоле в присутствии 50 мольн% KOH [22]. Реакция ограничена только ароматическими (ArCH₂OH) (47-99%) и гетероароматическими (HetArCH₂OH) (71-93%) бензиловыми спиртами. Необходимо отметить, что диапазон заместителей в анилинах и спиртах является достаточно узким (Me, OMe, Cl), причем сложности начинаются уже в случае Cl-заместителя, которые приводят к снижению выхода целевого продукта (Схема 81). Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 91).

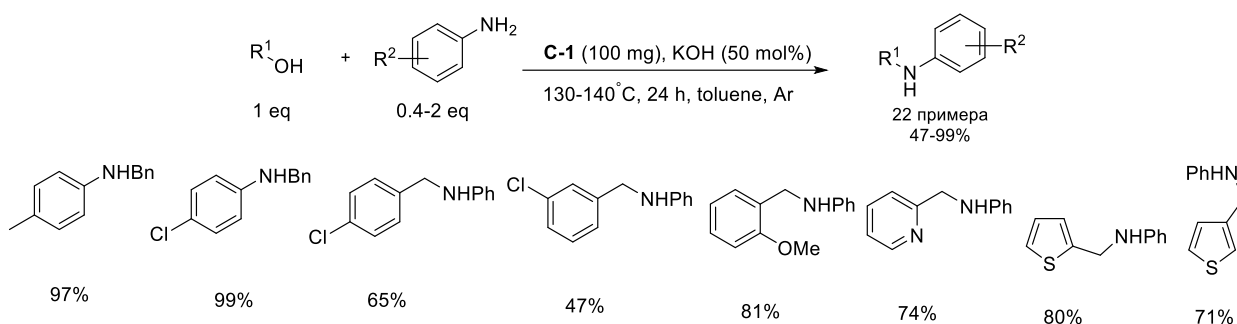


Схема 81. Алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода в присутствии углеродного материала C-1

Алкилирование ароматических аминов бензиловыми спиртами можно активировать 9-ксантоном при 150°C в толуоле в присутствии 50 мольн% KOH в инертной атмосфере [23] (Схема 82). Субстратная специфичность данного процесса достаточно однообразна, но большинство продуктов могут быть синтезированы с достаточно высокими выходами (83-98%). Наиболее часто в качестве заместителей встречаются алкильные группы различной структуры. Введение фтора в 3-положение бензилового спирта, а также метильной группы – во 2-положение анилина снижает эффективность реакции до 64% и 61% соответственно.

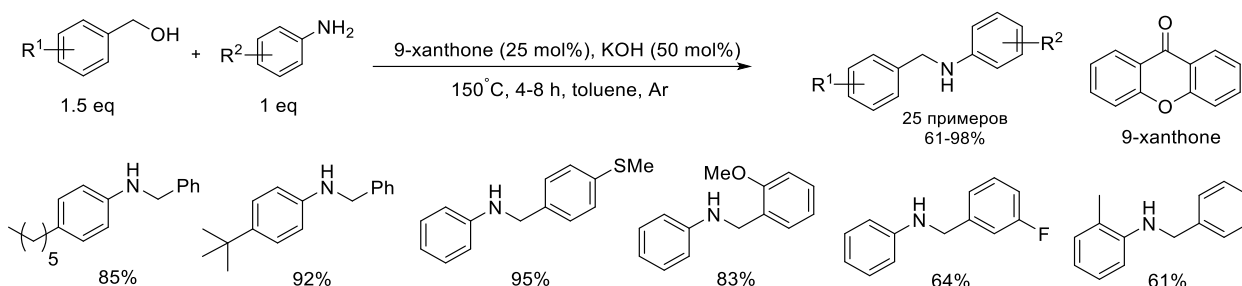


Схема 82. Алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода в присутствии 9-ксантона

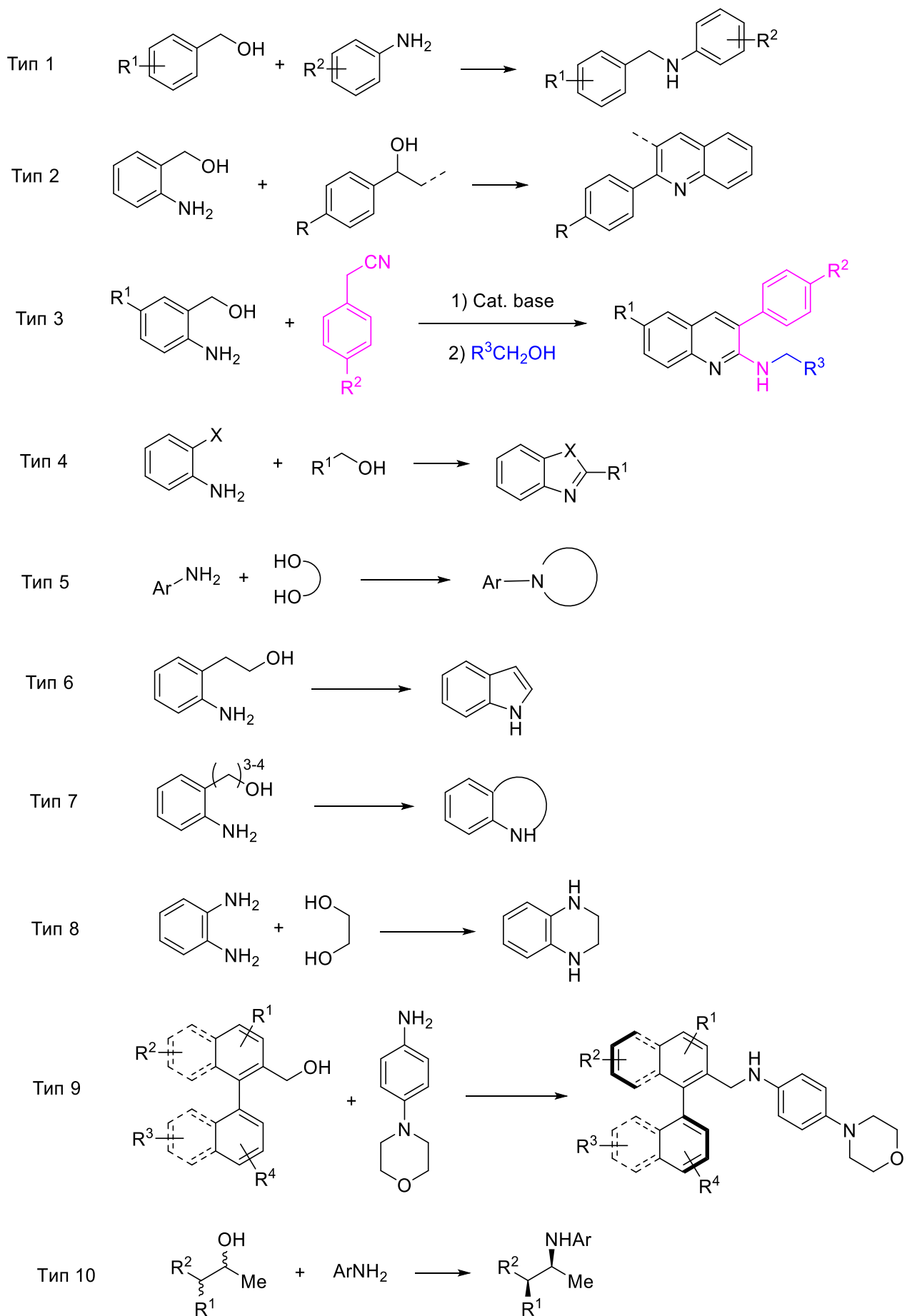
3.3.3.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии ароматических аминов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов

В данном разделе будет рассмотрено каталитическое алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода под действием соединений благородных металлов Ru, Ir, Rh, Pd, Au, Ag, Pt, 3d-металлов Fe, Co, Ni, Mn, Cu, а также Os, Sm, Re с переносом водорода. В случае ароматических аминов может быть получен гораздо более широкий круг соединений, в том числе третичные циклические и ациклические амины, разнообразные гетероциклы. Вначале раздела приведены данные о наиболее эффективных катализаторах (наибольшее значение TON), использованных для проведения целевой реакции с участием ароматических аминов. Затем рассмотрены примеры успешного проведения целевого процесса при наиболее низкой температуре. Для корректного сравнения условий и выходов продуктов целевого процесса, общая совокупность реакций разделена на типы, в соответствии со структурой получаемого продукта (Рисунок 32). В

Таблица 13 собраны литературные данные об условиях, в которых проводили реакцию ароматических аминов со спиртами с переносом водорода. В конце раздела приводится диаграмма (Рисунок 33), отражающая выявленные корреляции между катализаторами, на основе определенных металлов и основаниями, которые используются в данном процессе и Таблица 14, в которой указаны наиболее эффективные катализаторы реакции ароматических аминов со спиртами с переносом водорода на основе каждого металла.

Наиболее эффективным катализатором алкилирования ароматических аминов является пинцерный комплекс рутения **Ru-A-3** с N,N,N-лигандом (Схема 19) (0.002-0.2%), который позволяет вводить в реакцию с ароматическими аминами бензиловые спирты с выходами 13-90% (TON 450-17500), алифатические первичные спирты с выходами 12-47% (TON 600-29000) и вторичные спирты с выходами 16-18% (TON 900-8000) при 140°C в присутствии 0.75 экв. Na без растворителя [31]. Высокую эффективность в целевом процессе также проявляет рутениевый катализатор **Ru-A-4** (Схема 20), позволяющий, хотя и при более высоких нагрузках по сравнению с **Ru-A-3**, достичь препаративных выходов вторичных аминов с ArCH₂OH – 22-96% (TON 92-7000), AlkCH₂OH – 61-84% (TON 610-840), R₂CHOH – 80-92% (TON 80-92) при 100-120°C в толуоле в присутствии 1 экв. *t*-BuOK [32].

Наиболее мягкие условия для алкилирования гетероароматических аминов были продемонстрированы в присутствии комплексов иридия **Ir-M-1** (Схема 28) [32] и **Ir-L-8** (Рисунок 9) [63], а также комплекса марганца **Mn-L-1** (Рисунок 10) [127], каждый из которых позволяет алкилировать ароматические амины бензиловыми спиртами при комнатной температуре в присутствии *t*-BuOK (0.5-1.1 экв). Комплекс иридия с NHC-лигандом **Ir-L-8** (Рисунок 9) позволяет алкилировать AgNH₂ при 25°C как бензиловыми (63-92%, TON 31-46), так и алифатическими первичными спиртами (90-93%, TON 45-46) [63]. **Ir-M-1** (Схема 28) катализирует алкилирование AgNH₂ только бензиловыми спиртами с выходами 55-97% (TON 48-550) [32]. Mn-комплекс **Mn-L-1** (Рисунок 10) катализирует взаимодействие AgNH₂ с AgCH₂OH при 25°C (40-93%, TON 13-62), в то время как алкилирование алифатическими спиртами на **Mn-L-1** требует повышения температуры до 100°C (53-92%, TON 35-61) [127].



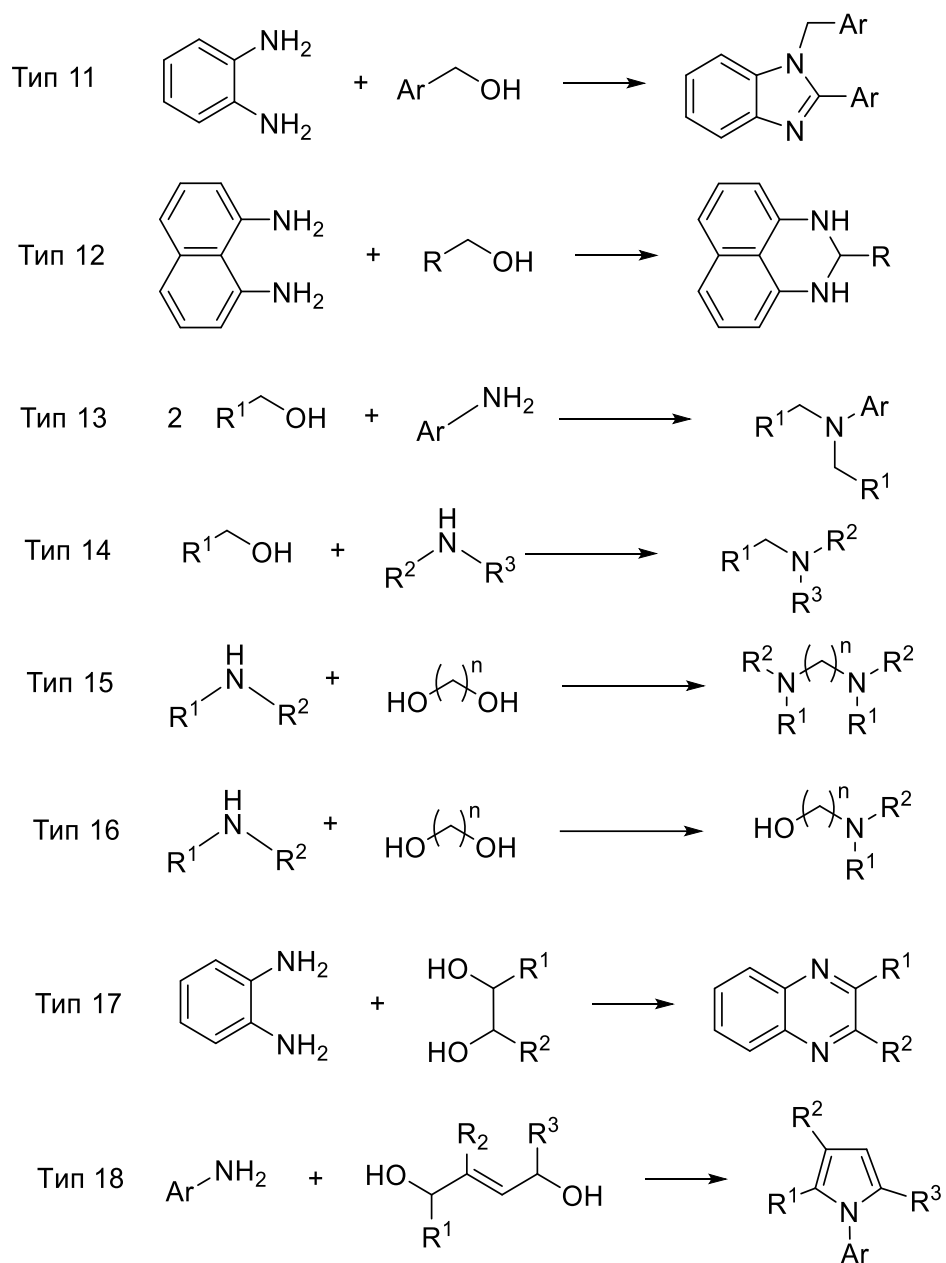


Рисунок 32. Типы реакций ароматических аминов со спиртами, протекающими с переносом водорода

Таблица 13. Каталитическое алкилирование ароматических аминов спиртами с переносом водорода

Тип реакции	FG в амин и спирте	Спирты	Катализатор, мольн%	Рисунок или схема, на которых приведена структура катализатора	T°С / р-ль / время / основание (экв) / добавка (мольн%) / атмосфера	Выход, %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе рутения								
(1)	NO ₂ , COOR, CN, Br, Cl, OH	ArCH ₂ OH	Ru-L-33 (2%)	Рисунок 8	110°С (MW) / H ₂ O / 1 ч / без основания / TPGS-750-M (2.5%) / γ-валеролактон (10%) / NaCl (1%) / воздух	43-93	21-46	[92]
		AlkCH ₂ OH				66-96	33-48	
		Alk(R)CHOH				71-94	35-47	
(1)	NO ₂ , Br, Cl	BnOH	Ru-L-25 (1%)	Рисунок 8	110°С / толуол / 12 ч / КОН (0.3 экв.) / атмосфера не указана	65-96	65-96	[88]
(5)	COOMe, CF ₃ , Cl, <i>t</i> -Bu	HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (<i>p</i> -сумене)] ₂) (5%)		110°С / толуол / 2 ч / без основания / DPEPhos (5%) / NEt ₃ (10%) / N ₂	33-87	6-17	[179]
(1)	CF ₃ , F, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-A-4 (0.01-1%)	Схема 20	100-120°С / толуол / 24-120 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / N ₂	22-96	92-7000	[32]
		AlkCH ₂ OH				61-84	610-840	
		Alk ₂ CHOH				80-92	80-92	
(1)	CF ₃ , Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-A-6 (0.2%)	Схема 48	110-130°С / толуол / 24 ч / КОН (0.5 экв.) / N ₂	72-94	360-470	[145]
(1)	CF ₃ , F, Cl, Br, I, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-7 (0.5%)	Схема 39	140°С / толуол / 2-12 ч / КОН (0.2 экв.) / воздух	25-99	50-198	[52]
		AlkCH ₂ OH				15-72	30-144	
(1)	CF ₃ , CN, Me, OMe, Cl, F, Br,	ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (<i>p</i> -сумене)] ₂) (2.5%)		120-135°С / толуол / 12 ч / КОН (0.15 экв.) Ad 4 (1.25%) / Ar	40-95	16-38	[89]
		AlkCH ₂ OH				100-120°С / толуол / 12 ч / K ₂ CO ₃ (0.15 экв.) / <i>i</i> -PrN(PPh ₂) ₂ (1.25%) / Ar	61-87	
(1)	CF ₃ , Me, OMe,	ArCH ₂ OH	Ru-L-37 (2.5%)	Рисунок 8	120°С / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	37-98	14-39	[96]
			Ru-L-38 (2.5%)			24-98	9-39	
			Ru-L-39 (2.5%)			36-95	14-38	
			Ru-L-40 (2.5%)			27-99	10-39	
(1)	CN, Cl, Me	ArCH ₂ OH	Ru-M-21 (0.5%)	Рисунок 8	120°С / толуол / 14 ч / КОН (2 экв.) / атмосфера не указана	58-94	116-188	[51]

(1)	CN, F, Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (3%)		120°C / <i>t</i> -AmylOH / 15 ч / <i>t</i> -BuOK (0.1 экв) / BINAP (3%) / N ₂	30-82	10-27	[199]
(1)	Cl, Br, OMe, Me	BnOH	Ru-A-1 (0.5%)	Схема 17	120°C / без р-ля / 6-24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.2-0.5 экв) / Ag	64-94	128-188	[29]
		MeOH			130°C / без р-ля / 24 ч / KOH (1 экв) / атмосфера не указана	82-95	164-190	
(1)	Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-A-2 (0.2-0.5%)	Схема 18	110°C / 1,4-диоксан / 16-24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.25 экв) / Ag	58-87	134-435	[30]
(1)		AlkCH ₂ OH	Ru-A-2 (0.5%)	Схема 18	110°C / 1,4-диоксан / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.25 экв) / Ag	51-69	102-138	
(1)		MeOH	Ru-A-2 (1%)	Схема 18	110°C / 1,4-диоксан / 24 ч / MeONa (0.5 экв) / Ag	65-84	65-84	
(2)		<i>o</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ OH	Ru-A-2 (0.2%)	Схема 18	120°C / 1,4-диоксан / 6-24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / Ag	51-92	255-460	
(3)		<i>o</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ OH	Ru-A-2 (3.5%)	Схема 18	125°C / 1,4-диоксан / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв) / Ag	45-81	12-23	
(1)	F, C=C, OMe,	ArCH ₂ OH	Ru-A-3 (0.002-0.2%)	Схема 19	140°C / без р-ля / 22-96 ч / Na (0.75 экв.) / Ag	13-90	450-17500	[31]
		AlkCH ₂ OH				12-47	600-29000	
		Alk ₂ CHOH				16-18	900-8000	
(4)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-A-6 (0.2%)	Схема 48	110-130°C / толуол / 24-36 ч / KOH (0.5 экв) / N ₂	67-90	335-450	[145]
(17)	Cl, Me, OMe	Ar(R)CHOH	Ru-A-6 (0.2%)	Схема 48	110-150°C / толуол или мезитилен / 24-36 ч / KOH (0.5 экв) / N ₂	21-90	105-450	[145]
		Alk ₂ CHOH				58-79	290-395	
(1)	Br, Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-1 (0.5%)	Схема 34	100°C / толуол / 4-6 ч / без основания / N ₂	71-93	142-186	[47]
			Ru-M-20 (0.5%)	Рисунок 26		76-96	152-192	
(1)	Cl, Br, Me, OPh	ArCH ₂ OH	Ru-M-5 (1%)	Схема 37	110°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 4 Å MS / N ₂	82-92	82-92	[50]
		AlkCH ₂ OH				80-91	80-91	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-22 (0.5%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 15 ч / KOH (0.5 экв.) / N ₂	83-95	166-190	[48]
		<i>i</i> -PrOH				67	134	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-23 (0.5%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 15 ч / KOH (0.5 экв.) / N ₂	86-96	172-192	[48]
		<i>i</i> -PrOH				69	138	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-24 (0.5%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 15 ч / KOH (0.5 экв.) / N ₂	73-99	146-198	[48]
		<i>i</i> -PrOH				61	122	
(1)	Cl	ArCH ₂ OH	Ru-M-15 (1%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 12 ч / KOH (0.5 экв) / атмосфера не указана	85-92	85-92	[177]

(4)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-M-15 (1%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 12 ч / КОН (0.5 экв.) / атмосфера не указана	79-87	79-87	[177]
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-1 (RuCl ₂ (PPh ₃) ₃) (1%)		150-180°C / без р-ля / 1.5-7 ч / без основания / Ar	99	99	[83]
		AlkCH ₂ OH				79-99	79-99	
(13)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-1 (RuCl ₂ (PPh ₃) ₃) (1%)		150-180°C / без р-ля / 3-5 ч / без основания / Ar	46-83	46-83	[83]
		AlkCH ₂ OH				33-91	33-91	
(5)	Cl, OMe	HO(CH ₂) ₅ OH	Ru-L-1 (RuCl ₂ (PPh ₃) ₃) (3%)		180°C / без р-ля / 5 ч / без основания / Ar	61-89	20-29	[200]
		HOCH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OH				59-74	19-24	
		HOCH ₂ CH ₂ N(R) CH ₂ CH ₂ OH				25-44	8-14	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-2 (1%)	Рисунок 8	110-130°C / без р-ля / 4 ч / без основания / N ₂	68-99	68-99	[84]
(1)	Cl, OMe	AlkCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-сумене)] ₂) (8%)		110°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (3 экв.) / Ad 9 (8%) / N ₂	50-56	6-7	[201]
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-27 ([Ru(COD)Cl ₂] _n) (2.5%)		55°C / толуол / 12-48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ad 5 (5%) / воздух	30-97	12-38	[90]
		AlkCH ₂ OH				77-89	30-35	
(1)	F, Cl, Br, I, OMe	BnOH	Ru-L-34 (1.5%)	Рисунок 8	110°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 4Å MS / Ar	19-72	12-48	[93]
(1)	Cl, BOMO, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-36 (2%)	Рисунок 8	100°C / толуол / 18 ч / <i>t</i> -AmOK (0.1 экв.) / N ₂	48-93	24-46	[95]
		AlkCH ₂ OH				49-88	24-44	
		Alk ₂ CHOH				10-69	5-34	
(1)	Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-37 ([Cp* ₂ RuCl ₂] _n) (2%)		110°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuONa (1.2 экв.) / Ad 3 (4%) / N ₂	76-89	38-44	[94]
(1)	F, Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ru-L-58 (5%)	Рисунок 8	130°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	61-95	12-19	[101]
		AlkCH ₂ OH				66-73	13-14	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-60 (1.3%)	Рисунок 8	130°C / толуол / 48-168 ч / КОН (1.3 экв.) / Ar	71-99	54-76	[161]
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-61 (Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃) (5%)		132°C / мезитилен / 0.17-24 ч / без основания / Ar	76-98	15-19	[168]
		AlkCH ₂ OH				75	15	

(1)	Cl, Me	BnOH	Ru-L-62 ([Ru(p-cumene)Cl ₂]/Ph ₂ PAr-Si) (5%)		120°C / толуол / 24 ч / без основания / атмосфера не указана	69-86	13-17	[170]
		AlkCH ₂ OH				67-88	13-17	
(1)	I, F, OMe, Me	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ OH	Ru-L-65 (1%)	Рисунок 26	120°C / <i>t</i> -AmylOH / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.05 экв.) / N ₂	47-69	47-69	[202]
(5)	Cl, OMe	HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-67 (5%)	Рисунок 26	150°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	63-98	12-19	[101]
(1)	Br	ArCH ₂ OH	Ru-L-68 (5%)	Рисунок 26	130°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	25	5	[101]
		AlkCH ₂ OH				45	9	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-A-5 (0.5%)	Схема 21	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / атмосфера не указана	45-80	90-160	[33]
		AlkCH ₂ OH				55	110	
		Alk ₂ CHOH				50	100	
(1)	C=C, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-28 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	66-99	44-66	[91]
		AlkCH ₂ OH				90	60	
(1)	C=C, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-29 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	61-94	40-62	[91]
		AlkCH ₂ OH				81	54	
(1)	C=C, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-30 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	60-90	40-60	[91]
		AlkCH ₂ OH				77	51	
(1)	C=C, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-31 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	62.3-96	41-64	[91]
		AlkCH ₂ OH				86	57	
(1)	C=C, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-32 (1.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) / Ar	57-83	38-55	[91]
		AlkCH ₂ OH				67.5	1	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-6 (1%)	Рисунок 8	110°C / без р-ля / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (1.5 экв.) (0.4 экв.) / N ₂	71-88	71-88	[85]
			Ru-L-7 (1%)			65-86	65-86	
			Ru-L-8 (1%)			62-81	62-81	
			Ru-L-9 (1%)			63-71	63-71	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-10 (1%)	Рисунок 8	110°C / без р-ля / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4 экв.) / N ₂	73-87	73-87	[86]
			Ru-L-11 (1%)			70-82	70-82	
			Ru-L-12 (1%)			72-81	72-81	
			Ru-L-13 (1%)			64-81	64-81	
			Ru-L-14 (1%)			77-79	77-79	
			Ru-L-15 (1%)			65-73	65-73	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-16 (1%)	Рисунок 8	100°C / без р-ля / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4 экв.) / N ₂			[87]
			Ru-L-17 (1%)			65-86	65-86	
			Ru-L-18 (1%)			65-85	65-85	
			Ru-L-19 (1%)			71-84	71-84	

			Ru-L-20 (1%)			71-82	71-82	
			Ru-L-21 (1%)			68-81	68-81	
			Ru-L-22 (1%)			67-80	67-80	
			Ru-L-23 (1%)			61-79	61-79	
			Ru-L-24 (1%)			62-77	62-77	
(1)	RO-B-OR	ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)		155°C / ксилол / 24 ч / Na ₂ CO ₃ (0.1 экв.) / DPEphos (5%) / Ar	43-72	8-14	[203]
(1)	OMe	BnOH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)		115°C / без р-ля / 2 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	91	18	[102]
		<i>t</i> -BuOH				73	14	
(1)	OEt, OMe	AlkCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (8%)		65°C / без р-ля / 24-48 ч / <i>t</i> -BuOK (0.16 экв.) / 3Å MS / Ad 9 (8%) / N ₂	13-97	1-12	[201]
(1)	Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-46 (2.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	45-82	18-32	[98]
			Ru-L-47 (2.5%)			58-87	23-34	
			Ru-L-48 (2.5%)			52-98	20-39	
			Ru-L-49 (2.5%)			54-97	21-38	
(1)	Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-41 (2.5%)	Рисунок 8	120°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	76-98	30-39	[97]
			Ru-L-42 (2.5%)			52-97	20-38	
			Ru-L-43 (2.5%)			44-96	17-38	
			Ru-L-44 (2.5%)			35-91	14-36	
			Ru-L-45 (2.5%)			44-88	17-35	
(1)	Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-50 (2.5%)	Рисунок 8	120°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	72-88	28-35	[99]
			Ru-L-51 (2.5%)			75-92	30-36	
			Ru-L-52 (2.5%)			76-90	30-36	
			Ru-L-53 (2.5%)			65-95	26-38	
			Ru-L-54 (2.5%)			61-77	24-30	
			Ru-L-55 (2.5%)			64-95	29-38	
(1)	OMe	Ph(R)CHOH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (6%)		130°C / <i>t</i> -AmylOH / 24 ч / без основания / Ad 10 (6%) / Ar	67	11	[204]
(2)		<i>o</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ OH	Ru-A-1 (0.5%)	Схема 17	120°C / без р-ля / 4 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.) / Ar	53-88	106-176	[29]
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-M-8 – Ru-M-13 (1%)	Схема 40	150°C / толуол / 10-15 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	65-99	65-99	[53]
(5)		HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)		135°C / без р-ля / 2 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	77-88	15-17	[102]
(1)		BnOH	Ru-L-56 (1%)	Рисунок 8	110°C / CD ₃ C ₆ D ₅ / 96 ч / без основания / Ar	30	30	[60]

(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-57 (1%)	Рисунок 8	65-205°C / без р-ля / 10 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв.) / атмосфера не указана	17-46	17-46	[100]
		AlkCH ₂ OH				42-76	42-76	
(1)		Alk(R)CHOH	Ru-L-67 (5%)	Рисунок 26	130°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ag	49-52	9-10	[101]
Катализаторы на основе иридия								
(1)	NO ₂ , COOMe, CN Cl, Br, F, Me, OMe,	ArCH ₂ OH	Ir-M-3 (1-3%)	Схема 30	100°C / H ₂ O / 6-24 ч / без основания / воздух	74-93	24-93	[205]
		ArCH ₂ OH				80-93	80-93	
		AlkCH ₂ OH				89-94	31-92	
		Alk ₂ CHOH				80-93	26-93	
(1)	NO ₂ , COOMe, CN, Cl, Br, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1-5%)		110-130°C / толуол / 17 ч / NaHCO ₃ (0.01-0.04 экв.) / Ag	66-98	13-96	[61]
		C ₈ H ₁₇ OH				86	86	
(1)	NO ₂ , Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		110°C / толуол / 17-40 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв.) / Ag	83-95	16-19	[82]
		AlkCH ₂ OH				79-90	15-18	
		Alk ₂ CHOH				69-92	13-18	
(1)	NO ₂ , Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		110°C / толуол / 17-40 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв.) / Ag	83-95	16-19	[81]
		AlkCH ₂ OH				79-90	15-18	
		Alk ₂ CHOH				69-92	13-18	
(1)	NO ₂ , COOH, CN, Cl, Br, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-17 (2%)	Рисунок 7	110°C / H ₂ O / 16-24 ч / без основания / N ₂	44-99	22-49	[74]
		Alk ₂ CHOH				95-99	47-49	
(1)	NO ₂ , Me, Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-23 (PB-Cp*Ir(IPr)) (1%)		100°C / H ₂ O / 24 ч / без основания / воздух	63-93	63-93	[157]
(1)	NO ₂ , Me, Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-23 (PB-Cp*Ir(IPr)) (1%)		100°C / H ₂ O / 24 ч / без основания / воздух	63-93	63-93	[160]
		C ₈ H ₁₇ OH				86	86	
(1)	COOMe, F, Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ir-L-18 (2%)	Рисунок 7	95°C / толуол / 24 ч / без основания / Ag	81-99	40-49	[75]
		C ₆ H ₁₃ OH				83-99	41-49	

(1)	CF ₃ , CN, Me, OMe, Cl	ArCH ₂ OH	Ir-M-1 (2%)	Схема 28	110°C / диглим-ТГФ / 0.33-17 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв) / Ru ₂ NP(<i>i</i> -Pr) ₂ (2%) / Ar	63-86	12-17	[41]
(1)	CF ₃ , OMe, Cl, Br, F	ArCH ₂ OH	Ir-L-1 (1%)	Рисунок 7	100°C / TFE / 12-24 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	58-99	58-99	[56]
		AlkRCHOH				19-38	19-38	
		AlkCH ₂ OH				64-95	64-95	
(1)	CF ₃ , Me, OMe, F	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		110°C / толуол / 24-36 ч / KOH (0.1 экв) / Ad 2 (1 моль%) / N ₂	71-89	71-89	[66]
		AlkCH ₂ OH				64-72	64-72	
(1)	CF ₃ , CN, Me, OMe, Cl, F, OCH ₂ O	AlkCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2%)		115°C / H ₂ O / 10-22 ч / без основания / N ₂	18-75	9-37	[206]
(1)	CF ₃ , CN, Cl, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ir-L-7 (1%)	Рисунок 7	100°C / толуол / 24-48 ч / CsOH (0.1 экв) / N ₂	69-99	69-99	[62]
		AlkCH ₂ OH				77	77	
(1)	CF ₃ , Br, Me, OMe,	ArCH ₂ OH	Ir-L-8 (0.5-1.5%)	Рисунок 7	50°C / диглим / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / Ar	71-97	91-194	[63]
		AlkCH ₂ OH				90-97	60-97	
(1)	CF ₃ , Me, Br	ArCH ₂ OH	Ir-L-8 (2%)	Рисунок 7	25°C / диглим / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / Ar	63-92	31-46	[63]
		AlkCH ₂ OH				90-93	45-46	
(1)	CF ₃ , Cl, F, Br, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ir-L-13 (1%)	Рисунок 7	102°C / <i>t</i> -AmOH / 12 ч / Cs ₂ CO ₃ (0.2 экв) / воздух	79-93	79-93	[69]
		AlkCH ₂ OH			102°C / <i>t</i> -AmOH / 12-24 ч / KOH (0.3 экв) / воздух	72-82	72-82	
(1)	CF ₃ , Cl, Br, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-28 (0.6-3%)	Рисунок 26	70-110°C / диглим / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1-2.2 экв) / Ar	67-92	33-141	[207]
		AlkCH ₂ OH				50-98	16-107	
(1)	CF ₃ , Br, OBn, OTBS, Me, OMe	ArAlkCHOH	Ir-L-29 (5%)	Рисунок 26	102°C / <i>t</i> -AmylOH / 24 ч / без основания / 4Å MS / Ad 11 (10%) / Ar	69-97	13-19	[208]
		Alk ¹ Alk ² OH				64-98	12-19	
(1)	Cl	ArCH ₂ OH	Ir-M-7 (0.5%)	Схема 33	120°C / без р-ля / 20 ч / Cs ₂ CO ₃ (0.5 экв.) / N ₂	90-98	180-196	[46]
		AlkCH ₂ OH				70	140	
(1)	Cl, Me, OMe	BnOH	Ir-A-1 (0.05-0.4%)	Схема 24	70°C / диглим / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв) / Ar	81-98	227-1960	[36]
		C ₅ H ₁₁ OH				98	490	

(1)	Cl, Br, <i>t</i> -Bu, <i>o</i> -Ph, OMe, Me	BnOH	Ir-A-2 (0.025-0.5%)	Схема 24	70°C / диглим-ТГФ / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.9 экв) / Ar	84-99	168-4409	[37]
(2)	Cl	Alk ₂ CHOH	Ir-A-2 (0.1%)	Схема 24	110°C / ТГФ / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / Ar	53-97	530-970	[37]
		AlkCH ₂ OH	Ir-A-2 (0.1-0.2%)			72-84	385-840	
		ArAlkCHOH	Ir-A-2 (0.2%)			54-90	270-450	
(1)	Cl, Br, F, Me, OMe	NH ₂ CH(R)CH ₂ _n OH	Ir-M-1 (5%)	Схема 28	110°C / диглим-ТГФ-(3/2) / 24 ч / <i>t</i> -BuONa (1.1 экв) / Py ₂ NP(<i>i</i> -Pr) ₂ (5%) / Ar	68-93	17-93	[194]
(1)	F, Cl, Br, I, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-M-4 (0.5%)	Схема 31	100°C / <i>d</i> ₈ -толуол / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв) / воздух	59-80	118-160	[44]
		AlkCH ₂ OH				60-77	120-154	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-M-8 (PAF _{sp^r-} IPyIr) (0.5%)	Схема 51	130°C / толуол / 24 ч / KOH (1.25 экв) / N ₂	55-96	110-192	[147]
(1)	Cl, Br, F, Me, OMe,	ArCH ₂ OH	Ir-M-12 (0.3%)	Рисунок 26	100°C / толуол / 4 ч / без основания / N ₂	71-86	236-286	[42]
			Ir-M-13 (0.3%)			70-81	233-270	
			Ir-M-2 (0.3%)			82-91	273-303	
			Ir-M-11 (0.3%)			76-89	253-296	
(5)	Cl, Br, OMe	HO(CH ₂) _n OH	Ir-L-1 (1%)	Рисунок 7	100°C / TFE / 12-24 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	43-99	43-99	[56]
(1)	Cl, Br, <i>t</i> -Bu	ArCH ₂ OH	Ir-L-4 (1%)	Рисунок 7	100°C / без р-ля / 24 ч / CsOH (0.5 экв) / N ₂	72-99	72-99	[59]
		C ₈ H ₁₇ OH				67	67	
(2)	F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		110°C / толуол / 24-36 ч / KOH (0.1 экв) / Ad 2 (1%) / N ₂	79-89	79-89	[66]
(1)	Cl, Br, F, Me, OMe, Bpin	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2%)		110°C / H ₂ O / 24 ч / без основания / N ₂	46-94	23-47	[77]
		AlkCH ₂ OH				25-60	12-30	
(6)	Me, Cl, OMe	AlkCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		90-110°C / толуол / 17-48 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	68-88	13-17	[82]
		Alk ₂ CHOH				99	19	
(7)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		90-110°C / толуол / 17-48 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	54-96	10-19	[82]
		Alk ₂ CHOH				73-83	14-16	
(1)	Br, OMe, C=O	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		140°C (MW) / ксилол / 1 ч / K ₂ CO ₃ (0.2 экв) / атмосфера не указана	50-92	10-18	[209]
(1)	Cl, Br, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ir-L-9 (1-1.5%) Ir-L-9 (1.5-2.5%) Ir-L-9 (2.5%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 2-18 ч / без основания / Ar	74-93	49-86	[64]
		AlkCH ₂ OH				75-88	30-58	
		Alk ₂ CHOH				83-87	33-34	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-10 (1%)	Рисунок 7	120°C / диглим / 4-6 ч / <i>t</i> -BuOK (0.7 экв.) / Ad 1 (1%) / N ₂	77-98	77-98	[65]

(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-11 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 48 ч / без основания / MS 4Å / Ar	50-91	50-91	[67]
		C ₆ H ₁₃ OH				88	88	
(1)	Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-19 (2%)	Рисунок 7	120°C / толуол / 16 ч / Cs ₂ CO ₃ (1.1 экв.) / AgNTf ₂ (2%) / N ₂	76-95	38-47	[76]
		AlkCH ₂ OH			120°C / толуол / 16-24 ч / Cs ₂ CO ₃ (1-1.1 экв.) / AgNTf ₂ (2%) / N ₂	73-94	36-47	
(1)	Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-21 (IrCl ₃) (2%)		120°C / толуол / 20 ч / NaOH (1.2 экв.) / Ad 4 (2.4%) / атмосфера не указана	69-90	34-45	[78]
		AlkCH ₂ OH				74	37	
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-25 (Ir-NHC-(CH ₂) ₃ -SiO ₂) (1.5%)		110°C / толуол / 48 ч / NaHCO ₃ (0.5 экв.) / Ar	80-99	53-66	[73]
		C ₆ H ₁₃ OH				52	34	
		ArMeCHOH				78	52	
(9)	Cl, Br, OH, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-30 (5%)	Рисунок 26	80°C / толуол / 60 ч / без основания / C ₆ F ₅ COOH (10%) / N ₂	64-88 ee 82-98	12-19	[210]
(1)	Br, Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-M-5 (1%)	Схема 32	110°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.) / Ar	33-99	33-99	[45]
		AlkCH ₂ OH				73-99	73-99	
(1)	OEt	BnOH	Ir-L-21 (IrCl ₃) (5%)		150°C / без р-ля / 24 ч / K ₂ CO ₃ (0.4 экв.) / воздух	98-99	19	[183]
(1)	Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ir-L-28 (0.2-4%)	Рисунок 26	70-110°C / диглим / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1-2.2 экв.) / Ar	35-99	8-410	[207]
		AlkCH ₂ OH				42-95	10-175	
(10)	Me, OMe, OCH ₂ O	Alk ₁ Alk ₂ CHOH	Ir-L-29 (5%)	Рисунок 26	110°C / Толуол / 48-96 ч / без основания / Ad 12 (10%) / N ₂	16-81 er 98/2 – 99/1	3-40	[211]
(1)		BnOH	Ir-M-1 (0.1-2%)	Схема 28	25-70°C / диглим-ТГФ / 24-48 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / Ru ₂ NP(<i>i</i> -Pr) ₂ (0.1-2%) / Ar	55-97	48-550	[190]
(1)		BnOH	Ir-M-9 (Ir-Zr-MOF) (0.2%)	Схема 52	150°C (MW) / без р-ля / 2.5 ч / без основания / N ₂	90	450	[148]
(1)		BnOH	Ir-L-3 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 45 ч / NaHCO ₃ (0.5 экв.) / MS 4Å / Ar	98	98	[58]
		C ₃ H ₇ OH				43	43	
(1)		BnOH	Ir-L-5 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 168 ч / без основания / Ar	95	95	[60]
(1)		BnOH	Ir-L-6 ([Cr*IrCl ₂) ₂) (2%)		160°C / без р-ля / 1 ч / без основания / N ₂	77	38	[79]
		AlkCH ₂ OH				54-55	27-27	
		(CH ₂) ₄ CHOH				74	37	
(1)		HO(CH ₂) _n OH	Ir-L-6 ([Cr*IrCl ₂) ₂) (5%)		110°C / толуол / 17 ч / NaHCO ₃ (0.05 экв.) / Ar	70-90	14-18	[212]

(5)		HO(CH ₂) _n CH(R) (CH ₂) _n OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		130°C / толуол / 40 ч / NaHCO ₃ (0.05 экв) / Ar	70	14	[82]
(8)		HO(CH ₂) ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		180°C / мезитилен / 17 ч / NaHCO ₃ (0.05 экв) / Ar	35	35	[213]
(1)		BnOH	Ir-L-14 (1%)	Рисунок 7	135°C / без р-ля / 24 ч / без основания / N ₂	75	75	[70]
(1)		BnOH	Ir-L-15 (1%)	Рисунок 7	130°C / без р-ля / 24 ч / без основания / Ar	64	64	[71]
(1)		BnOH	Ir-L-16 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 45 ч / KOH (1 экв.) / Ar	63	63	[72]
(1)		BnOH	Ir-L-22 (5%)	Рисунок 7	110°C / без р-ля / 7-24 ч / без основания / AgOTf (15%) / атмосфера не указана	95	19	[80]
Катализаторы на основе родия								
(1)	CF ₃ , Cl, Br, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Rh-M-4 (1%)	Рисунок 27	100°C / d ₈ -толуол / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв) / Na[BAr ^F ₄] (1%) / воздух	40-98	40-98	[38]
		AlkCH ₂ OH				52-98	52-98	
(1)	Br, Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Rh-M-1 (0.5%)	Схема 34	100°C / толуол / 4-6 ч / без основания / N ₂	89-98	178-196	[47]
			Rh-M-5 (0.5%)	Рисунок 27		80-94	160-188	
			Rh-M-6 (0.5%)			76-90	152-180	
			Rh-M-7 (0.5%)			75-88	150-176	
(1)	I, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Rh-L-1 (Rh(acac) ₃) (1%)		110°C / толуол / 12-16 ч / KOH (1 экв) / DABCO (0.5 экв) / атмосфера не указана	92-95	92-95	[185]
(1)	F, Me, OEt	ArCH ₂ OH	Co-Rh-L-1 (Co ₂ Rh ₂ /C) (5-10%)		100-150°C / 24 ч / без р-ля / без основания / N ₂	71-99	9-19	[167]
		AlkCH ₂ OH				56-99	9-19	
		Alk(R)CHOH				81-93	16-18	
Катализаторы на основе палладия								
(1)	NO ₂ , COOMe, CF ₃ , CN, C=O, F, Cl, Br, SH, OH, OMe, SMe	ArCH ₂ OH	Pd-L-7 (Pd@SiO ₂) (commercial SiO ₂ *xH ₂ O) (1%)		150°C / о-ксилол / 30 ч / без основания / Ar	54-97	54-97	[158]
		AlkCH ₂ OH				39-88	39-88	
		Alk(R)CHOH				44-51	44-51	
(1)	COOMe, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-L-13 (Pd/C) (5%)		110-120°C / толуол / 24 ч / HCOONa (3 экв.) / N ₂	54-88	10-17	[169]
		AlkCH ₂ OH				54-67	10-13	
(1)			Pd-A-1 (0.4-1%)	Схема 22	без р-ля / LiOH (0.5 экв) / P(2-Fur) ₃ (0.4-1%) / 4Å MS / Ar			[34]

	CF ₃ , Me, OMe, F, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH			100-130°C/24-48 ч	70-98	76-245	
		AlkCH ₂ OH			120°C/24 ч	68-81	68-81	
		ArAlkCHOH			120°C/24 ч	70-86	70-86	
		Alk ₂ CHOH			130°C/48 ч	75-85	75-85	
(1)	CF ₃ , Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-M-1 (1%)	Схема 56	140°C / анизол / 24 ч / без основания / Ar	50-97	50-97	[152]
(1)	Cl, I, OMe, OCH ₂ O, Me	ArCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (0.5%)		150°C / толуол / 12 ч / CsOH (1 экв.) / воздух	46-98	92-196	[35]
		AlkCH ₂ OH				23-67	46-134	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-A-2 (Pd(OAc) ₂) (1%)		135°C / без р-ля / 24-48 ч / NaOH or KOH or CsOH (0.4 экв.) / воздух	70-98	70-98	[186]
(1)	Cl, F	ArCH ₂ OH	Pd-A-3 (0.021- 0.21%)	Схема 43	120-130°C / без р-ля / 24-48 ч / LiOH (0.2 экв.) / Ar	86-99	1024-4619	[139]
		AlkCH ₂ OH				77	367	
		Alk ₂ CHOH				53	252	
(1)	Cl, Br, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-L-3 (Pd(COD)ClSnCl ₃) (3%)		140°C / о-ксилол / 24 ч / без основания / атмосфера не указана	60-94	20-31	[107]
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-L-2 (Pd(OAc) ₂ / Ph ₂ B(CH ₂) ₂ -9-BBN) (1%)		110°C / толуол / 24-48 ч / без основания / N ₂	43-99	43-99	[106]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Pd-A-4 (Pd/Fe ₂ O ₃) (0.43%)		140-170°C / без р-ля / 2-24 ч / без основания / Ar	90-99	209-230	[140]
		AlkCH ₂ OH				80-86	186-200	
(13)	OMe	ArCH ₂ OH	Pd-A-4 (Pd/Fe ₂ O ₃) (0.43%)		140-170°C / без р-ля / 2-24 ч / без основания / Ar	85-91	198-212	[140]
		AlkCH ₂ OH				85-95	198-221	
(14)	OMe	BnOH	Pd-A-4 (Pd/Fe ₂ O ₃) (0.43%)		140-170°C / без р-ля / 2-24 ч / без основания / Ar	79-95	184-221	[140]
(1)	Me, OMe, C=O	ArCH ₂ OH	Pd-L-1 (PdCl ₂) (1- 2%)		100-150°C / без р-ля / 24 ч / LiOH (0.2 экв.) / dppe (1-2%) / Ar	73-96	73-96	[105]
		AlkCH ₂ OH				92	92	
		c-C ₆ H ₁₁ OH				87	43	
(4)	Me	ArCH ₂ OH	Pd-L-3 (Pd(COD)ClSnCl ₃) (3%)		140°C/о-ксилол / 24 ч / без основания / атмосфера не указана	70-85	23-28	[107]
(1)		ArCH ₂ OH			75-110°C / n-ксилол / 0.5-24 ч / без основания / Ar	77-99	27-35	[162]
		n-C ₈ H ₁₇ OH				91	16	

		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH	Pd-L-11 (PdZn/Al ₂ O ₃) (2.8-5.6% Pd)			85	15	
Катализаторы на основе золота								
(1)	Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Au-A-1 (Au/TiO ₂ -VS) (0.5-1%)		120-140°C / толуол / 5-42 ч / без основания / N ₂	87-98	87-196	[141]
		AlkCH ₂ OH				93-96	93-96	
		Alk ₂ CHOH				92-94	92-94	
		ArAlkCHOH				93	93	
(1)	Cl, Me	ArCH ₂ OH	Au-M-1 (Au/CeO ₂) (0.4-0.7%)		180°C / CF ₃ Ph / 5-30 ч / без основания / N ₂	76-90	138-164	[150]
(1)	Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Au-M-2 (Au/TiO ₂) (0.9-1.8%)		180°C / толуол / 1-3 ч / без основания / (проточный реактор 50 бар) / атмосфера не указана	77-96	43-107	[214]
		AlkCH ₂ OH				59	33	
		Alk ₂ CHOH				85	47	
(1)	Cl, Br, Me, OMe, OCF ₃	ArCH ₂ OH	Au-L-1 (Ph ₃ PAuCl) (10%)		100°C / 1,4-диоксан / 48-96 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / AgOTf (10%) / Ar	64-92	6-9	[108]
		AlkCH ₂ OH				58-64	5-6	
(1)		BnOH	Au-L-2 (Au/ZrO ₂) (1.5-4%)		110°C / толуол / 22 ч / без основания / N ₂	46-80	20-30	[163]
Катализаторы на основе серебра								
(1)	Cl, Br, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ag-L-1 (Ag-Fe ₃ O ₄ @SiO ₂) (1%)		100°C / 14-36 ч / KOH (0.2 экв.) / атмосфера не указана	90-98	90-98	[159]
		AlkCH ₂ OH				93	93	
		Ph(Me)CHOH				95	95	
(1)	Cl, F, OMe, Me	ArCH ₂ OH	Ag-L-3 (Ag/Al ₂ O ₃) (4%)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 4-24 ч / без основания / FeCl ₃ *6H ₂ O (5%) / N ₂	68-94	17-23	[165]
		ArAlkCHOH				62	15	
		Ar ₂ OH				70	17	
(1)	Cl, Me	ArCH ₂ OH	Ag-Mo-L-1 (Ag-Mo-22 (4.5 mol% Ag, 9 mol% Mo))		160°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> -BuOK (0.2 экв.) / Ar	82-94	18-20	[166]
		AlkCH ₂ OH				80-84	17-18	
(1)	Me, Et	ArCH ₂ OH	Ag-L-2 (Ag/Al ₂ O ₃ -Ga ₂ O ₃) (3%)		110°C / толуол / 26 ч / NaN (0.3 экв.) / Ar	54-82	18-27	[164]
		AlkCH ₂ OH				8-11	2-3	
Катализаторы на основе платины								

(1)	Cl, F, OEt, Me	ArCH ₂ OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ -Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.05-0.075% Pt)		145°C / без р-ля / 8-48 ч / без основания / N ₂	82-98	1093-1960	[144]
		AlkCH ₂ OH				87-96	1740-1280	
		Alk ₂ CHOH				61-97	813-1940	
(1)	Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ -Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.25-0.5% Pt)		145-175°C / без р-ля / 8-48 ч / без основания / N ₂	70-98	140-392	[142]
		AlkCH ₂ OH				88-95	352-380	
		Alk(R)CHOH				89-92	356-368	
		HO(CH ₂) _n OH				30-95	60-380	
(15)	Cl, F, Me	HO(CH ₂) _n OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ -Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.5% Pt)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	72-93	144-186	[195]
(16)	Cl, Me	HO(CH ₂) _n OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ -Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.5% Pt)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	20-61	40-122	[195]
(1)	C=C	AlkCH ₂ OH	Pt-L-1 (PtCl ₂ (PPh ₃) ₂) (0.5%)		120-150°C / neat / 4 ч / без основания / SnCl ₂ *2H ₂ O (Sn/Pt = 0.5) / атмосфера не указана	64-84	128-168	[215]
(5)		HO(CH ₂) _n OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ -Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.5% Pt)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	66-76	132-152	[195]
(1)		AlkCH ₂ OH	Pt-L-2 (PtCl ₂ (PhCN) ₂) (1%)		150°C / без р-ля / 1.3 ч / без основания / SnCl ₂ *2H ₂ O (Sn/Pt = 1.0) / атмосфера не указана	85	85	[215]
(13)		AlkCH ₂ OH	Pt-L-2 (PtCl ₂ (PhCN) ₂) (1%)		180°C / без р-ля / 4 ч / без основания / SnCl ₂ *2H ₂ O (Sn/Pt = 0.5) / атмосфера не указана	82	82	[215]
Катализаторы на основе меди								
(1)	NO ₂ , COOH, CN, OMe	ArCH ₂ OH	Cu-Al-L-1 (CuAl-ИТ) (4%)		160°C / без р-ля / 5-9 ч / K ₂ CO ₃ (1.26 экв.) / воздух	41-98	10-24	[173]
(1)	NO ₂ , Cl, OMe, Me, C=C	BnOH	Cu-M-1 (0.27%)	Схема 42	100°C / без р-ля / 10 ч / KOH (1.8 экв.) / атмосфера не указана	88-98	326-362	[154]
		PhCH=CHCH ₂ OH				79-91	293-337	
		Alk ₂ CHOH				84-92	311-341	

(1)	CF ₃ , Br, Cl, F, C(O)Me, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Cu-L-9 ([Cu(binap)I] ₂ @HT) (2%)		80°C / H ₂ O / 12 ч / KOH (0.5 экв.) / атмосфера не указана	72-92	36-46	[172]
(1)	F, Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Cu-Ag-A-1 (Cu _{0.95} M _{0.05} /Al ₂ O ₃) (1%)		155°C / мезитилен или <i>o</i> -ксилол / 0.5-28 ч / без основания / N ₂	13-90	13-90	[146]
		AlkCH ₂ OH				86-92	86-92	
		Alk(R)CHOH				55-75	55-75	
(1)	Cl, OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Cu-L-1 (Cu(OAc) ₂) (1%)		130°C / 1,4-диоксан / 48-144 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	60-99	60-99	[118]
		Alk ₂ CHOH				7-40	7-40	
(1)	Cl, Me	ArCH ₂ OH	Cu-L-2 (Cu(OAc) ₂ *H ₂ O) (1%)		150°C / без р-ля / 24-36 ч / CsOH*H ₂ O (0.4 экв.) / воздух	92-97	92-97	[135]
(1)		BnOH	Cu-L-7 (CuBr ₂) (10%)		180°C / бензол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	80	8	[136]
(1)	Cl, OMe	BnOH	Cu-L-8 (CuCl ₂ *2H ₂ O) (10%)		180°C / бензол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	62-79	6-7	
(1)		AlkCH ₂ OH	Cu-L-7 (CuBr ₂) (10%)		180°C / толуол / 6 ч / CCl ₄ (50%) / Ar	42-78	4-7	
		Alk ₂ CHOH				33-71	3-7	
(1)	Br, Cl, F, Me	ArCH ₂ OH	Cu-L-9 ([Cu(binap)I] ₂ @HT) (2%)		90°C / без р-ля / 12 ч / K ₂ CO ₃ (1.5 экв.) / атмосфера не указана	71-88	35-44	[172]
(1)	F, Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Cu-L-11 (Cu/SiO ₂) (18%)		130°C / ксилол / 1-12 ч / без основания / N ₂	21-99	1-5	[174]
(1)	Me, OMe, <i>t</i> -Bu	ArCH ₂ OH	Cu-M-3 (0.4%)	Рисунок 27	120°C / толуол / 18 ч / KOH (2 экв.) / атмосфера не указана	56-87	140-217	[55]
(1)	OMe	AlkCH ₂ OH	Cu-L-12 (Cu/Al ₂ O ₃) (18%)		130°C / ксилол / 2-24 ч / без основания / N ₂	44-57	2-3	[174]
		Alk ₂ CHOH				53-95	2-5	
		AlkArCHOH				59-93	3-5	
Катализаторы на основе железа								
(1)	CF ₃ , CN, F, Br, I, Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-3 (FeBr ₃) (3%)	Рисунок 9	100-200°C / 1,2,4-триметилбензол / 24-48 ч / без основания / Ad 8 (6%) / Cp*H (6%) / Ar	64-94	21-31	[111]
		AlkCH ₂ OH				70-88	23-29	
		Alk ₂ CHOH				70-80	23-26	
(1)	CF ₃ , Cl, OMe	BnOH	Fe-L-8 (10%)	Рисунок 9	140°C / ксилол / 16 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	90	9	[115]
		AlkCH ₂ OH				42-95	4-9	
		Alk ₂ CHOH				65-96	6-9	
(4)		ArCH ₂ OH	Fe-L-1 (1%)	Рисунок 9		69-99	69-99	[109]

	Br, Cl, OMe	AlkCH ₂ OH			120°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -BuONa (2 экв.) / N ₂	41-44	41-44	
(1)	F, Cl, OMe, C=C	ArCH ₂ OH	Fe-L-2 (2%)	Рисунок 9	80°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (1.3 экв.) / Ar	71-93	35-46	[110]
		AlkCH ₂ OH				63-91	31-45	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-4 (10%)	Рисунок 9	110-140°C / толуол или ксилол / 24-48 ч / Me ₃ N(O) / (10%) / N ₂	56-95	5-9	[112]
		C ₆ H ₁₃ OH				72	7	
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				77	7	
(1)	Cl, F, Me, OMe, OH	ArCH ₂ OH	Fe-L-5 (5%)	Рисунок 9	110°C / <i>n</i> -ксилол / 24 ч / без основания / 3Å MS / Ar	24-99	4-19	[113]
		AlkCH ₂ OH				95-99	19-19	
(1)	Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-7 (10%)	Рисунок 9	110-170°C (MW) / без р-ля / 12 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв.) / N ₂	36-97	3-9	[114]
(1)	Cl, OMe, F, SMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-13 (Набез основания-Fe ₂ O ₃) (30%)		135°C / толуол / 24 ч / KOH (0.3 экв.) / Ar	77-90	2-3	[175]
		AlkCH ₂ OH				67-73	2	
(1)	F, Cl, Br, Me, OMe, OH,	BnOH	Fe-L-17 (5%)	Рисунок 27	120-130°C / циклопентилметилловый эфир / 4-62 ч / без основания / Me ₃ NO (10%) / Ar	12	2	[216]
		AlkCH ₂ OH				13-91	2-18	
		Alk ₂ CHOH				12-14	2	
(1)	Cl, OMe, C=C	BnOH	Fe-L-18 (10%)	Рисунок 27	110°C / толуол / 24-48 ч / без основания / AgF (40%) / N ₂	65-80	6-8	[217]
		AlkCH ₂ OH				72-95	7-9	
		Alk ₂ CHOH				26-97	2-9	
		ArAlkCHOH				64-76	6-7	
		HO(CH ₂) _n OH				61	6	
(18)	OMe	HOCH(R)CH=CHCH(R)OH	Fe-L-17 (10%)	Рисунок 27	150°C / толуол / 24-30 ч / без основания / Me ₃ NO (10%) / N ₂	26-81	2-8	[198]
(1)	OMe, C=C	PhCH=CHCH ₂ OH	Fe-L-17 (10%)	Рисунок 27	130°C / толуол / 24 ч / без основания / Me ₃ NO (0.2 экв.) / Ar	46-58	4-5	[218]
(1)	OCH ₂ O, NMe ₂	ArCH ₂ OH	Fe-L-19 (3%)	Рисунок 27	140°C / толуол / 16 ч / без основания / 3Å MS / Ar	67-93	22-31	[197]
		AlkCH ₂ OH				61	20	
		Alk ₂ CHOH				82	27	
(1)		BnOH	Fe-L-1 (1%)	Рисунок 9	140°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -BuONa (2 экв.) / N ₂	86	86	[109]
(5)		HO(CH ₂) _n OH	Fe-L-8 (10%)	Рисунок 9	140°C / без р-ля / 16 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	34-43	3-4	[115]
(1)		ArCH ₂ OH	Fe-L-17 (4-6%)	Рисунок 27	135°C / толуол / 18-24 ч / без основания / Me ₃ N(O) (8-12%) / 4Å MS / Ar	56-66	9-15	[219]

Катализаторы на основе кобальта

(1)	CF ₃ , Me, OMe, SMe, Cl, F, Br	ArCH ₂ OH	Co-L-6 (5%)	Рисунок 9	150°C / <i>n</i> -октан / 32 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / Ag	47-92	9-18	[119]
		AlkCH ₂ OH				40-71	8-14	
(1)	CF ₃ , OMe	ArCH ₂ OH	Co-L-7 (2.5%)	Рисунок 9	120°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ag	10-87	4-34	[120]
(1)	Cl, Br, F, I, Me, OMe, SMe	ArCH ₂ OH	Co-M-1 (2%)	Схема 41	80°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.2 экв.) / N ₂	51-93	25-46	[54]
		AlkCH ₂ OH				79-96	39-48	
(1)	F, Cl, NMe ₂ , OCH ₂ O, Cl, C=C, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Co-L-1 (1-2%)	Рисунок 9	80°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (1.3 экв.) / Ag	17-94	8-47	[116]
		AlkCH ₂ OH				85-92	42-46	
(1)	Cl, F, NMe ₂ , OCH ₂ O, Me	ArCH ₂ OH	Co-L-1 (1-2%)	Рисунок 9	130°C / толуол / 16 ч / без основания / 3Å MS / Ag	66-91	33-45	[116]
		AlkCH ₂ OH				89	44	
(1)	F, Cl, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Co-L-2 (2%)	Рисунок 9	110°C / толуол / 48 ч / без основания / 4Å MS / Ag	74-96	37-48	[117]
		AlkCH ₂ OH				75-96	37-48	
(1)	Cl, Br, SMe, F, Me	ArCH ₂ OH	Co-L-8 (CoCl ₂ *6H ₂ O) (5%)	Рисунок 9	130°C / 18 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / PPh ₃ (10%) / Ag	41-73	8-14	[121]
		AlkCH ₂ OH				53-62	10-12	

Катализаторы на основе никеля

(1)	NO ₂ , CN, CF ₃ , Cl, Br, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-2 (NiBr ₂) (10-20%)		130°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 1,10-фенантролин (20-40%) / Ag	32-96	1-9	[123]
		AlkCH ₂ OH				41-76	2-3	
(1)	NO ₂ , CF ₃ , NMe ₂ , OMe, Cl, Br, OH	ArCH ₂ OH	Ni-L-6 (7%)	Рисунок 9	130°C / толуол / 24-36 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ag	52-92	7-13	[125]
		AlkCH ₂ OH				55-89	7-12	
		Alk ₂ CHOH				79-85	11-12	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ni-A-1 (0.02-0.002%)	Схема 27	140°C / без р-ля / 72 ч / <i>t</i> -BuONa (0.75 экв.) / Ag	8-98	24-18500	[40]
		AlkCH ₂ OH				6-13	300-6500	

(4)	F, Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-A-1 (0.02-0.002%)	Схема 27	140°C / без р-ля / 72 ч / <i>t</i> -BuONa (0.75 экв.) / Ag	6-51	300-2550	[40]
(1)	Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-1 (3-10%)	Рисунок 9	140°C / циклопентилметиловый эфир / 18 ч / KOH (0.3 экв.) / Ag	51-98	17-32	[122]
		AlkCH ₂ OH				12-90	4-30	
(1)	F, Cl, Br, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-3 (4%)	Рисунок 9	120°C / толуол / 24 ч / KOH (0.67 экв.) / N ₂	76-97	19-24	[124]
		AlkCH ₂ OH				87-92	21-23	
(1)	Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-7 (10%)	Рисунок 9	140°C / толуол / 12 ч / <i>t</i> -AmOK (1.5 экв.) / N ₂	56-92	5-9	[126]
		AlkCH ₂ OH				81	8	
		Ar ₂ CHOH				48-71	4-7	
(1)	F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-10 (Ni/ θ -Al ₂ O ₃) (1%)		130-144°C / <i>o</i> -ксилол / 2-15 ч / без основания / N ₂	78-99	78-99	[171]
		AlkCH ₂ OH				87-99	87-99	
		Alk ₂ CHOH				81-94	81-94	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-11 (Ni/CaSiO ₃) (2%)		140-155°C / <i>o</i> -ксилол / 6-36 ч / без основания / N ₂	78-93	39-46	[220]
		AlkCH ₂ OH				72-92	36-48	
(5)		HO(CH ₂) _n OH	Ni-L-1 (3%)	Рисунок 9	140°C / циклопентилметиловый эфир / 18 ч / KOH (0.3 экв.) / Ag	18-28	6-9	[122]

Катализаторы на основе марганца

(1)	NO ₂ , Me, OMe, Cl	ArCH ₂ OH	Mn-L-7 (α -MnO ₂ @rGO/ δ -MnO ₂) (8.3%)		100°C / без р-ля / 10-16 ч / KOH (0.6 экв.) / воздух	56-98	6-11	[156]
(1)	CF ₃ , Me, OMe, F, Cl, Br, C=C, SMe, I	ArCH ₂ OH	Mn-L-1 (1.5-3.0%)	Рисунок 10	25°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ag	40-93	13-62	[127]
		AlkCH ₂ OH				55-78	36-52	
(1)	CF ₃ , Me, OMe, SMe, OEt, C=C, Br, Cl, I	ArCH ₂ OH	Mn-L-2 (3%)	Рисунок 10	80°C / толуол / 24-48 ч / <i>t</i> -BuOK (0.75 экв.) / Ag	76-99	25-33	[128]
		MeOH				100°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ag	75-99	
(1)	CF ₃ , Me, OMe, Cl, Br	ArCH ₂ OH	Mn-L-4 (2%)	Рисунок 10	140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.4-1 экв.) / Ag	50-98	25-49	[130]
(1)	CN, Br, Cl, I, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Mn-L-5 (5%)	Рисунок 10	140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.2 экв.) / Ag	46-90	9-18	[131]
(1)	Cl, F, Br, Me, OMe, C=C	ArCH ₂ OH	Mn-A-1 (0.5%)	Схема 26	60-100°C / диметоксиэтан / 24-36 ч / KH (0.5 экв.) / Ag	65-99	130-198	[39]
		AlkCH ₂ OH				16-82	32-164	
		Alk(R)CHOH				49-82	98-164	

(1)	Cl, Br, I, Me, OMe, C=C	ArCH ₂ OH	Mn-L-3 (3%)	Рисунок 10	80°C / ТГФ / 18 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	66-97	22-32	[129]
		AlkCH ₂ OH				94-96	31-32	
(12)	Cl, F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Mn-L-5 (5%)	Рисунок 10	140°C / толуол / 24-72 ч / KOH (0.27 экв.) / Ar	65-84	13-16	[131]
		C ₈ H ₁₇ OH				30	6	
(1)	Cl, Me, OMe, OEt	ArCH ₂ OH	Mn-L-6 (MnO ₂) (10-20%)	Рисунок 10	135°C / без р-ля / 24 ч / NaOH от KOH от CsOH (0.4 экв.) / воздух	76-98	3-9	[132]
(6)		NH ₂ - C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ OH	Mn-L-2 (3%)	Рисунок 10	100°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuOK (0.75 экв.) / Ar	98	32	[128]
Катализаторы на основе хрома								
(1)	CN, Br, I, Cl, NMe ₂ , NEt ₂ , OMe, OBn, SMe	ArCH ₂ OH	Cr-L-1 (3%)	Рисунок 10	150°C / 1,4-диоксан / 18 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв.) / N ₂	46-93	15-31	[133]
		AlkCH ₂ OH				61	20	
Катализаторы на основе цинка								
(1)	CF ₃ , F, Cl, I, OMe	ArCH ₂ OH	Zn-L-1 (Zn(NO ₃) ₂ *6H ₂ O) (15%)		140°C / толуол / 36 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / N ₂	43-99	2-6	[134]
		AlkCH ₂ OH				58-69	3-4	
Катализаторы на основе осмия								
(1)		EtOH	Os-A-1 (OsH ₃ Cl[HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂]) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 30 ч / <i>t</i> -BuOK (0.005 экв.) / Ar	73	730	[221]
(1)		EtOH, <i>n</i> -PrOH	Os-A-2 (OsH ₄ [HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂]) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 30 ч / без основания / Ar	64-67	640-670	[221]
(1)		MeOH	Os-A-3 (OsHCl(CO)[HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂]) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 30 ч / <i>t</i> -BuOK (0.005 экв.) / Ar	68	680	[222]
(1)		BnOH	Os-A-4 (OsH ₂ (CO)[HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂]) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 30 ч / <i>t</i> -BuOK (0.005 экв.) / Ar	47	470	[222]
		AlkCH ₂ OH				200°C / без р-ля / 30 ч / без основания / Ar	36-60	
Катализаторы на основе самария								

(1)	NO ₂ , CF ₃ , CN, Cl, OMe, F, Br	ArCH ₂ OH	Sm-L-1 (SmI ₂) (3%)		140°C (MW) / толуол / 1 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	59-83	19-27	[137]
(4)		BnOH	Sm-L-1 (SmI ₂) (3%)		140°C (MW) / толуол / 1 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / Ar	52	17	[137]
Катализаторы на основе рения								
(1)	COOMe, Cl, F, Br, OMe	ArCH ₂ OH	Re-L-1 (ReH ₇ (PCy ₃) ₂) (10%)		150°C / анизол / 24 ч / без основания / CO	67-95	6-9	[138]
		AlkCH ₂ OH				90	9	
		Alk(R)CHOH				78-97	7-9	

Наиболее широкий диапазон каталитических условий предложен для проведения реакции между ароматическими аминами и спиртами с переносом водорода. Как и в случае других азотсодержащих соединений наиболее многочисленной является группа катализаторов на основе благородных металлов (120), в то же время разработано 47 катализаторов на основе 3d металлов и еще 2 катализатора на основе самария и рения.

Процесс образования вторичных аминов может быть проведен в очень мягких условиях, в том числе при комнатной температуре, как при использовании соединений благородных металлов, так и 3d-металлов, но примечательно, что в состав таких комплексов входят НС или Р,N-лиганды (**Ir-M-1** (Схема 28, [194]), **Ir-L-8** (Рисунок 7, [63]), **Mn-L-1** (Рисунок 10, [127])). Основная часть рутениевых, иридиевых и родиевых катализаторов работает при 100-120°C. Для Pd и Pt катализаторов рабочий температурный диапазон повышается до 130-150°C. Катализаторы на основе серебра могут вести целевую реакцию как при более низких температурах 110°C, так и при более высоких до 180°C. Соединения железа и никеля часто катализируют целевой процесс при повышенных температурах 130-140°C, тогда как соединения кобальта и марганца способны работать при 80-100°C. Диапазон используемых оснований достаточно обширен. *t*-BuOK чаще всего используется в сочетании с соединениями рутения, марганца и кобальта, КОН и K₂CO₃ – с соединениями меди, различные гидроксиды (LiOH, NaOH, CsOH) – с соединениями палладия. Катализаторы на основе платины и золота чаще используют без основания. Подавляющее большинство реакций проводят в инертной атмосфере. Амины с нитро группой могут быть синтезированы с использованием гомогенных и гетерогенных катализаторов на основе рутения, иридия, палладия, меди, никеля, марганца, самария в более мягких условиях при 100-110°C или более жестких 140-160°C. Целевые соединения, содержащие COOR группу, могут быть синтезированы при 110-130°C с использованием соединений Ru (1), Ir (4), Pd (1), а также при более высоких температурах 150°C с использованием комплекса рения. Наибольшее число методов для синтеза аминов с CF₃ и CN группами предложены для соединений рутения (6) и иридия (9) как в мягких (25-115°C), так и в жестких условиях (140°C). Соединения кобальта, никеля и железа позволяют получить продукты с CF₃ и CN группами при 130-150°C, а соединения марганца при 25-80°C.

Процесс алкилирования ароматических аминов спиртами может происходить с образованием третичных аминов несколькими путями. Во-первых, взаимодействием двух молекул спирта с первичными аминами. Данный процесс может быть проведен с использованием как гомогенных катализаторов на основе рутения RuCl₂(PPh₃)₃ при 150-180°C и платины PtCl₂(PhCN)₂ при 180°C, так и гетерогенных Pd/Fe₂O₃ при 140-170°C без растворителя и основания. При этом на платиновом катализаторе в реакцию вступают

только алифатические спирты, на рутениевом и палладиевом – как бензиловые, так и алифатические. Вторым способом получения третичных аминов является взаимодействие вторичных аминов со спиртами, который в условиях реакции переноса водорода катализируется Pd/Fe₂O₃ при 140-170°C без растворителя и основания. Третьим типом реакций, приводящим к третичным аминам, является циклизация, которая происходит при взаимодействии первичных аминов с диолами. Большинство реакций протекают на гомогенных катализаторах, среди которых [Ru(*p*-сyмене)Cl₂]₂ [179] и иридиевый катализатор с C=N лигандом **Ir-L-1** (Рисунок 7) [56] способны проводить циклизацию при 100-110°C, при этом рутениевый катализатор работает без основания в толуоле в присутствии DPEPhos лиганда, тогда как **Ir-L-1** используется в присутствии 5% K₂CO₃ в трифторэтанол. Комплекс [Cr*IrCl₂]₂ катализирует процесс циклизации при 130°C в присутствии 5% NaHCO₃ в толуоле [82]. Циклизация на рутениевых катализаторах без растворителя протекает при более высоких температурах 135-150°C [101]. Комплексы железа и никеля катализируют циклизацию при 140°C, причем катализатор на основе железа используется без растворителя и основания [115], тогда как комплекс никеля требует использования 30 мольн.% KOH и циклопропилметилового эфира в качестве растворителя [122].

Процесс образования различных гетероциклических соединений путем взаимодействия ароматических аминов со спиртами может происходить как при протекании межмолекулярного, так и внутримолекулярного взаимодействия. Среди межмолекулярных реакций можно выделить образование бензимидазолов из о-фенилендиаминов и спиртов (типы реакций 4 и 11), хиноксалинов из о-фенилендиаминов и диолов (тип реакции 17), хинолинов из о-гидрокси-метиламинов и спиртов или бензилнитрилов (типы реакций 2 и 3), пирролов из аллилдиолов и аминов (тип 18), а также трициклических структур из 1,8-диаминонафталинов и спиртов (тип 12). Образование бензимидазолов и хиноксалинов может происходить с использованием наночастиц Ru при 110-150°C в присутствии 50 мольн% KOH в толуоле [145]. Бензимидазолы также могут быть получены с использованием гидразонового комплекса Ru при 100°C, 50 мольн% KOH в толуоле [177], а также фталоцианинового комплекса железа при 120°C в присутствии *t*-BuONa [109]. Без основания реакция образования бензимидазолов протекает при более высокой температуре 140°C в присутствии палладиевого катализатора Pd(COD)SnCl₃ в оксилоле [107]. В то же время SmI₂ даже при 140°C под действием микроволнового излучения требует использования *t*-BuOK [137]. Образование хинолинов можно катализировать соединениями рутения [30] и иридия [66] при 110-125°C. Взаимодействие между о-гидрокси-метиланилинами и спиртами происходит в присутствии 10-50 мольн%

основания. Рутениевые катализаторы (**Ru-A-1** и **Ru-A-2**), иридиевые комплексы (**Ir-A-2** и $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$) используются в присутствии *t*-BuOK или KOH. Реакция между *o*-гидроксианилинами и бензилнитрилами протекает на рутениевом катализаторе **Ru-A-2** при 125°C в присутствии 1 эквивалента *t*-BuOK. Все реакции проводятся в инертной атмосфере. Еще один межмолекулярный процесс между 1,8-диаминонафталином и спиртами позволяет получать трициклы с дигидропиримидиновым фрагментом с помощью пинцера марганца **Mn-L-5** [131] в присутствии 30 мольн% KOH в толуоле. Полусэндвичевый карбонильный комплекс железа позволяет провести синтез пирролов путем межмолекулярного взаимодействия аллилдиолов и ароматических аминов при 150°C без основания в толуоле [198]. Синтез индолов внутримолекулярной циклизацией *o*-гидроксианилинов проводится при 90-110°C с использованием $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ в присутствии 5% K_2CO_3 в толуоле [82] или при 100°C в присутствии пинцера марганца **Mn-L-2** и 0.75 экв. *t*-BuOK [128].

Таким образом, при каталитическом взаимодействии ароматических аминов и спиртов может быть получен широкий спектр вторичных и третичных аминов, циклических аминов из диолов, а также такие гетероциклические соединения как бензимидазолы, хинолины, хиноксалины, пирролы, индолы и трициклические гетероциклы с дигидропиримидиновым фрагментом.

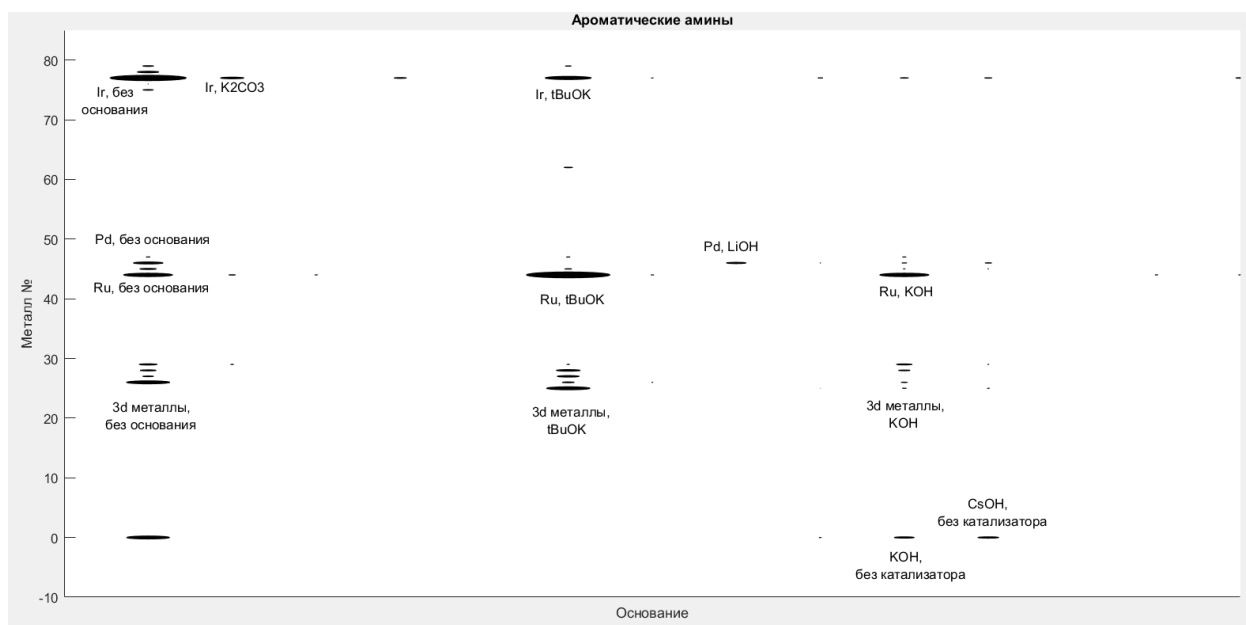


Рисунок 33. Число реакций синтеза ароматических аминов и гетероциклов, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии соответствующей комбинации основания и катализатора на основе конкретного металла

Таблица 14. Наиболее эффективные катализаторы реакции алкилирования ароматических аминов спиртами с переносом водорода

Лучшее основание: без основания (39%), tBuOK (29%), KOH (14%) Температурный режим: 50% субстратов в диапазоне 100-140°C		
Металл	TON _{max} (TON/Т°C/основание/тип катализатора/атмосфера)	T _{min} , °C (TON/Т°C/основание/тип катализатора/атмосфера)
Ag	(98/100°C/KOH/гетеро/атмосфера не указана), [159]	(98/100°C/KOH/гетеро), [159]
Au	(196/120°C/без основания/гетеро/N ₂), [141]	(6/100°C/tBuOK/гомо/Ar), [108]
Co	(48/80°C/tBuOK/гомо), [54]	(48/80°C/tBuOK/гомо), [54]
Cu	(363/100°C/KOH/гетеро/атмосфера не указана), [154]	(46/80°C/KOH/гетеро/атмосфера не указана), [172]
Fe	(86/100°C/tBuONa/гомо/N ₂), [109]	(47/80°C/tBuOK/гомо/Ar), [110]
Ir	(3960/70°C/tBuOK/гомо/Ar), [37]	(186/25°C/tBuOK/гомо/Ar), [63]
Mn	(198/60°C/КН/гомо/Ar), [39]	(62/25°C/tBuOK/гомо/Ar), [127]
Ni	(99/144°C/без основания/гетеро/N ₂), [171]	24/120°C/KOH/гомо/N ₂ , [124]
Os	(670/200°C/без основания/гомо/Ar), [221]	(670/200°C/без основания/гомо/Ar), [221]
Pd	(4619/120°C/LiOH/гетеро/Ar), [139]	(34/75°C/без основания/гетеро/Ar), [162]
Pt	(1960/145°C/без основания/гетеро/N ₂), [144]	(1960/145°C/без основания/гетеро/N ₂), [144]
Re (1 статья)	(10/150°C/без основания/гомо/CO), [138]	(10/150°C/без основания/гомо/CO), [138]
Rh	(97/100°C/tBuOK/гомо/воздух), [38] (95/110°C/KOH/гомо/атмосфера не указана), [185]	(97/100°C/tBuOK/гомо/воздух), [38] (90/100°C/без основания/гомо/N ₂), [47]
Ru	(7000/100°C/tBuOK/гомо/N ₂), [32]	(39/55°C/tBuOK/гомо/воздух), [90]
Sm (1 статья)	(28/140°C(MW)/tBuOK/гомо/Ar), [137]	(28/140°C(MW)/tBuOK/гомо/Ar), [137]

3.3.4. Процесс переноса водорода при взаимодействии алифатических аминов со спиртами с образованием связи C–N

3.3.4.1. Процесс переноса водорода при взаимодействии алифатических аминов со спиртами без катализаторов на основе переходных металлов

Реакция между алифатическими аминами и спиртами может протекать при 160-200°C в присутствии твердого NaOH в воздушной атмосфере в избытке соответствующего спирта [21]. В данном процессе были протестированы бензиламин и циклогексиламин с различными спиртами. Бензиламин с бензиловым спиртом реагируют как с высокой конверсией, так и селективностью, хотя этот пример может быть нерепрезентативным, поскольку продукт взаимодействия двух молекул бензиламина имеет такую же структуру как продукт реакции бензиламина с бензиловым спиртом. Реакция с 2-фенилэтанолом характеризуется высокой конверсией (98%), но преимущественным образованием имина (амин/имин 19/75). Циклогексиламин в отличие от бензиламина с 2-фенилэтанолом реагирует с 51% конверсией, но селективность наблюдается в сторону целевого амина (амин/имин 70/30). Взаимодействие циклогексиламина с вторичным циклогексильным спиртом характеризуется высокой конверсией (90%), но низкой селективностью (амин/имин 24/69) (Схема 83).

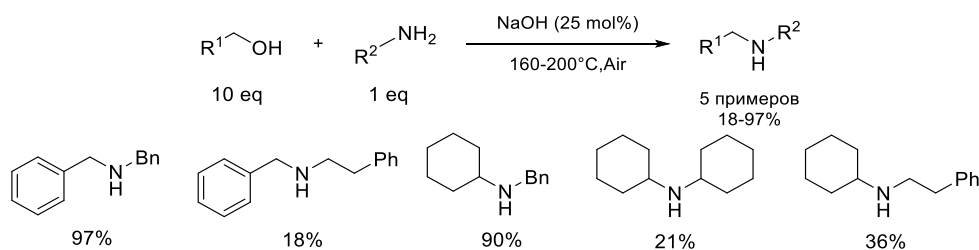


Схема 83. Алкилирование алифатических аминов в присутствии твердого NaOH в воздушной атмосфере

Алкилирование алифатических аминов спиртами с образованием вторичных аминов в присутствии каталитических количеств 1,3,5-триаза-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорида (ТАРС) (5-10 мольн%) эффективно протекает при 180-200°C в 1,2,4-триметилбензоле (1,2,4-ТМБ) в атмосфере аргона с выходами 60-98% (Схема 84) [26]. Предположительный механизм данного процесса приведен в разделе 3.4.1. (Схема 95).

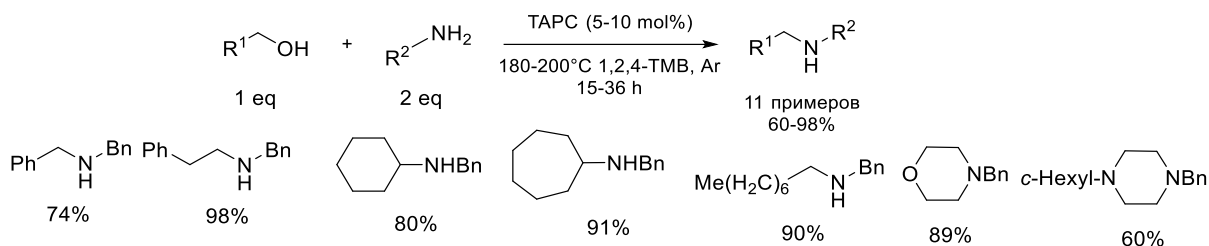


Схема 84. Алкилирование алифатических аминов в присутствии ТАРС в инертной атмосфере

Углеродный материал без использования соединений металлов может служить активатором алкилирования алифатических аминов бензиловым спиртом при 130°C в толуоле в присутствии 50 мольн% KOH [22] (Схема 85). Описание предположительного механизма данного процесса приведено в разделе 3.4.1. (Схема 91).

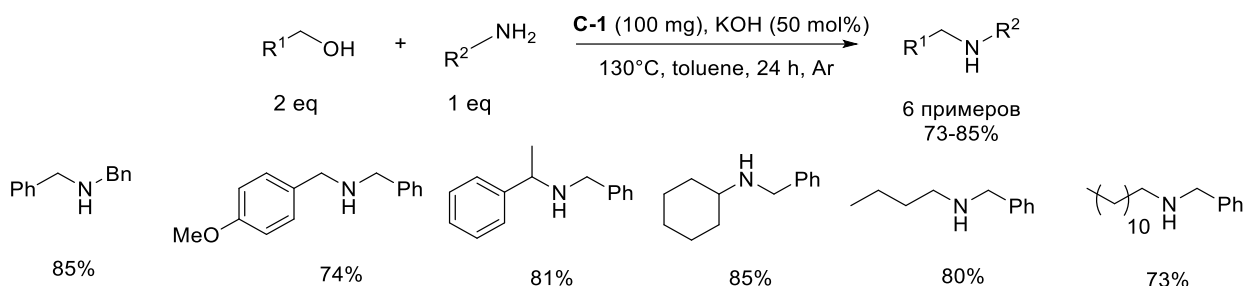


Схема 85. Алкилирование алифатических аминов в присутствии углеродного материала C-1

3.3.4.2. Процесс переноса водорода при взаимодействии алифатических аминов со спиртами, катализируемый соединениями переходных металлов

В данном разделе будет рассмотрено каталитическое алкилирование алифатических аминов спиртами с переносом водорода под действием соединений благородных металлов Ru, Ir, Rh, Pd, Au, Ag, Pt, 3d-металлов Fe, Co, Ni, Mn, Cu, а также Os с переносом водорода. При взаимодействии алифатических аминов со спиртами могут быть получены вторичные и третичные амины (циклические и ациклические), а также ароматические гетероциклы. Вначале раздела приведены данные о наиболее эффективных катализаторах (наибольшее значение TON), использованных для проведения целевой реакции с участием алифатических аминов. Затем рассмотрены примеры успешного проведения целевого процесса при наиболее низкой температуре. Для корректного сравнения условий и выходов продуктов целевого процесса, общая совокупность реакций разделена на типы, в соответствии со структурой получаемого продукта (Рисунок 34). В Таблица 15 собраны литературные данные об условиях, в которых проводили реакцию алифатических аминов со спиртами с переносом водорода. В конце раздела приводится диаграмма (Рисунок 35), отражающая выявленные корреляции между катализаторами, на основе определенных металлов и основаниями, которые используются в данном процессе и Таблица 16, в которой указаны наиболее эффективные катализаторы реакции алифатических аминов со спиртами с переносом водорода на основе каждого металла.

Активный гетерогенный катализатор на основе палладия **Pd-A-3**, пришитый к SiO₂ (Схема 43), позволяет вводить в реакцию с алифатическими аминами бензиловые спирты с выходами 82-94% (TON 391-1119), алифатические первичные спирты – 75-83% (TON 357-395), вторичные спирты – 65-87% (TON 310-414) при 120-140°C в присутствии LiOH (0.2 экв.) без растворителя [139]. Биметаллический гетерогенный катализатор на основе платины и олова **Pt-Sn-A-1** (Pt-Sn/Al₂O₃, Pt/Sn = 1/3) позволяет получать вторичные

алифатические амины с использованием бензиловых и первичных алифатических спиртов с выходами 57-97% (TON 106-1660) [139]. Пинцерные комплексы осмия позволяют достигать высокой эффективности целевого процесса для бензиловых и алифатических спиртов (43-92%, TON 430-920), но при очень жестких условиях 200°C без растворителя и основания [222].

Наиболее мягкие условия для алкилирования алифатических аминов были продемонстрированы в присутствии комплекса рутения **Ru-L-26** ($[\text{Ru}-(p\text{-сyменe})\text{Cl}_2]_2$) с аминоамидным лигандом (**Ad 9**) (Рисунок 6), который позволяет алкилировать алифатические амины бензиловыми спиртами 60-99% (TON 5-8) алифатическими первичными спиртами 67-99% (TON 5-8) при 40-65°C, и диолами с образованием третичных аминов 99% (TON 16) при 55°C в присутствии 2 экв. *t*-BuOK без растворителя в присутствии молекулярных сит 3Å. Однако в данном случае используются очень высокие загрузки рутениевого катализатора 6-12 мольн% [201].

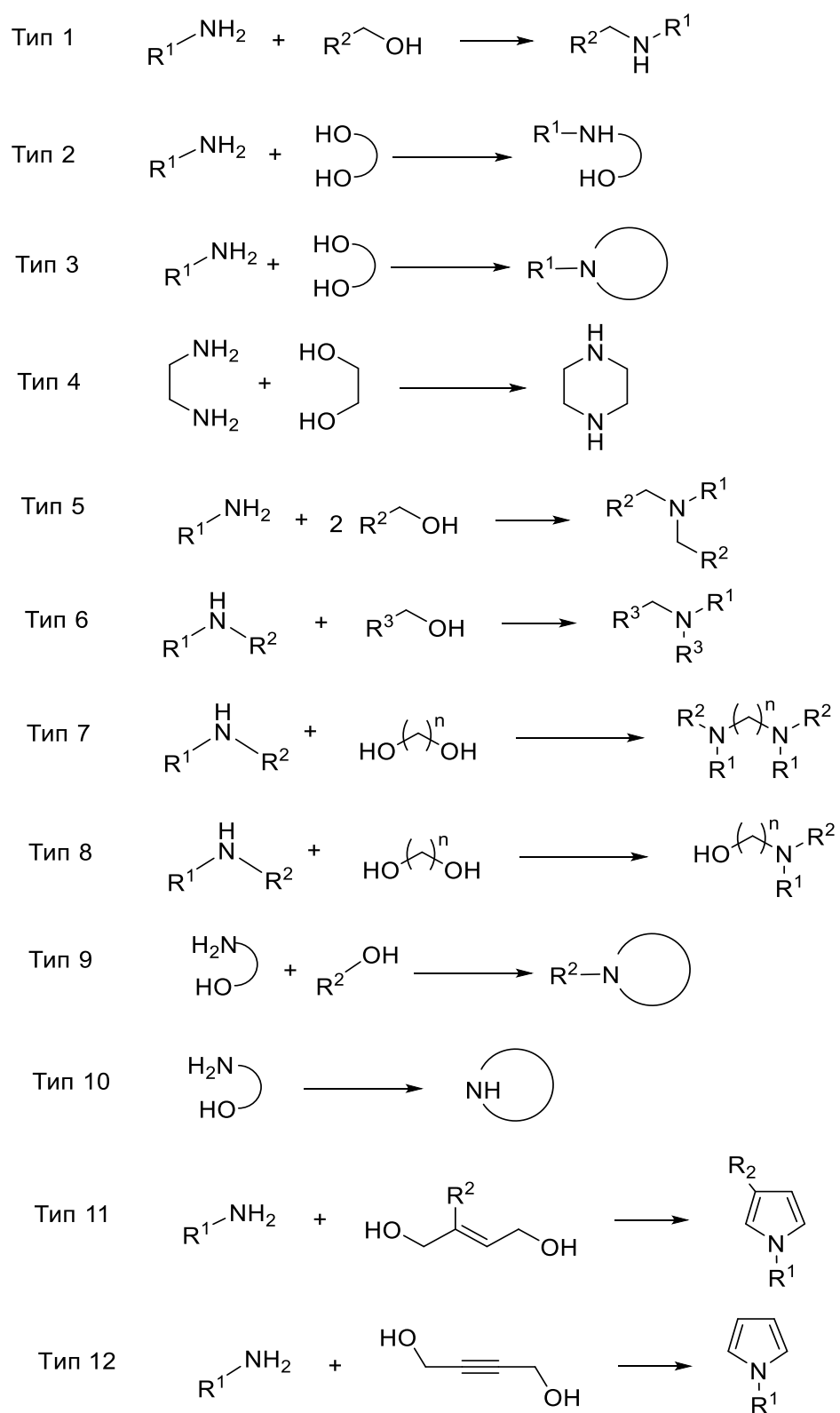


Рисунок 34. Типы реакций ароматических аминов со спиртами, протекающими с переносом водорода

Таблица 15. Алкилирование алифатических аминов спиртами с переносом водорода

Тип реакции	FG в аминe и спирте	Спирты	Катализатор, мольн%	Рисунок или схема, на которых приведена структура катализатора	T°С / р-ль / время / основание (экв) / добавка (мольн%) / атмосфера	Выходы, %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе рутения								
(1)	CF ₃ , F, Cl, OMe	ArCH(OH)CH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)		100°С / толуол / 24 ч / без основания / Ad 13 (6%) / 4Å MS / Ar	25-99	5-19	[223]
		AlkCH(OH)CH ₂ OH				80	16	
(1)	F, OMe, C=C,	ArCH ₂ OH	Ru-A-3 (0.002-0.2%)	Схема 19	140°С / без р-ля / 22-96 ч / Na (0.75 экв) / Ar	3-34	150-1700	[31]
(1)	Cl	ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (8%)		110°С / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (3 экв.) / Ad 9 (8%) / N ₂	92-99	11-12	[201]
		AlkCH ₂ OH				99	12	
(1)	F, Cl, Br, Cl, Me, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Ru-L-62 ([Ru(p-cymene)Cl ₂]/Ph ₂ PA r-Si) (5%)		120-140°С / толуол / 5-30 ч / без основания / атмосфера не указана	63-99	12-19	[170]
		AlkCH ₂ OH				78-94	15-18	
(1)	I, F, OMe, Me	BnOH	Ru-L-65 (1%)	Рисунок 26	120°С / <i>t</i> -AmylOH / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (0.05 экв) / N ₂	98	98	[202]
		AlkCH ₂ OH				97-99	97-99	
(1)	Cl, OMe	ArCH ₂ OH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (6-12%)		100-140°С / без р-ля/ 24 ч / без основания / Ad 10 (6%) / Ar	66-84	11-14	[224]
		Alk ₂ CHOH				87-99	14-16	
		AlkArCHOH				74-98	6-16	
(1)	RO-B-OR	ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)		155°С / ксилол / 24 ч / Na ₂ CO ₃ (0.1 экв) / DPEphos (5%) / Ar	59-87	11-17	[203]
		AlkCH ₂ OH				53-61	10-12	
(1)	OMe	AlkCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)		110°С / толуол / 24 ч / без основания / DPEPhos (5%) / атмосфера не указана	52-85	10-17	[180]
(1)	OMe	Alk(R)CH ₂ OH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (6%)		130-140°С / <i>t</i> -AmylOH / 24 ч / без основания / Ad 10 (6%) / Ar	67-93	11-15	[204]
		ArCH(OH)CH(OH)R				60-89	10-14	

(6)		AlkCH ₂ OH	Ru-L-1 (RuCl ₂ (PPh ₃) ₃) (0.5%)		120°C / без р-ля / 2.5 ч / без основания / атмосфера не указана	14-82	28-164	[225]
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-2 (1%)	Рисунок 8	110-150°C / без р-ля / 4 ч / без основания / N ₂	60-86	60-86	[84]
(1)		BnOH	Ru-L-25 (1%)	Рисунок 8	110°C / толуол / 12 ч / KOH (0.3 экв.) / атмосфера не указана	87-91	87-91	[88]
		PhCH ₂ CH ₂ OH				79-81	79-81	
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (1-5%)		110°C / толуол / 24 ч / без основания / dppf (2.5%) / MS 3Å / N ₂	44-89	17-35	[179]
		AlkCH ₂ OH				62-97	14-97	
		Alk(R)CHOH				Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (5%)	150°C / ксилол / 24 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	
(6)		ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (2.5%)		110°C / толуол / 24 ч / без основания / 4Å MS / dppf (2.5%) / Ar	71-97	28-38	[104]
		AlkCH ₂ OH				62-85	24-34	
(1)		Solketal	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p-cymene)] ₂) (2.5%)		130°C / толуол / 48 ч / без основания / dppf или DPEphos (2.5%) / Ar	64-92	25-36	[226]
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-34 (1.5%)	Рисунок 8	110°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1 экв.) / 4Å MS / Ar	20-96	13-64	[93]
		AlkCH ₂ OH				50-75	33-50	
(1)		BnOH	Ru-L-35 ([Cp* <i>Ru</i> Cl ₂] _n) (2%)		110°C / толуол / 48 ч / <i>t</i> -BuONa (1.2 экв.) / Ad 3 (4%) / N ₂	73	36	[94]
(1)		AlkCH ₂ OH	Ru-L-69 (RuH ₂ (PPh ₃) ₄) (2.5%)		160-180°C / без р-ля / 6-24 ч / без основания / Ar	46-92	18-36	[227]
(3)		HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-69 (RuH ₂ (PPh ₃) ₄) (2.5%)		155°C / без р-ля / 4-24 ч / без основания / Ar	28-87	11-34	[227]
(9)		H ₂ N(CH ₂) _n OH / ROH	Ru-L-69 (RuH ₂ (PPh ₃) ₄) (2.5%)		155°C / без р-ля / 6-24 ч / без основания / Ar	16-40	6-16	[227]
(10)		H ₂ N(CH ₂) _n OH	Ru-L-69 (RuH ₂ (PPh ₃) ₄) (2.5%)		155°C / без р-ля / 6-24 ч / без основания / Ar	41-89	16-35	[227]
(6)		ArCH ₂ OH				75-97	25-32	[228]

		AlkCH ₂ OH	Ru-L-70 (Ru(OH) _x /TiO ₂) (3%)		130-140°C / мезитилен / 3-12 ч / без основания / Ar	75-79	25-23	
(5)		ArCH ₂ OH	Ru-L-70 (Ru(OH) _x /TiO ₂) (3%)		130-140°C / мезитилен / 3-12 ч / без основания / Ar	81-87	27-29	[228]
		AlkCH ₂ OH				80	26	
(3)		HO(CH ₂) ₅ OH	Ru-L-71 (RuCl ₃ *nH ₂ O) (3%)		180°C / без р-ля / 5 ч / без основания / РВu ₃ (9%) / Ar	48-76	16-25	[200]
		HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C H ₂ OH				38-45	12-15	
		HOCH ₂ CH ₂ N(R)CH ₂ CH ₂ OH				19	6	
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-58 (5%)	Рисунок 8	130°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	47-98	9-19	[101]
		AlkCH ₂ OH				62-70	12-14	
(6)		BnOH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (5%)		115°C / без р-ля / 1.5-2 ч / без основания / DPEPhos (5%)/N ₂	79-81	15-16	[102]
		AlkCH ₂ OH				83-94	16-18	
(2)		PhCH(OH)CH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (5%)		115°C / без р-ля / 1.5-2 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	61-90	12-18	[102]
(3)		HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (5%)		135°C / без р-ля / 1.5 ч / без основания / DPEPhos (5%) / N ₂	54-82	10-16	[102]
(3)		HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (5%)		110°C / толуол / 2 ч / без основания / DPEPhos (5%) / NEt ₃ (10%) / N ₂	63-82	12-16	[179]
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (12%)		55-65°C / без р-ля / 13-48 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв.) / 3Å MS / Ad 9 (12%) / N ₂	99	8	[201]
		AlkCH ₂ OH				99	8	
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (12%)		40-65°C / без р-ля / 12-48 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв.) / 3Å MS / Ad 9 (12%) / N ₂	60-75	5-6	[201]
		AlkCH ₂ OH				67-91	5-7	
(3)		HO(CH ₂) _n OH	Ru-L-26 ([RuCl ₂ (p- cymene)] ₂) (6%)		55°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв.) / 3Å MS / Ad 9 (6%) / N ₂	99	16	[201]
(1)		ArAlkCHOH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (6%)		120-140°C / <i>t</i> -AmyлOH / 24 ч / без основания / Ad 10 (6%) / Ar	47-97	7-16	[229]
		Alk ₂ CHOH				85-92	14-15	
(1)		AlkCH ₂ OH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (6%)		160°C / <i>t</i> -AmyлOH / 24 ч / без основания / Ar	78-80	13	[230]
		Alk(R)CHOH				20-91	3-15	
(1)		ArCH ₂ OH	Ru-L-66 (Ru ₃ (CO) ₁₂) (6%)		110-120°C / без р-ля / 24 ч / без основания / P(<i>o</i> -Tol) ₃ (6%) / атмосфера не указана	60-70	10-11	[231]
		ArAlkCHOH				29-97	4-16	
		Alk ₂ CHOH				90-93	15-15	

Катализаторы на основе иридия

(1)	CF ₃ , CN, Cl, F, Me, OMe, OCH ₂ O	ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2%)		115°C / H ₂ O / 4-10 ч / без основания / N ₂	72-98	36-48	[206]
		AlkCH ₂ OH				67-94	33-47	
		Alk ₂ CHOH				68-91	34-45	
		HO(CH ₂) _n OH				95	47	
(1)	CF ₃ , Me, OMe	HO(CH ₂) _n OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2%)		140-160°C / без р-ля / 1 ч / без основания / N ₂	46-81	23-40	[79]
(1)	CN, C=C, OMe	MeOH	Ir-L-31 (1%)	Рисунок 26	120°C / без р-ля / 24 ч / без основания / Ag	80-99	80-99	[232]
		AlkCH ₂ OH				120-140°C / без р-ля / 24 ч / без основания от NaHCO ₃ (1.1 экв) от <i>t</i> -BuONa (1.1 экв) / Ag	15-98	
(1)	OH, OMe	AlkCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2-6%)		120°C / толуол / 24-48 ч / без основания от Cs ₂ CO ₃ (0.25 экв) / Ag	44-94	7-47	[233]
(1)	OMe	BnOH	Ir-L-18 (2%)	Рисунок 7	95-150°C / толуол / 24-72 ч / без основания / Ag	94	47	[75]
		AlkCH ₂ OH				23-93	11-46	
(1)		BnOH	Ir-M-3 (1-3%)	Схема 30	100°C / H ₂ O / 6-24 ч / без основания / воздух	82-91	45-91	[205]
		HO(CH ₂) _n OH				74-94	24-94	
(1)		ArCH ₂ OH	Ir-M-5 (1%)	Схема 32	110°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (0.5 экв) / Ag	21	21	[45]
(1)		BnOH	Ir-M-9 (0.2%)	Схема 52	120°C / без р-ля / 0.5-2 ч / без основания / N ₂	99	495	[148]
(1)		BnOH	Ir-L-1 (1%)	Рисунок 7	100°C / TFE / 12 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ag	70-84	70-84	[56]
(1)		BnOH	Ir-L-2 (1%)	Рисунок 7	100°C / CF ₃ CH ₂ OH / 12 ч / K ₂ CO ₃ (2 экв.) / Ag	75-92	75-92	[57]
(1)		ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1-5%)		90-130°C / толуол / 17-40 ч / NaHCO ₃ (0.01-0.04 экв) / Ag	72-95	14-95	[61]
		AlkCH ₂ OH				76-95	15-95	
		Alk ₂ CHOH				44-98	11-98	
(4)		HOCH ₂ CH(R)OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1%)		100-160°C / H ₂ O / 17-64 ч / NaHCO ₃ (0.05 экв) / Ag	60-98	60-98	[213]
(3)		HO(CH ₂) _n CH(R)OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1-4%)		90-110°C / толуол / 17-40 ч / NaHCO ₃ (0.01-0.04 экв) / Ag	63-94	14-94	[82]

(4)		HO(CH ₂) _n OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (1-4%)		110°C / толуол / 17 ч / NaHCO ₃ (0.01-0.04 экв) / Ar	72-91	18-91	[212]	
		HOCH(R)(CH ₂) _n CH(R)OH			110°C / толуол / 17 ч / Na ₂ CO ₃ (0.01-0.04 экв) / Ar	78-94	19-94		
		Ar(CH ₂ OH) ₂			110°C / толуол / 17 ч / без основания / Ar	63-76	31-38		
(1)		BnOH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (2%)		160°C / без р-ля / 1 ч / без основания / N ₂	46-47	23	[79]	
		AlkCH ₂ OH				57-58	28-29		
		Alk ₂ CHOH				53	26		
(1)		BnOH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		90-110°C / толуол / 17-48 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	67-77	13-15	[81]	
		AlkCH ₂ OH				61-88	12-17		
		Alk ₂ CHOH				72-83	14-16		
(1)		ArCH ₂ OH	Ir-L-6 ([Cp*IrCl ₂] ₂) (5%)		90-110°C / толуол / 17-48 ч / K ₂ CO ₃ (0.05 экв) / Ar	67-77	13-15	[82]	
		AlkCH ₂ OH				61-88	12-17		
		Alk ₂ CHOH				72-83	14-16		
(1)		BnOH	Ir-L-7 (1%)	Рисунок 7	100°C / без р-ля / 24-48 ч / CsOH (0.1 экв) / N ₂	45-92	45-92	[62]	
(1)		BnOH	Ir-L-11 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 48 ч / без основания / MS 4Å / Ar	80	80	[67]	
(1)		BnOH	Ir-L-14 (1%)	Рисунок 7	135°C / толуол / 24 ч / без основания / N ₂	51-95	51-95	[70]	
		AlkCH ₂ OH					86		86
		Alk(R)CHOH					29		29
(1)		ArCH ₂ OH	Ir-L-15 (1%)	Рисунок 7	130°C / без р-ля / 24 ч / без основания / Ar	65-90	65-90	[71]	
		AlkCH ₂ OH					47-85		47-85
		ArAlkCHOH					46-70		46-70
(1)		BnOH	Ir-L-16 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 45 ч / K ₂ CO ₃ (1 экв) / Ar	50	50	[72]	
(1)		BnOH	Ir-L-17 (2%)	Рисунок 7	110°C / H ₂ O / 16-24 ч / без основания / N ₂	35-93	17-46	[74]	
(1)		BnOH	Ir-L-19 (2%)	Рисунок 7	120°C / толуол / 16 ч / Cs ₂ CO ₃ (1.1 экв) / AgNTf ₂ (2%) / N ₂	85	42	[76]	
(1)		BnOH	Ir-L-22 (PB-Cp*Ir(IPr)) (1%)		100-150°C / H ₂ O / 24 ч / без основания / воздух	61-83	61-83	[157]	
(1)		AlkCH ₂ OH	Ir-L-22 (PB-Cp*Ir(IPr)) (5%)		110°C / без р-ля / 7-24 ч / без основания / AgOTf (15%) / атмосфера не указана	50-95	10-19	[80]	
(1)		BnOH	Ir-L-3 (1%)	Рисунок 7	110°C / толуол / 45 ч / NaHCO ₃ (0.5 экв.) / MS 4Å / Ar	55-86	55-86	[58]	
		C ₃ H ₇ OH					25-56		25-56

(1)		BnOH	Ir-L-4 (1%)	Рисунок 7	100°C / без р-ля / 24 ч / CsOH (0.5 экв.) / N ₂	17-62	17-62	[59]
(1)		BnOH	Ir-L-25 (Ir-NHC-(CH ₂) ₃ -SiO ₂) (1.5%)		110°C / толуол / 48 ч / NaHCO ₃ (0.5 экв.) / Ar	90	60	[73]
(1)		BnOH	Ir-L-26 ([Cp*IrI ₂] ₂) (2%)		115°C / [BMIM]PF ₆ / 24 ч / без основания / N ₂	63-99	31-49	[178]
		AlkCH ₂ OH				115°C / H ₂ O or [BMIM]PF ₆ / 24 ч / без основания / N ₂	47-87	
(3)		HO(CH ₂) _n OH	Ir-L-26 ([Cp*IrI ₂] ₂) (2%)		115°C / H ₂ O / 15-20 ч / без основания / N ₂	56-95	28-47	[178]
(1)		ArCH ₂ OH	Ir-L-30 (5%)	Рисунок 26	80°C / толуол / 60 ч / без основания / C ₆ F ₅ COOH (10%) / N ₂	83 ее 60	16	[210]
(1)		HO(CH ₂) _n OH	Ir-L-31 (1%)	Рисунок 26	100-140°C / без р-ля / 24 ч / без основания or <i>t</i> -BuONa (1.1 экв.) / Ar	34.3-99	34-99	[232]
Катализаторы на основе родия								
(1)	Br	ArCH ₂ OH	Rh-M-4 (1%)	Рисунок 27	100°C / d ₈ -толуол / 6 ч / <i>t</i> -BuOK (1.1 экв.) / Na[BAr ^F ₄] (1%) /	64-71	64-71	[38]
(1)	F, Me, OEt	ArCH ₂ OH	Co-Rh-L-1 (Co ₂ Rh ₂ /C) (5%)		100-150°C / 24 ч / без р-ля / без основания / N ₂	66-97	13-19	[167]
		AlkCH ₂ OH				93	18	
Катализаторы на основе палладия								
(1)	Cl, F	BnOH	Pd-A-3 (0.021-0.21%)	Схема 43	120-140°C / без р-ля / 24-48 ч / LiOH (0.2 экв.) / Ar	82-94	391-1119	[139]
		AlkCH ₂ OH				75-83	357-395	
		Alk(R)CHOH				65-87	310-414	
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-Ti-M-1 (0.1%)	Схема 55	135-150°C / толуол / 48-72 ч / KOH (2 экв.) / Ar	61-86	610-860	[151]
		AlkCH ₂ OH				78	780	
(1)	F	ArCH ₂ OH	Pd-L-1 (PdCl ₂) (1-2%)		100-150°C / без р-ля / 24 ч / LiOH (0.2 экв.) / dppe (1-2%) / Ar	73-98	73-98	[105]
		AlkCH ₂ OH				87-97	87-97	
		Alk(R)CHOH				59-98	29-49	
(1)	F, Me, OMe	ArCH ₂ OH	Pd-L-11 (PdZn/Al ₂ O ₃) (2.8-5.6% Pd)		110°C / <i>n</i> -ксилол / 0.67-7 ч / без основания / Ar	67-95	24-34	[162]
		<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ OH				48-94	8-16	
		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ OH				90	16	
(1)		BnOH	Pd-A-1 (0.4-1%)	Схема 22	130°C / без р-ля / 48 ч / LiOH (0.5 экв.) / P(2-Fur) ₃ (0.4-1%) / 4Å MS / Ar	79-91	197-227	[34]
		PhCH ₂ CH ₂ OH				74	74	

(5)		ArCH ₂ OH	Pd-A-4 (Pd/Fe ₂ O ₃) (0.43%)		170°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	85-95	198-221	[140]
(6)		ArCH ₂ OH	Pd-A-4 (Pd/Fe ₂ O ₃) (0.43%)		140-150°C / без р-ля / 18 ч / без основания / Ar	72-95	167-221	[140]
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-M-1 (1%)	Схема 56	140°C / анизол / 24 ч / без основания / Ar	52-93	52-93	[152]
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-L-2 (Pd(OAc) ₂ / Ph ₂ B(CH ₂) ₂ -9-BBN) (1%)		110°C / толуол / 24-48 ч / без основания / N ₂	32-62	32-62	[106]
(1)		ArCH ₂ OH	Pd-L-7 (Pd@SiO ₂) (commercial SiO ₂ *xH ₂ O) (1%)		150°C / о-ксилол / 30 ч / без основания / Ar	62-93	62-93	[158]
		AlkCH ₂ OH				90	90	
(1)		BnOH	Pd-L-13 (Pd/C) (5%)		110°C / толуол / 24 ч / HCOONa (3 экв.) / N ₂	78-95	15-19	[169]
Катализаторы на основе золота								
(1)	F, Cl, Me, OMe	BnOH	Au-A-1 (Au/TiO ₂ -VS) (2-5%)		140°C / толуол / 26-63 ч / без основания / N ₂	85-86	42-43	[141]
		AlkCH ₂ OH				50-53	10-10.6	
(1)	Me, OMe	ArCH ₂ OH	Au-M-1 (Au/CeO ₂) (0.4-0.7%)		180°C / CF ₃ Ph / 6-18 ч / без основания / N ₂	65-84	118-153	[150]
		AlkCH ₂ OH				8-50	15-91	
(1)		BnOH	Au-M-2 (Au/TiO ₂) (0.9-1.8%)		180°C / толуол / 1-3 ч / без основания / (проточный реактор 50 бар) / атмосфера не указана	89-98	49-54	[214]
		Ph(Me)CHOH				85	47	
Катализаторы на основе серебра								
(1)		ArCH ₂ OH	Ag-L-1 (Ag-Fe ₃ O ₄ @SiO ₂) (1%)		100°C / толуол / 18-24 ч / КОН (0.2 экв.) / атмосфера не указана	85-95	85-95	[159]
(1)		BnOH	Ag-L-2 (Ag/Al ₂ O ₃ -Ga ₂ O ₃) (3%)		110°C / толуол / 26 ч / NaH (0.3 экв.) / Ar	8-27	2.7-9	[164]
Катализаторы на основе платины								
(5)	Cl, F, OMe	ArCH ₂ OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.075-0.5% Pt)		145°C / без р-ля / 24-48 ч / без основания / N ₂	54-97	108-1660	[195]
		AlkCH ₂ OH				61	244	

(1)	C=C	AlkCH ₂ OH	Pt-L-1 (PtCl ₂ (PPh ₃) ₂) (0.5%)		120-150°C / без р-ля / 4 ч / без основания / SnCl ₂ *2H ₂ O (Sn/Pt = 0.5) / атмосфера не указана	57	114	[215]
(1)		BnOH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.05-0.075% Pt)		145°C / без р-ля / 24-48 ч / без основания / N ₂	52-97	1040-1940	[144]
(1)		ArCH ₂ OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.25-0.5% Pt)		145-175°C / без р-ля / 8-48 ч / без основания / N ₂	72-97	288-388	[142]
(7)		HO(CH ₂) _n OH	Pt-Sn-A-1 (Pt-Sn/ γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3)) (0.5% Pt)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	31-84	62-168	[195]
(8)		HO(CH ₂) _n OH	Pt-Sn/ γ-Al ₂ O ₃ (Pt/Sn = 1/3) (Pt-Sn-A-1) (0.5% Pt)		145°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	40	80	[195]
(5)		AlkCH ₂ OH	PtCl ₂ (PhCN) ₂ (Pt-L-2) (1%)		180°C / без р-ля / 4 ч / без основания / SnCl ₂ *2H ₂ O (Sn/Pt = 0.6) / атмосфера не указана	90	90	[215]

Катализаторы на основе железа

(1)	CF ₃ , Me, OMe, Cl, F	ArCH ₂ OH	Fe-L-17 (4-6%)	Рисунок 27	135-140°C / толуол / 18-24 ч / без основания / Me ₃ N(O) (8-12%) / 4Å MS / Ar	20-95	3-23	[219]
(1)	CF ₃ , TMS, C=C, OMe	BnOH	Fe-L-8 (10%)	Рисунок 9	140°C / ксилол / 16 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	95	9.5	[115]
		AlkCH ₂ OH				20-97	2-9	
		Alk ₂ CHOH				88-98	8-9	
(3)	CF ₃	HO(CH ₂) _n OH	Fe-L-8 (10%)	Рисунок 9	140°C / ксилол / 16 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	87-93	8-9	[115]
(1)	CF ₃ , Me, F, Cl	AlkCH ₂ OH	Fe-L-17 (5%)	Рисунок 27	120-130°C / циклопентилметилловый эфир / 4-50 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / Ar	30-95	6-19	[216]
(3)	CF ₃ , Me, F, Cl	HO(CH ₂) _n OH	Fe-L-17 (5%)	Рисунок 27	120-130°C / циклопентилметилловый эфир / 4-50 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / Ar	53-85	10-17	[216]
(1)		<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ OH	Fe-L-18 (10%)	Рисунок 27		51	5	[217]

	Cl, OMe, C=C	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ (Me)CHOH			110°C / толуол / 24-48 ч / без основания / AgF (40%) / N ₂	30	3	
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-2 (2%)	Рисунок 9	80°C / толуол / 16 ч / <i>t</i> -BuOK (1.3 экв.) / Ar	62-88	31-44	[110]
(1)	OMe, C=C	PhCH=CHCH ₂ OH	Fe-L-17 (10%)	Рисунок 27	130°C / толуол / 24-48 ч / без основания / Me ₃ N(O) (0.2 экв.) / Ar	40-81	4-8	[218]
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Fe-L-19 (3%)	Рисунок 27	140°C / толуол / 16 ч / без основания / 3Å MS / Ar	79-89	26-29	[197]
(1)		ArCH ₂ OH	Fe-L-3 (FeBr ₃) (3%)		100-200°C / 1,2,4-триметилбензол / 24-48 ч / без основания / Ad 8 (6%) / Cp*H (6%) / Ar	83-86	27-28	[111]
(1)		BnOH	Fe-L-5 (5%)	Рисунок 9	110-130°C / <i>n</i> -ксилол / 24 ч / без основания / 3Å MS / Ar	85-99	17-19	[113]
(1)		BnOH	Fe-L-7 (10%)	Рисунок 9	170°C (MW) / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (2 экв.) / N ₂	82	8	[114]
(3)		HO(CH ₂) _n OH	Fe-L-17 (6%)	Рисунок 27	135°C / толуол / 18 ч / без основания / 4Å MS / Me ₃ N(O) (12%) / Ar	92	15	[219]
(1)		ArCH ₂ OH	Fe-L-17 (4-6%)	Рисунок 27	135°C / толуол / 18-24 ч / без основания / Me ₃ N(O) (8-12%) / 4Å MS / Ar	22-91	3-15	[219]
(11)		HOCH ₂ C(R)=CHC H ₂ OH	Fe-L-17 (10%)	Рисунок 27	150°C / толуол / 24-30 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	48-90	4-9	[198]
(12)		HOCH ₂ C≡CCH ₂ OH	Fe-L-17 (10%)	Рисунок 27	150°C / толуол / 24-30 ч / без основания / Me ₃ N(O) (10%) / N ₂	36-70	3-7	[198]
Катализаторы на основе кобальта								
(1)		BnOH	Co-L-2 (2%)	Рисунок 9	110°C / толуол / 48 ч / без основания / 4Å MS / Ar	82-93	41-46	[117]
		AlkCH ₂ OH				86	43	
Катализаторы на основе никеля								
(1)	OMe	ArCH ₂ OH	Ni-L-11 (Ni/CaSiO ₃) (2%)		155°C / <i>o</i> -ксилол / 15 ч / без основания / N ₂	77	38	[220]
(1)		BnOH	Ni-L-10 (Ni/ θ -Al ₂ O ₃) (1%)		130-144°C / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / без основания / N ₂	74-99	74-99	[171]
		AlkCH ₂ OH				88-90	88-90	
Катализаторы на основе марганца								
(1)	OMe, Me	ArCH ₂ OH	Mn-L-5 (5%)	Рисунок 10	140°C / толуол / 24 ч / <i>t</i> -BuOK (1.2 экв.) / Ar	61-68	12-13	[131]

(1)		Bn	Mn-A-1 (0.5%)	Схема 26	100°C / диметоксиэтан / 24-36 ч / КН (0.5 экв.) / Ag	60-92	120-184	[39]
Катализаторы на основе меди								
(1)	NO ₂ , Cl, OMe,	ArCH ₂ OH	Cu-Al-1 (CuAl- HT) (4%)		160°C / без р-ля / 5-9 ч / K ₂ CO ₃ (1.26 экв.) / воздух	32-98	8-24	[173]
		AlkCH ₂ OH				65-88	16-22	
		PhCH(OH)Ph				87	21	
(1)	OMe, Me	ArCH ₂ OH	Cu-L-12 (Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃) (16%)		135°C / мезитилен / 1-13 ч / без основания / Ag	70-93	4-5	[189]
		Ph(Me)CHOH				87	5	
(1)		BnOH	CuAg-A-1 (Cu _{0.95} M _{0.05} /Al ₂ O ₃) (1%)		155°C / мезитилен или <i>o</i> -ксилол / 2-24 ч / без основания / N ₂	70-96	70-96	[146]
(1)		BnOH	Cu-M-1 (0.27%)	Схема 42	100°C / без р-ля / 10 ч / КОН (1.8 экв.) / атмосфера не указана	83	307	[154]
		PhCH=CHCH ₂ OH				96	356	
Катализаторы на основе осмия								
(1)		<i>n</i> -PrOH	OsH ₃ Cl[HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂] (Os-A-1) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 30 ч / <i>t</i> -BuOK (0.005 экв.) / Ag	92	920	[221]
(1)		<i>n</i> -PrOH	OsH ₄ [HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂] (Os-A-2) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 30 ч / без основания / Ag	81-92	810-920	[221]
(1)		BnOH	OsH ₂ (CO)[HN(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂] (Os-A-4) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 24-30 ч / без основания / Ag	62-84	620-840	[222]
		AlkCH ₂ OH				68-91	680-910	
(1)		AlkCH ₂ OH	OsH ₂ (CO)[O(C ₂ H ₄ PiPr ₂) ₂] (Os-A-5) (0.1%)	Рисунок 27	200°C / без р-ля / 24 ч / без основания / Ag	43-66	430-660	[222]

Наиболее широко распространенной реакцией является образование вторичных аминов из алифатических аминов и бензиловых и алифатических спиртов. Большинство реакций каталитического переноса водорода между алифатическими аминами и спиртами происходит в отсутствие оснований. Соединения рутения катализируют целевой процесс при повышенной температуре (120-140°C) по сравнению с ароматическими аминами, хотя встречаются и довольно мягкие условия 40-65°C [201]. Иридиевые катализаторы работают в более мягких условиях, чем рутениевые (110°C-120°C). Pd катализаторы работают в более мягких условиях (120-140°C), чем соединения платины и золота (140-170°C).

Процесс алкилирования алифатических аминов спиртами может происходить с образованием третичных аминов несколькими путями. Во-первых, взаимодействием двух молекул спирта с первичными аминами. Такой процесс может протекать на гетерогенных катализаторах на основе рутения $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{TiO}_2$ при 130-140°C в мезитиле без основания в инертной атмосфере [228], на основе палладия $\text{Pd}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ при 170°C без растворителя и основания в аргоне [140] и на основе платины $\text{Pt-Sn} / \gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Pt}/\text{Sn} = 1/3$) при 145°C без растворителя и основания [195]. Также можно использовать гомогенный катализатор $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$, который позволяет проводить целевой процесс при 180°C за 4 ч [215]. Причем, если на рутении и платине в целевую реакцию вступают как бензиловые, так и первичные алифатические спирты, то на палладии – только бензиловые, а на гомогенном Pt-катализаторе – только алифатические. Второй тип реакций, приводящий к третичным аминам, предполагает взаимодействие вторичных аминов с одной молекулой спирта. Такие реакции можно проводить как на гомогенных ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [225], $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ [104]), так и на гетерогенных ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{TiO}_2$ [228]) рутениевых катализаторах. гомогенные катализаторы работают при более низкой температуре 110-120°C по сравнению с гетерогенными 130-140°C, но при этом оба типа катализаторов работают без основания. Кроме соединений рутения, только $\text{Pd}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ способен катализировать процесс образования третичных аминов из вторичных аминов и бензиловых спиртов при 140-150°C без растворителя и основания в инертной атмосфере [140]. Третьим типом реакций, приводящим к третичным аминам, является циклизация, которая происходит при взаимодействии первичных аминов с диолами или спиртов с гидроксиаминами. Данные процессы могут быть проведены на гомогенных рутениевых катализаторах как при более высокой температуре (155-180°C) на $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3$ [227] и $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ [200], так и при более низкой (55-135°C) на $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ [201]. Для достижения высокой эффективности при 55°C необходимо использовать 2 эквивалента *t*-BuOK, тогда как остальные реакции проводятся без основания. Процесс циклизации между аминами и диолами можно проводить на $[\text{Cr}^*\text{IrCl}_2]_2$ при 90-110°C в толуоле в присутствии NaHCO_3 или при 115°C в

воде без основания [82]. Также полусэндвичевые карбонильные комплексы железа способны катализировать реакцию циклизации аминов с диолами при 120-140°C без основания в таких растворителях как толуол, ксилол и циклопентилметилловый эфир [216]. Еще одним интересным типом реакций, протекающих с переносом водорода между аминами и спиртами является образование гетероциклов, а именно пирролов из аллиловых и пропаргиловых диолов на полусэндвичевом карбонильном комплексе железа при 150°C в толуоле без основания [198].

Таким образом, алкилирование алифатических аминов спиртами может приводить различным продуктам в зависимости от природы спиртов. Большая часть описанных процессов протекает на гомогенных катализаторах благородных и 3d-металлов, однако гетерогенные катализаторы также могут вести процесс переноса водорода между аминами и спиртами.

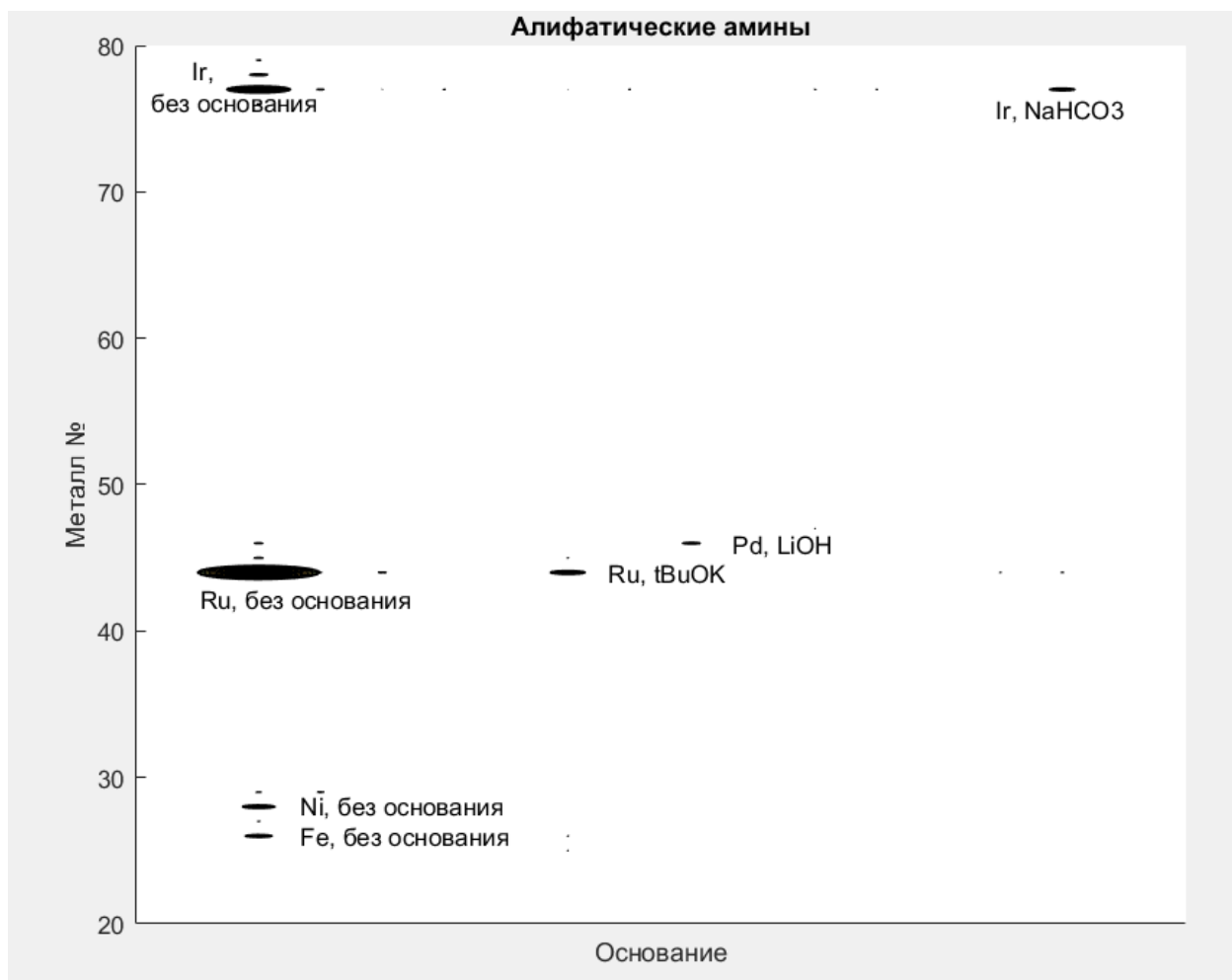


Рисунок 35. Число реакций синтеза алифатических аминов, проведенных с выходом не ниже 65% в присутствии соответствующей комбинации основания и катализатора на основе конкретного металла

Таблица 16. Наиболее эффективные катализаторы реакции алкилирования алифатических аминов спиртами с переносом водорода

Лучшее основание: без основания (69%), tBuOK (9%), NaHCO ₃ (7%) Температурный режим: 50% субстратов в диапазоне 100-140 градусов.		
Металл	TON_{max} (TON/Т°С/основание/тип катализатора/атмосфера)	T_{min}, °С (TON/Т°С/основание/тип катализатора/атмосфера)
Ag (1 статья)	(95 /100°С/КОН/гетеро/атмосфера не указана), [159]	(95/ 100 °С/КОН/гетеро/атмосфера не указана), [159]
Au	(140 /180°С/б/гетеро/N ₂), [150]	(43/ 140 °С/без основания/гетеро/N ₂), [141]
Co (2 статьи)	(47 /110°С/без основания/гомо/Ar), [117]	(47/ 110 °С/без основания/гомо/Ar), [117]
Cu	(96 /145°С/без основания/гетеро/N ₂), [146]	(12/ 135 °С/без основания/гетеро/Ar), [189]
Fe	(44 /80°С/tBuOK/гомо/Ar), [110]	(44/ 80 °С/tBuOK/гомо/Ar) [110]
Ir	(495 /120°С/без основания/гетеро/N ₂), [148]	(182/ 90 °С/NaHCO ₃ /гомо/Ar), [212] (182/ 90 °С/NaHCO ₃ /гомо/Ar), [82]
Mn (2 статьи)	(184 /100°С/КН/гомо/Ar), [39]	(184/ 100 °С/КН/гомо/Ar), [39]
Ni	(88 /170°С/без основания/гетеро/N ₂), [220]	(15/ 140 °С/без основания/гетеро/N ₂), [220]
Os	(920 /200°С/без основания/гомо/Ar), [221]	(920/ 200 °С/без основания/гомо/Ar), [221]
Pd	(1119 /120°С/LiOH/гетеро/Ar), [139]	(235/ 100 °С/LiOH/гомо/Ar), [34]
Pt	(1940 /145°С/без основания/гетеро/N ₂), [144]	(114/ 120 °С/без основания/гетеро/атмосфера не указана), [215]
Rh	(71 /100°С/tBuOK/гомо/воздух), [38]	(10/ 80 °С/без основания/гетеро/N ₂), [167]
Ru	(1700 /140°С/Na/гомо/Ar), [31]	(14/ 25 °С/tBuOK/гомо/N ₂), [201]

В результате проведенного анализа условий процесса переноса водорода при взаимодействии различных азотсодержащих соединений со спиртами была получена корреляция между основностью N-соединений и силой используемого неорганического основания. Алифатические амины обладают наиболее высокой основностью, поэтому для проведения их алкилирования спиртами в большинстве случаев основание не требуется. При взаимодействии сульфонамидов и амидов со спиртами достаточно использовать такое слабое основание как K_2CO_3 для депротонирования интермедиата. В то же время для алкилирования ароматических и гетероароматических аминов спиртами требуется использовать более сильные основания, такие как *t*-BuOK и KOH (Рисунок 36).

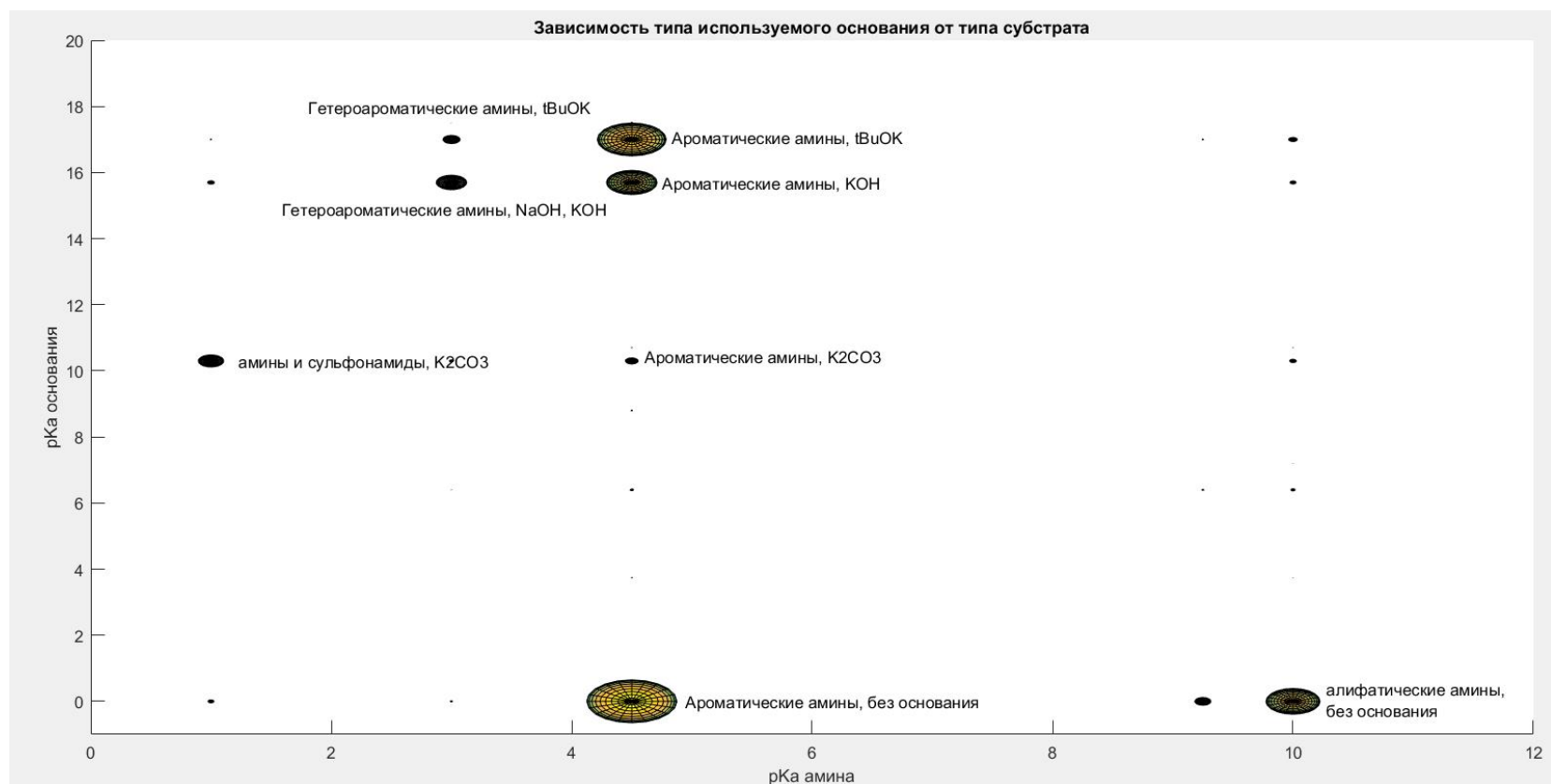


Рисунок 36. Наиболее часто используемые основания с определенными типами азотсодержащих соединений

3.4. Механизмы процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода с образованием связи С–N

3.4.1. Механизмы процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода без катализаторов на основе переходных металлов

Для описания процесса алкилирования аминов спиртами с переносом водорода без участия катализаторов на основе переходных металлов был предложен ряд механизмов.

В работе [17] было исследовано влияние атмосферы на эффективность проведения целевой реакции и предложен механизм, объясняющий роль кислорода в данном процессе. Предварительные эксперименты с PhCD₂OH показали, что внедрение дейтерия происходит на 56%, при этом образуется 9% бис-дейтерированного продукта и 47% моно (Схема 86). Этот результат свидетельствует о том, что для восстановления промежуточного имина действительно используются атомы водорода, входящие в состав исходной молекулы спирта. Участие кислорода заключается в том, что он в комбинации с CsOH·H₂O приводит к окислению спирта до альдегида, который далее реагирует с амином давая имин (Схема 87). Избыток кислорода может затруднять последнюю стадию восстановления имина, поскольку кислород может перехватывать гидрид, который переносится от спирта к имину через 6-членное переходное состояние, подобно переходному состоянию в реакции Меервейна-Пондорфа-Верлея-Оппенауэра (МПВО) (Схема 89).

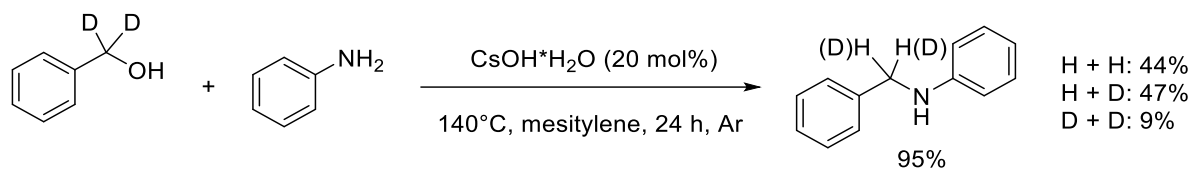


Схема 86. Эксперименты с дейтерированным бензиловым спиртом

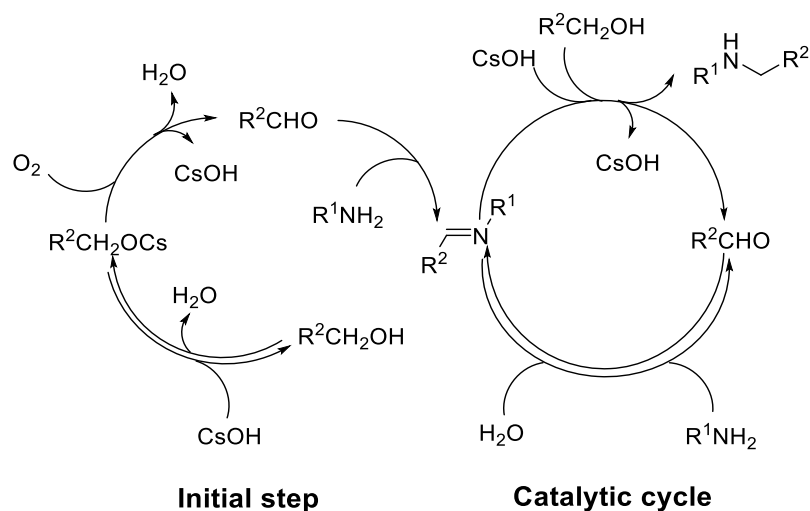


Схема 87. Каталитический цикл реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом в присутствии CsOH·H₂O и O₂

Предположительный механизм реакции алкилирования азотсодержащих соединений спиртами, описанный в работе [18], включает стадию превращения исходного спирта **1** под действием кислорода воздуха в альдегид **4**, который затем реагирует с амином **2** с образованием имина **5**. Источником атомов водорода для восстановления имина до амина является другая молекула исходного спирта, которая под действием основания передает атомы водорода имину и регенерирует альдегид **4**, который продолжает каталитический цикл (Схема 88). Путем количественных измерений по ^1H ЯМР спектрам было подтверждено, что на промежуточном этапе в реакционной смеси альдегид **4** получается в эквивалентном количестве с целевым продуктом **3**. Эту последовательность авторы назвали эстафетной передачей. Перенос водорода может происходить через 6-членное состояние, аналогичное переходному состоянию в реакции МПВО (Меервейна-Пондорфа-Верлея-Оппенауэра) (Схема 89).

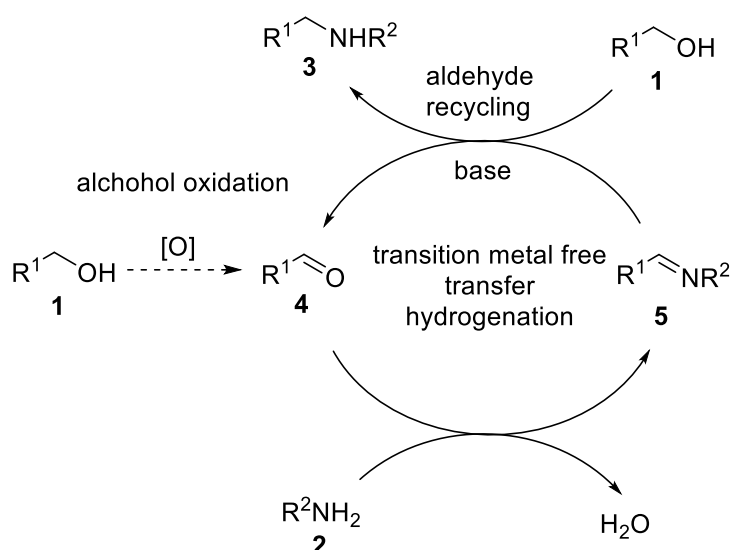


Схема 88. Механизм алкилирования RNH_2 спиртами в присутствии альдегидов на воздухе

Небольшие количества кислорода в сочетании с $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ облегчают стадию окисления спирта до альдегида, однако, большие количества O_2 могут препятствовать третьей стадии переноса водорода для восстановления имина до амина. Кислород, присутствующий в больших количествах в реакционной смеси может перехватывать гидрид.

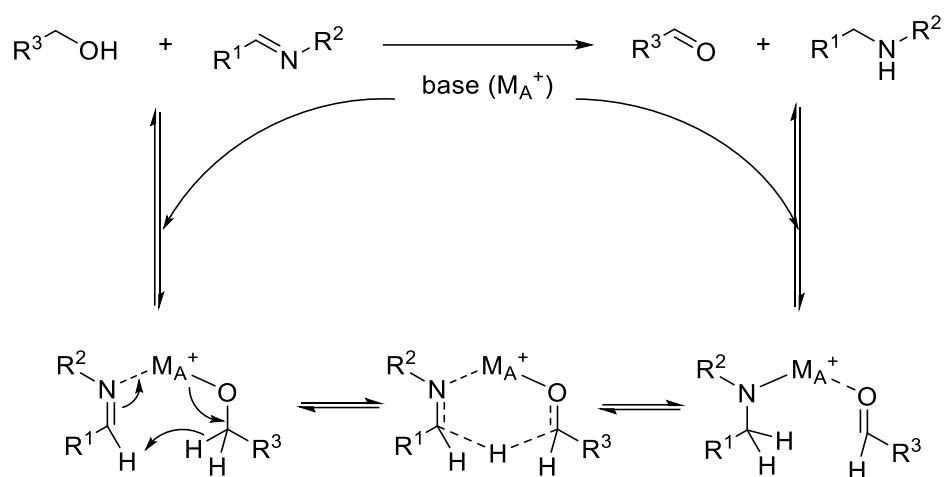


Схема 89. Перенос водорода через 6-членное состояние

Дополнительное исследование [19] механизма процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами, проведенное авторами работы [18] показало, что кроме кислорода в процессе инициации стадии окисления спирта до соответствующего альдегида принимает участие амин. Разумно предположить, что в отсутствии амина, но в присутствии $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 10 мольн% O_2 , процесс должен останавливаться на стадии образования карбонильного соединения, однако без амина выход бензальдегида составил <1%. Добавление амина приводило к смеси бензальдегида и имиона при 80°C . Эти данные подтверждают участие амина на стадии окисления.

В работе [176] был предложен механизм алкилирования RNH_2 спиртами при отсутствии катализаторов на основе переходных металлов, через образование полуаминаля. Несмотря на проведение реакции в атмосфере аргона авторы считают, что окисление спирта до альдегида происходит благодаря наличию следов кислорода (**I**). Затем к альдегиду присоединяется RNH_2 (**II**) и происходит протонирование полученного интермедиата исходным спиртом с образованием полуаминаля (**III**). Далее следует стадия дегидратации (**IV**) и нуклеофильное присоединение VnO^- к полученному имиону (**V**). Авторы отмечают, что в случае представленного механизма не происходит переноса водорода через 6-членное переходное состояние, поскольку имион, как хороший электрофил, очень быстро присоединяет VnO^- по атому углерода $\text{C}=\text{N}$ связи, а не координируется атомом азота на металле, присутствующем в молекуле основания. В спектрах ^1H ЯМР было зафиксировано, что при добавлении PhCH_2OLi к $\text{ToI}(\text{CH}=\text{NTs})$, имион полностью исчезает и в качестве единственного продукта наблюдаются сигналы интермедиата $(\text{ToI}(\text{CH}(\text{OBn})\text{N}(\text{Li})\text{Ts}))$. После присоединения VnO^- второй алкоголь анион отщепляет атом водорода от интермедиата **V** с расщеплением связи $\text{C}-\text{O}$ и образованием карбаниона **C** (**VI**). И на последнем этапе происходит миграция атома водорода от азота к углероду (**VII**) и протонирование аниона

D спиртом с регенераций альдегида (**VIII**). Кинетические исследования показали, что перенос водорода происходит во время скорость-лимитирующей стадии, так как наблюдается достаточно значительный кинетический изотопный эффект 2.5 (Схема 90).

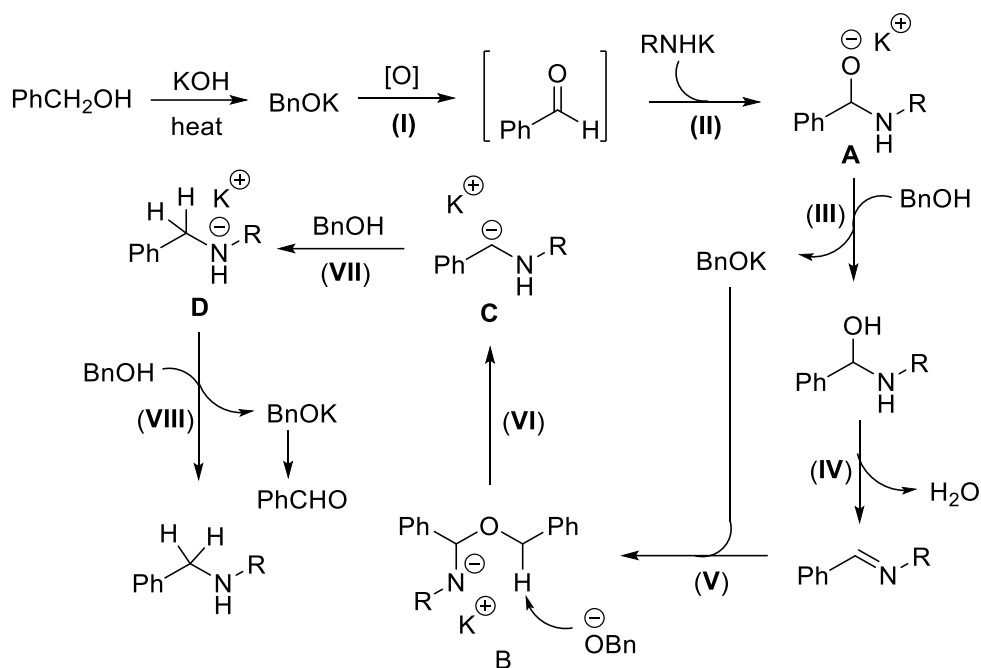


Схема 90. Механизм алкилирования RNH_2 спиртами с образованием полуаминала

Процесс алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с использованием гетерогенного катализатора (**C-100**) на основе фенол-формальдегидной смолы протекает при 130°C в присутствии 50 мольн% KOH. Согласно предположениям авторов, активными сайтами катализатора являются $\text{C}=\text{O}$ группы хиноидной формы фенольных фрагментов [22] (Схема 91). Чтобы подтвердить гипотезу, авторы обрабатывали **C-100** кислородом при 150°C , при этом интенсивность $\text{C}=\text{O}$ полосы в ИК спектре увеличивалась. Затем, при добавлении изопропилового спирта интенсивность $\text{C}=\text{O}$ полосы (1570 см^{-1}) в катализаторе уменьшалась с одновременным появлением $\text{C}=\text{O}$ ацетона. Авторы полагают, что регенерация $\text{C}=\text{O}$ группы происходит в результате процесса переноса водорода. Для выяснения роли $\text{C}=\text{C}$ связи был проведен модельный эксперимент тетрафенилэтилена с бензиловым спиртом, в результате которого не был получен тетрафенилэтан, следовательно, не происходило переноса водорода. В то же время, в результате реакции бензофенона с бензиловым спиртом были получены бензгидрировый спирт (38.5%) и бензальдегид, что косвенно подтверждает роль $\text{C}=\text{O}$ группы в качестве активного сайта катализатора.

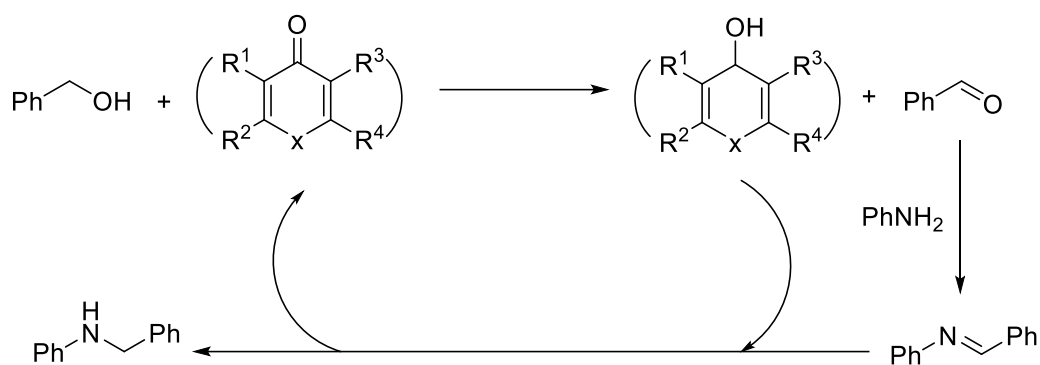


Схема 91. Процесс алкилирования азотсодержащих соединений спиртами в присутствии гетерогенного катализатора на основе фенолформальдегидной смолы (C-100)

Перенос водорода в реакции между анилином и бензиловым спиртом, активированный PhCN может протекать за счет образования на промежуточной стадии амидина из амина (Схема 92). В подтверждение данного предположения продукт активации, N-фенилбензимидаид, был выделен и введен в реакцию с бензиловым спиртом с образованием N-бензиланилина с высоким выходом 84% [24].

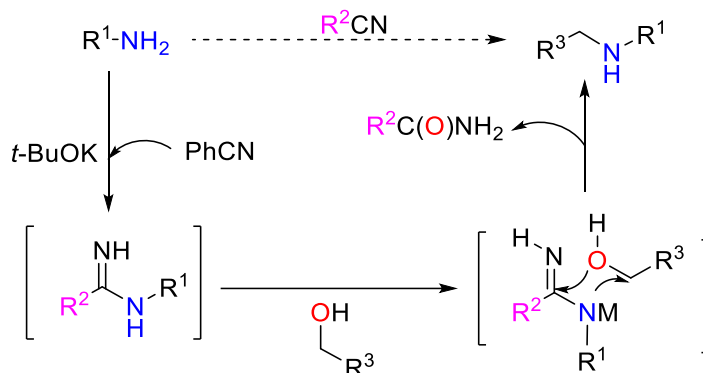


Схема 92. Предположительный механизм реакции алкилирования аминов спиртами под действием AgCN

Движущей силой процесса алкилирования аминов спиртами под действием пиридина, согласно предположению авторов, является нестабильность деароматизированного 1,2-дигидропиридина. Генерация этих нестабильных частиц происходит под действием основания при нагревании в инертной атмосфере, при этом донором водорода служит спирт (Схема 93) [25]. При проведении реакции в атмосфере кислорода процесс останавливался на образовании имида.

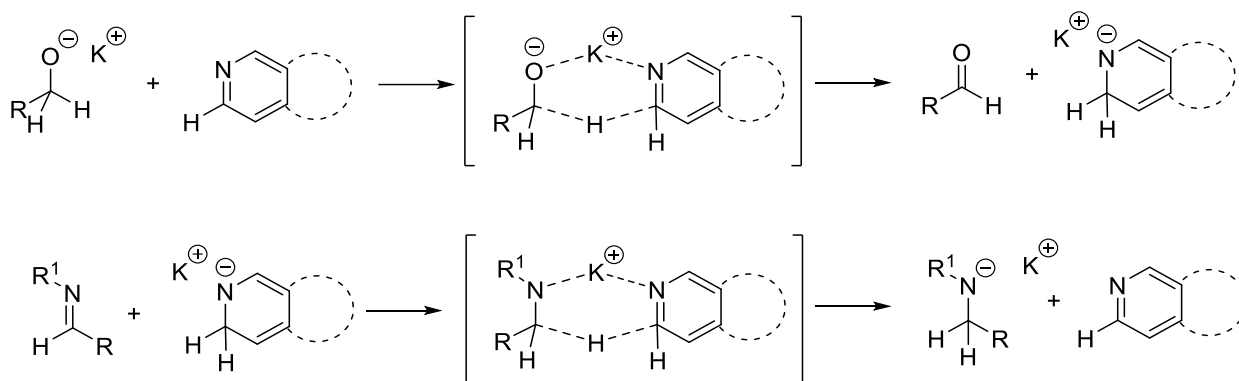


Схема 93. Предположительный механизм реакции алкилирования аминов спиртами под действием пиридина

Процесс алкилирования азотсодержащих соединений спиртами может протекать в присутствии каталитических количеств галогенорганических соединений ($R^1\text{Hal}$). Авторы работы [27] предполагают, что процесс протекает через промежуточное образование солей с гидрогалогенидами ($R^1R^2\text{NH}\cdot\text{HHal}$). Далее $R^1R^2\text{NH}\cdot\text{HHal}$ реагируют с еще одной молекулой спирта $R^1\text{OH}$, под действием которой происходит регенерация $R^1\text{Hal}$. Для подтверждения своих предположений авторы провели ряд экспериментов. Во-первых, при использовании 7.5 мольн% $\text{PhNH}_2\cdot\text{HBr}$ при 160°C на воздухе было получено 39% целевого продукта, в то время как 7.5 мольн% PhCH_2Br в тех же условиях позволили получить 78% *N*-бензиланилина. Во-вторых, была проведена реакция бензилового спирта с гидробромидом анилина с образованием 64% смеси вторичного и третичного амина (59/41) и 9% PhCH_2Br , которая подтверждает возможность регенерации $R^1\text{Hal}$ из спирта $R^1\text{CH}_2\text{OH}$ (Схема 94).

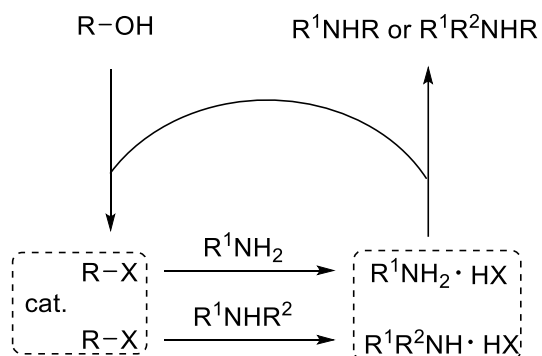


Схема 94. Предположительный механизм алкилирования азотсодержащих соединений спиртами под действием $R\text{Hal}$

Алкилирование *N*-содержащих соединений спиртами может протекать в присутствии каталитических количеств 1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорида (ТАРС) (4-10 мольн%) [26]. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР эксперименты показали, что в процессе реакции интенсивность сигнала ТАРС (20.7 м.д. в 1,2,4-ТМВ/ CDCl_3) резко снижается при добавлении смеси бензилового спирта и анилина при 25°C и исчезает совсем при 160°C с

течение 20 мин. При этом в спектре $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР возникает один синглет при 1.2 м.д. Было выяснено, что в ходе реакции из гексахлорида N,P-гетроцикла образуются две частицы (**A** и **B**), которые были выделены из реакционной смеси. Сигнал промежуточного соединения **A** проявляется в $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР при 1.23 м.д., что подтверждает его участие в целевом процессе. Важную роль в процессе реакции играет HCl. При проведении целевого процесса в присутствии соединения **C** (5 мольн% в расчете на BnOH) вместо TAPC, выход N-бензиланилина составил 43%, тогда как в присутствии 30 мольн% **B** выход целевого амина вырос до 98%. Полное отсутствие внедрения дейтерия в продукты реакции при использовании полностью дейтерированного соединения **A**, а также отсутствие продуктов алкилирования 1,2-диаминобензола при использовании соединения **D** свидетельствует о полной стабильности соединения **A** на протяжении всего процесса. Авторы предполагают, что в переходном состоянии (TS) происходит образование водородных связей H–N–O и H–Cl–H, и бимолекулярная реакция между спиртом и N-содержащим соединением (Схема 95).

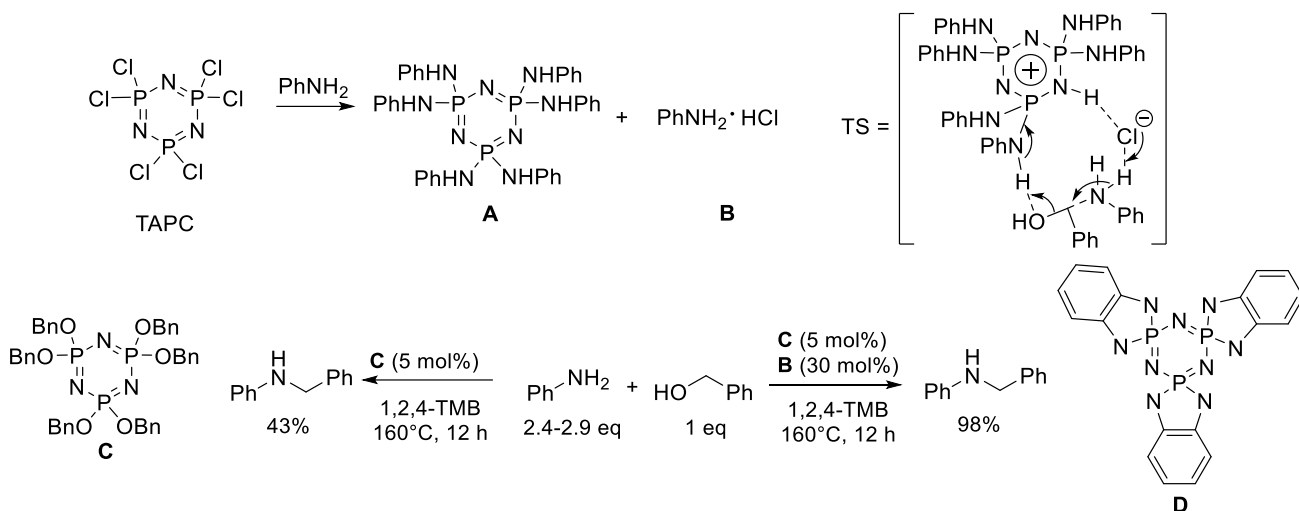


Схема 95. Предположительный механизм алкилирования азотсодержащих соединений спиртами под действием 1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-гексахлорида (TAPC)

3.4.2. Механизмы процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода, катализируемого соединениями переходных металлов

На общей схеме (Схема 16) в разделе 3.2.2 представлен самый общий механизм процесса переноса водорода при взаимодействии азотсодержащих нуклеофилов со спиртами, однако для более детального понимания стадий процесса необходимо найти ответы на ряд вопросов:

1. Является ли гидридный комплекс металла интермедиатом-переносчиком атомов водорода от молекулы спирта к имину?

2. В каких условиях (атмосфера, растворитель) процесс переноса водорода может происходить через гидридный комплекс?
3. Какую роль в активации целевого процесса играет катализатор, а какую – кислород воздуха, в том случае, если каталитический процесс проводится в воздушной атмосфере?
4. Происходит ли взаимодействие двух компонентов во внутренней координационной сфере металлокомплекса или во внешней?

Доказательство присутствия гидридного комплекса в качестве интермедиата в реакции переноса водорода между аминами и спиртами было получено в работе [44] на примере комплекса **Ir-NHC-triazole** (Схема 96). Соответствующий гидридный комплекс **Ir-NHC-H** наблюдали при проведении 1D и 2D ЯМР экспериментов в реакционной смеси, содержащей исходный иридиевый комплекс **Ir-NHC-triazole**, 5 эквивалентов бензилового спирта и 5 эквивалентов *t*-BuOK. Химический сдвиг сигнала, соответствующего гидридному комплексу **Ir-NHC-H**, составил -13.3 м.д. Кроме того, ^1H - ^{13}C HMBC эксперименты выявили корреляцию между сигналом -13.3 м.д. и сигналом углерода при 155.3 м.д., соответствующим карбеновому лиганду, связанному с Ir. Эти данные подтверждают, что в реакционной смеси действительно возникает гидридный комплекс иридия. Подтверждение того, что гидридный комплекс является катализатором целевого процесса было получено после выделения **Ir-NHC-H** и введения его в реакцию между бензиловым спиртом и анилином. В оптимальных условиях для комплекса **Ir-NHC-triazole** выход N-бензиланилина составил 96%, для гидридного комплекса – 77%. Роль гидридного комплекса также была показана на стадии восстановления основания Шиффа до соответствующего амина. Эффективное восстановление имина до амина происходило только при наличии гидридного комплекса **Ir-NHC-H**, бензилового спирта и основания при 100°C.

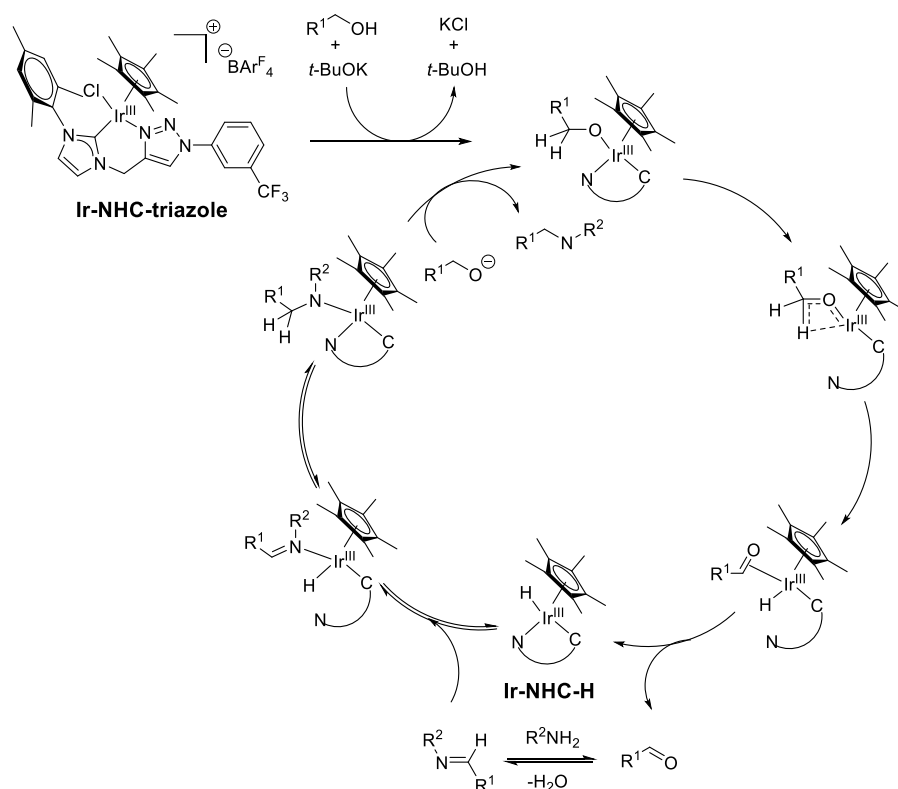


Схема 96. Механизм каталитического переноса водорода между аминами и спиртами под действием **Ir-NHC-triazole**

Механизм каталитического переноса водорода между аминами и спиртами или схема протекания отдельных его стадий может меняться в зависимости от атмосферы для проведения реакции и растворителя.

В инертной атмосфере и в индифферентном растворителе

В работе Вильямса с сотрудниками был предложен механизм каталитического переноса водорода между аминами и спиртами с использованием $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ с дифосфиновыми лигандами в инертной атмосфере в толуоле [179] (Схема 97). Комплексообразование дифосфина с $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ приводит к образованию 18-электронного катионного комплекса $[\text{Ru}(\text{P-P})(\text{p-cymene})\text{Cl}]\text{Cl}$. Образование каталитически активного комплекса происходит при диссоциации π -лиганда *p-cymene*, сигналы которого наблюдали в спектре ^1H ЯМР. Согласно предположениям авторов, в результате активации 18-электронного комплекса происходит образование частицы $\text{L}_n\text{Ru}(0)$ (**A**), где L_n – бидентатный фосфин. Окислительное присоединение спирта приводит к образованию алкокси-гидридного комплекса **B**, который далее претерпевает β -гидридный сдвиг с образованием альдегидного комплекса **C**. На следующем этапе происходит диссоциация альдегида, образование имина и ассоциация имина с образованием комплекса **E**. β -гидридный сдвиг дает амидо-комплекс **G**, и, наконец, восстановительное элиминирование приводит к образованию целевого амина и регенерации $\text{L}_n\text{Ru}(0)$ (**A**). Авторы подтвердили,

что имин действительно образуется при диссоциации альдегида путем экспериментов со спиртами, меченными D и ^{13}C (Схема 98). При введении в реакцию одновременно двух форм бензилового спирта, одной - меченной D, но не меченной ^{13}C , и другой - меченной ^{13}C , но не меченной D, было обнаружено, что внедрение дейтерия происходит в целевой амин как меченный ^{13}C , так и не меченный. Этот экспериментальный факт можно объяснить тем, что сначала дегидрируются обе молекулы спирта и образуется две активных каталитических частицы, содержащие связи M–H и M–D. Далее, для того чтобы образовался продукт реакции с морфолином, меченный и ^{13}C и D, должна произойти диссоциация соответствующих альдегидов и образование иминов во внешней координационной сфере катализатора. Тогда образование морфолинового продукта, меченного как ^{13}C , так и D становится возможным в том случае, если ^{13}C меченный имин присоединится к активной частице со связью M–D и произойдет присоединение атомов дейтерия по $^{13}\text{C}=\text{N}$ связи.

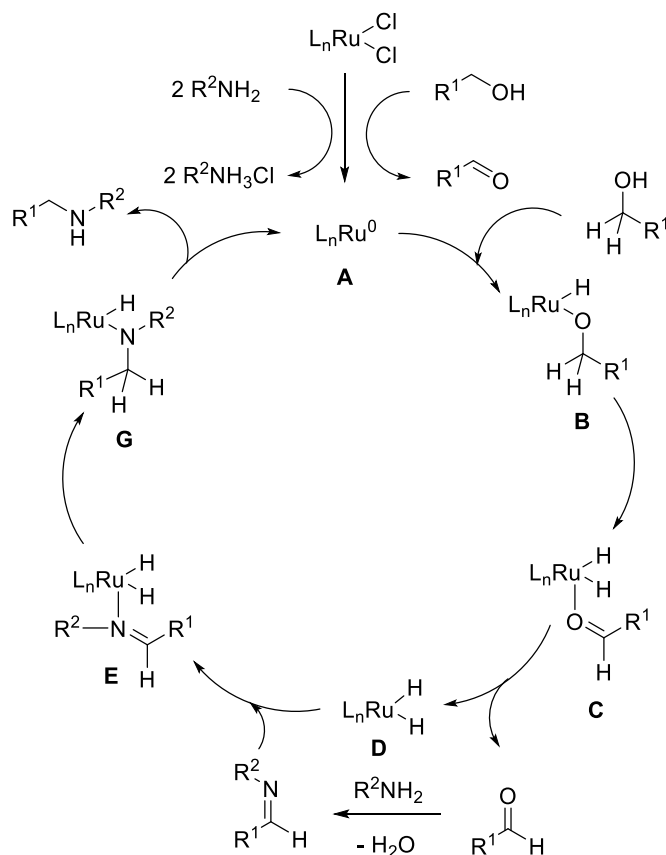


Схема 97. Предположительный механизм каталитического переноса водорода между аминами и спиртами с образованием связи C–N на рутениевом катализаторе

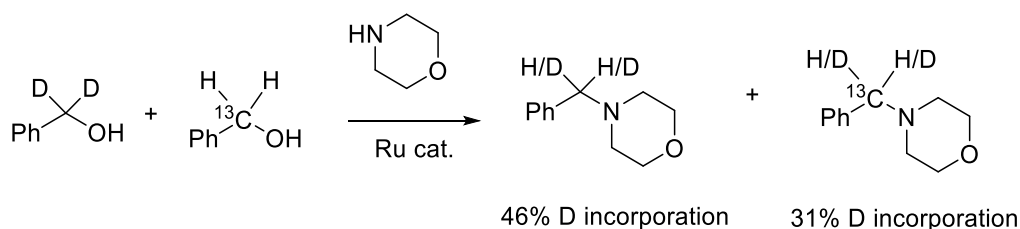


Схема 98. Эксперименты с мечеными D и ^{13}C спиртами

На воздухе и в воде

Иридиевый комплекс $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3^{2+}[\Gamma]_2$ способен катализировать целевой процесс на воздухе и в воде [43]. Авторы данной работы считают, что он катализирует реакцию переноса водорода между аминами и спиртами также через образование гидридного комплекса иридия (**B**), как и в случае $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ в инертной атмосфере (Схема 99). Авторы данной работы предполагают, что, в отличие от рутениевого катализа, образование иминиевого интермедиата происходит внутри координационной сферы иридия, хотя подобных экспериментов со смесью меченных спиртов не проводилось. В реакции меченного дейтерием бензильного спирта с анилином наблюдалось 97% внедрения дейтерия в конечный продукт. Кроме того, взаимодействие анилина с бензальдегидом и изопропиловым спиртом в качестве источника атомов водорода, катализируемое $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3^{2+}[\Gamma]_2$ позволило получить целевой N-бензиланилин с выходом 85%. В то же время, низкий выход (29%) в реакции между N-бензилиденанилином и изопропиловым спиртом, катализируемой $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3^{2+}[\Gamma]_2$ может указывать на важность внутрисферного образования иминиевого интермедиата из исходных амина и спирта и последующего восстановления имида до амина.

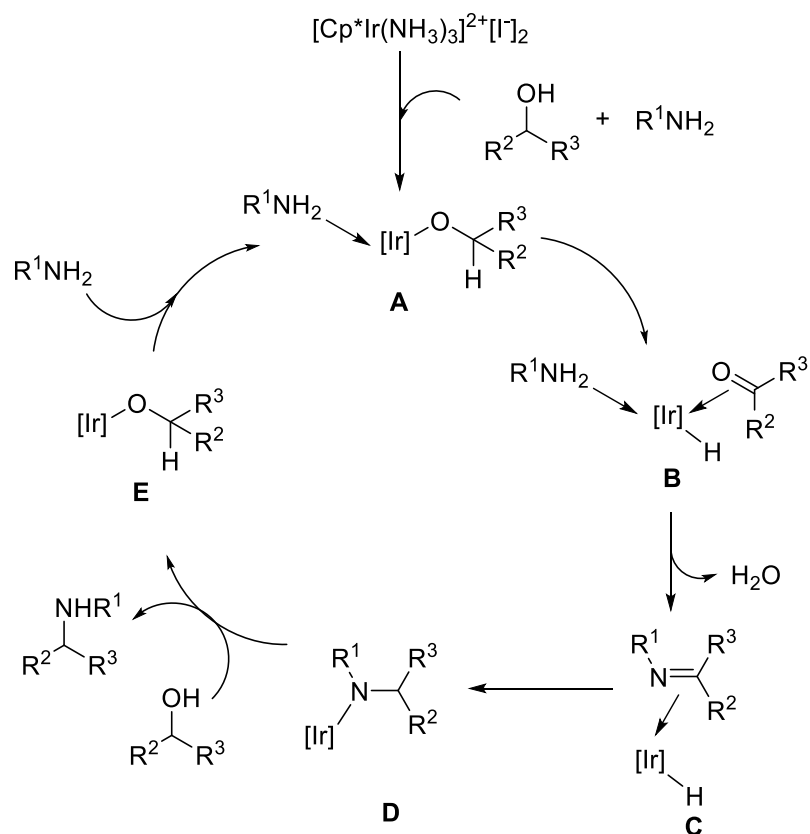


Схема 99. Каталитический процесс переноса водорода между аминами и спиртами с использованием иридиевого комплекса на воздухе в воде

На воздухе в индифферентном растворителе

Каталитические процессы переноса водорода между азотсодержащими соединениями и спиртами с использованием различных комплексов металлов могут проводиться как в инертной, так и в воздушной атмосфере. Авторы работы [183] получили экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что в присутствии кислорода достаточно использовать загрузки катализатора в 10 раз ниже, чем в анаэробных условиях. Также авторы обратили внимание на то, что простые металлокомплексы, не содержащие дополнительных лигандов подвергаются сильному связыванию с N-субстратами, в результате чего, эффективность таких комплексов на первой стадии удаления атомов водорода из исходной молекулы спирта резко снижается. Было показано, что кислород воздуха, а также другие окислители ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO) и [H]-акцепторы ($\text{CH}_2=\text{CHCOOEt}$, $\text{CH}_2=\text{CHPh}$) увеличивают эффективность каталитического процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами (Таблица 17). Согласно предположениям авторов, при активация первой стадии отщепления двух атомов водорода из исходной молекулы спирта, инициаторы (O_2 , окислители, [H]-акцепторы) способствуют образованию из исходного прекатализатора [M] более активной частицы [M'], которая более эффективно превращает каталитические количества спиртов в карбонильные соединения и запускает

каталитический цикл (Схема 100). Однако, структура этой частицы $[M^*]$ не была представлена в работе [183].

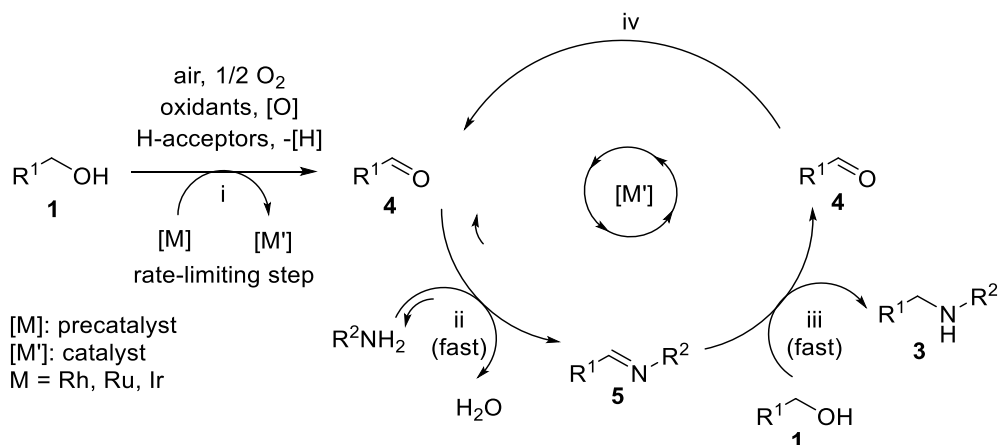
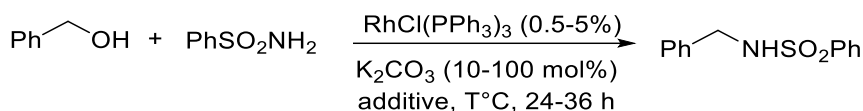


Схема 100. Механизм каталитического переноса водорода с использованием комплексов металлов в присутствии инициаторов (O₂, окислителей, H-акцепторов)

Таблица 17. Влияние добавок на эффективность каталитического процесса алкилирования сульфамидов спиртами с переносом водорода



Добавка (additive)	Загрузка RhCl(PPh ₃) ₃ (мольн%)/T°C/атмосфера	Выход, %
-	5 / 120 / N ₂	следы
воздух (18.8 мольн% кислорода)	1 / 120 / воздух	88
PhI(OAc) ₂ (20 мольн%)	1 / 135 / N ₂	98
TEMPO (20 мольн%)	1 / 135 / N ₂	99
CH ₂ =CHCOOEt (20 мольн%)	0.5 / 135 / N ₂	63
PhCH=CH ₂ (20 мольн%)	0.5 / 135 / N ₂	81

Согласно литературным данным, процесс переноса водорода между азотсодержащими соединениями и спиртами с образованием связи C–N может происходить через образование гидридного комплекса как в инертной атмосфере и индифферентном растворителе, так и на воздухе, и в воде. Различие заключается в том, что взаимодействие двух компонентов в первом случае происходит во внешней сфере катализатора, тогда как во втором случае эта стадия протекает внутри координационной сферы комплекса. Однако, нельзя распространять данное различие на все процессы, проводящиеся в общих описанных условиях, поскольку такие факторы, как устойчивость гидридного комплекса определенного металла, лиганды, сольватирующие эффекты разных растворителей могут влиять на механизм процесса.

Проведение реакции в индифферентном растворителе с использованием $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ в качестве катализатора показало, что кислород воздуха, окислители ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO) или [Н]-акцепторы ($\text{CH}_2=\text{CHCOOEt}$, $\text{PhCH}=\text{CH}_2$) увеличивают эффективность целевого процесса алкилирования азотсодержащих соединений спиртами при более низких загрузках катализатора. Авторы исследования [183] полагают, что добавки являются инициаторами модификации катализатора с образованием более активной частицы.

Таким образом, реакция каталитического переноса водорода между азотсодержащими соединениями и спиртами может эффективно протекать через образование гидридных комплексов как в инертной атмосфере и индифферентном растворителе, так и на воздухе, и в воде. При этом для проведения целевого процесса в инертной атмосфере необходимо использовать более высокие загрузки катализаторов и дополнительные лиганды [179], то время как для проведения целевой реакции на воздухе или в присутствии других окислителей или Н-акцепторов достаточно использовать 0.5-1 мольн% катализатора без каких-либо вспомогательных лигандов.

3.5. Выводы из литературного обзора

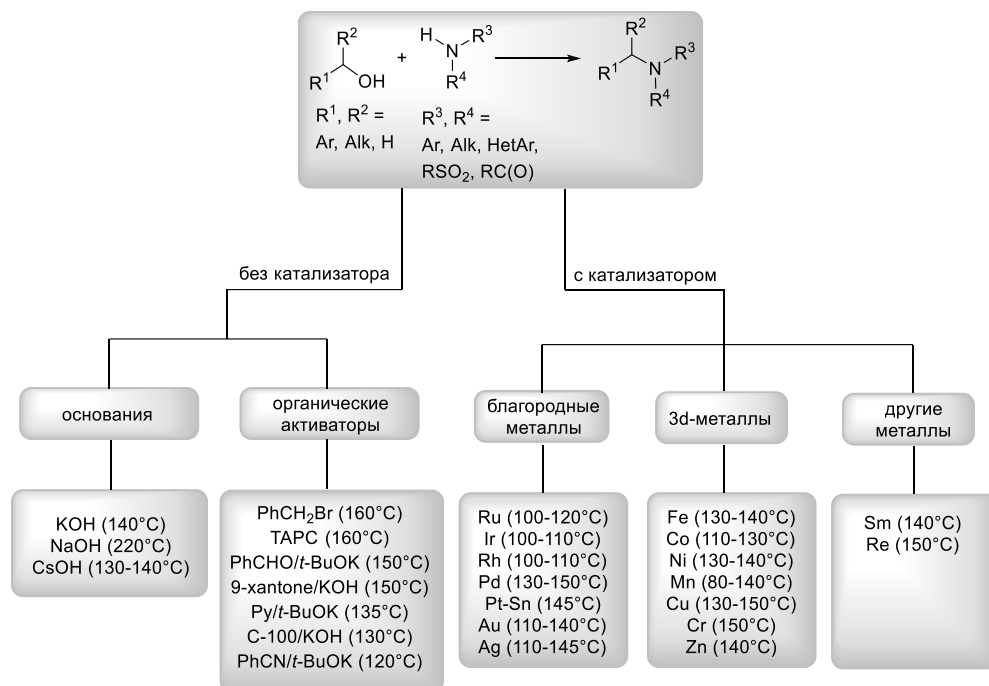


Схема 101. Наиболее широко применяемые условия реакции азотсодержащих соединений со спиртами с переносом водорода, при использовании которых выход продуктов реакции составил не меньше 60%

На итоговой диаграмме (Схема 101) собраны основные условия, в которых проводится целевой процесс алкилирования азотсодержащих соединений спиртами с переносом водорода. В большинстве случаев при алкилировании азотсодержащих соединений спиртами используются сильные основания (CsOH, KOH, NaOH, *t*-BuOK), как в отсутствие, так и в присутствии катализаторов. Проведение реакции без катализаторов на основе металлов, как правило, протекают при более высокой температуре по сравнению с каталитическими условиями целевого процесса. Во многих случаях уделялось мало внимания толерантности функциональных групп, склонных к восстановлению, разлагающихся в кислых или основных условиях. Однако, данный подход активно развивается в том числе в направлении перехода от катализаторов на основе благородных металлов к катализаторам на основе более дешевых 3d-металлов, в частности соединения марганца позволяют проводить целевой процесс в очень мягких условиях при 25°C.

Второй подход к синтезу азотсодержащих соединений, основанный на реакции восстановительного аминирования не требует использования сильных оснований, что позволяет работать с такими сложными соединениями как белки и стреоиды. На данный момент восстановительное аминирование является более селективным и широко используемым методом синтеза азотсодержащих соединений, чем алкилирование азотсодержащих соединений спиртами. В синтезе около 25% фармацевтических субстанций применяется реакция восстановительного аминирования для формирования –NR₂ фрагмента [7].

4. Постановка задачи

В качестве восстановительного процесса для экспериментального сравнения CO с широко применяемыми восстановителями была выбрана реакция восстановительного аминирования. Наиболее часто в этом процессе используются H_2 , $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$. Кроме того, для восстановительного аминирования очень актуальной проблемой является оценка количества отходов, которое образуется в реакционной смеси, поскольку этот процесс часто применяется в фармацевтической промышленности [7]. На данный момент в этой отрасли количество генерируемых отходов на единицу массы целевого продукта (E-фактор) является самым высоким, 25-100 [234], что на порядок выше по сравнению с тонким органическим синтезом (E фактор = 5-50) и тем более нефтехимической промышленностью (E фактор = 0.1). Наиболее часто используемые комплексные гидридные восстановители генерируют большое количество отходов, поэтому восстановительное аминирование может вносить существенных вклад в высокое значение E-фактора для фармацевтической промышленности.

Улучшения экологических показателей можно достичь не только за счет снижения количества отходов, но при замене токсичных органических растворителей более экологически безопасными. Таким образом, одной из задач данного диссертационного исследования является поиск условий для эффективного проведения каталитической реакции восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода в воде.

Необходимость использования специального оборудования для работы с CO под давлением ограничивает применение монооксида углерода в лабораторной практике. Поэтому актуальной задачей является разработка восстановительных реакций в присутствии синтетических эквивалентов CO, таких как карбонильные комплексы металлов, например, $Fe(CO)_5$. В частности, важной задачей является синтез природных соединений в мягких восстановительных условиях из простых, дешевых и коммерчески доступных соединений.

Для изучения восстановительного потенциала CO без выделения из промышленно доступных газовых смесей был выбран синтез-газ, представляющий собой смесь монооксида углерода и водорода. Процессы восстановительного аминирования и C–C сочетания декарбоксилирования были выбраны для исследования синтез-газа в качестве восстановительного агента.

5. Обсуждение результатов

5.1. Восстановительное аминирование карбонильных соединений с использованием $\text{H}_2\text{-Pd/C}$, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN и их сравнение с $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ по эффективности и селективности

Существует большой список восстановительных агентов, используемых в реакции восстановительного аминирования, однако наиболее широко применяются H_2 , NaBH_4 , NaCH_3CN и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ [9], [8], [235], [236]. Кроме классических восстановителей существует ряд более сложных восстановительных систем, способных эффективно вести процесс восстановительного аминирования, в частности комбинация монооксида углерода в качестве восстановителя с катализаторами на основе переходных металлов, родия [2] [5], рутения [3], иридия [237], разработанные в нашей научной группе. До настоящего момента не было проведено репрезентативного экспериментального сравнения классических восстановителей, H_2 , NaBH_4 , NaBH_3CN и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в процессе восстановительного аминирования с каталитической системой на основе CO , поэтому мы решили восполнить этот пробел. Поскольку для сравнения были выбраны широко используемые и доступные восстановительные агенты, мы решили выбрать сопоставимые по доступности катализаторы, необходимые для проведения целевого процесса в присутствии CO и H_2 , а именно $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ и Pd/C соответственно.

Для корректности сравнения эффективности и селективности выбранных восстановителей был проведен подробный литературный поиск наиболее часто используемых условий в реакции восстановительного аминирования для каждой восстановительной системы ($\text{H}_2\text{-Pd/C}$, NaBH_4 , NaCH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$) (Таблица 18). Затем, был выбран единый репрезентативный набор субстратов, включающий соединения, содержащие ароматические, алифатические, циклические, ациклические фрагменты, а также разные функциональные группы, неустойчивые в восстановительных условиях (Рисунок 37). На третьем этапе, единые условия для каждого восстановителя, выбранные на первом этапе, были протестированы для синтеза выбранного набора аминов. Критерием успешного проведения реакции восстановительного аминирования было достижение выхода целевого амина 60%. Для тех аминов, выход которых был ниже 60% в условиях (Таблица 18), была проведена оптимизация условий реакции восстановительного аминирования. На последнем этапе был рассчитан параметр Эффективности реакционной массы (ЭРМ), учитывающий выходы целевых аминов и количество генерируемых отходов с использованием каждого восстановителя.

Таблица 18. Наиболее часто применяемые условия восстановительного аминирования для H_2 -Pd/C, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ и $CO-Rh_2(OAc)_4$

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

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

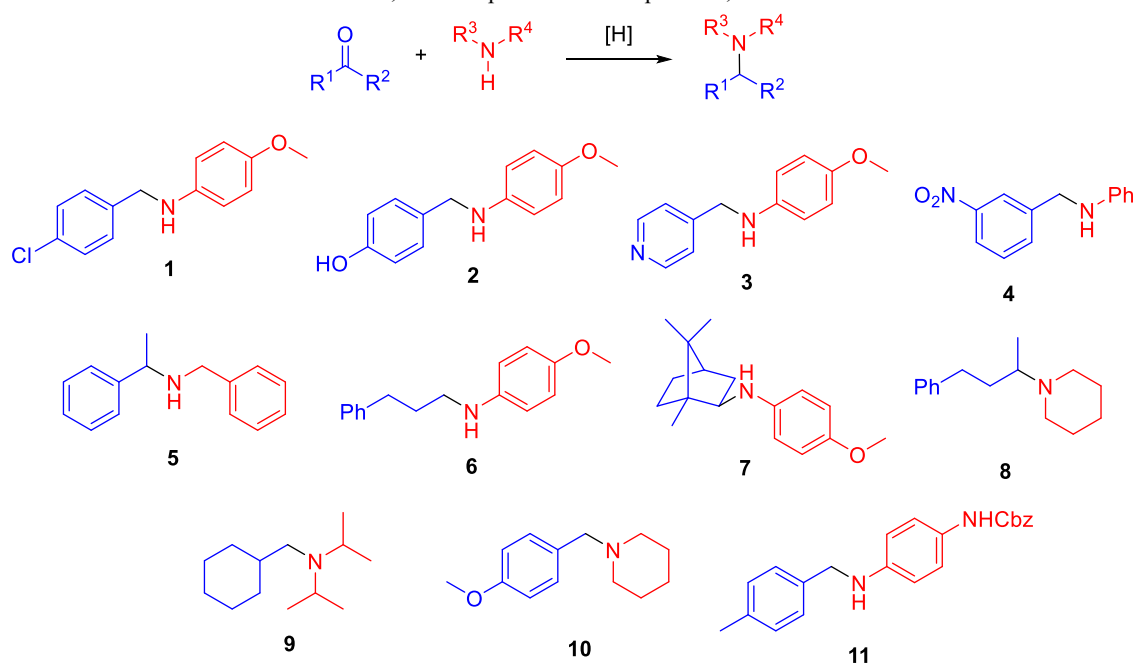
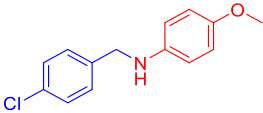
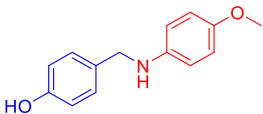
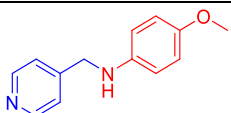
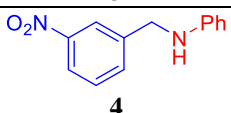
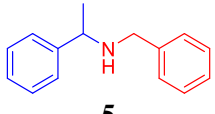
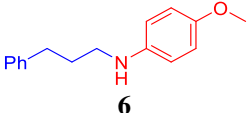
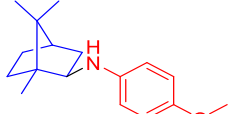
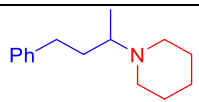
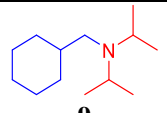
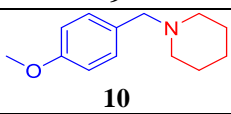
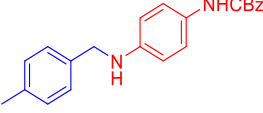


Рисунок 37. Репрезентативный ряд целевых аминов, который был использован для сравнения выбранных восстановителей

На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что наименее пригодным восстановительным агентом в реакции восстановительного аминирования является H_2 -Pd/C, поскольку только два субстрата были получены с выходами больше 60% (4-метокси-N-(3-фенилпропил)анилин – 61% и 1-(4-метоксибензил)пиперидин – 64%) (Таблица 19). Использование даже таких мягких условий как 40°C, 5 атм H_2 приводит к протеканию ряда побочных процессов (Схема 102):

- 1) расщепление связи C–N в бензильном положении при взаимодействии ароматических карбонильных соединений с аминами (п-крезол был обнаружен в качестве побочного продукта в реакции 4-гидроксибензальдегида с 4-метоксианилином);

Таблица 19. Выходы продуктов восстановительного аминирования, полученные в результате проведения целевого процесса с использованием единых условий (Таблица 18) для каждого восстановителя

Продукт	CO-Rh ₂ (OAc) ₄	NaBH ₄	NaBH(OAc) ₃	NaBH ₃ CN	H ₂ -Pd/C
 1	94%	94%	99%	93%	0%
 2	84%	96%	93%	82%	0%
 3	89%	92%	83%	92%	11%
 4	86%	10%	75%	>99%	0%
 5	85%	32%	58-74%	23%	0%
 6	21-25%	27%	52-66%	33%	61%
 7	8%	0%	0%	0%	0%
 8	>99%	0%	13%	6%	0%
 9	18%	<1%	29%	0%	0%
 10	98%	14%	84%	57%	64%
 11	60%	40%	60%	87-92%	0%

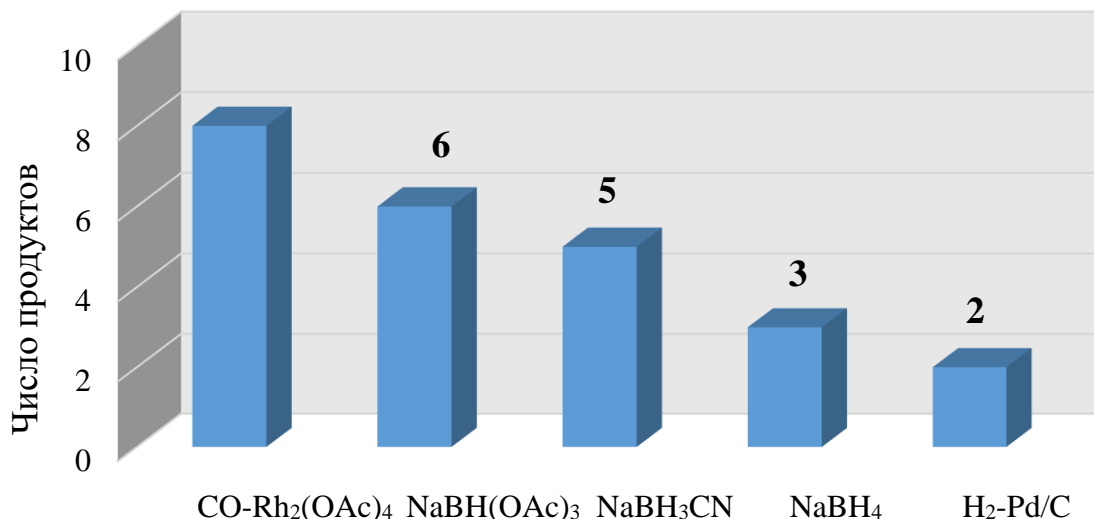


Рисунок 38. Число целевых аминов, полученных по реакции восстановительного аминирования с использованием наиболее часто применяемых в литературе условий для каждого восстановителя

- 2) восстановление C=O группы в исходных карбонильных соединениях до CH₂OH, NO₂ группы до NH₂ (при взаимодействии 3-нитробензальдегида с 4-метоксианилином);
- 3) снятие бензилоксикарбонильной защитной группы (п-фенилендиамин был обнаружен в качестве побочного продукта при взаимодействии бензил-4-аминофенил карбамата с 4-метилбензальдегидом).
- 4) самоконденсация алифатических альдегидов. Образование сложной смеси продуктов не позволяет исключить протекание данного процесса.

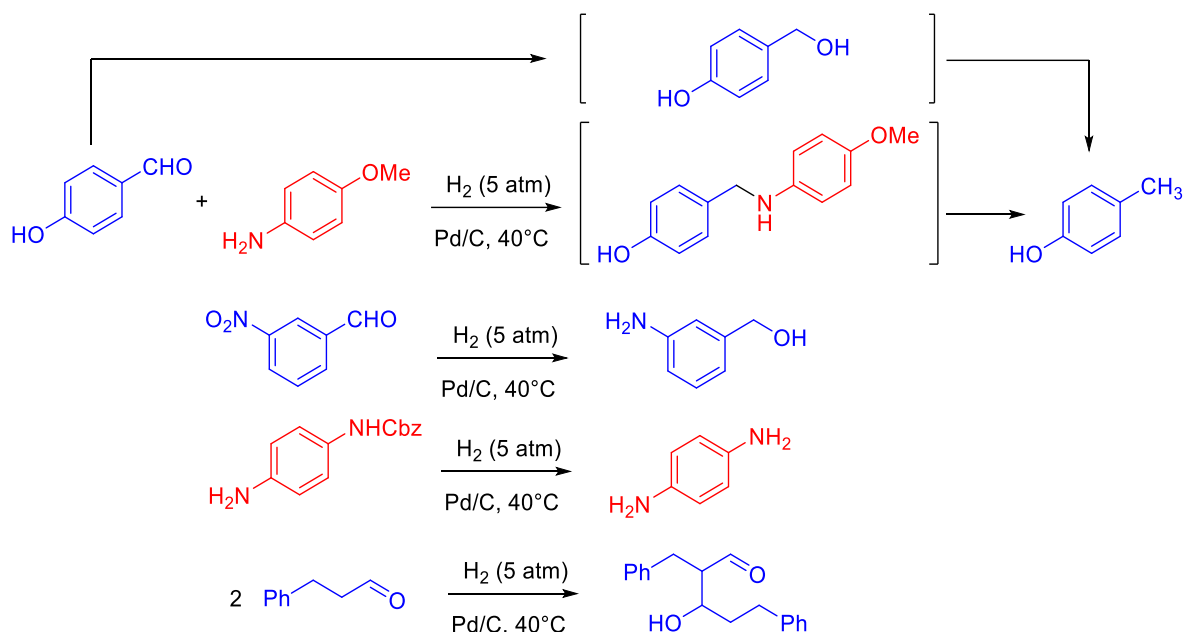


Схема 102. Побочные процессы, протекающие при использовании H₂-Pd/C

Таким образом, восстановительная система $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ обладает слишком высокой активностью, но низкой селективностью по отношению к разным функциональным группам, склонным к восстановлению. Кроме того, данная система имеет существенное ограничение, в большинстве случаев не позволяющее вводить в реакцию ароматические карбонильные соединения.

Применение NaBH_4 позволяет вводить в реакцию восстановительного аминирования ароматические альдегиды, содержащие неподверженные восстановлению и/или обладающие акцепторными свойствами функциональные группы (Таблица 19) (N -(4-хлорбензил)-4-метоксианилин – 94%, N -(4-гидрокси)-4-метоксианилин – 96%, 4-метокси- N -(пиридин-4-илметил)анилин – 92%) (Таблица 19). Однако недостатком борогидрида натрия является низкая толерантность по отношению к склонным к восстановлению функциональным группам (восстановление NO_2 до NH_2), а также предпочтительное восстановление карбонильных соединений до спиртов по сравнению с C=N связью иминов (Схема 103).

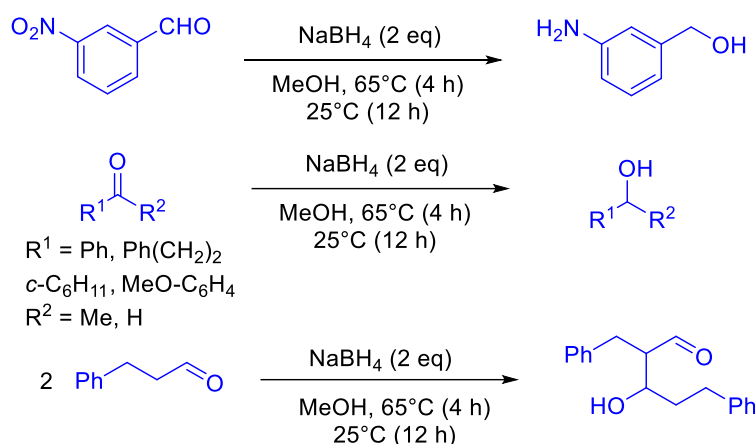


Схема 103. Побочные процессы, протекающие при использовании NaBH_4

Мягкий восстановительный агент NaBH_3CN , широко используемый в реакции восстановительного аминирования, проявляет значительно более высокую селективность, восстанавливая преимущественно C=N связь промежуточно образующегося имиона, не затрагивая такие группы как (NO_2 , Cbz , а также в большинстве случаев C=O группу карбонильных соединений). При использовании широко применяемых условий для NaBH_3CN (Таблица 18), было получено пять аминов с выходами 82-99% (Таблица 19). Тем не менее, среди ограничений применения NaBH_3CN в целевом процессе необходимо отметить (Схема 104):

- 1) крайне низкую эффективность восстановительного аминирования как ароматических, так и алифатических кетонов (при взаимодействии ацетофенона и

- бензилацетона с аминами основными продуктами в реакционной смеси были исходные соединения);
- 2) побочный процесс восстановления карбонильной группы алифатических альдегидов (Одним из основных компонентов в реакционной смеси циклогексанкарбальдегида с диизопропиламином являлся циклогексилметанол);
 - 3) побочный процесс самоконденсации алифатических альдегидов (при взаимодействии гидрокоричного альдегида с 4-метоксианилином была получена сложная смесь продуктов самоконденсации гидрокоричного альдегида).

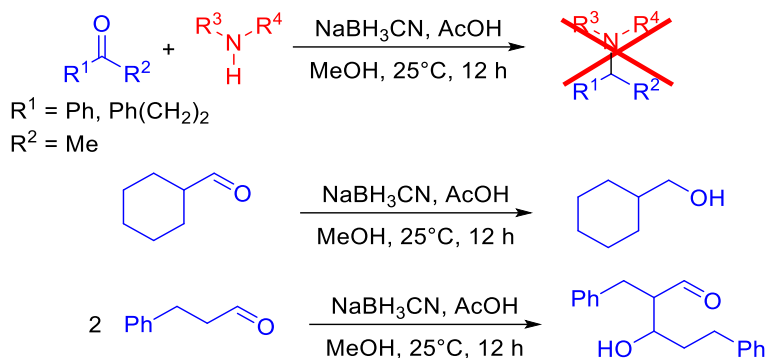


Схема 104. Побочные процессы при использовании $NaBH_3CN$

Кроме трудностей, связанных с введением в целевой процесс кетонов, ароматических альдегидов с донорными группами и протеканием побочных процессов, восстановительное аминирование с участием цианоборогидрида натрия должно проводиться в определенном диапазоне pH 6-8 [236], а также существенным недостатком этого восстановительного агента является его токсичность и необходимость дополнительной обработки для связывания образующейся синильной кислоты.

Таким образом, $NaBH_3CN$ позволяет вводить в процесс восстановительного аминирования ароматические альдегиды с электроноакцепторными (NO_2 , 4- Ph , Cl) или слабыми σ -донорными функциональными группами (Me), не затрагивает подверженные восстановлению функциональные группы (NO_2 и в большинстве случаев $C=O$ карбонильных соединений). Однако, согласно полученным экспериментальным данным, $NaBH_3CN$ способен восстанавливать $C=O$ группу алифатических альдегидов до CH_2OH , что подтверждается литературными данными [236] (Схема 104). Кроме того, целевой продукт восстановительного аминирования практически не образуется при взаимодействии кетонов с аминами в присутствии $NaBH_3CN$ в условиях, приведенных в выше (Таблица 18).

$NaBH(OAc)_3$, как и цианоборогидрид натрия является мягким селективным восстановительным агентом в реакции восстановительного аминирования. В результате использования общих условий для $NaBH(OAc)_3$ (Таблица 18) в целевом процессе было получено более половины (6 из 11) аминов, выбранных для тестирования (Рисунок 37), с

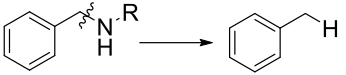
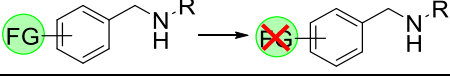
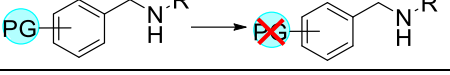
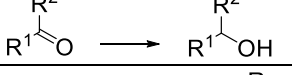
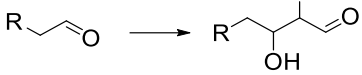
выходом больше 60% (Таблица 19). В отличие от NaBH_3CN , для которого эффективность снижалась в присутствии донорных групп в ароматических карбонильных соединениях, при использовании $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ реакции ароматических альдегидов с аминами протекали гладко независимо от электронных свойств заместителей (NO_2 – 75%, 4- Pu – 83%, Cl – 99%, OMe – 84%). Кроме того, применение $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ позволяет достичь более высоких выходов в реакции ароматических кетонов с аминами (выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина (**5**) 58-74%) по сравнению с NaBH_3CN (выход (**5**) 23%) (Таблица 19). $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ способен восстанавливать $\text{C}=\text{N}$ связь иминов в присутствии NO_2 и Cbz заместителей. Однако алифатические кетоны реагируют с аминами в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ с крайне низкой эффективностью, а также может наблюдаться побочный процесс восстановления алифатических альдегидов до спиртов также, как и в случае применения NaBH_3CN . Также сложная смесь побочных продуктов в реакции алифатических альдегидов с аминами не позволяет исключить возможность протекания побочного процесса самоконденсации алифатических карбонильных соединений. Еще одним побочным процессом, который, согласно литературным данным, может протекать в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, является образование ацетамидов [238], [239].

Наибольшее число целевых аминов (Рисунок 38) (8 из 11) было получено в условиях без дополнительной оптимизации (Таблица 18) с использованием восстановительной системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Таблица 19). Отсутствие внешнего источника водорода повышает селективность восстановительного аминирования с использованием $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ по сравнению с $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ и комплексными гидридами. Высокая селективность реакции с сохранением бензилоксикарбонильной защитной группы и функциональных групп, чувствительных к восстановительным условиям (NO_2 , $\text{C}=\text{O}$), а также возможность вводить в целевой процесс в условиях, описанных в Таблица 18, более широкий круг карбонильных соединений и аминов, за исключением линейных алифатических альдегидов являются преимуществами каталитической системы на основе CO и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Но самым ценным качеством данной восстановительной системы является принципиальная возможность вводить в целевой процесс такой мало реакционноспособный кетон как камфора (с выходом 8%), который не реагировал с 4-метоксианилином в присутствии каждого из ранее описанных восстановителей (Таблица 19). Низкая эффективность восстановительного аминирования, катализируемого $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ в присутствии монооксида углерода при введении в целевой процесс алифатических альдегидов была связана с протеканием побочного процесса самоконденсации карбонильных соединений.

Таким образом, ниже приведены (Таблица 20) побочные процессы и ограничения каждой восстановительной системы, выявленные при тестировании выбранных общих

условий восстановительного аминирования (Таблица 18) для синтеза целевых аминов (Рисунок 37).

Таблица 20. Ограничения и побочные процессы, протекающие при проведении восстановительного аминирования в присутствии различных восстановительных агентов в единых условиях (Таблица 18)

Восстановители	H ₂ -Pd/C	NaBH ₄	NaBH ₃ CN	NaBH(OAc) ₃	CO-Rh ₂ (OAc) ₄
Побочные процессы					
	+	-	-	-	-
	+	+	-	-	-
	+	-	-	-	-
	+	+	+	+	-
	+*	+*	+	+*	+

+ - побочный процесс протекает в присутствии данного восстановителя (подтверждение по ¹H ЯМР)

- - побочный процесс не протекает в присутствии данного восстановителя (подтверждение по ¹H ЯМР)

+* - сложность идентификации побочных продуктов затрудняет подтверждение протекания побочного процесса данными ¹H ЯМР, но образование сложной смеси побочных продуктов не позволяет его исключить

На следующем этапе была проведена оптимизация условий реакции восстановительного аминирования для тех целевых аминов, которые не были получены с выходом 60% в единых условиях для каждого восстановительного агента.

Для увеличения селективности восстановительного аминирования с использованием системы H₂-Pd/C была снижена температура процесса с 40°C до 25°C, давление водорода с 5 до 3 атм и загрузка Pd/C с 5 мольн% до 1 мольн%, а также проведена замена растворителя с EtOH на MeOH. В результате оптимизации удалось увеличить выходы двух продуктов взаимодействия ароматических альдегидов с ароматическим первичным амином (**2**, **3**) от 0-11% до 41-48% и двух продуктов реакции алифатических альдегидов и кетонов со вторичными алифатическими аминами (**8**, **9**) от 0% до 17-40%. Однако необходимой эффективности 60% даже после оптимизации условий целевого процесса для восстановительной системы H₂-Pd/C достичь не удалось. Кроме того, после проведения реакции восстановительного аминирования между камфорой и 4-метоксианилином, в реакционной смеси были обнаружены только исходные вещества (Схема 105).

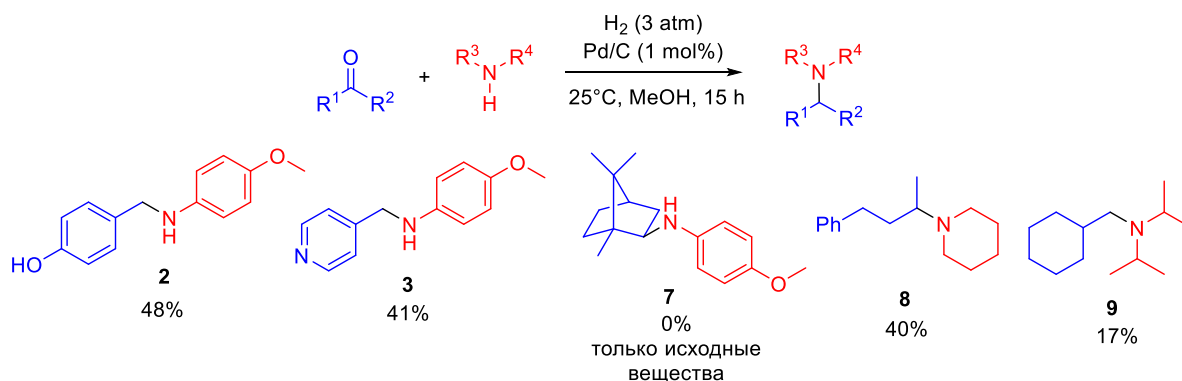


Схема 105. Выходы продуктов восстановительного аминирования после оптимизации процесса с использованием H_2 -Pd/C

Добавление соединений титана (IV) ($Ti(Oi-Pr)_4$ и $TiCl_4$) к смеси карбонильных соединений и аминов, перед введением в реакцию комплексных гидридов бора способствовало ускорению реакции карбонильных соединений с аминами. Комбинация $NaBH_4/Ti(Oi-Pr)_4$ позволила увеличить выходы четырех продуктов, полученных при взаимодействии первичных аминов с ароматическими альдегидами (**4**: от 10% до 77%), алифатическими альдегидами (**6**: от 27% до 99%) и ароматическими кетонами (**5**: от 32% до 99%), а также вторичных аминов с ароматическими альдегидами (**10**: от 14% до 30%), но не привела к увеличению эффективности восстановительного аминирования в случае продуктов реакции первичного ароматического амина с камфорой (**7**), вторичных аминов с алифатическими альдегидом (**9**) и кетоном (**8**). Использование борогидрида натрия в сочетании с хлоридом титана позволило незначительно увеличить выходы продуктов **8** и **9** от 0 до 8-16% (Схема 106).

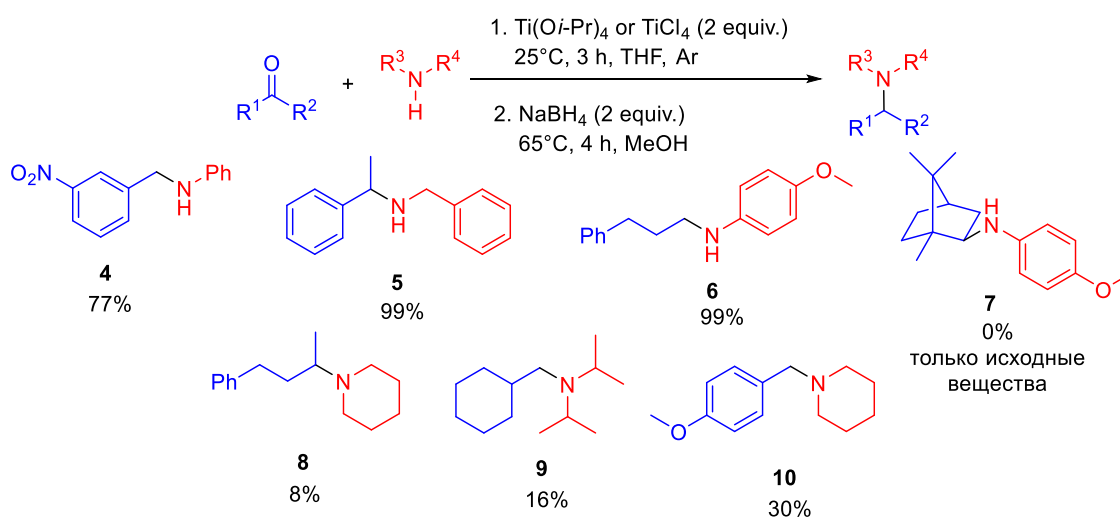


Схема 106. Выходы продуктов восстановительного аминирования после оптимизации процесса с использованием $NaBH_4$

Использование $NaBH_3CN$ в сочетании с изопропилатом титана привело к повышению эффективности синтеза пяти продуктов по реакции восстановительного аминирования. Выходы целевых аминов удалось увеличить для реакции вторичных аминов с

ароматическими альдегидами (**10**: от 57% до 79%) и алифатическими кетонами (**8**: от 6% до 71%), а также первичных аминов с алифатическими альдегидами (**6**: от 33% до >99%) и ароматическими кетонами (**5**: от 23% до 65%). Однако восстановительное аминирование циклогексанкарбальдегида с помощью затрудненного вторичного амина (диизопропиламина) (**9**) удалось провести с выходом только 27%. Также, как и в случае борогидрида натрия для NaBH_3CN не удалось запустить реакцию восстановительного аминирования между кафорой и 4-метоксианилином (Схема 107).

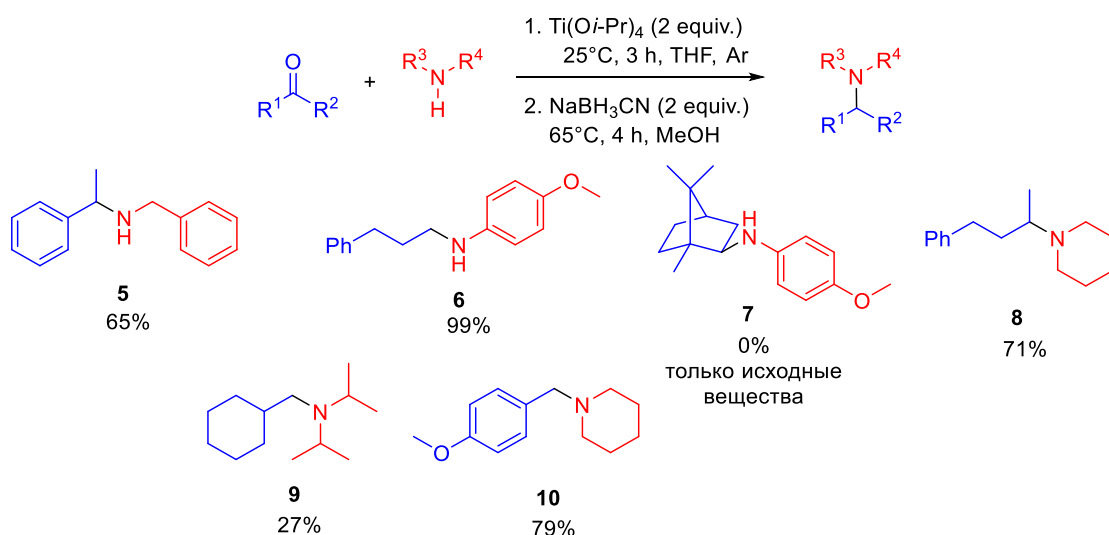


Схема 107. Выходы продуктов восстановительного аминирования после оптимизации процесса с использованием NaBH_3CN

Роль соединений титана (IV) в увеличении эффективности восстановительного аминирования в присутствии NaBH_4 и NaBH_3CN заключается в том, что $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ и TiCl_4 являются кислотами Льюиса и увеличивают электрофильность углеродного центра карбонильных соединений, тем самым ускоряя реакцию карбонильных соединений с аминами (Схема 108).

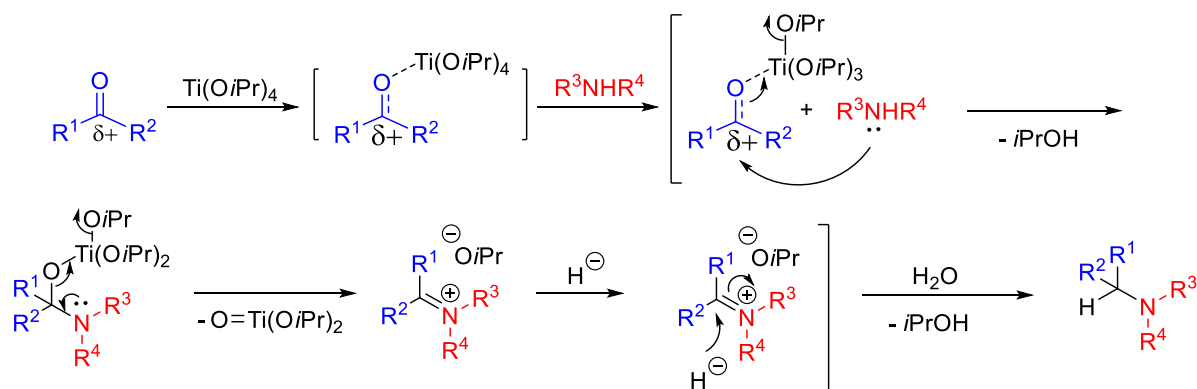


Схема 108. Восстановительное аминирования в присутствии $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$

Однако, в случае взаимодействия карбонильных соединений со вторичными аминами, то есть когда затруднено образование имина, более существенный вклад в увеличение выходов целевых продуктов начинает вносить восстановительный агент.

Например, более существенное повышение эффективности реакции бензилацетона с пиперидином в присутствии соединений Ti(IV) при использовании NaBH₃CN (от 6% до 71%) по сравнению с NaBH₄ (от 0% до 8%) в большей степени связано с тем, что борогидрид натрия восстанавливает кетоны до спиртов значительно быстрее, чем цианоборогидрид натрия. В то же время незначительное увеличение эффективности реакции циклогексанкарбальдегида с диизопропиламином наблюдалось в присутствии соединений Ti(IV) как для NaBH₄, так и для NaBH₃CN, поскольку, как было показано, оба восстановительных агента способны восстанавливать циклогексанкарбальдегид до циклогексилметанола.

Повышение эффективности процесса восстановительного аминирования в присутствии NaBH(OAc)₃ было достигнуто с помощью увеличения времени реакции, а также с помощью масштабирования. Проведение реакции между бензилацетоном и пиперидином в течение 48 часов вместо 18 часов позволило увеличить выход продукта восстановительного аминирования от 13% до 54% (Схема 109). Увеличение загрузок исходных реагентов и уменьшение времени реакции от 18 до 8 ч способствовало увеличению выхода целевого амина (**9**) от 29% до 60-71%, предположительно за счет сокращения времени контакта потока аргона, с поверхностью реакционной смеси. Доля исходных реагентов, которую, предположительно, уносил поток инертного газа в виде паров, вносила гораздо больший вклад при низких нагрузках карбонильного соединения и амина, чем при высоких. Единственным амином, который не удалось получить даже после оптимизации условий восстановительного аминирования с использованием NaBH(OAc)₃ является продукт взаимодействия камфоры с 4-метоксианилином.

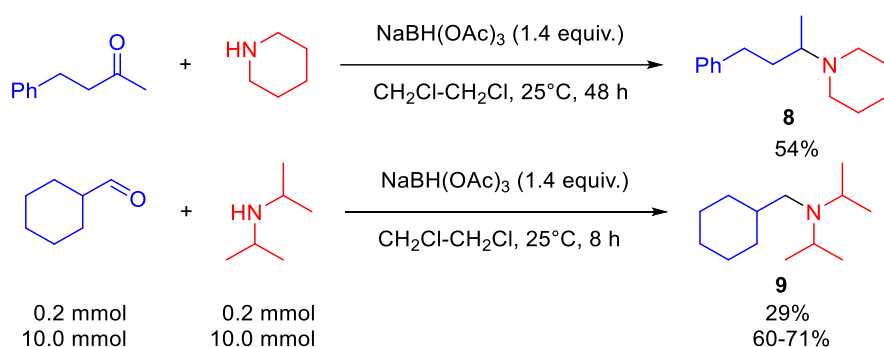


Схема 109. Выходы продуктов восстановительного аминирования после оптимизации процесса с использованием NaBH(OAc)₃

CO-Rh₂(OAc)₄ оказалась единственной восстановительной системой, при использовании которой после увеличения температуры (от 120°C до 160°C) и времени реакции (от 22 ч до 46 ч) удалось получить целевой продукт взаимодействия камфоры с 4-метоксианилином с хорошим выходом 69% (Схема 110). Примечательно, что в данном процессе образуется только экзо-изомер (доказано с помощью NOESY). Повысить

эффективность также удалось в случае взаимодействия циклогексанкарбальдегида с диизопропиламином (от 18% до 63%) путем увеличения температуры (от 120°C до 140°C), количества амина (от 1.2 экв. до 5.0 экв.), а также сокращения времени реакции (от 22 ч до 2 ч) (Схема 110). Предположительно, увеличение температуры от 120 до 140°C ускоряет целевой процесс, тогда как уменьшение времени реакции и концентрации циклогексанкарбальдегида снижает выход побочного продукта самоконденсации исходного альдегида. Единственным амином, который не удалось получить с выходом больше 60% с использованием $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$, является 4-метокси-N-(3-фенилпропил)анилин из-за протекания побочного процесса самоконденсации гидрокоричного альдегида.

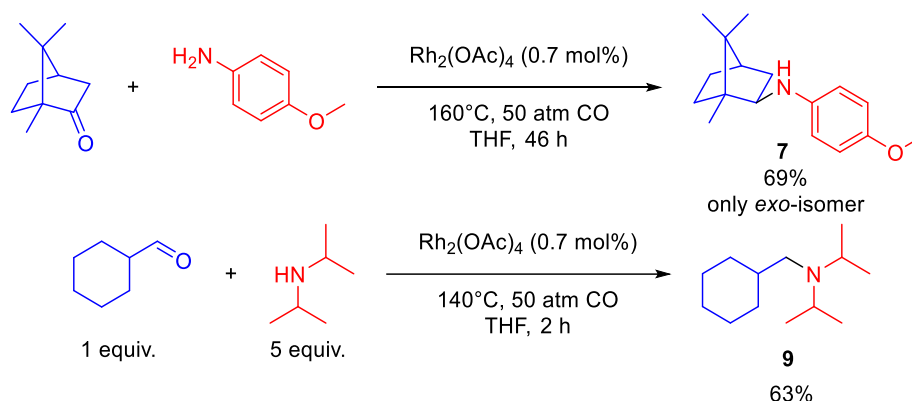


Схема 110. Выходы продуктов восстановительного аминирования после оптимизации процесса с использованием $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$

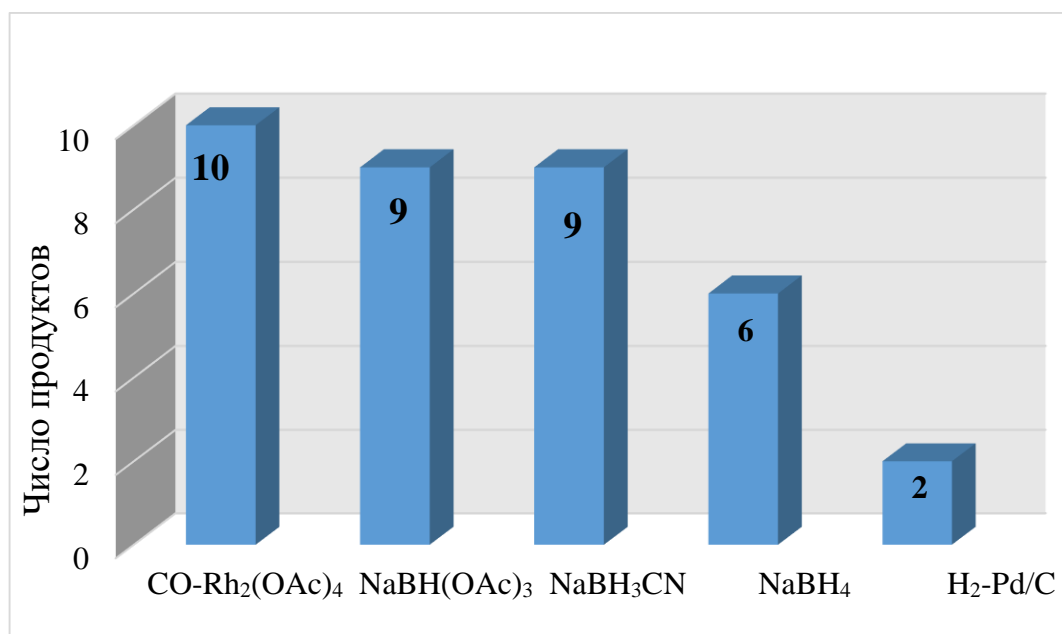


Рисунок 39. Число целевых аминов, полученных после оптимизации условий восстановительного аминирования для каждого восстановителя

Таблица 21. Выходы продуктов восстановительного аминирования, полученные в результате проведения целевого процесса с использованием оптимизированных условий для каждого восстановителя

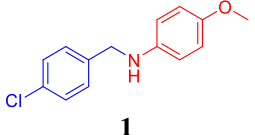
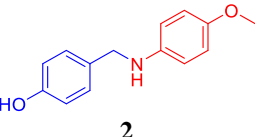
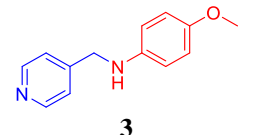
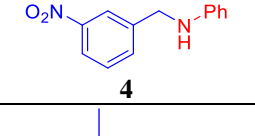
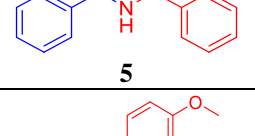
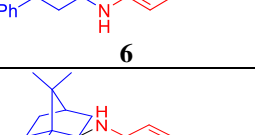
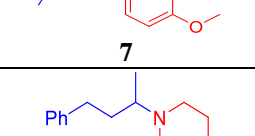
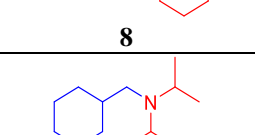
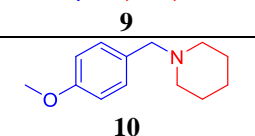
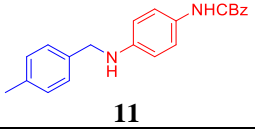

$R^1-C(=O)-R^2 + R^3-NH-R^4 \xrightarrow[\text{solvent}]{\text{reducing agent}} R^1-CH_2-NH-R^4$ ✓ выходы > 60% в Таблице 22					
Продукт	CO- Rh ₂ (OAc) ₄ ^{a,b,c}	NaBH ₄ + Ti(Oi-Pr) ₄ ^d or TiCl ₄ ^e	NaBH(OAc) ₃ +AcOH ^f or Ti(Oi-Pr) ₄ ^d	NaBH ₃ CN+ Ti(Oi-Pr) ₄ ^d	H ₂ - Pd/C ^g
 1	✓	✓	✓	✓	0% ^g
 2	✓	✓	✓	✓	48% ^g
 3	✓	✓	✓	✓	41% ^g
 4	✓	77% ^d	✓	✓	0% ^g
 5	✓	>99% ^d	69% ^f	65% ^d	0% ^g
 6	40% ^a	>99% ^d	✓	>99% ^d	✓
 7	69% ^b	0% ^d	0% ^f 0% ^d	0% ^d	0% ^g
 8	✓	8% ^e	54% ^h	71% ^d	40% ^g
 9	63% ^c	16% ^e	60-71% ⁱ	27% ^d	17% ^g
 10	✓	30% ^d	✓	79% ^d	✓
 11	✓	40%	✓	✓	4% ^g

Таблица 22. Оптимизированные условия реакции восстановительного аминирования для каждого восстановителя и определенных целевых аминов

a	2.0 мольн% Rh ₂ (OAc) ₄ , 2.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 50 атм СО, толуол, 160°C , 22 ч
b	0.7 мольн% Rh ₂ (OAc) ₄ , 1.2 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 50 атм СО, ТГФ, 160°C , 46 ч
c	0.7 мольн% Rh ₂ (OAc) ₄ , 5.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 50 атм СО, ТГФ, 140°C , 2 ч
d	NaBH₄ : 1.0 экв. амина, 1.2 экв. карбонильного соединения, 2.0 экв. Ti(OiPr)₄ перемешивали в течение 3-4 часов в Ar , 2.0 экв. NaBH ₄ , MeOH, 65°C , 4 ч NaBH(OAc)₃ : 1.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 2.0 экв. Ti(OiPr)₄ перемешивали в течение 3 часов в Ar , 1.4 экв. NaBH(OAc) ₃ , 1,2-дихлорэтан, 25°C, 18 ч NaBH₃CN : 1.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 2.0 экв. Ti(OiPr)₄ перемешивали в течение 4 часов в Ar , 2.0 экв. NaBH ₃ CN, 1.0 экв. AcOH , MeOH, 65°C , 4 ч
e	NaBH₄ : 1.0 экв. амина, 1.2 экв. карбонильного соединения, 0.5 экв. TiCl₄ перемешивали в течение 3-4 часов в Ar , 2.0 экв. NaBH ₄ , MeOH, 65°C , 4 ч
f	NaBH(OAc)₃ : 1.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 1.0 экв. AcOH , 1.4 экв. NaBH(OAc) ₃ , 1,2-дихлорэтан, 25°C, 22 ч
g	1.0 мольн% (10% Pd/C), 1.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения предварительно смешали и перемешивали в течение 12 ч , затем заполнили автоклав 3 атм H₂ , перемешивали при 25°C , 24 ч
h	NaBH(OAc)₃ : 1.0 экв. амина, 1.0 экв. карбонильного соединения, 1.4 экв. NaBH(OAc) ₃ , 1,2-дихлорэтан, 25°C, 48 ч
i	NaBH(OAc)₃ : 1.0 экв. (10 ммоль) амина, 1.0 экв. (10 ммоль) карбонильного соединения, 1.4 экв. (14 ммоль) NaBH(OAc) ₃ , 1,2-дихлорэтан, 25°C, 18 ч

Таким образом, в результате оптимизации для каталитической восстановительной системы СО-Rh₂(OAc)₄ удалось получить 10 из 11 субстратов, выбранных для тестирования с выходом больше 60% (Рисунок 39). Проведение восстановительного аминирования в присутствии NaBH₄ с использованием соединений Ti(IV) привело к увеличению выходов для трех целевых аминов. При введении Ti(OiPr)₄ в реакцию восстановительного аминирования с использованием NaBH₃CN число субстратов, полученных с выходом больше 60% выросло от 5 до 9. Увеличение времени реакции или загрузок исходных веществ стало ключевыми факторами, позволившими увеличить эффективность восстановительного аминирования в присутствии NaBH(OAc)₃ для двух субстратов из выбранного для тестирования списка. Для восстановительной системы H₂-Pd/C хотя и удалось повысить выходы четырех целевых аминов, но выход 60% достигнут не был (Таблица 21). Реакция восстановительного аминирования в присутствии NaBH(OAc)₃ и СО-Rh₂(OAc)₄ может быть проведена с использованием условий, наиболее часто встречающихся в литературе (Таблица 18), тогда как для NaBH₄ и NaBH₃CN требуется дополнительная оптимизация для отдельных субстратов.

И наконец, на последнем этапе для всех процессов с использованием каждого восстановительного агента был рассчитан параметр Эффективности реакционной массы (ЭРМ) который представляет собой отношение массы целевого продукта к суммарной массе всех использованных реагентов (k_1, k_2, k_3, k_4 – показывают молярное соотношение реагентов, A, B, C, D – показывают молярные массы исходных реагентов) (Рисунок 40).

$$\text{ЭРМ} = \frac{E}{A \cdot k_1 + B \cdot k_2 + D \cdot k_4} \quad (1) \quad \text{ЭРМ}^* = \frac{E}{A \cdot k_1 + B \cdot k_2 + C \cdot k_3 + D \cdot k_4} \quad (2)$$

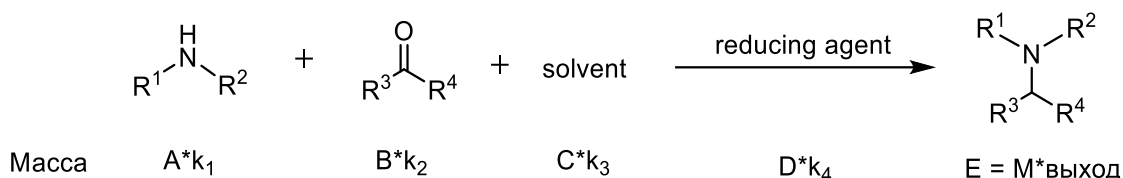

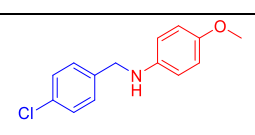
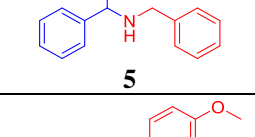
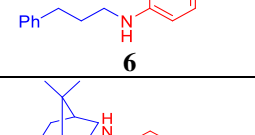


Рисунок 40. Схема расчета эффективности реакционной массы (ЭРМ и ЭРМ*)

Параметр ЭРМ был выбран поскольку, во-первых, он учитывает выход целевого продукта, следовательно, показывает общую эффективность процесса, во-вторых, отражает количество производимых в процессе отходов (чем меньше отходов образуется в реакции, тем выше значение ЭРМ). Значения параметра ЭРМ были рассчитаны для получения каждого амина (Рисунок 37) по реакции восстановительного аминирования с использованием каждого восстановительного агента (Таблица 23). Для расчета были выбраны те условия, в которых были получены наиболее высокие выходы целевых аминов. Для всех восстановительных систем было проведено усреднение значений ЭРМ, полученных для каждой отдельной реакции синтеза целевых аминов, чтобы упростить восприятие результатов и более наглядно показать связь между восстановительным агентом и параметром ЭРМ. Параметр Средней ЭРМ* учитывает вклад растворителя, являющегося одним из отходов, в знаменатель выражения (2). Значения Средней ЭРМ и Средней ЭРМ* для каталитического метода с использованием СО превышает этот показатель для всех рассмотренных восстановителей. В случае комплексных гидридов происходит генерация большого количества твердых отходов из восстановительных агентов, то есть увеличение знаменателя в выражениях (1) и (2), тогда как в случае водорода низкие значения ЭРМ и ЭРМ* связаны с низкой селективностью восстановительной системы $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ и, следовательно, уменьшением величины числителя в (1) и (2).

Таблица 23. Значения показателя Эффективности реакционной массы (ЭРМ) в реакции восстановительного аминирования для каждого восстановительного агента



Продукт	CO-Rh ₂ (OAc) ₄	NaBH ₄	NaBH(OAc) ₃	NaBH ₃ CN	H ₂ -Pd/C
 1	77%	63%	44%	51%	0%
 2	75%	64%	39%	44%	42% ^b
 3	67%	62%	34%	47%	34% ^b
 4	67%	21% ^a	34%	55%	0%
 5	72%	24% ^a	23%	15% ^a	0%
 6	19%	26% ^a	23%	25%	39%
 7	65%	0%	0%	0%	0%
 8	76%	0%	12% ^a	17% ^a	34%
 9	75%	9%	33%	29%	38%
 10	47%	0%	13% ^a	6% ^a	3% ^b
 11	61%	30%	31%	55%	0%
Средняя ЭРМ	64%	27%	25%	31%	17%
Средняя ЭРМ*	14.3%	0.55%	4.11%	0.99%	0.78%

a – методика с использованием Ti(OiPr)₄; b – 1 мольн% Pd/C, 5 атм H₂, 25°C; ЭРМ* - при расчете учитывался вклад растворителя

Подводя итог первой части работы, можно отметить, что восстановительная система $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ позволяет вводить в реакцию восстановительного аминирования наиболее широкий круг карбонильных соединений и аминов без дополнительной оптимизации (Таблица 18) за исключением линейных алифатических альдегидов, которые легко вступают в побочный процесс самоконденсации. Восстановительное аминирование камфоры 4-метоксианилином с высоким выходом (69%) и селективностью (только экзо-изомер) было проведено только в присутствии $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и NaBH_3CN приводят к высоким выходам в реакции ароматических альдегидов с первичными и вторичными аминами, тогда как для кетонов необходимо использовать дополнительные добавки соединений Ti(IV) (Ti(Oi-Pr)_4 и TiCl_4), или увеличивать время реакции для достижения хорошей эффективности. При взаимодействии алифатических альдегидов с первичными аминами в присутствии NaBH_3CN также возможно увеличить выходы целевых аминов добавлением Ti(Oi-Pr)_4 . Однако в случае реакции вторичных аминов с алифатическими альдегидами, с более высокой скоростью протекает побочный процесс восстановления алифатических альдегидов до спиртов в присутствии NaBH_3CN . Увеличение выхода в реакции между циклогексанкарбальдегидом и диизопропиламином в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ было достигнуто за счет увеличения загрузок исходных веществ и уменьшения времени реакции. Восстановительная система $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ обладает высокой активностью, но низкой селективностью по отношению к разным функциональным группам, склонным к восстановлению, поэтому было получено только два целевых амина с выходом больше 60%. Наиболее высокие параметры Средней ЭРМ и Средней ЭРМ* для восстановительного аминирования с участием $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ показывают, что для этой восстановительной системы наблюдается самая высокая эффективность и самое низкое количество отходов.

Недостатками газообразных восстановительных агентов является необходимость использования специального оборудования для работы под давлением и более высокая воспламеняемость по сравнению с комплексными гидридами. В то же время NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и NaBH_3CN , во-первых обладают высокой чувствительностью в влаге и кислороду воздуха, во-вторых, приводят к генерации большого количества не только твердых отходов (гидроксидов при обработке реакционных смесей водой), но и жидких, поскольку основным методом выделения является экстракция, требующая дополнительных количеств органических растворителей. И наконец, монооксид углерода и NaBH_3CN являются токсичными соединениями.

5.2. Восстановительное аминирование, катализируемое флуоренильными комплексами металлов 9 группы с использованием монооксида углерода в качестве восстановительного агента

Высокое значение параметра ЭРМ для процесса восстановительного аминирования в присутствии каталитической системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$, которое является одним из экологических показателей, заставило задуматься об улучшении других экологических параметров, например, о замене органического растворителя (ТГФ, толуола) на воду. Однако исследования, проведенные ранее в нашей лаборатории показали, что каталитическая активность Rh(II) в водной среде значительно ниже [240] по сравнению с Rh(III) [241] (Схема 111).

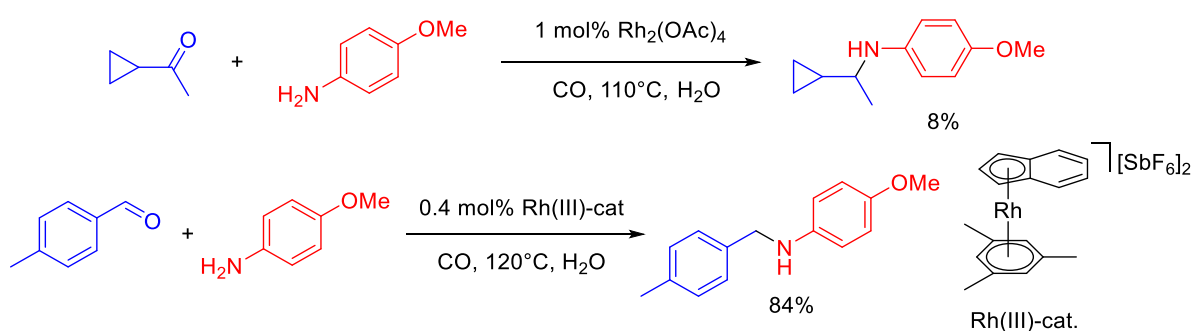


Схема 111. Восстановительное аминирование в воде, катализируемое соединениями Rh(II) и Rh(III)

Важную роль в каталитической активности комплексов металлов играют лиганды, часть из которых должны прочно связываться с металлоцентром и оказывать стабилизирующее влияние на каталитическую частицу, в то время как другие должны легко отщепляться, освобождая при этом координационные места для окислительного присоединения реагентов и запуска каталитического цикла. Известно, что полиароматические системы, такие как инденил за счет изменения типа координации металл-лиганд $\eta^5 \rightarrow \eta^3$ относительно легко освобождают вакансию на металлоцентре [242], [243]. Опираясь на результаты, ранее полученные в нашей научной группе о том, что комплекс родия с инденильным лигандом проявляет высокую каталитическую активность в реакции восстановительного аминирования [241], мы решили изучить каталитическую активность комплексов на основе других металлов 9 группы (кобальта и иридия). Выбор флуоренильного фрагмента в качестве лиганда обусловлен, во-первых, способностью этого лиганда к изменению типа координации в широком диапазоне $\eta^6 \rightarrow \eta^5 \rightarrow \eta^3 \rightarrow \eta^1$ (Схема 112), во-вторых, меньшей токсичностью флуорена по сравнению с другими полиароматическими соединениями [244].

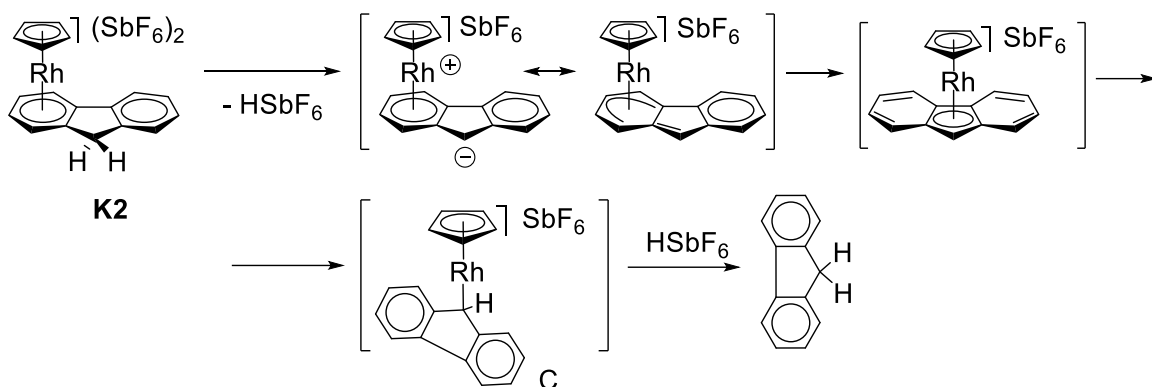


Схема 112. Изменение типа координации в флуоренил-родий-циклопентадиенильном комплексе

Структура флуоренильных комплексов металлов 9 группы, выбранных для исследования их каталитической активности приведена ниже (Рисунок 41).

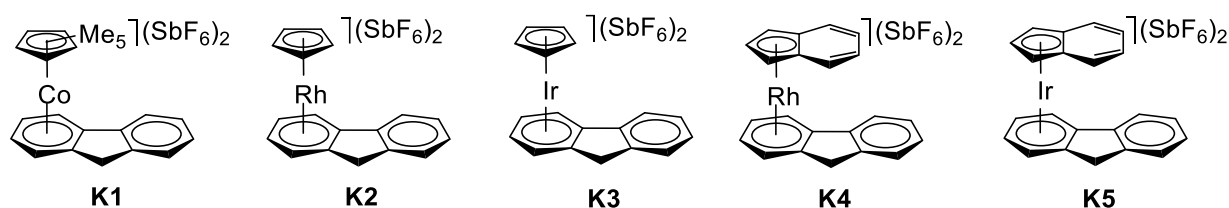


Рисунок 41. Структура флуоренильных комплексов кобальта, родия и иридия

Проверка каталитической активности флуоренильных комплексов металлов 9 группы на модельной реакции восстановительного аминирования 4-метилбензальдегида 4-метоксианилином (Схема 113) показала, что наиболее активным катализатором является флуоренил-иридий-циклопентадиенильный комплекс (**K3**), 4-метокси-N-(4-метилбензил)анилин был получен с выходом 88%. При переходе от иридиевого комплекса (**K3**) к родиевому (**K2**) выход целевого модельного амина снижался до 55%. Наиболее низкая эффективность модельной реакции восстановительного аминирования наблюдалась в случае катализатора на основе кобальта (**K1**) (12%) (Рисунок 42). Комплексы **K4** и **K5**, включающие инденильные лиганды вместо циклопентадиенильных показали более низкую каталитическую активность по сравнению с **K2** и **K3** соответственно. Более низкая активность инденильных комплексов по сравнению с циклопентадиенильными может быть связана со стерической загруженностью комплексов, включающих два объемных лиганда, а также с меньшей прочностью связывания инденильного лиганда по сравнению с циклопентадиенильным, а значит, вероятно, с менее эффективной стабилизацией каталитической частицы.

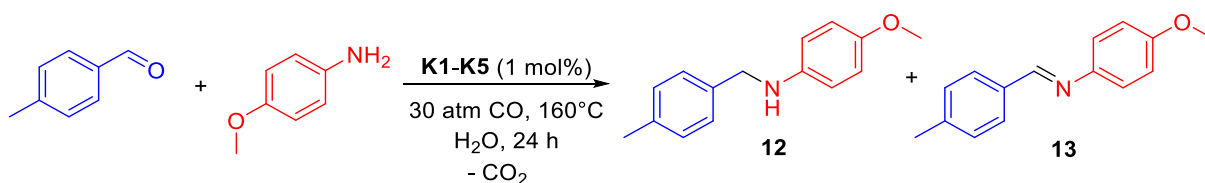


Схема 113. Реакция восстановительного аминирования, катализируемая флуоренильными комплексами кобальта, родия и иридия

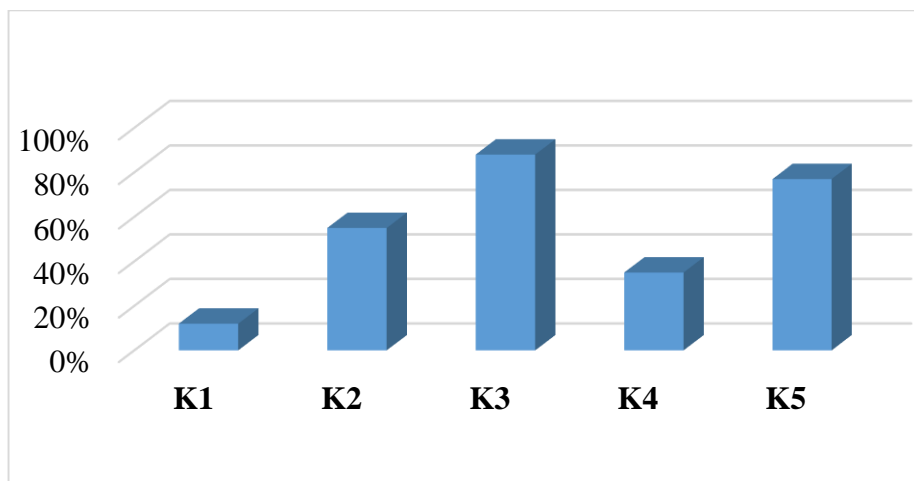


Рисунок 42. Выходы целевого амина **12** в реакции восстановительного аминирования в воде, катализируемой флуоренильными комплексами металлов 9 группы

Наиболее активный циклопентадиенил-иридий флуоренильный катализатор был выбран для изучения субстратной специфичности реакции восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода в качестве восстановительного агента. Ароматические альдегиды и алифатические кетоны вступают в реакцию с ароматическими аминами с высокой эффективностью при 160°C и 30 атм СО (средний выход 4-метокси-N-(4-метилбензил)анилина для пяти экспериментов (**12**) составил 91%, выход N-изопропил-4-метоксианилина (**14**) составил 82%). Алифатические альдегиды (циклогексанкарбальдегид) и ароматические кетоны (ацетофенон) вступают в целевой процесс с 4-метоксианилином в тех же условиях с умеренными выходами 63% (средний выход двух экспериментов) (**16**) и 59% (средний выход шести экспериментов) (**15**) соответственно. В случае восстановительного аминирования циклогексанкарбальдегида и ацетофенона 4-метоксианилином варьирование температуры, давления СО и времени реакции не привело к увеличению выходов продуктов реакции. При варьировании условий реакции бензилацетона с пиперидином было обнаружено, что уменьшение давления и увеличение времени реакции увеличивает эффективность процесса (от 62% до 92%). Для проверки этого результата была исследована воспроизводимость процесса. В ходе четырех параллельных, одинаковых экспериментов целевой амин, 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин (**8**), был получен с выходами от 63% до 88% (средний выход составил 74%) (Схема 114).

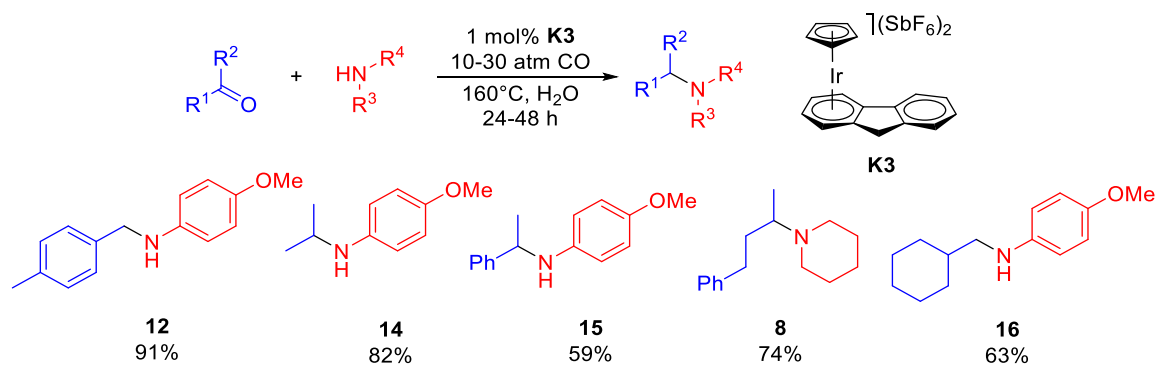


Схема 114. Субстратная специфичность реакции восстановительного аминирования, катализируемой флуоренильным комплексом иридия **K3**

Таким образом, в результате исследования каталитической активности флуоренильных комплексов металлов 9 группы в реакции восстановительного аминирования в воде с использованием СО в качестве восстановительного агента было показано, что активность комплексов увеличивается при переходе от кобальта к иридию (12% → 88%). Использование инденильного лиганда в качестве второго лиганда вместо циклопентаденильного приводит к снижению активности для комплексов родия от 55% до 35%, для иридия от 88% до 77%. Среди карбонильных соединений, протестированных в целевом процессе наиболее высокую активность при взаимодействии с ароматическим первичным амином (4-метоксианилином) проявляют ароматические альдегиды (91%) и алифатические кетоны (82%). Умеренная эффективность восстановительного аминирования наблюдалась при взаимодействии 4-метоксианилина с циклогексанкарбальдегидом (63%) и ацетофеноном (59%), а также пиперидина с бензилацетоном (74%). Для проверки воспроизводимости работы катализатора в большинстве случаев проводилось несколько параллельных одинаковых экспериментов и указаны усредненные выходы. Кроме того, флуоренил-иридий-циклопентаденильный катализатор оказался самым активным комплексом на основе иридия в реакции восстановительного аминирования с участием СО [237], [245]. При этом, недостатками разработанного подхода к реакции восстановительного аминирования в воде с участием СО являются необходимость использования специального оборудования для работы под давлением, а также коммерческая недоступность флуоренильных катализаторов.

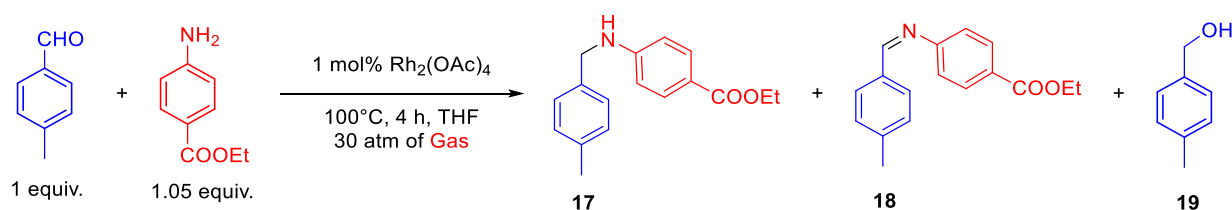
5.3. Восстановительное присоединение, катализируемое соединениями родия с использованием синтез-газа в качестве восстановительного агента

Монооксид углерода обладает высокой селективностью в восстановительных процессах, однако в большинстве случаев требует использования жестких условий (высокого давления, температуры и/или достаточно больших загрузок катализатора). В то же время, активность другого восстановительного агента, водорода, настолько велика, что

даже при низком давлении и температуре протекает большое количество побочных восстановительных процессов [246]. В данной части работы, было сделано предположение о том, что одновременное использование СО и водорода в составе синтез-газа может привести к синергетическому эффекту, который позволит проводить восстановительные процессы в более мягких условиях и/или при более низких нагрузках катализатора. Синтез-газ является крупнотоннажным продуктом, который получается в результате паровой конверсии метана. Эта реакция, в частности, является частью промышленного производства аммиака. Также синтез-газ используется в промышленном процессе гидроформилирования олефинов.

Первые эксперименты по сравнению эффективности различных газообразных восстановителей при проведении модельной реакции восстановительного аминирования между 4-метилбензальдегидом и этиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты показали, что применение синтез-газа (30 атм) всего за 4 часа при 100°C с использованием 1 моль% $Rh_2(OAc)_4$ позволяет достичь практически количественного выхода целевого продукта (**17**). Монооксид углерода показывает более низкую эффективность в процессе восстановительного аминирования в данных условиях (выход продукта **17** - 24%), при этом основным продуктом в реакционной смеси является основание Шиффа (**18**) (71%). При использовании водорода в целевом процессе не только преобладает основание Шиффа (**18**) (50%) в реакционной смеси, но протекает побочный процесс восстановления исходного альдегида до соответствующего спирта (**19**). (Таблица 24). Удивительно, что водород оказался не только менее селективным, но и менее активным по сравнению с синтез-газом.

Таблица 24. Выходы продуктов в модельной реакции восстановительного аминирования при использовании СО, H₂ и синтез-газа в качестве восстановителей

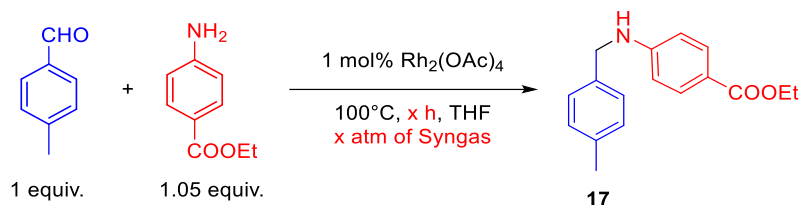


Газ	Выход 17 , %	Выход 18 , %	Выход 19 , %
СО	24	71	0
Синтез-газ	99	0	0
H ₂	7	50	12

Снижение давления от 30 до 10 атм не приводило к существенному снижению выхода целевого продукта (**17**). Однако проведение модельной реакции под давлением 5 атм синтез-газа позволило достичь только 60% выхода целевого амина. Увеличение времени реакции от 4 до 24 ч при низком давлении синтез-газа (3-5 атм) привело к увеличению

выхода этил-4-[(4-метилбензил)амино]бензоата (**17**) до 81-84%. Дальнейшее снижение давления синтез-газа до 1 атм привело к резкому падению эффективности модельной реакции до 7% несмотря на увеличение продолжительности процесса (Таблица 25).

Таблица 25. Влияние давления синтез-газа и времени реакции на выходы продуктов в модельной реакции восстановительного аминирования



Давление синтез газа, атм	Время, ч	Выход 17 , %
20	4	94
10	4	95
5	4	60
5	24	84
3	24	81
1	24	7

Таким образом, было показано, что синергетический эффект при одновременном использовании монооксида углерода и водорода действительно проявляется при проведении модельной реакции восстановительного аминирования между 4-метилбензальдегидом и этиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты. В случае применения синтез-газа наблюдается значительно более высокая селективность по сравнению с водородом и более высокая эффективность по сравнению с монооксидом углерода.

Для исследования субстратной специфичности процесса восстановительного аминирования были использованы мягкие условия (3 атм синтез-газа, 100°C , 1 мольн% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 24 часа), полученные в ходе оптимизации. Тестирование широкого круга карбонильных соединений и аминов показало универсальность и высокую эффективность разработанного метода. Электронные свойства заместителей в исходных первичных ароматических аминах практически не влияли на выходы целевых продуктов при взаимодействии с 4-метилбензальдегидом под давлением 3 атм синтез-газа. Однако, в случае взаимодействия бензиламина и N-метиланилина с 4-метилбензальдегидом высокие выходы целевых аминов (**23**, **24**) удалось получить только под давлением синтез-газа 10 атм. Гетероароматические альдегиды также способны вступать в целевую реакцию с 4-метоксианилином с высокой эффективностью (выход продукта **3** – 86%, выход продукта **25** – 89%) под действием 10 атм синтез-газа. Ароматические и алифатические кетоны, а также кетоэфиры реагируют с первичными и вторичными аминами при 100°C и 10 атм синтез-

газа с высокими выходами 76-99%, несмотря на их более низкую реакционную способность по сравнению с альдегидами. Важным аспектом разработанного подхода к восстановительному аминированию является толерантность синтез-газа по отношению к восстановлению ароматических атомов галогенов (расщеплению связей C–Hal), а также бензилокси группы (Схема 115).

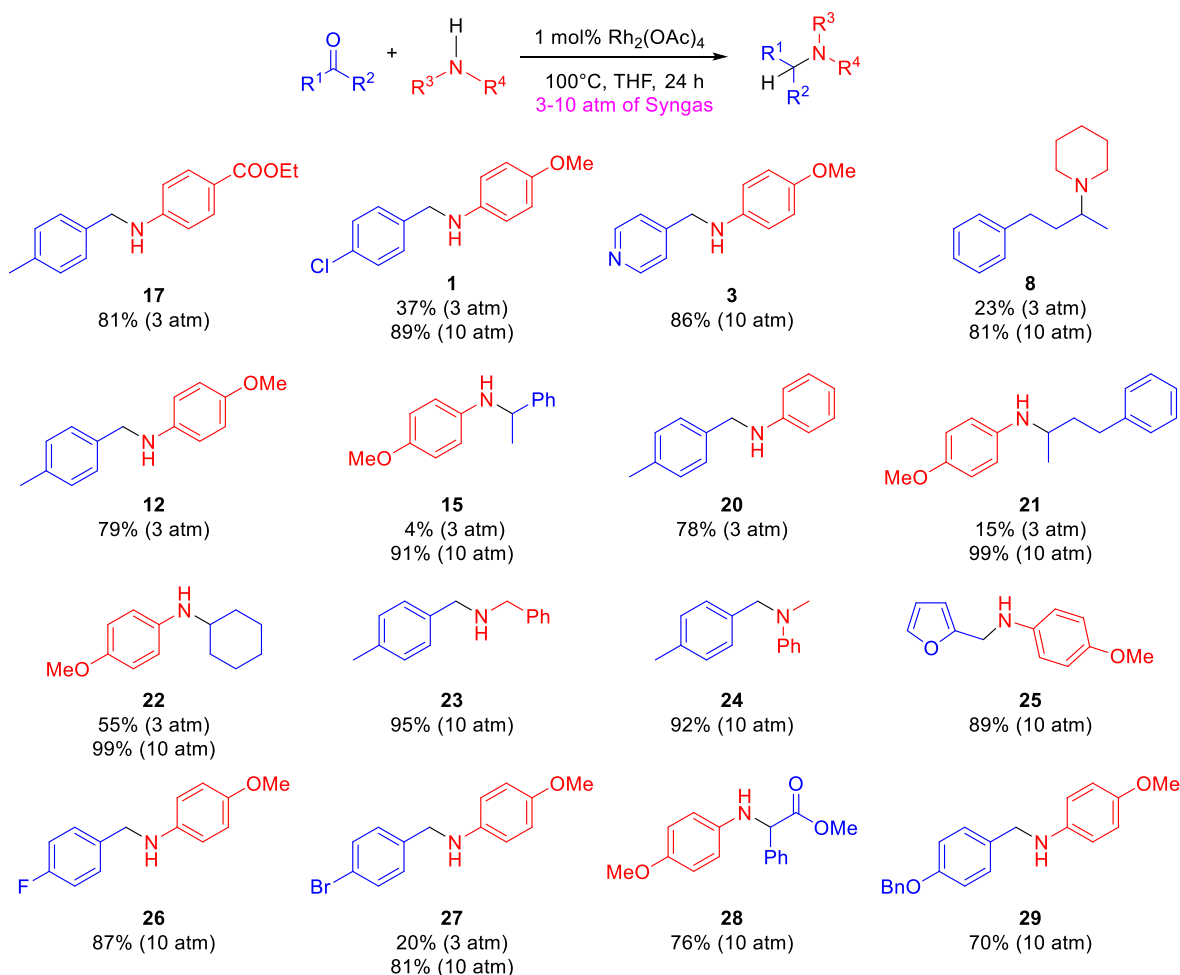
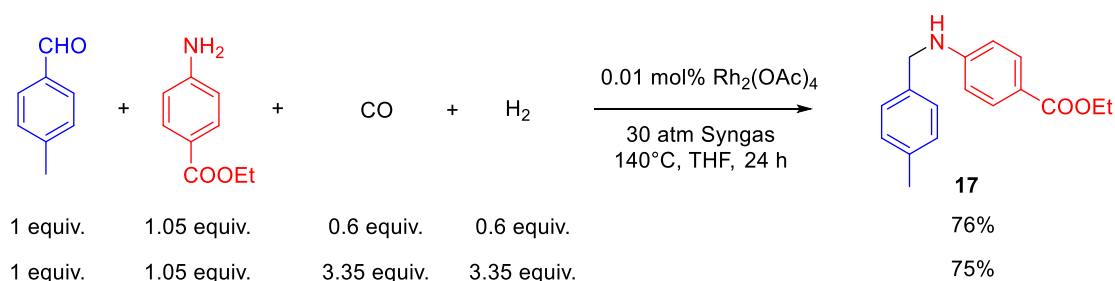


Схема 115. Субстратная специфичность процесса восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа в мягких условиях. Выходы продуктов были определены по 1H ЯМР

Первая часть данной работы подтвердила наличие синергетического эффекта монооксида углерода и водорода в составе синтез-газа, который позволил вводить в реакцию восстановительного аминирования в мягких условиях ($100^\circ C$, 10 атм синтез-газа) даже такие мало реакционноспособные субстраты, как ароматические кетоны и кетоэфиры. На этом этапе мы решили проверить вторую часть гипотезы о том, возможно ли снизить загрузку родиевого катализатора без потери эффективности модельной реакции между 4-метилбензальдегидом и этиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты. Снижение загрузки $Rh_2(OAc)_4$ до 0.1 мольн% при $100^\circ C$ и 30 атм синтез-газа за 4 часа привело к уменьшению выхода модельного амина (**17**) до 24%. Увеличение температуры до $140^\circ C$ привело к увеличению выхода амина **17** до 83% при той же загрузке $Rh_2(OAc)_4$. При снижении

загрузки $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ еще на порядок до 0.01 мольн% и увеличении времени реакции выход модельного амина **17** уменьшился несущественно (до 75%). Однако дальнейшее снижение загрузки катализатора осложнялось некоторыми проблемами. Во-первых, при взвешивании очень малых количеств катализатора может возникать большая погрешность. Во-вторых, малый свободный объем автоклава ($V_{\text{head space volume}}$) при больших загрузках реагентов и растворителя не позволяет ввести необходимое количество эквивалентов синтез-газа для полного прохождения реакции. Расчет свободного объема и количества эквивалентов синтез-газа показан на примере модельной реакции между 4-метилбензальдегидом и этиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты. Приведенные экспериментальные результаты также показывают, что для эффективного проведения реакции восстановительного аминирования можно использовать близкие к стехиометрическим количества синтез-газа (Схема 116) (Таблица 26).



$$V_{\text{head space volume}} = V_{\text{autoclave}} - V_{\text{glass vial}} - V_{4\text{-methylbenzaldehyde}} - V_{\text{THF}}$$

$$V_{\text{autoclave}} = 100 \text{ мл}, \quad V_{\text{glass vial}} = 30 \text{ мл}$$

$$n_{\text{Syngas}} = \frac{p(\text{Syngas}) \times V_{\text{head space volume}}}{R \times T}$$

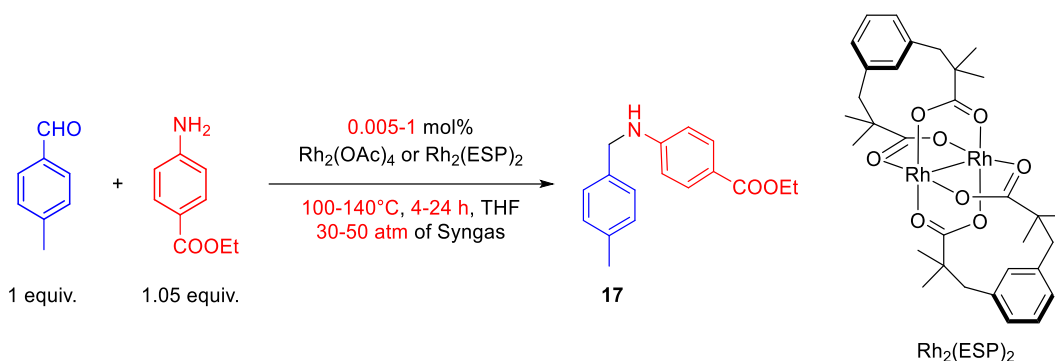
Схема 116. Восстановительное аминирования в присутствии стехиометрических количеств синтез-газа

Таблица 26. Восстановительное аминирования в присутствии стехиометрических количеств синтез-газа

		альдегид	амин	Синтез-газ	ТГФ
1.2 экв. синтез-газа (0.6 экв. CO + 0.6 экв. H ₂)	n, ммоль	52	54.6	61.9	
	V, мл	6.1		50.5	13.4
6.7 экв. синтез-газа (3.35 экв. CO + 3.35 экв. H ₂)	n, ммоль	12	12.6	80.3	
	V, мл	1.4		65.5	3.1

Эти проблемы были решены путем замены $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, мало растворимого в ТГФ, на $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, из которого была приготовлена аликвота, и катализатор добавлен в виде раствора с необходимой точностью, также при этом удалось увеличить свободный объем автоклава для введения необходимого количества эквивалентов синтез-газа. Применение $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ позволило снизить загрузку катализатора до 0.005 мольн% однако для достижения препаративного выхода целевого амина **17** (62%) давление синтез-газа пришлось увеличить до 50 атм (Таблица 27).

Таблица 27. Влияние загрузки родиевого катализатора на выходы продуктов в модельной реакции восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа



Кат-р	Загрузка катализатора, мольн%	Время реакции, ч	T, °C	Давление синтез газа, атм	n(синтез-газа)/n(альд.)	Выход 17, %
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1	4	100	30	8.1	99
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.5	4	100	30	8.4	86
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.1	4	100	30	8.1	24
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.1	4	140	30	7.7	83
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.01	24	140	30	80.3	75
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.005	24	140	50	21.2	33
$\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$	0.005	24	140	50	21.2	62

Исследование субстратной специфичности восстановительного аминирования при низких загрузках $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ показало, что наименьшая загрузка (0.0025 мольн% = 25 ppm) данного катализатора может быть использована в реакции восстановительного аминирования бензилацетона с пиперидином (73%, TON 29200). При взаимодействии ряда других алифатических кетонов была использована загрузка $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ 50 ppm, целевые амины **30**, **31**, **32** были получены с выходами 67-90% (TON 13400-29200) при 140°C и 30 атм синтез-газа. Однако для достижения препаративных выходов (68-75%) (TON 1700-7500) в реакциях бензилацетона с N-(2-пиримидил)пиперазином и 4-метоксианилином потребовалось использование более высоких загрузок $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.01-0.04 мольн%) при той же температуре. На примере достаточно мало реакционноспособного ароматического кетона 3-метоксиацетофенона была показана возможность проведения целевого процесса со вторичным амином (пиперидином) с выходом 80% в присутствии 0.1 мольн% (TON 800) $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ при 160°C.

Ряд ароматических альдегидов (**17**, **24**, **33**) вступал в реакцию восстановительного аминирования при 0.01 мольн% загрузке $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, при этом выход целевых аминов в реакции восстановительного аминирования с участием ароматических первичных аминов с акцепторными заместителями (**17**) составлял (92%) (TON 9200), тогда как для аминов с донорными группами - (**24**, **33**, **35**) (74-79%) (TON 4250-8100). Положение и электронные свойства заместителей в ароматическом кольце альдегидов также влияло на выход целевых

аминов. В ряду 4-метокси-, 3-метокси-, 2-метоксибензальдегидов проявлялось совместное влияние электронных и стерических факторов. 4-метоксибензальдегид и 2-метоксибензальдегид реагировали с 3-метоксианилином при загрузке $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ 0.02 мольн% и 0.05 мольн% с выходами 85% (TON 4250) и 87% (TON 1740) соответственно, в то время как 3-метоксибензальдегид эффективно взаимодействовал с 3-метоксианилином при более низкой загрузке 0.01 мольн% $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ с выходом 74% (TON 7400). Реакции ароматических альдегидов, содержащих группы, склонные к восстановлению (Hal, CN, OВn) с первичными и вторичными аминами проводили с использованием более высоких загрузок катализатора (0.05 мольн% $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$) при 160°C, при этом целевые амины (**1**, **26**, **27**, **37**, **40**) были получены с выходами 54-94% (TON 580-1900) (Схема 117).

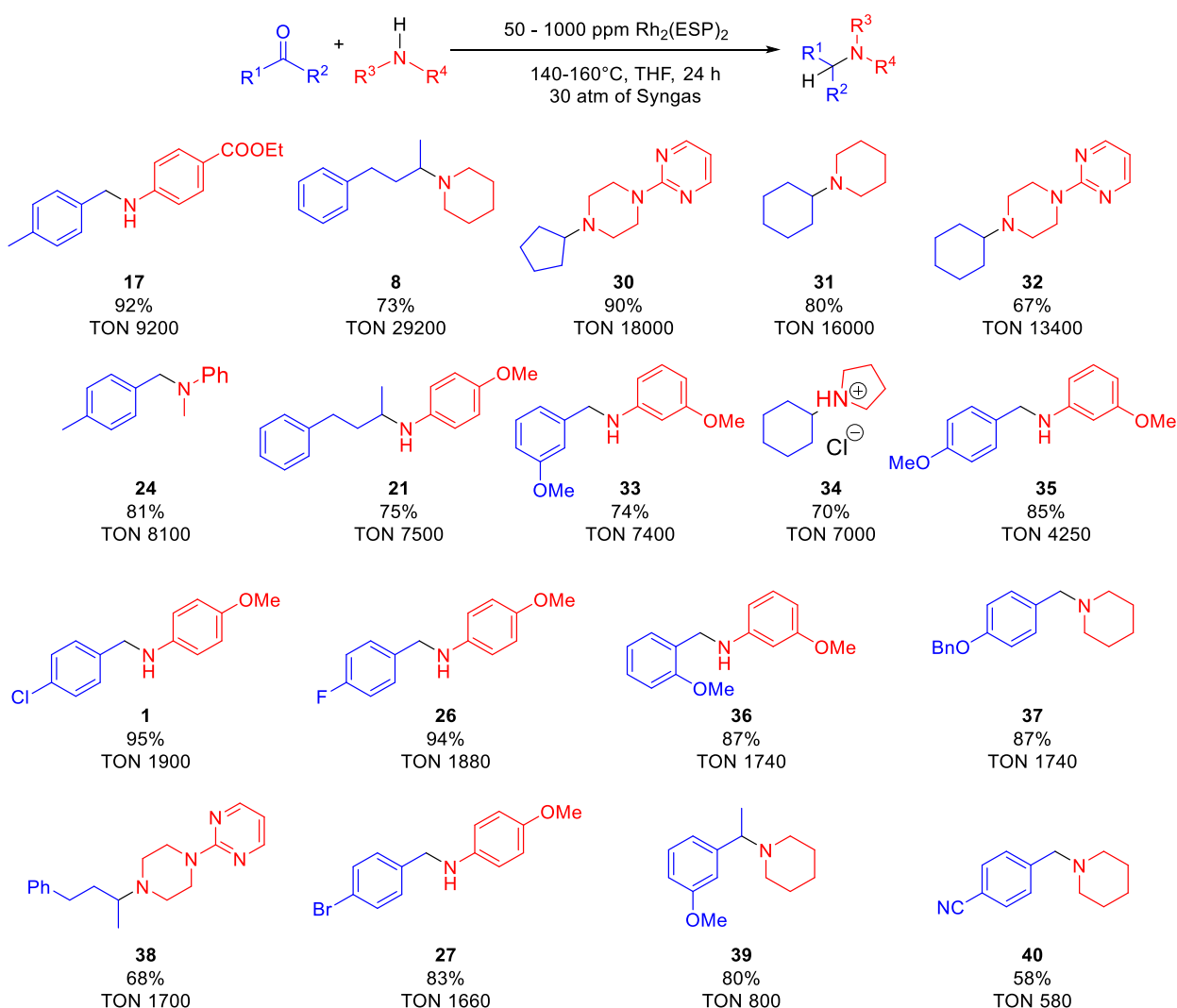


Схема 117. Восстановительное аминирование в присутствии низких загрузок катализатора $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ с использованием синтез газа в качестве восстановителя

Исследование масштабирования загрузок исходных реагентов является одним из важных аспектов разработки нового метода. Успешное масштабирование реакции восстановительного аминирования с использованием синтез-газа было проведено на

примере взаимодействия циклогексанона с пирролидином, загрузки исходных реагентов увеличили в 16 раз. Целевой амин выделяли в виде гидрохлорида с выходом 63% (TON 7000) (Схема 118).

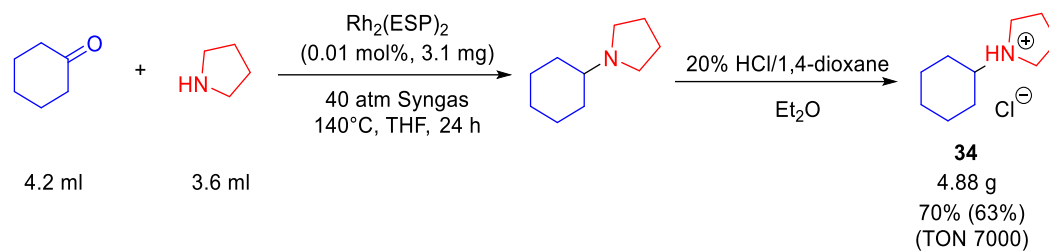


Схема 118. Масштабирование разработанного процесса на примере взаимодействия циклогексанона с пирролидином

Таким образом, синтез-газ в качестве восстановительного агента обладает преимуществами по сравнению с отдельно взятыми монооксидом углерода и водородом. Синтез-газ превосходит монооксид углерода по активности, и водород по селективности, в результате чего с одной стороны, процесс восстановительного аминирования можно эффективно проводить при достаточно мягких условиях (3-10 атм синтез-газа, 100°C), с другой стороны можно значительно снизить загрузки родиевого катализатора вплоть до миллионных долей. Универсальность разработанного процесса была показана путем исследования субстратной специфичности с использованием каждого набора условий. Также было проведено масштабирование реакции восстановительного аминирования циклогексанона с пирролидином в диапазоне от 2.5 до 40 ммоль.

Кроме исследования субстратной специфичности была изучена толерантность склонных к восстановлению функциональных групп в реакции восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа и водорода. Проведенные эксперименты показали, что синтез-газ, в отличие от водорода, не приводит к побочным процессам восстановления функциональных групп, а также расщеплению связей C–Hal. Как видно из данных, в реакции восстановительного аминирования 4-цианобензальдегида с пиперидином под действием водорода происходит снижение выхода целевого амина (**40**) за счет восстановления исходного альдегида до спирта (**41**) (28%). При взаимодействии 4-хлор- и 4-бромбензальдегидов с 4-метоксианилином в присутствии водорода происходит расщепление связи C–Hal с образованием побочного продукта (**42**) (Схема 119).

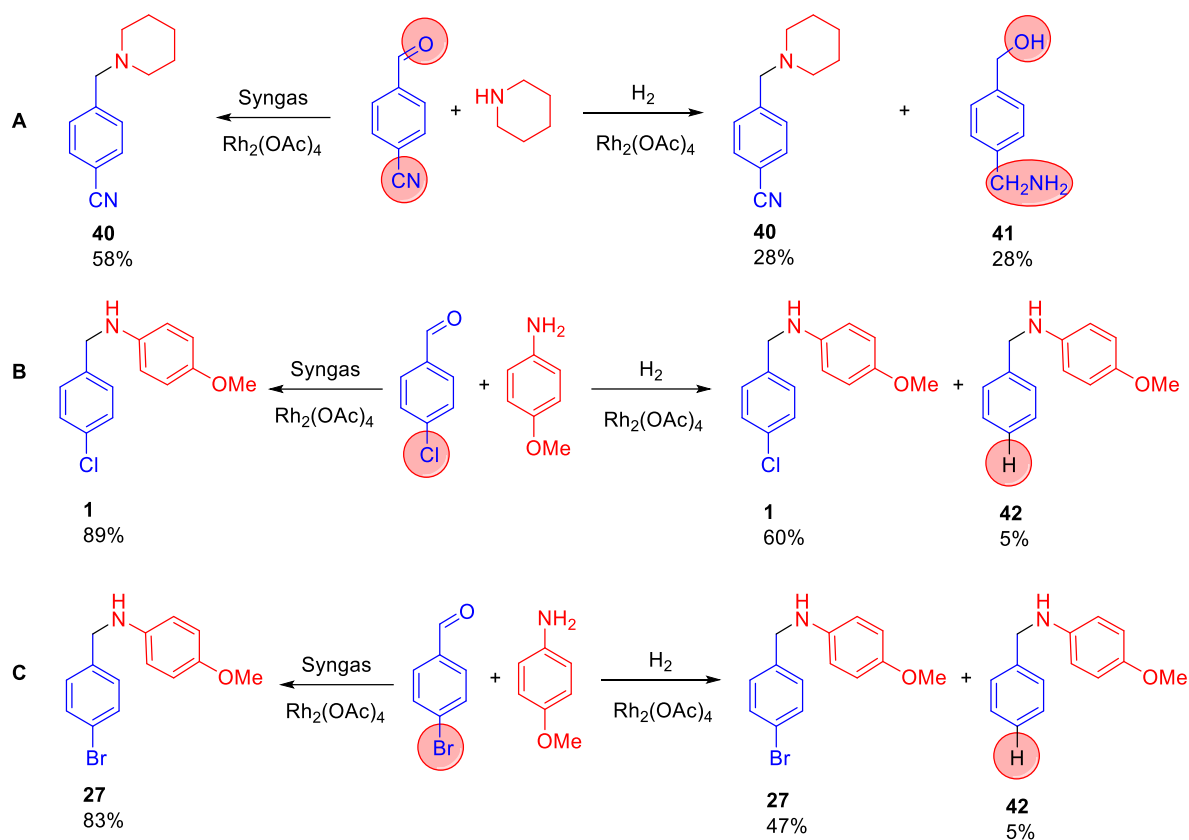


Схема 119. Выходы целевых и побочных продуктов в реакции восстановительного аминирования в присутствии синтез-газа и водорода

Синтез-газ показал более высокую эффективность и селективность по сравнению с водородом не только в реакции восстановительного аминирования, но и в случае восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования (Схема 120). Данный процесс включает стадии восстановительного присоединения СН-кислот к карбонильным соединениям с последующим гидролизом сложноэфирной группы и декарбоксилированием.

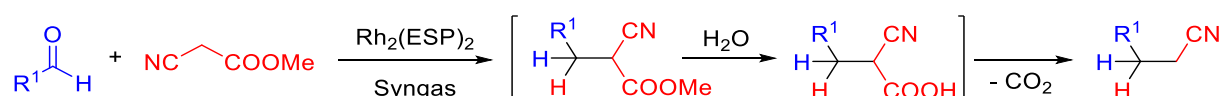
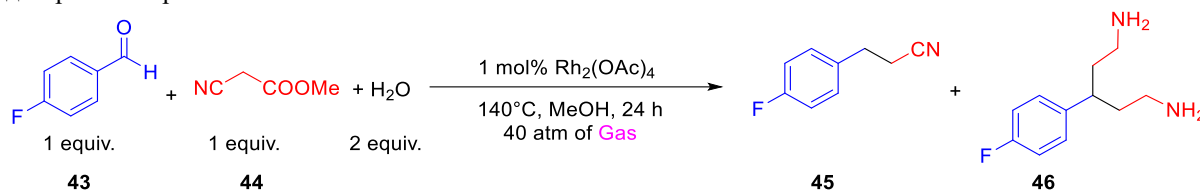


Схема 120. Процесс восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования в присутствии синтез-газа

Параллельные эксперименты на модельной реакции 4-фторбензальдегида с метилцианоацетатом в присутствии 1 мольн% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ и 40 атм газообразных восстановительных агентов показали, что в присутствии синтез-газа целевой продукт (**45**) образуется с выходами 65-71%, тогда как в случае с водородом целевой 3-(4-фторфенил)пропанитрил (**45**) не образуется совсем (Таблица 28).

Таблица 28. Сравнение синтез-газа и водорода в реакции восстановительного C–C сочетания-декарбосилирования

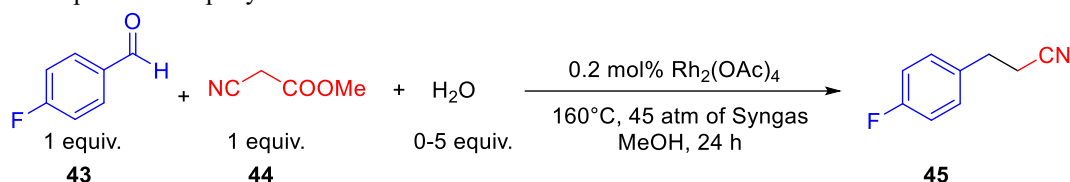


Газ	Выход 45 , %**
Синтез газ	65-71
H ₂ *	0

* - образуется сложная смесь различных продуктов, однако согласно ГХ-МС в этой реакционной смеси нет целевого продукта **45**, но в качестве основного продукта в реакционной смеси был обнаружен 3(4-фторфенил)пентан-1,5-диамин (**46**);

В процессе оптимизации варьировались такие параметры как количество эквивалентов воды, загрузка катализатора, и давление синтез-газа. Варьирование количества воды в реакционной смеси, показало, что при использовании двух эквивалентов H₂O наблюдается наиболее высокий выход целевого продукта **45** (Таблица 29).

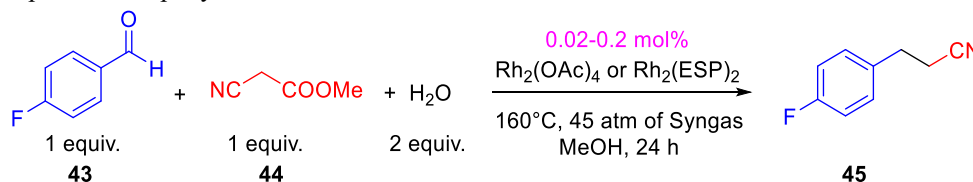
Таблица 29. Влияние количества воды на эффективность реакции восстановительного C–C сочетания-декарбосилирования в присутствии синтез-газа



H ₂ O, экв	Выход 45 , %
0	65
2	79
5	78

Загрузку Rh₂(OAc)₄ удалось снизить до 0.02 мольн% без потери эффективности целевого процесса. Замена Rh₂(OAc)₄ на Rh₂(ESP)₂ и дальнейшие эксперименты по снижению загрузки катализатора были проведены по причинам, описанным выше для реакции восстановительного аминирования. Снижение загрузки Rh₂(ESP)₂ до 0.01 мольн% привело к резкому уменьшению выхода продукта **45** от 85 до 35% (Таблица 30).

Таблица 30. Влияние загрузка родиевого катализатора на эффективность восстановительного C–C сочетания-декарбосилирования в присутствии синтез-газа

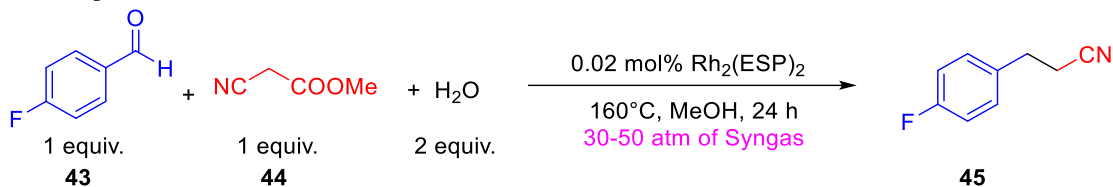


Кат-р	Загрузка Rh-кат-ра, мольн%	Выход 45 , %
Rh ₂ (OAc) ₄	0.2	79
Rh ₂ (OAc) ₄	0.1	80
Rh ₂ (OAc) ₄	0.05	77
Rh ₂ (OAc) ₄	0.02	82
Rh ₂ (ESP) ₂	0.02	85

$\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$	0.01	35
-----------------------------	------	----

Эксперименты по снижению давления синтез-газа показали, что при переходе от 50 к 30 атм выход целевого продукта **45** уменьшался от 85% до 43%. Соответственно, 50 атм является оптимальным давлением синтез-газа для процесса восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования (Таблица 31).

Таблица 31. Влияние давления синтез-газа на эффективность восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования



Давление синтез-газа, атм	Выход 45 , %
50	85
45	79
30	43

Таким образом, оптимизация условий модельной реакции восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования между 4-фторбензальдегидом и метилцианоацетатом показала, что наиболее высокого выхода целевого продукта **45** (85%) можно достичь при 0.02 мольн% $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$, 2 экв. H_2O и 50 атм синтез-газа.

Исследование субстратной специфичности было проведено с использованием полученных оптимальных условий. В целевую реакцию с метилцианоацетатом вступают ароматические альдегиды с донорными и акцепторными заместителями и алифатические альдегиды. Склонные к восстановлению функциональные группы, O^n , Ac , CN , а также ароматический атом брома, сохраняются в процессе восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования в присутствии синтез-газа (Схема 121).

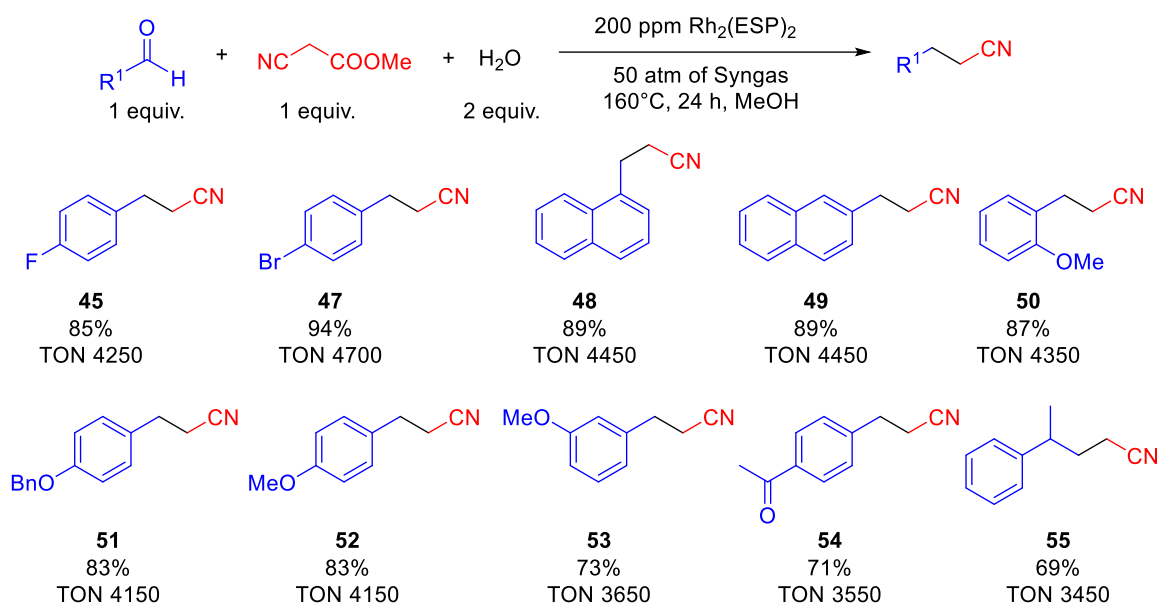


Схема 121. Субстратная специфичность восстановительного С–С сочетания-декарбоксилирования в присутствии синтез-газа

Таким образом, на примере двух процессов, восстановительного аминирования и С–С сочетания-декарбоксилирования было показано, что синтез-газ проявляет более высокую активность по сравнению с монооксидом углерода и более высокую селективность по сравнению с водородом. Применение синтез-газа позволяет достичь высоких выходов целевых аминов, с одной стороны, в более мягких условиях (3-10 атм, 100°C), с другой стороны, при более низких нагрузках родиевых катализаторов (0.0025-0.1%), при этом были достигнуты очень высокие значения TON вплоть до 29200. Кроме того, дополнительные эксперименты показали, что меньшее число побочных процессов протекает в присутствии синтез-газа по сравнению с водородом. Также было проведено успешное масштабирование реакции восстановительного аминирования. Благодаря использованию синтез-газа удалось снизить нагрузку родиевого катализатора от 0.2 до 0.02 мольн% в реакции восстановительного С–С сочетания-декарбоксилирования и достичь высоких значений TON вплоть до 4700. Несмотря на то, что нам удалось снизить долю легко воспламеняющегося газообразного водорода за счет его смешения с монооксидом углерода, синтез-газ все еще остается достаточно горючей смесью, требующей дополнительных мер предосторожности при работе. Кроме того, поскольку автоклавы не являются широко доступным оборудованием, данное требование ограничивает применение разработанных процессов.

5.4. Окислительно-восстановительная конденсация *o*-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях. Полный синтез алкалоидов семейства Вазицинона

Монооксид углерода обладает высоким восстановительным потенциалом в реакциях каталитического восстановительного аминирования, однако его использование в газообразном состоянии требует применения специального оборудования для работы под высоким давлением, автоклавов. Использование синтетических эквивалентов CO, таких как карбонильные комплексы металлов, является более удобным и привлекательным для лабораторной практики.

Опираясь на ранее полученные данные в нашей лаборатории, показывающие эффективность $\text{Fe}(\text{CO})_5$ в реакции восстановительного аминирования [247], а также принимая во внимание исследования потенциала монооксида углерода в реакциях с нитросоединениями [12] мы решили исследовать реакцию восстановительного аминирования 2-нитробензальдегидов в присутствии монооксида углерода. Выбор источника монооксида углерода был сделан в пользу $\text{Fe}(\text{CO})_5$, поскольку при использовании стехиометрических количеств этого реагента легко протекает процесс восстановления нитро группы, в то время как в каталитическом процессе восстановительного потенциала газообразного CO не хватает для восстановления NO_2 .

Взаимодействие 2-нитробензальдегида с пирролидином в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ показало наличие в реакционной смеси продукта классического восстановительного аминирования 2-нитробензальдегида, но с восстановленной нитро группой до NH_2 -фрагмента (**56**) и трициклического продукта со связью C–N между амино группой в 2-положении ароматического кольца и α - CH_2 -фрагмента пирролидина (**57**) (Схема 122). Такой набор продуктов в реакционной смеси позволяет предположить, что пентакарбонил железа играет важную роль не только в процессе восстановительного аминирования, но и в восстановлении ароматической нитро группы с образованием промежуточного продукта, способного к циклизации. Исследование влияния условий реакции на соотношение продуктов **56** и **57** показало, что ключевым фактором является температура процесса (Таблица 32). Проведение реакции при комнатной температуре позволяет получить в качестве основного продукта хиназолин (**57**), в то время как нагревание при 120°C приводит к анилиновому производному (**56**).

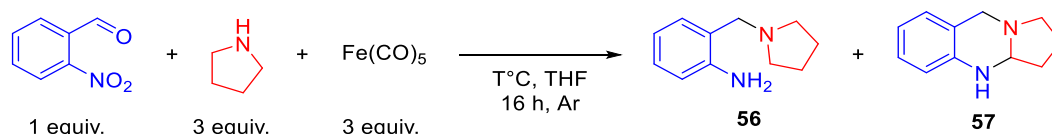


Схема 122. Тандемный процесс восстановительного аминирования и циклизации в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$

Таблица 32. Влияние температуры на соотношение продуктов **56** и **57**

	T, °C	Выход 56 , %	Выход 57 , %
1 ^a	4	17	75
2 ^b	25	25	69
3 ^c	40	27	67
4 ^c	60	39	60
5 ^c	90	59	22
6 ^c	120	81	0

^a соотношение 2-нитробензальдегид:пирролидин:Fe(CO)₅ = 1:3:2; ^b соотношение 2-нитробензальдегид:пирролидин:Fe(CO)₅ = 1:3:3, 3 мл ТГФ; нагревание в течение 3 часов при указанной температуре, затем перемешивание в течении 13 часов.

Хиназолин (**57**) и соединения подобной структуры представляют интерес, поскольку они являются промежуточными продуктами в синтезе природных соединений семейства Вазидинона: Луотонина А, Рутакарпина и Изаиндигатона [248],[249].

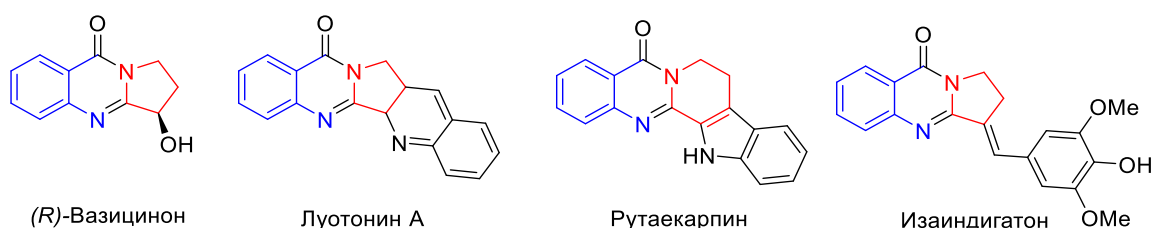


Рисунок 43. Структуры (R)-Вазидинона, Луотонина А, Рутакарпина и Изаиндигатона

Как видно (Рисунок 43), структура Рутакарпина включает шестичленный цикл вместо пятичленного. Поэтому на следующем этапе были синтезированы и выделены оба хиназолиновых продукта, содержащие как пятичленный (**57**), так и шестичленные циклы (**58**) (Схема 123).

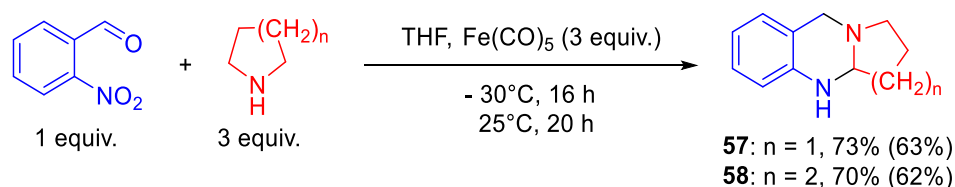


Схема 123. Синтез хиназолиновых продуктов **57** и **58** с использованием пентакарбонила железа

Умеренные выходы продуктов **57** и **58** объясняются высокой чувствительностью хиназолиновых соединений к восстановительным условиям. Даже такой мягкий и селективный восстановительный агент как NaBH(OAc)₃ при комнатной температуре способен восстанавливать хиназолиновый продукт (**57**) до анилинового производного (**56**). Кроме того, взаимодействие продукта **57** с 3-нитробензальдегидом в условиях реакции восстановительного аминирования с NaBH(OAc)₃ приводит к расщеплению C–N связи и образованию исключительно продукта **59** (Схема 124).

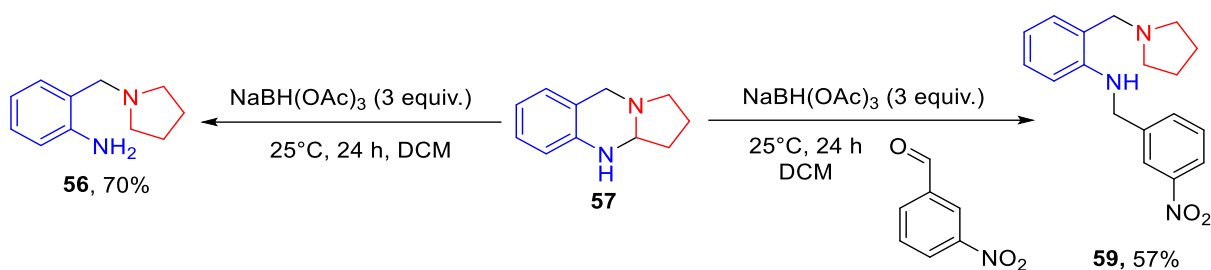


Схема 124. Неустойчивость хиназолинового производного (**57**) в восстановительных условиях

Для получения хиназолиновых алкалоидов семейства Вазицинона необходимо было провести окисление хиназолиновых продуктов (**57**) и (**58**). Одним из удобных методов окисления таких соединений, описанных в литературе, является процесс с использованием простого и доступного окислителя перманганата калия. KMnO_4 позволяет за короткое время 1-3 часа получить целевые продукты с достаточно высокой чистотой (>90%), которая позволяет использовать полученные на этой стадии вещества без дополнительной хроматографической очистки на следующих этапах, что является преимуществом при масштабировании.

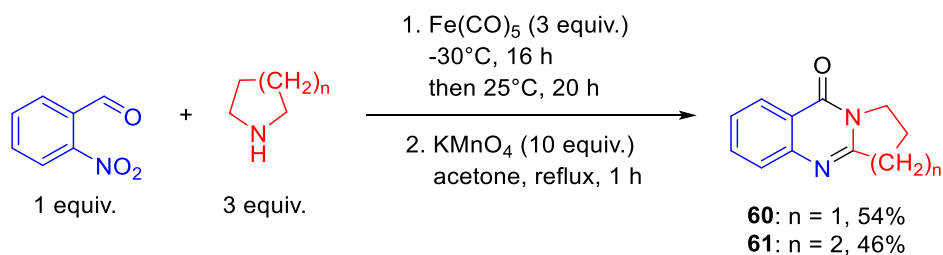


Схема 125. Получение хиназолиновых алкалоидов: Деоксивазицинона (**60**) и Макиназолинона (**61**) с использованием KMnO_4

Однако, принимая во внимание тот факт, что на первом этапе образования хиназолинового (**57**) и анилинового (**56**) производных даже при 25°C всегда образуется их смесь, мы решили исследовать возможность окисления перманганатом калия смеси соединений **56** и **57**. Результаты экспериментов показали, что KMnO_4 способен окислять в данных условиях только трициклический продукт **57**, что является одной из причин умеренных выходов хиназолиновых алкалоидов Деоксивазицинона (**60**) и Макиназолинона (**61**) (Схема 125). Применение другой системы $t\text{-BuOOH/KI}$ [250] для окисления смеси соединений **56** и **57** позволяет окислять оба продукта (Схема 126).

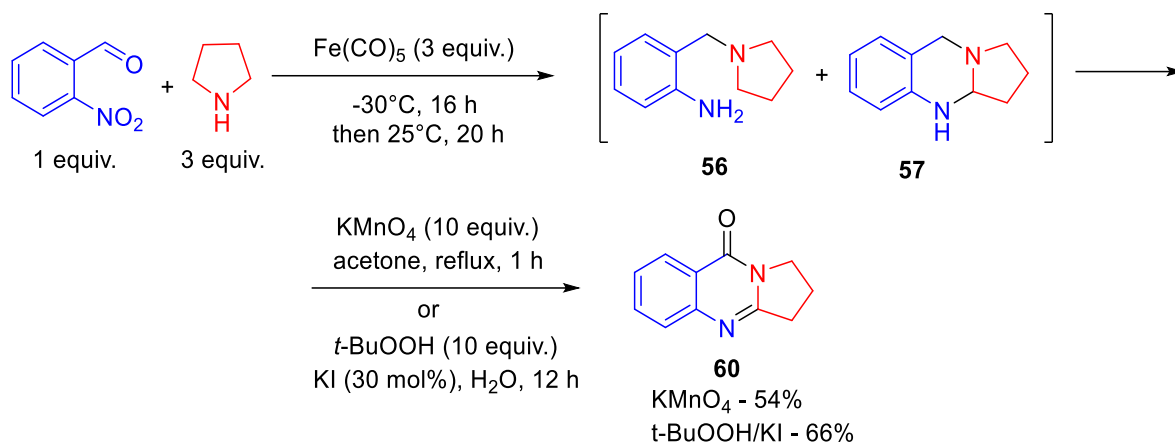


Схема 126. Окисление разными способами (KMnO₄ или *t*-BuOOH/KI) смеси продуктов **56** и **57**

На следующем этапе мы перешли к синтезу Вазидина и его изомеров. Хиральные 3-(*R*)-гидрокси-пирролидинол и гидрохлорид 3-(*S*)-гидрокси-пирролидинола были использованы на первой стадии взаимодействия с 2-нитробензальдегидом в присутствии Fe(CO)₅. Растворимость данных аминоспиртов в ТГФ оказалась крайне низкой, поэтому вместо этого растворителя использовали диметилформамид. В случае гидрохлорида 3-(*S*)-гидрокси-пирролидинола в реакционную смесь вводили основание (*t*-BuOK) для высвобождения свободного амина из соли. Предварительные эксперименты показали, что при взаимодействии хиральных гидрокси-пирролидинолов с 2-нитробензальдегидом в ДМФА не происходит образования трициклического продукта в реакционной смеси, при этом получается только производное анилина. Поскольку перманганат калия не способен окислять анилиновое производное до хиназолинона, эту стадию проводили с помощью *t*-BuOOH/KI [250] (Схема 127). При окислении в каждом случае образовывалось по два региоизомера Вазидина за счет неоднозначности процесса циклизации при окислении. Низкие выходы в данном процессе компенсируются низкой стоимостью исходных реагентов. Возможность избежать хроматографической очистки целевого (*R*)-Вазидина, который кристаллизуется в чистом виде из раствора 2% MeOH в дихлорметане при -30°C, также является одним из преимуществ разработанного метода.

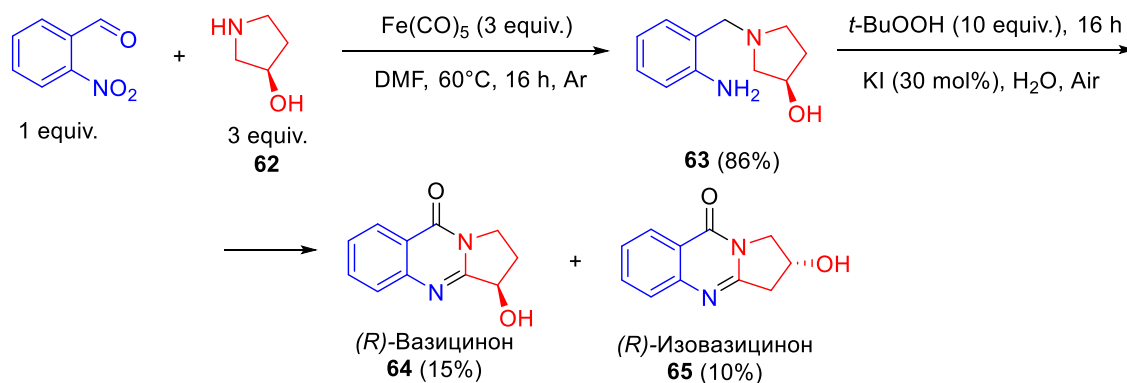


Схема 127. Синтез (*R*)-Вазидина и (*R*)-Изовазидина

Синтез Луотонина А (**66**) был проведен исходя из полученного (*R*)-Вазицинона и еще одной молекулы 2-нитробенzalдегида. Несмотря на то что выход Луотонина А на последней стадии составил 15% (2% - в пересчете на 2-нитробенzalдегид), данный продукт был впервые синтезирован всего в три стадии с использованием $\text{Fe}(\text{CO})_5$ из простых, дешевых и коммерчески доступных реагентов (Схема 128).

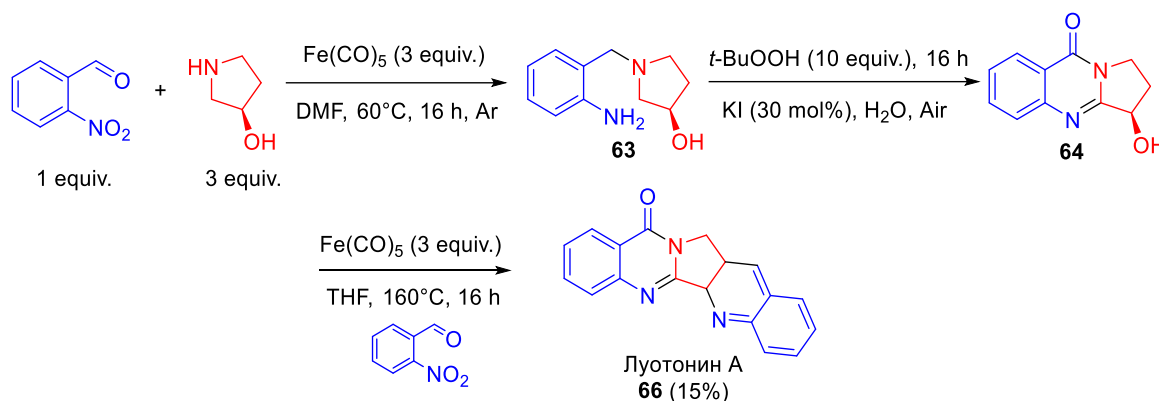


Схема 128. Синтез Луотонина А

Синтез Рутакарпина (**68**) включал получение Макиназолинона (**61**) по методике с использованием пентакарбонила железа с последующим окислением с помощью KMnO_4 . На следующем этапе проводили присоединение хлорида фенилдиазония, который получали отдельно по методике описанной в литературе [251]. И на последней стадии проводили циклизацию гидразона (**67**), полученного на предыдущем этапе с образованием целевого Рутакарпина (**68**) (Схема 129).

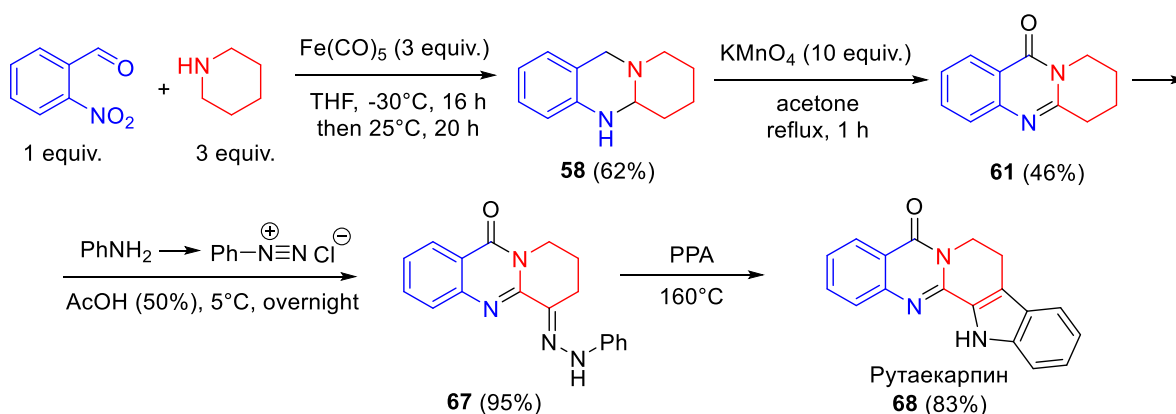


Схема 129. Синтез Рутакарпина

Для получения хиназолинонового алкалоида Изаиндигатона (**69**) проводили двухстадийный синтез. На первой стадии получали Деоксивазицинон (**60**) из 2-нитробенzalдегида и пирролидина в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ с последующим окислением полученной смеси соединений **56** и **57** перманганатом калия. На второй стадии присоединяли 4-гидрокси-3,5-диметоксибенzalдегид к Деоксивазицинону. Целевой

продукт массой 9.5 г был получен с выходом 44% (в пересчете на 2-нитробензальдегид), при этом ни на одном этапе не использовалась хроматографическая очистка (Схема 130).

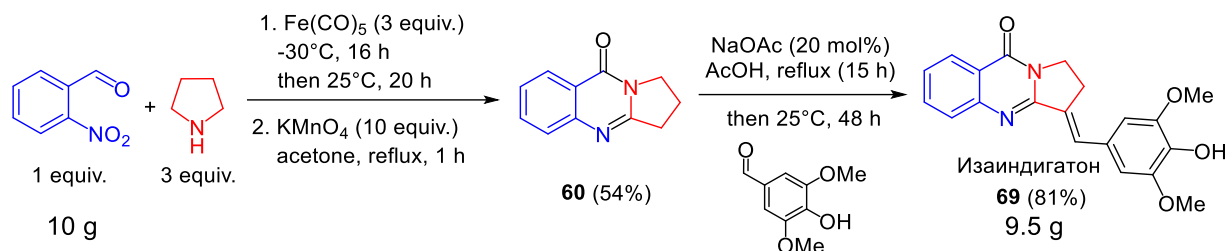
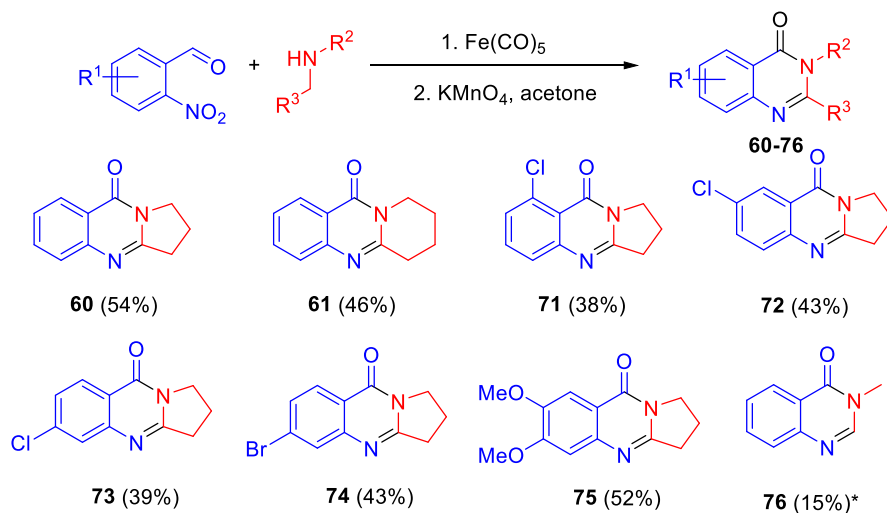


Схема 130. Синтез Изаиндигатона

После успешного синтеза природных хиназолиновых алкалоидов: Вазицинона, Луотонина А, Рутакарпина и Изаиндигатона была изучена субстратная специфичность процесса и синтезировано два ряда соединений: 1) производных анилина со структурой типа соединения **56** и 2) хиназолиновых алкалоидов со структурой типа **60**. Для синтеза ряда производных анилина в качестве исходных соединений использовали вторичные амины и аминокислоты, а также различные производные 2-нитробензальдегида с разными заместителями в ароматическом кольце (Схема 132). Получение хиназолиновых алкалоидов проводили с использованием того же ряда 2-нитробензальдегидов и вторичных аминов (Схема 131). Электронные и стерические свойства практически не влияли на эффективность обоих направлений процесса. Однако циклизация вторичных ациклических аминов протекала с меньшими выходами по сравнению с циклическими.



* продукт **76** получали из производного анилина **86**, поэтому для окисления использовали *t*-BuOOH/KI

Схема 131. Синтез трициклических хиназолиновых производных из 2-нитробензальдегидов и аминов в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ с последующим окислением

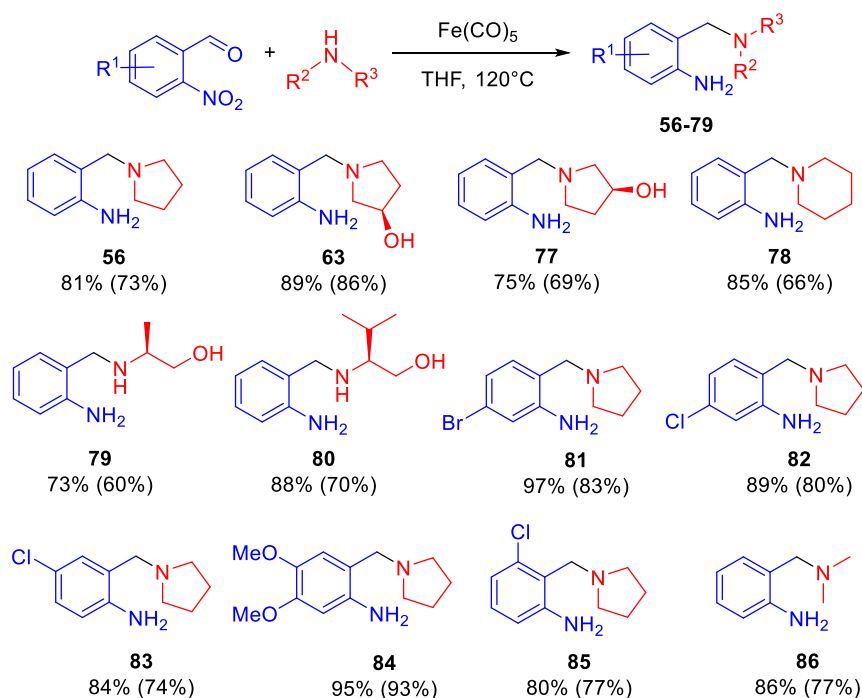


Схема 132. Синтез анилиновых производных из 2-нитробензальдегидов и аминов или аминспиртов в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$

Изучение предположительного механизма протекания экспериментально обнаруженного процесса является важным этапом исследования. Из литературы известно, что взаимодействие карбонильных комплексов металлов с нитро группой приводит к образованию комплексов нитренового типа [12]. Такие комплексы являются важными интермедиатами в реакциях C–N аминирования. В таких процессах происходит отрыв атома водорода (НАА – hydrogen atom abstraction) с образованием радикальной частицы, в которой внутримолекулярно может происходить рекомбинация радикалов или согласованное C–N внедрение [252].

Предположение о составе активной восстановительной частицы также было сделано на основании литературных данных. Опираясь на исследования научной группы Булкина (Bulkin) [253], [254], [255], которая изучала взаимодействие карбонила железа с аминами, было сделано предположение о том, что на первом этапе данного процесса происходит реакция между пентакарбонилем железа и пирролидином с образованием комплекса железа **A**, который затем взаимодействует со второй молекулой амина с образованием другого комплекса железа **B** и формамида пирролидина. Образование формамида действительно было подтверждено по ^1H ЯМР в ходе проведенных нами экспериментов. Комплекс карбонила железа с пирролидином предположительно является восстановительным агентом в данной реакции (Схема 133).

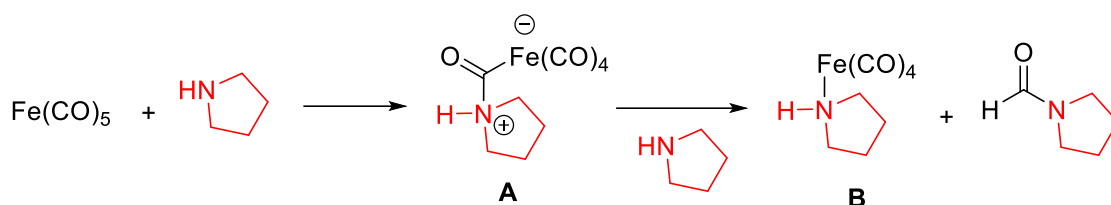


Схема 133. Образование предположительного восстановительного агента при взаимодействии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ с пирролидином

Под действием комплекса железа 2-нитробензальдегид взаимодействует с пирролидином (I) с образованием классического продукта восстановительного аминирования (49), который был зарегистрирован в реакционной смеси по ^1H ЯМР (Схема 134). Затем происходит восстановление нитро группы в соединении **87** с образованием нитренового интермедиата [12], который вступает во внутримолекулярный процесс C–N аминирования (II) с образованием трициклического продукта (57). Образование связи C–N возможно как путем рекомбинации радикалов [252], так и через ион-парный механизм [256] (Схема 135). Хиназолин **57**, легко можно окислить перманганатом калия до деоксивазицинона (**60**), но также это соединение способно окисляться под действием кислорода воздуха до Деоксивазицина (**88**), который при окислении KMnO_4 также приводит к образованию Деоксивазицинона (**60**). Проведение реакции при 120°C ускоряет процесс дальнейшего восстановления (III), и хиназолин **57** под действием пентакарбонила железа превращается в анилиновое производное **56**. Опираясь на литературные данные приведен предположительный механизм формирования нитренового интермедиата (Схема 134).

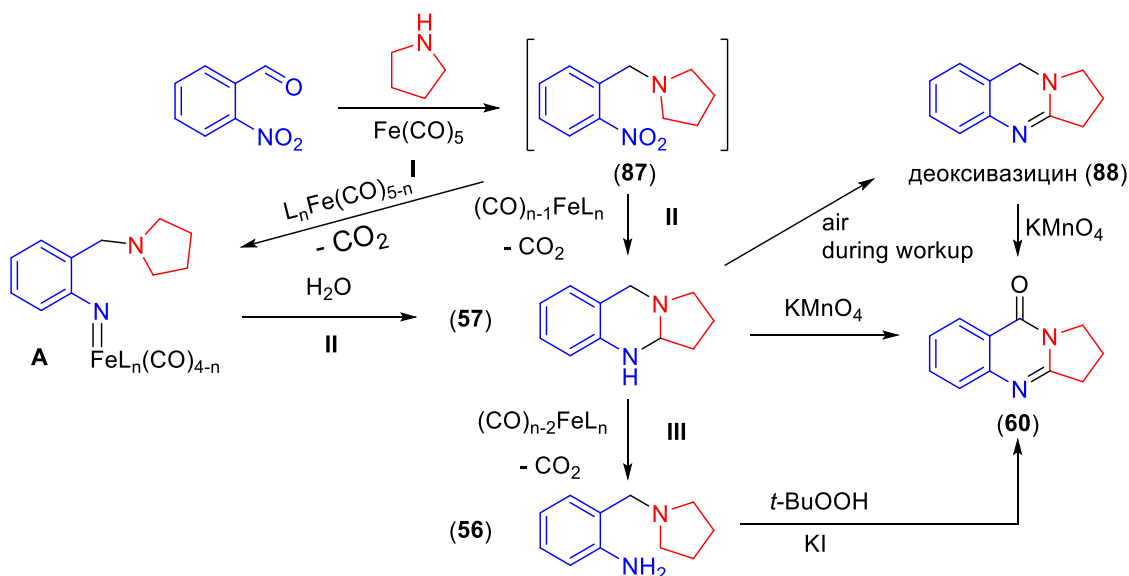
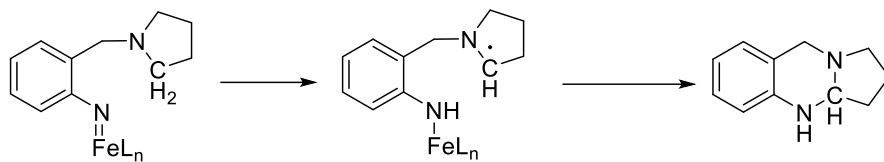


Схема 134. Предположительный механизм тандемного восстановительного процесса, протекающего под действием $\text{Fe}(\text{CO})_5$

Радикальный механизм образования связи C-N



Ион-парный механизм образования связи C-N

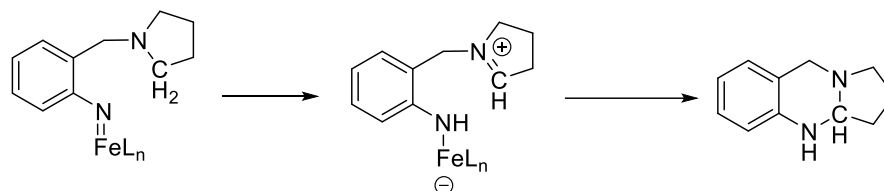


Схема 135. Радикальный и ион-парный механизмы циклизации

Предположение о механизме образования Луотонина А из Вазицинона и 2-нитробензальдегида было сделано на основании литературных данных [256]. Сначала 2-нитробензальдегид предположительно реагирует с пентакарбонилем железа с образованием нитренового комплекса **C** (**I**), далее происходит C–N внедрение по радикальному или ион-парному механизму (**II**). Элиминирование воды и железа на следующем этапе приводит к образованию основания Шиффа (**III**). Циклизация, протекающая на последней стадии завершает процесс (**IV**) (Схема 136).

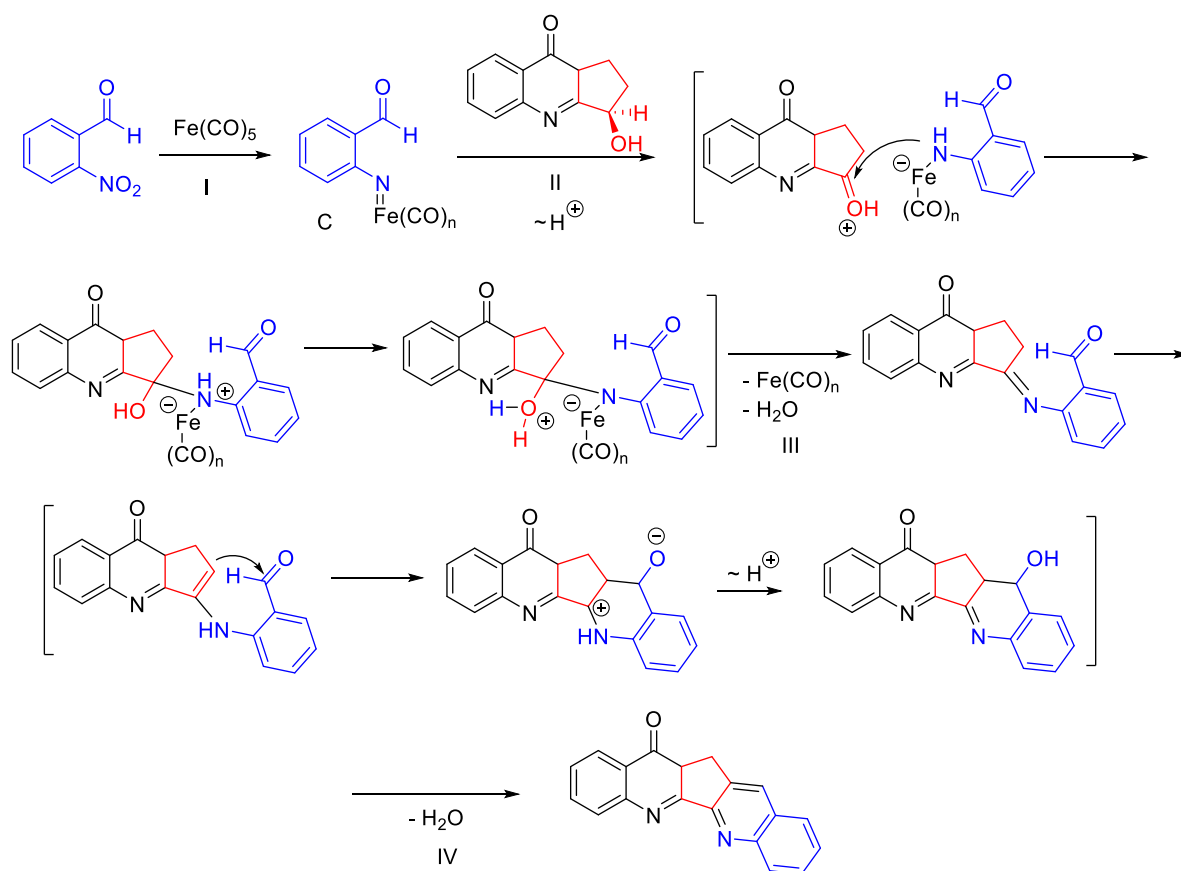


Схема 136. Предположительный механизм образования Луотонина А

Таким образом, использование пентакарбонила железа в качестве восстановительного агента открывает новые возможности для синтеза сложных в том числе природных соединений из простых, дешевых и коммерчески доступных веществ. Была изучена субстратная специфичность обоих направлений восстановительного процесса в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$. Проведен синтез ряда анилиновых производных и синтетических хиназолиновых алкалоидов с использованием пентакарбонила железа. На основании литературных данных, а также интермедиатов, обнаруженных в ходе проведения реакций, было сделано предположение о механизме протекания данного процесса. Однако среди недостатков разработанного восстановительного процесса с участием $\text{Fe}(\text{CO})_5$ стоит отметить токсичность пентакарбонила железа и необходимость использования стехиометрических количеств $\text{Fe}(\text{CO})_5$. Несмотря на то, что токсичность $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (ЛД50 40 мг/кг) не превышает токсичность таких широко используемых реагентов, как NCCH_2CN (ЛД50 14 мг/кг), NaN_3 (ЛД50 27 мг/кг), KCN (ЛД50 5-10 мг/кг), пентакарбонил железа все равно требует соблюдения правил техники безопасности при работе с токсичными соединениями. Применение стехиометрических количеств данного реагента приводит к увеличению уровня отходов.

6. Экспериментальная часть

6.1. Оборудование

Все полученные соединения были охарактеризованы при помощи ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР. Для ранее не описанных соединений зарегистрированы масс-спектры высокого разрешения. Спектры ^1H зарегистрированы на спектрометрах «Bruker Avance 300», «Bruker Avance 400», Varian Inova-400» и «Bruker Avance 600» на частотах 300, 400 и 600 МГц соответственно. Спектры ^{13}C ЯМР зарегистрированы на тех же приборах на частоте 75 МГц, 101 МГц и 150 МГц соответственно. Все химические сдвиги указаны в миллионных долях и для спектров ^1H и ^{13}C откалиброваны по пику хлороформа (7.26 м.д. и 77.16 м.д. соответственно) или ДМСО (2.50 м.д. и 39.52 м.д. соответственно). Сокращения: с – синглет, ушир.с. – уширенный синглет, д – дублет, т – триплет, дд – дублет дублетов, дт – дублет триплетов, кв - квадруплет, квинт. – квинтет, секст. – секстет, м – мультиплет.

Масс-спектрометрия высокого разрешения проводилась на приборе Bruker Daltonics microTOF-Q II. Используемый тип ионизации – электроспрей. Исследования проводились в области положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 V) в диапазоне масс m/z 50–3000 Да. Внутренняя и внешняя калибровки проведены с использованием калибровочного раствора (Fluka, Германия). Давление в распылителе составляло 0.4 бар; скорость подачи анализируемого раствора в капилляр - 3 мл/мин, скорость потока сухого N_2 - 6 л/мин, температура интерфейса - 180°C.

Аналитическая газовая хроматография (ГХ) проводилась на приборе Хроматэк Кристалл 5000.2, снабженном пламенно-ионизационным детектором (ПИД) (В качестве газа-носителя использовали гелий, скорость потока - 37 мл/мин) и масс-спектрометрическим детектором. Были использованы капиллярные колонки Хроматэк CR-5 (внутренний диаметр 0.32 мм, толщина фазы 1.0 мкм) и Хроматэк CR-5MS длиной 30 метров. Температура инжектора составляла 250°C, температура ПИД – 250°C, коэффициент деления потока составлял 50/1. Температурный режим колонки: 60°C в течение 4 мин, нагревание от 60°C до 250°C в течение 10 мин со скоростью 30°C/мин, 250°C в течение 10 мин. Параметры масс-спектрометрического детектора: температура источника ионов 200°C, температура переходного лайнера 230°C. Обработку хроматограмм проводили в ПО Хроматэк Аналитик 2.0. Выходы веществ определяли при помощи ГХ по градуировочному графику.

Энантиомерные избытки были определены на ВЭЖХ хроматографе Shimadzu с диодноматричным детектором на колонке Daicel Chiralpak IA-3 (4.6×150 мм). Элюент: смеси гексан / изопропанол различного состава. Скорость потока элюента – 1 мл/мин.

В ряде случаев продукты выделялись на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash с УФ-детектором. Состав элюента указан для каждого из выделенных продуктов отдельно в методике.

Углы оптического вращения измеряли при 589 нм с использованием поляриметра PerkinElmer Model341 в ячейке объемом 5 мл, длина оптического пути составляла 10 см.

Температуры плавления измеряли в открытых капиллярных трубках.

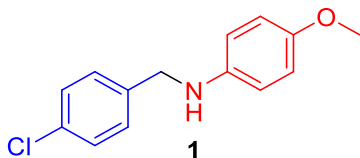
Для приготовления синтез-газа смешивали монооксид углерода и водород путем перекачивания 25 атм водорода в баллон с 25 атм монооксида углерода. Общее давление составило 50 атм. Баллон со смесью CO и H₂ оставляли на 24 часа. Состав газовой смеси анализировали методом газовой хроматографии на хроматографе Хроматэк кристалл 5000.2, снабженным детектором по теплопроводности. Аргон использовался в качестве газа-носителя (скорость потока 15 мл/мин). Колонка содержала цеолит CaX 0.25-0.50 мм, 2 м × 3 мм. Измерения проводили в изотермическом режиме, T = 60°C. Время удерживания водорода 1.42 мин, время удерживания CO 4.84 мин. Анализируемую смесь разбавляли аргоном, объемная концентрация смеси CO+H₂ 1-5%. Образец закалывали в хроматограф. Количественные соотношения определяли по внешней калибровке.

6.2. Материалы и реагенты

Все используемые растворители были приобретены у коммерческих поставщиков и, если не оговорено особо, использовали без дополнительной очистки. Тетрагидрофуран и диоксан перед использованием абсолютировали над кетилем по стандартной методике (содержание воды в получаемом растворителе на уровне 10 ppm). В некоторых случаях проводили абсолютирование метанола над магнием. Все используемые карбонильные соединения, амины, СН-кислоты были произведены фирмой «Sigma-Aldrich» и, если это не оговаривается отдельно, были использованы без дополнительной очистки. Соли драгоценных металлов произведены фирмой «Alfa Aesar» и так же использованы без дополнительной очистки. Флуоренил-иридиевые, родиевые и кобальтовые комплексы были синтезированы в лаборатории π-комплексов переходных металлов ИНЭОС РАН в группе под руководством Логинова Д.А. В работе использовали силикагель для препаративной тонкослойной хроматографии «Machery-Nagel 60» (N/UV254) и для колоночной хроматографии «Machery-Nagel» (0.04 – 0.064 мм).

6.3. Восстановительное аминирование карбонильных соединений с использованием $\text{H}_2\text{-Pd/C}$, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN и их сравнение с $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ по эффективности и селективности

N-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 (м, 4H), 6.82 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.28 (с, 2H), 3.77 (с, 3H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [2]

$\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), *n*-анизидин (243.9 мг, 120 мольн%, 1.98 ммоль), 4-хлорбензальдегид (231.9 мг, 100 мольн%, 1.65 ммоль) и 0.7 мл ТГФ поместили в стеклянный вкладыш автоклава из нержавеющей стали объемом 10 мл. Затем, автоклав закрыли и продули три раза 3 атм CO для удаления воздуха и набрали 50 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Спустя 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилина по ^1H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта составил 94%.

NaBH_4

В круглодонную колбу (10 мл) поместили 4-хлорбензальдегид (33.7 мг, 120 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH_4 (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой дважды промыли насыщенным раствором NaCl и высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 94%.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 99%.

NaBH_3CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), AcOH лед (11.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и раствор NaBH_3CN (25.0 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилина по ^1H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта составил 93%.

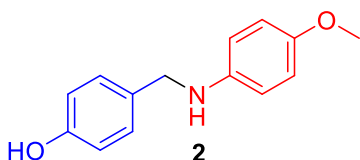
H_2 -Pd/C общие условия

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H_2 , и затем набрали 5 атм H_2 . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин не был получен по ^1H ЯМР. Основным побочным продуктом являлся гидрохлорид *n*-анизидина.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-хлорбензальдегид (28.1 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакцию смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин не был получен по ¹H ЯМР. Основным побочным продуктом являлся гидрохлорид *n*-анизида.

4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенол



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (с, 1H), 7.13 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.71 – 6.63 (м, 4H), 6.51 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 4.05 (с, 2H), 3.60 (с, 3H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [257]

CO-Rh₂(OAc)₄

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), *n*-анизидин (243.9 мг, 120 мольн%, 1.98 ммоль) 4-гидроксibenзальдегид (201.5 мг, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO, и затем набрали 50 атм CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенола по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 85%.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили 4-гидроксibenзальдегид (29.3 мг, 120 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенола по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 96%.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили 4-гидроксibenзальдегид (24.4 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенола по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 93%.

NaBH₃CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.19 ммоль), AcOH лед (11.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили 4-гидроксibenзальдегид (23.0 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и раствор NaBH₃CN (24.0 мг, 200 мольн%, 0.38 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенола по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 82%.

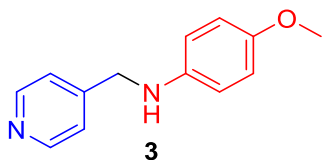
H₂-Pd/C общие условия

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-гидроксибензальдегид (24.5 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. 4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенол не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала *n*-крезол и *n*-анизидин.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-гидроксибензальдегид (24.5 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-(((4-метоксифенил)амино)метил)фенола по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 48%. Остаток содержал *n*-крезол и *n*-анизидин.

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



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (д, *J* = 4.5 Гц, 2H), 7.30 (д, *J* = 4.5 Гц, 2H), 6.77 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H), 6.54 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H), 4.32 (с, 2H), 3.74 (с, 3H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [258]

CO-Rh₂(OAc)₄

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), *n*-анизидин (243.9 мг, 120 мольн%, 1.98 ммоль), 4-пиридинкарбоксальдегид (155 мкл, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO , и затем набрали 50 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 89%.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили 4-пиридинкарбоксальдегид (23.0 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 92%.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили 4-пиридинкарбальдегид (18.8 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 83%.

NaBH₃CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили *n*-анизидин (25.0 мг, 100 мольн%, 0.21 ммоль), AcOH лед (12.0 мкл, 100 мольн%, 0.21 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили 4-пиридинкарбальдегид (19 мкл, 100 мольн%, 0.21 ммоль) и раствор NaBH₃CN (26.0 мг, 200 мольн%, 0.42 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 92%.

H₂-Pd/C общие условия

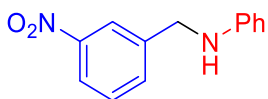
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-пиридинкарбальдегид (19 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 11%. Реакционная смесь содержала сложную смесь побочных продуктов.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-пиридинкарбальдегид (19 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного

катализатора реакцию смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(пиридин-4-илметил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 41%. Реакционная смесь содержала сложную смесь побочных продуктов.

***N*-(3-нитробензил)анилин**



4

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.26 (с, 1H), 8.13 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.51 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.19 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 6.77 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 4.47 (с, 2H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [259]

$\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), анилин (181 мкл, 120 мольн%, 1.98 ммоль), 3-нитробензальдегид (250 мг, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO , и затем набрали 50 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-(3-нитробензил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 86%.

NaBH_4

В круглодонную колбу (10 мл) поместили 3-нитробензальдегид (36.3 мг, 120 мольн%, 0.24 ммоль), анилин (18 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH_4 (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(3-нитробензил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 10%. Остаток содержал смесь 3-нитробензилового спирта и анилина.

NaBH₄ + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили 3-нитробензальдегид (36.3 мг, 120 мольн%, 0.24 ммоль), анилин (18 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(3-нитробензил)анилина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 77%.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили 3-нитробензальдегид (30.2 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), анилин (18.3 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(3-нитробензил)анилина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 75%.

NaBH₃CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили анилин (18 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), AcOH лед (11.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили 3-нитробензальдегид (30 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и раствор NaBH₃CN (25.0 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(3-нитробензил)анилина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 99%.

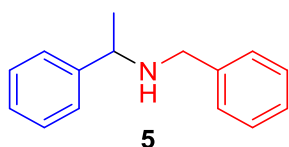
H₂-Pd/C общие условия

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), анилин (18 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 3-нитробензальдегид (30.2 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-(3-нитробензил)анилин не был получен по ¹H ЯМР. Полученная смесь побочных продуктов свидетельствует о полном восстановлении NO₂ группы до NH₂.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), анилин (18 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 3-нитробензальдегид (30.2 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-(3-нитробензил)анилин не был получен по ¹H ЯМР. Полученная смесь побочных продуктов свидетельствует о полном восстановлении NO₂ группы до NH₂.

***N*-бензил-1-фенилэтан-1-амин**



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (м, 10H), 3.78 (кв, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.63 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H) 3.57 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 1.33 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [260]

CO-Rh₂(OAc)₄

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), бензиламин (216 мкл, 120 мольн%, 1.98 ммоль), ацетофенон (193 мкл, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO , и затем набрали 50 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 85%.

NaBH_4

В круглодонную колбу (10 мл) поместили ацетофенон (28 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), бензиламин (22 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH_4 (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 32%. Остаток содержал смесь 1-фенилэтан-1-ола и бензиламина.

$\text{NaBH}_4 + \text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили ацетофенон (28 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), бензиламин (22 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH_4 (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил >99%.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили ацетофенон (23 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), бензиламин (22 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Диапазон выходов *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина, полученных в ходе 4 экспериментов по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 58-74%. Остаток содержал непрореагировавший ацетофенон и сложную смесь побочных продуктов.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3 + \text{AcOH}$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили ацетофенон (23 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), бензиламин (22 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), AcOH лед (12 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 69%. Остаток содержал непрореагировавший ацетофенон.

NaBH_3CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили бензиламин (18 мкл, 100 мольн%, 0.17 ммоль), AcOH лед (10 мкл, 100 мольн%, 0.17 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили ацетофенон (19 мкл, 100 мольн%, 0.17 ммоль) и раствор NaBH_3CN (21 мг, 200 мольн%, 0.34 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина по ^1H ЯМР

с мезитилом в качестве внутреннего стандарта составил 23%. Остаток содержал непрореагировавшие исходные вещества.

NaBH₃CN + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили ацетофенон (22 мкл, 100 мольн%, 0.19 ммоль), бензиламин (21 мг, 100 моль%, 0.19 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (113 мкл, 200 мольн%, 0.38 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₃CN (24 мг, 200 мольн%, 0.38 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. Далее, реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина по ¹H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта составил 65%.

H₂-Pd/C общие условия

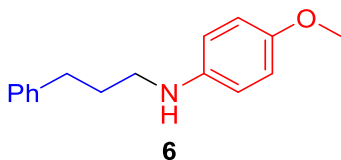
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), бензиламин (22 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), ацетофенон (23 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала 1-фенилэтан-1-ол в качестве основного побочного продукта.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), бензиламин (22 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), ацетофенон (23 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание

остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-бензил-1-фенилэтан-1-амин не был получен по ¹H ЯМР.

4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.26 – 7.22 (м, 2H), 7.17-7.14 (м, 3H), 6.76 – 6.71 (д, 2H), 6.51-6.49 (д, 2H), 3.69 (с, 3H), 3.05 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.67 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 1.88 (дт, проявляющийся квинт, *J* = 7.2 Гц, 2H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [261]

CO-Rh₂(OAc)₄

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), *n*-анизидин (243.9 мг, 120 мольн%, 1.98 ммоль), гидрокоричный альдегид (219 мкл, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм СО, и затем набрали 50 атм СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 21-26%. Остаток содержал сложную смесь продуктов самоконденсации гидрокоричного альдегида.

CO-Rh₂(OAc)₄ оптимизированные условия

Rh₂(OAc)₄ (1.77 мг, 2.0 мольн%, 4 мкмоль), *n*-анизидин (49.3 мг, 120 мольн%, 0.4 ммоль), гидрокоричный альдегид (27 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 2 мл толуола, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм СО, и затем набрали 50 атм СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через

слоей силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта составил 41%. Остаток содержал сложную смесь продуктов самоконденсации гидрокоричного альдегида.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили гидрокоричный альдегид (32 мкл, 100 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 120 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 27%. Остаток содержал сложную смесь побочных продуктов.

NaBH₄ + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили гидрокоричный альдегид (32 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 120 мольн%, 0.2 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта составил >99%.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили гидрокоричный альдегид (26.6 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28

ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Диапазон выходов 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина, полученных в ходе 3 экспериментов по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 52-66%. Остаток содержал 3-фенилпропан-1-ол (15%) и сложную смесь побочных продуктов.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3 + \text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили гидрокориичный альдегид (26.6 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 3 ч. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере аргона в течение 18 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 55%. Остаток содержал 3-фенилпропан-1-ол (12%) и сложную смесь побочных продуктов.

NaBH_3CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили *n*-анизидин (27 мг, 100 мольн%, 0.22 ммоль), AcOH лед (12 мкл, 100 мольн%, 0.22 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили гидрокориичный альдегид (29 мкл, 100 мольн%, 0.22 ммоль) и раствор NaBH_3CN (27 мг, 200 мольн%, 0.44 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакцию смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 33%. Остаток содержал сложную смесь продуктов самоконденсации гидрокориичного альдегида.

$\text{NaBH}_3\text{CN} + \text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили гидрокоричный альдегид (24 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль), *n*-анизидин (22 мг, 100 мольн%, 0.18 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (107 мкл, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaNH_3CN (23 мг, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. Далее, реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил >99%.

$\text{H}_2\text{-Pd/C}$ общие условия

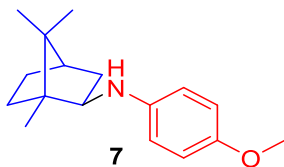
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), гидрокоричный альдегид (26 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H_2 , и затем набрали 5 атм H_2 . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 61%. Остаток представлял собой сложную смесь побочных продуктов.

$\text{H}_2\text{-Pd/C}$, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), гидрокоричный альдегид (26 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H_2 , и затем набрали 3 атм H_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в

круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакцию смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 4-метокси-*N*-(3-фенилпропил)анилина по ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта составил 18%. Остаток представлял собой сложную смесь побочных продуктов.

***N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин**



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.55 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.51 (ушир.с., 1H), 3.22 (дд, $J = 8.3, 4.7$ Гц, 1H), 1.87 (дд, $J = 12.7, 8.3$ Гц, 1H), 1.82 – 1.53 (м, 4H), 1.32 – 1.12 (м, 2H), 1.04 (с, 3H), 0.94 (с, 3H), 0.87 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.5, 142.6, 114.9, 113.8, 62.4, 55.9, 48.8, 47.2, 45.2, 40.8, 36.8, 27.4, 20.5, 12.3.

$\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2.0 мг, 0.7 мольн%, 4.6 мкмоль), 4-анизидин (97.5 мг, 120 мольн%, 0.792 ммоль), *D*-камфору (100.5 мг, 100 мольн%, 0.66 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO , и затем набрали 50 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 8%. Остаток содержал 26% основания Шиффа.

$\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ оптимизированные условия

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.0 мг, 0.7 мольн%, 2.3 мкмоль), 4-анизидин (48.7 мг, 120 мольн%, 0.396 ммоль), *D*-камфору (50.2 мг, 100 мольн%, 0.33 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.15 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO , и затем набрали 50 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 46 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для

удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептанамина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 69%. Остаток содержал 15% основания Шиффа.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили *D*-камфору (36.5 мг, 100 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 120 мольн%, 0.2 ммоль), и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

NaBH₄ + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили *D*-камфору (36.5 мг, 120 мольн%, 0.24 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 120 мольн%, 0.2 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили *D*-камфору (30.0 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную

суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ^1H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3 + \text{AcOH}$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили *D*-камфору (30.0 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), AcOH лед (12 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ^1H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3 + \text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили *D*-камфору (30.0 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 3 ч. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере аргона в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ^1H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

NaBH_3CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили *n*-анизидин (23 мг, 100 мольн%, 0.18 ммоль), AcOH лед (10 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили D-камфору (28 мг, 100 мольн%, 0.18 ммоль) и раствор NaBH₃CN (23 мг, 200 мольн%, 0.36 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую D-камфору и *n*-анизидин.

NaBH₃CN + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили D-камфору (27 мг, 100 мольн%, 0.18 ммоль), *n*-анизидин (22 мг, 100 моль%, 0.18 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (107 мкл, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₃CN (23 мг, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. Далее, реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую D-камфору и *n*-анизидин.

H₂-Pd/C общие условия

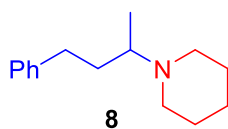
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 моль%, 0.2 ммоль), D-камфору (30.5 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном

давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), *n*-анизидин (24.6 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль), *D*-камфору (30.5 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-(4-метоксифенил)-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]-гептан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала непрореагировавшую *D*-камфору и *n*-анизидин.

1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.29 (дд, проявляющийся т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 7.25 – 7.13 (м, 3H), 2.77 – 2.48 (м, 5H), 2.45 – 2.36 (м, 2H), 1.89 (ддт, *J* = 12.3, 9.9, 5.9 Гц, 1H), 1.68 – 1.52 (м, 5H), 1.50 – 1.40 (м, 2H), 1.02 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H).

CO-Rh₂(OAc)₄

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), бензиламин (216 мкл, 120 мольн%, 1.98 ммоль), ацетофенон (193 мкл, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм CO, и затем набрали 50 атм CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ¹H ЯМР с мезитилоном в качестве внутреннего стандарта составил >99%.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили бензилацетон (36.0 мкл, 100 мольн%, 0.24 ммоль), пиперидин (20.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин не был получен по ¹H ЯМР. Остаток содержал чистый 4-фенилбутан-2-ол.

NaBH₄ + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили бензилацетон (36.0 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), пиперидин (20.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин не был получен по ¹H ЯМР. Остаток содержал чистый 4-фенилбутан-2-ол.

NaBH₄ + TiCl₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили бензилацетон (36.0 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), пиперидин (20.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль), TiCl₄ (10 мкл, 50 мольн%, 0.1 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ¹H ЯМР с

мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 8%. Остаток содержал чистый 4-фенилбутан-2-ол.

NaBH(OAc)₃

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили бензилацетон (30.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), пиперидин (19.8 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ¹H ЯМР с 1,4-динитробензолом в качестве внутреннего стандарта составил 13%. Реакционная смесь содержала непрореагировавший бензилацетон (22%) и сложную смесь побочных продуктов.

NaBH(OAc)₃ + AcOH

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили бензилацетон (30.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), пиперидин (19.8 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), AcOH лед (12 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ¹H ЯМР с 1,4-динитробензолом в качестве внутреннего стандарта составил 36%. Реакционная смесь содержала непрореагировавший бензилацетон (44%).

NaBH(OAc)₃ (оптимизированные условия)

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили бензилацетон (30.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), пиперидин (19.8 мг, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили NaBH(OAc)₃ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч.

Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 54%. Реакционная смесь содержала непрореагировавший бензилацетон (42%).

NaBH_3CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили пиперидин (19 мг, 100 мольн%, 0.19 ммоль), AcOH лед (11 мкл, 100 мольн%, 0.19 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили бензилацетон (28 мкл, 100 мольн%, 0.19 ммоль) и раствор NaBH_3CN (24 мг, 200 мольн%, 0.38 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 6%. Реакционная смесь содержала непрореагировавший бензилацетон.

$\text{NaBH}_3\text{CN} + \text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили пиперидин (22 мкл, 100 мольн%, 0.22 ммоль), бензилацетон (33 мкл, 100 мольн%, 0.22 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (130 мкл, 200 мольн%, 0.44 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH_3CN (28 мг, 200 мольн%, 0.44 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. Далее, реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 71%. Реакционная смесь содержала непрореагировавший бензилацетон.

$\text{H}_2\text{-Pd/C}$ общие условия

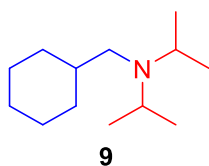
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), поместили пиперидин (20 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), бензилацетон (30 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом

10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала 4-фенилбутан-2-ол.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), пиперидин (20 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), бензилацетон (30 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 40%. Основным побочным продуктом являлся бензилацетон (38%).

***N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин**



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.96 (септ, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.17 (д, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.80 – 1.67 (м, 5H), 1.30 – 1.22 (м, 6H), 0.96 (д, *J* = 6.6 Гц, 12H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [262]

CO-Rh₂(OAc)₄

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), диизопропиламин (280 мкл, 120 мольн%, 1.98 ммоль), циклогексанкарбальдегид (200 мкл, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл

ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм СО, и затем набрали 50 атм СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин по ¹Н ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 18%.

СО-Rh₂(OAc)₄ оптимизированные условия

Rh₂(OAc)₄ (2.0 мг, 0.7 мольн%, 4.6 мкмоль), диизопропиламин (466 мкл, 500 мольн%, 3.3 ммоль), циклогексанкарбальдегид (80 мкл, 100 мольн%, 0.66 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.3 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм СО, и затем набрали 50 атм СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140 °С. Через 2 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин по ¹Н ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 63%.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили циклогексанкарбальдегид (29.0 мкл, 100 мольн%, 0.24 ммоль), диизопропиламин (28.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин не был получен по ¹Н ЯМР. Остаток содержал чистый циклогексилметанол.

NaBH₄ + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили циклогексанкарбальдегид (29.0 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), диизопропиламин (28.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH_4 (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин не был получен по ^1H ЯМР. Остаток содержал чистый циклогексилметанол.

$\text{NaBH}_4 + \text{TiCl}_4$

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили циклогексанкарбальдегид (29.0 мкл, 120 мольн%, 0.24 ммоль), диизопропиламин (28.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль), TiCl_4 (10 мкл, 50 мольн%, 0.1 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH_4 (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 16%. Остаток содержал чистый циклогексилметанол.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили циклогексанкарбальдегид (24.2 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), диизопропиламин (28.0 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин по ^1H ЯМР с

мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 29%. Реакционная смесь содержала циклогексилметанол и сложную смесь побочных продуктов.

NaBH(OAc)₃ оптимизированные условия

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили циклогексанкарбальдегид (1.2 мл, 100 мольн%, 10.0 ммоль), диизопропиламин (1.4 мл, 100 мольн%, 10.0 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (35 мл). Затем добавили NaBH(OAc)₃ (3.0 г, 140 мольн%, 14.0 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×35 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Диапазон выходов *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амина, полученных в ходе 2 экспериментов по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 60-71%. Реакционная смесь содержала циклогексилметанол и сложную смесь побочных продуктов.

NaBH₃CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили диизопропиламин (25 мкл, 100 мольн%, 0.17 ммоль), AcOH лед (10 мкл, 100 мольн%, 0.17 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили циклогексанкарбальдегид (21 мкл, 100 мольн%, 0.17 ммоль) и раствор NaBH₃CN (22 мг, 200 мольн%, 0.34 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин не был получен по ¹H ЯМР. Реакционная смесь содержала циклогексилметанол и циклогексанкарбальдегид в качестве основных продуктов.

NaBH₃CN + Ti(O*i*-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили циклогексанкарбальдегид (22 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль), диизопропиламин (25 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль), Ti(O*i*-Pr)₄ (107 мкл, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₃CN (23 мг, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в

течение 4 часов. Далее, реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 27%. Реакционная смесь содержала циклогексилметанол (23%) и циклогексанкарбальдегид (14%) в качестве основных продуктов.

H_2 -Pd/C общие условия

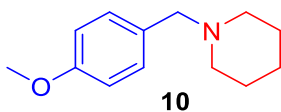
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), поместили диизопропиламин (28 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), циклогексанкарбальдегид (24 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H_2 , и затем набрали 5 атм H_2 . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин не был получен по ^1H ЯМР. Основным побочным продуктом являлся циклогексилметанол.

H_2 -Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), диизопропиламин (28 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), циклогексанкарбальдегид (24 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H_2 , и затем набрали 3 атм H_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход *N*-(циклогексилметил)-*N*-изопропилпропан-2-амин по ^1H ЯМР с

мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 17%. Основным побочным продуктом являлся циклогексанкарбальдеги (31%).

1-(4-метоксибензил)пиперидин



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.83 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.40 (с, 2H), 2.48-2.23 (м, 4H), 1.58-1.52 (м, 4H), 1.49-1.35 (м, 2H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [263]

CO-Rh₂(OAc)₄

Rh₂(OAc)₄ (5.1 мг, 0.7 мольн%, 11.6 мкмоль), пиперидин (196 мкл, 120 мольн%, 1.98 ммоль), 4-метоксибензальдегид (201 мкл, 100 мольн%, 1.65 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм СО, и затем набрали 50 атм СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 98%.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили 4-метоксибензальдегид (29.0 мкл, 100 мольн%, 0.24 ммоль), пиперидин (20.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 14%. Остаток содержал (4-метоксифенил)метанол.

NaBH₄ + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили 4-метоксибензальдегид (29.0 мкл, 100 мольн%, 0.24 ммоль), пиперидин (20.0 мкл, 120 мольн%, 0.2 ммоль), $Ti(Oi-Pr)_4$ (119 мкл, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили $NaBH_4$ (15.1 мг, 200 мольн%, 0.4 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали продукт CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по 1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 30%. Остаток содержал (4-метоксифенил)метанол.

$NaBH(OAc)_3$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили 4-метоксибензальдегид (24.3 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), пиперидин (19.8 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $NaBH(OAc)_3$ (59.4 мг, 140 мольн%, 0.28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по 1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 84%.

$NaBH_3CN$

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили пиперидин (18 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль), AcOH лед (10 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили 4-метоксибензальдегид (22 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль) и раствор $NaBH_3CN$ (23 мг, 200 мольн%, 0.36 ммоль) в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакцию смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по 1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 57%. Реакционная смесь содержала 4-метоксибензальдегид (10%).

NaBH₃CN + Ti(Oi-Pr)₄

После удаления следов влаги и кислорода воздуха в сосуд Шленка поместили 4-метоксибензальдегид (22 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль), пиперидин (18 мкл, 100 мольн%, 0.18 ммоль), Ti(Oi-Pr)₄ (108 мкл, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и сухой ТГФ (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере аргона. Затем, упарили ТГФ при пониженном давлении и добавили NaBH₃CN (23 мг, 200 мольн%, 0.36 ммоль) и MeOH (2 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 4 часов. Далее, реакционную смесь разбавили дистиллированной водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 79%.

H₂-Pd/C общие условия

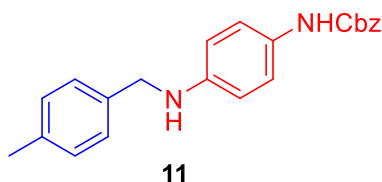
10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (24 мг, 5 мольн%, 10 мкмоль), поместили пиперидин (20 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-метоксибензальдегид (29 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 5 атм H₂. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 66%. Основным побочным продуктом являлся (4-метоксифенил)метанол.

H₂-Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (4.8 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), пиперидин (20 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль), 4-метоксибензальдегид (29 мкл, 100 мольн%, 0.2 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H₂, и затем набрали 3 атм H₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее,

перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакцию смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход 1-(4-метоксибензил)пиперидина по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 6%. Основным побочным продуктом являлся 4-метоксибензальдегид (74%).

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



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.44 – 7.36 (м, 5H), 7.28 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.18-7.16 (м, 4H), 6.61 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.54 (с, 1H), 5.21 (с, 2H), 4.29 (с, 2H), 2.38 (с, 3H).

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [264]

CO-Rh₂(OAc)₄

Rh₂(OAc)₄ (0.3 мг, 0.7 мольн%, 0.3 мкмоль), бензил-4-аминофенилкарбамат (29 мг, 120 мольн%, 0.12 ммоль), 4-метилбензальдегид (12 мкл, 100 мольн%, 0.1 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.7 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм СО, и затем набрали 50 атм СО. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 22 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход бензил-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамата по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 60%.

NaBH₄

В круглодонную колбу (10 мл) поместили 4-метилбензальдегид (14.0 мкл, 120 мольн%, 0.12 ммоль), бензил-4-аминофенилкарбамат (24.0 мг, 100 мольн%, 0.1 ммоль), и MeOH (2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов, затем добавили NaBH₄ (7.5 мг, 200 мольн%, 0.2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, и затем кипятили еще 2 часа. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь разбавили водой и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl два раза и

высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход бензил-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамата по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 40%. Остаток содержал сложную смесь побочных продуктов.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

В круглодонную колбу (10 мл), снабженную входом и выходом для аргона поместили 4-метилбензальдегид (12.0 мкл, 100 мольн%, 0.1 ммоль), бензил-4-аминофенилкарбамат (33.6 мг, 100 мольн%, 0.1 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (0.7 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин, затем добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29.7 мг, 140 мольн%, 0.14 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход бензил-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамата по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 59%.

NaBH_3CN

В реакционный плоскодонный сосуд (10 мл) поместили бензил-4-аминофенилкарбамат (36 мг, 100 мольн%, 0.15 ммоль), AcOH лед (8 мкл, 100 мольн%, 0.15 ммоль) и MeOH (2 мл). Затем, добавили 4-метилбензальдегид (17 мкл, 100 мольн%, 0.15 ммоль), и раствор NaBH_3CN (19 мг, 200 мольн%, 0.3 ммоль) в 1 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь упарили, добавили к остатку 10 мл дистиллированной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали осушитель и упарили растворитель при пониженном давлении. Выход бензил-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамата по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 87%.

H_2 -Pd/C общие условия

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (12 мг, 5 мольн%, 5 мкмоль), поместили бензил-4-аминофенилкарбамат (20 мг, 100 мольн%, 0.08 ммоль), 4-метилбензальдегид (10 мкл, 100 мольн%, 0.08 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.5 мл EtOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули

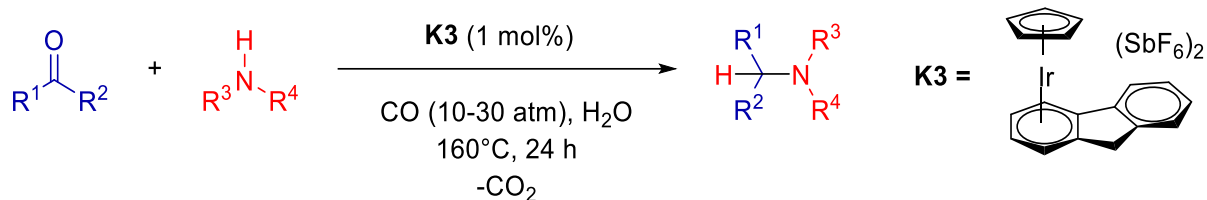
3 атм H_2 , и затем набрали 5 атм H_2 . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 40°C и перемешивали реакционную смесь в течении 24 ч. Далее, после 24 часов нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Выход бензил-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамата по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 4%. Остаток представлял собой сложную смесь побочных продуктов.

H_2 -Pd/C, 1% Pd

10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (2.4 мг, 1 мольн%, 2 мкмоль), бензил-4-аминофенилкарбамат (20 мг, 100 мольн%, 0.08 ммоль), 4-метилбензальдегид (10 мкл, 100 мольн%, 0.08 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.2 мл MeOH и якорь для магнитной мешалки, и закрыли автоклав. Для удаления воздуха автоклав три раза продули 3 атм H_2 , и затем набрали 3 атм H_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Далее, перемешивание остановили и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и промыли автоклав дихлорметаном. Для удаления гетерогенного катализатора реакционную смесь отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Бензил-(4-((4-метилбензил)амино)фенил)карбамата не был получен по ^1H ЯМР. Основным побочным продуктом являлся *n*-фенилендиамин.

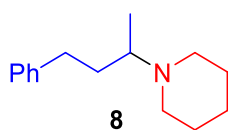
6.4. Восстановительное аминирование, катализируемое флуоренильными комплексами металлов 9 группы с использованием монооксида углерода в качестве восстановительного агента

Общая методика проведения реакций восстановительного аминирования с использованием **K1**



Флуоренил-иридиевый катализатор **K3** (1 мольн%), карбонильное соединение (100-200 мольн%), амин (100-150 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.25-0.45 мл воды, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм CO, и затем набрали 10-30 атм CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); продукт экстрагировали дихлорметаном (2x1 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и отфильтровали от осушителя, растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Определили выход целевого продукта по ¹H ЯМР с использованием мезитилена в качестве внутреннего стандарта. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии.

1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин



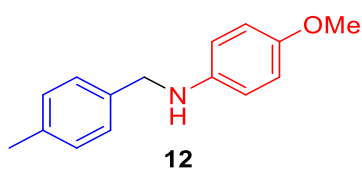
Флуоренил-иридиевый катализатор **K3** (3.1 мг, 1 мольн%, 3.43 мкмоль), пиперидин (50.8 мкл, 150 мольн%, 0.515 ммоль) и бензилацетон (51.4 мкл, 100 мольн%, 0.343 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.37 мл воды, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм CO, и затем набрали 10 атм CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); продукт экстрагировали дихлорметаном (2x1 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и отфильтровали от осушителя, растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выходы по ¹H

ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта для 4-х одинаковых экспериментов варьировались от 63% до 88%, средний выход составил 74%. Продукт был выделен с низким выходом (32%) методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/изо-пропанол 10:1; $R_f=0.3$) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (м, 2H), 7.21-7.16 (м, 3H), 2.71-2.56 (м, 3H), 2.50-2.48 (м, 2H), 2.42-2.40 (м, 2H), 1.92-1.83 (м, 1H), 1.60-1.56 (м, 5H), 1.45-1.41 (м, 2H), 1.01 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.0, 128.6, 128.4, 125.7, 59.1, 49.4, 35.6, 33.4, 26.6, 25.1, 13.9. Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [246]

4-метокси-N-(4-метилбензил)анилин



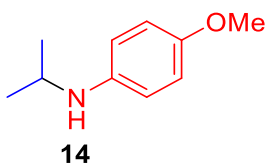
Флуоренил-иридиевый катализатор **К3** (2.1 мг, 1 мольн%, 2.33 мкмоль), *n*-анизидин (42.3 мг, 150 мольн%, 0.35 ммоль) и *n*-толилальдегид (27.6 мкл, 100 мольн%, 0.24 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.25 мл воды, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм CO , и затем набрали 30 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); продукт экстрагировали дихлорметаном (2x1 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и отфильтровали от осушителя, растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ^1H ЯМР с мезитилом в качестве внутреннего стандарта составил 89%. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.53$), получив 46.0 мг (87 %) продукта в виде желтоватого твердого вещества ($T_{\text{пл.}} = 67\text{-}69^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл.}}^{\text{лит.}} = 68\text{-}69^\circ\text{C}$ [265]).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.28 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.79 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.24 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.36 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.2, 142.5, 136.9, 136.6, 129.4, 127.7, 115.0, 114.2, 55.9, 49.1, 21.2.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [3]

N-изопропил-4-метоксианилин



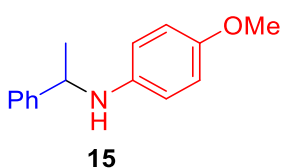
Флуоренил-иридиевый катализатор **К3** (3.8 мг, 1 мольн%, 4.21 мкмоль), *n*-анизидин (51.9 мг, 100 мольн%, 0.421 ммоль) и ацетон (62.0 мкл, 200 мольн%, 0.842 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.45 мл воды, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм CO, и затем набрали 30 атм CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); продукт экстрагировали дихлорметаном (2x1 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и отфильтровали от осушителя, растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выход по ¹H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта составил 82%. Остаток очистили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 3:1; R_f=0.62), получив 54.2 мг (78 %) продукта в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6.79 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 6.58 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.56 (септ, *J* = 6.1 Гц, 1H), 3.13-3.05 (ушир. с, 1H), 1.20 (д, *J* = 6.3 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152.0, 141.8, 115.1, 115.0, 55.9, 45.4, 23.2.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [3]

4-метокси-*N*-(1-фенилэтил)анилин



Флуоренил-иридиевый катализатор **К3** (3.51 мг, 1 мольн%, 3.92 мкмоль), *n*-анизидин (72.5 мг, 150 мольн%, 0.588 ммоль) и ацетофенон (45.7 мкл, 100 мольн%, 0.392 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.42 мл воды, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм CO, и затем набрали 30 атм CO. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); продукт экстрагировали дихлорметаном (2x1 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na₂SO₄ и отфильтровали от осушителя, растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выходы по ¹H ЯМР с

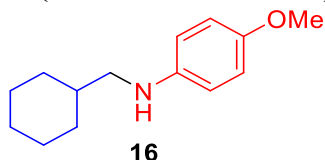
мезитиленом в качестве внутреннего стандарта для 6-ти одинаковых экспериментов варьировались от 37% до 76%, средний выход составил 59%. Продукт был выделен с низким выходом (35%) методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.5$) в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (м, 4H), 7.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.69 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.47 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.41 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 1.50 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.3, 145.2, 141.0, 128.7, 127.0, 126.1, 115.1, 114.8, 55.8, 54.8, 25.0.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [2] [266]

N-(циклогексилметил)-4-метоксианилин



Флуоренил-иридиевый катализатор **К3** (3.43 мг, 1 мольн%, 3.83 мкмоль), *n*-анизидин (70.8 мкл, 150 мольн%, 0.575 ммоль) и циклогексанкарбальдегид (46.4 мкл, 100 мольн%, 0.383 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.41 мл воды, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм CO , и затем набрали 30 атм CO . Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл); продукт экстрагировали дихлорметаном (2x1 мл). Объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и отфильтровали от осушителя, растворители удалили в вакууме на роторном испарителе. Выходы по ^1H ЯМР с мезитиленом в качестве внутреннего стандарта для 2-х одинаковых экспериментов варьировались от 60% до 63%, средний выход составил 61.5%. Продукт был выделен с низким выходом (34%) методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/гексан/этилацетат/триэтиламин 4:16:4:0.1; $R_f=0.62$ в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.57 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.48-3.09 (ушир. с, 1H), 2.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.82 (д, $J = 12.4$ Гц, 2H), 1.76-1.67 (м, 3H), 1.60-1.52 (м, 1H), 1.31-1.17 (м, 3H), 1.02-0.97 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.9, 143.1, 115.0, 114.0, 56.0, 51.8, 37.7, 31.5, 26.7, 26.1.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [246]

6.5. Восстановительное присоединение, катализируемое соединениями родия с использованием синтез газа в качестве восстановительного агента

Общая методика восстановительного аминирования в присутствии синтез газа в мягких условиях

1 мольн% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, карбонильное соединение (100 мольн%), амин (105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили ТГФ ($c = 2.66 \text{ M}$), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 3-10 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 100°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Определили выход целевого продукта по ^1H ЯМР с использованием ДМФА в качестве внутреннего стандарта.

Общая методика восстановительного аминирования в присутствии синтез газа в жестких условиях при низких загрузках катализатора

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.005-0.1 мольн%) в ТГФ, карбонильное соединение (100 мольн%), амин (105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили ТГФ (0.1-1.5 мл), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 30 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до $140-160^\circ\text{C}$. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Определили выход целевого продукта по ^1H ЯМР с использованием ДМФА в качестве внутреннего стандарта. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash.

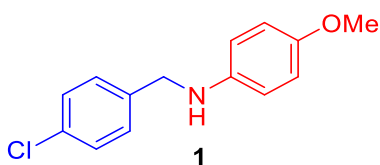
Общая методика восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования в присутствии синтез газа в жестких условиях при низких загрузках катализатора

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.02 мольн%) в ТГФ, карбонильное соединение (100 мольн%), метилцианоацетат (100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили MeOH (0.34-0.43 мл) и дистиллированную воду (200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой

поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Определили выход целевого продукта по ¹H ЯМР с использованием ДМФА в качестве внутреннего стандарта. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash.

Амины

N-(4-хлорбензил)-4-метоксианилин



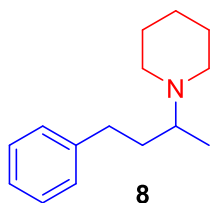
Аликвоту Rh₂(ESP)₂ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.05 мольн%) в ТГФ, 4-хлорбензальдегид (74.1 мг, 0.53 ммоль, 100 мольн%), 4-метоксианилин (68.2 мг, 0.55 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 950 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Выход N-(4-хлорбензил)-4-метоксианилина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 95%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-CH₂Cl₂ (градиент от 9/1 гексан-CH₂Cl₂ до 100% CH₂Cl₂) в течение 40 мин. R_f 0.35 в 5/1 гексан-этилацетат. Продукт массой 121.6 мг выделен с выходом 94% в виде твердого вещества коричневого цвета (T_{пл}^{эксп} = 69-70°C, T_{пл}^{лит} = 70-72°C [267]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.30 (с, 4H), 6.77 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 6.58 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 4.26 (с, 2H), 3.82-3.78 (ушир. с, 1H), 3.74 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152.4, 142.2, 138.4, 132.9, 128.9, 128.8, 115.0, 114.3, 55.9, 48.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [259]

1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидин



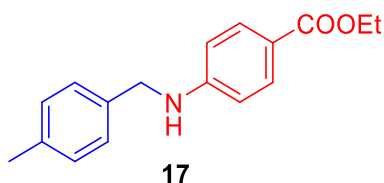
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.005 мольн%) в ТГФ, бензилацетон (395.1 мкл, 2.64 ммоль, 100 мольн%), пиперидин (274.1 мкл, 2.77 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 600 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 1-(4-фенилбутан-2-ил)пиперидина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 83%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 -этилацетат (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 100% этилацетат) в течение 40 мин. Rf 0.34 в 5/1 CH_2Cl_2 -этилацетат. Продукт массой 411.4 мг выделен с выходом 72% в виде бежевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (м, 2H), 7.21-7.16 (м, 3H), 2.71-2.47 (м, 5H), 2.41-2.39 (м, 2H), 1.91-1.83 (м, 1H), 1.60-1.51 (м, 5H), 1.45-1.41 (м, 2H), 1.0 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.1, 128.6, 128.4, 125.7, 59.0, 49.4, 35.7, 33.4, 26.7, 25.2, 13.9.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [246]

Этил-4-[(4-метилбензил)амино]бензоат



Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.01 мольн%) в ТГФ, 4-метилбензальдегид (155.5 мкл, 1.32 ммоль, 100 мольн%), этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты (228.7 мг, 1.38 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 340 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление.

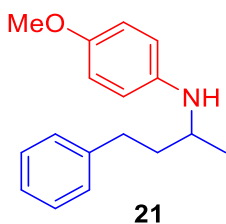
Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход этил-4-[(4-метилбензил)амино]бензоата по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 92%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан- CH_2Cl_2 (градиент от 100% гексана до 100% CH_2Cl_2) в течение 30 мин. Rf 0.4 в CH_2Cl_2 . Продукт массой 326 мг выделен с выходом 92% в виде белого твердого вещества ($T_{\text{пл}} = 111\text{-}113^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.86 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.25 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.58 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.46 (ушир. с, 1H), 4.35-4.27 (м, 4H), 2.35 (с, 3H), 1.35 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.0, 151.8, 137.3, 135.4, 131.6, 129.6, 127.5, 119.0, 111.7, 60.3, 47.6, 21.2, 14.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [268]

4-метокси-N-(4-фенилбутан-2-ил)анилин



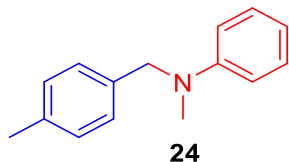
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.01 мольн%) в ТГФ, бензилацетон (395.1 мкл, 2.64 ммоль, 100 мольн%), 4-метоксианилин (341 мг, 2.77 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 550 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 4-метокси-N-(4-фенилбутан-2-ил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 75%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан- CH_2Cl_2 (градиент от 5/1 гексан- CH_2Cl_2 до 100% CH_2Cl_2) в течение 40 мин. Rf 0.67 в 10/1 CH_2Cl_2 -этилацетат. Продукт массой 492.3 мг выделен с выходом 70% в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.27 (м, 2H), 7.21-7.17 (м, 3H), 6.76 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.53 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.40 (секст, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.73 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 1.92-1.83 (м, 1H), 1.79-1.70 (м, 1H), 1.20 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.04, 142.17, 141.71, 128.55, 128.48, 125.93, 115.04, 114.96, 55.92, 49.14, 38.90, 32.60, 20.94.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [269]

N-метил-N-(4-метилбензил)анилин



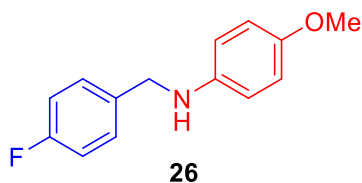
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.01 мольн%) в ТГФ, 4-метилбензальдегид (310.9 мкл, 2.64 ммоль, 100 мольн%), N-метиланилин (300.0 мкл, 2.77 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 680 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход N-метил-N-(4-метилбензил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 81%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан- CH_2Cl_2 (градиент от 100% гексана до 1/1 гексан- CH_2Cl_2) в течение 25 мин. R_f 0.8 в 1/1 гексан- CH_2Cl_2 . Продукт массой 437.8 мг выделен с выходом 79% в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (м, 2H), 7.19 (м, 4H), 6.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.79-6.75 (м, 1H), 4.56 (с, 2H), 3.06 (с, 3H), 2.39 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 149.9, 136.5, 136.0, 129.4, 129.3, 126.8, 116.5, 112.5, 56.5, 38.5, 21.2.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [270]

N-(4-фторбензил)-4-метоксианилин



Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.05 мольн%) в ТГФ, 4-бромбензальдегид (56.6 мкл, 0.53 ммоль, 100 мольн%), 4-метоксианилин (68.2 мг, 0.55 ммоль, 105 мольн%)

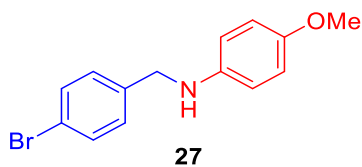
поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 890 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход N-(4-фторбензил)-4-метоксианилина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 94%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-CH₂Cl₂ (градиент от 9/1 гексан-CH₂Cl₂ до 100% CH₂Cl₂) в течение 30 мин. Rf 0.33 в 5/1 гексан-этилацетат. Продукт массой 114.6 мг выделен с выходом 94% в виде твердого вещества коричневого цвета (T_{пл}^{эксп} = 29-30°C, T_{пл}^{лит} = 25-26°C [271]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.35-7.32 (м, 2H), 7.05-7.00 (м, 2H), 6.78 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 6.60 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 4.25, (с, 2H), 3.74 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 162.1 (1, ²J_{C-F} = 245.0 Гц), 152.4, 142.3, 135.5, 129.1 (д, ³J_{C-F} = 8.0 Гц), 115.5 (д, ²J_{C-F} = 21.4 Гц), 115.0, 114.3, 55.9, 48.7.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [272]

N-(4-бромбензил)-4-метоксианилин



Аликвоту Rh₂(ESP)₂ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.05 мольн%) в ТГФ, 4-бромбензальдегид (97.6 мг, 0.53 ммоль, 100 мольн%), 4-метоксианилин (68.2 мг, 0.55 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 950 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход N-(4-бромбензил)-4-метоксианилина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 83%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-CH₂Cl₂ (градиент от 9/1 гексан-CH₂Cl₂ до 100% CH₂Cl₂) в течение 40 мин.

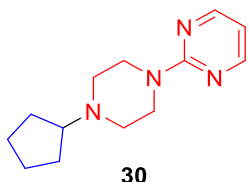
Rf 0.42 в 1/2 гексан-CH₂Cl₂. Продукт массой 115.5 мг выделен с выходом 75% в виде твердого вещества коричневого цвета ($T_{пл}^{эксп} = 68-69^{\circ}C$, $T_{пл}^{лит} = 73-75^{\circ}C$ [272]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.25 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.77 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.57 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.25, (с, 2H), 3.74 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 152.4, 142.1, 138.9, 131.7, 129.2, 120.9, 115.0, 114.2, 55.9, 48.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [272]

2-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиримидин



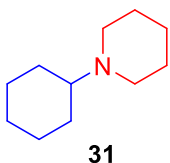
Аликвоту Rh₂(ESP)₂ (0.03 мг, 0.040 мкмоль, 0.005 мольн%) в ТГФ, циклопентанон (70 мкл, 0.79 ммоль, 100 мольн%), 1-(2-пиримидил)пиперазин (117.8 мкл, 0.83 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 220 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 2-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиримидина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 90%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂-MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. Rf 0.27. Продукт массой 140 мг выделен с выходом 76% в виде твердого вещества бежевого цвета ($T_{пл}^{эксп} = 111-113^{\circ}C$).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.27 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H), 6.45 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.83-3.80 (м, 4H), 2.55-2.44 (м, 5H), 1.91-1.84 (м, 2H), 1.73-1.58 (м, 2H), 1.52-1.38 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 161.7, 157.8, 109.9, 67.6, 52.3, 43.7, 30.6, 24.2.

HRMS: рассчитано [M+H]⁺ (C₁₃H₂₁N₄⁺) m/z = 233.1761; найдено m/z = 233.1764.

1-циклогексилпиперидин



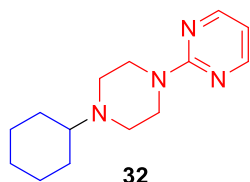
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.005 мольн%) в ТГФ, циклогексанон (273.3 мкл, 2.64 ммоль, 100 мольн%), пиперидин (274.1 мкл, 2.77 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 700 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 1-циклогексилпиперидина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 80%. Чистота продукта составила >95%. Чтобы избежать потерь 1-циклогексилпиперидина из-за высокой летучести при выделении дальнейшая очистка не проводилась. Продукт (352.6 мг) представлял собой светлорозовое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.50-2.48 (м, 4H), 2.26-2.19 (м, 1H), 1.85-1.77 (м, 4H), 1.63-1.53 (м, 5H), 1.43-1.39 (м, 2H), 1.23-1.15 (м, 4H), 1.12-1.05 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 64.5, 50.2, 28.8, 26.7, 26.6, 26.3, 25.1.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [273]

2-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)пиримидин



Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.05 мг, 0.066 мкмоль, 0.005 мольн%) в ТГФ, циклогексанон (136.6 мкл, 1.32 ммоль, 100 мольн%), 1-(2-пиримидил)пиперазин (196.3 мкл, 1.38 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 350 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 2-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)пиримидина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 67%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 -MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 16% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 40 мин.

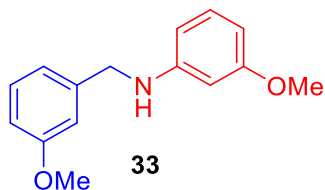
Rf 0.36 в 7% MeOH в CH₂Cl₂. Продукт массой 210.8 мг выделен с выходом 65% в виде твердого вещества бежевого цвета (T_{пл}^{эксп} = 93-95°C).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.27 (д, J = 4.7 Гц, 2H), 6.44 (т, J = 4.7 Гц, 1H), 3.81-3.78 (м, 4H), 2.62-2.60 (м, 4H), 2.33-2.23 (м, 1H), 1.88-1.78 (м, 4H), 1.63-1.60 (м, 1H), 1.28-1.17 (м, 4H), 1.14-1.08 (м, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 161.7, 157.8, 109.8, 63.8, 49.0, 44.3, 29.1, 26.4, 26.0.

HRMS: рассчитано [M+H]⁺ (C₁₄H₂₃N₄⁺) m/z = 247.1917; найдено m/z = 247.1918.

3-метокси-N-(3-метоксибензил)анилин



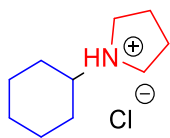
Аликвоту Rh₂(ESP)₂ (0.05 мг, 0.066 мкмоль, 0.01 мольн%) в ТГФ, 3-метоксибензальдегид (80.4 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 3-метоксианилин (77.8 мкл, 0.69 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 550 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-метокси-N-(3-метоксибензил)анилина по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 74%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 5/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетат) в течение 40 мин. Rf 0.28 в 5/1 гексан-этилацетат. Продукт массой 91.8 мг выделен с выходом 74% в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.29-7.26 (м, 1H), 7.09 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 6.98-6.95 (м, 2H), 6.84-6.81 (м, 1H), 6.31-6.25 (м, 2H), 6.21-6.20 (м, 1H), 4.30 (с, 2H), 4.1-4.0 (ушир. с., 1H), 3.80 (с, 3H), 3.76 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 160.9, 160.0, 149.6, 141.1, 130.1, 129.8, 119.9, 113.1, 112.8, 106.1, 102.8, 99.0, 55.3, 55.2, 48.4.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [274]

1-циклогексилпирролидин гидрохлорид



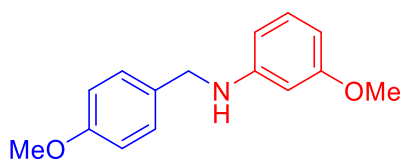
34

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (3.1 мг, 4.08 мкмоль, 0.01 мольн%) в ТГФ, циклогексанон (4.24 мл, 40.9 ммоль, 100 мольн%), пирролидин (3.58 мл, 42.9 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 100 мл. Добавили 7.5 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 40 атм синтез-газа. Автоклав нагревали при 140°C в течение 24 часов. Затем, реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во круглодонную колбу, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Затем, объединенные органические слои упарили на роторном испарителе. Выход 1-циклогексилпирролидина по ГХ составил 70%. Остаток перегоняли при пониженном давлении ($T_{\text{кип}} = 80^\circ\text{C} / 14 \text{ мм.рт.ст.}$). Затем к перегнанному продукту добавили 20% HCl в диоксане (4.7 г, 25.8 ммоль, 120 мольн%). Осаждение гидрохлорида 1-циклогексилпирролидина проводили из смеси $\text{Et}_2\text{O}/1,4\text{-диоксан}$ 10/1 по объему. Продукт массой 4.88 г выделен с выходом 63% в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.57-3.52 (м, 2H), 3.07-3.00 (м, 3H), 2.08-2.00 (м, 4H), 1.93-1.85 (м, 2H), 1.79-1.75 (м, 2H), 1.60-1.57 (м, 1H), 1.37-1.20 (м, 4H), 1.15-1.05 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 63.8, 51.2, 28.8, 24.3, 23.9, 22.4.

3-метокси-N-(4-метоксибензил)анилин



35

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, 4-метоксибензальдегид (80.1 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 3-метоксианилин (77.8 мкл, 0.69 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 550 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-метокси-N-(4-

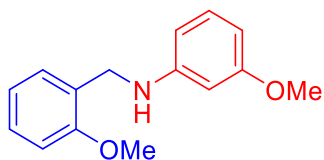
метоксибензил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 85%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 5/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетат) в течение 40 мин. Rf 0.33 в 5/1 гексан-этилацетат. Продукт массой 127 мг выделен с выходом 79% в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.29 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.08 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.88 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.28 (т, $J = 9.9$ Гц, 2H), 6.21-6.20 (м, 1H), 4.24 (с, 2H), 4.00-3.96 (ушир. с., 1H), 3.81 (с, 3H), 3.76 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 158.9, 149.7, 131.4, 130.1, 128.9, 114.1, 106.1, 102.7, 98.9, 55.4, 55.2, 47.9.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [275]

3-метокси-N-(2-метоксибензил)анилин



36

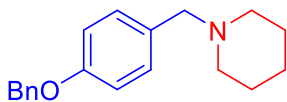
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.05 мольн%) в ТГФ, 2-метоксибензальдегид (71.8 мг, 0.53 ммоль, 100 мольн%), 3-метоксианилин (62.2 мкл, 0.55 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 960 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-метокси-N-(2-метоксибензил)анилина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 87%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан- CH_2Cl_2 (градиент от 9/1 гексан- CH_2Cl_2 до 100% CH_2Cl_2) в течение 40 мин. Rf 0.34 в 5/1 гексан-этилацетат. Продукт массой 108 мг выделен с выходом 84% в виде твердого вещества коричневого цвета ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 41\text{-}43^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.28-7.24 (м, 1H), 7.08 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.94-6.88 (м, 2H), 6.29-6.26 (м, 2H), 6.24-6.23 (м, 1H), 4.33 (с, 2H), 4.2-4.1 (ушир. с., 1H), 3.87 (с, 3H), 3.76 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 157.5, 149.9, 130.0, 129.0, 128.4, 127.3, 120.6, 110.3, 106.3, 102.6, 99.12, 55.4, 55.2, 43.6.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$) $m/z = 244.1332$; найдено $m/z = 244.1337$.

1-(4-бензилокси)бензилпиперидин



37

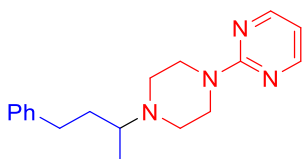
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.3 мг, 0.39 мкмоль, 0.05 мольн%) в ТГФ, 4-бензилоксибензальдегид (167.9 мг, 0.79 ммоль, 100 мольн%), пиперидин (82.2 мкл, 0.83 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 1.5 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 1-(4-бензилокси)бензилпиперидина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 87%. После упаривания избытка пиперидина чистота продукта составила >95%. Продукт (193.6 мг) представлял собой твердое вещество светло-серого цвета ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}}$ 32-33°C).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.45-7.31 (м, 5H), 7.23 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 5.05 (с, 2H), 3.42 (с, 2H), 2.40-2.30 (м, 4H), 1.58-1.55 (м, 4H), 1.48-1.35 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.9, 137.3, 131.0, 130.6, 128.7, 128.0, 127.6, 114.5, 70.1, 63.4, 54.5, 26.1, 24.6.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}^+$) $m/z = 282.1852$; найдено $m/z = 282.1859$.

2-(4-(4-фенилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин



38

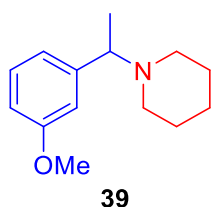
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.04 мольн%) в ТГФ, бензилацетон (98.8 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 1-(2-пиримидил)пиперазин (98.2 мкл, 0.69 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 100 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 140°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора

реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 2-(4-(4-фенилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 68%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 -MeOH (5% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. Rf 0.49 в 5% MeOH в CH_2Cl_2 . Продукт массой 140 мг выделен с выходом 64% в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.33 (д, $J = 4.7$ Гц, 2H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.26-7.20 (м, 3H), 6.49 (т, $J = 4.6$ Гц, 1H), 3.92-3.84 (м, 4H), 2.77-2.64 (м, 5H), 2.57-2.52 (м, 2H), 1.98-1.89 (м, 1H), 1.69-1.59 (м, 1H), 1.05 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.7, 157.7, 142.6, 128.5, 128.3, 125.7, 109.6, 58.3, 48.0, 44.2, 35.5, 33.0, 13.8.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4^+$) $m/z = 297.2074$; найдено $m/z = 297.2081$.

1-(1-(3-метоксифенил)этил)пиперидин



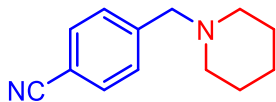
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.5 мг, 0.66 мкмоль, 0.1 мольн%) в ТГФ, 3-метоксиацетофенон (90.5 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), пиперидин (68.5 мкл, 0.69 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 1.05 мл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 1-(1-(3-метоксифенил)этил)пиперидина по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 80%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетат) в течение 40 мин. Rf 0.26 в этилацетате. Продукт массой 99.6 мг выделен с выходом 74% в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.22 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.89-6.88 (м, 2H), 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.36 (кв., $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.39-2.34 (м, 4H), 1.58-1.52 (м, 4H), 1.39-1.35 (м, 5H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 159.6, 145.9, 129.1, 120.4, 113.6, 111.9, 65.4, 55.3, 51.7, 26.4, 24.7, 19.65.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [276]

4-(пиперидин-1-илметил)бензонитрил



40

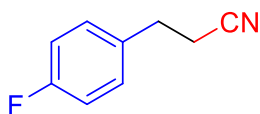
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.2 мг, 0.26 мкмоль, 0.1 мольн%) в ТГФ, 4-цианобензальдегид (69.2 мкл, 0.53 ммоль, 100 мольн%), пиперидин (54.8 мкл, 0.55 ммоль, 105 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 950 мкл ТГФ, автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 5 атм синтез-газа, и затем набрали 30 атм синтез-газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном, и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 4-(пиперидин-1-илметил)бензонитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 58%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 10/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетат) в течение 30 мин. R_f 0.44 в этилацетате. Продукт массой 57 мг выделен с выходом 54% в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.43 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.49 (с, 2H), 2.44-2.20 (м, 4H), 1.59-1.53 (м, 4H), 1.48-1.36 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 144.9, 132.1, 129.6, 119.2, 110.7, 63.4, 54.70, 26.0, 24.3.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [277]

Нитрилы

3-(4-фторфенил)пропанитрил



45

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 4-фторбензальдегид (70.7 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 415 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной

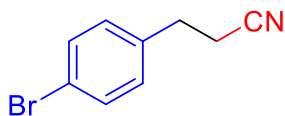
температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(4-фторфенил)пропанитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 85%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 44 мин. Rf 0.33 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 72.8 мг выделен с выходом 74% в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.23-7.18 (м, 2H), 7.06-7.00 (м, 2H), 2.93 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.6 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162.2 (д, $J = 246$ Гц), 133.8, 130.0, 119.0, 116.0, 30.9, 19.7.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [278]

3-(4-бромфенил)пропанитрил



47

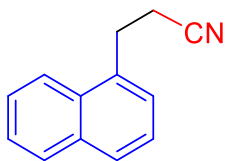
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 4-бромбензальдегид (122.0 мг, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 430 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(4-бромфенил)пропанитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 94%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 32 мин. Rf 0.40 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 118.5 мг выделен с выходом 86% в виде светло-бежевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.47 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.12 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 2.91 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.61 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 137.0, 132.1, 130.1, 121.3, 118.9, 31.1, 19.3.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [279]

3-(нафталин-1-ил)пропанитрил



48

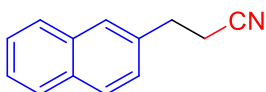
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 1-нафталальдегид (89.5 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 340 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(нафталин-1-ил)пропанитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 89%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 32/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 34 мин. R_f 0.40 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 101.7 мг выделен с выходом 85% в виде твердого вещества бежевого цвета ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 48-49^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 48-50$ [280]).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 (т, $J = 9.3$ Гц, 2H), 7.81 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.59-7.51 (д, 2H), 7.47-7.40 (д, 2H), 3.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.77 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 134.0, 133.9, 131.2, 129.3, 128.2, 126.6 (2C), 126.0, 125.7, 122.7, 119.3, 28.9, 18.5.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [281]

3-(нафталин-2-ил)пропанитрил



49

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 2-нафталальдегид (103.0 мг, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл.

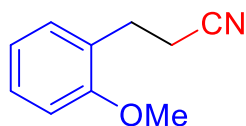
Добавили 430 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(нафталин-2-ил)пропанитрила по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 89%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 32/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 45 мин. R_f 0.35 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 101.0 мг выделен с выходом 85% в виде твердого вещества белого цвета (T_{пл}^{эксп} = 80-82°C).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.85-7.81 (м, 3H), 7.69 (с, 1H), 7.52-7.47 (м, 2H), 7.34 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 3.12 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 2.70 (т, J = 7.4 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 135.6, 133.6, 132.6, 128.8, 127.8, 127.7, 127.0, 126.5, 126.4, 126.0, 119.3, 31.8, 19.4.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [279]

3-(2-метоксифенил)пропанитрил



50

Аликвоту Rh₂(ESP)₂ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 2-метоксибензальдегид (89.8 мг, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 350 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(2-метоксифенил)пропанитрила по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 87%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 28 мин. R_f

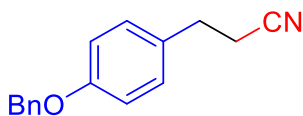
0.51 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 81.9 мг выделен с выходом 77% в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.28-7.24 (м, 1H), 7.18 (дд, $J = 7.4, 1.3$ Гц, 1H), 6.92 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.87 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 2.96 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.4, 130.3, 128.8, 126.5, 120.8, 119.8, 110.5, 55.3, 27.2, 17.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [281]

3-(4-бензилоксифенил)пропанитрил



51

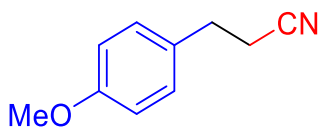
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 4-бензилоксибензальдегид (139.9 мг, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 430 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(4-бензилоксифенил)пропанитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 83%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 32/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 44 мин. R_f 0.30 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 125.6 мг выделен с выходом 80% в виде твердого вещества белого цвета ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 92\text{-}93^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.44-7.31 (м, 5H), 7.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.95 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 5.06 (с, 2H), 2.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.59 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.0, 137.0, 130.5, 129.4, 128.7, 128.1, 127.6, 119.3, 115.3, 70.1, 30.9, 19.7.

Спектр HRMS: рассчитано $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}^+$) $m/z = 238.1226$; найдено $m/z = 238.1225$; рассчитано $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NONa}^+$) $m/z = 260.1046$; найдено $m/z = 260.1052$; рассчитано $[\text{M}+\text{K}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOK}^+$) $m/z = 276.0785$; найдено $m/z = 276.0791$.

3-(4-метоксифенил)пропанитрил



52

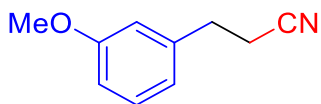
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 4-метоксибензальдегид (80.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 370 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(4-метоксифенил)пропанитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 83%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 30 мин. Rf 0.35 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 77.8 мг выделен с выходом 73% в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.15 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.87 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 2.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.58 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.8, 130.2, 129.4, 119.4, 114.3, 55.4, 30.8, 19.8.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [281]

3-(3-метоксифенил)пропанитрил



53

Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 3-метоксибензальдегид (80.4 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 350 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную

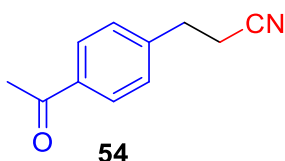
баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(3-метоксифенил)пропанитрила по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 73%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 40 мин. R_f 0.35 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 75.4 мг выделен с выходом 71% в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (м, 1H), 6.83-6.77 (м, 3H), 3.81 (с, 3H), 2.94 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 2.62 (т, J = 7.4 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 160.0, 139.7, 130.0, 120.6, 119.2, 114.2, 112.6, 55.4, 31.7, 19.4.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [279]

3-(4-ацетилфенил)пропанитрил



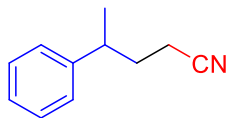
Аликвоту Rh₂(ESP)₂ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 4-ацетилбензальдегид (97.7 мг, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 430 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C. Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакцию смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 3-(4-ацетилфенил)пропанитрила по ¹H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 75%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 9/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 39 мин. R_f 0.42 в гексан-этилацетат 2/1. Продукт массой 74 мг выделен с выходом 65% в виде твердого вещества бежевого цвета (T_{пл}^{эксп} = 40-42°C, T_{пл}^{лит} = 44-46°C [282]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.91 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.32 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 2.99 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 2.64 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 2.57 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 197.6, 143.4, 136.2, 128.9, 128.6, 118.8, 31.4, 26.7, 19.0.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [279]

4-фенилпентанитрил



55

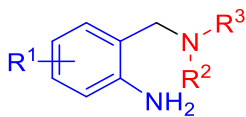
Аликвоту $\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$ (0.1 мг, 0.13 мкмоль, 0.02 мольн%) в ТГФ, метилцианоацетат (58.2 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%), 2-фенилпропаналь (88.3 мкл, 0.66 ммоль, 100 мольн%) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 340 мкл MeOH и дистиллированную воду (23.8 мкл, 1.32 ммоль, 200 мольн%), автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули 10 атм синтез газа, и затем набрали 50 атм синтез газа. Автоклав с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160°C . Через 24 часа нагревания реактор охладили до комнатной температуры, и сбросили давление. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4x1 мл), и для удаления следов катализатора реакционную смесь пропустили через слой силикагеля. Выход 4-фенилпентанитрила по ^1H ЯМР с ДМФА в качестве внутреннего стандарта составил 69%. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (градиент от 16/1 гексан-этилацетат до 100% этилацетата) в течение 42 мин. R_f 0.55 в гексан-этилацетат 5/1. Продукт массой 70.5 мг выделен с выходом 67% в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (м, 2H), 7.26-7.24 (м, 1H), 7.21-7.19 (м, 2H), 2.91-2.82 (м, 1H), 2.27-2.19 (м, 1H), 2.15-2.07 (м, 1H), 2.02-1.84 (м, 2H), 1.32 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 144.6, 128.9, 127.0, 126.9, 119.8, 39.0, 33.6, 22.0, 15.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [281],[283]

6.6. Окислительно-восстановительная конденсация *o*-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях. Полный синтез алкалоидов семейства Вазицинона

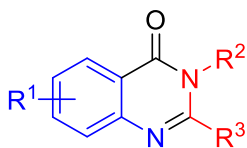
Общая методика синтеза *o*-анилинов (1)



В сосуд Шленка, снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены соответствующие количества *o*-нитробензальдегида, амина и растворителя. Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили соответствующее количество $\text{Fe}(\text{CO})_5$. (Возможен несколько другой порядок смешивания, а именно добавление на последней стадии амина к замороженной смеси *o*-нитробензальдегида и $\text{Fe}(\text{CO})_5$.) Смешивать реагенты можно и при более высокой температуре (-70°C или -10°C), но в этом случае необходим тщательный температурный контроль для предотвращения резкого и быстрого разогрева реакционной смеси. При -10°C необходимо обеспечить медленное добавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ к реакционной смеси. После смешивания всех реагентов сосуд Шленка отсоединили от линии Шленка и поместили в емкость с ацетоном, охлаждаемую жидким азотом, которая позволила обеспечить медленное и постепенное нагревание реакционной смеси до 0°C , при которой реагенты вступают в реакцию.

После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 3-6 часов. Необходим тщательный контроль за временем реакции, поскольку в том случае если время реакции превышает 6 часов, образующийся целевой продукт начинает разлагаться. После охлаждения реакционную смесь обрабатывали 10% раствором HCl (до pH (водной фазы) ≈ 1). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом 3 раза (или до обесцвечивания органического слоя). Затем, водную фазу защелочили до pH 12 и экстрагировали хлористым метиленом 3 раза. При использовании в реакции более 1 ммоль *o*-нитробензальдегида после защелачивания реакционной смеси обязательно требуется фильтрование от гидроксидов железа. Далее объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. Для дальнейшей очистки реакционной смеси использовали препаративную тонкослойную, колоночную хроматографию или очистку на препаративном хроматографе InterChim Puri Flash.

Общая методика синтеза хиназолинонов (2)



В сосуд Шленка, снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены соответствующие количества *o*-нитробензальдегида, амина и растворителя. Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили соответствующее количество $\text{Fe}(\text{CO})_5$. (Возможен несколько другой порядок смешивания, а именно добавление на последней стадии амина к замороженной смеси *o*-нитробензальдегида и $\text{Fe}(\text{CO})_5$.) Смешивать реагенты можно и при более высокой температуре (-70°C или -10°C), но в этом случае необходим тщательный температурный контроль для предотвращения резкого и быстрого разогрева реакционной смеси. При -10°C необходимо обеспечить медленное добавление $\text{Fe}(\text{CO})_5$ к реакционной смеси. После смешивания всех реагентов сосуд Шленка отсоединили от линии Шленка и поместили в емкость с ацетоном, охлаждаемую жидким азотом, которая позволила обеспечить медленное и постепенное нагревание реакционной смеси до -30°C . Далее реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 12 часов. Важно отогревать реакционную смесь постепенно, поскольку если температура поднимется до 0°C в течение первых 30 минут после добавления последнего реагента, запускается очень бурная экзотермическая реакция, приводящая к саморазогреву смеси. Слишком быстрое нагревание концентрированной реакционной смеси (5 ммоль/мл) приводит к высвобождению энергии, достаточной для доведения растворителя (даже такого высококипящего как ДМФА) до кипения. Данный процесс приводит к преимущественному образованию анилинов и следов хиназолинов. Хиназолины, являющиеся важными предшественниками хиназолинонов, неустойчивы при повышенной температуре, и в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ превращаются в анилины. После перемешивания реакционной смеси при -30°C в течение 12 часов, ее отогрели до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 20 часов.

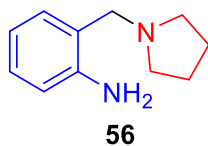
После охлаждения реакционную смесь обрабатывали 10% раствором HCl (до pH (водной фазы) ≈ 1). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом 3 раза (или до обесцвечивания органического слоя). Затем, водную фазу защелочили до pH 12 и экстрагировали хлористым метиленом 3 раза. При использовании в реакции более 1 ммоль *o*-нитробензальдегида после защелачивания реакционной смеси обязательно требуется фильтрование от гидроксидов железа. Далее, объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. Анализ

реакционной смеси методами ГХ и ЯМР показал, что хиназолин является основным продуктом в смеси с 20-50% анилина и 10-15% деоксивазицина.

Органический остаток растворяли в ацетоне и добавляли 10 эквивалентов KMnO_4 , растертого в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили на воздухе в течение 1-3 часов для полного окисления хиназолина до хиназолинона. После завершения реакции, определяемом по ГХ МС, и охлаждения до комнатной температуры сразу проводили фильтрование реакционной смеси от MnO_2 с остатков KMnO_4 . В противном случае, промежуточные продукты окисления, деоксивазицины, и другие подобные продукты, структурно напоминающие сильное основание DBU, запускали дополнительный процесс самоконденсации ацетона с образованием 4-гидрокси-4-метилпентан-2-она, детектированного по ГХ МС и ЯМР. Фильтрат представлял собой раствор оранжевого цвета. В ряде случаев раствор после фильтрования был окрашен в фиолетовый цвет, обусловленный остатками KMnO_4 . В таком случае добавляли изо-пропанол для восстановления остатков KMnO_4 до MnO_2 . После фильтрования растворитель упаривали при пониженном давлении. При образовании 4-гидрокси-4-метилпентан-2-она его отгоняли в глубоком вакууме на масляном насосе ($T_{\text{кип}} = 166^\circ\text{C}/760$ мм.рт.ст.) или отделялись от него хроматографически. Полученные хиназолиноны либо очищали хроматографически, либо использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, так как чистота продукта после проведения окисления перманганатом калия составляла 80-90%.

6.6.1. Синтез производных анилина

2-(пирролидин-1-илметил)анилин



Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (200 мг, 100 мольн%, 1.32 ммоль), пирролидин (326 мкл, 300 мольн%, 3.97 ммоль) и ТГФ (4 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (536 мкл, 300 мольн%, 3.97 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

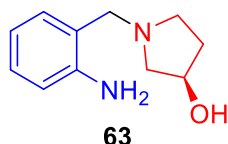
После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 4 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 2 мл конц. HCl и 30 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 3×30 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 4×30 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход продукта по ¹H ЯМР составил 81%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. Rf 0.6 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. Альтернативным методом очистки 2-(пирролидин-1-илметил)анилина являлась препаративная тонкослойная хроматография (элюент: этилацетат/гексан/триэтиламин = 13.3/6.6/1, Rf 0.52). Продукт массой 172 мг выделен с выходом 73% в виде желтого твердого вещества (T_{пл}^{эксп} = 32-34°C, T_{пл}^{лит} = 31-32°C).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.08 (т, J = 7.71 Гц, 1H), 7.01 (д, J = 7.33 Гц, 1H), 6.68-6.63 (м, 2H), 4.80-4.62 (ш.с., 2H), 3.62 (с, 2H), 2.49-2.46 (м, 4H), 1.78-1.73 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 147.0, 129.8, 128.2, 123.9, 117.6, 115.4, 59.4, 53.8, 23.7.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [284]

(R)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол



Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (100 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (1.0 г, 100 мольн%, 6.62 ммоль), (*R*)-пирролидинол (1.73 г, 300 мольн%, 19.85 ммоль, > 99% ee) и ДМФА (40 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили Fe(CO)₅ (2.68 мл, 300 мольн%, 19.85 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

Смесь медленно отогрели до комнатной температуры. Затем, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 60°C в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и

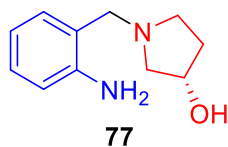
добавили 10 мл конц. HCl и 100 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 3×50 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 4×50 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход продукта по ¹H ЯМР составил 89%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. Rf 0.4 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. (*R*)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол массой 1.03 г выделен с выходом 86% в виде белого твердого вещества (T_{пл}^{эксп} = 72-73°C). [α]_D²⁰ = +6.5°, 10 мг/мл в CHCl₃. Хиральная ВЭЖХ: колонка Cellucoat 3, 1 мл/мин гептан/изопропанол: 95/5, детектирование при 240 нм, время t_R(*R*) = 17.8 мин, ee > 99%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.00 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.71 – 6.60 (м, 2H), 4.35 (с, 1H), 4.14 – 3.76 (ушир.с., 2H), 3.66 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 3.61 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.83 (кв., *J* = 7.5, 6.7 Гц, 1H), 2.66 – 2.52 (м, 2H), 2.34 (кв., *J* = 8.1 Гц, 1H), 2.23 – 2.10 (м, 1H), 1.73 (дт., *J* = 14.1, 7.2 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 146.7, 129.9, 128.4, 123.5, 117.8, 115.6, 71.5, 62.8, 59.2, 52.4, 35.1.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [285]

(*S*)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол



Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (100 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены (*S*)-пирролидинол гидрохлорид (4.91 г, 300 мольн%, 39.70 ммоль, > 99% ee), *t*-BuOK (4.46 г, 300 мольн%, 39.70 ммоль) и ДМФА (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавили *o*-нитробензальдегид (2.0 г, 100 мольн%, 13.23 ммоль). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили Fe(CO)₅ (5.36 мл, 300 мольн%, 39.70 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

Смесь медленно отогрели до комнатной температуры. Затем, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 60°C в течение 12 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 10 мл конц. HCl и 100 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали

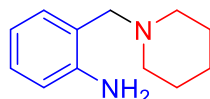
хлористым метиленом 3×50 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 4×50 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход (*S*)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ола по ¹H ЯМР составил 75%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. R_f 0.4 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. (*R*)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол массой 1.75 г выделен с выходом 69% в виде белого твердого вещества (T_{пл}^{эксп} = 73-74°C). [α]_D²⁰ = -3.7°, 4.3 мг/мл в CHCl₃. Хиральная ВЭЖХ: колонка Cellucoat 3, 1 мл/мин гептан/изопропанол: 95/5, детектирование при 240 нм, время t_R(*S*) = 20.9 мин, ee > 99%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.08 (тд, *J* = 7.4, 1.6 Гц, 1H), 7.00 (дд, *J* = 7.4, 1.6 Гц, 1H), 6.71–6.60 (м, 2H), 4.31 (ддт, *J* = 7.7, 5.3, 2.7 Гц, 1H), 4.90–3.01 (ушир.с., 2H), 3.62 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 3.57 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.82–2.73 (м, 1H), 2.60–2.44 (м, 2H), 2.28 (тд, *J* = 8.8, 6.4 Гц, 1H), 2.20–2.07 (м, 1H), 1.74–1.61 (м, 1H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 146.5, 129.8, 128.4, 123.5, 117.9, 115.6, 71.2, 62.7, 59.1, 52.4, 34.9.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [286]

2-(пиперидин-1-илметил)анилин



78

Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 1.0 ммоль), Fe(CO)₅ (400 мкл, 300 мольн%, 3.0 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пиперидин (293 мкл, 300 мольн%, 3.0 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 3 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 2 мл конц. HCl и 30 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×5 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали

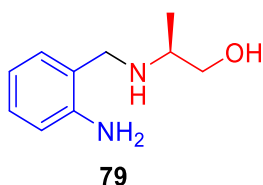
хлористым метилом 4×10 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 2-(пиперидин-1-илметил)анилина по ¹H ЯМР составил 85%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система этилацетат – гексан (1/100) → (100/1) в течение 40 мин (Rf 0.5). Продукт массой 124 мг выделен с выходом 66% в виде желтоватого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.97 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.68–6.63 (м, 2H), 5.02–4.93 (ушир.с., 2H), 3.50 (с, 2H), 2.44–2.34 (м, 4H), 1.59–1.53 (м, 4H), 1.48–1.42 (м, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 147.2, 130.6, 128.4, 122.4, 117.5, 115.6, 62.6, 54.1, 26.1, 24.5.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [287]

2-((2-аминобензил)амино)пропан-1-ол



Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 1.0 ммоль), Fe(CO)₅ (400 мкл, 300 мольн%, 3.0 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладил с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили (*S*)-(+)-2-амино-1-пропанол (232 мкл, 300 мольн%, 3.0 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 3 часов. Затем, смесь охладил до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 2 мл конц. HCl и 30 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метилом 2×5 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метилом 4×10 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 2-((2-аминобензил)амино)пропан-1-ола по ¹H ЯМР составил 73%. Реакционную смесь очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюент:

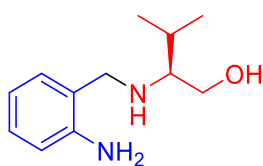
этилацетат/гексан/триэтиламин = 33.3/6.6/1, Rf 0.48). Продукт массой 108 мг выделен с выходом 60% в виде белого твердого вещества ($T_{пл.} = 81-82^{\circ}\text{C}$). $[\alpha]_{20}^D = +4.9^{\circ}$, 4.5 мг/мл в CHCl_3 .

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.09 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.72–6.66 (м, 2H), 3.91 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.74 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.61 (дд, $J = 10.8, 4.0$ Гц, 1H), 3.35 (дд, $J = 10.7, 7.1$ Гц, 1H), 3.45–3.02 (ушир.с., 3H), 2.87–2.79 (м, 1H), 1.11 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.3, 130.1, 128.7, 124.0, 118.2, 116.1, 66.2, 54.3, 49.9, 16.9.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [288]

2-((2-аминобензил)амино)-3-метилбутан-1-ол



80

Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 1.0 ммоль), $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (400 мкл, 300 мольн%, 3.0 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили (*S*)-(+)-2-амино-3-метил-1-бутанол (328 мкл, 300 мольн%, 3.0 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

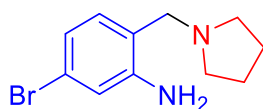
После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 3 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1 мл конц. HCl и 10 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×5 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 4×10 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 2-((2-аминобензил)амино)-3-метилбутан-1-ола по ^1H ЯМР составил 88%. Реакционную смесь очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: этилацетат/гексан/триэтиламин = 13.3/6.6/1, Rf 0.5). Продукт массой 143 мг выделен с выходом 70% в виде бежевого твердого вещества ($T_{пл.} = 54-56^{\circ}\text{C}$). $[\alpha]_{20}^D = +19^{\circ}$, 4.8 мг/мл в CHCl_3 .

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.10 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.72–6.76 (м, 2H), 3.84 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.78 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.65 (дд, $J = 10.8, 4.0$ Гц, 1H), 3.46 (дд, $J = 10.9, 6.8$ Гц, 1H), 3.52–3.14 (ушир.с., 3H), 2.46–2.42 (м, 1H), 1.90 (дкв., $J = 13.2, 6.7$ Гц, 1H), 0.95 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.92 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 146.3, 130.1, 128.6, 124.3, 118.2, 116.1, 64.1, 61.3, 50.5, 28.7, 19.3, 18.7.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 209.1648, обнаружено 209.1648

5-бром-2-(пирролидин-1-илметил)анилин



81

Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 4-бром-2-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 0.65 ммоль), $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (263 мкл, 300 мольн%, 1.97 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пирролидин (268 мкл, 500 мольн%, 3.26 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 6 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 3 мл конц. HCl и 20 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×20 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 3×20 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 5-бром-2-(пирролидин-1-илметил)анилина по ^1H ЯМР составил 97%.

Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.3 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$. Альтернативным методом очистки 2-(пирролидин-1-илметил)анилина являлась препаративная тонкослойная хроматография (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 13.3/6.6/1, R_f 0.52). Продукт массой 172 мг выделен с выходом 73% в виде желтого твердого вещества смесь очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: этилацетат/гексан/триэтиламин = 5/1/0.3, R_f 0.58).

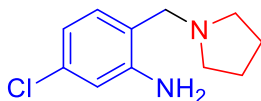
Продукт массой 138 мг выделен с выходом 83% в виде бежевого твердого вещества ($T_{пл.} = 38-39^{\circ}\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.85 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.76–6.74 (м, 2H), 4.99–4.80 (ушир.с., 2H), 3.55 (с, 2H), 2.44 (м, 4H), 1.75 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.5, 130.9, 122.9, 121.6, 120.2, 117.8, 59.1, 53.7, 23.8.

HRMS: рассчитано $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_2^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 255.0491, обнаружено 255.0494

5-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилин



82

Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 4-хлор-2-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 0.81 ммоль), $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (326 мкл, 300 мольн%, 2.43 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пирролидин (332 мкл, 500 мольн%, 4.04 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 6 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 3 мл конц. HCl и 20 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×20 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 3×20 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 5-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилина по ^1H ЯМР составил 89%.

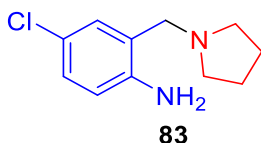
Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.3 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$. Продукт массой 136 мг выделен с выходом 80% в виде бежевого твердого вещества ($T_{пл.} = 41-43^{\circ}\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.92 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.63–6.62 (м, 2H), 5.06–4.74 (ушир.с., 2H), 3.59 (с, 2H), 2.46 (м, 4H), 1.77 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.3, 133.5, 130.6, 122.5, 117.3, 115.0, 59.1, 53.8, 23.8.

HRMS: рассчитано $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 211.0997, обнаружено 211.0997.

4-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилин



Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 5-хлор-2-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 0.81 ммоль), $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (326 мкл, 300 мольн%, 2.43 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пирролидин (332 мкл, 500 мольн%, 4.04 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 6 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 3 мл конц. HCl и 20 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×20 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 3×20 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 4-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилина по ^1H ЯМР составил 84%.

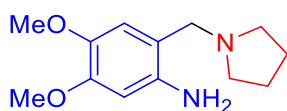
Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.6 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$. Продукт массой 125 мг выделен с выходом 74% в виде бежевого твердого вещества ($T_{\text{пл.}} = 65-66^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.03–6.98 (м, 2H), 6.54 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 4.99–4.56 (ушир.с., 2H), 3.55 (с, 2H), 2.45 (м, 4H), 1.76 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145.6, 129.3, 127.8, 125.6, 121.9, 116.3, 59.1, 53.8, 23.8.

HRMS: рассчитано $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 211.0997, обнаружено 211.0994

4,5-диметокси-2-(пирролидин-1-илметил)анилин



84

Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 4,5-диметокси-2-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 0.71 ммоль), Fe(CO)₅ (287 мкл, 300 мольн%, 2.13 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пирролидин (175 мкл, 300 мольн%, 2.13 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

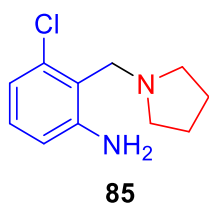
После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 6 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 3 мл конц. HCl и 20 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×20 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 3×20 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 4,5-диметокси-2-(пирролидин-1-илметил)анилина по ¹H ЯМР составил 95%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. R_f 0.6 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. Продукт массой 164 мг выделен с выходом 93% в виде бежевого твердого вещества (T_{пл.} = 81-82°C).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.58 (с, 1H), 6.25 (с, 1H), 4.81–4.03 (ушир.с., 2H), 3.81 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.53 (с, 2H), 2.45 (м, 4H), 1.74 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 149.1, 141.0, 140.8, 115.4, 114.9, 100.8, 59.0, 57.0, 55.9, 53.8, 23.7.

HRMS: рассчитано C₁₃H₂₁N₂O₂⁺ ([M + H]⁺): 237.1598, обнаружено 237.1597

3-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилин



Важные детали описаны в общей методике для синтеза производных *o*-нитроанилина. В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 2-хлор-6-нитробензальдегид (150 мг, 100 мольн%, 0.81 ммоль), Fe(CO)₅ (326 мкл, 300 мольн%, 2.43 ммоль) и ТГФ (2 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пирролидин (332 мкл, 500 мольн%, 4.04 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона.

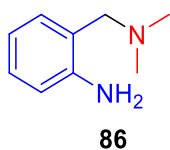
После нагревания до комнатной температуры, реакционный сосуд перенесли в предварительно нагретую масляную баню и оставили перемешиваться при температуре 120°C в течение 6 часов. Затем, смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали еще 16 ч. Далее, реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 3 мл конц. HCl и 20 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 2×20 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 3×20 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 3-хлор-2-(пирролидин-1-илметил)анилина по ¹H ЯМР составил 80%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. R_f 0.7 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. Продукт массой 130 мг выделен с выходом 77% в виде бежевого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.96 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.73 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.52 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.13–4.85 (ушир.с., 2H), 3.85 (с, 2H), 2.52 (м, 4H), 1.76 (м, 4H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 149.0, 134.3, 128.4, 121.1, 118.7, 114.0, 53.9, 53.5, 23.8.

HRMS: рассчитано C₁₁H₁₆ClN₂⁺ ([M + H]⁺) 211.0997, обнаружено 211.0997.

2-((диметиламино)метил)анилин



Важные детали описаны в общих методиках (1) и (2). В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 2-нитробензальдегид (200 мг, 100 мольн%, 1.32 ммоль), 3.68 мл 1.8 М раствора диметиамин в ТГФ (6.62 ммоль, 500 мольн%). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили Fe(CO)₅ (536 мкл, 300 мольн%, 3.97 ммоль) к замороженной смеси в токе аргона. После отсоединения от линии Шленка, сосуд Шленка поместили в баню с ацетоном и жидким азотом и медленно отогрели реакцию смесь до -30°C. Перемешивали реакцию смесь при -30°C в течение 16 ч, отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч при 25°C.

Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 2 мл конц. HCl и 30 мл воды (до pH 1-2). Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом 3×30 мл. Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом 3×40 мл. Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход 2-((диметиламино)метиланилина по ¹H ЯМР составил 86%. Реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. R_f 0.7 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. Продукт массой 153 мг выделен с выходом 77% в виде желтоватого масла.

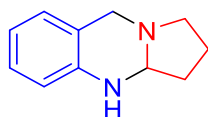
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.09 (тд, *J* = 7.6, 1.6 Гц, 1H), 6.98 (дд, *J* = 7.3, 1.5 Гц, 1H), 6.69–6.62 (м, 2H), 4.82–4.61 (ушир.с., 2H), 3.41 (с, 2H), 2.19 (с, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 147.2, 130.3, 128.4, 123.4, 117.6, 115.5, 63.5, 45.1.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [289]

6.6.2. Синтез хиназолинов и их восстановление

1,2,3,3a,4,9-гексагидропирроло[2,1-b]хиназолин



57

В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (128.6 мг, 100 мольн%, 0.85 ммоль), пирролидин (349 мкл, 300 мольн%, 4.25 ммоль) и 5 мл ТГФ. Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C)

до твердого, замороженного состояния и добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (344 мкл, 300 мольн%, 2.6 ммоль). После смешивания всех реагентов сосуд Шленка отсоединили от линии Шленка и поместили в емкость с ацетоном, охлаждаемую жидким азотом, которая позволила обеспечить медленное и постепенное нагревание реакционной смеси до -30°C . Далее реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 12 часов. Некоторые дополнительные детали и рассуждения приведены в Общей методике синтеза хиназолинонов (2).

После перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывали 10% раствором HCl (до pH (водной фазы) ≈ 1). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом 3 раза (или до обесцвечивания органического слоя). Затем, водную фазу защелочили с помощью NaOH до pH 12 и экстрагировали хлористым метиленом 3 раза. Далее, объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. Выход по ЯМР 74%. Также в реакционной смеси присутствовал 2-(пирролидин-1-илметил)анилин (15%). 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин был выделен методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 1:2:0.3 R_f 0.4) с выходом 63% (94 мг). Продукт представлял собой твердое вещество желтого цвета ($T_{\text{пл.}} = 63-64^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл.}}^{\text{лит.}} = 64^\circ\text{C}$ [290]).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.02 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.70 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.53 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.18 – 4.11 (м, 1H), 4.04 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 3.90 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 3.85 – 3.67 (ушир.с, 1H), 3.03 (тд, $J = 8.8$, 5.5 Гц, 1H), 2.68 (дт, $J = 8.8$, 5.5 Гц, 1H), 2.19 – 2.07 (м, 1H), 2.05 – 1.84 (м, 2H), 1.66 (ддт, $J = 12.2$, 10.2, 4.4 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 143.1, 127.4, 127.2, 119.6, 118.2, 115.1, 71.4, 50.7, 50.4, 32.0, 21.3.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [248]

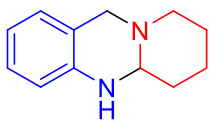
Масштабирование синтеза 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина

В сосуд Шленка (250 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (3 г, 100 мольн%, 19.85 ммоль), пирролидин (4.89 мл, 300 мольн%, 59.55 ммоль) и 50 мл ТГФ. Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния и добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (8.05 мл, 300 мольн%, 59.55 ммоль). После смешивания всех реагентов сосуд Шленка отсоединили от линии Шленка и поместили в емкость с ацетоном, охлаждаемую жидким азотом, которая позволила обеспечить медленное и постепенное нагревание реакционной смеси до -30°C . Далее

реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 12 часов. Некоторые дополнительные детали и рассуждения приведены в Общей методике синтеза хиназолинонов (2).

После перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывали 10% раствором HCl (до pH (водной фазы) ≈ 1). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом 3 раза (или до обесцвечивания органического слоя). Затем, водную фазу защелочили с помощью NaOH до pH 12 и экстрагировали хлористым метиленом 3 раза. Далее, объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. Выход по ЯМР 73%. Также в реакционной смеси присутствовал 2-(пирролидин-1-илметил)анилин (14%). 1,2,3,3a,4,9-гексагидропирроло[2,1-b]хиназолин был выделен методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 1:2:0.3 R_f 0.4) с выходом 70% (2.42 г). Продукт представлял собой твердое вещество желтого. Характеризация приведена выше для синтеза на миллиграммовые количества.

5a,6,7,8,9,11-гексагидро-5H-пиридо[2,1-b]хиназолин



58

В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены *o*-нитробензальдегид (2 г, 100 мольн%, 13.23 ммоль), пиперидин (3.92 мл, 300 мольн%, 39.70 ммоль) и 50 мл ТГФ. Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния и добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (5.33 мл, 300 мольн%, 39.70 ммоль). Реакционную смесь медленно отогрели (от -110°C до -20°C в течение 8 часов) и перемешивали 149 ч при -20°C . Далее реакционную смесь отогрели до 0°C в течение 2 часов и перемешивали еще 1 час до образования темно-коричневого раствора.

Затем, реакционную смесь обрабатывали 10% раствором HCl (до pH (водной фазы) ≈ 1). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом 3 раза (или до обесцвечивания органического слоя). Затем, водную фазу защелочили с помощью NaOH до pH 12 и экстрагировали хлористым метиленом 3 раза. Далее, объединенные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель при пониженном давлении. Выход по ЯМР 70%. Также в реакционной смеси присутствовал 2-(пиперидин-1-илметил)анилин (20%). 5a,6,7,8,9,11-гексагидро-5H-пиридо[2,1-b]хиназолин был выделен

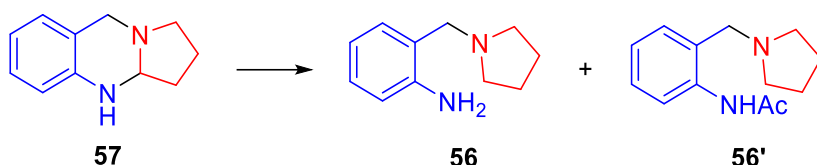
методом колоночной хроматографии (элюент: гексан : этилацетат : триэтиламин = 1:2:0.1 Rf 0.3) с выходом 62% (1.52 мг). Продукт представлял собой твердое вещество желтого цвета ($T_{пл.} = 71-73^{\circ}\text{C}$, $T_{пл.}^{лит.} = 71-72^{\circ}\text{C}^7$).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7.01 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.91 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.68 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.55 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.84 – 3.79 (ушир.с, 1H), 3.79 – 3.70 (м, 3H), 3.10 – 3.03 (м, 1H), 2.29 – 2.22 (м, 1H), 1.97 – 1.90 (м, 1H), 1.83 – 1.76 (м, 1H), 1.76 – 1.71 (м, 2H), 1.62 – 1.54 (м, 1H), 1.52 – 1.43 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 141.9, 127.6, 126.9, 119.3, 118.3, 114.7, 70.4, 56.1, 52.1, 31.8, 25.3, 21.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [291]

Восстановление 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина с помощью $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$



В круглодонную колбу (10 мл) поместили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (182.5 мг, 300 мольн%, 0.861 ммоль), 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин (50 мг, 100 мольн%, 0.287 ммоль) в 1 мл CH_2Cl_2 на воздухе. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем, добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл), экстрагировали продукт с помощью этилацетата (3×5 мл) и высушили органический слой над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток проанализировали методом ^1H ЯМР. Смесь состояла из 70% 2-(пирролидин-1-илметил)анилина и 15% ацилированного производного.

2-(пирролидин-1-илметил)анилин (56)

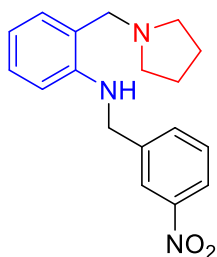
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.13–7.04 (м, 1H), 7.03–6.97 (м, 1H), 6.70–6.58 (м, 2H), 4.94–4.52 (ушир.с., 2H), 3.62 (с, 2H), 2.50–2.43 (м, 4H), 1.80–1.72 (м, 4H).

N-(2-(пирролидин-1-илметил)фенил)ацетамид (56')

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.13–10.90 (ушир.с., 1H), 8.26 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.33–7.24 (м, 1H), 7.13–7.04 (м, 1H), 7.02–6.94 (м, 1H), 3.70 (с, 2H), 2.57–2.51 (м, 4H), 2.13 (с, 3H), 1.88–1.80 (м, 4H).

Восстановительное аминирование 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина под действием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и 3-нитробензальдегида

N-(3-нитробензил)-2-(пирролидин-1-илметил)анилин



59

В круглодонную колбу (10 мл) поместили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (182.5 мг, 300 мольн%, 0.861 ммоль), 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолин (50 мг, 100 мольн%, 0.287 ммоль) и 3-нитробензальдегид (52 мг, 150 мольн%, 0.344 ммоль) в 1 мл CH_2Cl_2 на воздухе. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем, добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл), экстрагировали продукт с помощью этилацетата (3×5 мл) и высушили органический слой над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток представлял собой оранжевое масло. Выход *N*-(3-нитробензил)-2-(пирролидин-1-илметил)анилина составил 57% по ЯМР. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/триэтиламин = 3:1:0.1 R_f 0.3). После очистки было получено 40 мг (45%) целевого продукта в виде желтого масла.

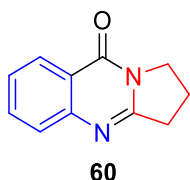
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.20 (с, 1H), 8.10 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.49 (дд проявляющийся т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.20–7.08 (ушир.с., 1H), 7.08 (дд проявляющийся т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.63 (дд проявляющийся т, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.43 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.49 (с, 2H), 3.69 (с, 2H), 2.57–2.43 (м, 4H), 1.84–1.73 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 148.7, 147.4, 142.9, 133.2, 129.6, 129.5, 128.4, 123.9, 122.1, 121.8, 116.8, 110.1, 60.0, 53.8, 46.7, 23.8.

HRMS: рассчитано $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) 312.1707, обнаружено 312.1703

6.6.3. Синтез хиназолинонов

2,5-дигидропирроло-[2,1-*b*]-хиназолин-9-(1H)-он



60

Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (50 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 2-нитробензальдегид (900 мг, 100 моль%, 6 ммоль), пирролидин (1.48 мл, 300 мольн%, 18 ммоль) и ТГФ (12 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем,

добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (2.42 мл, 300 мольн%, 18 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до -30°C . При этой температуре (-30°C) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч.

Далее реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 4.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (2×10 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×20 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Реакционную смесь анализировали методом ^1H ЯМР. Смесь представляла собой желтое твердое вещество ($m = 853$ мг, 82%) и состояла из 2-(пирролидин-1-илметил)анилина и 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина в соотношении 1/5. Эта смесь была введена в реакцию на следующей стадии без дополнительной очистки.

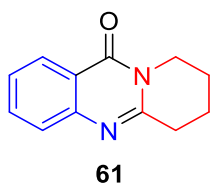
Полученную реакционную смесь 2-(пирролидин-1-илметил)анилина и 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина соотношением 1/5 поместили в круглодонную колбу (100 мл) и растворили в 50 мл ацетона. К раствору добавили KMnO_4 (9.5 г, 1000 мольн%, 60 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося KMnO_4 и образовавшийся MnO_2 отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Остаток, который содержал целевой продукт с чистотой 90% очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.6 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$. Продукт массой 598 мг выделен с выходом 54% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде белого твердого вещества ($T_{\text{пл.}}^{\text{эксп}} = 110-115^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл.}}^{\text{лит}} = 105-107^\circ\text{C}^{11}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.28 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.72 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.44 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.21 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.18 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.29 (квint, $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.1, 159.5, 149.2, 134.2, 126.8, 126.4, 126.3, 120.5, 46.6, 32.6, 19.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [248]

6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо-[2,1-*b*]-хиназолин-11-он



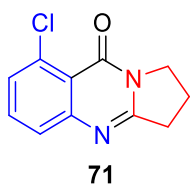
В круглодонную колбу (250 мл), снабженную якорем для магнитной мешалки поместили 5а,6,7,8,9,11-гексагидро-5Н-пиридо[2,1-*b*]хиназолин (1.2 г, 100 мольн%, 63.7 ммоль) и растворили в 100 мл ацетона. К раствору добавили KMnO_4 (15.1 г, 500 мольн%, 95.6 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции смесь оставшегося KMnO_4 и образовавшийся MnO_2 отфильтровали на фильтре Шотта, и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. К остатку добавили CH_2Cl_2 для удаления оставшегося KMnO_4 , при этом из KMnO_4 образовался MnO_2 , который отфильтровали на фильтре Шотта через SiO_2 . CH_2Cl_2 упарили при пониженном давлении. Продукт массой 592 мг выделен с выходом 46% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде твердого желтого вещества ($T_{\text{пл.}}^{\text{эксп}} = 79\text{-}82^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл.}}^{\text{лит}} = 81\text{-}83^\circ\text{C}$ [292]). Чистота продукта составляла >95%, поэтому дальнейшей очистки не проводилось.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (дд, $J = 8.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.58 (тд, $J = 7.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.29 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.94 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.87 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.86 (дкв, $J = 32.1, 6.3$ Гц, 4H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 161.9, 154.8, 147.1, 134.0, 126.4, 126.1, 125.9, 120.2, 42.2, 31.7, 21.9, 19.2.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [292]

8-хлор-2,3-дигидропирроло-[2,1-*b*]-хиназолин-9(1H)-он



Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 2-хлор-6-нитробензальдегид (200 мг, 100 мольн%, 1.08 ммоль), пирролидин (266 мкл, 300 мольн%, 3.24 ммоль) и ТГФ (5 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (436 мкл, 300 мольн%, 3.24 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии

Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до -30°C . При этой температуре (-30°C) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч.

Далее реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×30 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении.

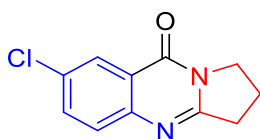
Полученную реакционную смесь поместили в круглодонную колбу (100 мл) и растворили в 50 мл ацетона. К раствору добавили KMnO_4 (1.7 г, 1000 мольн%, 10.8 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося KMnO_4 и образовавшийся MnO_2 отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Остаток, который содержал целевой продукт с чистотой 90% очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.5 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$. Продукт массой 90 мг выделен с выходом 38% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде бесцветного твердого вещества ($T_{\text{пл.}}^{\text{эксп}} = 152\text{-}153^{\circ}\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57–7.48 (м, 2H), 7.40 (дд, $J = 7.4, 1.6$ Гц, 1H), 4.19–4.15 (м, 2H), 3.15 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.27 (квинт, $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 160.2, 159.2, 151.9, 134.2, 133.6, 129.1, 126.3, 117.9, 47.0, 32.7, 19.4.

HRMS: рассчитано $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 221.0476, обнаружено 221.0475; рассчитано $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{ONa}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 243.0296, обнаружено 243.0297.

7-хлор-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(Н)1-он



72

Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 5-хлор-2-нитробензальдегид (200 мг, 100 моль%, 1.08 ммоль), пирролидин (266 мкл, 300 мольн%, 3.24 ммоль) и ТГФ (5 мл).

Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили Fe(CO)₅ (436 мкл, 300 мольн%, 3.24 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до -30°C. При этой температуре (-30°C) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч.

Далее реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×30 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении.

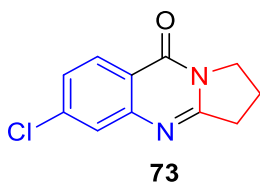
Полученную реакционную смесь поместили в круглодонную колбу (100 мл) и растворили в 50 мл ацетона. К раствору добавили KMnO₄ (1.7 г, 1000 мольн%, 10.8 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося KMnO₄ и образовавшийся MnO₂ отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Остаток, который содержал целевой продукт с чистотой 90% очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. R_f 0.7 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. Продукт массой 102.3 мг выделен с выходом 43% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде бесцветного твердого вещества (T_{пл.}^{эксп} = 176-177°C, T_{пл.}^{лит} = 177°C [293]).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.19 (с, 1H), 7.62 (дд, J = 9.0, 2.1 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 4.18 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 3.15 (т, J = 7.9 Гц, 2H), 2.28 (квинт, J = 7.7 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 160.0, 159.9, 147.7, 134.6, 132.0, 128.5, 125.8, 121.6, 46.7, 32.6, 19.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [294]

6-хлор-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он



Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 4-хлор-6-нитробензальдегид (200 мг, 100 моль%, 1.08 ммоль), пирролидин (266 мкл, 300 мольн%, 3.24 ммоль) и ТГФ (5 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили Fe(CO)₅ (436 мкл, 300 мольн%, 3.24 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до -30°C. При этой температуре (-30°C) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч.

Далее реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×30 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении.

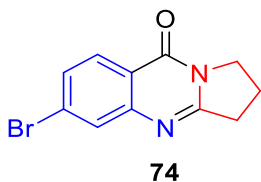
Полученную реакционную смесь поместили в круглодонную колбу (100 мл) и растворили в 50 мл ацетона. К раствору добавили KMnO₄ (1.7 г, 1000 мольн%, 10.8 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося KMnO₄ и образовавшийся MnO₂ отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Остаток, который содержал целевой продукт с чистотой 90% очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (градиент от 100% CH₂Cl₂ до 10% MeOH в CH₂Cl₂) в течение 30 мин. R_f 0.7 в CH₂Cl₂/MeOH = 10/1. 6-хлор-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он массой 93 мг выделен с выходом 39% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде бесцветного твердого вещества (T_{пл.эксп} = 187-188°C, T_{пл.лит} = 186-188°C [295]).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.36 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 4.17 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 3.15 (т, J = 8.0 Гц, 2H), 2.28 (квинт, J = 7.7 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 160.9, 160.4, 150.2, 140.4, 127.9, 126.9, 126.5, 119.1, 46.7, 32.7, 19.6.

Спектр HRMS: рассчитано C₁₁H₁₀ClN₂O⁺ ([M+H]⁺) 221.0476, найдено 221.0476.

6-бром-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он



Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 4-бром-2-нитробензальдегид (200 мг, 100 моль%, 0.870 ммоль), пирролидин (214 мкл, 300 мольн%, 2.61 ммоль) и ТГФ (5 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (352 мкл, 300 мольн%, 2.61 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до -30°C . При этой температуре (-30°C) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч.

Далее реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×30 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении.

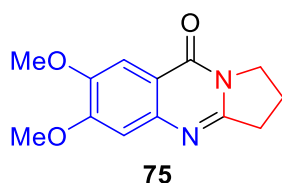
Полученную реакционную смесь поместили в круглодонную колбу (100 мл) и растворили в 50 мл ацетона. К раствору добавили KMnO_4 (686 мг, 500 мольн%, 4.35 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося KMnO_4 и образовавшийся MnO_2 отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Выход продукта по ^1H ЯМР составил 80%. Продукт очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.3 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50/1$. 6-бром-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он массой 100 мг выделен с выходом 43% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде бесцветного твердого вещества ($T_{\text{пл.}}^{\text{эксп}} = 223-225^{\circ}\text{C}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.51 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.17 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.16 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 2.28 (квint, $J = 7.6$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 160.9, 160.6, 150.3, 129.7, 129.7, 128.9, 127.9, 119.5, 46.7, 32.7, 19.6.

Спектр HRMS: рассчитано $C_{11}H_{10}BrN_2O^+$ ($[M+H]^+$) 264.9971, найдено 264.9966.

6,7-диметокси-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он



Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (25 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 4,5-диметокси-2-нитробензальдегид (200 мг, 100 моль%, 0.947 ммоль), пирролидин (233 мкл, 300 мольн%, 2.84 ммоль) и ТГФ (5 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота ($-196^{\circ}C$) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили $Fe(CO)_5$ (384 мкл, 300 мольн%, 2.84 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до $-30^{\circ}C$. При этой температуре ($-30^{\circ}C$) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч.

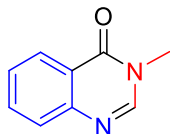
Далее реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×30 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении.

Полученную реакционную смесь поместили в круглодонную колбу (100 мл) и растворили в 50 мл ацетона. К раствору добавили $KMnO_4$ (1.5 г, 1000 мольн%, 9.47 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося $KMnO_4$ и образовавшийся MnO_2 отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Выход продукта по 1H ЯМР составил 80%. Продукт очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. R_f 0.5 в $CH_2Cl_2/MeOH = 10/1$. 6,7-диметокси-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он массой 121 мг выделен с выходом 52% (в пересчете на 2-нитробензальдегид) в виде бесцветного твердого вещества ($T_{пл.}^{эксп} = 205-206^{\circ}C$, $T_{пл.}^{лит} = 205-207^{\circ}C^{16}$).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7.50 (с, 1H), 6.96 (с, 1H), 4.13 (дд, $J = 8.0, 6.5$ Гц, 2H), 3.92 (с, 3H), 3.91 (с, 3H), 3.08 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 2.22 (квинт, $J = 7.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 160.4, 158.1, 154.7, 148.5, 145.4, 113.7, 107.3, 105.4, 56.3, 56.2, 46.5, 32.4, 19.6.

3-метилхиназолин-4(3H)-он



76

В круглодонную колбу (100 мл), снабженную магнитной мешалкой поместили 2-((диметиламино)метил)анилин (198 мг, 100 мольн%, 1.32 ммоль), KI (65.6 мг, 30 мольн%, 0.4 ммоль), 70% раствор *t*-BuOOH (1.8 мл, 1000 мольн%, 13.18 ммоль) и 1.8 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 16 ч. После этого, к реакционной смеси добавили 1.5 мл конц. HCl и 20 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×30 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH_2Cl_2 – MeOH (градиент от 100% CH_2Cl_2 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) в течение 30 мин. Rf 0.6 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$. Продукт массой 32 мг выделен с выходом 15% в виде белого твердого вещества ($T_{\text{пл.}}^{\text{эксп}} = 110-111^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл.}}^{\text{лит}} = 110-112^\circ\text{C}^{17}$).

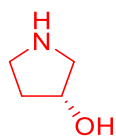
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.31 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.79–7.67 (м, 2H), 7.50 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.60 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.7, 148.4, 146.9, 134.3, 127.6, 127.4, 126.7, 122.1, 34.2.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [296]

6.6.4. Синтез Вазицинона и его изомеров

(R)-Пирролин-3-ол



62

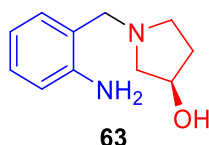
Реакцию проводили по модифицированной методике Martens¹⁸. В 100 мл стальной автоклав с магнитной мешалкой поместили L-гидроксипролин (48.5 г, 100 мольн%, 0.37 ммоль), циклогексенон (3.58 мл, 10 мольн%, 37 ммоль), и 30 мл этанола. Автоклав закрыли, для удаления воздуха автоклав три раза продули N₂, и нагревали автоклав при 160°C, в течение 48 ч. Затем, автоклав охладили до комнатной температуры, открыли и перенесли содержимое в круглодонную колбу на 100 мл и упарили растворитель при пониженном давлении. (R)-Пирролин-3-ол перегнали в вакууме (T_{кип} = 80-82°C / 1 мбар). Продукт получили в виде бесцветного масла с выходом 40% (13 г). Энантиомерный избыток определяли методом хиральной газовой хроматографии на приборе Chromatec Crystal 5000.2 с пламенно-ионизационным детектором, на капиллярной колонке Astec Chiraldex G-TA (30 м×250 мкм), температура колонки = 125°C, температура инжектора = 250°C, температура детектора = 250°C, скорость потока гелия = 34.26 см/с, коэффициент разделения 100:1, t_R (R) = 24.1 мин, t_R (S) = 27.1 мин, ee > 99%.

¹H ЯМР (400 МГц d₆-DMSO) δ 4.17–4.11 (м, 1H), 2.91–2.82 (м, 1H), 2.76–2.63 (м, 2H), 2.61–2.56 (м, 1H), 2.51–2.48 (м, 1H), 1.75–1.65 (м, 1H), 1.55–1.46 (м, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, d₆-DMSO) δ 71.0, 55.3, 44.8, 35.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [297]

(R)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол (масштабирование)



Важные детали описаны в общей методике (1). В сосуд Шленка (250 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 2-нитробензальдегид (10 г, 100 моль%, 66.17 ммоль), 3-(R)-пирролидинол (17.3 г, 300 мольн%, 198.52 ммоль) и ДМФА (100 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили Fe(CO)₅ (26.82 мл, 300 мольн%, 198.52 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка отсоединили от линии Шленка, медленно отогрели до комнатной температуры, поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 60°C и перемешивали реакционную смесь при этой температуре в течение 16 ч.

Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, перенесли в круглодонную колбу и добавили 20 мл конц. HCl и 400 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее,

полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×100 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×100 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Выход (*R*)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ола по ¹H ЯМР составил 86%. Остаток растворили в CH₂Cl₂ и очищали флеш-хроматографией на силикагеле (вещество нанесли на SiO₂, затем промыли 50 мл CH₂Cl₂, и далее промыли смесью 10/1 CH₂Cl₂/MeOH (200 мл)), . Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Продукт получили в виде масла с чистотой по ¹H ЯМР 93% (13.7 г). На следующей стадии продукт использовали без дополнительной очистки.

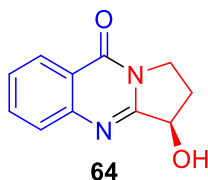
(*R*)-3-гидрокси-2,3-дигидропирроло-[2,1-*b*]-хиназолин-9(1H)-он ((*R*)-Вазицинон) и (*R*)-2-гидрокси-2,3-дигидропирроло-[2,1-*b*]-хиназолин-9(1H)-он ((*R*)-Изовазицинон)

В круглодонную колбу (200 мл), снабженную магнитной мешалкой поместили (*R*)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол, полученный на предыдущей стадии, KI (3.3 г, 30 мольн%, 19.85 ммоль). Далее, к реакционной смеси добавили 70% водный раствор *t*-BuOOH (90.6 мл, 1000 мольн%, 661.72 ммоль) и 90 мл дистиллированной воды (наблюдался разогрев реакционной смеси до 50°C). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов.

Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 15 мл конц. HCl и 200 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×100 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×100 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали растворитель при пониженном давлении и получили 4 г продукта в виде коричневого масла.

Остаток растворили в 5 мл CH₂Cl₂ с 2% MeOH и оставили перемешиваться в течение 16 ч при -30°C. (*R*)-Вазицинон получили в виде белого твердого вещества массой 2 г (15%). Маточный раствор очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (изократическое элюирование 3% MeOH в CH₂Cl₂, затем градиент до 10% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 20 минут (R_f 0.5 в 10/1 CH₂Cl₂ / MeOH). После очистки получили 95 мг (*R*)-Вазицинона и 1.3 г (*R*)-Изовазицинона в виде белого твердого вещества с выходом 10%.

(*R*)-Вазицинон



$T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 210\text{--}211^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 200\text{--}201^\circ\text{C}^{19}$, $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +54^\circ$, 3.5 мг/мл CHCl_3 , ee 99%

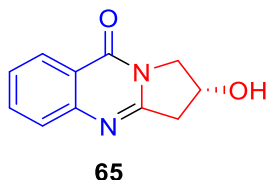
Хиральная ВЭЖХ: Daicel Chiralpak IA-3 колонка (4.6×150 мм); 1 мл/мин гептан/2-пропанол: 90/10; детектирование при 254 нм. $t_{\text{R}}(R) = 19.2$ мин, $t_{\text{R}}(S) = 21.1$ мин, ee > 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.30 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.79–7.70 (м, 2H), 7.49 (ддд, $J = 8.3, 6.0, 2.1$ Гц, 1H), 5.76–5.69 (ушир.с., 1H), 5.26 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.38 (ддд, $J = 12.4, 8.7, 3.7$ Гц, 1H), 4.01 (дт, $J = 12.3, 7.8$ Гц, 1H), 2.73–2.62 (м, 1H), 2.37–2.25 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.7, 160.6, 148.6, 134.6, 127.1, 126.7, 126.7, 121.0, 71.9, 43.5, 29.5.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [295]

(R)-Изовазицинон



$T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 167\text{--}168^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 168\text{--}171^\circ\text{C}^{20}$, $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -16^\circ$, 4.8 мг/мл CHCl_3 , ee 99%

Хиральная ВЭЖХ: Cellucoat 3 колонка (4.6×150 мм); 1 мл/мин гептан/2-пропанол: 80/20; детектирование при 227 нм. $t_{\text{R}}(R) = 7.0$ мин, $t_{\text{R}}(S) = 5.6$ мин, ee > 99%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.14 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.70 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.56 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.83–4.75 (м, 1H), 4.33 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 4.17 (дд, $J = 13.3, 4.7$ Гц, 1H), 3.82–3.68 (ушир.с., 1H), 3.38 (дд, $J = 17.8, 5.6$ Гц, 1H), 3.18 (д, $J = 18.1$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 161.0, 158.0, 148.7, 134.5, 126.6, 126.5, 126.4, 120.3, 65.7, 55.5, 42.4.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [249]

(S)-3-гидрокси-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он ((S)-Вазицинон) и (S)-2-гидрокси-2,3-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9(1H)-он ((S)-Изовазицинон)

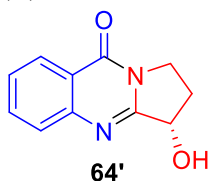
В круглодонную колбу (50 мл), снабженную магнитной мешалкой поместили (S)-1-(2-аминобензил)пирролидин-3-ол (740 мг, 100 мольн%, 3.85 ммоль) (синтез описан в разделе 7.3.1. Синтез производных анилина), KI (191 мг, 30 мольн%, 1.15 ммоль). Далее, к реакционной смеси добавили 70% водный раствор *t*-BuOOH (5.27 мл, 1000 мольн%, 38.5

ммоль) и 5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов.

Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и добавили 1 мл конц. HCl и 50 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×50 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH (до pH 12) и экстрагировали хлористым метиленом (4×50 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении.

Полученную реакционную смесь очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система CH₂Cl₂ – MeOH (изократическое элюирование 3% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 20 минут, затем градиент до 10% MeOH в CH₂Cl₂ в течение 20 минут (Rf ((S)-Вазизинона) 0.5, Rf ((S)-Изовазицинона) 0.45 в 10/1 CH₂Cl₂ / MeOH). После очистки получили 109 мг (14%) (S)-Вазизинона и 86 мг (10%) (S)-Изовазицинона в виде белых твердых веществ.

(S)-Вазизинон



$T_{пл}^{эксп}$ ((S)-вазицинона) = 200-201°C, $T_{пл}^{лит}$ ((S)-вазицинона) = 200-201°C [284], $[\alpha]_{20}^D = -32^\circ$, 3.1 мг/мл CHCl₃, ee 99%

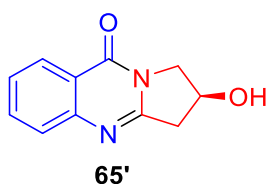
Хиральная ВЭЖХ: Daicel Chiralpak IA-3 колонка (4.6×150 мм); 1 мл/мин гептан/2-пропанол: 90/10; детектирование при 254 нм. $t_R(R)$ = 19.2 мин, $t_R(S)$ = 21.1 мин, ee > 99%.

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8.29 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.77–7.71 (м, 2H), 7.48 (ддд, J = 8.2, 6.4, 2.0 Гц, 1H), 6.36–6.27 (ушир.с., 1H), 5.24 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 4.36 (ддд, J = 12.4, 8.8, 3.9 Гц, 1H), 4.00 (дт, J = 12.2, 7.7 Гц, 1H), 2.73–2.62 (м, 1H), 2.37–2.25 (м, 1H).

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 160.7, 160.5, 148.7, 134.6, 127.1, 126.8, 126.8, 121.1, 72.0, 43.5, 29.6.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [295]

(S)-Изовазицинон



$T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 159\text{-}160^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +8^{\circ}$, 3.1 мг/мл CHCl_3 , $e_e > 96\%$

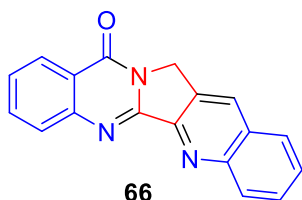
Хиральная ВЭЖХ: Cellucoat 3 колонка (4.6×150 мм); 1 мл/мин гептан/2-пропанол: 80/20; детектирование при 227 нм. $t_{\text{R}}(R) = 7.0$ мин, $t_{\text{R}}(S) = 5.6$ мин, $e_e = 99\%$.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.69 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.56 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.40 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.78 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 4.32 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 4.16 (дд, $J = 13.1, 4.8$ Гц, 1H), 4.02–3.71 (ушир.с., 1H), 3.37 (дд, $J = 17.6, 5.7$ Гц, 1H), 3.18 (д, $J = 17.6$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 161.0, 157.9, 148.8, 134.5, 126.7, 126.6, 126.5, 120.5, 65.9, 55.5, 42.4.

6.6.5. Синтез Луотонина А, Рутаекарпина и Изаиндигатона

Луотонин А



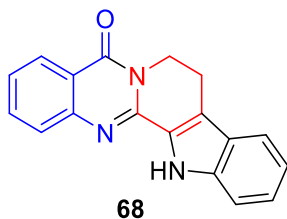
Виалу (1 мл), выдерживающую высокое давление, снабженную магнитной мешалкой и продули аргоном 2 раза. (*R*)-Вазизинон (30 мг, 100 мольн%, 0.149 ммоль) и 2-нитробензальдегид (22.5 мг, 100 мольн%, 0.149 ммоль) перетерли в тонкий порошок, добавили 100 мкл ТГФ и поместили в виалу. Далее, добавили $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (60 мкл, 300 мольн%, 0.447 ммоль), закрыли виалу, нагревали ее при 160°C в течение 16 ч. Затем, виалу охладили, открыли и содержимое суспендировали в 20 мл CH_2Cl_2 под действием ультразвука. Суспензию отфильтровали через слой силикагеля (диаметр 3 см, высота 2 см). Слой силикагеля промыли 50 мл этилацетата. Объединили органические слои и упарили растворители при пониженном давлении. Остаток очищали на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюент – бинарная система гексан-этилацетат (изократическое элюирование 30% этилацетата в гексане в течение 10 минут, затем градиентное элюирование до 100% этилацетата в течение 20 минут, R_f 0.3 в 1/1 гексан/этилацетат). Луотонин А получили в виде белого твердого вещества (6.4 мг) с выходом 15% ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 267\text{-}268^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 265\text{-}270^{\circ}\text{C}^{21}$).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.50–8.39 (м, 3H), 8.11 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.94 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.89–7.79 (м, 2H), 7.72–7.63 (м, 1H), 7.57 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 5.33 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 160.8, 152.7, 151.3, 149.6, 149.5, 134.7, 131.7, 130.8 (2C), 129.6, 128.9 (2C), 128.7, 128.1, 127.6, 126.6, 121.4, 47.5.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [298]

Рутакарпин



Синтез был проведен согласно методике Fang и Zhou [251]. Для получения фенилдиазоний хлорида к охлажденному раствору гидрохлорида анилина (120 мг, 110 мольн%, 0.94 ммоль) в 20% HCl (2 мл) добавили по каплям раствор нитрита натрия (65 мг, 110 мольн%, 0.94 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и разбавили уксусной кислотой (4 мл), затем довели pH раствора до 4 используя ацетат натрия (0.8 г). Далее раствор 6,7,8,9-тетрагидро-11Н-пиридо-[2,1-*b*]-хиназолин-11-она (170 мг, 110 мольн%, 0.85 ммоль) в 50% уксусной кислоте (5 мл) добавили к раствору фенилдиазоний хлорида по каплям при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 5°C, и оставили в холодильнике на 12 ч. Кристаллический осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакууме. Чистота промежуточного продукта (*E*)-6-(2-фенилгидразоно)-8,9-дигидро-6Н-пиридо-[2,1-*b*]-хиназолин-11(7Н)-он (**67**) (245 мг) составила 95%, поэтому продукт был использован на следующей стадии без дополнительной очистки.

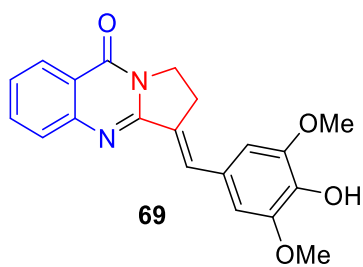
К полученному гидразону (200 мг, 0.65 ммоль) добавили полифосфорную кислоту (1 г) и нагревали реакционную смесь при 160-180°C в течение 1 ч. Охладили реакционную смесь до комнатной температуры, разбавили 25% раствором NH₄Cl (pH 5). Экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), высушили органический слой над безводным Na₂SO₄, и упарили растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан/этилацетат 4/1). Рутакарпин был получен в виде твердого желтого вещества (167 мг) с выходом 83% ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 255\text{-}258^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 257\text{-}259^\circ\text{C}^{22}$).

¹H ЯМР (600 МГц, d₆-DMSO) δ 11.60 (с, 1H), 8.06 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.73 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.62 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.55 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.45 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.40 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.22 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.03 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 4.35 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 3.08 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (151 МГц, d₆-DMSO) δ 161.72, 147.86, 145.70, 139.25, 135.34, 127.46, 127.21, 127.18, 126.91, 125.73, 125.55, 121.01, 120.70, 120.68, 118.82, 113.21, 41.62, 19.46.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [251]

Изаиндигатон



1. Синтез смеси 2-(пирролидин-1-илметил)анилин и 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина

Важные детали описаны в общей методике (2). Важные детали описаны в общей методике (2). В сосуд Шленка (250 мл), снабженный якорем для магнитной мешалки и подготовленный для работы в инертной атмосфере по стандартной технике Шленка, были добавлены 2-нитробензальдегид (9.97 г, 100 моль%, 66 ммоль), $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (27 мл, 300 мольн%, 198 ммоль) и ТГФ (132 мл). Реакционную смесь охладили с помощью жидкого азота (-196°C) до твердого, замороженного состояния. Затем, добавили пирролидин (27 мл, 500 мольн%, 330 ммоль) к замороженной реакционной смеси в токе аргона. Сосуд Шленка был отсоединен от линии Шленка и помещен в баню со смесью ацетона и жидкого азота для медленного отогревания до -30°C . При этой температуре (-30°C) реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч.

Далее реакционную смесь перенесли в стакан (500 мл) и добавили 60 мл конц. HCl и 200 мл дистиллированной воды (до pH 1-2). Далее, полученную водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (2×300 мл). Органический слой промыли водой (200 мл). Водный слой отделяли и добавляли NaOH постепенно (до pH 12), охладили смесь до комнатной температуры и добавили 400 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 1 ч, и затем, фильтровали на фильтре Шотта через слой ваты для отделения нерастворимых гидроксидов железа. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали хлористым метиленом (3×200 мл). Органический слой после экстракции щелочного раствора высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Реакционную смесь анализировали методом ^1H ЯМР. Смесь представляла собой желтое твердое вещество массой 12,6 г (71% 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина и 14% 2-(пирролидин-1-илметил)анилина). Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2. Синтез 2,5-дигидропирроло-[2,1-*b*]-хиназолин-9-(1H)-она (Деоксивазицинона)

Полученную реакционную смесь 2-(пирролидин-1-илметил)анилина и 1,2,3,3а,4,9-гексагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина соотношением 1/5 (12.6 г, 46.8 ммоль 1,2,3,3а,4,9-

гексагидропирроло[2,1-b]хиназолина, 9.2 ммоль 2-(пирролидин-1-илметил)анилина) поместили в круглодонную колбу (2 л) и растворили в 800 мл ацетона. К раствору добавили KMnO_4 (100 г, 650 ммоль) растертый в тонкий порошок. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Далее смесь оставшегося KMnO_4 и образовавшийся MnO_2 отфильтровали на фильтре Шотта и упарили растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Реакционная смесь массой 14.5 г содержала целевой 2,5-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9-(1H)-он и побочный продукт конденсации двух молекул ацетона в соотношении 1/1 по ^1H ЯМР спектру. Побочный продукт упарили в высоком вакууме. Отсутствие побочного продукта после очистки подтвердили по ГХ-МС. Целевой продукт 2,5-дигидропирроло-[2,1-b]-хиназолин-9-(1H)-он был получен с выходом 53% (6.5 г) по ^1H ЯМР (с ДМФА в качестве внутреннего стандарта) в пересчете на 2-нитробензальдегид. Продукт был использован на следующей стадии без дополнительной очистки.

3. Синтез Изаиндигатона

Синтез был проведен согласно методике Jang [299].

В круглодонную колбу (250 мл) поместили Деоксивазицинон (6.5 г, 100 мольн%, 35 ммоль), 4-гидрокси-3,5-диметоксибензальдегид (12.7 г, 200 мольн%, 70 ммоль), AcONa (573 мг, 20 мольн%, 7 ммоль) и AcOH (70 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 15 ч, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом и высушили при пониженном давлении. Изаиндигатон получили в виде желтого твердого вещества (9.5 г) с выходом 81% и чистотой 99% ($T_{\text{пл}}^{\text{эксп}} = 264\text{-}270^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 248\text{-}249^\circ\text{C}$ [300]). Общий выход Изаиндигатона в пересчете на 2-нитробензальдегид составил 43%.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ : 9.17–8.77 (ушир.с., 1H), 8.12 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.79 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.68–7.66 (м, 2H), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.95 (с, 2H), 4.18 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.84 (с, 6H), 3.38–3.30 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, d_6 -DMSO) δ : 160.2, 156.1, 149.5, 148.0, 137.1, 134.2, 130.0, 129.3, 126.8, 125.8, 125.7, 125.6, 120.4, 107.7, 56.0, 44.1, 24.9.

Экспериментальные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [301]

7. Заключение

Проведено экспериментальное сравнение восстановительной системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ с NaNH_4 , NaCH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ в реакции восстановительного аминирования. Показаны преимущества и недостатки $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$, а также классических восстановительных агентов.

Показано, что $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ превосходит наиболее широко применяемые восстановительные агенты в реакции восстановительного аминирования с точки зрения Эффективности Реакционной Массы.

Продемонстрировано, что флуоренильные комплексы металлов 9 группы способны катализировать восстановительное аминирование в воде с участием монооксида углерода в качестве восстановителя.

Показано, что синтез-газ является более активным и селективным восстановительным агентом, чем водород, на примере двух процессов восстановительного присоединения. Использование синтез-газа в качестве восстановительного агента позволило снизить загрузку родиевого катализатора ($\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$) вплоть до 25 ppm ($\text{TON}_{\text{max}} = 29200$) в реакции восстановительного аминирования, и вплоть до 200 ppm ($\text{TON}_{\text{max}} = 4700$) в реакции восстановительного C–C сочетания-декарбокислирования.

Проведен полный синтез природных хиназолиновых алкалоидов: Деоксивазицинона, Макиназолинона, Вазицинона, Луотонина А, Рутакарпина, Изаиндигатона из простых дешевых и коммерчески доступных реагентов с помощью новой окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях под действием $\text{Fe}(\text{CO})_5$.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации заключаются в поиске более мягких условий для проведения восстановительных процессов, в частности, снижении давления, дешевых катализаторов на основе 3d-металлов, исследовании энантиоселективных вариантов представленных целевых процессов и расширении применения описанных подходов к восстановительным реакциям для синтеза фармацевтических субстанций и биологически активных соединений.

Для эффективного проведения реакции восстановительного аминирования без дополнительной оптимизации условий реакции можно **рекомендовать** использование восстановительной системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ в тетрагидрофуране. Для замены органического растворителя на экологически безопасную воду можно использовать флуоренильные комплексы иридия и родия. Если газообразный монооксид углерода недоступен, в качестве синтетического эквивалента можно использовать $\text{Fe}(\text{CO})_5$.

8. Список литературы

1. Trost B.M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way / B.M. Trost // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1995. – Vol. 34. – № 3. – P. 259-281.
2. Chusov D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / D. Chusov, B. List // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Vol. 53. – № 20. – P. 5199-5201.
3. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / P.N. Kolesnikov [et al.] // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 173-175.
4. Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent / N.Z. Yagafarov [et al.] // *ChemCatChem*. – 2015. – Vol. 7. – № 17. – P. 2590-2593.
5. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination / O.I. Afanasyev [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 2043-2046.
6. Carbon monoxide-driven osmium catalyzed reductive amination harvesting WGSR power / K.O. Biriukov [et al.] // *Catalysis Science & Technology*. – 2021. – Vol. 11. – № 14. – P. 4922-4930.
7. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals / O.I. Afanasyev [et al.] // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – № 23. – P. 11857-11911.
8. Irrgang T. Transition-Metal-Catalyzed Reductive Amination Employing Hydrogen / T. Irrgang, R. Kempe // *Chemical Reviews*. – 2020. – Vol. 120. – № 17. – P. 9583-9674.
9. Catalytic reductive aminations using molecular hydrogen for synthesis of different kinds of amines / K. Murugesan [et al.] // *Chemical Society Reviews*. – 2020. – Vol. 49. – № 17. – P. 6273-6328.
10. Fine Chemicals by Reductive Carbonylation of Nitroarenes, Catalyzed by Transition Metal Complexes. Vol. 10 / F. Ragaini [et al.]. – 2006.
11. Tsygankov A.A. Carbon monoxide as a selective reducing agent in organic chemistry / A.A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov // *Mendeleev Communications*. – 2018. – Vol. 28. – № 2. – P. 113-122.
12. Tafesh A.M. A Review of the Selective Catalytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds into Aromatic Amines, Isocyanates, Carbamates, and Ureas Using CO / A.M. Tafesh, J. Weiguny // *Chemical Reviews*. – 1996. – Vol. 96. – № 6. – P. 2035-2052.
13. Irrgang T. 3d-Metal Catalyzed N- and C-Alkylation Reactions via Borrowing Hydrogen or Hydrogen Autotransfer / T. Irrgang, R. Kempe // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – № 4. – P. 2524-2549.
14. Corma A. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis / A. Corma, J. Navas, M.J. Sabater // *Chemical Reviews*. – 2018. – Vol. 118. – № 4. – P. 1410-1459.
15. Ma X. N-Alkylation by Hydrogen Autotransfer Reactions / X. Ma, C. Su, Q. Xu // *Topics in Current Chemistry*. – 2016. – Vol. 374. – № 3. – P. 27.
16. The Catalytic Amination of Alcohols / S. Bähn [et al.] // *ChemCatChem*. – 2011. – Vol. 3. – № 12. – P. 1853-1864.
17. Insight into O₂-promoted base-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols / C. Wang

- [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. – № 13. – P. 2972-2977.
18. Green and scalable aldehyde-catalyzed transition metal-free dehydrative N-alkylation of amides and amines with alcohols / Q. Xu [et al.] // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2013. – Vol. 355. – № 1. – P. 73-80.
 19. Efficient and practical catalyst-free-like dehydrative N-alkylation of amines and sulfenamides with alcohols initiated by aerobic oxidation of alcohols under air / X. Li [et al.] // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72. – № 2. – P. 264-272.
 20. Martínez R. Selective N-monoalkylation of aromatic amines with benzylic alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by unmodified magnetite / R. Martínez, D.J. Ramón, M. Yus // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2009. – Vol. 7. – № 10. – P. 2176-2181.
 21. Solid base catalyzed highly efficient N-alkylation of amines with alcohols in a solvent-free system / Lu [et al.] // *Catalysis Communications*. – 2014. – Vol. 55. – P. 78-82.
 22. Carbon-catalysed reductive hydrogen atom transfer reactions / H. Yang [et al.] // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. 6478.
 23. A conjugated ketone as a catalyst in alcohol amination reactions under transition-metal and hetero-atom free conditions / X. Dai [et al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 54. – P. 43589-43593.
 24. Base-mediated cascade amidination/N-alkylation of amines by alcohols / C. Zhang [et al.] // *Chemical Communications*. – 2020. – Vol. 56. – № 72. – P. 10489-10492.
 25. Pothikumar R. Pyridine mediated transition-metal-free direct alkylation of anilines using alcohols via borrowing hydrogen conditions / R. Pothikumar, V.T. Bhat, K. Namitharan // *Chemical Communications*. – 2020. – Vol. 56. – № 88. – P. 13607-13610.
 26. Du Y. Selective N-alkylation of amines with alcohols by using non-metal-based acid-base cooperative catalysis / Y. Du, S. Oishi, S. Saito // *Chemistry - A European Journal*. – 2011. – Vol. 17. – № 44. – P. 12262-12267.
 27. Selective catalytic Hofmann: N-alkylation of poor nucleophilic amines and amides with catalytic amounts of alkyl halides / Q. Xu [et al.] // *Green Chemistry*. – 2016. – Vol. 18. – № 14. – P. 3940-3944.
 28. Watson A.J.A. Chemistry. The give and take of alcohol activation. / A.J.A. Watson, J.M.J. Williams // *Science (New York, N.Y.)*. – 2010. – Vol. 329. – № 5992. – P. 635-636.
 29. Donthireddy S.N.R. Ruthenium(II) Complexes of Heteroditopic N-Heterocyclic Carbene Ligands: Efficient Catalysts for C–N Bond Formation via a Hydrogen-Borrowing Strategy under Solvent-Free Conditions / S.N.R. Donthireddy, P. Mathoor Illam, A. Rit // *Inorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 59. – № 3. – P. 1835-1847.
 30. Ruthenium(II)-NNN-Pincer-Complex-Catalyzed Reactions Between Various Alcohols and Amines for Sustainable C–N and C–C Bond Formation / M. Maji [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – Vol. 360. – № 4. – P. 722-729.
 31. N-Alkylation of Amines Catalyzed by a Ruthenium–Pincer Complex in the Presence of in situ Generated Sodium Alkoxide / K. Das [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – № 40. – P. 6855-6866.
 32. Hemilabile N-heterocyclic carbene (NHC)-nitrogen-phosphine mediated Ru (II)-catalyzed N-alkylation of aromatic amine with alcohol efficiently / X.-J. Yu [et al.] // *Catalysis Communications*. – 2017. – Vol. 95. – P. 54-57.

33. Benzimidazolium sulfonate ligand precursors and application in ruthenium-catalyzed aromatic amine alkylation with alcohols / N. Kaloglu [et al.] // *Catalysis Communications*. – 2016. – Vol. 74. – P. 33-38.
34. Cyclometalated palladium pre-catalyst for N-alkylation of amines using alcohols and regioselective alkylation of sulfanilamide using aryl alcohols / R. Mamidala [et al.] // *Tetrahedron*. – 2017. – Vol. 73. – № 16. – P. 2225-2233.
35. Martinez-Asencio A. Palladium(II) acetate as catalyst for the N-alkylation of aromatic amines, sulfonamides, and related nitrogenated compounds with alcohols by a hydrogen autotransfer process / A. Martinez-Asencio, M. Yus, D.J. Ramon // *Synthesis*. – 2011. – № 22. – P. 3730-3740.
36. Michlik S. New iridium catalysts for the efficient alkylation of anilines by alcohols under mild conditions / S. Michlik, R. Kempe // *Chemistry - A European Journal*. – 2010. – Vol. 16. – № 44. – P. 13193-13198.
37. Ruch S. New Iridium Catalysts for the Selective Alkylation of Amines by Alcohols under Mild Conditions and for the Synthesis of Quinolines by Acceptor-less Dehydrogenative Condensation / S. Ruch, T. Irrgang, R. Kempe // *Chemistry - A European Journal*. – 2014. – Vol. 20. – № 41. – P. 13279-13285.
38. Highly Efficient Rh(I) Homo- and Heterogeneous Catalysts for C-N Couplings via Hydrogen Borrowing / C.M. Wong [et al.] // *Inorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 56. – № 23. – P. 14682-14687.
39. Homberg L. A Highly Active PN₃ Manganese Pincer Complex Performing N-Alkylation of Amines under Mild Conditions / L. Homberg, A. Roller, K.C. Hultsch // *Organic Letters*. – 2019. – Vol. 21. – № 9. – P. 3142-3147.
40. Solvent-Free N-Alkylation and Dehydrogenative Coupling Catalyzed by a Highly Active Pincer-Nickel Complex / V. Arora [et al.] // *Organometallics*. – 2020. – Vol. 39. – № 11. – P. 2162-2176.
41. Blank B. An efficient method for the selective iridium-catalyzed monoalkylation of (hetero)aromatic amines with primary alcohols / B. Blank, M. Madalska, R. Kempe // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2008. – Vol. 350. – № 5. – P. 749-758.
42. Dubey P. Base free: N -alkylation of anilines with ArCH₂OH and transfer hydrogenation of aldehydes/ketones catalyzed by the complexes of eta⁵-Cp*Ir(III) with chalcogenated Schiff bases of anthracene-9-carbaldehyde / P. Dubey, S. Gupta, A.K. Singh // *Dalton Transactions*. – 2018. – Vol. 47. – № 11. – P. 3764-3774.
43. Kawahara R. N-alkylation of amines with alcohols catalyzed by a water-soluble cp*iridium complex: An efficient method for the synthesis of amines in aqueous media / R. Kawahara, K.-I. Fujita, R. Yamaguchi // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2011. – Vol. 353. – № 7. – P. 1161-1168.
44. Iridium(III) homo- and heterogeneous catalysed hydrogen borrowing C-N bond formation / C.M. Wong [et al.] // *Green Chemistry*. – 2017. – Vol. 19. – № 13. – P. 3142-3151.
45. Thiazoline-Iridium (III) Complexes and Immobilized Nanomaterials as Selective Catalysts in N-Alkylation of Amines with Alcohols / S. Denizaltı [et al.] // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 34. – № 12. – P. e5970.
46. Iridium complexes with ligands of 1,8-Naphthyridine-2-carboxylic acid derivatives-preparation and catalysis / M. Li [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2020. –

47. Dubey P. Complexes of Pd(II), 6-C₆H₆Ru(II), and 5-CpRh(III) with Chalcogenated Schiff Bases of Anthracene-9-carbaldehyde and Base-Free Catalytic Transfer Hydrogenation of Aldehydes/Ketones and N-Alkylation of Amines / P. Dubey, S. Gupta, A.K. Singh // *Organometallics*. – 2019. – Vol. 38. – № 4. – P. 944-961.
48. Fernandez F.E. Ruthenium(II) picolyl-NHC complexes: Synthesis, characterization, and catalytic activity in amine N-alkylation and transfer hydrogenation reactions / F.E. Fernandez, M.C. Puerta, P. Valerga // *Organometallics*. – 2012. – Vol. 31. – № 19. – P. 6868-6879.
49. Geometric isomerization and geometry controlled catalytic alcohol aminations of ruthenium hydride compounds containing bidentate pyrrolyl-imines / Y.-J. Li [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2019. – Vol. 902.
50. Agrawal S. Selective alkylation of (Hetero)aromatic amines with alcohols catalyzed by a ruthenium pincer complex / S. Agrawal, M. Lenormand, B. Martin-Matute // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – № 6. – P. 1456-1459.
51. Ruthenium(II) bis(hydrazone) complexes derived from 1,3,4-oxadiazoles: Synthesis, crystal structure and catalytic application in N-alkylation reactions / G. Prakash [et al.] // *Inorganica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 427. – P. 203-210.
52. An Efficient Homogenized Ruthenium(II) Pincer Complex for N-Monoalkylation of Amines with Alcohols / F.-L. Yang [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 2017. – № 24. – P. 3481-3486.
53. Demir S. The first used half sandwich ruthenium(II) complexes bearing benzimidazole moiety for N-alkylation of amines with alcohols / S. Demir, F. Coşkun, İ. Özdemir // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2014. – Vol. 755. – P. 134-140.
54. Cobalt-Catalyzed Alkylation of Aromatic Amines by Alcohols / S. Rösler [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – № 50. – P. 15046-15050.
55. Heteroleptic binuclear copper(I) complexes bearing bis(salicylidene)hydrazone ligands: Synthesis, crystal structure and application in catalytic N-alkylation of amines / G. Prakash [et al.] // *Polyhedron*. – 2015. – Vol. 89. – P. 62-69.
56. Alkylation of Amines with Alcohols and Amines by a Single Catalyst under Mild Conditions / Q. Zou [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2015. – Vol. 21. – № 27. – P. 9656-9661.
57. Iridium complexes with a new type of N[^]N[']-donor anionic ligand catalyze the N-benylation of amines via borrowing hydrogen / M. Ruiz-Castañeda [et al.] // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 34. – № 12. – P. e6003.
58. Iridium and Ruthenium Complexes with Chelating N-Heterocyclic Carbenes: Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation, β -Alkylation of Alcohols, and N-Alkylation of Amines / D. Gnanamgari [et al.] // *Organometallics*. – 2009. – Vol. 28. – № 1. – P. 321-325.
59. Synthesis, characterization and catalytic activity of saturated and unsaturated N-heterocyclic carbene iridium(i) complexes / Y.-H. Chang [et al.] // *Dalton Transactions*. – 2009. – № 5. – P. 861-867.
60. Amidinatogermylene Metal Complexes as Homogeneous Catalysts in Alcoholic Media / L. Álvarez-Rodríguez [et al.] // *Organometallics*. – 2016. – Vol. 35. – № 15. – P. 2516-2523.
61. Fujita K. Cp*Ir-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols. A versatile and atom

- economical method for the synthesis of amines / K. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – № 8. – P. 1943-1954.
62. Chang Y.-H. A bis(phosphaethenyl)pyridine complex of iridium(I): Synthesis and catalytic application to N-alkylation of amines with alcohols / Y.-H. Chang, Y. Nakajima, F. Ozawa // *Organometallics*. – 2013. – Vol. 32. – № 7. – P. 2210-2215.
63. Li J.-Q. Room temperature and solvent-free iridium-catalyzed selective alkylation of anilines with alcohols / J.-Q. Li, P.G. Andersson // *Chemical Communications*. – 2013. – Vol. 49. – № 55. – P. 6131-6133.
64. A highly active bifunctional iridium complex with an alcohol/alkoxide- tethered N-heterocyclic carbene for alkylation of amines with alcohols / A. Bartoszewicz [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2012. – Vol. 18. – № 45. – P. 14510-14519.
65. Efficient and recyclable Ir(i)-catalysts with the involvement of pi-acceptor phosphines for N-alkylation of aryl amines with alcohols / H. Liu [et al.] // *Green Chemistry*. – 2017. – Vol. 19. – № 4. – P. 1109-1116.
66. Iridium(III)- benzoxazolyl and benzothiazolyl phosphine ligands catalyzed versatile alkylation reactions with alcohols and the synthesis of quinolines and indole / S. Huang [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2018. – Vol. 868. – P. 14-23.
67. Efficient and versatile transfer hydrogenation catalysts: Iridium (III) and ruthenium (II) complexes with 4-acetylbenzyl-N-heterocyclic carbenes / X.-H. Zhu [et al.] // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2014. – Vol. 393. – P. 134-141.
68. Synthesis, structures, photophysical and catalytic properties of benzothienyl iridium(III) complexes / S.-P. Ye [et al.] // *Journal of Chemical Research*. – 2017. – Vol. 41. – № 5. – P. 287-290.
69. Use of a Cyclometalated Iridium(III) Complex Containing a N \wedge C \wedge N-Coordinating Terdentate Ligand as a Catalyst for the α -Alkylation of Ketones and N-Alkylation of Amines with Alcohols / P. Liu [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – № 4. – P. 1943-1950.
70. Iridium(I) Complexes Bearing a Noninnocent PNP-Pincer-Type Phosphaalkene Ligand: Catalytic Application in the Base-Free N-Alkylation of Amines with Alcohols / Y.-H. Chang [et al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016. – № 5. – P. 754-760.
71. Ruthenium(ii) and iridium(iii) complexes featuring NHC–sulfonate chelate / A. Rajaraman [et al.] // *Dalton Transactions*. – 2015. – Vol. 44. – № 40. – P. 17467-17472.
72. Xu C. Efficient Iridium-Thioether-Dithiolate Catalyst for β -Alkylation of Alcohols and Selective Imine Formation via N-Alkylation Reactions / C. Xu, L.Y. Goh, S.A. Pullarkat // *Organometallics*. – 2011. – Vol. 30. – № 23. – P. 6499-6502.
73. An efficient and recyclable catalyst for N-Alkylation of amines and beta-alkylation of secondary alcohols with primary alcohols: Sba-15 supported N-Heterocyclic carbene iridium complex / D. Wang [et al.] // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2013. – Vol. 355. – № 6. – P. 1117-1125.
74. Fernandes A. Water-Soluble Iridium N-Heterocyclic Carbene Complexes for the Alkylation of Amines with Alcohols / A. Fernandes, B. Royo // *ChemCatChem*. – 2017. – Vol. 9. – № 20. – P. 3912-3917.
75. Selective alkylation of amines with alcohols by Cp*- iridium(III) half-sandwich complexes / A. Wetzel [et al.] // *Organic Letters*. – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 266-269.

76. Synthesis, structures of benzoxazolyl iridium(III) complexes, and applications on C-C and C-N bond formation reactions under solvent-free conditions: Catalytic activity enhanced by noncoordinating anion without silver effect / D. Wang [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2014. – Vol. 4. – № 11. – P. 3910-3918.
77. A bifunctional strategy for N-heterocyclic carbene-stabilized iridium complex-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols in aqueous media / M. Huang [et al.] // *Green Chemistry*. – 2019. – Vol. 21. – № 2. – P. 219-224.
78. Alanine triazole iridium-catalyzed C–N bond formation through borrowing hydrogen strategy / X. Yu [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – № 41. – P. 4588-4591.
79. Zhang W. Microwave-assisted solventless reaction of iridium-catalyzed alkylation of amines with alcohols in the absence of base / W. Zhang, X. Dong, W. Zhao // *Organic Letters*. – 2011. – Vol. 13. – № 19. – P. 5386-5389.
80. [IrCl₂Cp*(NHC)] Complexes as Highly Versatile Efficient Catalysts for the Cross-Coupling of Alcohols and Amines / A. Prades [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2008. – Vol. 14. – № 36. – P. 11474-11479.
81. N-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by a Cp*Ir complex / K.-I. Fujita [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – Vol. 44. – № 13. – P. 2687-2690.
82. Fujita K. Cp*Ir Complex-Catalyzed Hydrogen Transfer Reactions Directed toward Environmentally Benign Organic Synthesis / K. Fujita, R. Yamaguchi // *Synlett*. – 2005. – Vol. 2005. – № 04. – P. 560-571.
83. Ruthenium-catalyzed N-alkylation and N-benylation of aminoarenes with alcohols / Y. Watanabe [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1984. – Vol. 49. – № 18. – P. 3359-3363.
84. Coordination and catalytic activity of ruthenium complexes containing tridentate P,N,O ligands / C.-C. Lee [et al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2011. – № 31. – P. 4801-4806.
85. Ramachandran R. Ruthenium(II) carbonyl complexes containing pyridine carboxamide ligands and PPh₃/AsPh₃/Py coligands: Synthesis, spectral characterization, catalytic and antioxidant studies / R. Ramachandran, P. Viswanathamurthi // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2013. – Vol. 103. – P. 53-61.
86. Prakash G. New ruthenium(II) carbonyl complexes bearing disulfide Schiff base ligands and their applications as catalyst for some organic transformations / G. Prakash, P. Viswanathamurthi // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2014. – Vol. 129. – P. 352-358.
87. Ruthenium(II) complexes of hybrid 8-hydroxyquinoline–thiosemicarbazone ligands: synthesis, characterization and catalytic applications / M. Nirmala [et al.] // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2014. – Vol. 28. – № 1. – P. 18-26.
88. Ru(II) complexes containing (2-(pyren-1-ylmethylene)hydrazinyl)benzothiazole: Synthesis, solid-state structure, computational study and catalysis in N-alkylation reactions / K. Murugan [et al.] // *Inorganica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 512. – P. 119864.
89. Phosphino-amine (PN) Ligands for Rapid Catalyst Discovery in Ruthenium-Catalyzed Hydrogen-Borrowing Alkylation of Anilines: A Proof of Principle / L.M. Broomfield [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2015. – Vol. 357. – № 16-17. – P. 3538-3548.
90. A ruthenium-based catalytic system for a mild borrowing-hydrogen process / V.R. Jumde

- [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. – № 8. – P. 1829-1833.
91. Ruthenium(II)-(Arene)-N-Heterocyclic Carbene Complexes: Efficient and Selective Catalysts for the N-Alkylation of Aromatic Amines with Alcohols / N. Kaloğlu [et al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – № 21. – P. 2598-2606.
92. In water alkylation of amines with alcohols through a borrowing hydrogen process catalysed by ruthenium nanoparticles / C. Risi [et al.] // *Green Chemistry*. – 2020. – Vol. 22. – № 2. – P. 327-331.
93. Singh A. Preparation of the Ru₃(CO)₈-pyridine-alcohol cluster and its use for the selective catalytic transformation of primary to secondary amines / A. Singh, S.M. Mobin, P. Mathur // *Dalton Transactions*. – 2018. – Vol. 47. – № 39. – P. 14033-14040.
94. Design and Synthesis of Alanine Triazole Ligands and Application in Promotion of Hydration, Allene Synthesis and Borrowing Hydrogen Reactions / Y. Yang [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2016. – Vol. 358. – № 9. – P. 1433-1439.
95. Weickmann D. Synchronizing Steric and Electronic Effects in {RuII(NNNN,P)} Complexes: The Catalytic Dehydrative Alkylation of Anilines by Using Alcohols as a Case Study / D. Weickmann, W. Frey, B. Plietker // *Chemistry – A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – № 8. – P. 2741-2748.
96. Novel N-Alkylbenzimidazole-Ruthenium (II) complexes: Synthesis and catalytic activity of N-alkylating reaction under solvent-free medium / N. Şahin [et al.] // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2019. – Vol. 33. – № 2. – P. e4704.
97. Active ruthenium(II)-NHC complexes for alkylation of amines with alcohols using solvent-free conditions / B. Yiğit [et al.] // *Polyhedron*. – 2020. – Vol. 175. – P. 114234.
98. Ruthenium(II)-NHC-catalyzed (NHC = perhydrobenzimidazol-2-ylidene) alkylation of amines using the hydrogen borrowing methodology under solvent-free conditions / M. Yiğit [et al.] // *Transition Metal Chemistry*. – 2019. – Vol. 44. – № 6. – P. 565-573.
99. Ruthenium(II)-(p-cymene)-N-Heterocyclic Carbene Complexes for the N-Alkylation of Amine Using the Green Hydrogen Borrowing Methodology / M. Kaloğlu [et al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2018. – Vol. 2018. – № 10. – P. 1236-1243.
100. Naskar S. Selective N-monoalkylation of anilines catalyzed by a cationic ruthenium(II) compound / S. Naskar, M. Bhattacharjee // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – № 19. – P. 3367-3370.
101. Benzimidazolin-2-ylidene N-heterocyclic carbene complexes of ruthenium as a simple catalyst for the N-alkylation of amines using alcohols and diols / S.P. Shan [et al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 6. – P. 4434-4442.
102. Watson A.J.A. Borrowing hydrogen methodology for amine synthesis under solvent-free microwave conditions / A.J.A. Watson, A.C. Maxwell, J.M.J. Williams // *Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – № 7. – P. 2328-2331.
103. Xie X. Tunable dehydrogenative amidation versus amination using a single ruthenium-NHC catalyst / X. Xie, H.V. Huynh // *ACS Catalysis*. – 2015. – Vol. 5. – № 7. – P. 4143-4151.
104. Hamid M.H.S.A. Ruthenium catalysed N-alkylation of amines with alcohols / M.H.S.A. Hamid, J.M.J. Williams // *Chemical Communications*. – 2007. – № 7. – P. 725-727.
105. An efficient palladium-catalyzed N-alkylation of amines using primary and secondary alcohols / T.T. Dang [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2013. – Vol. 3. – № 11. – P. 2536-2540.

106. Direct benzylation of amines with benzylic alcohols catalyzed by palladium/phosphine-borane catalyst system / G. Onodera [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – Vol. 61. – № 47. – P. 152537.
107. Mohanty A. Re-entry of tin in N-alkylation: First example of a homogeneous heterobimetallic Pd-Sn catalyst for base and additive free alkylation of amine and surrogates with alcohol / A. Mohanty, S. Roy // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – № 25. – P. 2749-2753.
108. An efficient homogeneous gold(I) catalyst for N-alkylation of amines with alcohols by hydrogen autotransfer / H. Yang [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70. – № 46. – P. 8829-8835.
109. Iron phthalocyanine as an efficient and versatile catalyst for N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols: One-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles / M. Bala [et al.] // *Green Chemistry*. – 2013. – Vol. 15. – № 6. – P. 1687-1693.
110. Air Stable Iron(II) PNP Pincer Complexes as Efficient Catalysts for the Selective Alkylation of Amines with Alcohols / M. Mastalir [et al.] // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2016. – Vol. 358. – № 23. – P. 3824-3831.
111. Zhao Y. Iron/amino acid catalyzed direct N-alkylation of amines with alcohols / Y. Zhao, S.W. Foo, S. Saito // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2011. – Vol. 50. – № 13. – P. 3006-3009.
112. Rawlings A.J. C-N bond formation between alcohols and amines using an iron cyclopentadienone catalyst / A.J. Rawlings, L.J. Diorazio, M. Wills // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 1086-1089.
113. Hofmann N. Switching the N-Alkylation of Arylamines with Benzyl Alcohols to Imine Formation Enables the One-Pot Synthesis of Enantioenriched alpha-N-Alkylaminophosphonates / N. Hofmann, K.C. Hultsch // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – № 20. – P. 3105-3111.
114. Minakawa M. Selective direct N-Alkylation of amines with alcohols using iron(III) phthalocyanine chloride under solvent-free conditions / M. Minakawa, M. Okubo, M. Kawatsura // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2015. – Vol. 88. – № 12. – P. 1680-1682.
115. Use of (Cyclopentadienone)iron Tricarbonyl Complexes for C–N Bond Formation Reactions between Amines and Alcohols / T.J. Brown [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – № 19. – P. 10489-10503.
116. Co(II) PCP Pincer Complexes as Catalysts for the Alkylation of Aromatic Amines with Primary Alcohols / M. Mastalir [et al.] // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 14. – P. 3462-3465.
117. Zhang G. Cobalt-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols / G. Zhang, Z. Yin, S. Zheng // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 2. – P. 300-303.
118. Martínez-Asencio A. N-Alkylation of poor nucleophilic amines and derivatives with alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by copper(II) acetate: scope and mechanistic considerations / A. Martínez-Asencio, D.J. Ramón, M. Yus // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – № 17. – P. 3140-3149.
119. Direct access to: N -alkylated amines and imines via acceptorless dehydrogenative coupling catalyzed by a cobalt(ii)-NNN pincer complex / S.P. Midya [et al.] // *Catalysis science and technology*. – 2018. – Vol. 8. – № 14. – P. 3469-3473.

120. First used of Alkylbenzimidazole-Cobalt(II) complexes as a catalyst for the N-Alkylation of amines with alcohols under solvent-free medium / N. Şahin [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 918. – P. 121285.
121. A Simple Cobalt(II) Chloride Catalyzed N -Alkylation of Amines with Alcohols / S.P. Midya [et al.] // *Synthesis*. – 2017. – Vol. 49. – № 17. – P. 3957-3961.
122. Efficient nickel-catalysed: N -alkylation of amines with alcohols / A. Afanasenko [et al.] // *Catalysis science and technology*. – 2018. – Vol. 8. – № 21. – P. 5498-5505.
123. Vellakkaran M. An Efficient and Selective Nickel-Catalyzed Direct N-Alkylation of Anilines with Alcohols / M. Vellakkaran, K. Singh, D. Banerjee // *ACS Catalysis*. – 2017. – Vol. 7. – № 12. – P. 8152-8158.
124. Balamurugan G. Nickel(II)–NANAO Pincer Type Complex-Catalyzed N-alkylation of Amines with Alcohols via the Hydrogen Autotransfer Reaction / G. Balamurugan, R. Ramesh, J.G. Malecki // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – № 11. – P. 7125-7135.
125. Borrowing Hydrogen-Mediated N-Alkylation Reactions by a Well-Defined Homogeneous Nickel Catalyst / A.K. Bains [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2019. – Vol. 9. – № 10. – P. 9051-9059.
126. Bidentate geometry-constrained iminopyridyl nickel-catalyzed synthesis of amines or imines via borrowing hydrogen or dehydrogenative condensation / Y. Jiang [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – Vol. 61. – № 51. – P. 152604.
127. Room temperature N-heterocyclic carbene manganese catalyzed selective N-alkylation of anilines with alcohols / M. Huang [et al.] // *Chemical Communications*. – 2019. – Vol. 55. – № 44. – P. 6213-6216.
128. Efficient and selective N-alkylation of amines with alcohols catalysed by manganese pincer complexes / S. Elangovan [et al.] // *Nature Communications*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 12641.
129. Manganese-Catalyzed and Base-Switchable Synthesis of Amines or Imines via Borrowing Hydrogen or Dehydrogenative Condensation / R. Fertig [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2018. – Vol. 8. – № 9. – P. 8525-8530.
130. Synthesis and characterization of N,N-chelate manganese complexes and applications in C[*sbnd*]N coupling reactions / K. Das [et al.] // *Inorganica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 502.
131. Phosphine-Free Well-Defined Mn(I) Complex-Catalyzed Synthesis of Amine, Imine, and 2,3-Dihydro-1 H-perimidine via Hydrogen Autotransfer or Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Amine and Alcohol / K. Das [et al.] // *Organometallics*. – 2019. – Vol. 38. – № 8. – P. 1815-1825.
132. Manganese dioxide catalyzed N-alkylation of sulfonamides and amines with alcohols under air / X. Yu [et al.] // *Organic Letters*. – 2011. – Vol. 13. – № 23. – P. 6184-6187.
133. Chromium-Catalyzed Alkylation of Amines by Alcohols / F. Kallmeier [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – Vol. 59. – № 29. – P. 11789-11793.
134. Zinc-Catalyzed N-Alkylation of Aromatic Amines with Alcohols: A Ligand-Free Approach / V. Sankar [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2020. – Vol. 362. – № 20. – P. 4409-4414.
135. Copper-catalyzed N-alkylation of amides and amines with alcohols employing the aerobic relay race methodology / Q. Li [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. –

Vol. 10. – № 15. – P. 2966-2972.

136. Bayguzina. N-Alkylation of Aniline and Its Derivatives by Alcohols in the Presence of Copper Compounds / Bayguzina, C.F. Musina, Khusnutdinov // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 54. – № 11. – P. 1652-1659.
137. A microwave-assisted SmI₂-catalyzed direct N-alkylation of anilines with alcohols / J. Gour [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84. – № 11. – P. 7488-7494.
138. Rhenium-catalyzed amination of alcohols by hydrogen transfer process / A. Abdukader [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – № 30. – P. 4172-4174.
139. An efficient heterogenized palladium catalyst for N-alkylation of amines and alpha-alkylation of ketones using alcohols / T.T. Dang [et al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 53. – P. 42399-42406.
140. Palladium catalyzed N-alkylation of amines with alcohols / Y. Zhang [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – Vol. 52. – № 12. – P. 1334-1338.
141. Efficient and clean gold-catalyzed one-pot selective n-alkylation of amines with alcohols / L. He [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2010. – Vol. 16. – № 47. – P. 13965-13969.
142. Pt-Sn/gamma-Al₂O₃-catalyzed highly efficient direct synthesis of secondary and tertiary amines and imines / W. He [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2011. – Vol. 17. – № 47. – P. 13308-13317.
143. Characterization of Bimetallic Pt-Sn/Al₂O₃Catalysts: Relationship between Particle Size and Structure / E. Merlen [et al.] // *Journal of Catalysis*. – 1996. – Vol. 159. – № 1. – P. 178-188.
144. Scalable synthesis of secondary and tertiary amines by heterogeneous Pt-Sn/γ-Al₂O₃ catalyzed N-alkylation of amines with alcohols / K. Wu [et al.] // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72. – № 51. – P. 8516-8521.
145. C-N Bond Formation Catalyzed by Ruthenium Nanoparticles Supported on N-Doped Carbon via Acceptorless Dehydrogenation to Secondary Amines, Imines, Benzimidazoles and Quinoxalines / B. Guo [et al.] // *ChemCatChem*. – 2018. – Vol. 10. – № 24. – P. 5627-5636.
146. Silver cluster-promoted heterogeneous copper catalyst for N-alkylation of amines with alcohols / K. Shimizu [et al.] // *RSC Advances*. – 2011. – Vol. 1. – № 7. – P. 1310-1317.
147. Porous aromatic frameworks (PAFs) as efficient supports for N-heterocyclic carbene catalysts / E. Rangel-Rangel [et al.] // *Catalysis Science & Technology*. – 2016. – Vol. 6. – № 15. – P. 6037-6045.
148. Design of a Bifunctional Ir-Zr Based Metal-Organic Framework Heterogeneous Catalyst for the N-Alkylation of Amines with Alcohols / A.M. Rasero-Almansa [et al.] // *ChemCatChem*. – 2014. – Vol. 6. – № 6. – P. 1794-1800.
149. Cano R. Impregnated ruthenium on magnetite as a recyclable catalyst for the N-alkylation of amines, sulfonamides, sulfinamides, and nitroarenes using alcohols as electrophiles by a hydrogen autotransfer process / R. Cano, D.J. Ramon, M. Yus // *Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – № 14. – P. 5547-5557.
150. Corma A. Coupling of two multistep catalytic cycles for the one-pot synthesis of propargylamines from alcohols and primary amines on a nanoparticulated gold catalyst / A. Corma, J. Navas, M.J. Sabater // *Chemistry - A European Journal*. – 2012. – Vol. 18. – № 44. – P. 14150-14156.
151. Ti-Pd Alloys as Heterogeneous Catalysts for the Hydrogen Autotransfer Reaction and

- Catalytic Improvement by Hydrogenation Effects / Y. Takahashi [et al.] // *ChemCatChem*. – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 2432-2437.
152. Pd@[nBu₄][Br] as a simple catalytic system for N-alkylation reactions with alcohols / B. Cacciuttolo [et al.] // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – № 8.
153. Corma A. A bifunctional PdVMgO solid catalyst for the one-pot selective N-monoalkylation of amines with alcohols / A. Corma, T. Rodenas, M.J. Sabater // *Chemistry - A European Journal*. – 2010. – Vol. 16. – № 1. – P. 254-260.
154. Magnetite (Fe₃O₄) silica based organic-inorganic hybrid copper(ii) nanocatalyst: A platform for aerobic N-alkylation of amines / R.K. Sharma [et al.] // *Green Chemistry*. – 2013. – Vol. 15. – № 10. – P. 2800-2809.
155. Highly active and selective supported iron oxide nanoparticles in microwave-assisted N-alkylations of amines with alcohols / C. Gonzalez-Arellano [et al.] // *Green Chemistry*. – 2010. – Vol. 12. – № 7. – P. 1281-1287.
156. Chaudhuri H. Heterostructured Hybrid rGO@α-MnO₂/rGO@δ-MnO₂ Nanoflower: An Efficient Catalyst for Aerobic Solvent-Free N-Alkylation Reactions and Energy Storage Material / H. Chaudhuri, N. Karak // *ChemCatChem*. – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 1617-1629.
157. In-water dehydrative alkylation of ammonia and amines with alcohols by a polymeric bimetallic catalyst / H. Ohta [et al.] // *Organic Letters*. – 2011. – Vol. 13. – № 15. – P. 3892-3895.
158. Scalable preparation of stable and reusable silica supported palladium nanoparticles as catalysts for N-alkylation of amines with alcohols / A.S. Alshammari [et al.] // *Journal of Catalysis*. – 2020. – Vol. 382. – P. 141-149.
159. A highly reactive and magnetic recyclable catalyst based on silver nanoparticles supported on ferrite for N-monoalkylation of amines with alcohols / A. Bayat [et al.] // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2017. – Vol. 31. – № 10. – P. e3720.
160. Polymeric Bimetallic Catalyst-Promoted In-Water Dehydrative Alkylation of Ammonia and Amines with Alcohols / Y.M.A. Yamada [et al.] // *Synthesis*. – 2013. – Vol. 45. – № 15. – P. 2093-2100.
161. Cano R. Impregnated Ruthenium on Magnetite as a Recyclable Catalyst for the N-Alkylation of Amines, Sulfonamides, Sulfinamides, and Nitroarenes Using Alcohols as Electrophiles by a Hydrogen Autotransfer Process / R. Cano, D.J. Ramón, M. Yus // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – № 14. – P. 5547-5557.
162. Furukawa S. Selective Activation of Alcohols in the Presence of Reactive Amines over Intermetallic PdZn: Efficient Catalysis for Alcohol-Based N-Alkylation of Various Amines / S. Furukawa, R. Suzuki, T. Komatsu // *ACS Catalysis*. – 2016. – Vol. 6. – № 9. – P. 5946-5953.
163. Support effects of metal oxides on gold-catalyzed one-pot N-alkylation of amine with alcohol / T. Ishida [et al.] // *Applied Catalysis A: General*. – 2012. – Vols. 413-414. – P. 261-266.
164. Ag nanoparticles on mixed Al₂O₃-Ga₂O₃ supports as catalysts for the N-alkylation of amines with alcohols / I. Geukens [et al.] // *Applied Catalysis A: General*. – 2014. – Vol. 469. – P. 373-379.
165. Shimizu K. γ-Alumina-Supported Silver Cluster for N-Benzoylation of Anilines with Alcohols / K. Shimizu, M. Nishimura, A. Satsuma // *ChemCatChem*. – 2009. – Vol. 1. – № 4. – P. 497-503.

166. Organic ligand-free alkylation of amines, carboxamides, sulfonamides, and ketones by using alcohols catalyzed by heterogeneous Ag/Mo oxides / X. Cui [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2011. – Vol. 17. – № 3. – P. 1021-1028.
167. Chung H. Cobalt–Rhodium Heterobimetallic Nanoparticle-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols to Secondary and Tertiary Amines / H. Chung, Y.K. Chung // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – № 15. – P. 8533-8542.
168. Kim J.W. Heterogeneously catalyzed selective N-alkylation of aromatic and heteroaromatic amines with alcohols by a supported ruthenium hydroxide / J.W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno // *Journal of Catalysis*. – 2009. – Vol. 263. – № 1. – P. 205-208.
169. Pd/C as an Efficient and Reusable Catalyst for the Selective N-Alkylation of Amines with Alcohols / X. Liu [et al.] // *ChemCatChem*. – 2016. – Vol. 8. – № 6. – P. 1043-1045.
170. Reusable supported ruthenium catalysts for the alkylation of amines by using primary alcohols / S. Peishan [et al.] // *ChemCatChem*. – 2014. – Vol. 6. – № 3. – P. 808-814.
171. Heterogeneous Ni catalysts for N-alkylation of amines with alcohols / K.-I. Shimizu [et al.] // *ACS Catalysis*. – 2013. – Vol. 3. – № 5. – P. 998-1005.
172. BINAP-copper supported by hydrotalcite as an efficient catalyst for the borrowing hydrogen reaction and dehydrogenation cyclization under water or solvent-free conditions / Z. Xu [et al.] // *Green Chemistry*. – 2018. – Vol. 20. – № 11. – P. 2571-2577.
173. Amination of alcohols catalyzed by copper-aluminium Hydrotalcite: A green synthesis of amines / P.R. Likhar [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – № 31. – P. 5383-5389.
174. N-Alkylation of amines through hydrogen borrowing over a heterogeneous Cu catalyst / F. Santoro [et al.] // *RSC Advances*. – 2014. – Vol. 4. – № 6. – P. 2596-2600.
175. A nanoscale iron catalyst for heterogeneous direct: N - And C -alkylations of anilines and ketones using alcohols under hydrogen autotransfer conditions / M. Nallagangula [et al.] // *Chemical Communications*. – 2019. – Vol. 55. – № 58. – P. 8490-8493.
176. Direct Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Base / Q.-Q. Li [et al.] // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – № 21. – P. 5328-5331.
177. Ruthenium(II) carbonyl complexes designed with arsine and PNO/PNS ligands as catalysts for N-alkylation of amines via hydrogen autotransfer process / R. Ramachandran [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2015. – Vol. 791. – P. 130-140.
178. Borrowing Hydrogen in Water and Ionic Liquids: Iridium-Catalyzed Alkylation of Amines with Alcohols / O. Saidi [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2010. – Vol. 14. – № 4. – P. 1046-1049.
179. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines and Sulfonamides Using Borrowing Hydrogen Methodology / M.H.S.A. Hamid [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – Vol. 131. – № 5. – P. 1766-1774.
180. Borrowing hydrogen methodology for the conversion of alcohols into N-protected primary amines and in situ deprotection / G.W. Lamb [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50. – № 26. – P. 3374-3377.
181. Oldenhuis N.J. From Racemic Alcohols to Enantiopure Amines: Ru-Catalyzed Diastereoselective Amination / N.J. Oldenhuis, V.M. Dong, Z. Guan // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – Vol. 136. – № 36. – P. 12548-12551.

182. Ruthenium(ii) complexes containing a phosphine-functionalized thiosemicarbazone ligand: synthesis, structures and catalytic C–N bond formation reactions via N-alkylation / R. Ramachandran [et al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 15. – P. 11405-11422.
183. Discovery and Mechanistic Studies of a General Air-Promoted Metal-Catalyzed Aerobic N-Alkylation Reaction of Amides and Amines with Alcohols / C. Liu [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – № 14. – P. 5759-5773.
184. Rhodium-catalyzed aerobic N-alkylation of sulfonamides with alcohols / S.L. Feng [et al.] // *Chinese Chemical Letters*. – 2011. – Vol. 22. – № 9. – P. 1021-1024.
185. Tris(acetylacetonato)rhodium(III)-catalyzed alpha-alkylation of ketones, beta-alkylation of secondary alcohols and alkylation of amines with primary alcohols / P. Satyanarayana [et al.] // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2013. – Vol. 355. – № 9. – P. 1859-1867.
186. Palladium-catalyzed N-alkylation of amides and amines with alcohols employing the aerobic relay race methodology / X. Yu [et al.] // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2012. – Vol. 30. – № 10. – P. 11,2322-2332.
187. Fe(II)-catalyzed N-alkylation of sulfonamides with benzylic alcohols / X. Cui [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – Vol. 51. – № 15. – P. 2048-2051.
188. Copper-Catalyzed Alkylation of Sulfonamides with Alcohols / F. Shi [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – Vol. 48. – № 32. – P. 5912-5915.
189. He J. Selective Synthesis of Secondary Amines via N-Alkylation of Primary Amines and Ammonia with Alcohols by Supported Copper Hydroxide Catalysts / J. He, K. Yamaguchi, N. Mizuno // *Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 39. – № 11. – P. 1182-1183.
190. Blank B. Selective iridium-catalyzed alkylation of (hetero)aromatic amines and diamines with alcohols under mild reaction conditions / B. Blank, S. Michlik, R. Kempe // *Chemistry - A European Journal*. – 2009. – Vol. 15. – № 15. – P. 3790-3799.
191. Regioselective N-Alkylation of 2-Aminoimidazoles with Alcohols to 2-(N-Alkylamino)imidazoles Catalyzed by the [Cp*IrCl₂]₂/K₂CO₃ System / F. Li [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 2012. – № 26. – P. 5085-5092.
192. Regioselective N-alkylation with alcohols for the preparation of 2-(N-alkylamino)quinazolines and 2-(N-alkylamino)pyrimidines / F. Li [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2013. – Vol. 37. – № 3. – P. 624-631.
193. Direct N-alkylation of amino-azoles with alcohols catalyzed by an iridium complex/base system / F. Li [et al.] // *Chemical Communications*. – 2012. – Vol. 48. – № 4. – P. 603-605.
194. Blank B. Synthesis of Selectively Mono-N-Arylated Aliphatic Diamines via Iridium-Catalyzed Amine Alkylation / B. Blank, S. Michlik, R. Kempe // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009. – Vol. 351. – № 17. – P. 2903-2911.
195. Heterogeneous bimetallic Pt–Sn/ γ -Al₂O₃ catalyzed direct synthesis of diamines from N-alkylation of amines with diols through a borrowing hydrogen strategy / L. Wang [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – Vol. 52. – № 52. – P. 7103-7107.
196. Regioselective N-alkylation of 2-aminobenzothiazoles with benzylic alcohols / F. Li [et al.] // *Chemical Communications*. – 2011. – Vol. 47. – № 17. – P. 5058-5060.
197. Divergent Coupling of Alcohols and Amines Catalyzed by Isoelectronic Hydride MnI and FeII PNP Pincer Complexes / M. Mastalir [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2016. – Vol. 22. – № 35. – P. 12316-12320.

198. Emayavaramban B. Iron-Catalyzed Sustainable Synthesis of Pyrrole / B. Emayavaramban, M. Sen, B. Sundararaju // *Organic Letters*. – 2017. – Vol. 19. – № 1. – P. 6-9.
199. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation for the Synthesis of 2-N-Pyridylmethyl Benzonitriles and an Exploration of Its Synthetic Utility / M. Chen [et al.] // *ChemCatChem*. – 2014. – Vol. 6. – № 10. – P. 2993-2997.
200. Ruthenium complex catalyzed N-heterocyclization. Syntheses of N-substituted piperidines, morpholines, and piperazines from amines and 1,5-diols / Y. Tsuji [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – Vol. 50. – № 9. – P. 1365-1370.
201. Enyong A.B. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols under Mild Conditions Using the Borrowing Hydrogen Methodology / A.B. Enyong, B. Moasser // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 79. – № 16. – P. 7553-7563.
202. Alshakova I.D. Selective Synthesis of Secondary and Tertiary Amines by Reductive N-Alkylation of Nitriles and N-Alkylation of Amines and Ammonium Formate Catalyzed by Ruthenium Complex / I.D. Alshakova, G.I. Nikonov // *ChemCatChem*. – 2019. – Vol. 11. – № 21. – P. 5370-5378.
203. Ma W.M.J. Synthesis of Amines with Pendant Boronic Esters by Borrowing Hydrogen Catalysis / W.M.J. Ma, T.D. James, J.M.J. Williams // *Organic Letters*. – 2013. – Vol. 15. – № 18. – P. 4850-4853.
204. Ruthenium-catalyzed Selective Monoamination of Vicinal Diols / S. Bähn [et al.] // *ChemSusChem*. – 2009. – Vol. 2. – № 6. – P. 551-557.
205. Kawahara R. N-Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by a Water-Soluble Cp*Iridium Complex: An Efficient Method for the Synthesis of Amines in Aqueous Media / R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011. – Vol. 353. – № 7. – P. 1161-1168.
206. Iridium-catalysed amine alkylation with alcohols in water / O. Saidi [et al.] // *Chemical Communications*. – 2010. – Vol. 46. – № 9. – P. 1541-1543.
207. Michlik S. The Iridium-Catalyzed Synthesis of Symmetrically and Unsymmetrically Alkylated Diamines under Mild Reaction Conditions / S. Michlik, T. Hille, R. Kempe // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012. – Vol. 354. – № 5. – P. 847-862.
208. Catalytic Enantioselective Amination of Alcohols by the Use of Borrowing Hydrogen Methodology: Cooperative Catalysis by Iridium and a Chiral Phosphoric Acid / Y. Zhang [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – Vol. 53. – № 5. – P. 1399-1403.
209. Bhat S. Iridium catalysed chemoselective alkylation of 2'-aminoacetophenone with primary benzyl type alcohols under microwave conditions / S. Bhat, V. Sridharan // *Chemical Communications*. – 2012. – Vol. 48. – № 39. – P. 4701-4703.
210. Zhang J. Atropenantioselective Redox-Neutral Amination of Biaryl Compounds through Borrowing Hydrogen and Dynamic Kinetic Resolution / J. Zhang, J. Wang // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – Vol. 57. – № 2. – P. 465-469.
211. Dynamic Kinetic Asymmetric Amination of Alcohols: From A Mixture of Four Isomers to Diastereo- and Enantiopure α -Branched Amines / Z.-Q. Rong [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – Vol. 137. – № 15. – P. 4944-4947.
212. Fujita K. Cp*Ir Complex-Catalyzed N-Heterocyclization of Primary Amines with Diols: A New Catalytic System for Environmentally Benign Synthesis of Cyclic Amines / K. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi // *Organic Letters*. – 2004. – Vol. 6. – № 20. – P. 3525-3528.

213. Lorentz-Petersen L.L.R. Iridium-Catalyzed Condensation of Amines and Vicinal Diols to Substituted Piperazines / L.L.R. Lorentz-Petersen, L.U. Nordstrøm, R. Madsen // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 2012. – № 34. – P. 6752-6759.
214. Catalysis in flow: Au-catalysed alkylation of amines by alcohols / N. Zotova [et al.] // *Green Chem.* – 2012. – Vol. 14. – № 1. – P. 226-232.
215. PLATINUM COMPLEX CATALYZED TRANSFORMATION OF AMINE. N-ALKYLATION AND N-ALLYLATION USING PRIMARY ALCOHOLS / Y. Tsuji [et al.] // *Chemistry Letters*. – 1986. – Vol. 15. – № 3. – P. 293-294.
216. Yan T. Iron catalysed direct alkylation of amines with alcohols / T. Yan, B.L. Feringa, K. Barta // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. – № 1. – P. 5602.
217. Pan H.-J. Iron-catalyzed amination of alcohols assisted by Lewis acid / H.-J. Pan, T.W. Ng, Y. Zhao // *Chemical Communications*. – 2015. – Vol. 51. – № 59. – P. 11907-11910.
218. Emayavaramban B. Iron-Catalyzed Allylic Amination Directly from Allylic Alcohols / B. Emayavaramban, M. Roy, B. Sundararaju // *Chemistry – A European Journal*. – 2016. – Vol. 22. – № 12. – P. 3952-3955.
219. Yan T. Benzylamines via Iron-Catalyzed Direct Amination of Benzyl Alcohols / T. Yan, B.L. Feringa, K. Barta // *ACS Catalysis*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 381-388.
220. N-alkylation of ammonia and amines with alcohols catalyzed by Ni-loaded CaSiO₃ / K.-I. Shimizu [et al.] // *Catalysis Today*. – 2014. – Vol. 232. – P. 134-138.
221. PNP pincer osmium polyhydrides for catalytic dehydrogenation of primary alcohols / M. Bertoli [et al.] // *Dalton Transactions*. – 2011. – Vol. 40. – № 35. – P. 8941-8949.
222. Osmium and Ruthenium Catalysts for Dehydrogenation of Alcohols / M. Bertoli [et al.] // *Organometallics*. – 2011. – Vol. 30. – № 13. – P. 3479-3482.
223. Eka Putra A. Ruthenium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of β -Amino Alcohols from 1,2-Diols by “Borrowing Hydrogen” / A. Eka Putra, Y. Oe, T. Ohta // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 2013. – № 27. – P. 6146-6151.
224. An Improved Ruthenium Catalyst for the Environmentally Benign Amination of Primary and Secondary Alcohols / D. Hollmann [et al.] // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2007. – Vol. 2. – № 3. – P. 403-410.
225. Ganguly S. Conversion of long-chain terminal alcohols and secondary amines into tertiary amines using ruthenium(II) tertiary phosphine complexes as homogeneous catalysts / S. Ganguly, D.M. Roundhill // *Polyhedron*. – 1990. – Vol. 9. – № 20. – P. 2517-2526.
226. Glycerol Upgrading via Hydrogen Borrowing: Direct Ruthenium-Catalyzed Amination of the Glycerol Derivative Solketal / A. Said Stålsmeden [et al.] // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2016. – Vol. 4. – № 10. – P. 5730-5736.
227. Murahashi S.-I. Ruthenium catalyzed synthesis of secondary or tertiary amines from amines and alcohols / S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata // *Tetrahedron Letters*. – 1982. – Vol. 23. – № 2. – P. 229-232.
228. The “Borrowing Hydrogen Strategy” by Supported Ruthenium Hydroxide Catalysts: Synthetic Scope of Symmetrically and Unsymmetrically Substituted Amines / K. Yamaguchi [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2010. – Vol. 16. – № 24. – P. 7199-7207.
229. Salt-Free Synthesis of Tertiary Amines by Ruthenium-Catalyzed Amination of Alcohols / A. Tillack [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 2008. – № 28. –

P. 4745-4750.

230. Synthesis of α -Amino Acid Amides: Ruthenium-Catalyzed Amination of α -Hydroxy Amides / M. Zhang [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50. – № 47. – P. 11197-11201.
231. A novel ruthenium-catalyzed amination of primary and secondary alcohols / A. Tillack [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47. – № 50. – P. 8881-8885.
232. Amination of Aliphatic Alcohols and Diols with an Iridium Pincer Catalyst / N. Andrushko [et al.] // *ChemCatChem*. – 2010. – Vol. 2. – № 6. – P. 640-643.
233. Iridium-catalysed condensation of alcohols and amines as a method for aminosugar synthesis / I. Cumpstey [et al.] // *Chemical Communications*. – 2011. – Vol. 47. – № 27. – P. 7827-7829.
234. Phan T.V.T. GREEN MOTION: a new and easy to use green chemistry metric from laboratories to industry / T.V.T. Phan, C. Gallardo, J. Mane // *Green Chemistry*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 2846-2852.
235. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures1 / A.F. Abdel-Magid [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – Vol. 61. – № 11. – P. 3849-3862.
236. LANE C.F. Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups / C.F. LANE // *Synthesis*. – 1975. – Vol. 1975. – № 03. – P. 135-146.
237. Reductive amination catalyzed by iridium complexes using carbon monoxide as a reducing agent / A.P. Moskovets [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Vol. 15. – № 30. – P. 6384-6387.
238. Reactions of sodium borohydride in acidic media. I. Reduction of indoles and alkylation of aromatic amines with carboxylic acids / G.W. Gribble [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 1974. – Vol. 96. – № 25. – P. 7812-7814.
239. Reactions of Sodium Borohydride in Acidic Media; VIII. N-Alkylation of Aliphatic Secondary Amines with Carboxylic Acids / G.W. GRIBBLE [et al.] // *Synthesis*. – 1978. – Vol. 1978. – № 10. – P. 766-768.
240. Dichotomy of Reductive Addition of Amines to Cyclopropyl Ketones vs Pyrrolidine Synthesis / O.I. Afanasyev [et al.] // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 22. – P. 5968-5970.
241. Indenyl Rhodium Complexes with Arene Ligands: Synthesis and Application for Reductive Amination / V.B. Kharitonov [et al.] // *Organometallics*. – 2018. – Vol. 37. – № 15. – P. 2553-2562.
242. O'Connor J.M. Ring-slippage chemistry of transition metal cyclopentadienyl and indenyl complexes / J.M. O'Connor, C.P. Casey // *Chemical Reviews*. – 1987. – Vol. 87. – № 2. – P. 307-318.
243. Calhorda M.J. The Nature of the Indenyl Effect / M.J. Calhorda, C.C. Romão, L.F. Veiros // *Chemistry – A European Journal*. – 2002. – Vol. 8. – № 4. – P. 868-875.
244. Aryl hydrocarbon receptor-mediated activity of mutagenic polycyclic aromatic hydrocarbons determined using in vitro reporter gene assay / M. Machala [et al.] // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. – 2001. – Vol. 497. – № 1. – P. 49-62.
245. Iridium Halide Complexes [1,1-X₂-8-SMe₂-1,2,8-IrC₂B₉H₁₀]₂ (X = Cl, Br, I):

- Synthesis, Reactivity and Catalytic Activity / A.P. Molotkov [et al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 2017. – № 38-39. – P. 4635-4644.
246. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination / E. Podyacheva [et al.] // *Synthesis*. – 2019. – Vol. 51. – № 13. – P. 2667-2677.
247. Afanasyev O.I. Hydrogen-free reductive amination using iron pentacarbonyl as a reducing agent / O.I. Afanasyev, D.L. Usanov, D. Chusov // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Vol. 15. – № 48. – P. 10164-10166.
248. α -Amination of Nitrogen Heterocycles: Ring-Fused Aminals / C. Zhang [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130. – № 2. – P. 416-417.
249. Facile Access to Ring-Fused Aminals via Direct α -Amination of Secondary Amines with *o*-Aminobenzaldehydes: Synthesis of Vasicine, Deoxyvasicine, Deoxyvasicinone, Mackinazolinone, and Ruteacarpine / M.T. Richers [et al.] // *Synthesis*. – 2013. – Vol. 45. – № 13. – P. 1730-1748.
250. Synthesis of 3H-Quinazolin-4-ones and 4H-3,1-Benzoxazin-4-ones via Benzylic Oxidation and Oxidative Dehydrogenation using Potassium Iodide-*tert*-Butyl Hydroperoxide / R.A. Kumar [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011. – Vol. 353. – № 2-3. – P. 401-410.
251. Fang J. Efficient syntheses of 2,3-disubstituted natural quinazolinones via iridium catalysis / J. Fang, J. Zhou // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – № 12. – P. 2389-2391.
252. Park Y. Transition Metal-Catalyzed C–H Amination: Scope, Mechanism, and Applications / Y. Park, Y. Kim, S. Chang // *Chemical Reviews*. – 2017. – Vol. 117. – № 13. – P. 9247-9301.
253. The Reaction of Metal Carbonyls and Amines. I. Iron Carbonyl with Piperidine and *n*-Butylamine. The Initial Stages of the Reaction_{1,2} / W.F. Edgell [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – Vol. 87. – № 14. – P. 3080-3088.
254. Edgell W.F. The Reaction between Metal Carbonyls and Amines. II. Iron Carbonyl with Pyrrolidine. Initial Stages of the Reaction₁₋₃ / W.F. Edgell, B.J. Bulkin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1966. – Vol. 88. – № 21. – P. 4839-4843.
255. Bulkin B.J. Amine-substituted iron tetracarbonyl / B.J. Bulkin, J.A. Lynch // *Inorganic Chemistry*. – 1968. – Vol. 7. – № 12. – P. 2654-2655.
256. Nguyen Q. Iron(II) Bromide-Catalyzed Intramolecular C–H Bond Amination [1,2]-Shift Tandem Reactions of Aryl Azides / Q. Nguyen, T. Nguyen, T.G. Driver // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – Vol. 135. – № 2. – P. 620-623.
257. 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.
258. Zhu C. Transfer hydrogenation of imines with carboxyl-tailed benzothiazoline as readily removable hydrogen donor / C. Zhu, T. Akiyama // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – № 4. – P. 416-418.
259. Anthracene–rhodium complexes with metal coordination at the central ring – a new class of catalysts for reductive amination / E. Kuchuk [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 83-87.

260. Development of a general non-noble metal catalyst for the benign amination of alcohols with amines and ammonia / X. Cui [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – № 11. – P. 3665-3675.
261. A two-step, one pot preparation of amines via acyl succinimides. Synthesis of the calcimimetic agents cinacalcet, NPS R-467, and NPS R-568 / C.A. Goodman [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 30. – P. 4468-4471.
262. Kitsos-Rzychon B. Rhodium catalysed carbonylation of homoallylic alcohols to spiroopyrans bearing quaternary centres / B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54. – № 36. – P. 10721-10732.
263. Alam R. Photoredox-catalyzed Direct Reductive Amination of Aldehydes without an External Hydrogen/Hydride Source / R. Alam, G.A. Molander // *Organic Letters*. – 2018. – Vol. 20. – № 9. – P. 2680-2684.
264. Kaithal A. Ruthenium-Catalyzed Regioselective 1,4-Hydroboration of Pyridines / A. Kaithal, B. Chatterjee, C. Gunanathan // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 14. – P. 3402-3405.
265. Reductive amination of carbonyl compounds using NaBH₄ in a Brønsted acidic ionic liquid / P.S. Reddy [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – № 50. – P. 8807-8810.
266. Synthesis of tertiary arylamines: Lewis acid-catalyzed direct reductive N-alkylation of secondary amines with ketones through an alternative pathway / O.S. Nayal [et al.] // *Chemical Communications*. – 2016. – Vol. 52. – № 62. – P. 9648-9651.
267. Synthesis and evaluation of N-analogs of 1,2-diarylethane as *Helicobacter pylori* urease inhibitors / Z.-P. Xiao [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 23. – № 15. – P. 4508-4513.
268. Amination of Aryl Iodides Using a Fluorous-Tagged Ammonia Equivalent / S.D. Nielsen [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – № 19. – P. 3704-3710.
269. Barker T.J. Titanium-Mediated Amination of Grignard Reagents Using Primary and Secondary Amines / T.J. Barker, E.R. Jarvo // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50. – № 36. – P. 8325-8328.
270. B(C₆F₅)₃-Catalyzed Deoxygenative Reduction of Amides to Amines with Ammonia Borane / Y. Pan [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – Vol. 361. – № 10. – P. 2301-2308.
271. 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 [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2017. – Vol. 26. – № 6. – P. 1325-1335.
272. Fast Reductive Amination by Transfer Hydrogenation “on Water” / Q. Lei [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – № 12. – P. 4021-4029.
273. Palladium-Catalyzed Formal Cross-Coupling of Diaryl Ethers with Amines: Slicing the 4-O-5 Linkage in Lignin Models / H. Zeng [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – Vol. 57. – № 14. – P. 3752-3757.
274. Synthesis of DIBAC analogues with excellent SPAAC rate constants / M.F. Debets [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – Vol. 12. – № 27. – P. 5031-5037.
275. Ge S. Controlling First-Row Catalysts: Amination of Aryl and Heteroaryl Chlorides and Bromides with Primary Aliphatic Amines Catalyzed by a BINAP-Ligated Single-Component

- Ni(0) Complex / S. Ge, R.A. Green, J.F. Hartwig // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – Vol. 136. – № 4. – P. 1617-1627.
276. Huehls C.B. Iron-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Styrenes / C.B. Huehls, A. Lin, J. Yang // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – № 14. – P. 3620-3623.
277. Direct Catalytic Decarboxylative Amination of Aryl Acetic Acids / D. Kong [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – Vol. 59. – № 3. – P. 1313-1319.
278. Frye N.L. Nickel-Catalyzed Markovnikov Transfer Hydrocyanation in the Absence of Lewis Acid / N.L. Frye, A. Bhunia, A. Studer // *Organic Letters*. – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. 4456-4460.
279. Synthesis of Nitriles from Aldehydes with Elongation of the Molecule with Two Carbon Atoms / O.I. Afanasyev [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – № 1. – P. 32-35.
280. Palladium-catalyzed arylation of unsymmetrical olefins. Bidentate phosphine ligand controlled regioselectivity / W. Cabri [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1992. – Vol. 57. – № 13. – P. 3558-3563.
281. Formal reductive addition of acetonitrile to aldehydes and ketones / K. Muratov [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – Vol. 16. – № 41. – P. 7693-7701.
282. Borsche W. Über Kern-acylierungen nach Friedel-Crafts. III / W. Borsche, F. Sinn // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1942. – Vol. 553. – № 1. – P. 260-277.
283. Juhnke B. A FACILE PREPARATION OF 2,3,4,4a,5-6-HEXAHYDROQUINOLINE / B. Juhnke, G. Jas, D. Schumann // *Organic Preparations and Procedures International*. – 1992. – Vol. 24. – № 6. – P. 673-675.
284. Natural (-)-Vasicine as a Novel Source of Optically Pure 1-Benzylpyrrolidin-3-ol / M.A. Aga [et al.] // *Helvetica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 96. – № 5. – P. 969-977.
285. Metal-Free Transfer Hydrogenation of Nitroarenes in Water with Vasicine: Revelation of Organocatalytic Facet of an Abundant Alkaloid / S. Sharma [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 79. – № 19. – P. 9433-9439.
286. Exploring Derivatives of Quinazoline Alkaloid 1-Vasicine as Cap Groups in the Design and Biological Mechanistic Evaluation of Novel Antitumor Histone Deacetylase Inhibitors / M. Ahmad [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 60. – № 8. – P. 3484-3497.
287. Sz C. An improved method for the synthesis of 2-, 3- and 4-dialkylaminomethylanilines / C. Sz. – 2009. – Vol. 2009. – № vi. – P. 78-83.
288. A Metal-Catalyzed Tandem 1,4-Benzodiazepine Synthesis Based on Two Hydrogen-Transfer Reactions / V.R. Jumde [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. – № 5. – P. 1068-1074.
289. Hydrogenation of (N,N-disubstituted aminomethyl)nitrobenzenes to (N,N-disubstituted aminomethyl)anilines catalyzed by palladium–nickel bimetallic nanoparticles / H. Bao [et al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 58. – P. 47125-47130.
290. Metal-Free α -Amination of Secondary Amines: Computational and Experimental Evidence for Azaquinone Methide and Azomethine Ylide Intermediates / A. Dieckmann [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 78. – № 8. – P. 4132-4144.
291. The Stereochemistry of Organometallic Compounds. XLII. The Preparation of [2,1-b]Quinazolines Involving Rhodium-Catalysed Hydroformylation of 2-Amino-N-

- Alkenylbenzylamines / E.M. Campi [et al.] // Australian Journal of Chemistry. – 1995. – Vol. 48. – № 12. – P. 2023-2033.
292. Sutherell C.L. On the Synthesis and Reactivity of 2,3-Dihydropyrrolo[1,2-a]quinazolin-5(1H)-ones / C.L. Sutherell, S. V Ley // Synthesis. – 2017. – Vol. 49. – № 01. – P. 135-144.
293. One-pot synthesis of simple alkaloids: 2,3-polymethylene-4(3H)-quinazolinones, luotonin A, tryptanthrin, and rutaecarpine. / K.C. Jahng [et al.] // Chemical & pharmaceutical bulletin. – 2008. – Vol. 56. – № 4. – P. 607-609.
294. Simple and Efficient Method for Synthesis of 3-Cyano-6,7-diarylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine from Isoflavones / Y.-Q. Ma [et al.] // Synthetic Communications. – 2012. – Vol. 42. – № 7. – P. 933-941.
295. Kamal A. Chemoenzymatic Synthesis of Pyrrolo[2,1-b]quinazolinones: Lipase-Catalyzed Resolution of Vasicinone / A. Kamal, K.V. Ramana, M. V Rao // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. – Vol. 66. – № 3. – P. 997-1001.
296. Zhao D. Metal-free oxidative synthesis of quinazolinones via dual amination of sp³ C–H bonds / D. Zhao, T. Wang, J.-X. Li // Chemical Communications. – 2014. – Vol. 50. – № 49. – P. 6471-6474.
297. Wallbaum S. Decarboxylation of α -Amino Acids Containing Two and Three Stereogenic Centers: A Simple One-Step Procedure to Prepare two Optically Active β -Amino Alcohols and a Bicyclic Pyrrolidine Derivative / S. Wallbaum, T. Mehler, J. Martens // Synthetic Communications. – 1994. – Vol. 24. – № 10. – P. 1381-1387.
298. Copper-Catalyzed Photoinduced Radical Domino Cyclization of Ynamides and Cyanamides: A Unified Entry to Rosettacin, Luotonin A, and Deoxyvasicinone / H. Baguia [et al.] // Synthesis. – 2018. – Vol. 50. – № 15. – P. 3022-3030.
299. A facile synthesis of α,α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of NaOAc as a catalyst for aldol-type reaction / A.F.M. Motiur Rahman [et al.] // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63. – № 11. – P. 2426-2431.
300. Novel One-Pot Total Syntheses of Deoxyvasicinone, Mackinazolinone, Isaindigotone, and Their Derivatives Promoted by Microwave Irradiation / J.-F. Liu [et al.] // Organic Letters. – 2005. – Vol. 7. – № 15. – P. 3363-3366.
301. New alkaloids from *Isatis indigotica* / X. Wu [et al.] // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – № 39. – P. 13323-13328.

9. Список научных публикаций

Статьи в журналах:

- 1) **E. Podyacheva**, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov. Hitchhiker's guide to reductive amination // *Synthesis*. – 2019. – Vol. 51. – P. 2667–2677.
- 2) V. B. Kharitonov, **E. Podyacheva**, Y. V. Nelyubina, D. V. Muratov, A. S. Peregudov, G. Denisov, D. Chusov, D. A. Loginov. Fluorene complexes of group 9 metals: fluorene effect and application for reductive amination // *Organometallics*. – 2019. – Vol. 38. – P. 3151–3158.
- 3) O. I. Afanasyev, **E. Podyacheva**, A. Rudenko, A. A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov. Redox condensations of *o*-nitrobenzaldehydes with amines under mild conditions: total synthesis of the Vasicinone family // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – P. 9347–9360.

Тезисы докладов:

- 1) **Е. С. Подъячева**, О. И. Афанасьев, А. А. Цыганков, М. В. Макарова, Д. А. Чусов, Восстановительное алкилирование аминов карбонильными соединениями с использованием разных восстановительных агентов // XXVIII международная научно-практическая конференция «Приоритетные направления развития науки и технологий», 16 октября 2020 года, Тула, Россия, Сборник тезисов, с. 7.
- 2) О. Афанасьев, А. Цыганков, С. Рунихина, **Е. Подъячева**, М. Макарова, Д. Чусов, Восстановительное присоединение без внешнего источника водорода // Международная конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров», 18-22 ноября 2019 года, Москва, Россия, Сборник тезисов, с. 88.
- 3) O. Afanasyev, A. Tsygankov, S. Runikhina, **E. Podyacheva**, M. Makarova, D. Chusov. Reductive addition without an external hydrogen source // International Symposium on Synthesis and Catalysis, September, 3-6 2019, Évora, Portugal, Book of abstracts, p. 182.