

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

На правах рукописи

РУНИХИНА

София Александровна

**КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОБРАЗОВАНИЯ СВЯЗИ
УГЛЕРОД-УГЛЕРОД, УГЛЕРОД-КИСЛОРОД И УГЛЕРОД-АЗОТ С
УЧАСТИЕМ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА**

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

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

Москва – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
2. ВВЕДЕНИЕ	7
3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	10
4. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
4.1.1. Введение	11
4.2.1. Донепезил	12
4.2.2. Набуметон	28
4.2.3. Пиоглитазон	32
4.2.4. Росиглитазон	39
4.2.5. Пропафенон	50
4.2.6. Баклофен	54
4.2.7. Эсмолол	56
4.2.8. Тетрабеназин	59
4.2.9. Локсопрофен	63
4.2.10. Цинакальцет	65
4.3.1. Заключение	69
5. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ	73
6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	75
6.1. Восстановительное аминирование на инденил-родиевых катализаторах	75
6.2. Синтез третичных и вторичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония	81
6.3. Синтез эфиров из альдегидов или кетонов и карбоновых кислот	86
6.4. Альдегиды как алкилирующие агенты кетонов	94
6.5. Выводы	106
7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	107
7.1. Оборудование	107
7.2. Материалы и реагенты	108

7.3. Синтез исходных материалов.....	109
7.4. Восстановительное аминирование на инденил-родиевых катализаторах	110
7.5. Синтез третичных и вторичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония.	113
7.6. Синтез эфиров из альдегидов или кетонов и карбоновых кислот	127
7.7. Альдегиды как алкилирующие агенты кетонов	140
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	163

Автор выражает благодарность своему научному руководителю с.н.с., к.х.н. Чусову Денису Александровичу, всему коллективу Лаборатории асимметрического катализа и Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН, в частности д.х.н. Малееву Виктору Ивановичу и д.х.н. профессору Белоконю Юрию Николаевичу за интересные обсуждения результатов работы и советы по ее выполнению, и к.х.н., н.с. Яшкиной Лидии Васильевне, к.х.н., н.с. Савельевой Татьяне Федоровне, к.х.н. Колесникову Павлу Николаевичу, к.х.н. Ягафарову Ниязу Закиевичу, к.х.н. Рулеву Юрию Александровичу, м.н.с. Цыганкову Алексею Анатольевичу, к.х.н. Кучук Екатерине Александровне, м.н.с. Подъячевой Евгении Сергеевне, и всем студентам Группы эффективного катализа за консультации, помощь и создание дружной, рабочей атмосферы. Отдельно автор благодарит ст. лаб. Бирюкова Клина Олеговича и к.х.н. Афанасьева Олега Ильича за активную помощь в выполнении работы. Автор выражает огромную благодарность сотрудникам лаборатории π -комплексов переходных металлов д.х.н. Логинову Дмитрию Александровичу за предоставление новых катализаторов и, отдельно, д.х.н. Перекалину Дмитрию Сергеевичу за ценные советы в работе, консультации по металлоорганической химии и DFT-расчеты. Также автор благодарит всех сотрудников автоклавной ИНЭОС РАН, в частности, Колесова Валерия Сергеевича, Старостина Павла Сергеевича, Шишкина Михаила Михайловича, Завьялова Романа Юрьевича за помощь в создании, поиске и поддержании в рабочем состоянии оборудования для работы с высоким давлением. Отдельно автор благодарит сотрудников Лаборатории ядерного магнитного резонанса инж.-иссл. Денисова Глеба Леонидовича и к.х.н., н.с. Стрелкову Татьяну Васильевну за регистрацию ЯМР спектров. За регистрацию масс спектров автор благодарит к.х.н. Чижова Александра Олеговича из ИОХ РАН.

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

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AcOH – уксусная кислота

Bn – бензил

COD – циклоокта-1,5-диен

Cr – циклопентадиенил

d.r. – соотношение диастереомеров

DCM/ДХМ – дихлорметан

Dioxane – 1,4-диоксан

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMF – диметил формаид

Dmg H₂ – диметил глиоксим

EI – электронный удар

EI-MS – масс спектр с ионизацией электронным ударом

ETBE – этил третбутиловый эфир

EtOH – этанол

Glacial acid – ледяная уксусная кислота

H-15 – ионообменная смола на основе сульфоновой кислоты

Ind – инденил

LDA/ЛДА – литий диизопропил амид

MCPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота

MeCN – ацетонитрил

MeOH – метанол

Ni-Raney или Ra/Ni – никель Ренея

Nu – нуклеофил

Pd-Black – палладиевая чернь

Pd-Htc – палладий на кальцинированном гидротальките

PS-CrO₃ – хромовая кислота на полимерной подложке

Reflux – кипятильник с обратным холодильником

rt. – комнатная температура

SCX-2 – катионно-обменный сорбент

TBAB – тетра *n*-бутил аммоний бромид

TBAI – тетра *n*-бутил аммоний йодид

TEA – триэтил амин

TEBAC – триэтил бензил аммоний хлорид

TFA/ ТФУК – трифторуксусная кислота

Tol – 4-метилфенил

Tris-Hcl – трис гидрохлорид

TsOH – *p*-толил сульфоновая кислота

Vitride – бис(2-метоксиэтокси)алюмо гидрид

Xylene – ксилолы

Бар – единица измерения давления (~1 атмосфера)

ДИПЭА/DIPEA – Диизопропилэтиламин

ДМСО – Диметилсульфоксид

Кат./ Cat. – Катализатор

МС/ MS – Молекулярные Сита

ТГФ/THF – Тетрагидрофуран

Экв./ Eq. – Эквивалент

ЭРМ – эффективность реакционной массы

2. ВВЕДЕНИЕ

Одной из существенных проблем современной органической химии является проведение атом-экономичных восстановительных процессов под действием доступных и селективных восстановителей. Данная проблема была подробно освещена на примере реакции восстановительного аминирования в работе нашей группы [1]. Авторы показали, что классические восстановители, такие как H_2/Pd , $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ и $NaBH_3CN$ для субстратов с важными функциональными группами имеют низкий показатель эффективности реакционной массы (ЭРМ).

Кроме того, проблема селективного восстановления актуальна и для образования насыщенной связи углерод-углерод. Например, восстановление H_2/Pd может приводить к гидрогенолизу даже ароматической связи С-галоген [2] (Схема 1).

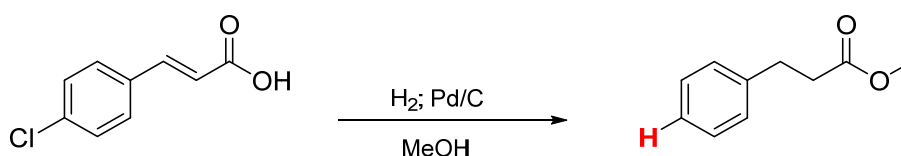


Схема 1 Проблема селективного восстановления непредельной связи углерод-углерод

Для решения обозначенной проблемы в рамках работы нашей группы было предложено использовать монооксид углерода, как доступный, селективный и атом-экономичный восстановительный агент. Действительно, монооксид углерода является доступным восстановителем, поскольку вырабатывается в больших количествах как побочный продукт при производстве стали. Атом-экономичным восстановителем, поскольку имеет высокий показатель ЭРМ, по сравнению с другими классическими восстановителями [1] и как было показано ранее селективным агентом [3].

В общем виде мы предлагаем проводить реакции восстановительного присоединения $H-Nu$ к карбонильным соединениям по ниже представленной схеме (Схема 2). В данном процессе монооксид углерода выступает в качестве деоксигенирующего агента карбонильной компоненты, при этом присутствие внешнего источника водорода в реакционной смеси необязательно, поскольку под действием катализатора происходит перенос гидрида из нуклеофильной компоненты в целевой субстрат.

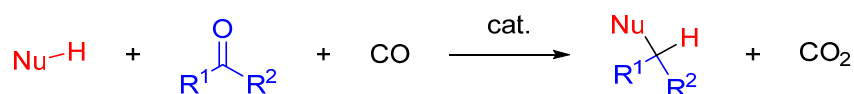


Схема 2 Восстановительное присоединение без внешнего источника водорода

На момент постановки задачи диссертационного исследования наиболее подробно были изучены реакции с N-H нуклеофилами, где в качестве таковых выступали амины [4]. Основополагающей работой в этом направлении стала работа Чусова и Листа [5], авторы исследовали реакцию восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, катализируемую ацетатом родия. Для проведения целевого превращения требовалось 0.2% коммерчески доступного ацетата родия и достаточно жесткие условия проведения (Схема 3).

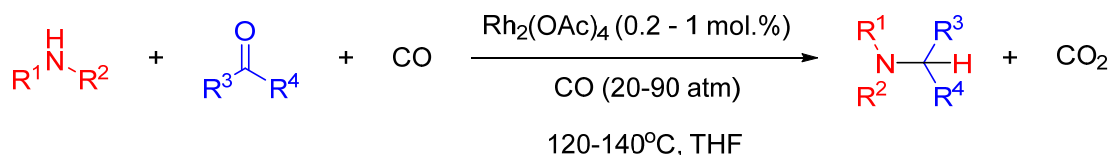


Схема 3 Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода

Позже удалось существенно улучшить условия проведения реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Так в работе Колесникова [6] была предложена более доступная каталитическая система на основе хлорида рутения, в работе Ягофарова [7] изучена активность гетерогенных катализаторов, в работе Афанасьева [8] разработана методика, позволяющая проводить восстановительное аминирование на малых загрузках по катализатору (до 0.05 мол.%), температуре 90 °C и давлении 3 атмосферы.

Кроме того, в качестве N-H нуклеофилов были исследованы такие менее активные нуклеофилы как амиды [9]. В результате авторам удалось предложить новый и эффективный подход к синтезу вторичных амидов и симметричных аминов (Схема 4

Схема 4 Дихотомия восстановительного амидирования и аминирования

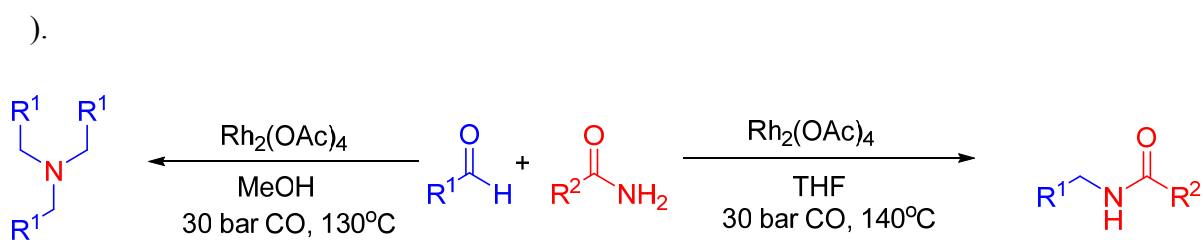


Схема 4 Дихотомия восстановительного амидирования и аминирования

Помимо N-H нуклеофилов, была показана принципиальная возможность введения в реакцию восстановительного присоединения C-H кислот, таких как цианоацетат [7] и малоновая кислота [10]. При введении в реакцию цианоацетата в присутствии воды сначала протекает восстановительное алкилирование, затем гидролиз сложного эфира и декарбоксилирование нитрила (Схема 5).

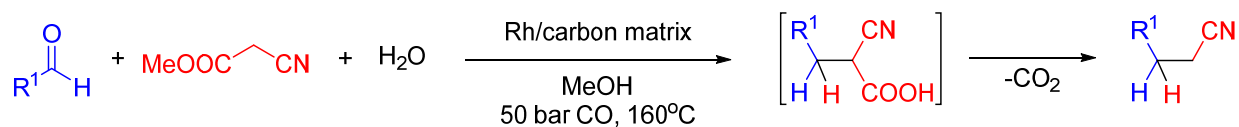


Схема 5 Реакция восстановительного Кневенагеля с цианоацетатом

С малоновой кислотой реакция предположительно протекает по схожей схеме: сначала восстановительное присоединение, а затем декарбоксилирование и этерификация (Схема 6).

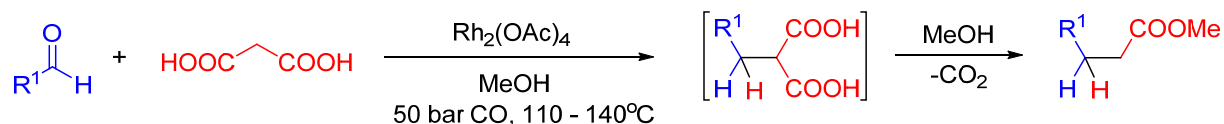


Схема 6 Реакция восстановительного Кневенагеля с малоновой кислотой

Подобного типа превращения были также изучены в работе Денмарка и др. [11], где описано родий-катализируемое восстановительное аклилирование карбонильных соединений широким набором СН-кислот в присутствии воды. Однако в этом случае Денмарк предполагает, что реакция протекает через реакцию сдвига водяного газа, в которой из CO и H₂O образуется водород, который и является восстановителем в этом процессе.

3. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая указанные выше достоинства процесса восстановительного присоединения под действием монооксида углерода, как восстановительного агента, можно заключить, что реакция имеет большой синтетический потенциал как в лабораторных, так и в промышленных приложениях. Однако, во-первых, у предложенных подходов существует ряд недостатков, например, необходимость проводить реакцию в органических растворителях таких как ТГФ и метанол. А во-вторых, на данный момент изучен достаточно узкий круг вступающих в реакцию нуклеофилов, поэтому целью данной работы является расширить арсенал имеющихся H-Nu, а также исследовать возможности новых каталитических систем для проведения реакций восстановительного аминирования.

4. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

4.1.1. Введение

Цель данного литературного обзора – рассмотреть применение реакции восстановительного алкилирования в синтезе лекарственных препаратов. Общая схема, интересующего нас превращения, представлена ниже (Схема 7). Данный процесс включает в себя тандем реакций альдольно-кетоновой конденсации и последующее восстановление непредельной связи. Следует отметить, что в полном синтезе лекарственных субстанций данные реакции могут проводиться как непосредственно друг за другом, так и на совершенно разных, не связанных этапах синтеза.

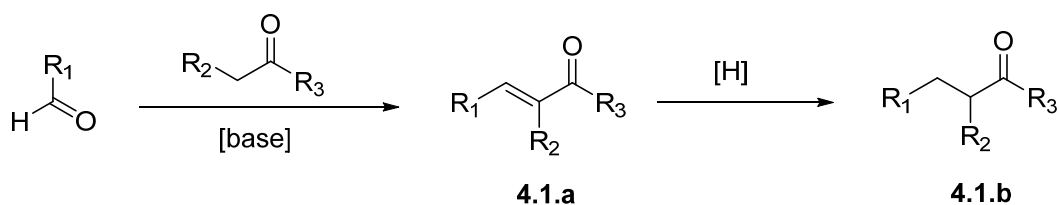


Схема 7 Восстановительное алкилирование

Кроме того, полученный субстрат **4.1.b** может подвергаться последующим модификациям, в частности восстановлению двойной связи углерод-кислород, амидированию, азидированию и др., что существенно меняет каркас молекулы и делает системный поиск целевых препаратов весьма нетривиальной задачей. Хотя мы и рассмотрим один из таких примеров нетривиального синтеза в главе **4.2.10**, в первую очередь данный обзор сфокусирован на поиске лекарственных препаратов, в которых структурный фрагмент **4.1.b** сохраняется.

Литературный поиск заданных лекарственных субстанций осуществлялся при помощи базы данных «Reaxys», по структурному фрагменту **4.1.b**, рассматривались все препараты с молекулярными массами от 100 до 500 а.е.м. за исключением препаратов полученных на основе природных соединений таких как стероиды и морфины.

4.2.1. Донепезил

Донепезил (Donepezil) (Рисунок 1) является эффективным средством для лечения синдрома дефицита внимания, старческого слабоумия, особенно болезни Альцгеймера. В настоящий момент лекарство выпускают около десяти компании, в частности, компания «Пфайзер Инк.» (США), «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль), «Эйсай Ко. Лтд.» (Япония), «Др. Реддис Лаборатории» (Индия). Донепезил ингибирует холинэстеразу и тем самым способствует холинергической передаче[12]:[13].

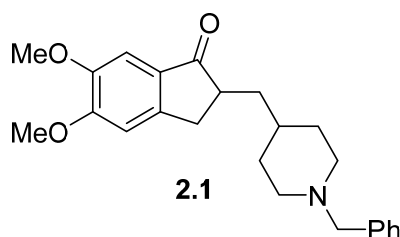


Рисунок 1 Донепезил

Подходы к синтезу донепезина, включающих кротонную конденсацию с последующим восстановлением двойной связи, описаны более чем в тридцати источниках. Первый подход заключается в конденсации 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a** с 5,6-диметокси-1-инданом **2.1.b** и гидрировании двойной связи енона **2.1.c** на второй стадии (Схема 8).

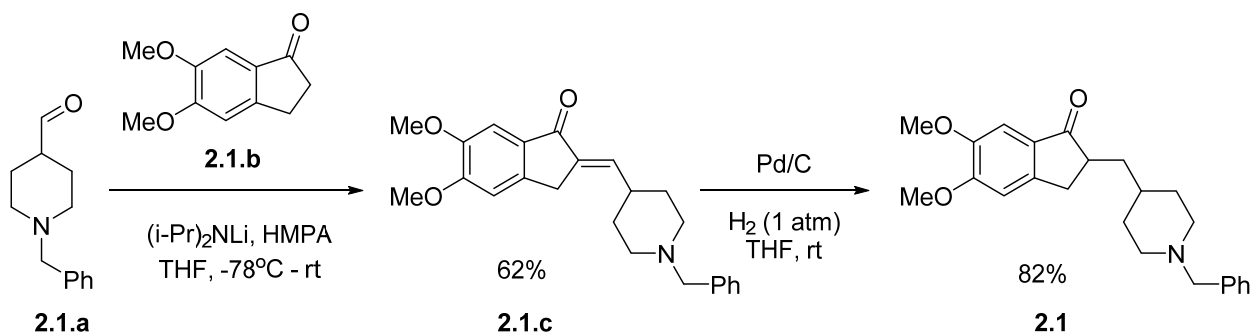


Схема 8 Подход к синтезу донепезила компании «Эйсай Ко. Лтд.» (Eisai Co. Ltd.)

Рассмотрим данный подход подробнее. В пионерских работах компании «Эйсай Ко. Лтд.» (Eisai Co. Ltd.) [12],[14],[15],[16] на стадии конденсации в качестве основания используют литий диизопропиламин, получаемый *in situ* смешением диизопропиламина и *n*-бутил лития при -78 °С, далее реакцию смесь отогревают и проводят конденсацию при комнатной температуре. На этой стадии продукт выделяют при помощи колоночной хроматографии, затем проводят перекристаллизацию и выделяют **2.1.c** в виде гидрохлорида с выходом 62% (3.4 г). Образовавшийся енон **2.1.c** восстанавливают водородом при комнатной температуре и атмосферном давлении, в качестве катализатора используют 10%

Pd/C. Продукт **2.1** также очищают колоночной хроматографией, а затем выделяют перекристаллизацией в виде гидрохлорида с выходом 82% (0.4 г). Согласно приведённой методике суммарный выход по двум стадиям составляет 51%. В патентах «Диккстейн Шапиро ЛЛП» (Dickstein Shapiro LLP) [17][18], а также в статье Сугимото (Sugimoto) и соавторов [19] приводится идентичная процедура получения донепезила. Как можно заметить, в выше перечисленных работах выход ключевого интермедиата **2.1.c** не превышает 62%.

Причина столь низкого выхода обсуждается в патенте «Джей Р. Ахаве» (Jay R. Akhawe) [20]. Авторы обнаружили, что основным побочным продуктом является гидроксисоединение **2.1.d** (Рисунок 2), которое образуется в результате окисления промежуточного аддукта **2.1.c**.

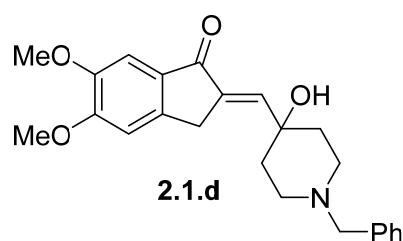


Рисунок 2 Основной побочный продукт реакции конденсации

Избежать окисления можно путем добавления в каталитических количествах таких антиоксидантов как гидроксихинон и бутилгидрокситолуол (Схема 9).

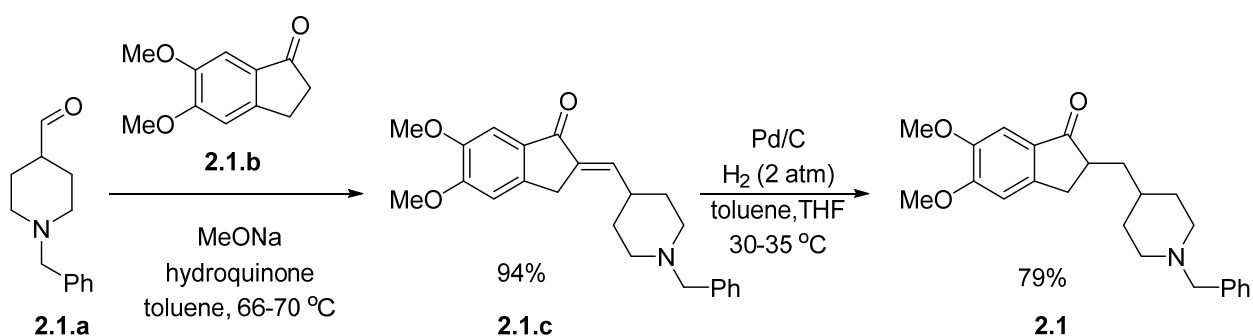


Схема 9 Подход к синтезу донепезила компании «Джей Р. Ахаве» (Jay R. Akhawe)

Согласно методике, описанной в патенте [20] в качестве основания берут метилат натрия, а в качестве антиоксиданта гидрокхинон, реакцию проводят при 66 – 70 °С в смеси растворителей толуол-метанол. Продукт выделяют простым осаждением из реакционной смеси в виде толуол-сольвата с выходом примерно 94% (203 г) и чистотой более 99.5% по ВЭЖХ. Далее проводят реакцию восстановления водородом при температуре 30 – 35 °С и давлении две атмосферы, в качестве катализатора используют 5% Pd/C. Продукт **2.1**

выделяют экстракцией, а затем проводят перекристаллизацию донепезила в виде гидрохлорида с выходом 79% (106.5 г) и чистотой более 99.7% по ВЭЖХ. Согласно приведённой методике суммарный выход по двум стадиям составляет 74%.

Авторы патента «Торрент Фармасьютикалс Лимитед» (Torrent Pharmaceuticals Limited) [16] считают основным недостатком ранее проведенных работ – использование едких и токсичных веществ, таких как ЛДА, Pd, а также использование органических оснований, в частности алкоголятов щелочных металлов, которые могут затруднять очистку промежуточного продукта кротоновой конденсации **2.1.c**.

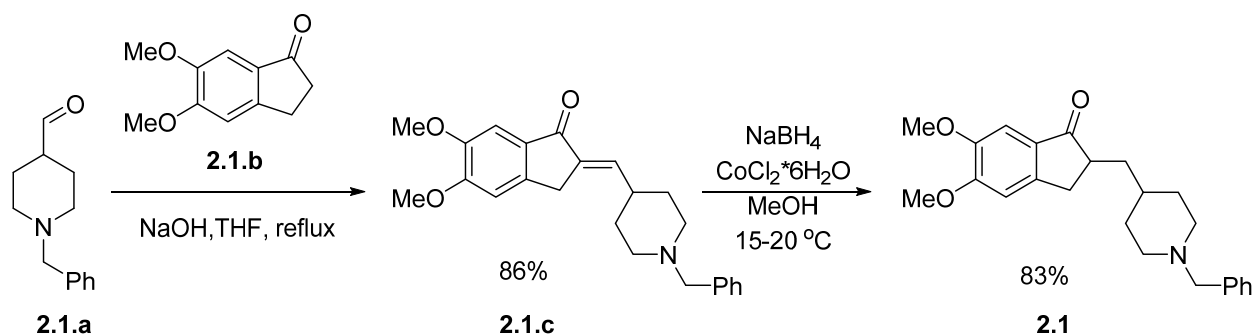


Схема 10 Подход к синтезу донепезила компании «Торрент Фармасьютикалс Лимитед» (Torrent Pharmaceuticals Limited)

Так на стадии конденсации 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a** с 5,6-диметокси-1-инданом авторы отдают предпочтение гидроксиду натрия, как основанию (Схема 10). Реакцию проводят в ТГФ, при кипячении реакционной смеси с обратным холодильником в течении трех часов, промежуточный продукт **2.1.c** выделяют перекристаллизацией с выходом 86% (8.0 г) и чистотой 97.04%. Согласно исследованию, следующую стадию восстановления предпочтительно проводить под действием NaBH₄ в присутствии каталитических количеств CoCl₂·6H₂O в метаноле при температуре 15 – 20 °С. донепезил **2.1** выделяют в виде гидрохлорида с выходом 83% (6.4 г) и чистотой 99.27% по ВЭЖХ.

Далее в патенте «Инд-Сфифт Лаборатории Лимитед» (Ind-Swift Laboratories Limited) [21] авторы отмечают проблему селективного гидрирования. При гидрировании енона **2.1.c** помимо целевого продукта **2.1** в реакционной смеси также образуется побочный продукт дебензилирования **2.1.e** (Рисунок 3).

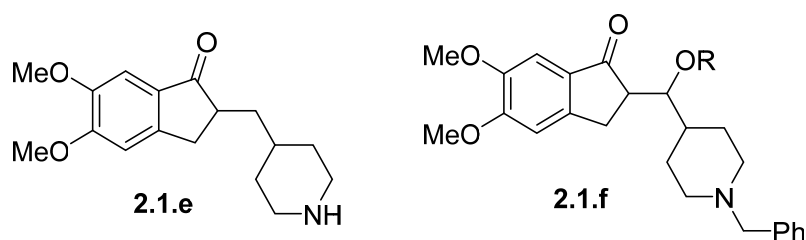


Рисунок 3 Основной побочный продукт реакции гидрирования **2.1.e** и реакции конденсации **2.1.f**

В последствии от этого продукта достаточно сложно избавиться, поэтому есть необходимость в разработке альтернативных восстановительных систем. Кроме того, стадия кротонвой конденсации не всегда проходит гладко. В некоторых случаях образуется значительная примесь соединения **2.1.f** (Рисунок 3), от которого приходится избавляться дополнительной кислотно-щелочной обработкой или постановкой *in situ* сульфонатных, бензоатных или ацетатных защитных групп с проведением последующей реакцией элиминирования и образования желаемого продукта **2.1.c**.

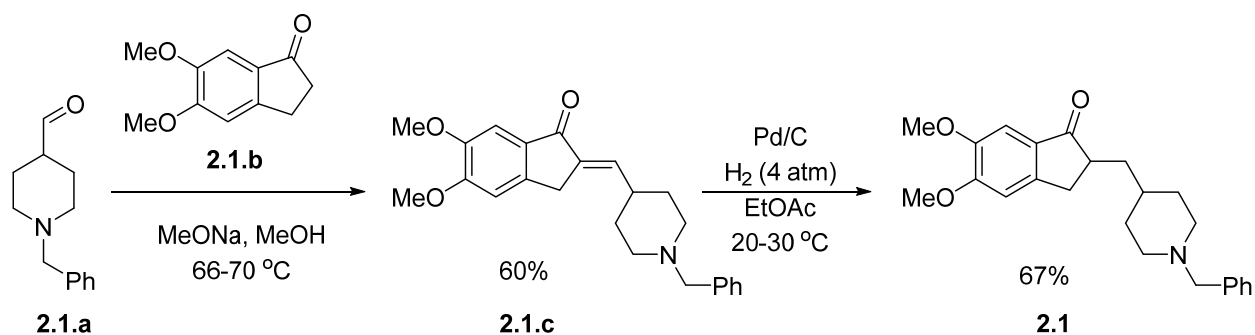


Схема 11 Подход к синтезу донепезила компании «Инд-Сфифт Лаборатории Лимитед» (Ind-Swift Laboratories Limited)

В итоге авторы предлагают проводить первую реакцию конденсации под действием метоксида натрия в среде метанола при температуре 60 – 65 °С в течении 2 часов (Схема 11). Промежуточный продукт **2.1.c** выделяют простым осаждением с выходом 60% и чистотой 99.92% по ВЭЖХ. Далее проводят восстановление на 5% Pt/C водородом при давлении 4 атмосферы и температуре 20 – 30 °С в течении двух часов в этилацетате. Финальный продукт **2.1** получают в виде гидрохлорида перекристаллизацией с выходом 67% (7.4 г) и чистотой 99.93% по ВЭЖХ.

Для того, чтобы избежать, выше отмеченного процесса дебензилирования, авторы патента «Таунсэд энд Таунсэд энд Кру» (Townsend and Townsend and Crew) [22] исследуют влияние таких добавок как пиридин, тиомочевина, тиоанизол, тиофенол, трифенилфосфин, на протекание реакции гидрирования. В качестве катализатора авторы предпочитают

использовать 10% Pd/C, растворителя – ТГФ, метанол, пиридин, реакцию проводят при барбатировании водорода через реакционную смесь в течении 10 – 15 минут. Целевой продукт **2.1** получают фильтрованием и упариванием реакционной смеси с входом 90% (0.36 г) и чистотой 98% (Схема 12).

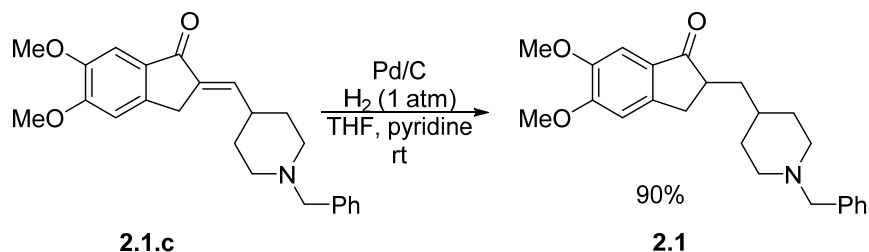
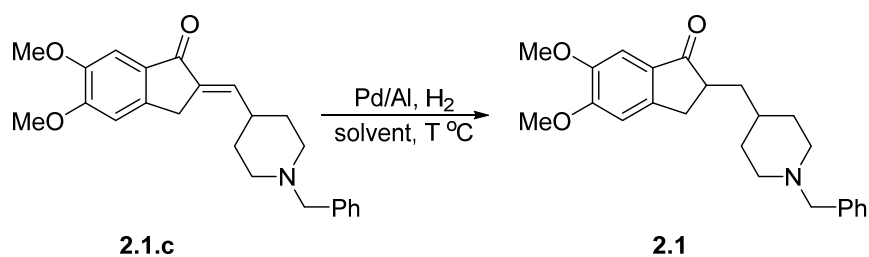


Схема 12 Гидрирование енона **2.1.c** компании «Таунсэд энд Таунсэд энд Кроу» (Townsend и Townsend и Crew)

В патенте «Исаи Р&Д Мандежмент Ко. Лтд.» (Eisai R&D Management Co., Ltd.) [23], в качестве катализатора гидрирования авторы предлагают использовать Pd на алюминиевой подложке. Реакцию предпочтительно проводить в метаноле, ТГФ, толуоле, этилацетате, а также смеси данных растворителей, температуре от 0 до 25 °С и давлении от 1 до 20 атмосфер. Целевой продукт **2.1** выделяют в виде гидрохлорида с выходом 82 – 96% (95.1 – 19.8 г) и чистотой более 99.2% по ВЭЖХ. Некоторые конкретные примеры подытожены в таблице ниже (Таблица 1).

Таблица 1 Гидрирование енона **2.1.c** компании «Исаи Р&Д Мандежмент Ко. Лтд.» (Eisai R&D Management Co., Ltd.)

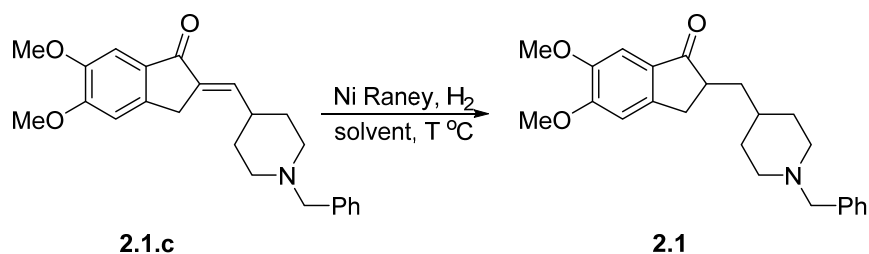


№	Растворитель	Давление (атм)	Температура (°C)	Время (ч)	Выход (%)	Чистота (%)
1	ТГФ	4 – 8	3 – 4	5	90	99.9
2	ТГФ	5 – 8	4 – 5	3	93	99,9
3	ТГФ	4 – 10	3 – 6	4	95	99.8
4	ТГФ	5 – 10	14 – 20	0.8	96	99.5
5	Толуол	2 – 5	9 – 12	3	89	99.4
6	Толуол	4 – 8	10 – 11	2.3	82	99.2

Иная каталитическая система предложена в статье [24], авторы предлагают проводить стадию гидрирования под действием катализатора Никеля Ренея, при давлении 1 атмосфера, комнатной температуре, в присутствии метансульфоновой кислоты в среде метанола. Целевой продукт **2.1** получают в виде гидрохлорида с выходом 85% (22.8 г) и чистотой 99.8% по ВЭЖХ. В последующих патентах Ньюланд Лаборатории Лтд. (Nueli Laboratories Ltd.) [25], [26], авторы применяют схожие подходы к синтезу донепезил гидрохлорида, однако больше внимание уделяют различным полиморфным формам конечной лекарственной субстанции.

Более подробно реакция гидрирования еноа **2.1.с** под действием катализатора никеля Ренея рассмотрена в патенте «Эйсай Ко. Лтд.» (Eisai Co. Ltd.) [27]. Было обнаружено, что реакция довольно гладко проходит в различных растворителях: в воде, спиртах, эфирах, сложных эфирах уксусной кислоты, бензоле, толуоле, ТГФ, диоксане, а также в смесях данных растворителей, давлении 1 – 15 атмосфер, температуре от 4 до 60 °С. Некоторые конкретные примеры подытожены ниже (Таблица 2). Стоит отметить, что целевой продукт **2.1** выделяют перекристаллизацией с высокими выходами 70 – 83% (10.4 – 76.6 г) и чистотой 95.8 – 99.6% по ВЭЖХ.

Таблица 2 Гидрирование енона **2.1.с** компании «Эйсай Ко. Лтд.» (Eisai Co. Ltd.)

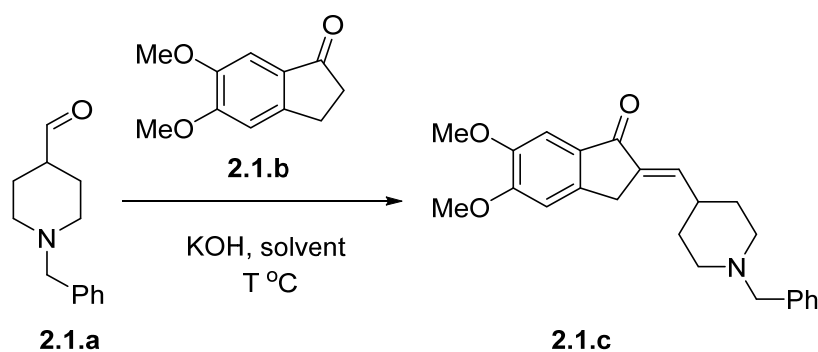


№	Растворитель	Давление (атм)	Температура (°С)	Время (ч)	Выход (%)	Чистота (%)
1	ТГФ	1 – 4	23 – 38	0.7	82	99.6
2	Толуол:MeOH (4:1)	1.3	7 – 8	4	76	99.0
3	ТГФ	1.2	21 – 25	2	79	99.1
4	ТГФ	1.4	8 – 10	4	75	99.4
5	ТГФ	12	21 – 25	2	81	99.1
6	MeOH	12	26 – 37	2	70	99.0
7	EtOH	13 – 14	24 – 42	2	79	95.8
8	EtOAc:MeOH (13:1)	14 – 15	27 – 46	5	83	97.8

Альтернативный способ восстановления двойной связи аддукта **2.1.c** предлагается в патентах «Тайван Биотех Ко, Лтд.» (Taiwan Biotech Co, Ltd.) [28], [29]. В качестве восстанавливающей системы авторы используют дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в присутствии слабого основания (NaHCO_3), реакцию проводят в двухфазной системе вода-толуол при температуре $65 - 70^\circ\text{C}$ в течении $30 - 60$ минут, в качестве катализатора фазового переноса используют ТВАВ. Целевой продукт **2.1** выделяют экстракцией с выходом $85 - 88\%$ и чистотой более 99.75% .

Как уже было отмечено выше, реакция кротоновой конденсации не всегда протекает гладко, поэтому есть работы, которые практически полностью акцентируют свое внимание именно на этой стадии, например как в патенте «Медикем С.А.» (Medichem S.A.) [30]. Согласно данному исследованию реакцию конденсации 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a** с 5,6-диметокси-1-инданолом **2.1.b** предпочтительно проводить в водных растворах под действием гидроксида калия, для некоторых систем предпочтительно использование катализаторов фазового переноса. Оптимальная температура варьируется от комнатной до 120°C . Авторы выделяют целевой продукт осаждением, перекристаллизацией или простой отгонкой легкокипящих растворителей с практически количественными выходами $97 - 99\%$ ($22.2 \text{ г} - 27.0 \text{ кг}$) и высокой чистотой по ВЭЖХ $92.027 - 98.941\%$. Некоторые конкретные примеры приведены ниже (Таблица 3).

Таблица 3 Конденсация 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a** с 5,6-диметокси-1-инданолом **2.1.b** компании «Медикем С.А.» (Medichem S.A.)



№	Растворитель	Фазовый переносчик	Температура ($^\circ\text{C}$)	Время (ч)	Выход (%)	Чистота (%)
1	ТГФ:вода (1:1)	нет	60	7	99	95.744
2	ТГФ:вода (9:1)	нет	Reflux	8	99	95.515
3	Толуол:вода (9:1)	ТЕВАС	Reflux	8	99	92.027
4	Толуол:вода (18:1)	ТЕВАС	Reflux	5	99	98.941

Следует отметить, что долгое время основным недостатком первого подхода к синтезу донепезина, являлась методика синтеза исходного 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a**, так в выше причисленных патентах: [12], [14], [15], [16], [17], [18] выход данного интермедиата составляет всего 33% (5.5 г). Поэтому авторы патента «Кипла Лимитэд» (Cipla Limited) и др. [31] предлагают альтернативный подход к синтезу 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a**, однако суммарный выход желаемого интермедиата все равно не превышал 41% (45.0 г). Большая часть статьи [32] также посвящена разработке эффективного подхода к синтезу 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a**, желаемый промежуточный продукт был выделен с препаративным суммарным выходом 67% (Схема 13).

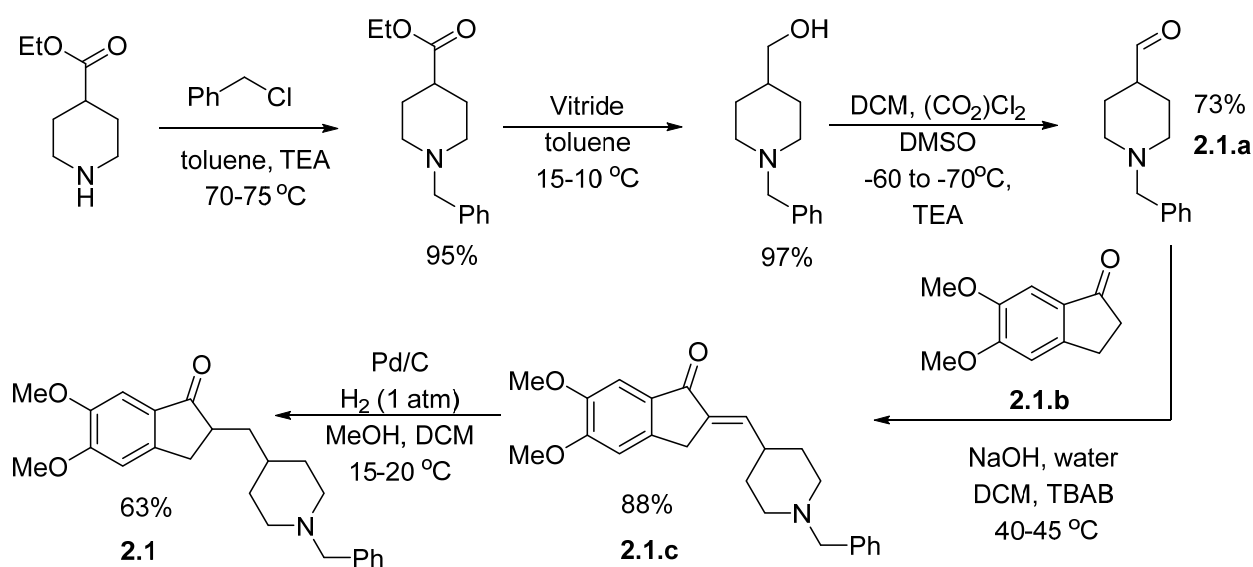


Схема 13 Полный синтез донепезила компании «Кипла Лимитэд» (Cipla Limited)

Далее авторы проводят реакцию кротоновой конденсации 1-бензилпиперидин-4-карбальдегида **2.1.a** с 5,6-диметокси-1-инданом **2.1.b** под действием гидроксида натрия, в смеси растворителей вода – ДХМ в присутствии катализатора фазового переноса ТВАВ, температуре 40 – 45 °С в течении 5 – 6 часов. Желаемый енон **2.1.c** выделяют перекристаллизацией с выходом 88% (3.46 кг) и чистотой 99,54% по ВЭЖХ (более подробно аналогичные подходы к синтезу енона **2.1.c** рассмотрены в патенте Нурия Солдевила (Nuria Soldevilla) [33]). Финальную стадию гидрирования проводят при барботировании водорода через реакционную смесь и температуре 15 – 20 °С, в смеси растворителей метанол – ДХМ, в качестве катализатора используют 10% Pd/С. Желаемый продукт **2.1** выделяют перекристаллизацией в виде гидрохлорида с выходом 63% (0.72 кг) и чистотой 99.9% по ВЭЖХ.

Второй подход к синтезу донепезила базируется на конденсации изоникотинового альдегида **2.1.g** с 5,6-диметокси-1-инданоном **2.1.b**, затем гидрировании двойной связи и пиридинового кольца енона **2.1.h**, завершается синтез алкилированием пиперидинового кольца промежуточного продукта **2.1.e** (Схема 14).

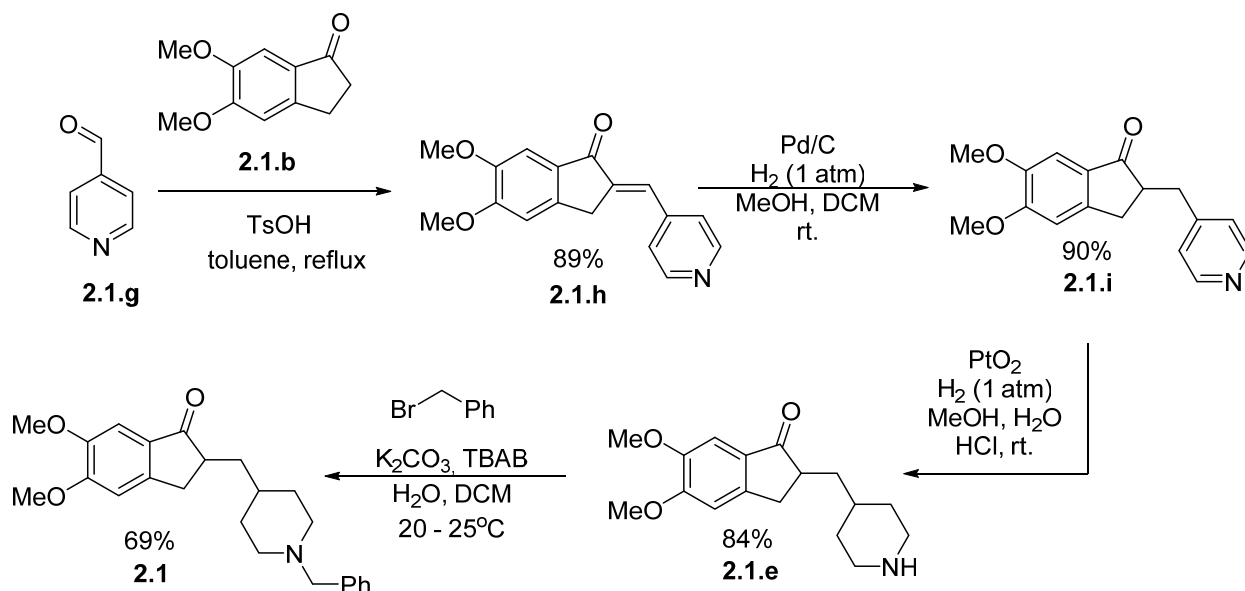


Схема 14 Подход к синтезу донепезила компании «Ранбакси Лабораторис Лимитед» (Ranbaxy Laboratories Limited)

Данная стратегия была применена в патентах «Ранбакси Лабораторис Лимитед» (Ranbaxy Laboratories Limited) [13], [34]. Первую стадию кротоновой конденсации проводят под действием стехиометрических количеств *n*-толилсульфоновой кислоты в толуоле, при кипячении с обратным холодильником в течении 6 часов, осуществляя азеотропную отгонку воды. Продукт **2.1.h** получают простым осаждением из реакционной смеси, от примеси *n*-толилсульфоновой кислоты избавляются путем тщательного промывания полученного осадка 10% водным раствором карбоната натрия. Выход на данной стадии составляет 89% (130 г), чистота более 99.5% по ВЭЖХ. Далее в две стадии проводят гидрирование енона **2.1.h** до аддукта **2.1.e**. Сначала восстанавливают двойную связь водородом при атмосферном давлении и комнатной температуре в смеси растворителей метанол-метилен, реакцию проводят в течении 5 часов, в качестве катализатора используют 10% Pd/C. Гидрирование двойной связи проходит с выходом 90% (92 г) и чистотой более 99.8% по ВЭЖХ. Далее гидрируют ароматическую систему пиридинового кольца водородом при давлении от 1 до 1.4 атмосферы, комнатной температуре в смеси вода-метанол-концентрированная соляная кислота, реакцию проводят в течении 6 часов, в качестве катализатора используют катализатор Адамса (PtO₂). Интермедиат **2.1.e** выделяют

в виде гидрохлорида простым фильтрованием и упариванием реакционной смеси с выходом 84% (24 г) и чистотой более 99.4% по ВЭЖХ. Финальная стадия алкилирования **2.1.e** протекает достаточно гладко с выходом гидрохлорида донепезила **2.1** 69% (10 г) и чистотой 99.95% по ВЭЖХ.

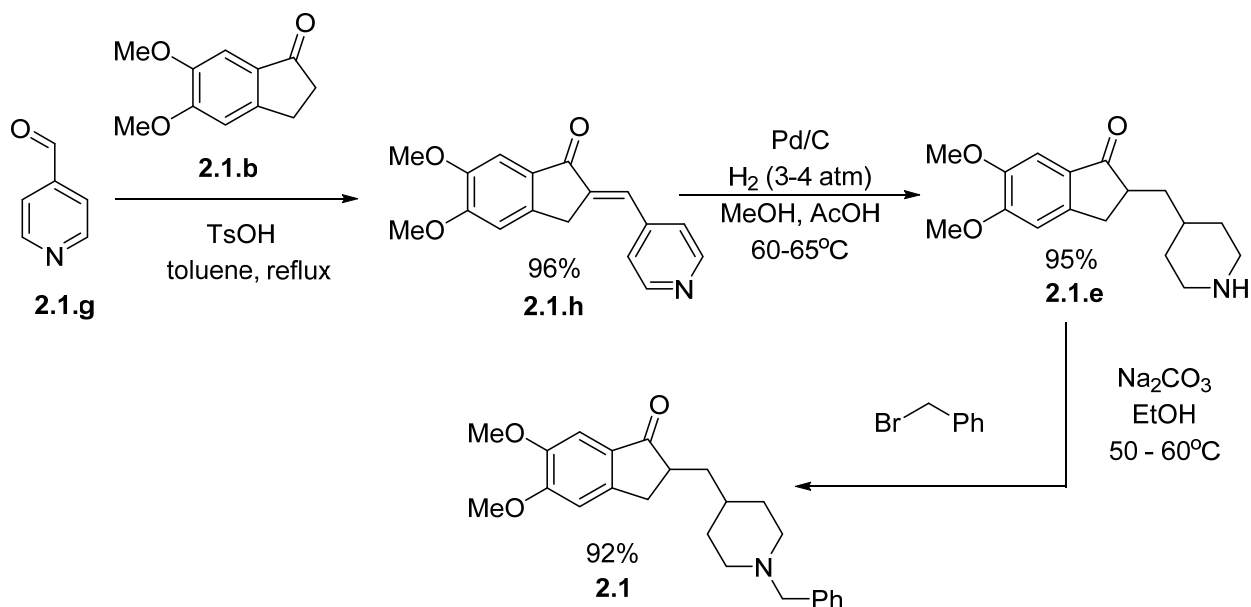


Схема 15 Подход к синтезу донепезила компании «Др. Реддис Лаборатории Лимитед» (Dr. Reddy's Laboratories Limited)

Похожую стратегию синтеза предлагают авторы патентов «Др. Реддис Лаборатории Лимитед» (Dr. Reddy's Laboratories Limited) [35], [36]. На первой стадии они также проводят кротоновую конденсацию под действием *n*-толилсульфоновой кислоты в стехиометрических количествах. Реакцию проводят в толуоле, при кипячении с обратным холодильником в течении 6 часов. Целевой продукт выделяют простым осаждением из реакционной смеси с выходом 95.8% (140.0 г). На второй стадии авторы проводят одновременное гидрирование как двойной связи, так и ароматической системы пиридинового кольца. Гидрирование проходит гладко на 5% Pd/C при давлении 3 – 4 атмосферы, температуре 60 – 65 °С в течении 8 часов. В качестве растворителя авторы предпочитают смесь уксусной кислоты с метанолом. Промежуточный продукт после второй стадии выделяют экстракцией с выходом 95.3% (49.0 г). На финальной стадии авторы осуществляют алкилирование бензилбромидом, целевой Донезепин выделяют экстракцией с выходом 92.3% (24.2 г) (Схема 15). В патенте не приведены данные касательно чистоты выделенных продуктов.

Аналогичная стратегия синтеза описана в патенте «Синтон Б.В.» (Synthon B.V.) [37], стоит отметить, что авторы подробно обсуждают все «подводные камни» синтеза,

выделения и очистки как целевого продукта, так и промежуточных веществ. Единственное существенное отличие заключается в том, что промежуточный продукт **2.1.h** выделяют в виде тозилата с практически количественным выходом 99% (0.61 кг) (к сожалению, в патенте не приведено никаких данных относительно чистоты выделенного тозилата), далее полученный тозилат вводят в реакцию гидрирования, причем авторы отмечают, что протонированное пиридиновое кольцо гораздо легче подвергается гидрированию. Реакцию гидрирования енона **2.1.h** в пиперидин **2.1.e** проводят в воде, при давлении водорода 10 атмосфер, температуре 95 °С в течении 8 часов, в качестве катализатора используют 10% Pd/C. Промежуточный продукт **2.1.e** очищают перекристаллизацией и выделяют с выходом 78% (306 г) и чистотой 97.8% согласно ВЭЖХ. На финальной стадии авторы проводят алкилирование пиперидинового кольца и целевой продукт **2.1** выделяют в виде гидрохлорида с выходом 50% (40.8 г) и чистотой более 99.6% согласно ВЭЖХ.

В патенте «ЮСВ Лимитед» (USV Limited) [38] ключевую стадию гидрирования авторы проводят на катализаторе Адамса (PtO₂) в смеси растворителей метанол-уксусная кислота при давлении 2 атмосферы и комнатной температуре в течении 6 часов. Целевой продукт получают экстракцией с выходом 99% (10.1 г), однако авторы не приводят никаких данных касательно чистоты полученного интермедиата, за исключением температуры плавления (Схема 16).

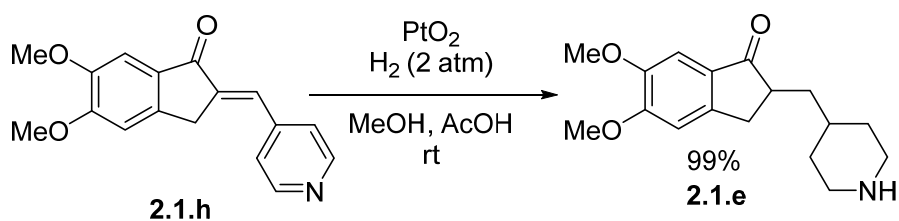


Схема 16 гидрирование енона **2.1.h** на катализаторе Адамса компании «ЮСВ Лимитед» (USV Limited)

Поскольку в промежуточном еноне **2.1.h** (Рисунок 4) как минимум четыре центра, способных подвергаться гидрированию, то ряд работ направлен на решение проблемы селективного гидрирования именно двойной связи.

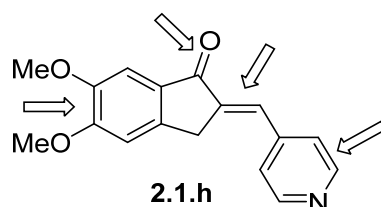


Рисунок 4 Промежуточный енон **2.1.h**

В патенте «Хахн энд Войгт ПЛЛС» (Hahn & Voight PLLC) [39] особое внимание уделено проблеме селективного гидрирования, авторы воспроизводят ряд ранее уже описанных методик, а также описывают особенности кристаллизации донепезил гидрохлорида. В данной работе промежуточный продукт **2.1.h** выделяют в виде гидрохлорида, субстрат вводят в реакцию с водородом при давлении 5 атмосфер в уксусной кислоте и температуре 68 – 72 °С, в качестве катализатора использую 10% Pd/C. Ожидаемый продукт **2.1.e** выделяют перекристаллизацией с высоким выходом 66% (15.12 кг). Далее проводят реакцию алкилирования и финальный продукт **2.1** кристаллизуют в виде гидрохлорида полиморфной структуры (I) с выходом 63% (30.7 кг).

Авторы патента «Джубилант Органозис Лимитед» (Jubilant Organosys Limited) [40] предлагают два альтернативных подхода к синтезу. Путь А (Схема 17) на первой стадии предполагает образование N-оксида с выходом 95%, далее одностадийное восстановление двойной связи и ароматической системы пиридинового кольца с выходом 87%, процесс получения донепезина завершают алкилированием бензилхлоридом с выходом 98%.

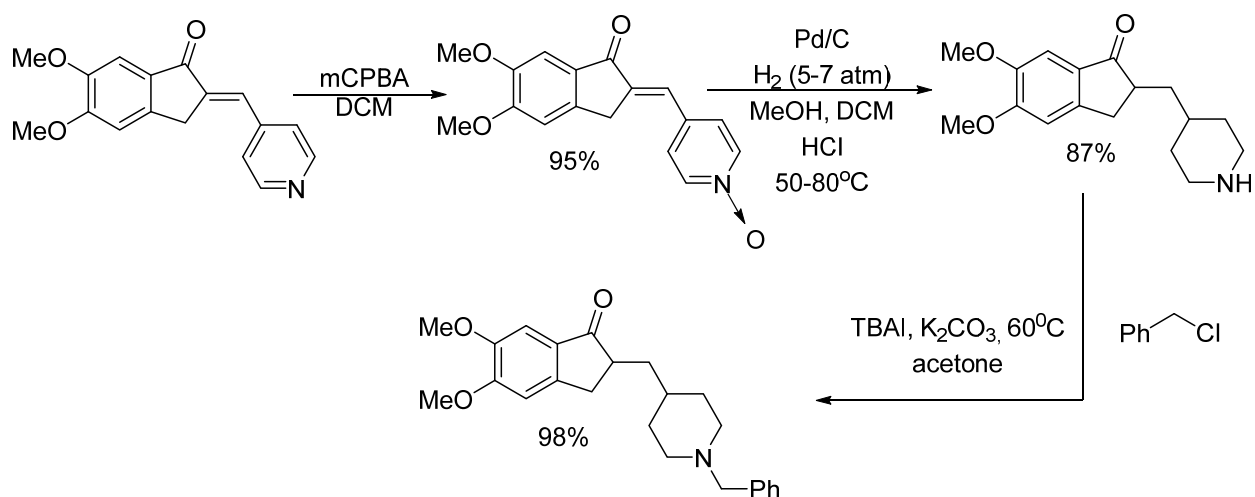


Схема 17 Подход к синтезу донепезила компании «Джубилант Органозис Лимитед» (J = ubilant Organosys Limited) (Путь А)

Путь В (Схема 18) на первой стадии предполагает селективное восстановление двойной связи с выходом 97%, на второй окисление полученного интермедиата до соответствующего N-оксида с выходом 95%, на третьей восстановление ароматической

системы пиридинового кольца с выходом 87% и на финальной стадии также проводят алкилирование бензилхлоридом.

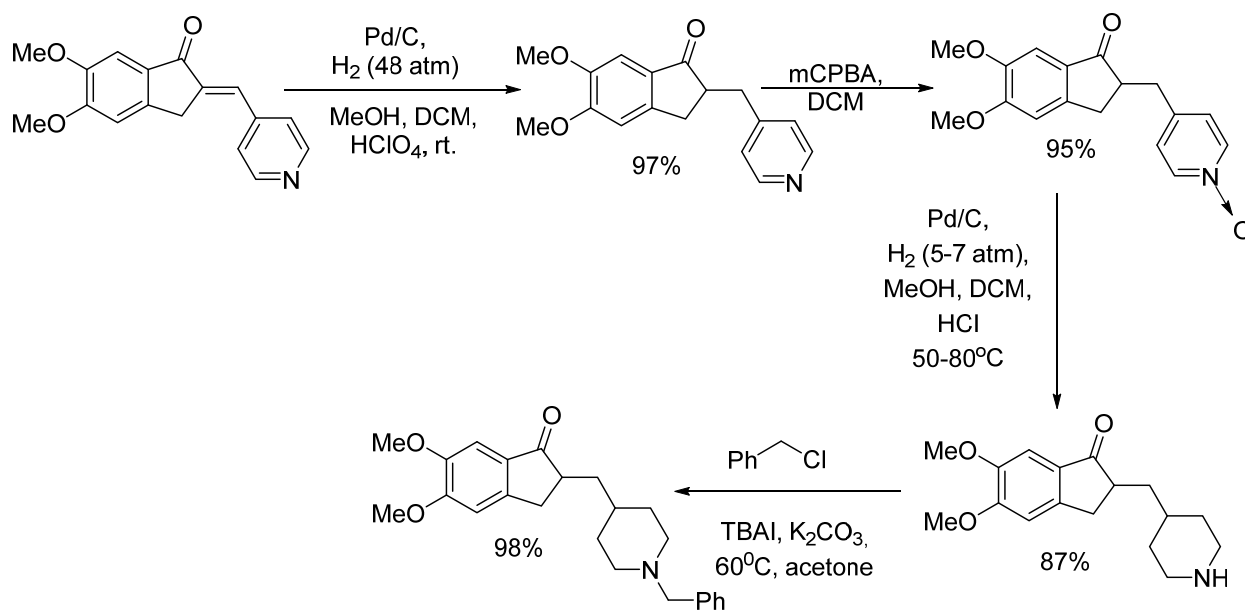


Схема 18 Подход к синтезу донепезила компании «Джубилант Органосис Лимитед» (J = ubilant Organosys Limited) (Путь В)

Рассмотрим более подробно интересующие нас стадии восстановления. Одностадийное восстановление двойной связи и пиридинового кольца проводят в смеси растворителей метанол – хлористый метилен в присутствии концентрированной соляной кислоты под действием Pd/C, реакция протекает при давлении водорода 5 – 7 атмосфер и температуре 50 – 80 °С. Промежуточный продукт выделяют перекристаллизацией в виде гидрохлорида с выходом 87% (9.5 г). Селективное гидрирование двойной связи также проводят в смеси растворителей метанол хлористый метилен, в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты, под действием Pd/C при давлении 48 атмосфер и комнатной температуре, желаемый продукт был получен с выходом 97% (49.0 г). Восстановление пиридинового кольца в подходе В, осуществляют в метаноле в присутствии концентрированной соляной кислоты под действием Pd/C, при давлении водорода 5 – 7 атмосфер и температуре 50 – 80 °С. Промежуточный продукт выделяют перекристаллизацией в виде гидрохлорида с выходом 87% (9.5 г). К сожалению авторы патента не приводят данных касательно чистоты выделенных продуктов.

Третий подход к синтезу донепезина представлен в патентах «Алэмбик Лимитед» (Alembic Limited) [41], [42]. Авторы начинают синтез из коммерчески доступного пиридин-4-карбокислальдегида и бензилбромидом. На первой стадии получают соответствующую соль пиридиния *in situ*, следом проводят реакцию кротоновой конденсации с 5,6-диметокси-1-

инданоном, далее в две последовательные стадии проводят восстановление всех необходимых структурных фрагментов с образованием целевого вещества (Схема 19).

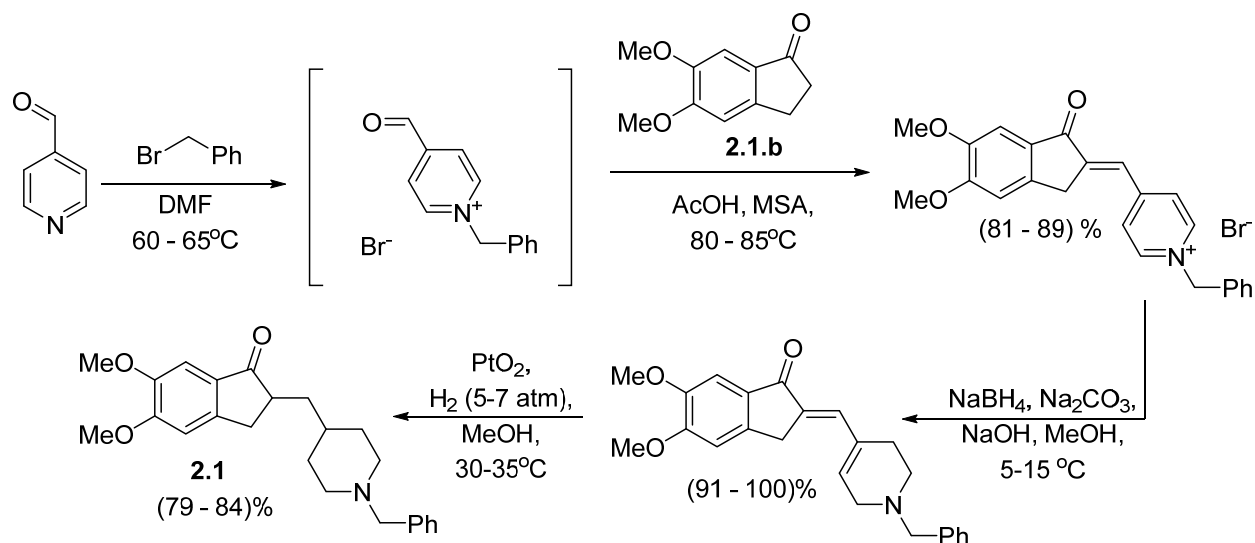


Схема 19 Подход к синтезу донепезила компании «Алэмбик Лимитед» (Alembic Limited)

Рассмотрим более подробно интересующие нас стадии конденсации и восстановления. Стадию конденсации проводят под действием каталитических количеств метансульфоновой кислоты, в уксусной кислоте при температуре $80-85^\circ\text{C}$ в течении 17 – 18 часов. Промежуточный продукт выделяют простым фильтрованием с суммарным выход по двум стадиям 81 – 89% (190 – 210 г), авторы не указывают чистоту выделенного соединения. Далее проводят реакцию восстановления боргидридом натрия, в присутствии каталитических количеств Na_2CO_3 и NaOH. В качестве растворителя используют метанол и в течении двух часов к смеси добавляют по каплям воду при охлаждении $5-15^\circ\text{C}$. Реакцию при такой температуре выдерживают еще час и выделяют ожидаемый диен горячим фильтрованием с выходом 91 – 100% (75 – 85 г), на следующем этапе проводят очистку диена перекристаллизацией с выходом 70 – 80% (70 – 80 г). На финальной стадии восстановления водородом в качестве катализатора используют PtO_2 , реакцию проводят при давлении 4 – 5 атмосфер, в метаноле при температуре $30-35^\circ\text{C}$ в течении двух часов. Целевой продукт получают перекристаллизацией в виде гидрохлорида с выходом 79 – 84% (80 -85 г). После дополнительной стадии очистки лекарственной субстанции авторы получают донепезин гидрохлорид формы I с выходом 85 – 95% (85 – 95 г).

Поскольку продукт кротоновой конденсации является коммерчески доступным соединением, то авторы патента «Кристалия Продукс Къмикос Фармасьютикос Лтда.» (Cristalia Produtos Quimicos Farmaceuticos ltda) [43] предлагают следующий двухстадийный синтез в промышленном масштабе (Схема 20).

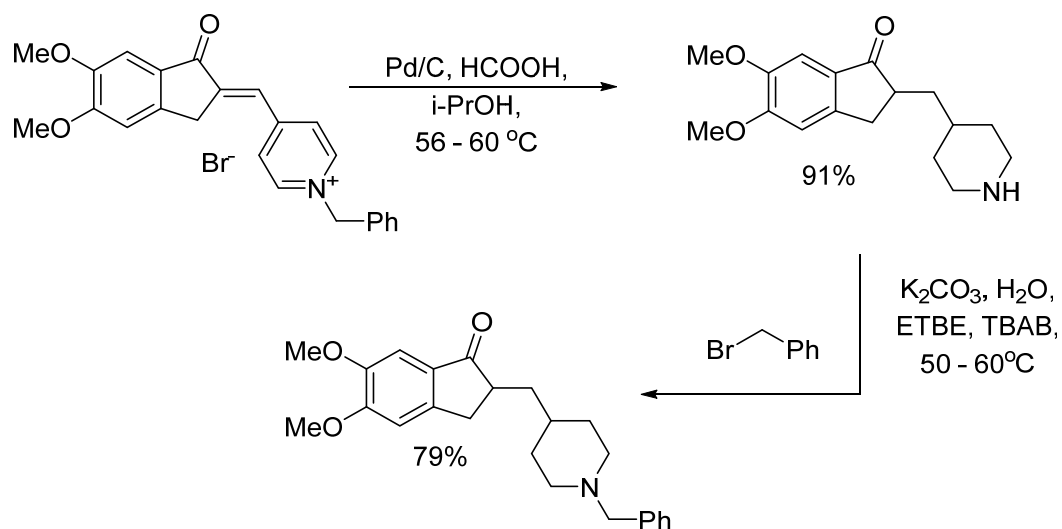


Схема 20 Подход к синтезу донепезила компании «Кристалия Продукс Къмикос Фармасъютикос Лтда.» (Cristalia Produtos Quimicos Farmaceuticos Ltda)

На первой стадии в качестве восстановительного агента 1-бензил-4[(5,6-диметокси-1-инданон-2-илидин)метил]пиперидина используют муравьиную кислоту в присутствии 10% Pd/C, при температуре 56 – 60 °С. Реакцию проводят в изопропаноле 70 минут, далее промежуточный продукт выделяют в виде гидрохлорида с выходом 91% (39.236 кг) и чистотой 99.72 по ВЭЖХ. На следующей стадии получившийся промежуточный продукт вводят в реакцию с бензилбромидом под действием карбоната калия, в двухфазной системе вода – этил-трет-бутиловый эфир в присутствии катализатора фазового переноса ТВАВ. Реакцию проводят в течении 5 часов, при температуре 50 – 60 °С, конечный донепезин выделяют в виде гидрохлорида с выходом 79% (12.055 кг) и чистотой 99.93 во ВЭЖХ.

Пятый подход к синтезу донепезина представлен в патенте «Баер Актитгеселлшафт» (Bayer Aktiengesellschaft) [44]. На первой стадии авторы проводят конденсацию изоникотинового альдегида с 5,6-диметокси-1-инданоном под действием стехиометрических количеств *n*-толилсульфоновой кислоты при кипячении с обратным холодильником в толуоле в течении 5 часов. Ожидаемый продукт выделяют осаждением с выходом 87% (24.4 г). Далее первый промежуточный продукт вводят в реакцию с бензилбромидом и выделяют второй промежуточный продукт с выходом 83% (14.0 г) На финальной стадии проводят реакцию гидрирования при атмосферном давлении и комнатной температуре в течении суток на катализаторе Адамса (PtO₂), в качестве растворителя предпочитают метанол. Целевой продукт выделяют простой экстракцией с выходом 81% (6.9 г) (Схема 21).

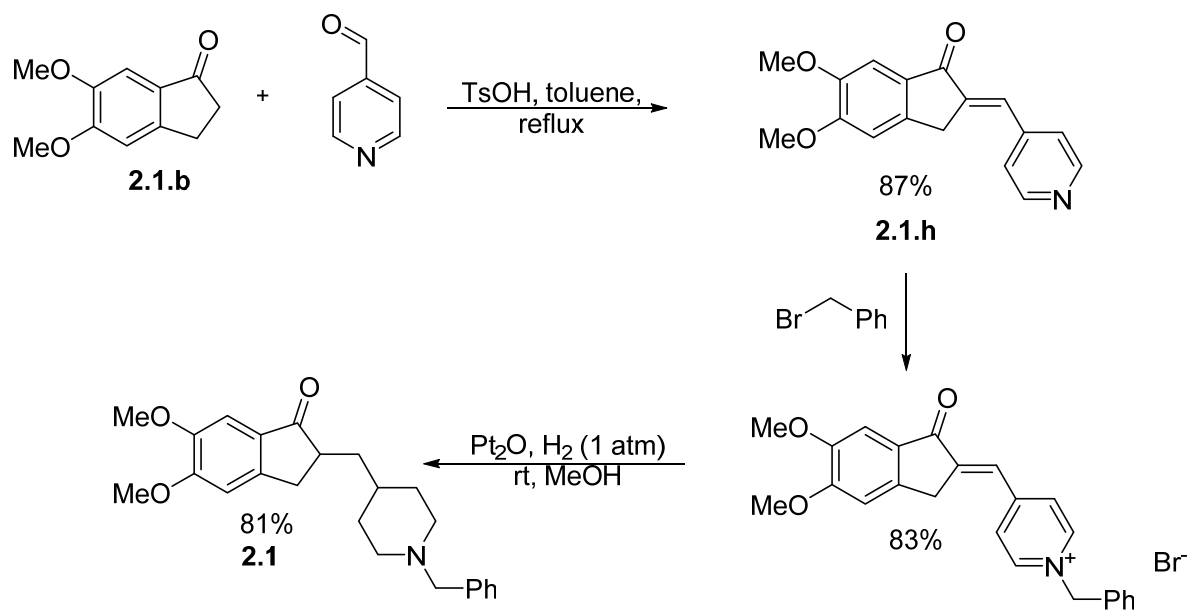
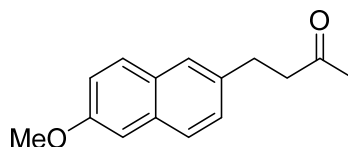


Схема 21 Подход к синтезу донепезила компании «Баер Актитгеселлшафт» (Bayer Aktiengesellschaft)

4.2.2. Набуметон

Набуметон (Nabumetone) является нестероидным противовоспалительным препаратом, а также эффективным анальгетиком при лечении ревматизма и артрита. В настоящий момент лекарство выпускают под различными торговыми марками более десяти компаний, в частности, компания «Гева Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль), «Аа Фарма Инк» (Канада).



2.2

Рисунок 5 Набуметон

Подход к синтезу набуметона, основанный на кротоновой конденсации с последующим гидрированием двойной связи был впервые предложен в статье Гудье А. К. (Goudie A. C.) и соавторов. в 1978 г [45]. Авторы синтезировали 4-(6-Метокси-2-нафтил) бутан-2-он **2.2** и ряд его аналогов, изучили противовоспалительную активность. Первую стадию конденсации 6-метокси-2-нафталальдегида **2.2.a** с ацетоном авторы проводят под действием водного раствора гидроксида натрия, при комнатной температуре в течении трех часов. Промежуточный продукт **2.2.b** выделяют колоночной хроматографией с выходом 41% (15 г). Далее двойную связь гидрируют над 10% Pd/C при комнатной температуре и атмосферном давлении, в качестве растворителя используют этилацетат. Целевой продукт **2.2**. выделяют перекристаллизацией с выходом 70% (22.5 г) (Схема 22). В патенте «Албемарле Корпарэшен» (Albemarle Corporation) [46] и статье Дж. Ом Редди [47] предложен идентичный подход к синтезу.

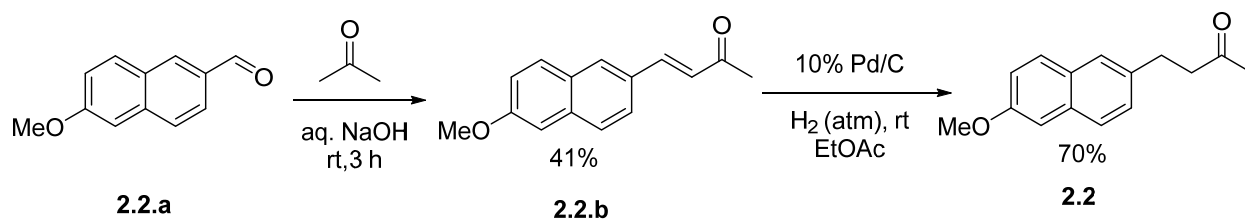


Схема 22 Подход к синтезу набуметона Гудье А. К. (Goudie A. C.) и соавторов.

Схожий подход к синтезу предлагают Климент М. Д. (Climent M. J) и соавторы [48], авторы проводят каскадную реакцию конденсации и восстановления на композитном катализаторе Pd на кальценированном гидротальките (Pd-НТс-(1)), где катионы алюминия и магния выступают в роли катализатора Льюиса, а Pd в роли катализатора гидрирования.

Реакцию проводят в избытке ацетона, при давлении 5 атмосфер и температуре 100 °С, желаемый набуметон получают с выходом 98% (Схема 23).

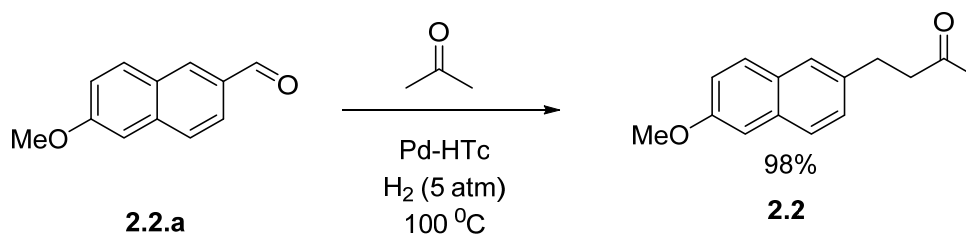


Схема 23 Подход к синтезу набуметона Климента М. Д. (Climent M. J = .) и соавторов

Вивано М. А. (Viviano M. A.) и соавторы [49] исследовали особенности проведения реакции в проточном реакторе. Первая стадия протекает гладко под действием водного раствора гидроксида натрия при 70 °С с выходом промежуточного продукта **2.2.b** 97%. Вторую стадию гидрирования также проводят в проточном реакторе под действием Ra/Ni катализатора, атмосферном давлении водорода и температуре 100 °С, в качестве растворителя используют ДМФА. Целевой продукт **2.2** выделяют колоночной хроматографии с выходом 90% (1.02 г) (Схема 24).

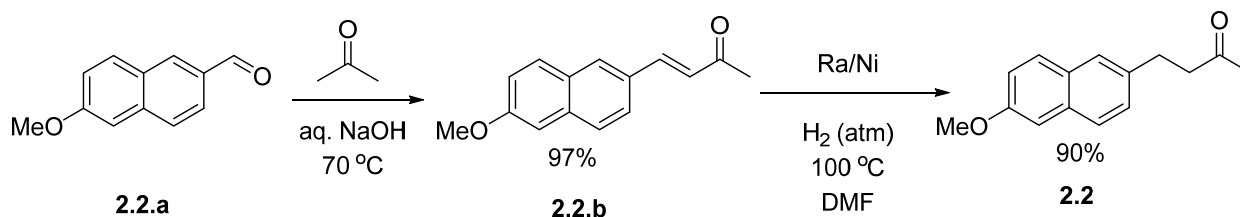


Схема 24 Подход к синтезу набуметона Вивано М. А. (Viviano M. A.) и соавторов

Два альтернативных подхода к синтезу набуметона предложено в патенте «Бичмен Груп Лимитед» (Beecham Group Limited) [50] Первый основан на конденсации 6-метокси-2-нафталальдегида **2.2.a** с этилацетоацетатом под действием пиперидина, фенилуксусной кислоты при кипячении с обратным холодильником, в течение 22 часов и в циклогексаноне. Реакционная смесь была упарена и промежуточный продукт **2.2.c** не подвергался дополнительной очистке, сразу был введен в последующую стадию гидрирования над 10% Pd/C, при комнатной температуре и атмосферном давлении, в качестве растворителя использовали этанол. Образовавшийся продукт **2.2.d** также не выделяют и не характеризуют как индивидуальное соединение, а вводят в виде полученного раствора в реакцию декарбоксилирования. Ожидаемый продукт **2.2** выделяют перекристаллизацией с суммарным выходом по трем стадиям 54.5% (55, 9 г) (Схема 25).

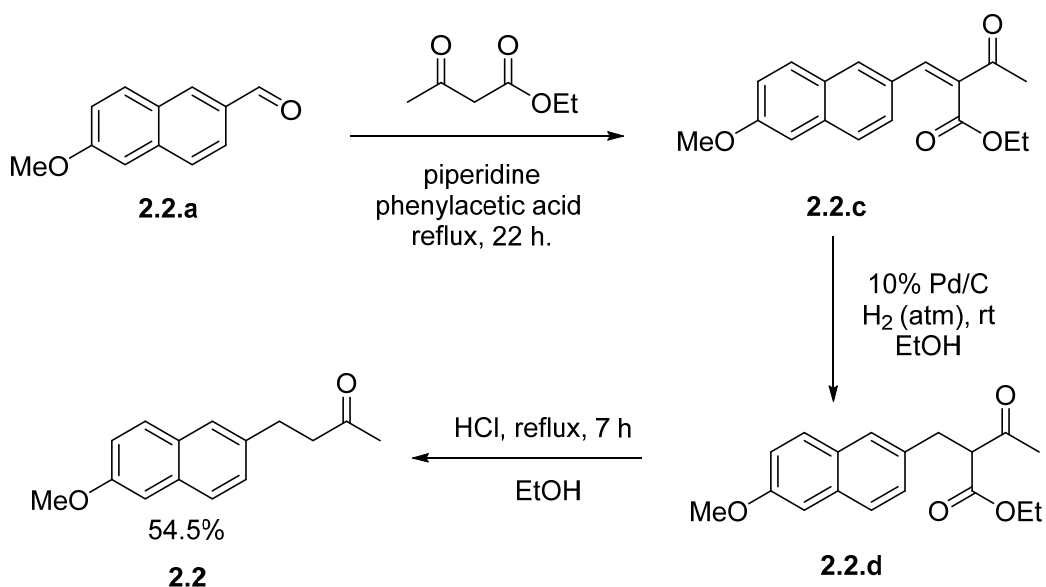


Схема 25 Подход к синтезу набуметона компании «Бичмен Груп Лимитед» (Beecham Group Limited) (Первый подход)

Второй подход основан на конденсации 6-метокси-2-нафталальдегида **2.2.a** с бензилацетоацетатом, в аналогичных условиях. Промежуточный аддукт **2.2.e** вводят в «one-pot» реакцию гидрирования и дебензилирования под действием 10% Pd/C при комнатной температуре и атмосферном давлении в этилацетате. Целевой продукт **2.2** выделяют перекристаллизацией с суммарным выходом по двум стадиям 67.1% (30.6 г) (Схема 26).

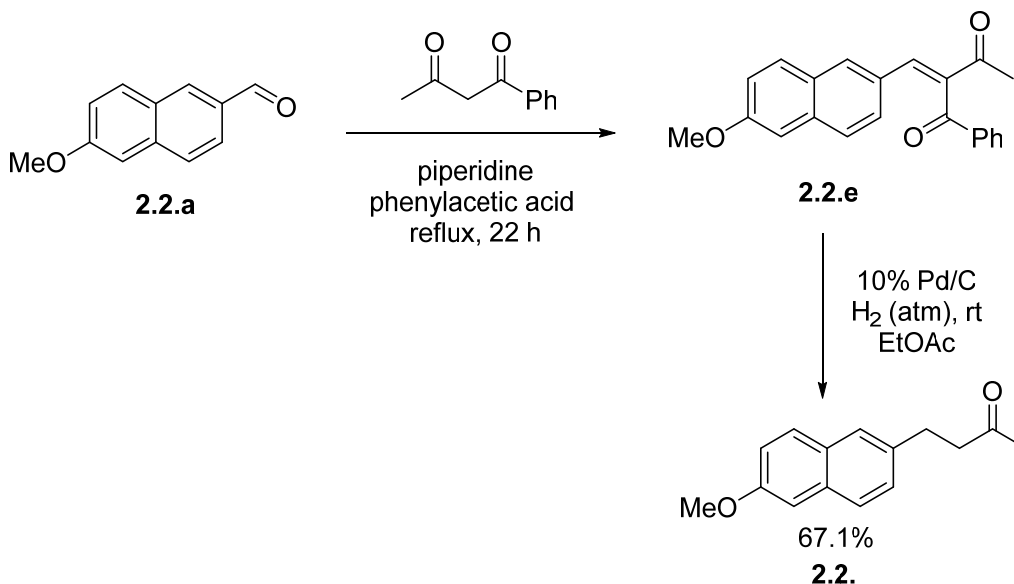


Схема 26 Подход к синтезу набуметона компании «Бичмен Груп Лимитед» (Beecham Group Limited) (Второй подход)

Геворгиян А. (Gevorgyan A.) и соавторы в статье [51] особое внимание уделяют разработке различных восстановительных систем и селективному гидрированию аддукта **2.2.b**. Согласно экспериментальной процедуре в инертной атмосфере в сосуд Шлёнка А

помещают кремний, гидроксид натрия и воду, в сосуд Шлэнка **В** енон **2.2.b**, ТБАВ, Pd/C. Оба шленка соединяют силиконовым шлангом. Шлэнк **А** является источником водорода, его нагревают до 80°C, а в Шлэнке **В** проходит целевая реакция гидрирования, его нагревают до 100°C. Целевой набуметон **2.2** выделяют с выходом 90% (2.026 г) (Схема 27).

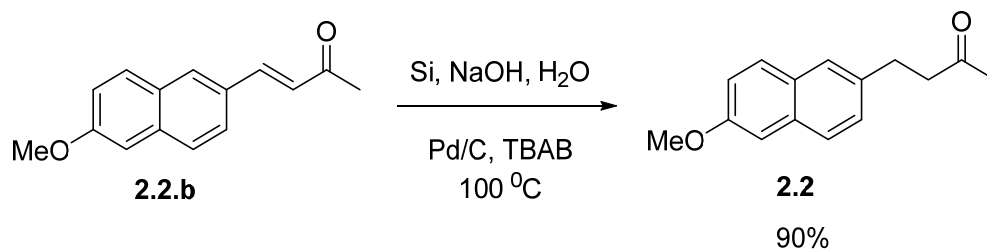


Схема 27 Подход к синтезу набуметона Геворгяна А. (Gevorgyan A.) и соавторов

Проблеме селективного гидрирования α,β -непредельных соединений в частности интермедиата **2.2.b** также посвящена статья [52], однако поскольку авторы используют достаточно сложную каталитическую систему, а целевой набуметон **2.2** выделен с выходом не более 57% мы не будем заострять свое внимание на этой работе.

4.2.3. Пиоглитазон

Пиоглитазон (Pioglitazone) является лекарственным средством из класса тиазолидиндионов, применяемым для лечения сахарного диабета второго типа. Фармакологический эффект достигается за счет повышения восприимчивости к инсулину и улучшение метаболизма глюкозы. Лекарственную субстанцию выпускают под различными торговыми марками ряд компаний, в частности, компания «Активис Фарма Компани» (Канада), «Апотекс Корпоратион» (Канада) и «Такеда Фармасьютикалс Америка инк.» (США).

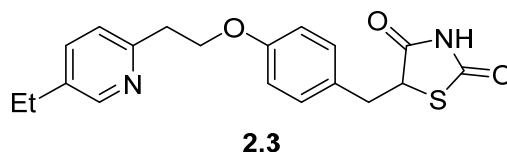


Рисунок 6 Пиоглитазон

Впервые полный синтез пиоглитазона, включающий рассматриваемый нами подход, был представлен в патенте «Такеда Кемикал Индустрис, Лтд» (Takeda Chemical Industries, Ltd.) [53]. Интересующие нас стадии конденсации и восстановления в данном подходе осуществляются последовательно.

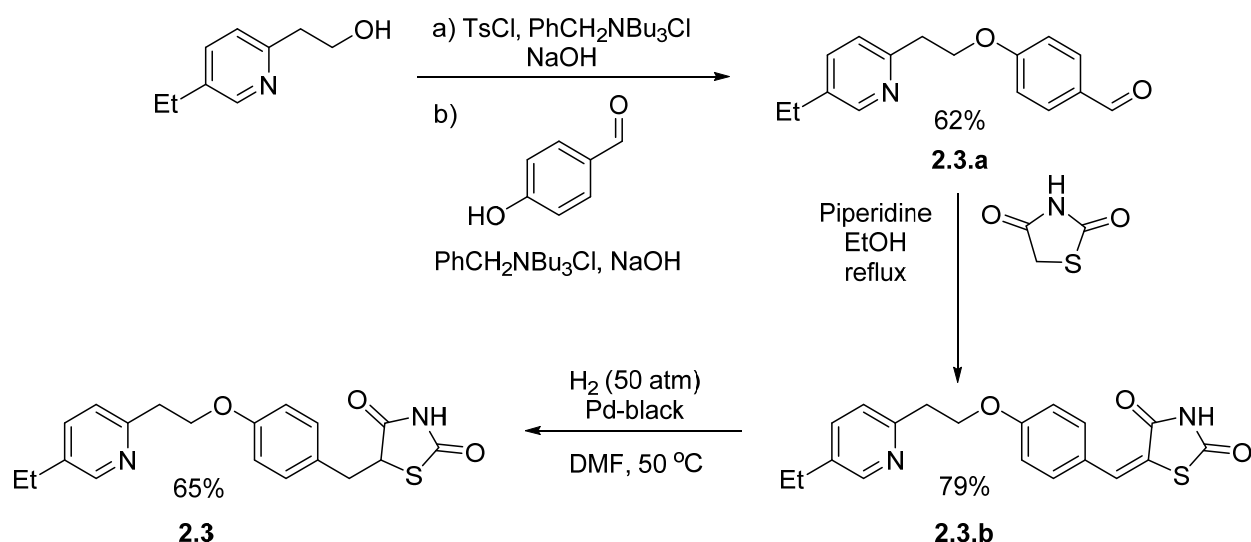


Схема 28 Подход к синтезу пиоглитазона компании «Такеда Кемикал Индустрис, Лтд» (Takeda Chemical Industries, Ltd.)

Первую реакцию авторы проводят в этаноле под действием пиперидина при кипячении с обратным холодильником. Продукт выделяют перекристаллизацией, выход на данной стадии составляет 79% (1.34 г). Далее реакцию гидрирования водородом проводят при давлении 50 атмосфер над Pd-чернью в ДМФА при температуре 50⁰С. Продукт 2.3 выделяют осаждением с выходом 65% (650 мг) (Схема 28). Аналогичный подход к синтезу

пиоглитазона применяют Такаши Сохда и соавторы[54]. Следует отметить, что суммарный выход по всем стадиям составляет 32%.

В последующем патенте «Апджон Компани» (The UpJohn Company) [55] авторы уделяют особое внимание именно последней стадии полного синтеза пиоглитазона. Действительно, авторам удалось значительно улучшить выход реакции, используя в качестве восстановителя боргидрид натрия, в присутствии хлорида кобальта, диметилглиоксима при температуре примерно 17 °С. Целевой пиоглитазон **2.3** выделяют осаждением с выходом 90% (3.2 г) (Схема 29).

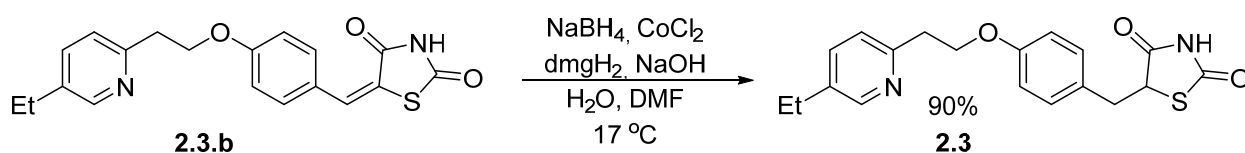


Схема 29 Гидрирование енона **2.3.b** компании «Апджон Компани» (The UpJ = ohn Company)

Особенно хороших результатов в гидрировании аддукта **2.3b** водородом над Pd/C удалось достичь авторам патента «ППДжи-СИПСИ» (PPG-SIPSY) [56]. Реакцию проводят в среде муравьиной кислоты над Pd/C при давлении водорода 8 атмосфер и температуре 75 – 80°С. Целевой пиоглитазон **2.3** выделяют перекристаллизацией с выходом 97.4% (19.5 г) (Схема 30). В аналогичных условиях предлагают проводить реакцию восстановления авторы патента «Матрикс Лабораторис ЛТД» (Matrix Laboratories LTD) [57].

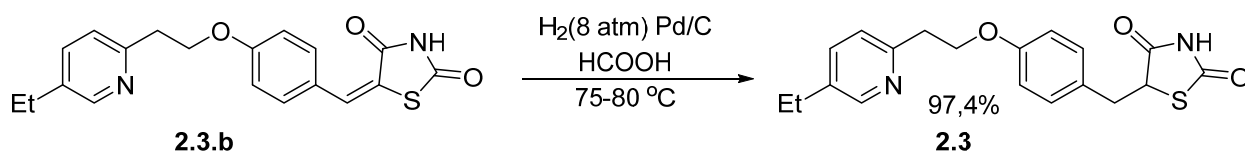


Схема 30 Гидрирование енона **2.3.b** компании «ППДжи-СИПСИ» (PPG-SIPSY)

Окамото К. (Okamoto K.) и соавторы [58] разработали новую каталитическую систему на основе Pd на полимерной подложке (PI Pd), которую успешно применили в частности в синтезе пиоглитазона **2.3**. Авторам удается провести восстановление водородом в мягких условиях при атмосферном давлении и комнатной температуре с количественным выходом (Схема 31).

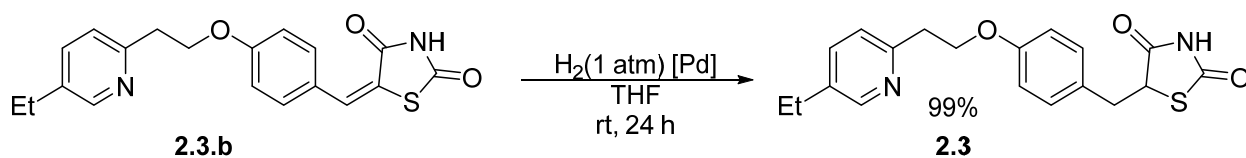


Схема 31 Гидрирование енона **2.3.b** Окамото К. (Okamoto K.) и соавторов

Дитионат натрия предлагают использовать в качестве восстановительного агента авторы патента «Сандоз АГ» (Sandoz AG) [59]. Реакция протекает гладко в присутствии карбоната натрия, тетрабутиламмония бромид, водно-диоксановой системе при температуре 50 – 80°C. Продукт выделяют осаждением с выходом 82% (4.1 г) и чистотой 97.2% по ВЭЖХ (Схема 32).

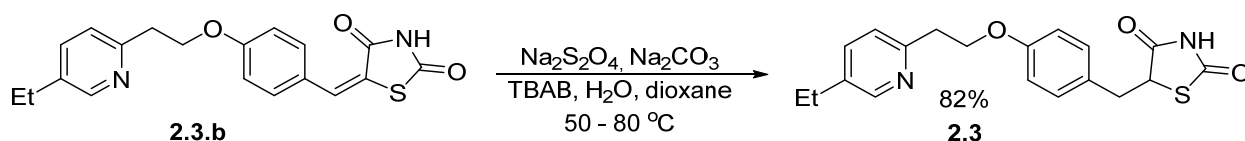


Схема 32 Гидрирование енона **2.3.b** компании «Сандоз АГ» (Sandoz AG)

Совершенно иные подходы к синтезу лекарственной субстанции **2.3** были предложены в патенте «Кадила Хэлскаре Лимитед» (Cadila Healthcare Limited) [60]. В этом обзоре мы приведем только наиболее удачный из них. Рассмотрим интересующие нас стадии конденсации и восстановления. Реакцию конденсации альдегида **2.3.c** авторы проводят в метаноле под действием пирролидина и уксусной кислоты при температуре 50 – 55 °C в течении 3 часов. Промежуточный продукт **2.3.d** выделяют перекристаллизацией с выходом 91% (12.424 кг).

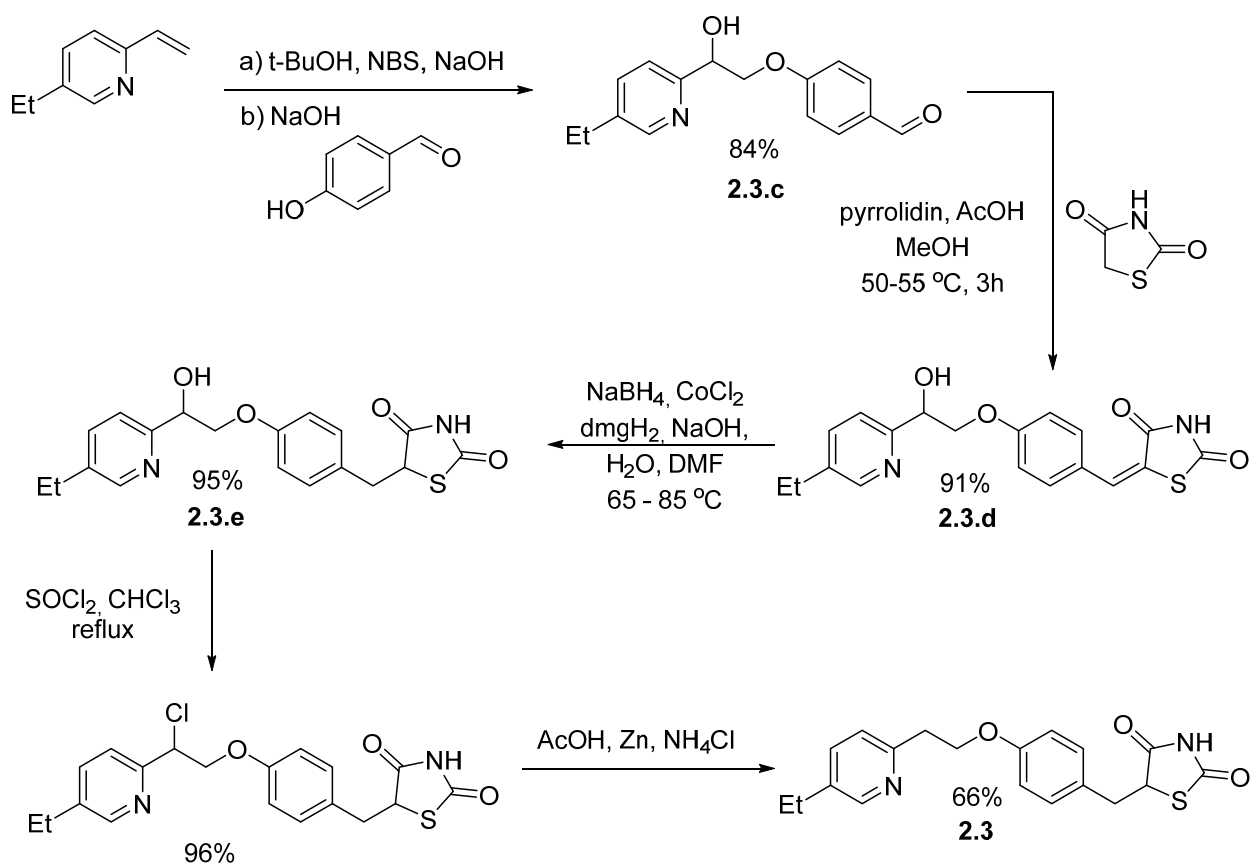


Схема 33 подход к синтезу пиоглитазона компании «Кадила Хэлскаре Лимитед» (Cadila Healthcare Limited)

На последующей стадии в качестве восстановителя используют боргидрид натрия, реакцию проводят в смеси вода-ДМФА в присутствии хлорида кобальта, диметилглиоксима, гидроксида натрия и температуре 70 – 85 °С. Промежуточный продукт **2.3.e** выделяют перекристаллизацией с выходом 95% (9.5 кг). Следует отметить, что все приведенные стадии были оптимизированы на мультикилограммовые загрузки, суммарный выход целевого пиоглитазона **2.3** составляет 46%. Стоит также отметить, что в дальнейшем патенте «Кадила Хэлскаре Лимитед» (Cadila Healthcare Limited) [61] авторам удалось поднять выход продукта **2.3** на последней стадии синтеза до 84% и суммарный выход по всем стадиям в результате составил 59% (Схема 33).

Мадивада Л. Р. (Madivada L.R.) и соавторы статьи [62] обсуждают слабые стороны уже существующих подходов к полному синтезу пиоглитазона **2.3** и проводят свою модернизацию метода. Суммарный выход лекарственной субстанции **2.3** составляет 49% (59.2 кг) и чистота более 98% (Схема 34). Следует отметить, что авторы практически не затрагивают интересующие нас стадии, осуществляя их по уже изложенным выше методикам.

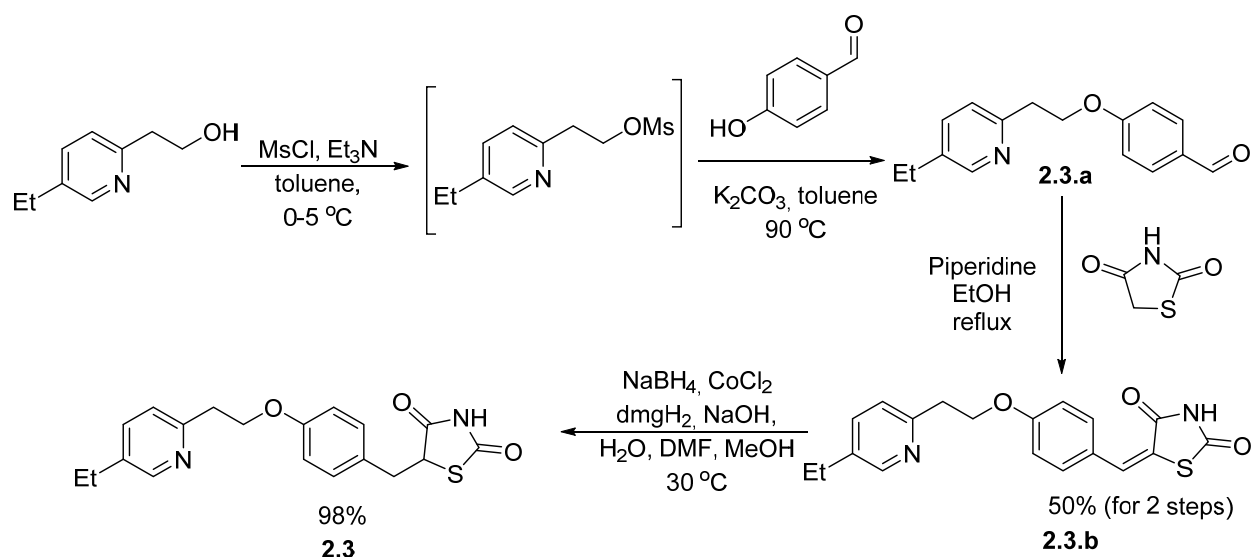


Схема 34 подход к синтезу пиоглитазона Мадивада Л. Р. (Madivada L.R.) и соавторов

Аналогичный подход предлагают применять авторы патента «Ричер Гедеон Вегиезети Гиар РТ» (Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT) [63], единственной существенным отличием является получение промежуточного альдегида **2.3.a** в виде оксалата, а получение последующего интермедиата **2.3.b** и целевого продукта **2.3** в виде соли гидрохлорида. Кроме того, финальную стадию восстановления авторы предпочитают проводить водородом на 10% Pd/C в водно-метанольном растворе при температуре 50 – 60 °С и давлении 5 – 6 атмосфер. Целевой пиоглитазон гидрохлорид получают с выходом 84% (8.25 г) и чистотой 99.7% по ВЭЖХ. Суммарный выход по всем стадиям синтеза составляет 50%. Схожий подход к синтезу Пиоглитазона также применили авторы более раннего патента «Матрикс Лабораториес ЛТД» (Matrix Laboratories LTD) [57] с суммарным выходом по всем стадиям не более 44% (Схема 35).

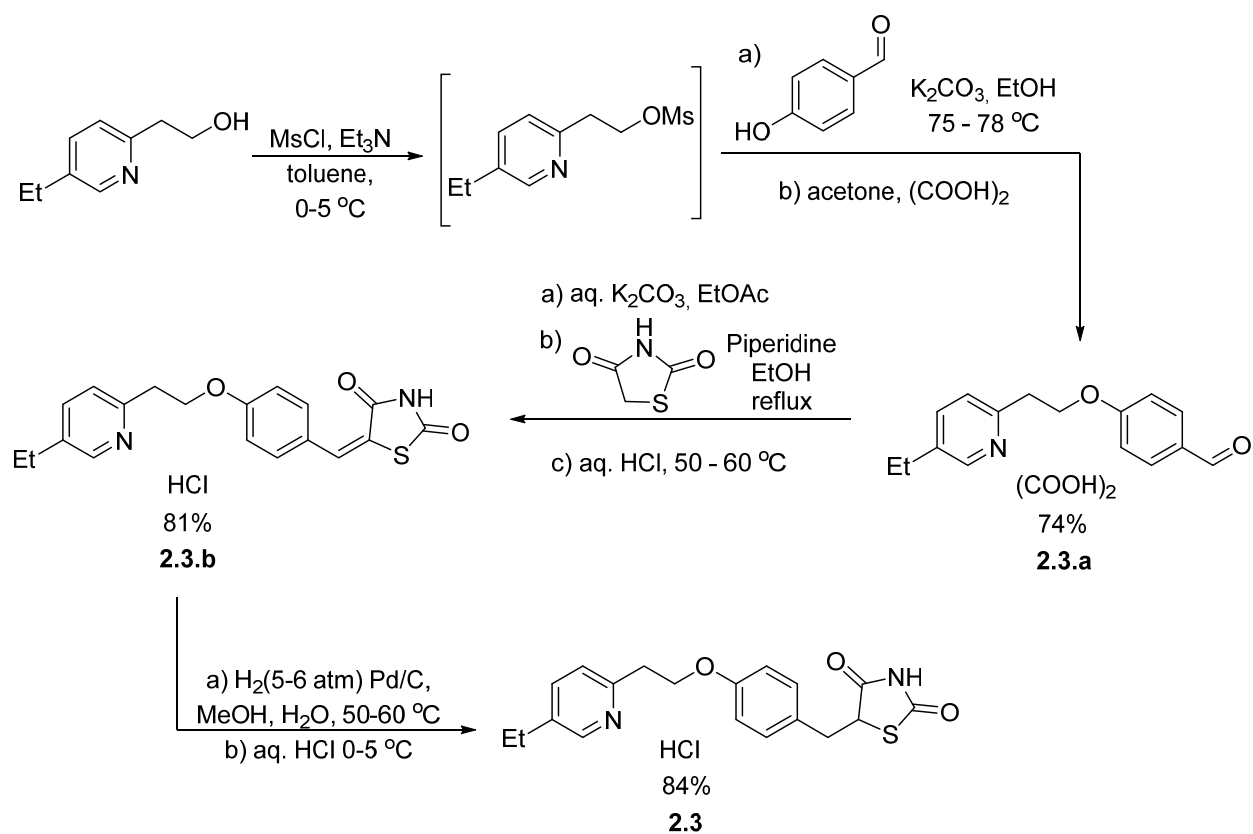


Схема 35 подход к синтезу пиоглитазона компании «Матрикс Лабораториес ЛТД» (Matrix Laboratories LTD)

Более универсальный подход к синтезу лекарственных препаратов тиазолидиндионного ряда постарались разработать авторы патента «Даебонг ЛС, ЛТД» (Daebong LC, LTD) [64]. Интересующую нас реакцию Кневенагеля проводят в толуоле, под действием пиперидина и бензойной кислоты при кипячении с обратным холодильником. Ожидаемый продукт **2.3.f** выделен с хорошим выходом 97% (35 г) и чистотой 99.37 по ВЭЖХ. Следующую реакцию восстановления авторы проводят под действием боргидрида натрия, хлорида кобальта, диметилглиоксима в воде и комнатной температуре. На этой стадии выход после перекристаллизации составляет 57% (17.26 г) а чистота по ВЭЖХ 99.38%. Выход на финальной стадии достаточно низкий – всего 28%, поэтому суммарный выход по всем стадиям 15% (Схема 36).

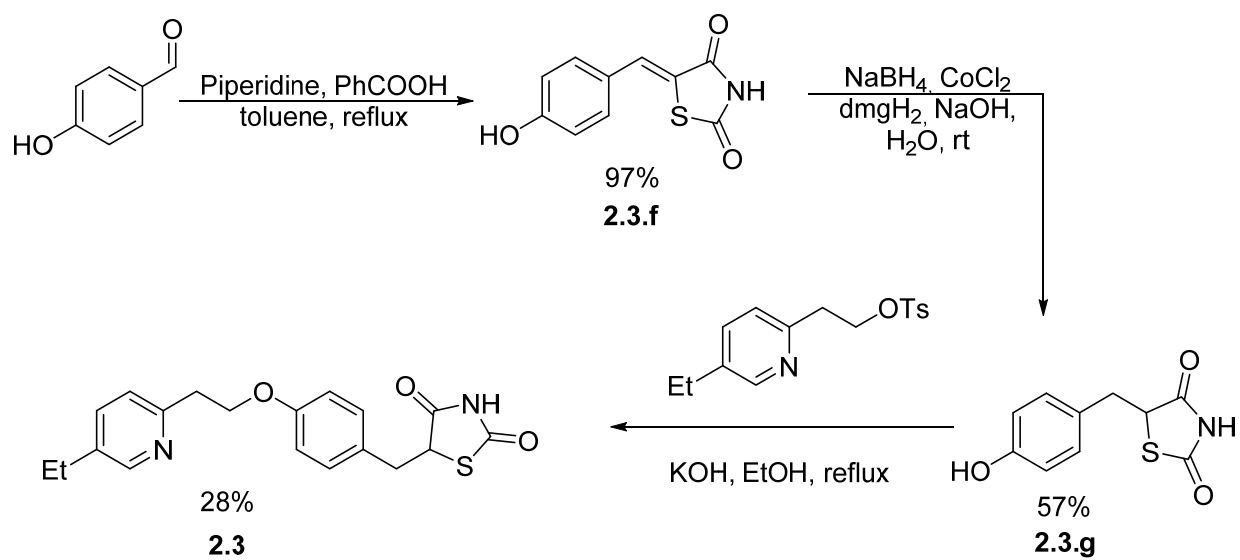


Схема 36 подход к синтезу пиоглитазона компании «Даебонг ЛС, ЛТД» (Daebong LC, LTD)

4.2.4. Росиглитазон

Росиглитазон (Rosiglitazone) (Рисунок 7) является гипогликемическим препаратом из группы тиазолидиндионов, применяемый для лечения диабета второго типа. Несмотря на то, что препарат был снят с продаж в Великобритании, Испании и Индии в 2010 году, а также в Новой Зеландии и Южной Африке в 2011 году. Лекарственную субстанцию выпускают под различными торговыми марками ряд компаний, в частности, компания «Апотекс Корпоратион» (Канада) и «Физикал Тотал Кэре, Инк» (США).

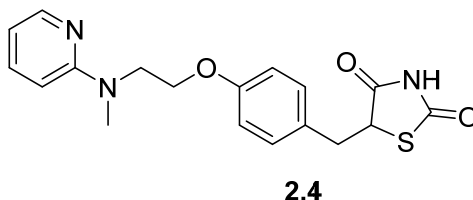


Рисунок 7 Росиглитазон

Впервые синтез росиглитазона, в котором фигурирует последовательные стадии кротоновой конденсации и гидрирования, был упомянут в патентах «Биичам Груп п.л.си.» (Beecham Group p.l.c.) [65], [66] в 1993 г. Первую стадию кротоновой конденсации авторы предлагают проводить под действием ацетата пиперидина в толуоле при кипячении с обратным холодильником в течении 2 часов, последующую стадию проводят в 1,4-диоксане под действием 10% Pd/C, при атмосферном давлении и комнатной температуре. Целевой продукт **2.4** выделяют перекристаллизацией, выход, а также чистота продукта не указана (Схема 37).

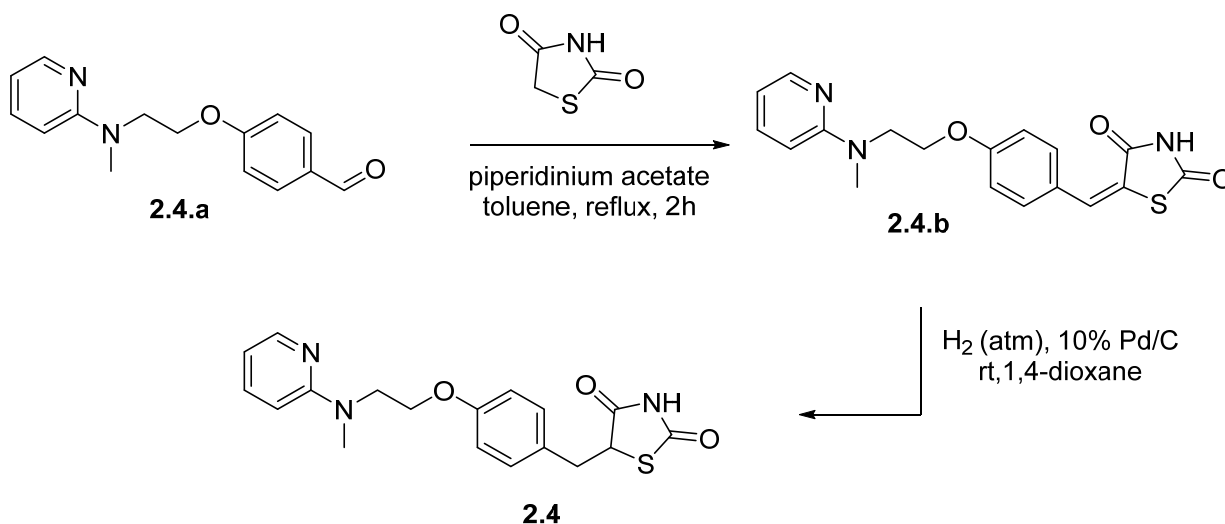


Схема 37 подход к синтезу росиглитазона компании «Биичам Груп п.л.си.» (Beecham Group p.l.c.)

Более детально подход к синтезу описан в статье Кантелло Б. К. К. (Cantello B.C.C.) и соавторов [67]. Рассмотрим более подробно интересующие нас стадии. Первую стадию кротоновой конденсации авторы также, как и выше описанных патентах, предлагаю

проводить под действием ацетата пиперидина в толуоле при кипячении с обратным холодильником в течении 2 часов. Промежуточный продукт **2.4.b** выделяют перекристаллизацией с выходом 95% (3.71 г). (Аналогичный подход к синтезу ключевого интермедиата **2.4.b** также описан в патенте «Ричер Геден Нюрт» (Richter Gedeon Nyrt) [51]) Последующую стадию восстановления, предпочтительно проводить в метаноле с металлическим магнием, комнатной температуре в течении 2 часов. Целевой Росиглитазон **2.4** выделяют колоночной хроматографией с выходом 62% (0.61 г) (Схема 38).

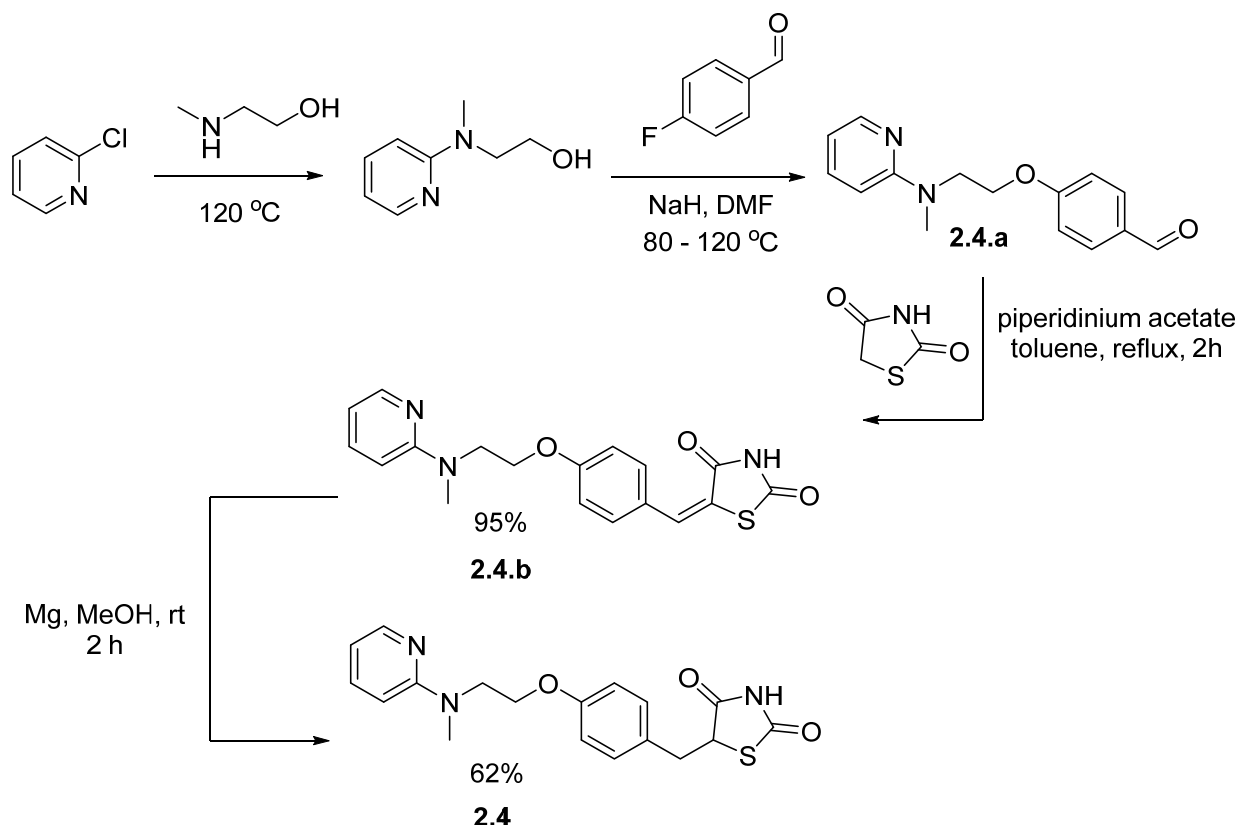


Схема 38 подход к синтезу росиглитазона Кантелло Б. К. К. (Cantello В.С.С.) и соавторов

Как видно из выше описанной статьи стадия кротонвой конденсации протекает достаточно гладко и с хорошим выходом, основные проблемы возникают на последующем этапе восстановления. Поэтому Кантелло Б. К. К. (Cantello В.С.С.) и соавторы в статье [68] исследуют биокаталическое восстановление субстрата **2.4.b**. Наилучшие результаты были показаны при использовании дрожжевой культурой *Immobilised Rhodotorula rubra* CBS 6469 при температуре 28 °С в течении 22 часов, однако выход целевого продукта не превысил 51% (Схема 39).

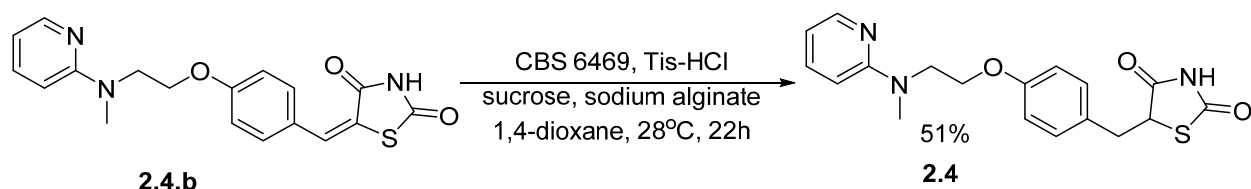


Схема 39 гидрирование енона **2.4.b** Кантелло Б. К. К. (Cantello В.С.С.) и соавторов

Разработке классического подхода восстановления двойной связи водородом на 10% Pd/C занимались авторы патента «Смисклайн Биичам ПЛС» (Smithkline Beecham PLC) [69]. Было обнаружено, что реакцию оптимально проводить в глиоксальной кислоте, при давлении 5 – 6 атмосфер и температуре 90 °С, в течении 15 – 20 часов. Целевой продукт выделяют перекристаллизацией с выходом 70 – 80% (86.6 – 99.0 кг) (Схема 40). Следует отметить, что этот метод был оптимизирован на килограммовые загрузки.

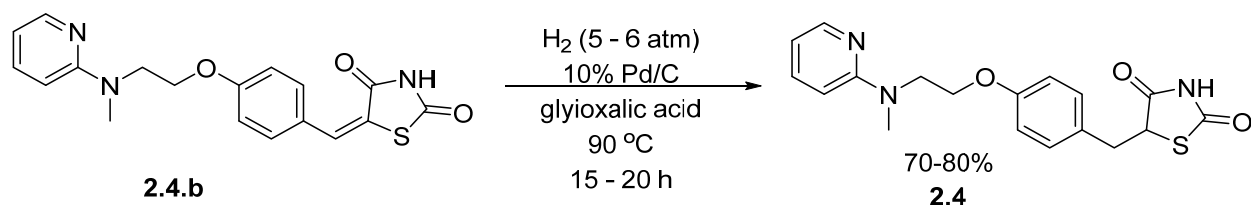


Схема 40 гидрирование енона **2.4.b** компании «Смисклайн Биичам ПЛС» (Smithkline Beecham PLC)

Возможно чуть лучших результатов удалось добиться авторам патента «Кадила Фармасьютикалс Лимитев» (Cadila Pharmaceuticals Limited) [70] за счет проведения реакции гидрирования на Pd/C в присутствии хлорной кислоты (Схема 41), однако целевой продукт авторы не очищали перекристаллизацией, кроме того в некоторых случаях чистота выделенного Росиглитазона составляла около 95%.

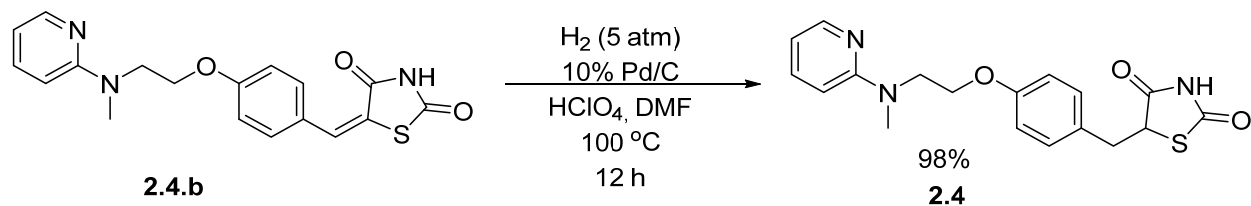


Схема 41 гидрирование енона **2.4.b** компании «Кадила Фармасьютикалс Лимитев» (Cadila Pharmaceuticals Limited)

Проблеме селективного восстановления двойной связи посвящена работа Гилеса Р. Г. (Giles R.G.) и соавторов [71]. Ключевую стадию гидрирования они предлагают проводить в среде ТГФа под действием боргидрида лития, при кипячении с обратным холодильником в течении 3 часов. Целевой продукт выделяют осаждением с выходом 80% (28.7 г) (Схема 42).

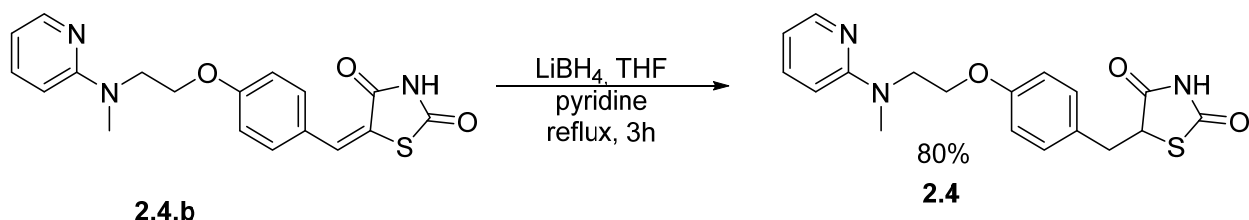


Схема 42 гидрирование енона **2.4.b** Гилеса Р. Г. (Giles R.G.) и соавторов боргидридом лития

Как позже показал работа Гилеса Р. Г. (Giles R.G.) и соавторы восстановление двойной связи аддукта **2.4.b** в схожих условиях алюмогидридом лития при температуре 0 – 10 °C приводит к выходу целевого продукта **2.4** несколько ниже – 69% (6.9 г) [72] (Схема 43).

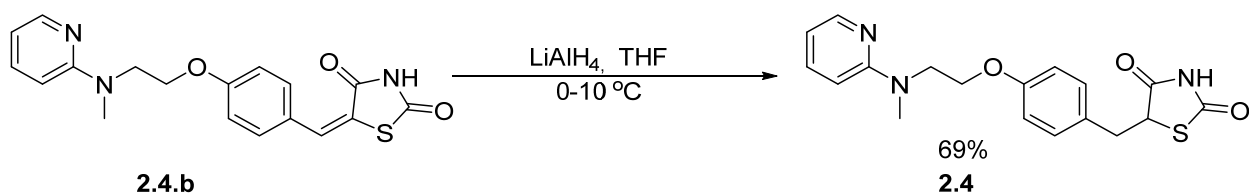


Схема 43 гидрирование енона **2.4.b** Гилеса Р. Г. (Giles R.G.) и соавторов алюмогидридом лития

Боргидрид натрия предлагают использовать авторы патентов «Кипла Лимитед» (Cipla Limited) [73], [74] в качестве гидрирующего агента на финальной ступени синтеза лекарственной субстанции **2.4**. Реакцию проводят в присутствии хлорида кобальта, диметилглиоксима, гидроксида натрия, в растворе вода-ТГФ при температуре от 10 до 20 °C. Целевой продукт выделяют с выходом 93% (9.3 г) (Схема 44). Более подробно проблема восстановления боргидридами щелочных металлов под действием солей меди (II) и (III) освещена в патенте «Зентива А. С.» (Zentiva A.S.) [75], а также в патенте «Биокон Лимитед» (Biocon Limited) [76].

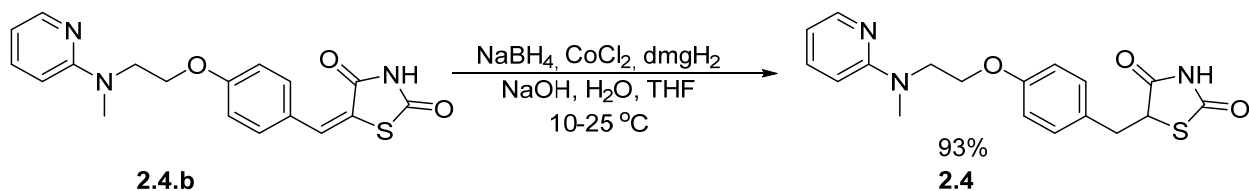


Схема 44 гидрирование енона **2.4.b** компании «Кипла Лимитед» (Cipla Limited)

Мультиграмовый способ синтеза росиглитазона предложен в патенте [77] «Медикамент С. А.» (Medichem S.A). Авторы проводят кротоновую конденсацию и восстановление двойной связи «one-rot», в качестве восстановителя используют этиловый эфир Ганча, также авторы используют силикагель, как активирующую добавку, реакция лучше всего

протекает в ксилоле при кипячении с обратным холодильником в течении 12 часов. Целевой росиглитазон **2.4** выделяют перекристаллизацией с выходом 76% (38.2 г) (Схема 45).

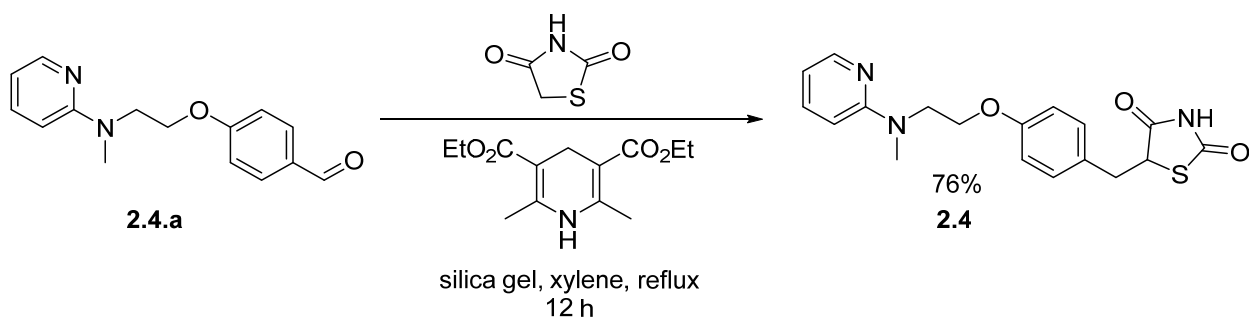


Схема 45 синтез росиглитазона компании «Медикамент С. А.» (Medichem S.A)

Аналогичную восстановительную систему применяют Лопез Е. Д. (Lopez E.D.) и соавторы [78]. Интересующий нас тандем реакций в данной работе проводят последовательно. Первую реакцию кротоновой конденсации авторы проводят под действием пирролидина и уксусной кислоты в толуоле при кипячении с обратным холодильником. Выход на данной стадии составляет 98% (98 г), чистота интермедиата **2.4.b** 97.11% по ВЭЖХ. На следующей стадии авторы используют этиловый эфир Ганча в качестве восстановителя и получают целевой Росиглитазон с выходом 73% (94.8 г) и чистотой 93.23% по ВЭЖХ (Схема 46).

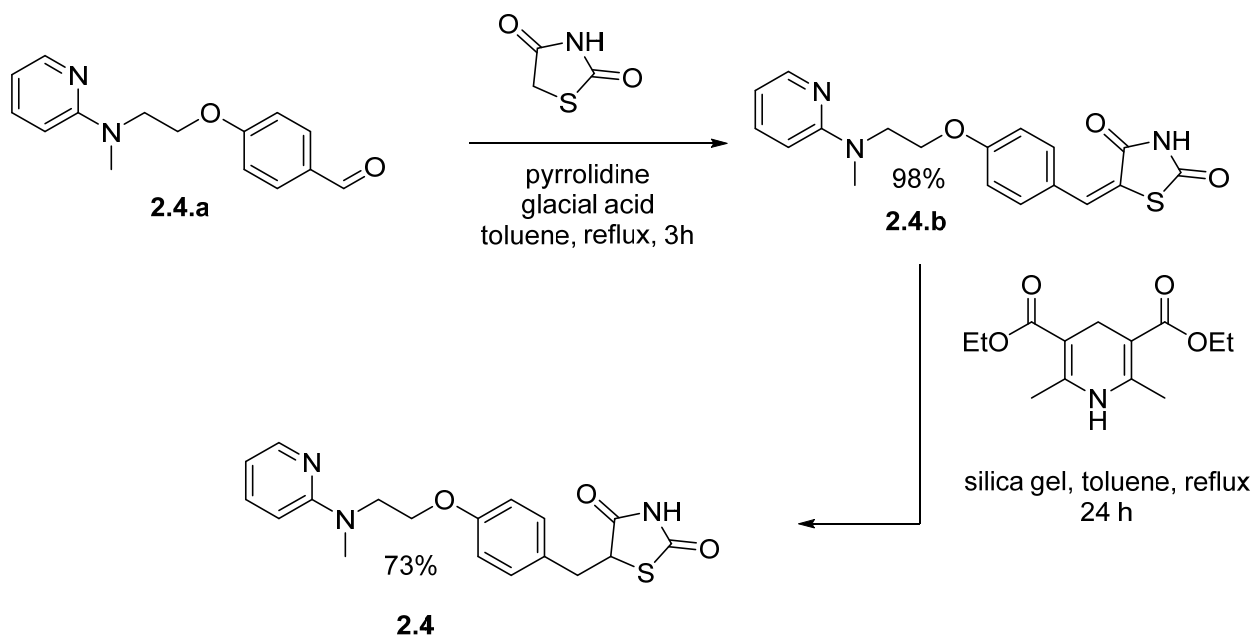


Схема 46 синтез росиглитазона Лопеза Е. Д. (Lopez E.D.) и соавторов

Авторами патента «Зентива А. С.» (Zentiva A. S.) [75] было обнаружено, что восстановление двойной связи аддукта **2.4.b** над Pd/C хорошо протекает под действием муравьиной кислоты и третичных аминов, а также аммонийных солей муравьиной кислоты. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании смеси муравьиной кислоты с триэтиламином (в соотношении 10 к 1), кипячении с обратным холодильником в течении 18 часов. Целевой продукт **2.4** был выделен перекристаллизацией с выходом 75% (7.5 г) (Схема 47).

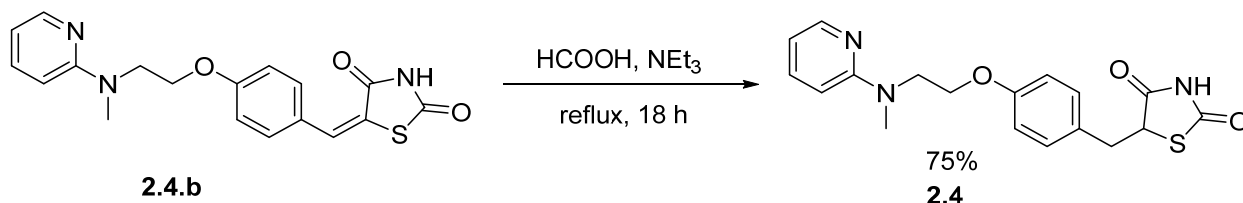


Схема 47 гидрирование енона **2.4.b** компании «Зентива А. С.» (Zentiva A. S.)

Также в качестве восстановительного агента на последней ступени синтеза можно применять дитионит натрия (Na₂S₂O₄), что было в частности применено в патенте «Сандзон АГ» (Sandoz AG) [79]. Реакцию проводят в семи ДМФА с водой, в присутствии карбоната калия, температуре 69 – 74 °С. Целевой росиглитазон выделяют перекристаллизацией с выходом 61% (617.0 г) (Схема 48).

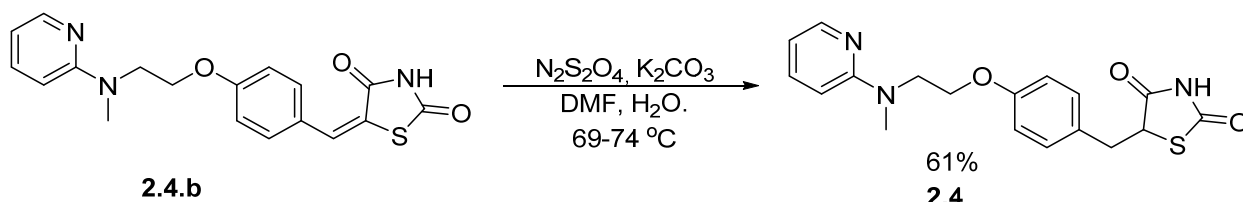


Схема 48 гидрирование енона **2.4.b** компании «Сандзон АГ» (Sandoz AG)

Необычный подход к синтезу Росиглитазона был предложен Бруммондом К.М. (Brummond K.M.) [80]. В статье приведен полный твердофазный синтез лекарственной субстанции **2.4** на смоле Меррифильда. Интересующую нас реакцию кротоновой конденсации авторы проводят под действием ацетата пиперидина в бензоле при кипячении с обратным холодильником в течении суток. Выход промежуточного аддукта **2.4.c** не менее 77%. Далее авторы предлагают два подхода к селективному восстановлению двойной связи. Первый, подход напоминает уже описанную методику, субстрат **2.4.b** подвергают гидрированию в метаноле под действием металлического магния при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Целевую лекарственную субстанцию **2.4** выделяют колоночной хроматографией с выходом 79%.

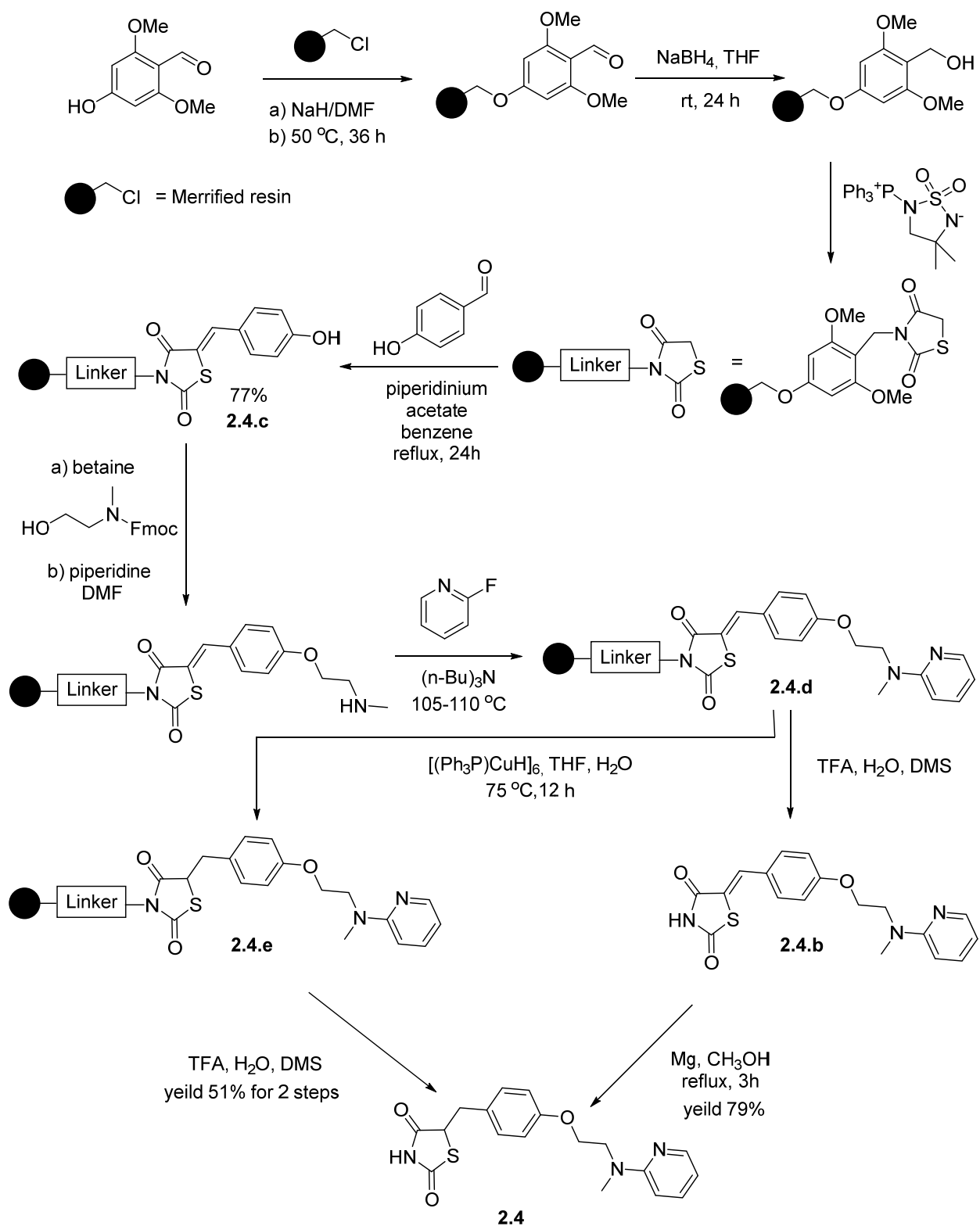


Схема 49 подход к синтезу росиглитазона Бруммонда К.М. (Brummond K.M.)

Второй подход основан на селективном восстановлении двойной связи субстрата **2.4.d** прямо на смоле Меррифилда. Данную реакцию проводят в инертной атмосфере под действием гидридного комплекса Cu (I) [(Ph₃P)CuH]₆, при нагревании до 75 °C в течении 12

часов. Полученный аддукт **2.4.e** подвергают дальнейшему расщеплению с высвобождением целевого Росиглитазона **2.4** с суммарным выходом по двум стадиям 51% (Схема 49).

Вышеописанный твердофазный органический синтез трудно подвергается мониторингу, кроме того, использование десятикратного избытка одного из реагентов (*n*-гидрокси бензальдегида) можно отнести к существенным недостаткам. Проведение реакций в классических гомогенных условиях, представленных выше, также имеет ряд недостатков, например, необходимость применения дополнительных методов очистки для выделения целевых продуктов. На эти и другие минусы указывают Ли Х. (Li X.) и соавторы [81], они предлагают проводить «жидкофазный синтез с использованием полимерной подложки» (polymer-assisted solution phase synthesis). Общая схема синтеза представлена ниже.

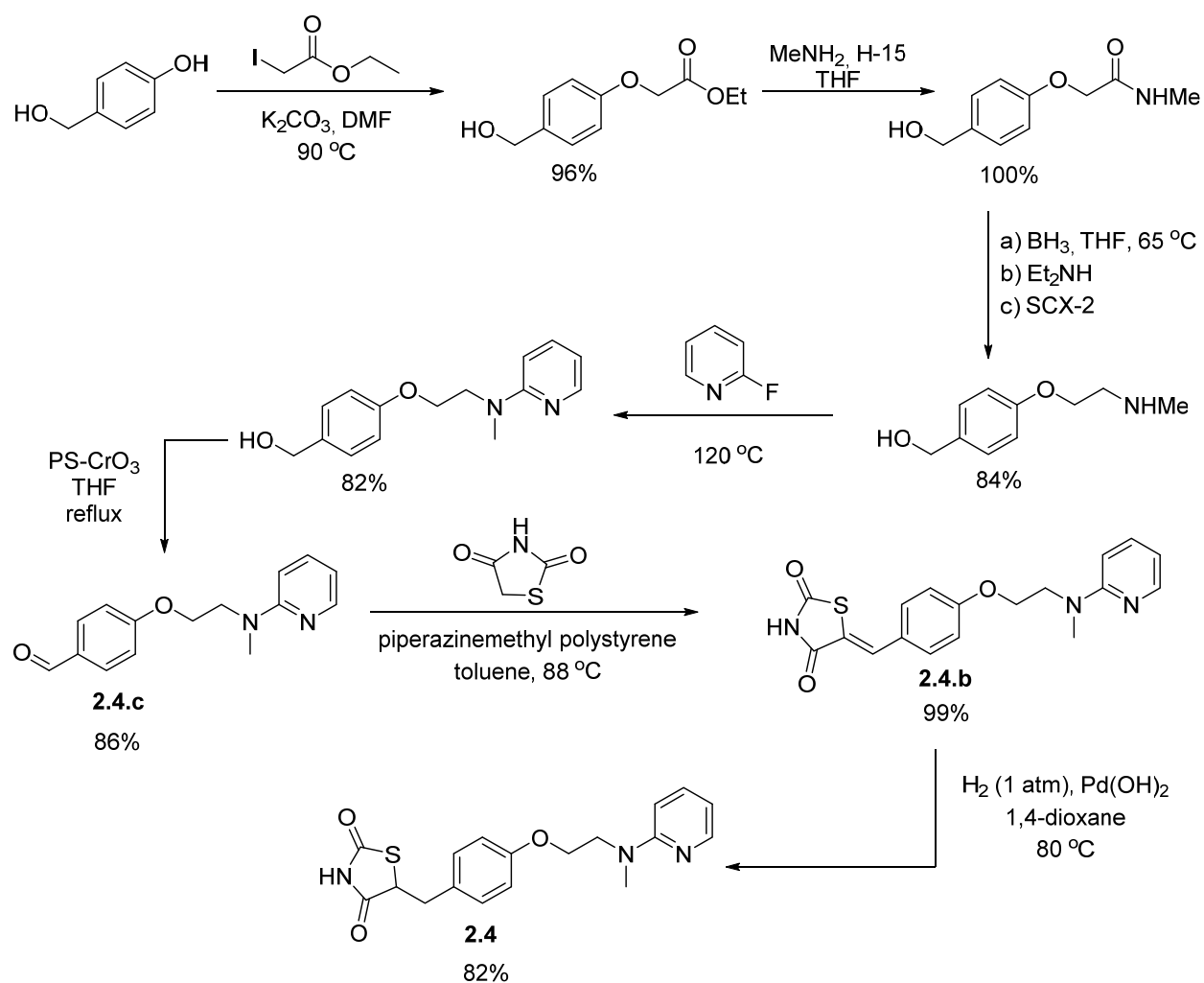


Схема 50 подход к синтезу росиглитазона Ли Х. (Li X.) и соавторов

Рассмотрим более подробно интересующие нас стадии. Реакцию кротоновой конденсации проводят при избытке тиазолидинона, в толуоле под действием пиперазин

полистирола и температуре 88 °С, в течении 24 часов. Промежуточный продукт **2.4.b** выделяют с выходом 99%. Далее гидрирование проводят водородом при атмосферном давлении под действием гидроксида палладия, в 1,4-диоксане при температуре 80 °С, в течении 24 часов. Финальный росиглитазон **2.4** выделяют с выходом по последней стадии 82% и суммарным выходом 46% по всем семи стадиям (Схема 50). Стоит отметить, что в данной работе авторы полностью избегают применения колоночной хроматографии на всех стадиях синтеза.

Полный синтез росиглитазона также рассмотрен в статье Менг Г. (Meng G.) и соавторов [82]. Авторы предлагают быстрый и простой микроволновой синтез лекарственной субстанции **2.4** с высокими выходами на каждой стадии и с суммарным выходом по всем четырем стадиям 73% (Схема 51).

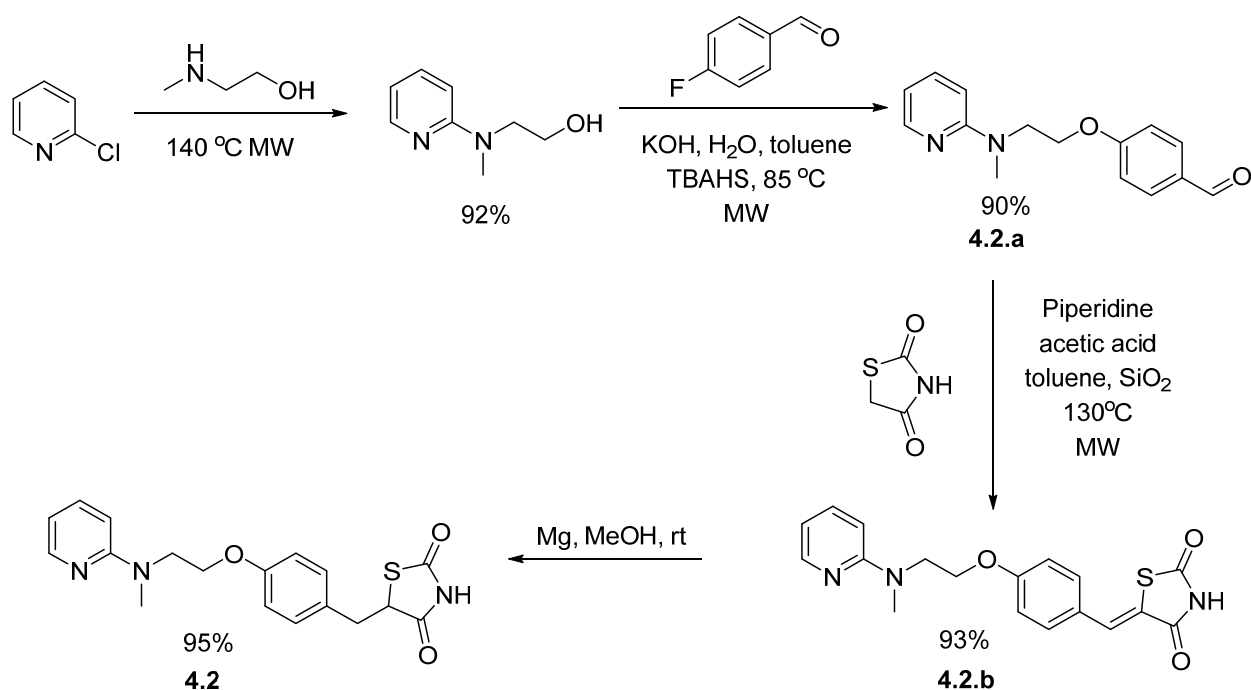


Схема 51 подход к синтезу росиглитазона Менг Г. (Meng G.) и соавторов

Интересующую нас стадию кротоновой конденсации авторам удалось провести в микроволновом реакторе всего за 10 минут, последующую стадию восстановления они осуществляют уже упомянутым выше методом [67] с незначительными модификациями в экспериментальной процедуре.

Аналогичный подход к полному синтезу росиглитазона был представлен Менг Г. (Meng G.) и соавторами в оследующей статье [83]. Интересующую нас реакцию Кневенагеля авторы проводят в толуоле при кипячении с обратным холодильником под действием каталитических количеств пиперидина с выходом целевого интермедиата **4.2.b** 75% (9.4 г).

Далее проводят гидрирование боргидридом натрия в присутствии хлорида кобальта, гидроксида натрия и диметилглиоксима при комнатной температуре. Целевую лекарственную субстанцию **4.2** выделяют с выходом 91% (2.5 г) (Схема 52).

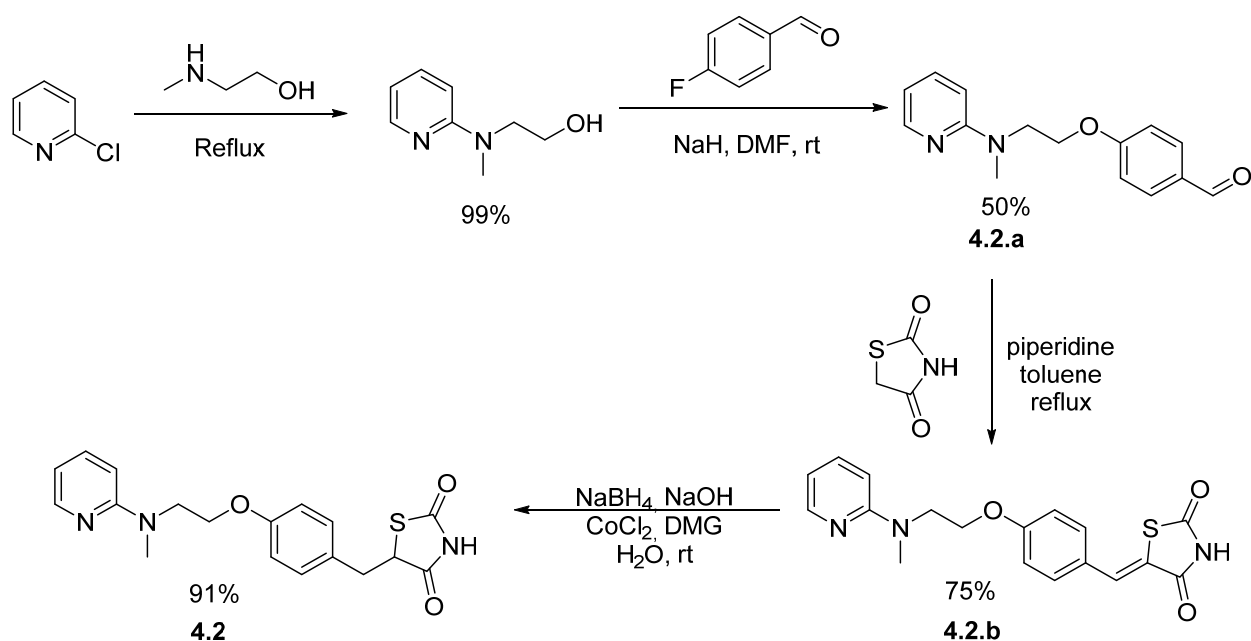


Схема 52 подход к синтезу росиглитазона Менг Г. (Meng G.) и соавторов

Другой подход к полному синтезу изложен в статье Жавель Д. В. (Jawale D. V.) и соавторов [84]. В представленной работе особый интерес представляет первая стадия синтеза.

На первой стадии авторы оптимизируют реакцию Кневенагеля *n*-фторбензальдегида с тиозалидендионом, было обнаружено, что реакция лучше всего протекает в свежеприготовленном глубоком эвтектическом растворителе при температуре 80 °С, в течении 2 часов. Ожидаемый промежуточный продукт **4.2.f** выделяют перекристаллизацией с выходом 93% (28.0 г). Реакцию селективного гидрирования енона **4.2.b** проводят в метаноле под действием металлического магния с выходом 80% (5.7 г) (Схема 53).

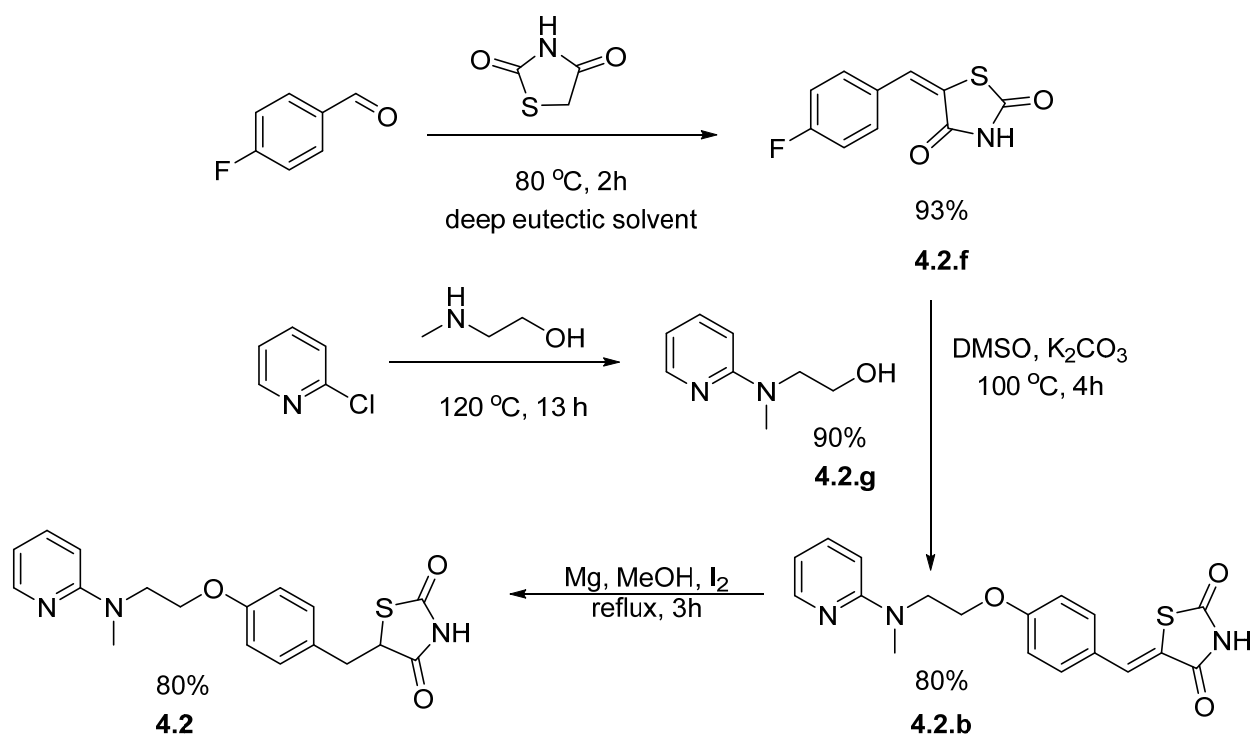


Схема 53 подход к синтезу росиглиазона Жавель Д. В. (J awale D. V.) и соавторов

И наконец, относительно недавно, был предложен еще один подход к синтезу росиглиазона Денг К. (Deng Q.) и соавторами [85]. В работе авторы особенное внимание уделяют каталитическому аминированию функционализированных N-гетероароматических соединений. Однако интересующую нас стадию гидрирования они проводят уже описанными ранее методом [86], а именно водородом над Pd/C в метаноле при давлении 3.4 атмосферы и комнатной температуре с выходом 100% (Схема 54).

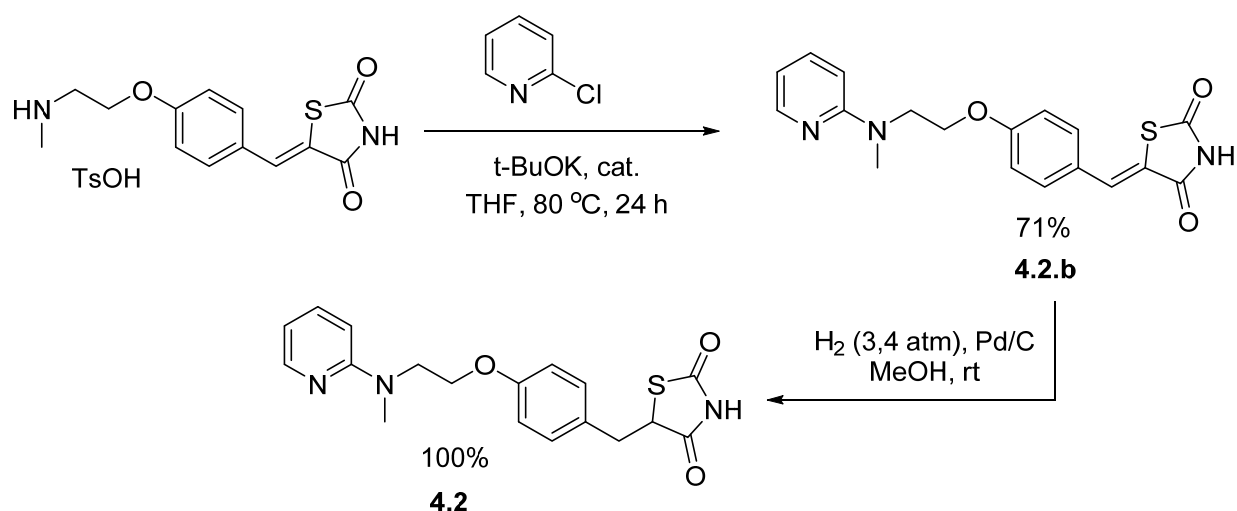
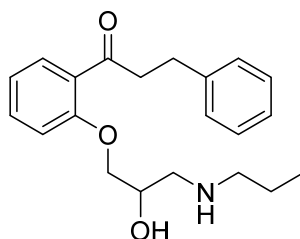


Схема 54 подход к синтезу росиглиазона Денг К. (Deng Q.) и соавторами

4.2.5. Пропафенон

Пропафенон (Propafenone) (Рисунок 8) является антиаритмическим препаратом, оказывающим прямое мембраностабилизирующее действие на миокард, препарат особенно эффективен для лечения желудочковой аритмии. На данный момент его производят под различными торговыми марками следующие компании: «Санис Хэлс Инк» (Канада), «ИЗЭКС» (США), «Апотекс Корпоратион» (Канада) и др.



2.5

Рисунок 8 Пропафенон

Существует несколько существенно отличающихся подходов к синтезу пропафенона, которые включают в себя интересующий нас тандем. В пионерских работах компании «БАСФ Актиенгеселлшафт» (BASF Aktiengesellschaft) [87], [88] авторы предлагают синтезировать целевую лекарственную субстанцию **2.5** из ключевого интермедиата 2'-гидрокси-3-фенилпропиофенона или его натриевой соли **2.5.a**. Например, в патенте [87] предлагается следующая схема синтеза рацемата (Схема 55).

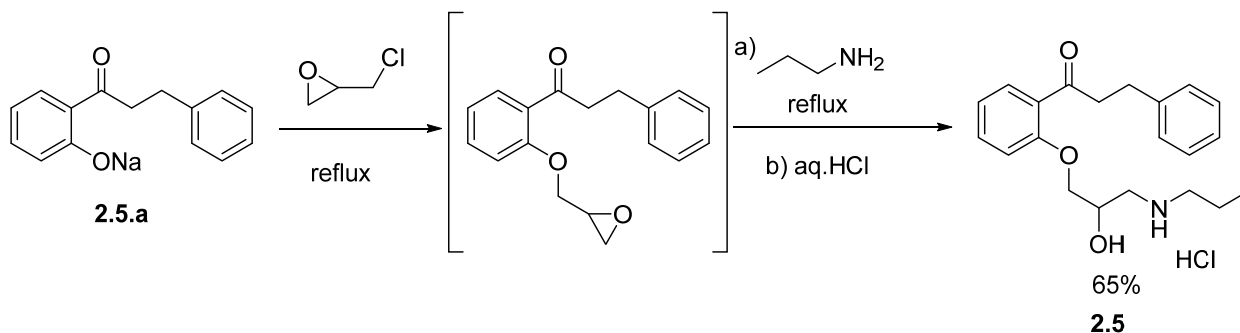


Схема 55 подход к синтезу пропафенона компании «БАСФ Актиенгеселлшафт» (BASF Aktiengesellschaft)

Однако к сожалению, в этих патентах не указывается методика синтеза исходного 2'-гидрокси-3-фенилпропиофенона **2.5.a'** или его натриевой соли **2.5.a**. Одним из распространённых подходов к синтезу данного интермедиата как раз и является тандемное проведение интересующих нас реакций. Одними из первых такой подход к синтезу 2'-гидрокси-3-фенилпропиофенона **2.5.a'** применили и описали Мерфи В.С. (Murphy W.S.) и соавторы [89]. Первую стадию конденсации проводят в этаноле, комнатной температуре

под действием водного раствора гидроксида калия. Продукт **2.5.b** выделяют перекристаллизацией с выходом 57% (3.6 г). Вторую стадию гидрирования водородом проводят под действием катализатора Адамаса (PtO_2) в среде этилацетата, ожидаемый продукт **2.5.a'** не подвергают очистки, а вводят в дальнейшую реакцию, поэтому выходы на данной стадии не указаны (Схема 56).

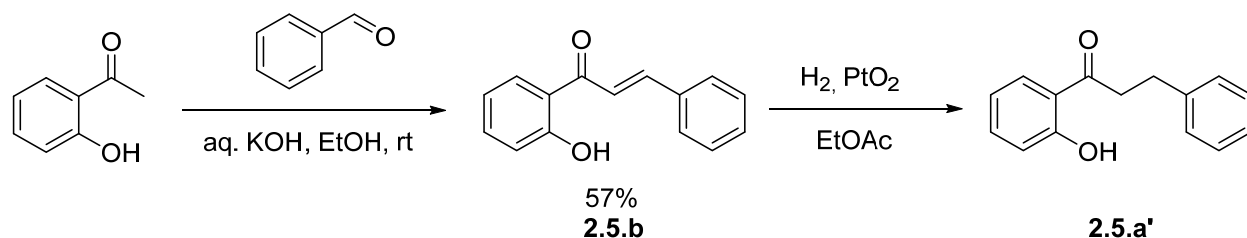


Схема 56 подход к синтезу субстрата **2.5.a'** Мерфи В.С. (Murphy W.S.) и соавторов

Первая стадия конденсации проходит с нормальными препаративными выходами, а вот проведение реакции восстановления может сопровождаться различными побочными процессами, которые подробно описаны в работе Хасе Т. (Hase T.) и др. [90]. Проблеме селективного восстановления халконов посвящена работа Ахмеда Н. (Ahmed N.) и др. [91]. Реакцию гидрирования енона **2.5.b** авторы предлагают проводить под действием Pd/C в метаноле при комнатной температуре, а в качестве восстанавливающего агента использовать формиат аммония. Ожидаемый продукт **2.5.a'** выделяют простым упариванием растворителя с выходом 99% (Схема 57).

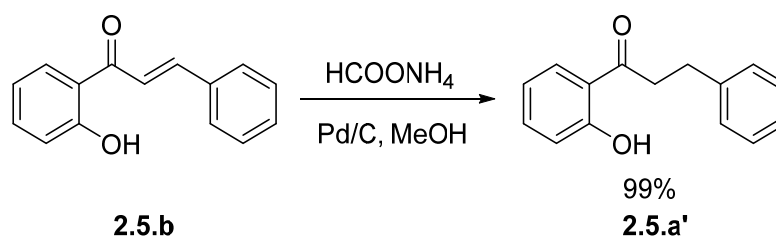


Схема 57 гидрирование енона **2.5.b** Ахмеда Н. (Ahmed N.) и др.

Реакцию гидрирования енона **2.5.b** водородом хорошо удалось провести на новом палладиевом комплексе Pd/C $[\text{PH}_2\text{S}]$ Мори А. (Mori A.) и соавторам [92]. Гидрирование протекает при комнатной температуре, небольшом давлении (примерно 1.1 атмосферы) в течении 24 часов. Ожидаемый продукт **2.5.a'** получают простым фильтрованием через сорбент с выходом 97% (Схема 58).

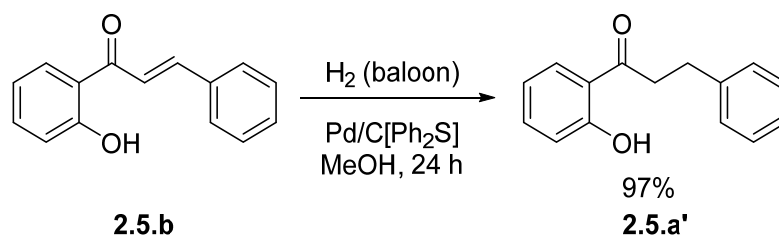


Схема 58 гидрирование енона **2.5.b** Мори А. (Mori A.) и соавторов

В тоже время, практичнее использовать более распространённую каталитическую систему – Pd/C и проводить гидрирование водородом при давлении 2.5 атмосферы в среде этанола. Как показали Гуптэ А. (Gupte A.) и соавторы целевой 2'-гидрокси-3-фенилпропиофенон **2.5.a'** можно выделить хроматографически с выходом 95% (479 мг) [93] (Схема 59). Также разработаны иные подходы к гидрированию заданной двойной связи [94], [95], в том числе и микробиологический [96].

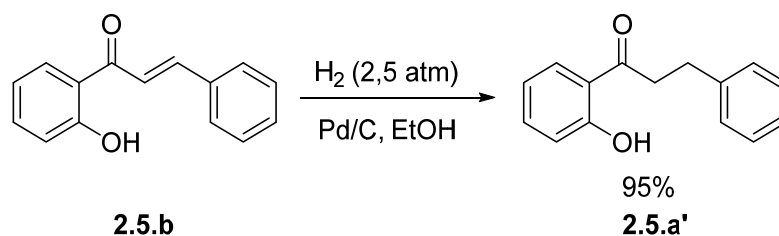


Схема 59 гидрирование енона **2.5.b** Гуптэ А. (Gupte A.) и соавторов

Кроме того, проводить интересующую нас последовательность реакций можно *one pot* как показали Чё К.С. (Cho C.S.) и соавторы [97]. Реакция протекает под действием KOH, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ при 80 °С в диоксане, последний выступает еще и в роли восстановителя. Целевой 2'-гидрокси-3-фенилпропиофенон **2.5.a'** выделяют препаративной тонкослойной хроматографией с выходом 49% (Схема 60).

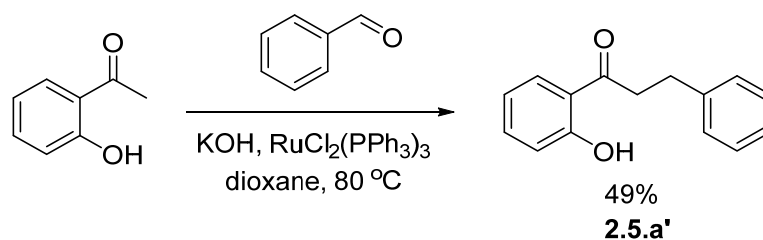


Схема 60 одностадийный подход к синтезу субстрата **2.5.a'** Чё К.С. (Cho C.S.) и соавторов

Второй подход к синтезу пропафенона описан в патенте «БАСФ Актиенгеселлшафт» (BASF Aktiengesellschaft) [98]. Авторы акцентируют внимание на трудностях, связанных с синтезом ключевого интермедиата **2.5.a'** и предлагают проводить реакцию кротоновой конденсации и восстановления на финальных стадиях синтеза. Интересующий нас тандем реакций проводят *one pot*. Сначала промежуточный продукт **2.5.c** вводят в конденсацию с

бензальдегидом в метаноле под действием гидроксида натрия при кипячении с обратным холодильником, далее в реакционную смесь вводят новую порцию метанола, 10% Pd/C и проводят реакцию восстановления водородом при атмосферном давлении. Целевую лекарственную субстанцию **2.5** выделяют в виде гидрохлорида с выходом 67%. Суммарный выход по всем стадиям полного синтеза пропафенона **2.5** составляет 52% (Схема 61).

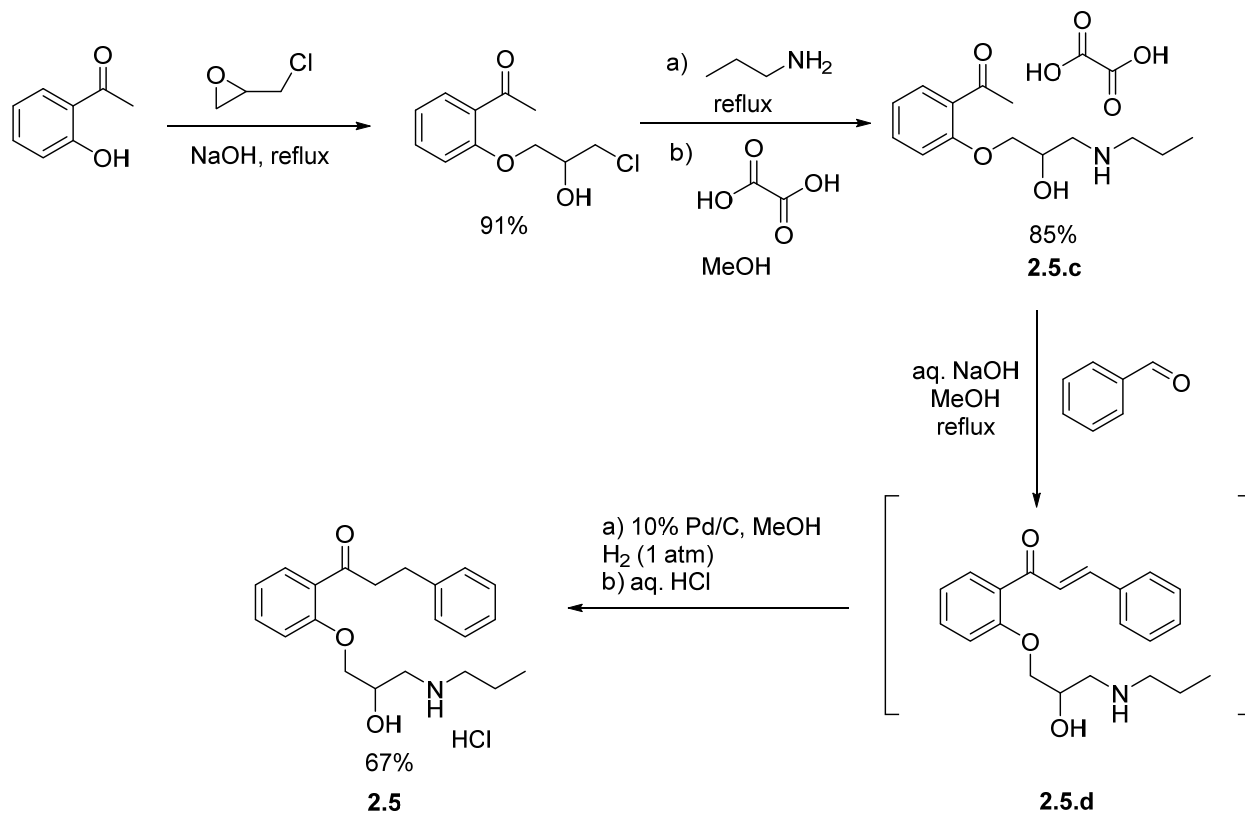


Схема 61 подход к синтезу пропафенона компании «БАСФ Актиенгеселлшафт» (BASF Aktiengesellschaft)

4.2.6. Баклофен

Баклофен (Baclofen) (Рисунок 9) является миорелаксантом центрального действия, применяется для обезболивания и снятия мышечных спазмов при лечении рассеянного склероза, инсультах, черепно-мозговых травмах, менингите, спинальных заболеваниях и детском церебральном параличе. На данный момент лекарственную субстанцию производят под различными торговыми марками следующие компании: «Санис Хэлс Инк» (Канада), «Апотекс Корпоратион» (Канада) и «Мак Кейссон» (США) и др.

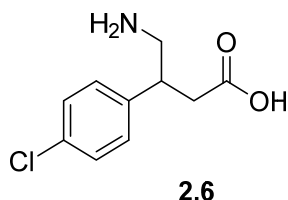


Рисунок 9 Баклофен

Рассмотрим подход к синтезу Баклофена, включающие проведение реакции конденсации и гидрирования образовавшейся двойной связи. Данный подход изложен в патенте «Пирамал Интерпрайзис Лимитед» (Piramal Enterprises Limited) [99].

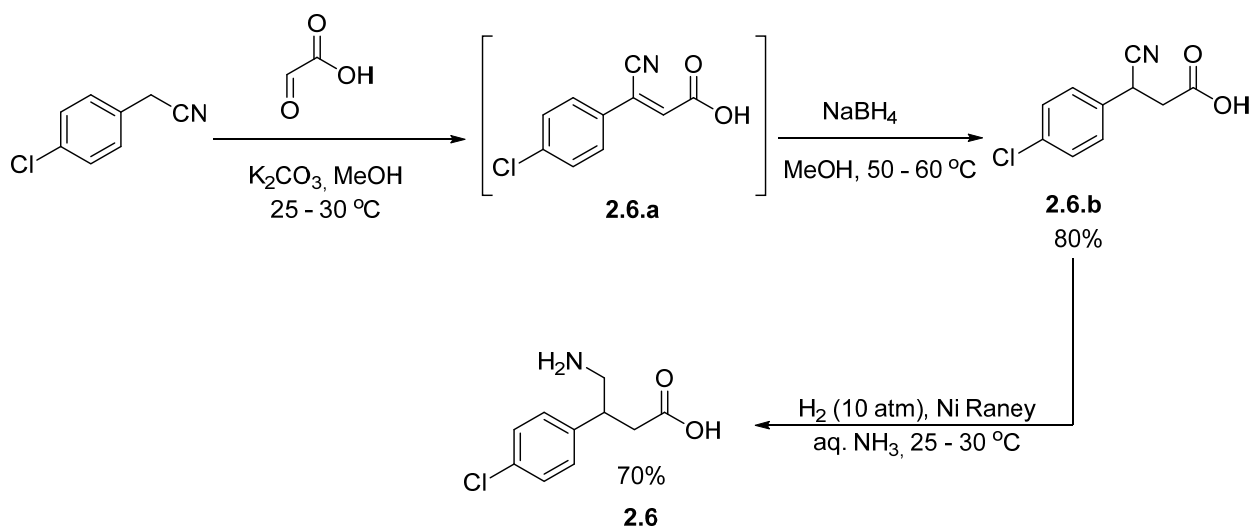


Схема 62 подход к синтезу баклофена «Пирамал Интерпрайзис Лимитед» (Piramal Enterprises Limited)

Он заключается в конденсации 2-(4-хлорфенил)ацетонитрила с глиоксалевой кислотой под действием слабого основания (K_2CO_3), образовавшийся продукт **2.6.a** выделяют фильтрованием и сразу вводят в следующую реакцию восстановления боргидридом натрия при температуре 50 – 60 °С. Желаемый аддукт **2.6.b** выделяют осаждением с выходом 80% (221 г) и чистотой 95% по ВЭЖХ. На финальной стадии синтеза проводят восстановление цианогруппы до аминогруппы водородом на катализаторе Ni Рэнея с выходом 70% и

чистотой 99% по ВЭЖХ. Суммарный выход по всем трем стадиям такого подхода составляет 56% (Схема 62).

4.2.7. Эсмолол

Эсмолол (Esmolol) (Рисунок 10) является блокатором кардиоселективных бета-1-рецепторов и принадлежит к классу антиаритмических препаратов, применяется при лечении суправентрикулярной тахикардии, эпизодической фибрилляции или трепетании предсердий, а также на ранних стадиях лечения инфаркта миокарда. Лекарственную субстанцию производят под торговым названием «Бревиблок» (Brevibloc) различные компании: Бакстер Лабораторис (США), Медикал Перчейсинг Солюшюнс (США) и др.

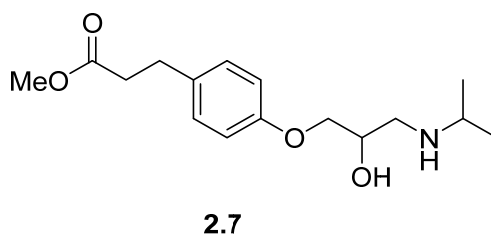


Рисунок 10 Эсмолол

Впервые полный синтез эсмолола гидрохлорида из 3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты **2.7.a** провели авторы патента «Американ Хоспитал Супплай Корпарейшен» (American Hospital Supply Corporation) [100] (Схема 63).

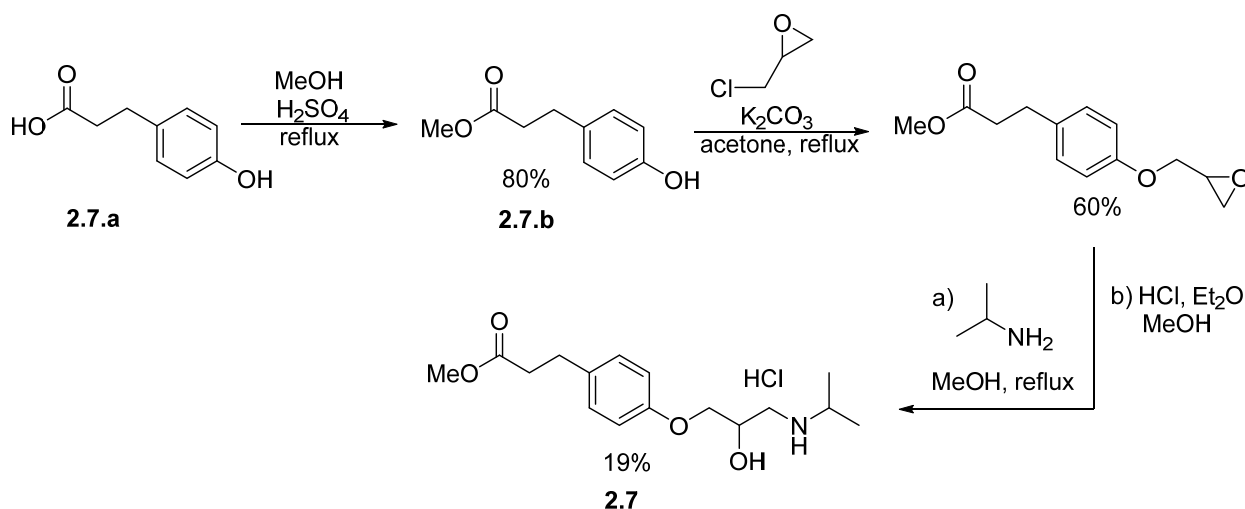


Схема 63 подход к синтезу эсмолола компании «Американ Хоспитал Супплай Корпарейшен» (American Hospital Supply Corporation)

Схожей схемы придерживаются в последующем патенте «Фулбрайт энд Жаворский Л.Л.П.» (Fulbright & Jaworski L.L.P.) [101], несмотря на практически идентичную процедуру проведения синтеза, авторам данной работы удалось добиться значительно более высоких выходов на финальной стадии (Схема 64). Практически идентичная процедура и выходы приведены в работе Занг Ч. А. (Zhang С.А.) и др. [102].

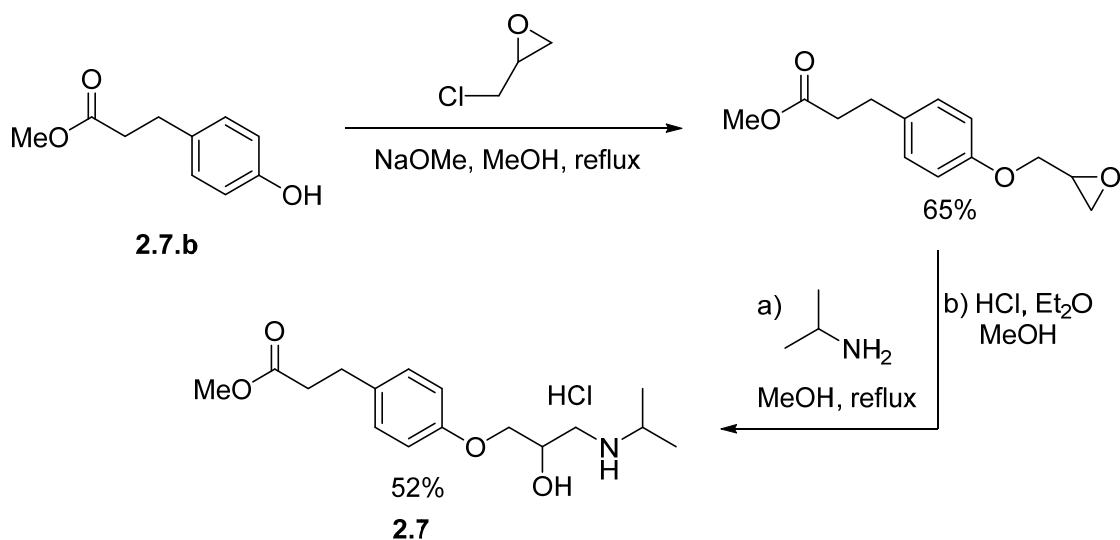


Схема 64 подход к синтезу эсмолала компании «Фулбрайт энд Жаворский Л.Л.П.» (Fulbright & Jaworski L.L.P.)

Как видно из выше представленных схем, исходным соединением для синтеза Эсмолола **2.7** является 3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота **2.7.a** или ее метиловый эфир **2.7.b**. Субстрат **2.7.a** можно получить из 4-гидроксибензальдегда последовательным проведением реакции кротоновой конденсации и гидрирования двойной связи. Одним из наиболее удачных примеров синтеза аддукта **2.7.a** является методика приведённая в работе Колн-Лозано Б. (Colín-Lozano B.) и др. [103] (Схема 65). На первой стадии авторы проводят реакцию Кневенагеля под действием β-анилина, пиридина при температуре 70 °С в микроволновом реакторе. Промежуточный продукт конденсации **2.7.c** выделяют перекристаллизацией с выходом 80%. Далее проводят классическую реакцию гидрирования водородом над Pd/C в этаноле с выходом ожидаемой 3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты **2.7.a** 99%. Аналогичный подход описан в работе Херберта Р. Б. (Herbert R.B.) и др. [104].

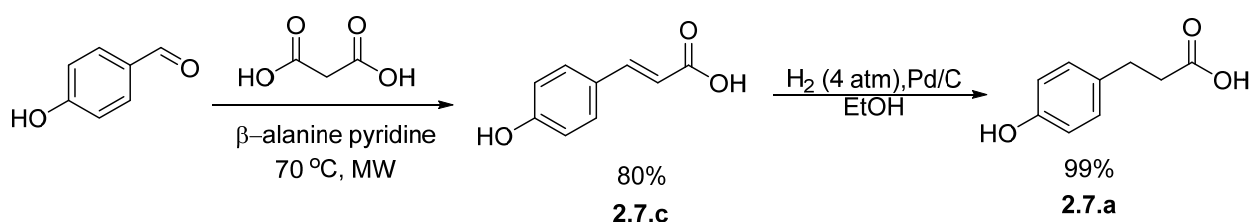


Схема 65 синтезе аддукта **2.7.a** Колн-Лозано Б. (Colín-Lozano B.) и др.

В работе Хараша Н. (Kharasch N.) и соавторов [105] представлен другой подход к синтезу 3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты **2.7.a**. На первой стадии предлагается проводить реакцию Перкина с уксусным ангидридом под действием ацетата натрия и

кипячении с обратным холодильником, далее реакцию смесь выливают в раствор гидроксида натрия и восстанавливают двойную связь на катализаторе Ni Рэнея (Схема 66).

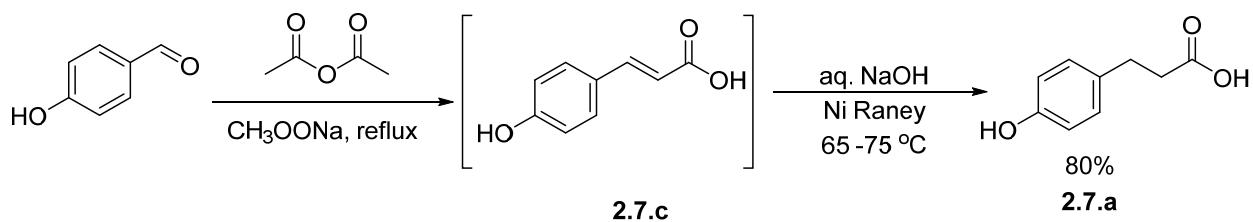


Схема 66 синтезе аддукта **2.7.a** Хараша Н. (Kharasch N.) и соавторов

В целом следует отметить, что реакция кротоновой конденсации 4-гидроксибензальдегида с малоновой кислотой [106], [107], кислотой Мельдрума [108] и, как видно из выше приведённого примера, с ангидридом уксусной кислоты является хорошо оптимизированным процессом. Последующее восстановление 4-гидроксикоричной кислоты **2.7.c** можно проводить водородом над Pd/C с практически количественным выходом [109], [110], [111], кроме того реакция хорошо протекает под действием гидрозин гидрата [112].

4.2.8. Тетрабеназин

Тетрабеназин (Tetrabenazine) (Рисунок 11) – препарат, применяемый для симптоматического лечения гиперкинетических расстройств, в частности для лечения Болезни Гентингтона. Лекарственную субстанцию продают под различными торговыми марками более десяти компаний, в частности «Апотекс Корпоратион» (Канада), «Стеримакс Инк.» (Канада), «Ошенсайд Фармасьютикалс» (США).

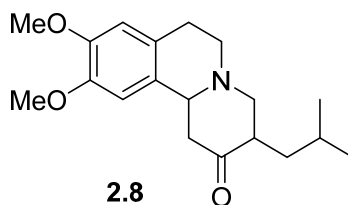


Рисунок 11 Тетрабеназин

Как продемонстрировано в патенте «Ньюокрин Биосайнсес Биоселектив, Инк» (Neurocrine Biosciences, Inc) [113] полный синтез тетрабеназина **2.8** можно осуществить из метил изоамил кетона **2.8.a** (Схема 67).

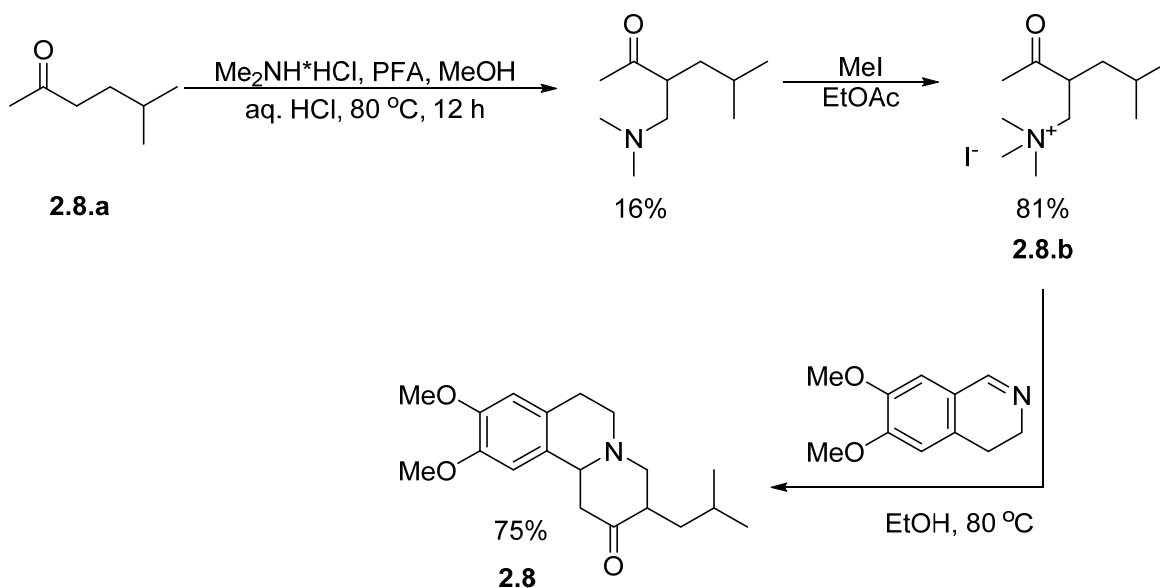


Схема 67 подход к синтезу тетрабеназина компании «Ньюокрин Биосайнсес Биоселектив, Инк» (Neurocrine Biosciences, Inc)

Аналогичный подход к синтезу из аддукта **2.8.b** разработали Рэй П. К. (Ray P.C.) и соавторы [114]. Следует отметить, что синтез целевой лекарственной субстанции **2.8** был произведен на большие граммовые загрузки с суммарным выходом 66% (Схема 68).

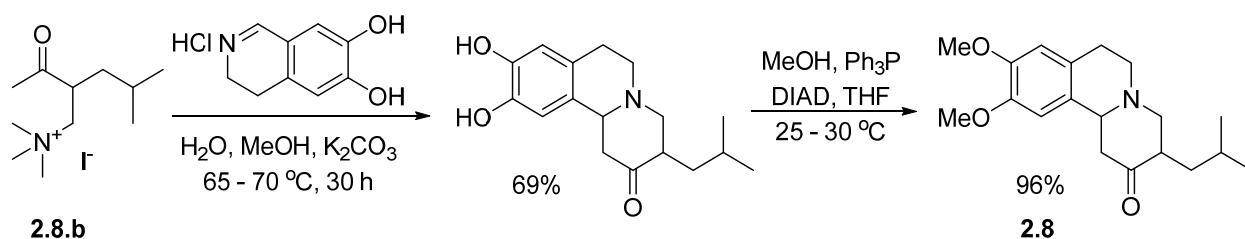


Схема 68 подход к синтезу тетрабеназина Рэй П. К. (Ray P.C.) и соавторов

В свою очередь, исходный метил изоамил кетон **2.8.a** является коммерчески доступным реактивом, синтез которого, как показали Маккускер-орз Ж. Е. (McCusker-orth J. E.) и соавторы патента [115], можно осуществить, рассматриваемым тандемом реакций, из ацетона и изомаляного альдегида (Схема 69). Реакцию проводят в системе проточных реакторов с фиксированным слоем катализатора, которые снабжаются 0.5% Pd/C (Engelhard CVA-300), набивкой Pro PAK (Pro PAK packing). К реакторам подключают резервуар с каустическим раствором и резервуар с со смесью ацетона и изомаляного альдегида в молярном соотношении 3.25 : 1, реакцию проводят по нециклической схеме при давлении водорода 24 атмосферы и температуре 140 °С. Анализ реакционной смеси показал, что при практически полной конверсии изомаляного альдегида селективность, ожидаемого процесса составляет 85%. Также наблюдается образование побочных продуктов: метилизобутил кетона **2.8.c** (8%) и 5-метил-3-гексен-2-она **2.8.d** (3%).

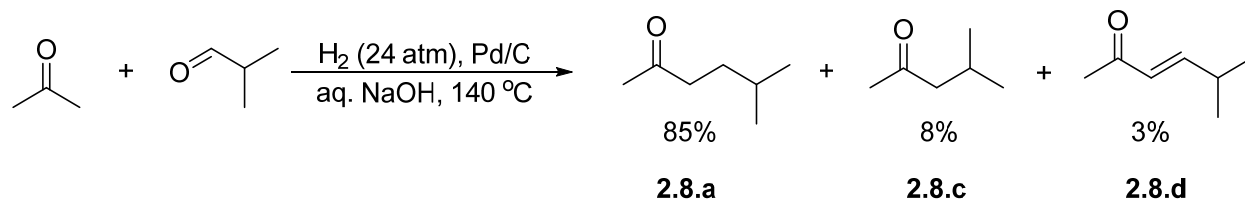


Схема 69 подход к синтезу метил изоамил кетон **2.8.a** Маккускер-орз Ж. Е. (McCusker-orth J. E.) и соавторов

Данный процесс можно также осуществить постадийно: сначала проведя реакцию кротоновой конденсации, а затем гидрирования. В литературе достаточно широко представлены примеры как для первой, так и для второй стадии. В одном из наиболее ранних патентов «ИГ Фарбениндустрие АГ» (IG Farbenindustrie AG) [116] реакцию предлагают проводить под действием гидроксида бария при кипячении с обратным холодильником (Схема 70). Указать выход ожидаемого 5-метил-3-гексен-2-она **2.8.d** является затруднительным, поскольку в патенте не приведено никаких аналитических данных подтверждающих чистоту и структуру полученного соединения.

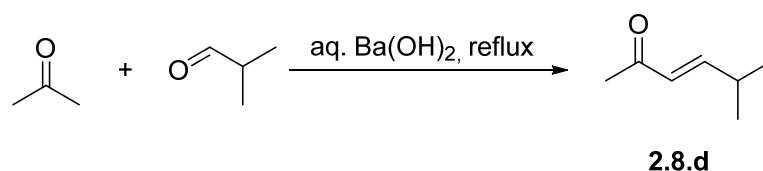


Схема 70 подход к синтезу аддукат **2.8.d** компании «ИГ Фарбениндустрие АГ» (IG Farbenindustrie AG)

Согласно современной методике разработанной Гулавари П. (Gyulavári P.) и соавторами [117], практически идентичная процедура, дает выход ожидаемого 5-метил-3-гексен-2-она **2.8.d** 49%, что можно объяснить протеканием различных побочных реакций (Схема 71).

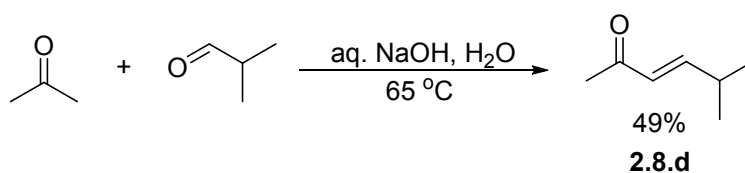


Схема 71 подход к синтезу аддукат **2.8.d** Гулавари П. (Gyulavári P.) и соавторов

Как отмечают Чи Ю. (Chi Y.) и соавторы [118] к таким реакциям в первую очередь относиться кротоновая реакция само-конденсации и альдольная реакция. Для того, чтобы избежать нежелательных процессов авторы разрабатывают новую каталитическую систему на основе модифицированного полиэтиленамина и пролина, тогда кротоновая конденсация гладко протекает в воде при комнатной температуре. Выход целевого 5-метил-3-гексен-2-она **2.8.d** составляет 86%.

Проблеме селективного восстановления аддукта **2.8.d** также посвящено несколько работ, например, Сакагучи С. (Sakaguchi S.) и соавторы отмечают, что восстановление можно проводить изопропанолом под действием каталитических количеств $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp), Cs_2CO_3 [119]. Реакция протекает гладко в толуоле при температуре 80 °C в течении 4 часов с выходом 95% (Схема 72).

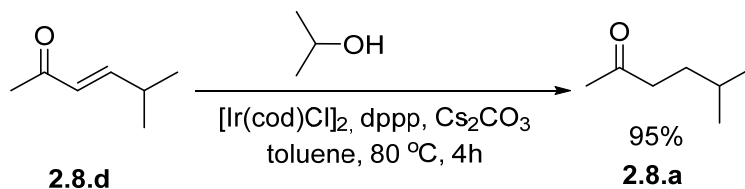


Схема 72 гидрирование енона **2.8.d** Сакагучи С. (Sakaguchi S.) и соавторов

Как показал Лии Х. Ю. (Lee H.Y.) и соавторы восстановительная система на основе $\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-H}_2\text{O}$ также успешно работает для гидрирования двойной связи углерод – углерод α,β -ненасыщенных кетонов [120]. Реакция проходит с выходом 91% при кипячении с обратным холодильником в демитоксиэтаноле в течении двух часов (Схема 73).

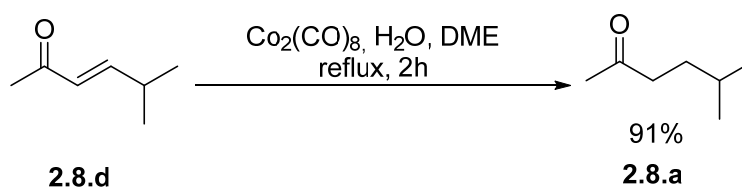


Схема 73 гидрирование енона **2.8.d** Ли Х. Ю. (Lee H.Y.) и соавторов

Практически количественных входов можно добиться, проводя каталитическое восстановление α,β -ненасыщенного кетона **2.8.d** в воде цинком под действием $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ согласно методике предложенной Сато Т. (Sato T.) и соавторами [121] (Схема 74).

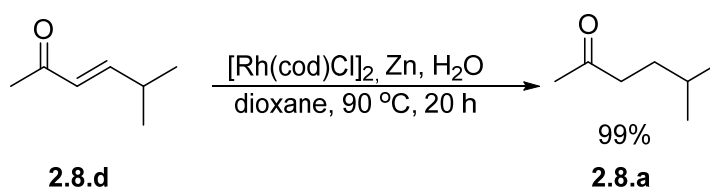


Схема 74 гидрирование енона **2.8.d** Сато Т. (Sato T.) и соавторов

Наконец, одной из последних разработок является применение водорастворимых полимерных-сурфактантов, стабилизирующих нано-частицы Pd(0). Албукюркю Б.Л. (Albuquerque B.L.) и соавторы реакцию восстановления проводят в атмосфере водорода в воде и при комнатной температуре с количественным выходом [122] (Схема 75).

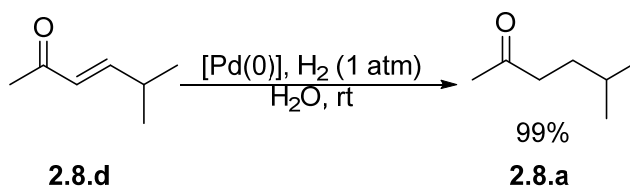
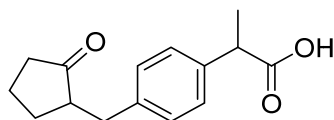


Схема 75 гидрирование енона **2.8.d** Албукюркю Б.Л. (Albuquerque B.L.) и соавторов

4.2.9. Локсопрофен

Локсопрофен (Loksoprofen) (Рисунок 12) является нестероидным противовоспалительным препаратом, принадлежащим к группе производных пропионовой кислоты. Механизм действия лекарственной субстанции, как и большинства нестероидных противовоспалительных препаратов, основан на подавлении синтеза простагландинов из архидоновой кислоты.



2.9

Рисунок 12 Локсопрофен

Один из возможных подходов к синтезу локсопрофена был представлен Харусава С. (Harusawa S.) и др. [123] Авторы начинают синтез из 2-бензилциклопентан-1-она **2.9.a**, проводят последовательно четыре стадии и выделяют желаемую лекарственную субстанцию **2.9** с суммарным выходом 63% (Схема 76).

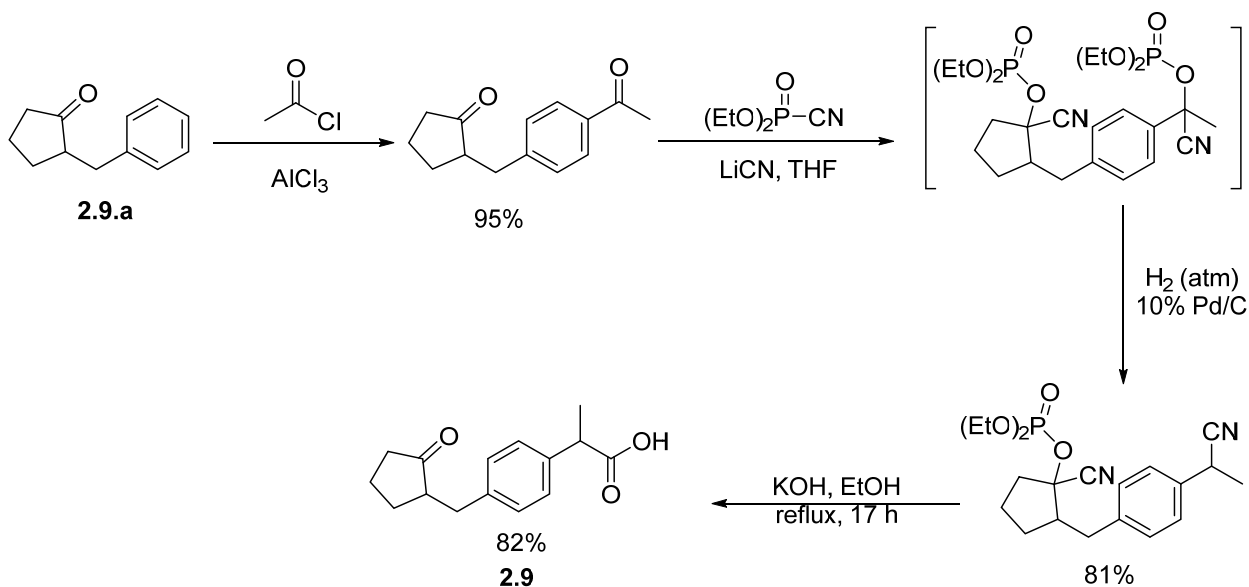


Схема 76 подход к синтезу локсопрофена представлен Харусава С. (Harusawa S.) и соавторов

Синтез исходного 2-бензилциклопентан-1-она **2.9.a** через последовательное проведение кротоновой конденсации и реакции гидрирования был впервые описан Маером Р. (Mayer R.) [124]. Первую стадию конденсации автор проводит в водно-этанольном растворе гидроксида натрия с высоким с препаративных выходом 71% (245 г), в качестве побочного процесса авторы отмечают образование бисалкилированного циклопентанона с выходом 27% (70 г). Последующую реакцию гидрирования можно проводить как под действием

Pd/C, так и катализатора Ni Рэнея в метаноле в атмосфере водорода в течение 4 – 5 часов. Выход ожидаемого продукта **2.9.a** составляет 80 – 90 % (Схема 77).

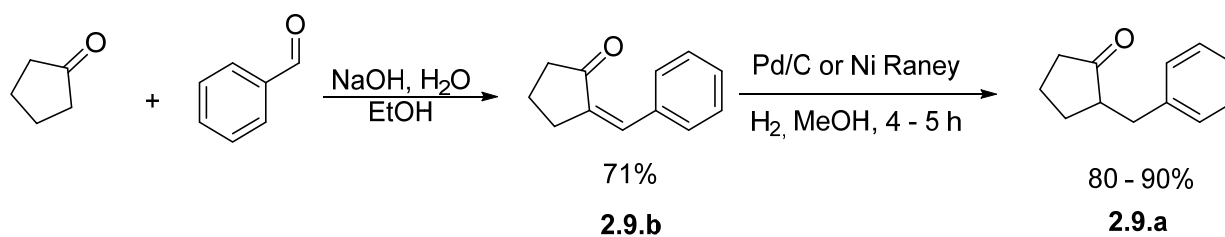
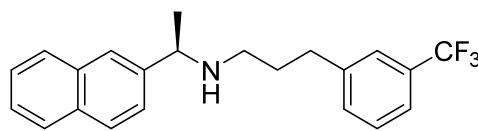


Схема 77 синтез аддукта **2.9.a** Маером Р. (Mayer R.)

Данный тандем также представлен в более современной работе [125], авторы проводят реакцию практически в идентичных условиях с аналогичными выходами.

4.2.10. Цинакальцет

Цинакальцет (Cinacalcet) (Рисунок 13) кальций-мимикрический препарат, применяемый для лечения гиперпаратиреоза, гиперкальциемии у пациентов с карциномой околощитовидной железы. Препарат действует посредством аллостерической активации чувствительного к кальцию рецептора. Лекарственную субстанцию продают под различными торговыми марками более десяти компаний, в частности «Апотекс Корпоратион» (Канада), «Кипла Инк.» (США), «ГЭВА Канада Лимитед» (Канада).



2.10

Рисунок 13 Цинакальцет

Полный синтез цинакальцета с применением интересующего нас тандема реакций впервые опубликован в патенте «Макледос Фармасьютикалс Лимитед» (Macleods Pharmaceuticals Limited) [126] (Схема 78). Реакция кротоновой конденсации и восстановления неопределенной связи углерод-углерод проводят последовательно на первой и второй стадии синтеза.

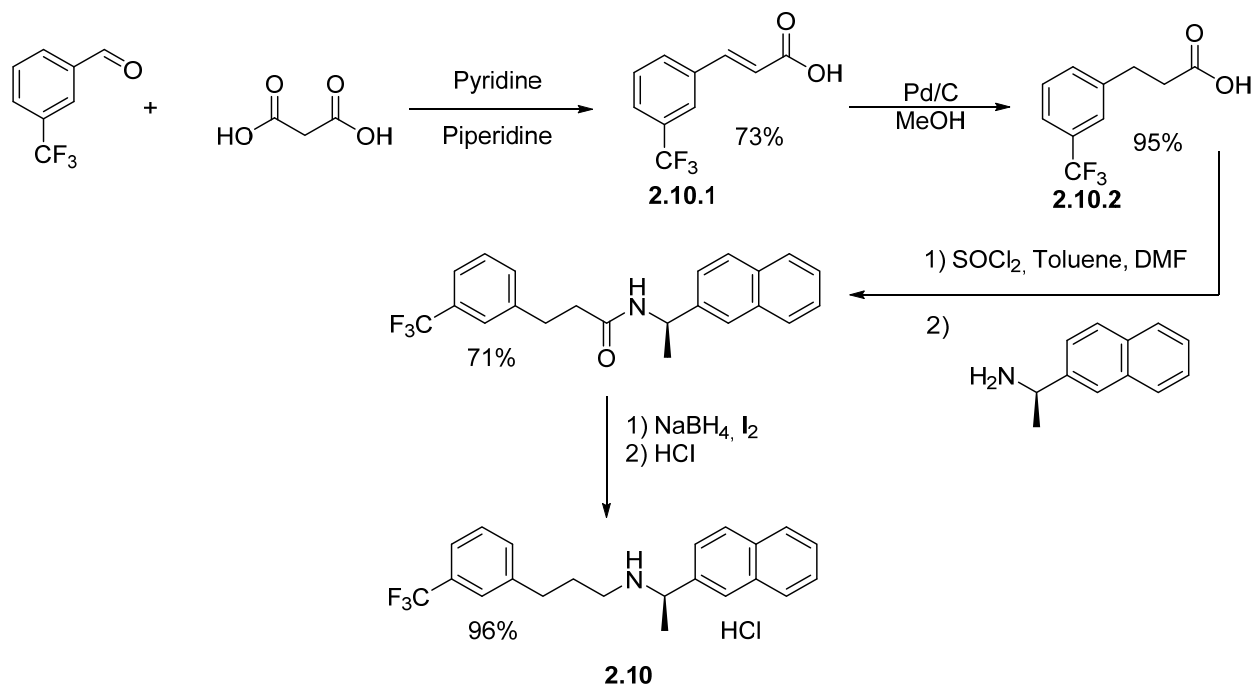


Схема 78 подход к синтезу цинакальцета компании «Макледос Фармасьютикалс Лимитед» (Macleods Pharmaceuticals Limited)

Первую стадию конденсации 3-трифлорометилбензальдегида с 10% избытком малоновой кислоты авторы проводят в сухом пиридине при температуре 110 – 115 °С в течении 4 – 5 часов, затем реакционную смесь остужают, обрабатывают водой и при охлаждении (5 – 10 °С) доводя pH реакционной смеси до 2 – 3. Промежуточный продукт **2.10.1** выделяют простым фильтрованием и сушкой при температуре 50 – 55 °С с выходом 73% (45 г). Последующую стадию восстановления проводят в метанольном растворе субстрата **2.10.1** под действием 10% Pd/C в атмосфере водорода при давлении 4 атмосферы и температуре 20 – 25 °С. Целевой субстрат выделяют центрифугированием с выходом 95% (48 г). Суммарный выход по двум стадиям составляет 69%. Аналогичная стратегия синтеза **2.10.2** приведена также в патенте «Ацетилейшен Фармасьютикал Лтд» (Actelion Pharmaceuticals Ltd) [127] и [128].

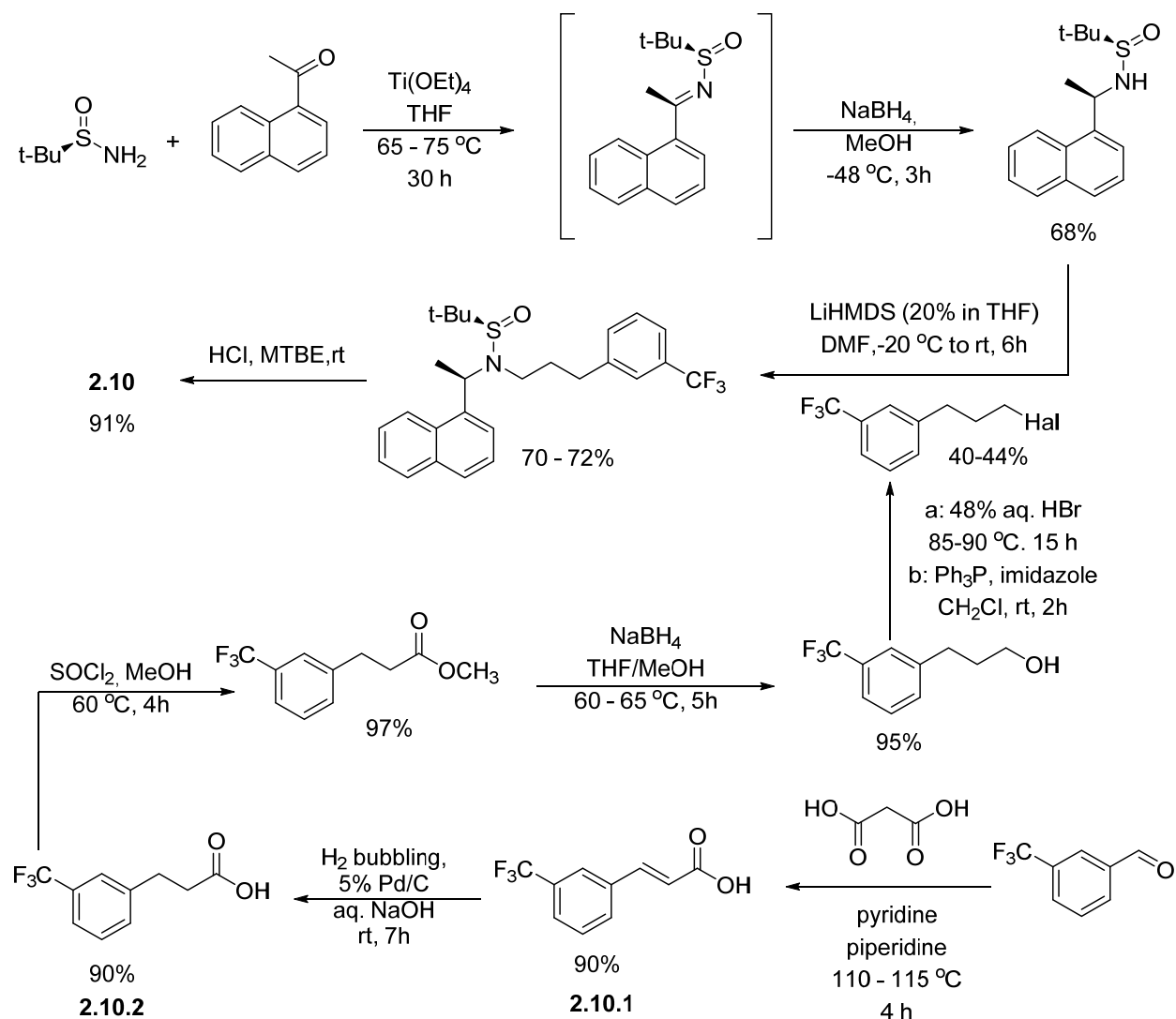
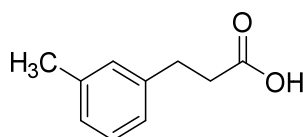


Схема 79 подход к синтезу цинакальцета Арава В. Р. (Arava V.R.) и соавторов

Иной способ синтеза предложили Арава В. Р. (Arava V.R.) и соавторы [129], однако стадия получения промежуточного продукта **2.10.1** отличается от ранее предложенной методики лишь использованием почти трехкратного избытка молибденовой кислоты. Такая модификация позволяет поднять выход реакции до 90% (56 г) (Схема 79).

Следует отметить, что далее авторы проводят дополнительную оптимизацию последующей стадии гидрирования. Так было обнаружено, что основным побочным продуктом на этой стадии является дегалогенирование CF_3 -группы, выход побочного продукта **2.10.3** может превышать 12%, даже в очень мягких условиях (5 мол.% Pd/C, 1 атм H_2 , 30 – 35 °C, 5 часов).



2.10.3

Рисунок 14 Побочный продукт гидрирования енона **2.10.1**

Данную проблему удалось решить, снизив загрузку по катализатору (Pd/C) до 2 мол.%, температуру проведения реакции до 25 – 30 °C и увеличив время реакции до 7 часов. Авторы предлагают проводить реакцию в водном растворе гидроксида натрия, при барбатировании водородом, продукт выделяют перекристаллизацией из гексана с выходом 90% (47 г). Суммарный выход по двум стадиям составил 81%.

Еще один подход к синтезу цинокальцета предложил Гуудмэн К.А. (Goodman С.А.) и соавторы [130], авторы не акцентируют свое внимание на получении исходного аддукта **10.2.1**, а последующую реакцию проводят аналогично выше описанным процедурам, ожидаемый продукт **10.2.2** получают простым фильтрованием с выходом 95% (4.8 г) (Схема 80). К сожалению, авторы не проводят анализ чистоты полученного соединения, а вводят его в дальнейший синтез без дополнительной очистки. Работа Савана Хичкока и соавторов интересна еще тем, что авторы приводят аналогичный синтез еще двух кальций-мимикрических препаратов: NPS R-467 и NPS R-568.

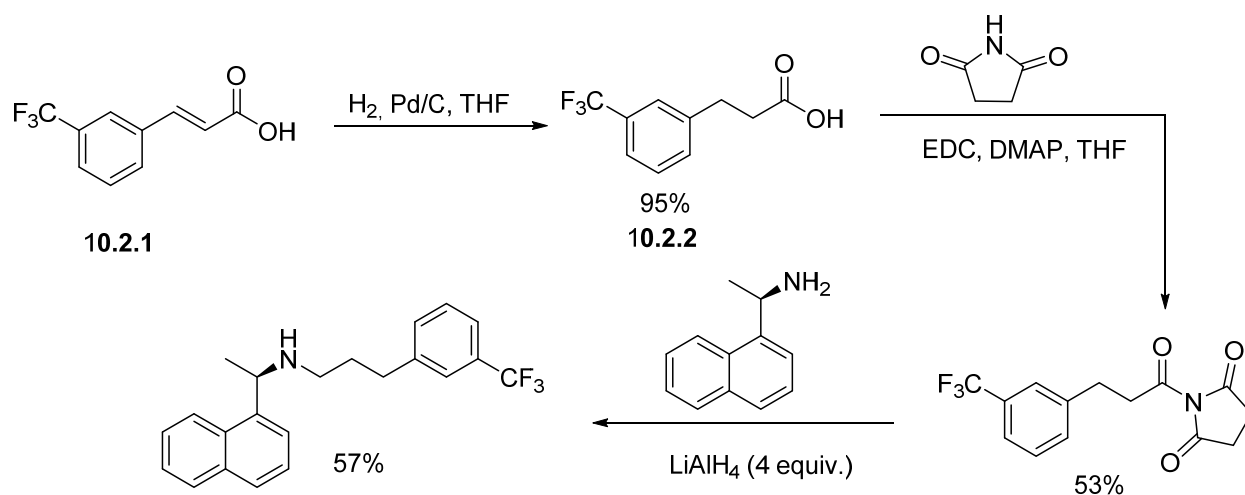


Схема 80 подход к синтезу цинакальцета Гуудмэна К.А. (Gooodman С.А.) и соавторов

Синтез целевого цинакальцета из субстрата **10.2.2** также описан в статье [131] и [132], однако в первой статье авторы не приводят синтез исходного субстрата, а во-второй субстрат **10.2.2.** синтезируют через реакцию Хека с последующим восстановлением непредельной связи.

4.3.1. Заключение

В данном литературном обзоре были рассмотрены примеры использования реакции восстановительного алкилирования в синтезе ряда лекарственных препаратов и отмечены проблемы, связанные с проведением как первой реакции конденсации, так и с последующим процессом селективного восстановления двойной связи углеро-углерод.

Так проведение реакции кротоновой конденсации может осложняться образованием побочных продуктов окисления (Рисунок 2, Рисунок 3), а иногда проходить с низкими выходами, в, казалось бы, достаточно мягких условиях (Схема 22, Схема 71). Последующая стадия гидрирования в ряде случаев протекает не селективно и сопровождается образованием побочных продуктов дебензилирования (Рисунок 3) и дегалогенирования (Рисунок 14). Решить проблему селективного гидрирования иногда представляется возможным использованием достаточно сложных каталитических систем на основе палладия (Схема 27, Схема 75) или других драгоценных металлах таких как родий и иридий (Схема 24, Схема 74).

Отдельно следует отметить каталитические системы, направленные на проведение интересующего нас тандема в одну стадию. Одностадийный синтез набуметона **4.2.2** успешно проведён под действием Pd на кальценированном гидротальките (Схема 23), а синтез изоамил кетона **2.8.a** осуществили в проточном реакторе с фиксированным слоем 0.5% Pd/C (Engelhard CBA-300) (Схема 69).

В качестве катализатора первой стадии наиболее распространены гетероциклические основания такие как пиперидин и пиридин, а также такие сильные основания как КОН и NaOH, органические кислоты TsOH и др. После проведения оптимизации реакции конденсации для конкретного субстрата выходы, как правило, варьируется от 70% до 95%, исключение составляет синтез пропафенона, в данном случае выход не превышает 57%.

Среди восстановителей по частоте применения лидирует водород, селективность и выход на стадии гидрирования сильно зависит от условий проведения реакции и может варьироваться от 62% до практически количественных. Следующим по распространённости восстановителем является боргидрид натрия. Боргидрид натрия зарекомендовал себя как селективный агент для синтеза донепезила, пиоглитазона, росиглитазона и др. Также в качестве восстановителей применяют дитионит натрия, эфир Ганча, муравьиную кислоту и др., более подробно рассмотренные каталитические системы и выходы подытожены ниже.

Перпарат	Подход	кт. для р-ции конденсации	Выход на 1 стадии	Восстановительная система	Выход на 2 стадии	Суммарный выход	
Донепезил	A	(<i>i</i> -Pr) ₂ NLi, HMPA	62	Pd/C, H ₂ (1 атм)	82	51	
Донепезил	A	MeONa, гидрохинон	94	Pd/C, H ₂ (2 атм)	79	74	
Донепезил	A	NaOH	86	NaBH ₄ , CoCl ₂ *6H ₂ O	83	71	
Донепезил	A	MeONa	60	Pd/C, H ₂ , 4 атм	67	40	
Донепезил	A	-	-	Pd/C, H ₂ (1 атм), пиридин	90	-	
Донепезил	A	-	-	Pd/Al, H ₂ (5 – 10 атм)	96	-	
Донепезил	A	-	-	Ni Рэнея (1 атм)	85	-	
Донепезил	A	-	-	Ni Рэнея (14 – 15 атм)	83	-	
Донепезил	A	-	-	Na ₂ S ₂ O ₄ , NaHCO ₃ , H ₂ O	87	-	
Донепезил	A	KOH	98	-	-	-	
Донепезил	A	NaOH	88	Pd/C, H ₂ (1 атм)	63	55	
Донепезил	B	TsOH	89	Pd/C, H ₂ (1 атм)	90	80	
Донепезил	B	TsOH	96	Pd/C, H ₂ (3 – 4 атм)	95	91	
Донепезил	B	TsOH	-	Pd/C, H ₂ (10 атм)	-	78	
Донепезил	B	-	-	PtO ₂ H ₂ (2 атм)	99	-	
Донепезил	B	-	-	Pd/C, H ₂ (5 атм)	66	-	
Донепезил	C	mCPBA	95	Pd/C, H ₂ (5 – 7 атм)	87	83	
Донепезил	D	-	-	Pd/C H ₂ (48 атм)	97	-	
Донепезил	E	AcOH, MSA	85	NaBH ₄	96	82	
Донепезил	F	-	-	Pd/C, HCOOH	91	-	
Донепезил	G	TsOH	-	PtO ₂ , H ₂ (1 атм)	81	-	
Набуметон	H	NaOH	41	Pd/C H ₂ (1 атм)	70	29	
Набуметон	H	Pd-НТС					98
Набуметон	H	NaOH	97	Ni Рэнея H ₂ (1 атм)	90	87	
Набуметон	J	пиперидин, фенилуксусная кислота		Pd/C, H ₂ (2 атм)		67	
Пиоглитазон	K	пиперидин	79	Pd-black (50 атм)	65	51	
Пиоглитазон	K	-	-	NaBH ₄ , CoCl ₂ *6H ₂ O	90	-	

Пиоглитазон	K	-	-	Pd/C, H ₂ (8атм)	97	-
Пиоглитазон	K	-	-	[Pd], H ₂ (1 атм)	99	-
Пиоглитазон	K	-	-	Na ₂ S ₂ O ₄ , NaHCO ₃ , H ₂ O	82	-
Пиоглитазон	L	пирролидин, AcOH	91	NaBH ₄ , CoCl ₂ *6H ₂ O	95	86
Пиоглитазон	M	пиперидин	-	NaBH ₄ , CoCl ₂ *6H ₂ O	98	-
Пиоглитазон	N	пиперидин	81	Pd/C H ₂ (5 – 6 атм)	84	68
Пиоглитазон	O	пиперидин	97	NaBH ₄ , CoCl ₂ *6H ₂ O	57	55
Росиглитазон	P	пиперидин, AcOH	95	Pd/C H ₂ (1 атм)	62	59
Росиглитазон	P	-	-	CBS 6469, sucrose	51	-
Росиглитазон	P	-	-	Pd/C, H ₂ (5 – 6 атм)	75	-
Росиглитазон	P	-	-	Pd/C, H ₂ (5 атм), HClO ₄	98	-
Росиглитазон	P	-	-	LiBH ₄	80	-
Росиглитазон	P	-	-	LiAlH ₄	69	-
Росиглитазон	P	-	-	NaBH ₄ , CoCl ₂ *6H ₂ O	93	-
Росиглитазон	P	-	-	эфир Ганча	76	-
Росиглитазон	P	пирролидин, AcOH	98	эфир Ганча	73	72
Росиглитазон	P	-	-	HCOOH, NEt ₃	75	-
Росиглитазон	P	-	-	Na ₂ S ₂ O ₄ , K ₂ CO ₃ , H ₂ O	61	-
Росиглитазон	Q	пиперидин, AcOH	77	Mg, MeOH	79	61
Росиглитазон	R	пиперазинметил полистирол	99	Pd(OH) ₂ , H ₂ (1 атм)	82	81
Росиглитазон	S	пирролидин, AcOH	93	Mg, MeOH	95	-
Росиглитазон	T	пиперидин	75	NaBH ₄ , NaOH	91	-
Росиглитазон	U	глубокий эвтектический растворитель	93	Mg, MeOH	80	74
Росиглитазон	V	t-BuOK	71	Pd/C, H ₂ (3 – 4 атм)	100	71
Пропафенон	W	KOH	57	PtO ₄ , H ₂		
Пропафенон	W			Pd/C, HCOOH, NEt ₃	99	
Пропафенон	W			Pd/C, H ₂	97	
Пропафенон	W			Pd/C, H ₂ (2 атм)	95	
Пропафенон	W			KOH, RuCl ₂ (PPh ₃) ₃		49

Пропафенон	X	NaOH		Pd/C, H ₂ (1 атм)		67
Баклофен	Y	K ₂ CO ₃		NaBH ₄		80
Эсмалол	Z	β-анилин пиридин	80	Pd/C, H ₂ (4 атм)	99	
Эсмалол	AA	CH ₃ OONa		NaOH, Ni Raney	80	
Тетрабеназин	AB	Pd/C, H ₂ (24 атм), aq. NaOH				85
Тетрабеназин	AB	Ba(OH) ₂	49	-	-	
Тетрабеназин	AB	NaOH	49	-	-	
Тетрабеназин	AB	-	-	[Ir(cod)Cl] ₂ , dppp, Cs ₂ CO ₃ , <i>i</i> -PrOH	95	
Тетрабеназин	AB	-	-	Co ₂ (CO) ₈ -H ₂ O	91	
Тетрабеназин	AB	-	-	[Rh(cod)Cl] ₂ , Zn, H ₂ O	99	
Тетрабеназин	AB	-	-	[Pd(0)], H ₂ (1 атм)	99	
Локсопрофен	AC	NaOH	71	Pd/C, Ni Raney, H ₂	85	60
Цинакальцет	AC	пиридин, пиперидин	73	Pd/C, H ₂ (4 атм)	95	69
Цинакальцет	AD	пиридин, пиперидин	90	Pd/C, H ₂ (1 атм)	90	81
Цинакальцет	AE	-	-	Pd/C, H ₂ (1 атм)	95	

5. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Как следует из литературного обзора, последовательное проведение реакции альдольно-кетоновой конденсации с последующим восстановлением непредельной С-С связи активно применяется для синтеза лекарственных субстанций. Первую стадию проводят под действием оснований или органических кислот, вторую, как правило, под действием водорода, боргидрида натрия, эфира Ганча и др. Приведенные восстановительные системы не лишены недостатков. Водород является взрывоопасным газом, а также не всегда обладает достаточной селективностью, кроме того, гидрирование водородом подразумевает использование каталитических систем на основе драгоценных металлов таких как палладий, родий и иридий. Такие мягкие реагенты, как боргидрид натрия и эфир Ганча приводят к получению эквимолярных количеств побочных продуктов. Это накладывает серьезные ограничения на применимость этих реагентов в промышленном масштабе.

Ранее в нашей группе была открыта реакция восстановительного присоединения H-Nu к карбонильным соединениям под действием монооксида углерода как восстановителя, данные процессы подробно описанная во введении (Схема 2).

К моменту постановки задачи диссертационной работы в качестве С-Н нуклеофилов были исследованы лишь С-Н кислоты такие как метилцианоацетат и малоновая кислота. Однако, как видно из литературного обзора, возникает необходимость введения в подобные процессы менее активных С-Н нуклеофилов, а именно кетонов (ацетона, ацетофенона и др.). Для удешевления процесса предпочтительно разработать простую каталитическую систему на основе рутения, как более доступного переходного металла, позволяющую проводить рассмотренный тандем реакций в одну стадию.

Кроме того, в реакции восстановительного присоединения в качестве N-H нуклеофилов были подробно изучены амины, но несмотря на достаточно широкий спектр исследованных каталитических систем, все они подразумевали использование органических растворителей таких как ТГФ и метанол. Удачной заменой органических растворителей является такой доступный и нетоксичный растворитель, как вода, поэтому разработка новых каталитических систем для проведения реакции восстановительного аминирования в воде представляет собой отдельный интерес.

В качестве N-H нуклеофилов также были исследованы амиды и предложен новый подход к синтезу симметричных третичных аминов (Схема 4). Существенным недостатком

последнего процесса является использование эквимолярного количества амида в качестве источника аммиака. Поэтому возникает необходимость в разработке альтернативных систем для синтеза симметричных аминов с использованием более доступного источника азота.

Кроме того, исследование реакционной способности новых H-Nu в реакции восстановительного присоединения под действием монооксида углерода представляет собой отдельный интерес. Введение в качестве таковых различных карбоновых кислот, как O-N нуклеофилов, позволило бы получать важный класс органических соединений – сложные эфиры.

Таким образом, задачами диссертационной работы является:

1) Разработка каталитической системы, которая позволила бы проводить реакцию восстановительного аминирования в воде.

2) Разработка новой системы для синтеза симметричных аминов с использованием карбоната аммония как доступного источника аммиака.

3) Введение в реакцию восстановительного присоединения нового типа O-N нуклеофилов – карбоновых кислот.

4) Изучение реакции восстановительного алкилирования кетонов альдегидами, под действием доступных рутениевых катализаторов.

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

6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. Восстановительное аминирование на инденил-родиевых катализаторах

На первом этапе нашего исследования мы решили изучить активность новых инденил-родиевых катализаторов (Схема 81), разработанных под руководством Логинова Д. А., в реакции восстановительного аминирования.

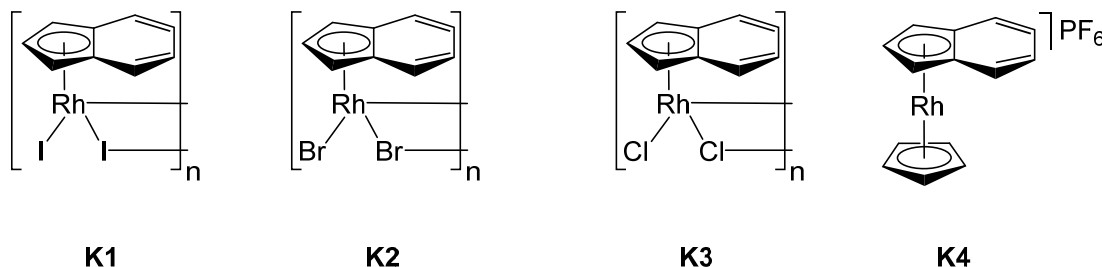


Схема 81 Инденил-родиевые катализаторы

Была предположена высокая активность данных катализаторов в виду возможности протекания $\eta^5 - \eta^3$ изомеризации, сопровождающейся высвобождением координационных центров (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**). Важно отметить, что уход лиганда не требует дополнительной стабилизации или реструктуризации, поэтому энергетический барьер образования потенциальной каталитической частицы должен быть ниже, поскольку отсутствует необходимость перестройки сольватной оболочки.

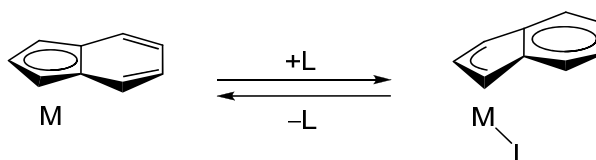


Схема 82 $\eta^5 - \eta^3$ изомеризация

В качестве модельной реакции аминирования мы выбрали реакцию *n*-анизида с *n*-метилбензальдегидом (Схема 83). В данной реакции может происходить образование трех продуктов – целевого амина **1**, и побочных основания Шиффа **2** и третичного амина **3**. Исходные субстраты являются доступными и устойчивыми на воздухе, кроме того, все фигурирующие на схеме соединения легко подвергаются количественному детектированию в реакционной смеси методом газовой хроматографии (ГХ).

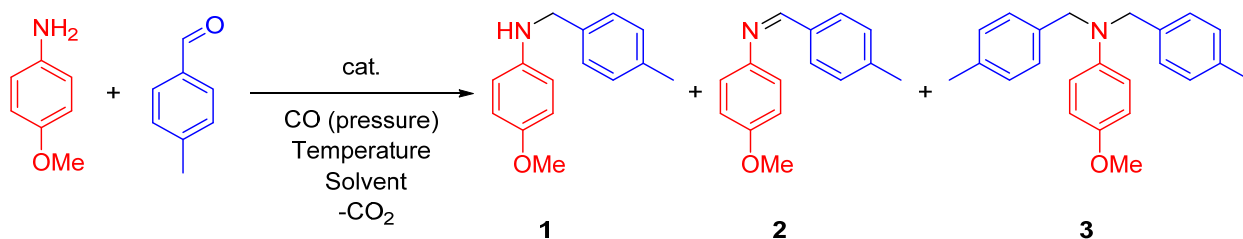
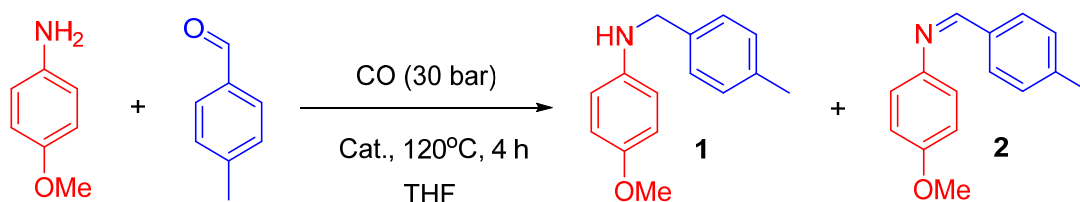


Схема 83 Модельная реакция восстановительного аминирования

Оптимизацию данной реакции мы начали с тестирования новых инденил-родиевых катализаторов **K1** – **K4**, а также уже известного циклопентандиенил родиевого производного $[\text{CpRhI}_2]_n$ **K5**. В качестве начальных условий были предложены такие, в которых хорошую каталитическую активность показал ряд родиевых катализаторов, исследованных ранее в нашей группе. Следует отметить, что тетрагидрофуран (ТГФ) в данных процессах проявлял себя как оптимальный растворитель. К нашему сожалению, новые инденил-родиевые катализаторы проявили чрезвычайно низкую активность в заданных условиях и основным процессом стало образование основания Шиффа **2** (Таблица 4).

Таблица 4 Тестирование новых инденил-родиевых катализаторов в ТГФ

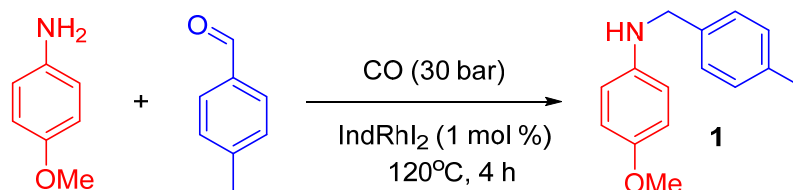


№	Катализатор	Загрузка катализатора, мол. %	Выход 1, %	Выход 2, %
1	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhI}_2]_n$, K1	1%	8	81
2	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhBr}_2]_n$, K2	1%	11	78
3	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCl}_2]_n$, K3	1%	10	68
4	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCp}]\text{PF}_6$, K4	1%	следы	80
5	$[\text{CpRhI}_2]_n$, K5	1%	следы	93

Причем каталитическую активность проявили именно инденил-родиевые комплексы с галогенами, что соответствует первоначальной гипотезе о влиянии η^5 – η^3 изомеризации на протекание целевого процесса. Как видно, природа галогена существенно не отражается на выход ожидаемого продукта **1**.

Мы предположили, что реакционная среда может существенно повлиять на протекание восстановительного аминирования и провели скрининг различных растворителей (Таблица 5). Проведение реакции в ацетонитриле, метаноле, толуоле, а также без растворителя приводит к низким выходам целевого продукта. Изопропанол и этанол проявили более высокую активность, однако практически количественных выходов удалось достичь при постановке реакции «на или в воде». Последний результат является существенным, т.к. традиционно для протекания восстановительного аминирования в условиях сдвига водяного газа применяется смесь органического растворителя и воды.

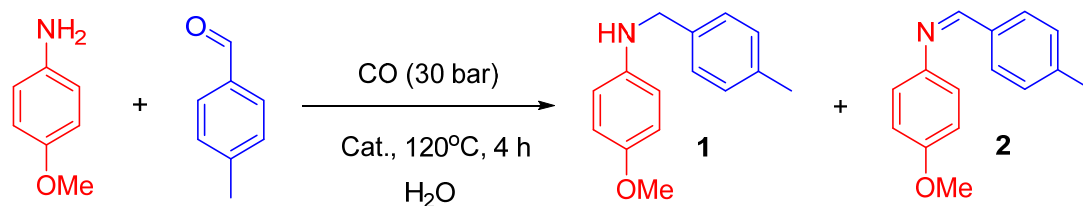
Таблица 5 Тестирование растворителей в реакции восстановительного аминирования



№	Растворитель	Выход 1 , %
1	MeCN	3
2	Без растворителя	5
3	MeOH	7
4	толуол	7
5	ТГФ	8
6	i-PrOH	15
7	EtOH	55
8	H ₂ O	99

Ввиду полученных результатов мы решили еще раз сравнить активность всех комплексов родия в воде (Таблица 6). Влияние галогенов в инденил-родиевых комплексах стало более выраженным. Инденил-родиевый комплекс **K1** проявил наиболее высокую активность. Даже при снижении загрузки по катализатору в два раза выход целевого амина составил 90%. Комплекс **K2** дает несколько худший результат, с комплексом **K3** выход снижается до 58%. Высокую каталитическую активность также продемонстрировал циклопентадиенил-родиевый катализатор [CpRhI₂]_n **K5**. Интересно отметить, что комплекс **K4** содержащий два сильно связанных с металлом лиганда, не катализирует восстановительное аминирование в воде.

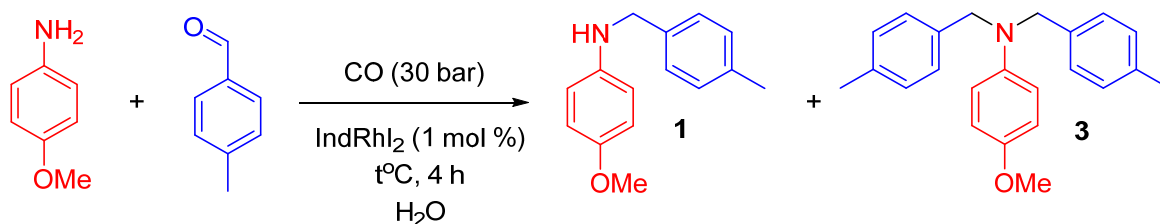
Таблица 6 Тестирование новых инденил-родиевых катализаторов в воде



№	Катализатор	Загрузки катализатора, мол. %	Выход 1, %	Выход 2, %
1	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhI}_2]_n$, K1	1	99	1
2	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhI}_2]_n$, K1	0.5	90	9
3	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhBr}_2]_n$, K2	1	87	9
4	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCl}_2]_n$, K3	1	58	35
5	$[\text{CpRhI}_2]_n$, K5	1	93	5
6	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCp}]\text{PF}_6$, K4	1	следы	92

Когда наилучший катализатор был определен, мы исследовали влияние других факторов на протекание целевого процесса. Реакция протекает гладко с выходами 92 – 99% в диапазоне температур 100 – 160 °С, однако снижение температуры с 120 до 100 °С приводит к более низкой скорости целевой реакции, а при увеличении температуры до 140 и 160 °С ведет к образованию побочного продукта бисалкилирования *n*-анизидина **3** (Таблица 7).

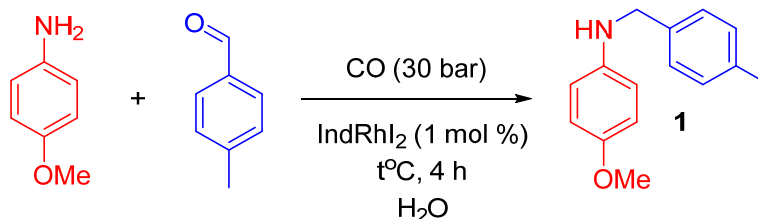
Таблица 7 Влияние температуры на проведение реакции восстановительного аминирования



№	Температура, °С	Выход 1 (3) %
1	100	92
2	120	99
3	140	96 (3)
4	160	95 (5)

Влияние давления было сильно выражено (Таблица 8). При снижении давления до 10 бар, выход падет почти в четыре раза, а при давлении 5 и 3 бар, целевой продукт образуется практически в следовых количествах. Возможно, такая тенденция связана с необходимостью монооксида углерода находиться в сверхкритическом состоянии для успешного проведения реакции.

Таблица 8 Влияние давления на проведение реакции восстановительного аминирования



№	Давление, бар	Выход %
1	30	99
2	10	27
3	5	4
4	3	следы

Далее было показано, что в реакцию восстановительного аминирования, катализируемая инденил-родивым комплексом хорошо вступают как первичные, так и вторичные амины. Кетоны, ожидаемо, оказались менее активными, однако реакция с ацетоном протекает с отличным выходом (Схема 84). Несмотря на то, что алифатические альдегиды зачастую вступают в реакцию альдольной самоконденсации в присутствии аминов, в наших условиях реакция между циклокарбоксальдегидом и п-анизидином образует желаемый продукт **5** с выходом 83%.

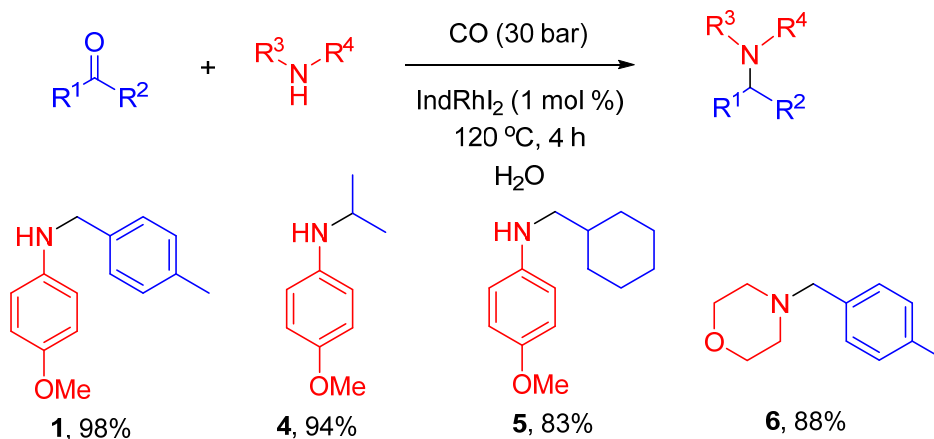


Схема 84 Субстратная специфичность в реакции восстановительного аминирования

После того, как мы провели исследование каталитической активности новых инденил-родиевых катализаторов, мы решили представить свои размышления о возможном механизме протекания реакции. Исходя из полученных экспериментальных данных, мы убеждены, что реакция протекает по различным механизмам в зависимости от условия проведения восстановительного аминирования. Если реакция происходит в органических растворителях, то основной процесс может протекать через образование полуаминала или иминевого катиона (Схема 85). Сначала, инденил-родиевая частица образует интермедиат **A** далее происходит атака карбонильного фрагмента гидроксидной группой. Последующий уход диоксида углерода приводит к формированию гидрида **C** и в результате восстановительно элиминирование приводит к высвобождению каталитической частицы. Если же реакция протекает в воде, мы предполагаем, что каталитический цикл начинается с образования гидроксид-иона и катиона аммония. Межмолекулярная атака гидроксидом пре-каталитической частицы ведет к образованию интермедиата **D** и внутримолекулярная дальнейшая атака карбонильного фрагмента ведет к формированию частицы **E**. Уход диоксида углерода сопровождается образованием гидрида **F**, который реагирует с иминевым катионом (основанием Шиффа) и приводит к образованию желаемого продукта. Мы также убеждены, что ключевой стадией данного процесса является изменение конфигурации комплекса из η^5 в η^3 состояние [133].

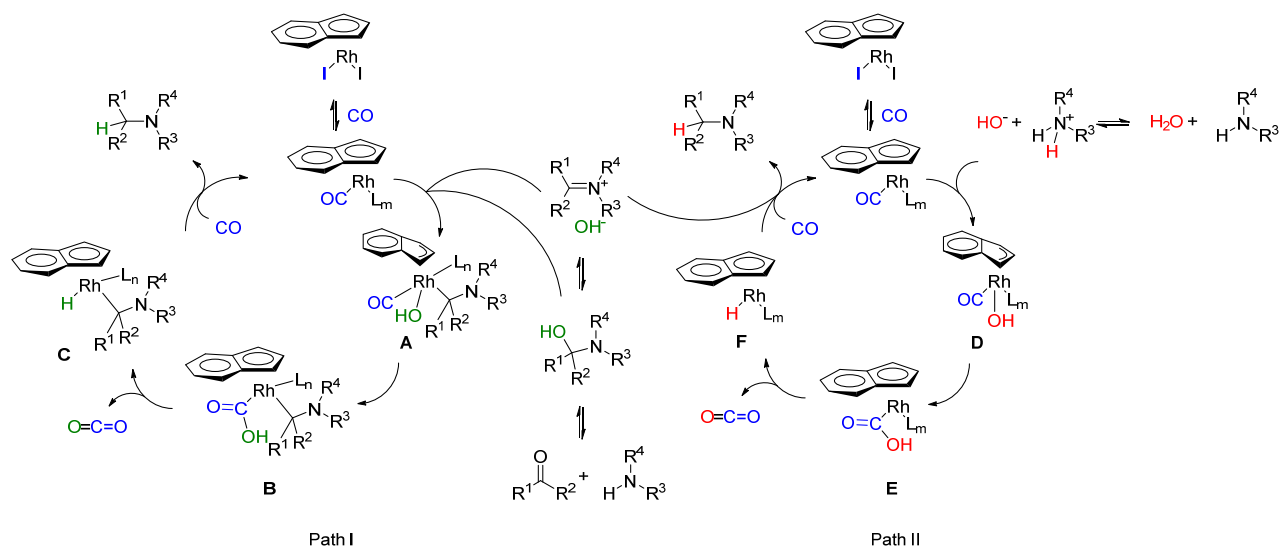
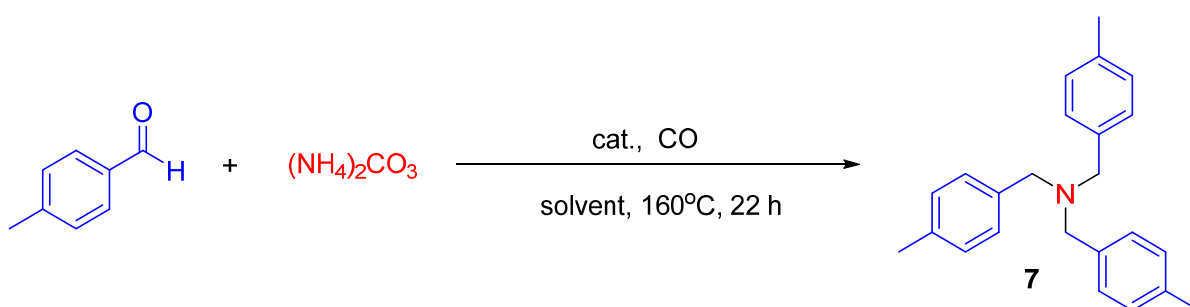


Схема 85 Возможный механизм протекания реакции восстановительного аминирования

6.2. Синтез третичных и вторичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония

На следующем этапе диссертационного исследования мы разработали методику синтеза симметричных вторичных и третичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония в качестве источника азота. Основным достоинством данной методики является применение доступных и удобных в использовании реагентов. Для изучения особенностей данного метода восстановительного аминирования мы выбрали модельную реакцию между *n*-метилбензальдегидом и карбонатом аммония.

Таблица 9 Оптимизация реакции образования симметричных третичных аминов



№	Катализатор (мол.%)	Растворитель	Давление, бар	Выход 7, %
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол.%)	MeOH	50	50
2	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол.%)	MeOH(90%)-H ₂ O(10%)	50	61
3	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол.%)	MeOH(80%)-H ₂ O(20%)	50	69
4	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол.%)	EtOH	50	43
5	RuCl ₃ (1 мол.%)	MeOH	50	14
6	IndRhI ₂ (1 мол.%)	H ₂ O	50	80
7	RhCl ₃ (1 мол.%)	H ₂ O	50	78
8	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол.%)	H ₂ O	50	58
9	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол.%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	79
10	RhCl ₃ (1 мол.%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	87
11	RhCl ₃ (1 мол.%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	40	78
12	RhCl ₃ (1 мол.%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	20	58
13	RhCl ₃ (0.2 мол.%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	80
14	RhCl ₃ (0,1 мол.%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	67

На первой стадии мы изучили влияние катализаторов и растворителей (Таблица 9). Был исследован ряд родиевых и рутениевых комплексов, и в результате IndRhI_2 , ацетат родия (II) и хлорид родия (III) показали наиболее высокую каталитическую активность. Было также обнаружено, что реакция протекает гладко в воде в случае использования IndRhI_2 и хлорида родия (III). Ввиду схожей каталитической активности протестированных катализаторов, мы решили остановиться на хлориде родия, как самом доступном из них.

Также было установлено, что наилучшей средой для протекания реакции является смесь растворителей метанол-вода. Далее мы изучили влияние давления на проведение целевого превращения и обнаружили, что снижение давления реакции с 50 до 40 бар приводит к незначительному снижению выхода реакции (Таблица 9, строка 11), однако дальнейшее снижение давления до 20 бар приводит к значительному снижению выхода, видимо, и в данном случае для успешного протекания реакции монооксид углерода должен находиться в сверхкритическом состоянии. Стоит отметить, что несмотря на снижение загрузки по катализатору до 0.2 мол.% выход реакции остается на высоком уровне и составляет 80% (Таблица 9, строка 13).

Найдя оптимальные условия, мы перешли к изучению субстратной специфичности данной реакции (Схема 86). Высокие выходы были достигнуты для субстратов с различными заместителями, реакция протекала гладко для альдегидов с метокси-, гептоксигруппой, а также с альдегидами, содержащими хлор в ароматическом кольце, с образованием ожидаемых аддуктов **9**, **10**, **14** и **15** соответственно. С 2-нафталальдегидом реакция также протекает гладко, образуя ожидаемый третичный амин **13** с выходом 79%. Кроме того, алифатические альдегиды – циклогексилкарбальдегид, пивалевый альдегид и изомасляный альдегид – реагируют с образованием соответствующих третичных аминов **16**, **17** и **18** с препаративными выходами.

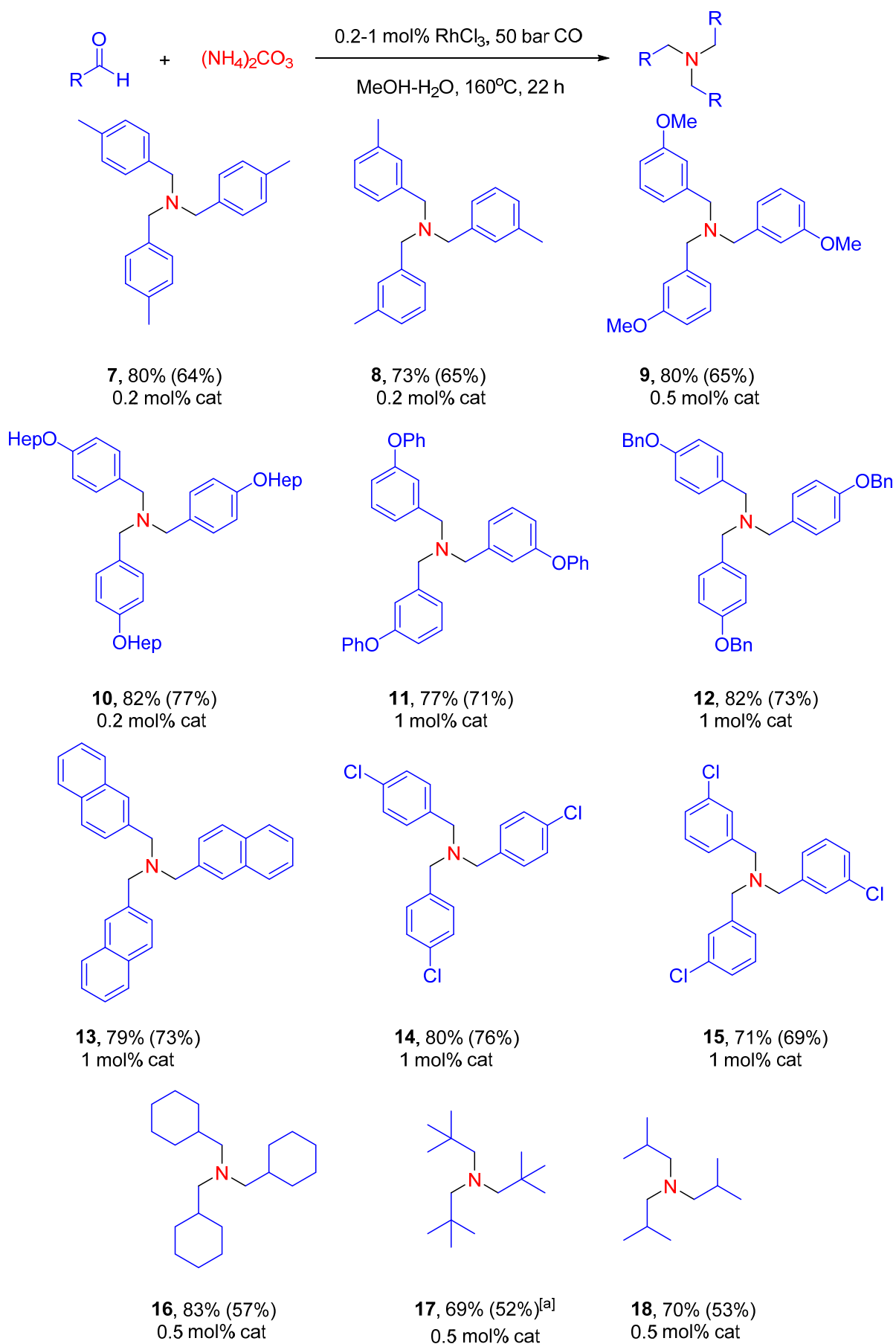


Схема 86 Субстратная специфичность в реакции образования симметричных третичных аминов

Ограничением является реакция с *o*-замещенными альдегидами, поскольку она протекает с низкими выходами. Реакционная способность *o*-замещенных бензальдегидов хорошо коррелирует с объемом соответствующих заместителей, снижение выхода может быть объяснено стерическими препятствиями (Схема 87).

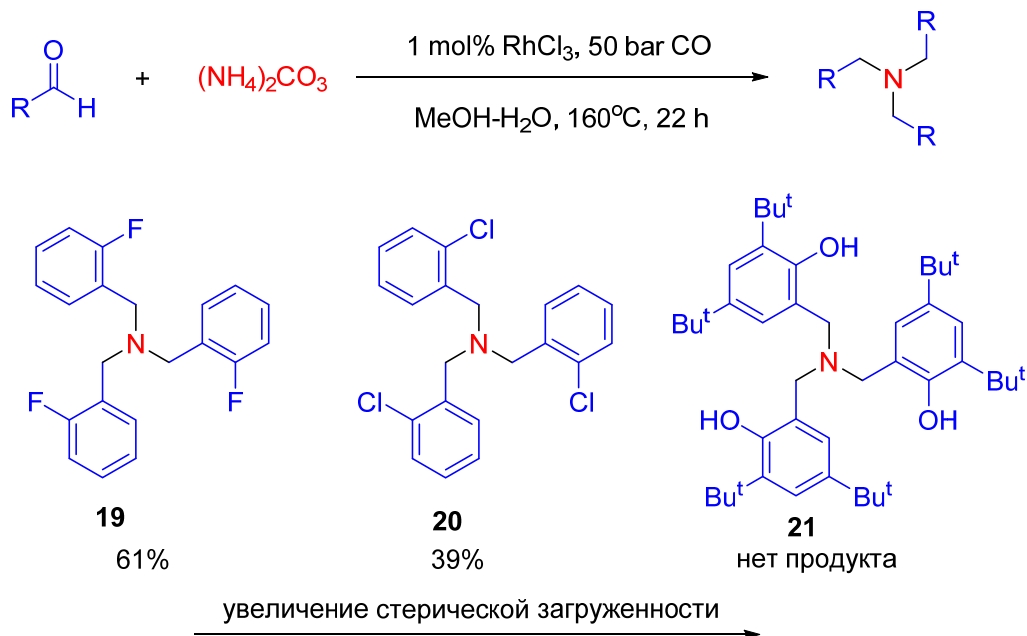
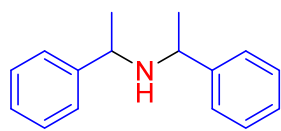
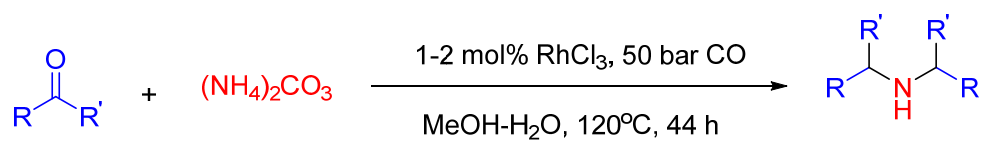
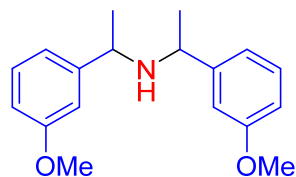


Схема 87 Реакция восстановительного аминирования с *o*-замещенными ароматическими альдегидами

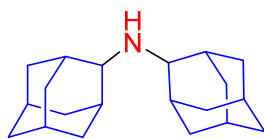
Примечательно, что в реакцию восстановительного аминирования также гладко вступают кетоны с образованием вторичных аминов. Для увеличения выхода вторичного амина потребовалось снизить температуру реакции до 120 °С и увеличить время до 44 ч, в данном случае образование именно вторичных аминов можно объяснить стерической загруженностью образующихся субстратов. Было обнаружено, что алифатические кетоны в целом обладают более высокой реакционной способностью и вступают в реакцию аминирования с препаративными выходами при меньших нагрузках по катализатору (1 мол%), чем ароматические (2 мол%). Даже такой стерически загруженный кетон, как 2-адамантон, может вступать в реакцию с образованием вторичного амина. Отдельно следует отметить, что соединения **22** и **23** были получены с соотношением диастереомеров 12:1 и 9:1 соответственно (Схема 88) [134].



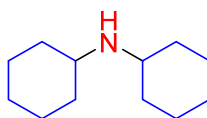
22, 75% (69%)^[a]
 dr=12:1
 2 mol% cat



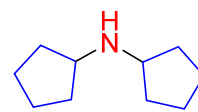
23, 72% (60%)
 dr=9:1
 2 mol% cat



24, 62% (52%)^[b]
 1 mol% cat



25, 79% (52%)
 1 mol% cat



26, 73% (52%)
 1 mol% cat

Схема 88 Субстратная специфичность в реакции образования симметричных вторичных аминов. Условия ^[a] 50 часов, ^[b] 160 °С.

6.3. Синтез эфиров из альдегидов или кетонов и карбоновых кислот

После удачно проведенных исследований, посвященных восстановительному C-N сочетанию, мы задались вопросом, а возможно ли ввести в реакцию восстановительного присоединения под действием монооксида углерода менее активные нуклеофилы, например, карбоновые кислоты. И обнаружили, что при введении карбоновых кислот в реакцию с альдегидами или кетонами в присутствии рутениевого катализатора образуются сложные эфиры (Схема 89).

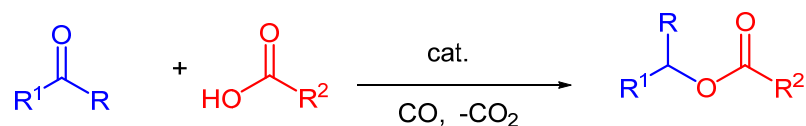
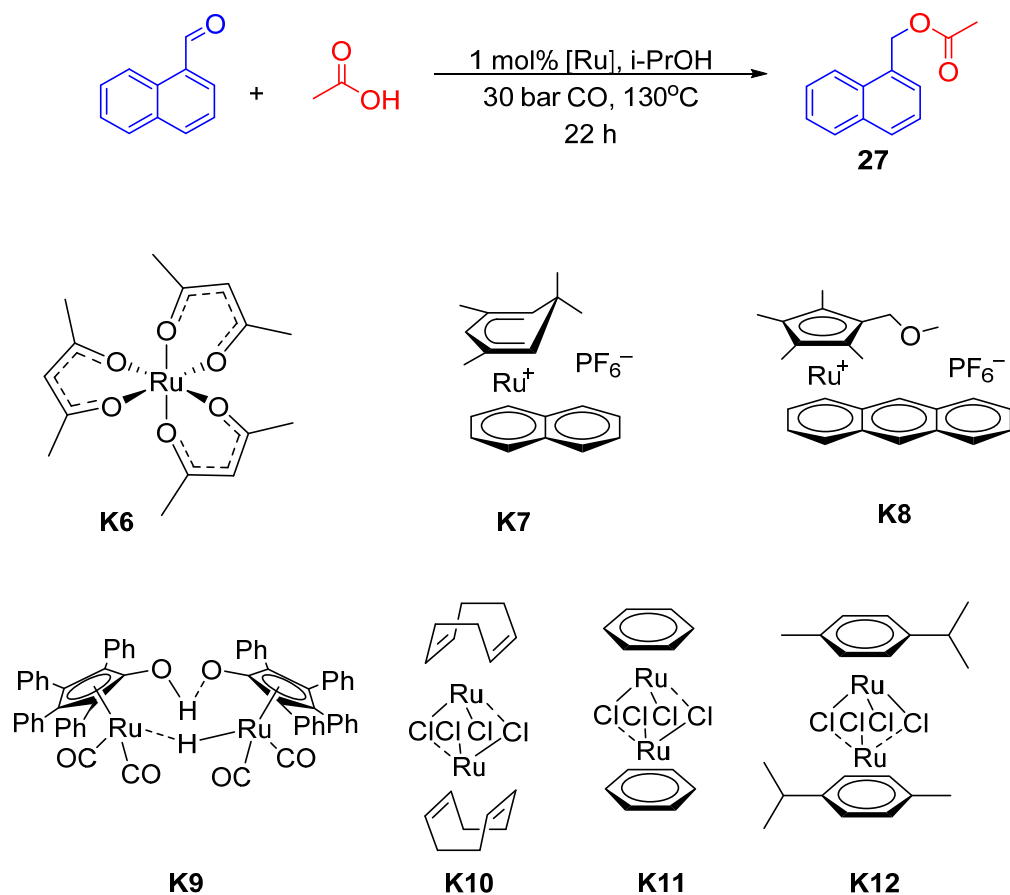


Схема 89 Общая схема реакции восстановительной этерификации

Действительно, сложные эфиры являются незаменимым классом химических соединений, широко используемый в фармацевтической, пищевой, агрохимической и парфюмерной промышленности, при этом ряд современных подходов к синтезу эфиров страдает от образования стехиометрических количеств побочных продуктов, что представляет из себя серьезную проблему при масштабировании реакции на большие загрузки. Кроме того, классический подход к синтезу эфиров из спиртов и карбоновых кислот, не всегда является атом-экономичным в виду того, что ряд спиртов в промышленности получают из соответствующих альдегидов (особенно это касается бензиловых спиртов)[135]. В виду доступности и синтетической значимости альдегидов альтернативный подход к синтезу сложных эфиров из альдегидов и карбоновых кислот может представлять из себя интерес как более удобный и атом-экономичный процесс.

Сначала мы изучили активность различных рутенивых катализаторов в реакции восстановительной этерификации на модельной реакции 1-нафталальдегида с уксусной кислотой в атмосфере монооксида углерода (Таблица 10).

Таблица 10 Тестирование катализаторов в реакции восстановительной этерификации

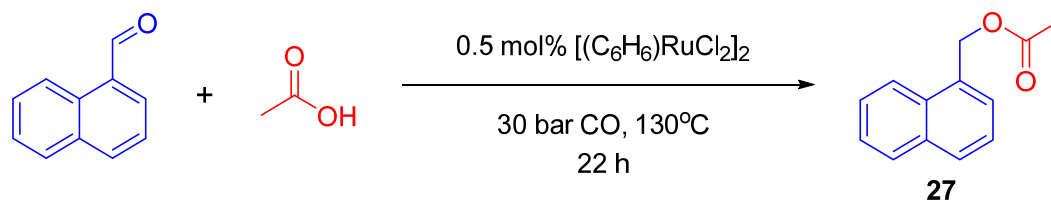


№	Катализатор	Выход 27 , %
1	K12	47
2	K11	44
3	K10	41
4	RuCl ₃	32
5	K9	10
6	K8	7
7	K7	3
8	K6	3

Комплекс рутения (III) с тремя бидентантными лигандами **K6** ведет только к образованию следовых количеств желаемого продукта, тот же результат дал циклогексадиенил-рутениевый комплекс **K7**. При использовании циклопентадиенильного комплекса рутения с лабильным ареновым лигандом **K8** выход продукта **27** составил 7%. Удивительно, но один из лучших катализаторов переноса водорода (катализатор Шво) **K9** показал такую же низкую активность. Обычный хлорид рутения превзошел по активности

все перечисленные комплексы в три раза. Наивысшая активность была достигнута при использовании комплексов рутения (II) с лабильными лигандами, такими как циклооктадиенил **K10**, бензол **K11** и *n*-цимол **K12**.

Таблица 11 Влияние растворителя на проведение реакции восстановительной этерификации



№	Растворитель	Вода (экв.) ^a	Выход 27 , %
1	ТГФ	0.46	50
2	<i>i</i> -BuOH	1.13	43
3	EtOAc	0.52	41
4	<i>n</i> -BuOH	1.49	39
5	толуол	0.46	37
6	<i>t</i> -BuOH	1.76	37
7	<i>i</i> -PrOH	0.49	37
8	1,4-диоксан	0.53	33
9	ДХМ	0.49	32
10	Без растворителя	0.46	30
11	Et ₂ O	0.49	29
12	гексан	0.46	28
13	EtOH	3.05	19
14	MeOH	0.53	3

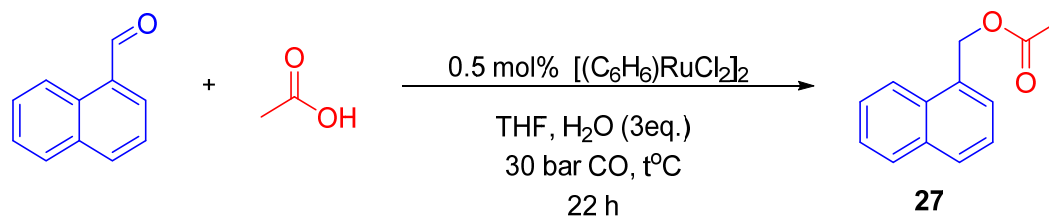
^a В указанных растворителях и уксусной кислоте было определено количество воды, количество указано в эквивалентах по отношению к альдегиду

При исследовании влияния растворителей на протекание реакции (Таблица 11) было обнаружено, что реакция может протекать с существенными выходами даже в спиртах, как растворителях (строка 4 и 7). Тот факт, что кислота предпочитает реагировать с альдегидом, а не с 1000-кратным избытком спирта, говорит о том, что процесс включает в себя более сложный рутениевый катализ, чем последовательное образование водорода по реакции сдвига водяного газа, восстановление альдегида до соответствующего спирта и финальную стадию классической реакции этерификации с кислотой. Предположительно в условиях реакции, карбоновая кислота может проявлять себя именно как О-Н нуклеофил, при этом поскольку в водно-спиртовом растворе кислота находится в частично диссоциированном

состоянии, то альдегид предпочитает взаимодействовать с карбоксилат-ионом как более сильным нуклеофилом, чем со спиртом.

Далее мы исследовали влияние температуры на протекание восстановительной этерификации. Было установлено, что реакция протекает с препаративными выходами в диапазоне 140 – 160 °С, однако оптимально температурой проведения является 150 °С.

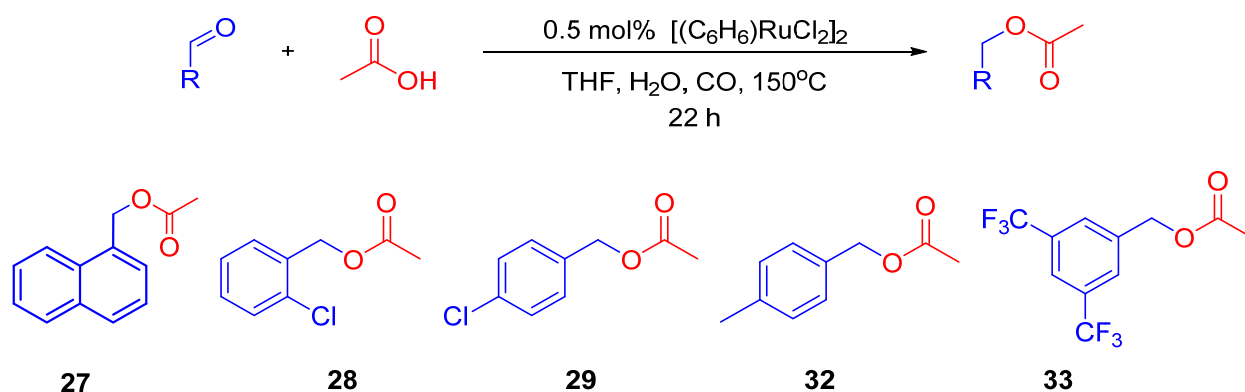
Таблица 12 Влияние температуры на протекания реакции восстановительной этерификации



№	Температура, °С	Выход 27 , %
1	110	30
2	120	30
3	130	48
4	140	67
5	150	72
6	160	64

Далее мы исследовали влияние давления на протекание реакции. Было установлено, что оптимальным давлением оказалось 30 бар, хотя продукты (например, **27**, **32** и **33**) можно получать при проведении реакции под давлением всего 2,6 бар в специализированном сосуде Шленка (Таблица 13).

Таблица 13 Влияние давления на протекание реакции восстановительной этерификации для различных субстратов

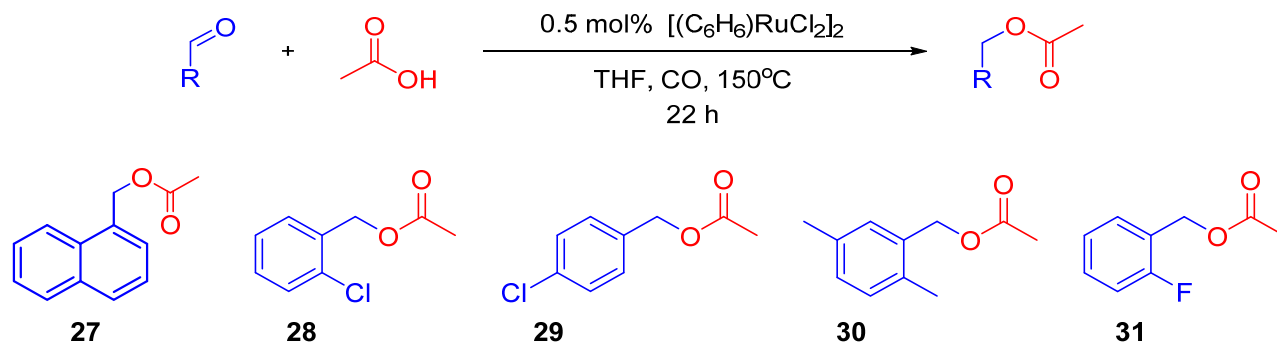


№	Продукт	Давление, бар	Выход, %
1	27	30	72
2	27	10	70
3	27	5	70
4	27	2	58
5	28	30	70
6	28	2.6	62
7	29	30	71
8	29	2.6	51
9	32	30	71
10	32	2.6	67
11	33	30	79
12	33	2.6	67

Отдельным важным аспектом данного исследования стало изучение влияния воды на протекание реакции. Было обнаружено, что в зависимости от субстрата и давления, реакция может быть как индифферентна к наличию влаги в реакционной смеси, так и зависеть от присутствия воды. Например, выход продукта **27** практически не зависит от добавления воды, реакция одинаково хорошо идет как в присутствии 7 эквивалентов воды, так и в присутствии следовых количеств влаги (Таблица 14, строки 8 и 9). Неожиданно, но для субстрата **29** в присутствии 7 эквивалентов воды выход ощутимо ниже, чем без нее (Таблица 14, строки 10 и 12). Противоположная закономерность наблюдается для субстратов **30** и **31**. Такая неоднозначная зависимость выходов от наличия воды в

реакционной смеси, видимо, свидетельствует о зависимости механизма протекания реакции от субстрата.

Таблица 14 Влияние воды на протекание реакции восстановительной этерификации для различных субстратов



№	Продукт	Давление, бар	Вода (экв.)	Выход, %
1	27	2.6	7.13	58
2	27	2.6	0.13	57
3	28	2.6	10.13	76
4	28	2.6	7.13	76
5	28	2.6	5.13	62
6	28	2.6	3.13	43
7	28	2.6	2.13	38
8	28	30	7.13	71
9	28	30	0.13	73
10	29	30	7.13	74
11	29	30	5.13	82
12	29	30	0.13	85
13	30	30	7.13	75
14	30	30	0.13	16
15	31	30	7.13	67
16	31	30	0.13	27

После того, как мы нашли оптимальные условия протекания реакции, была изучена субстратная специфичность (Схема 90). Хорошие выходы наблюдались для альдегидов как с электродонорными заместителями, так и с электроакцепторными, в условиях реакции выживают такие галогены как фтор, хлор и бром. Кроме того, в реакцию хорошо вступают

различные карбоновые кислоты такие как уксусная, пропионовая, изомасляная и леволиновая кислота. Нам успешно удалось ввести леволиновую кислоту не только в кросс-реакцию, но и в реакцию внутримолекулярной циклизации, с образованием γ -валеролактона. В свою очередь γ -валеролактон-значимое химическое соединение, поскольку является кандидатом в «зеленое топливо». Стоит отметить, что кето-группа может как участвовать в превращении, так и оставаться не затронутой в зависимости от температуры проведения реакции.

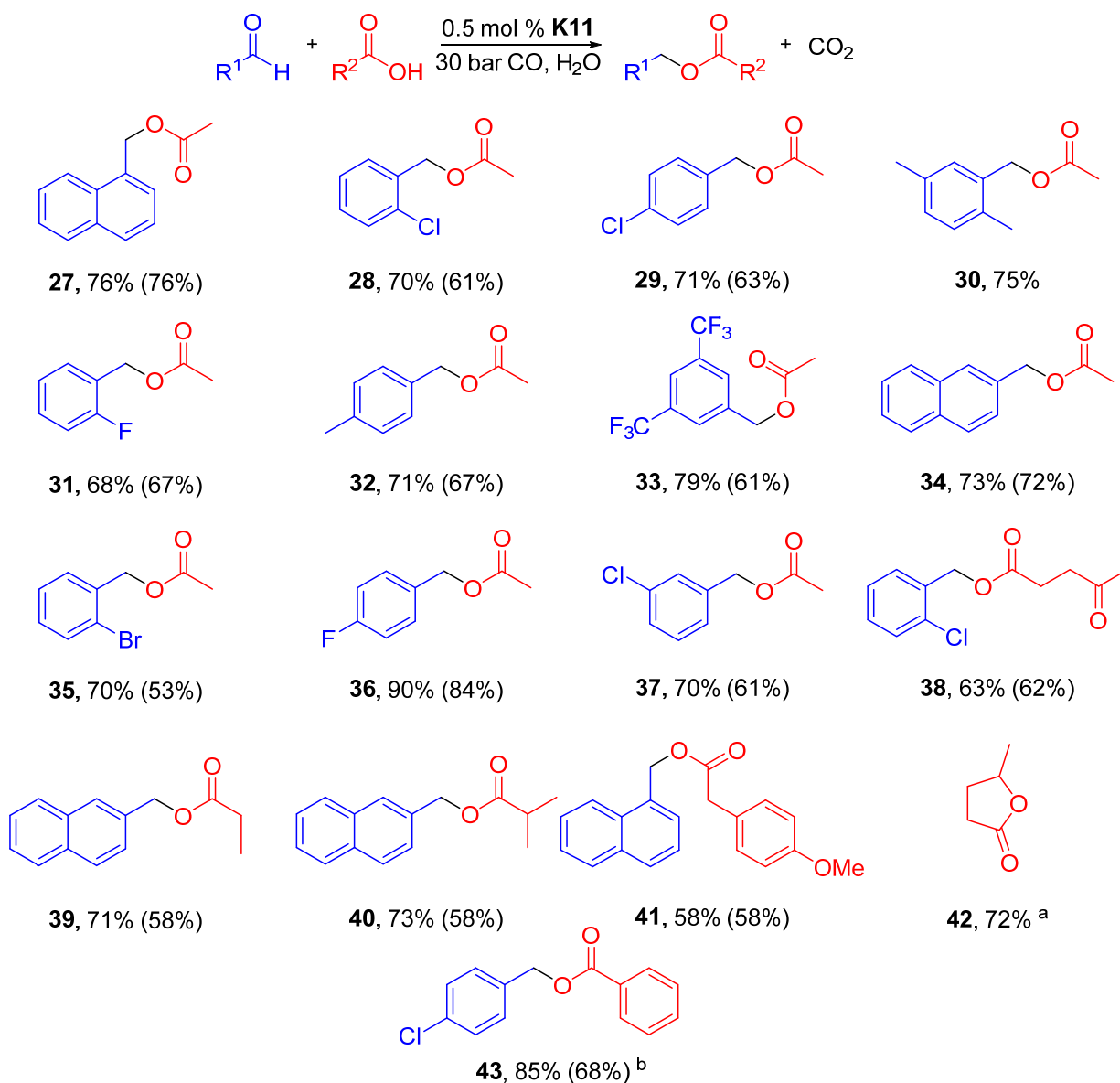


Схема 90 Субстратная специфичность в реакции восстановительной этерификации. Условия 150 °С, 22 ч., ^a180 °С, ^b1 мол%.

Кроме того, для установления механизма реакции, мы провели дополнительные эксперименты с изотопной меткой. Для этого мы сначала провели синтез ¹⁸O-п-хлорбензальдегида, затем запустили его в реакцию с уксусной кислотой. В образовавшемся продукте мы не обнаружили никакого изотопа ¹⁸O (Схема 91), на основе этого факта, а

также того, что реакция может протекать в присутствии 1000 избытка бутанола и изопропанола мы предложили следующий механизм реакции (Схема 92). Каталитическая частица внедряется о связи С-ОН полуацетала с образованием гидроксо-комплекса A^1 . Внутримолекулярное гидроксирование Ru-связанного монооксида углерода приводит к образованию интермедиата B^1 . Декарбоксилирование последнего комплекса дает Ru-гидридную частицу C^1 , восстановительное элиминирование которой приводит к образованию сложного эфира и регенерации катализатора [136].

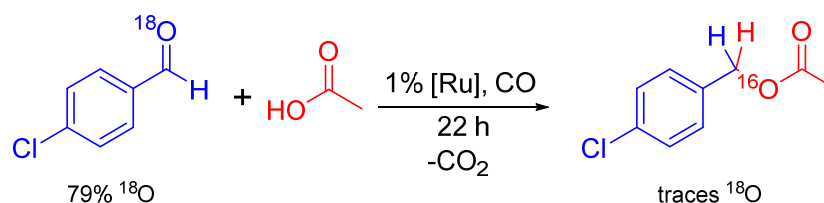


Схема 91 Реакция с O^{18} -п-хлорбензальдегидом

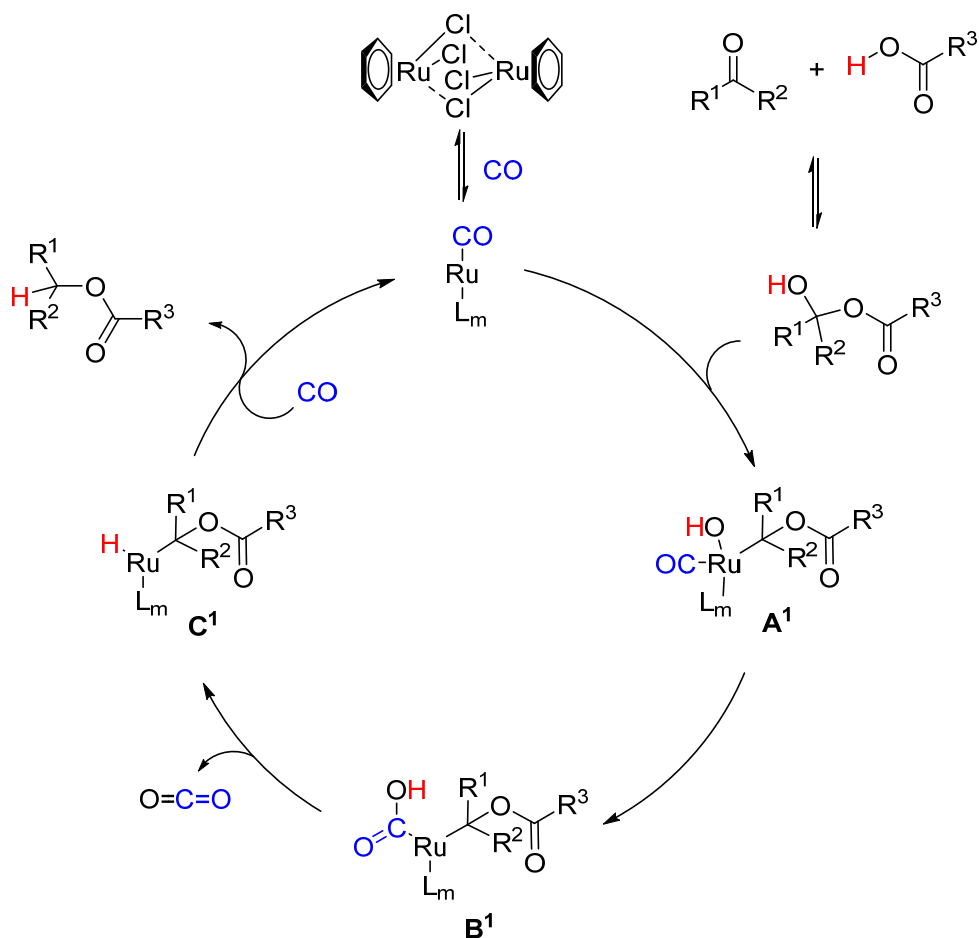


Схема 92 Механизм реакции восстановительной этерификации

6.4. Альдегиды как алкилирующие агенты кетонов

На финальной стадии данного диссертационного исследования мы решили расширить круг применяемых СН-нуклеофилов в рассматриваемом нами процессе восстановительного присоединения. Принципиальная возможность восстановительного С-С сочетания была ранее продемонстрирована на примере С-Н кислот, мы же предлагаем в качестве нуклеофилов исследовать такие менее активные субстраты, как кетоны. Данная задача представляет собой особый интерес, если рассматривать ее с позиции α -алкилирования карбонильных соединений. Хотя α -алкилирование карбонильных соединений – это хорошо известный и изученный процесс, классические подходы к алкилированию, требующие использования алкилгалогенидов, иногда малоэффективны, требуют стехиометрического количества основания, сопровождаются образованием галоген-содержащих отходов и осложнены побочной реакцией полиалкилирования (Схема 93 (а)).

Более того, многие галогенпроизводные являются токсичными, мутагенными и канцерогенными веществами. Поэтому проблема разработки более эффективных и простых методов остаётся важной. Например, разработан редокс-нейтральный процесс, сопровождающийся переносом протона из алкилирующего агента (спирта) в целевой субстрат (hydrogen-borrowing), а также двухстадийный подход к синтезу, включающий альдольную конденсацию на первой стадии и восстановление соответствующего енона на второй. Однако в большинстве своем в перечисленных методах требуется большая загрузка по дорогостоящему катализатору и/или присутствие сильного основания, что приводит к неселективному восстановлению даже в мягких условиях.

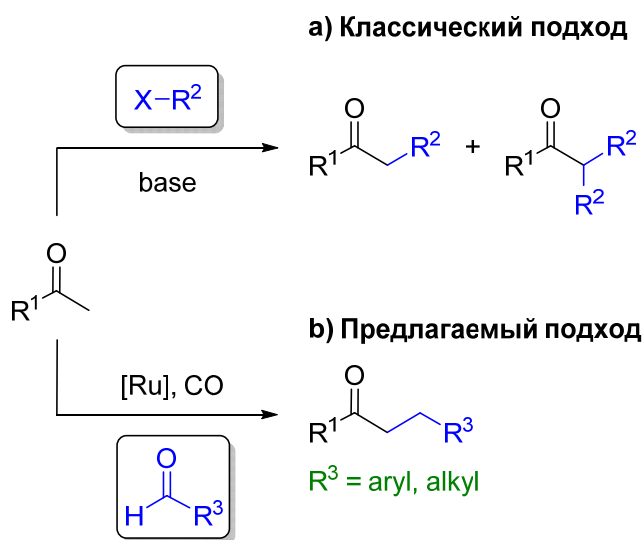
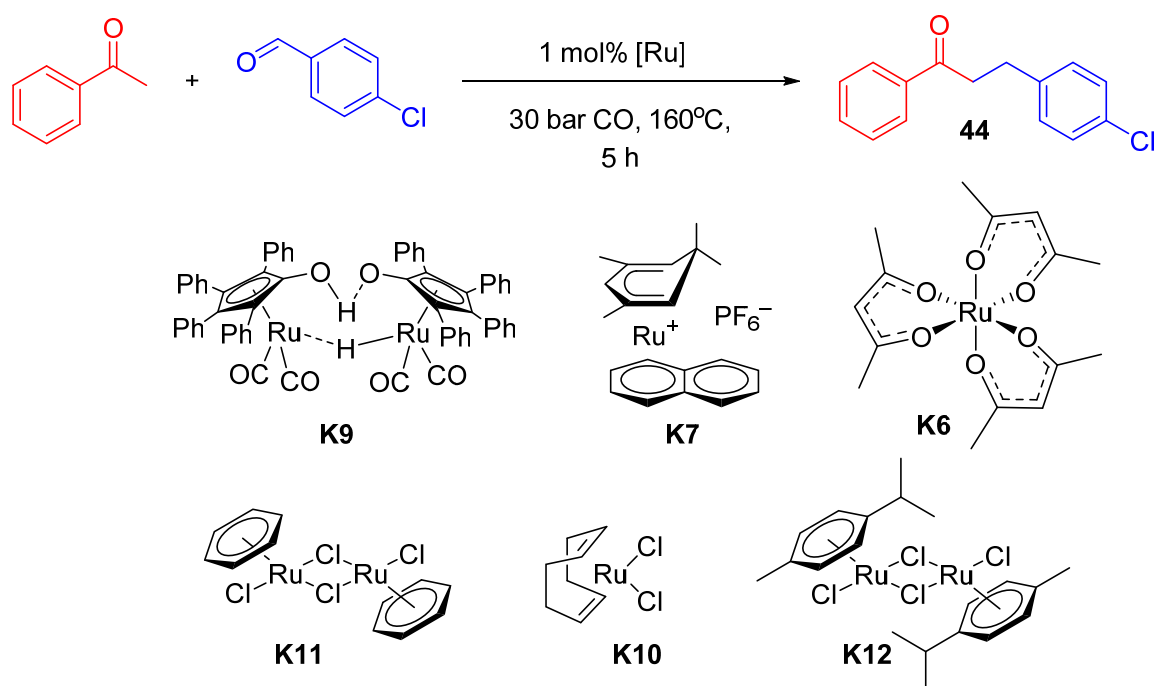


Схема 93 Сравнение классического метода алкилирования с предлагаемым нами

Поэтому в нашей работе мы предлагаем отказаться от применений сильных оснований, использовать альдегиды как менее токсичные и доступные алкилирующие агенты, а также монооксид углерода в роли селективного восстановителя (Схема 93 (b)).

На первой стадии мы изучили влияние различных катализаторов, растворителей и других условий на протекание модельной реакции между ацетофеноном и *p*-хлорбензальдегидом. Было протестировано шесть рутениевых комплексов при температуре 160 °С и давлении 30 атмосфер СО (Таблица 15)

Таблица 15 Изучение влияния катализаторов в реакции восстановительного алкилирования



№	Катализатор	Выход 44, %	Средний выход 44, %
1	K9	4 – 7	6
2	RuCl ₃	3 – 10	7
3	K7	10 – 13	12
4	K6	22 – 29	26
5	K11	34 – 39	37
6	K10	38 – 43	41
7	K12	55 – 57	56

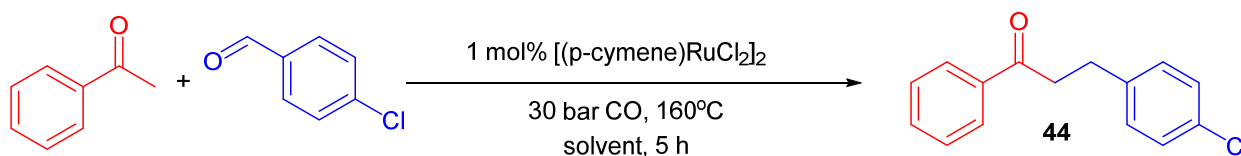
Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз, использовался трехкратный избыток ацетофенона

. Как видно из таблицы наименьшую каталитическую активность продемонстрировал катализатор переноса-водорода (катализатор Шво) **K9**. Практически такой же низкий выход ожидаемого продукта дал хлорид рутения и комплекс рутения (II) **K7**. Наилучшие

результаты показали комплексы рутения (II) **K10** – **K12**, выход продукта **44** в данном случае варьировался в диапазоне от 37 до 56%.

Одной из важных характеристик каталитической системы является ее устойчивость к кислороду и влаги воздуха, а также однородность полученного материала. Незначительные примеси в катализаторе могут существенно снизить его активность или повлиять на воспроизводимость результатов. Поэтому для установления воспроизводимости опытов здесь и далее каждый эксперимент при повышенном давлении был выполнен в двух повторностях. Кроме того, мы выбрали комплекс с цимолом, так как он проявляет не только высокую активность, но и потому, что он растворим в органических растворителях и может быть легко очищен перекристаллизацией. Как видно из приведенных выше данных разброс выходов продукта **44** для комплексов **K10** и **K11** составил порядка 5%, что несколько превышает погрешность измерения методом ГХ (среднее статистическое отклонение для данных калибровочных прямых не превышало 2%). На данном этапе исследования разница в полученных выходах для конкретного катализатора, возможно, не столь существенна, однако при снижении загрузок по катализатору до миллионных долей (ppm) разница в выходах может значительно возрасти. Для сравнения, разброс выходов продукта **44** для комплекса с цимолом **K12** не превысил погрешности измерения и составил всего 2%.

Таблица 16 Влияние растворителя на протекание реакции восстановительного алкилирования



№	Растворитель	Выход 44 , %	Средний выход 44 , %
1	H ₂ O	следы	следы
2	MeCN	5 – 11	8
3	ДХМ	7 – 8	8
4	MeOH	49 – 52	51
5	без растворителя	55 – 57	56
6	ТГФ	54 – 63	59
7	Et ₂ O	23 – 69	46

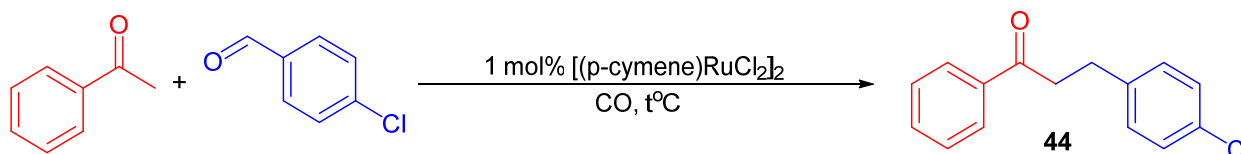
Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз, использовался трехкратный избыток ацетофенона

При исследовании влияния растворителя было показано, что реакция с приемлемым выходом может протекать в метаноле, ТГФ и эфире, однако при проведении реакции в некоторых растворителях мы наблюдали существенный разброс в выходах. Так разница в

выходах для ТГФ составило 9%, а для эфира целых 46%. Мы полагаем, что такая разница определяется в первую очередь летучестью использованных растворителей и неравномерным испарением их при продувке автоклава, а также незначительными примесями в самом растворителе. К нашему облегчению реакция протекает ничуть не хуже и без растворителя с выход целевого продукта **44** 56%.

Далее мы исследовали влияние температуры и давления. Было показано, что при проведении реакции в течение пяти часов, оптимальной является высокая температура – 180 °С, однако реакцию можно проводить и в достаточно мягких условиях 130 °С и 5 бар, если увеличить время протекания реакции до 44 часов (Таблица 17). Принципиальная возможность проведения алкилирования под действием метало-комплексного катализа в мягких условиях является большим преимуществом, поскольку может позволить осуществить селективное алкилирование сложных природных соединений, склонных к деградации в присутствии сильных кислот, оснований или при высоких температурах.

Таблица 17 Влияние температуры на протекание восстановительного алкилирования

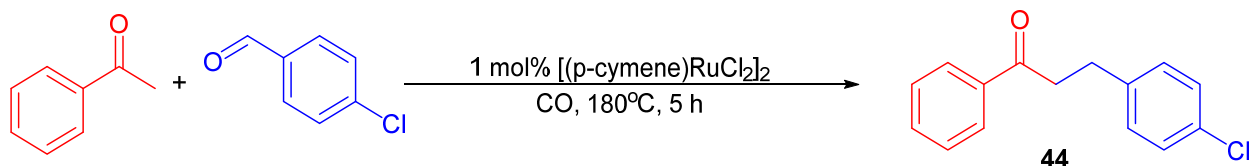


№	Температура, °С	Выход 44 , %	Средний выход 44 , %
1 ^a	100	следы	следы
2 ^a	120	следы	следы
3 ^a	140	28 – 31	30
4 ^a	160	55 – 57	56
5 ^a	180	78 – 82	80
6 ^b	130	74 – 82	78

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз, использовался трехкратный избыток ацетофенона, ^a 30 бар СО, 5 часов, ^b 5 бар СО, 44 часа

Если есть необходимость провести синтез целевого субстрата устойчивого к высоким температурам, то оптимальным является температура 180 °С и давлении 50 бар, при этом реакция протекает всего за пять часов. При проведении реакции в течение пяти часов мы наблюдали существенную зависимость выхода продукта **44** от давления (Таблица 18), что было не так ярко выражено в предыдущих примерах.

Таблица 18 Влияние давления на протекание реакции восстановительного алкилирования

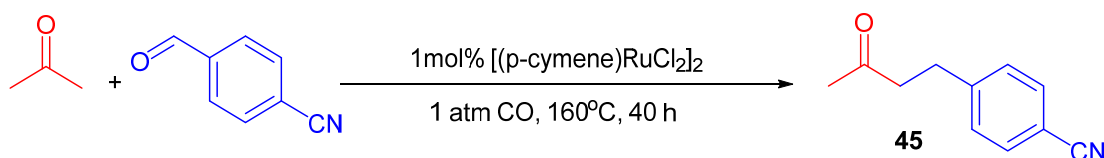


№	Давление, бар	Выход 44, %	Средний выход 44, %
1	5	51 – 52	55
2	10	57 – 56	57
3	30	78 – 82	80
4	50	98 – 99	99

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз, использовался трехкратный избыток ацетофенона

Стоит подчеркнуть некоторую гибкость оптимальных условий реакции. Как уже было замечено, из перечисленных факторов (температура, давление и время) совсем не обязательно достигать высоких показателей по всем параметрам для проведения процесса с препаративным выходом, как правило, увеличение одного или нескольких из параметров дает возможность снизить показатели по другим. Например, реакция протекает гладко при умеренной температуре 130 °С и давлении и 5 бар, но при увеличенном времени реакции (Таблица 17, строка 6). Или реакция также гладко протекает за короткое время пять часов, но высокой температуре 180 °С и давлении 50 бар (Таблица 18, строка 4). Исходя из полученных экспериментальных данных, мы предположили, что реакцию можно будет провести при заполнении реакционного сосуда всего одной атмосферой монооксида углерода, но при достаточно высокой температуре и более длительном времени проведения реакции.

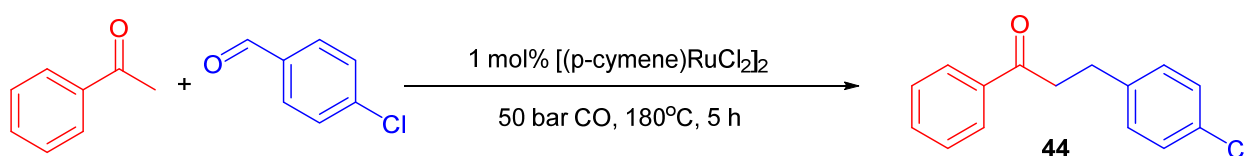
Исходя из данного предположения, мы поставили ряд экспериментов пользуясь классической техникой Шленка в стеклянных сосудах высокого давления. Применение подобной техники позволяет отказаться от использования менее распространённых в лабораторной практике автоклавов в пользу более привычных сосудов Шленка (Таблица 19). Действительно, при проведении реакции при температуре 160 °С в течении 40 часов удалось достичь высоких выходов при давлении всего 1 атмосфера (Таблица 19, строка 2). При этом было обнаружено, что выход реакции сильно зависит не только от избытка одного из реагентов (Таблица 19, строка 1 и строка 2), но и от свободного объема реакционного сосуда. Так при снижении загрузки реакции в два раза в сосуде Шленка того же объема (25 мл), выход реакции значительно падает (Таблица 19, строка 2 и строка 3), что вероятно, вызвано снижением парциального давления паров ацетона в реакционном сосуде.

Таблица 19 Реакция восстановительного алкилирования в сосуде Шленка

№	Ацетон (экв.)	Выход 45 , %
1 ^a	40	23
2 ^a	80	82
3 ^b	80	7

^a загрузка на 0,4 ммоль продукта ^b загрузка на 0.2 ммоль продукта

Кроме того, исследование влияния соотношения реагирующих компонентов на протекание реакции показало, что целевой процесс проходит практически с количественным выходом при использовании трёхкратного избытка кетона (Таблица 20). В случае использования таких доступных кетонов как ацетофенон и ацетон необходимость использования избытка одного из реагентов не является критичным. Однако в случае проведения реакции с более сложными и дорогостоящими субстратами оптимальным было стехиометрическое соотношение реагентов 1 к 1. Как видно из экспериментальных данных, при таком соотношении реагентов выход несколько падает, но все равно является препаративным и составляет 65%.

Таблица 20 Влияние соотношения реагентов на протекание реакции восстановительного алкилирования

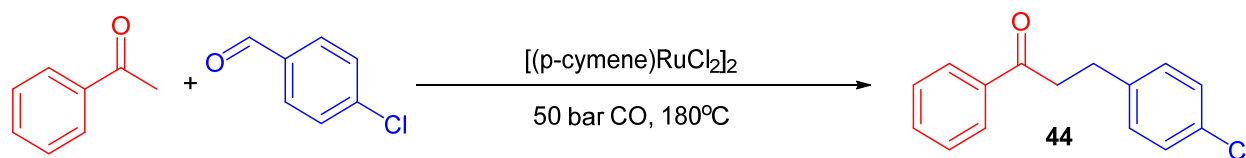
№	Ацетофенон (экв.)	Выход 44 , %	Средний выход 44 , %
1	1	62 – 68	65
2	2	79 – 85	82
3	3	98 – 99	99
4	5	97 – 99	98

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз.

И наконец, завершив оптимизацию и достигнув практически количественного выхода целевого продукта **44** мы исследовали влияние загрузки катализатора на протекание целевого процесса. Примечательно, что реакцию можно проводить при низкой загрузке по

катализатору всего 250 ppm с выходом 90%, при этом разброс в выходах не превысил погрешность измерения (Таблица 21).

Таблица 21 Влияние загрузки по катализатору на реакцию восстановительного алкилирования



№	Загрузка кат.	Выход 44, %	Средний выход 44, %
1 ^a	1 мол.%	98 – 99	99
2 ^a	0.5 мол.%	86 – 88	87
3 ^b	250 ppm	88 – 92	90

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз, использовался трехкратный избыток ацетофенона. Условия: ^a 5 часов, ^b 72 часа

Далее мы изучили субстратную специфичность (Схема 94). Следует еще раз отметить, что реакцию можно проводить в различных условиях. Так продукты **44**, **46**, **53** удалось получить практически с количественным выходом при загрузке по катализатору 1 мол%, температуре 160 °С и давлении 5 бар. Кроме того, количественного выхода удалось добиться при проведении реакции между 4-фенил-2-бутанононом и *n*-метил бензальдегидом. Данная реакция, во-первых, протекает селективно по первичному атому углерода с образованием продукта **55**, а во-вторых, для успешного протекания достаточно всего 500 ppm катализатора. Во многих случаях, если повысить температуру до 180 – 200 °С и увеличить время проведения реакции, то удастся добиться препаративных выходов при загрузке по катализатору всего 250 ppm, так, например, для продуктов **44**, **46**, **49**, **51**, **53** в данных условиях выходы варьировались от 56% до 98%. При температуре 160 °С, давлении 5 бар и загрузке по катализатору 1 мол% в реакцию одинаково хорошо вступают практически все исследованные альдегиды с выходами от 75% и до практически количественных. Среди них альдегиды с сильно-донорными заместителями, такими как метокси-группа, а также с сильными электроноакцепторными группами, такими как CF₃. Кроме того, в данную реакцию успешно удалось ввести, различные кетоны, среди них ацетофенон, ацетон, бензил ацетон, а также тетралон. Кроме того, благодаря вариативности оптимальных условий нам удалось селективно провести алкилирование такого сложного субстрата, как природный прегненалон ацетат с образованием соответствующего продукта **56** 63%.

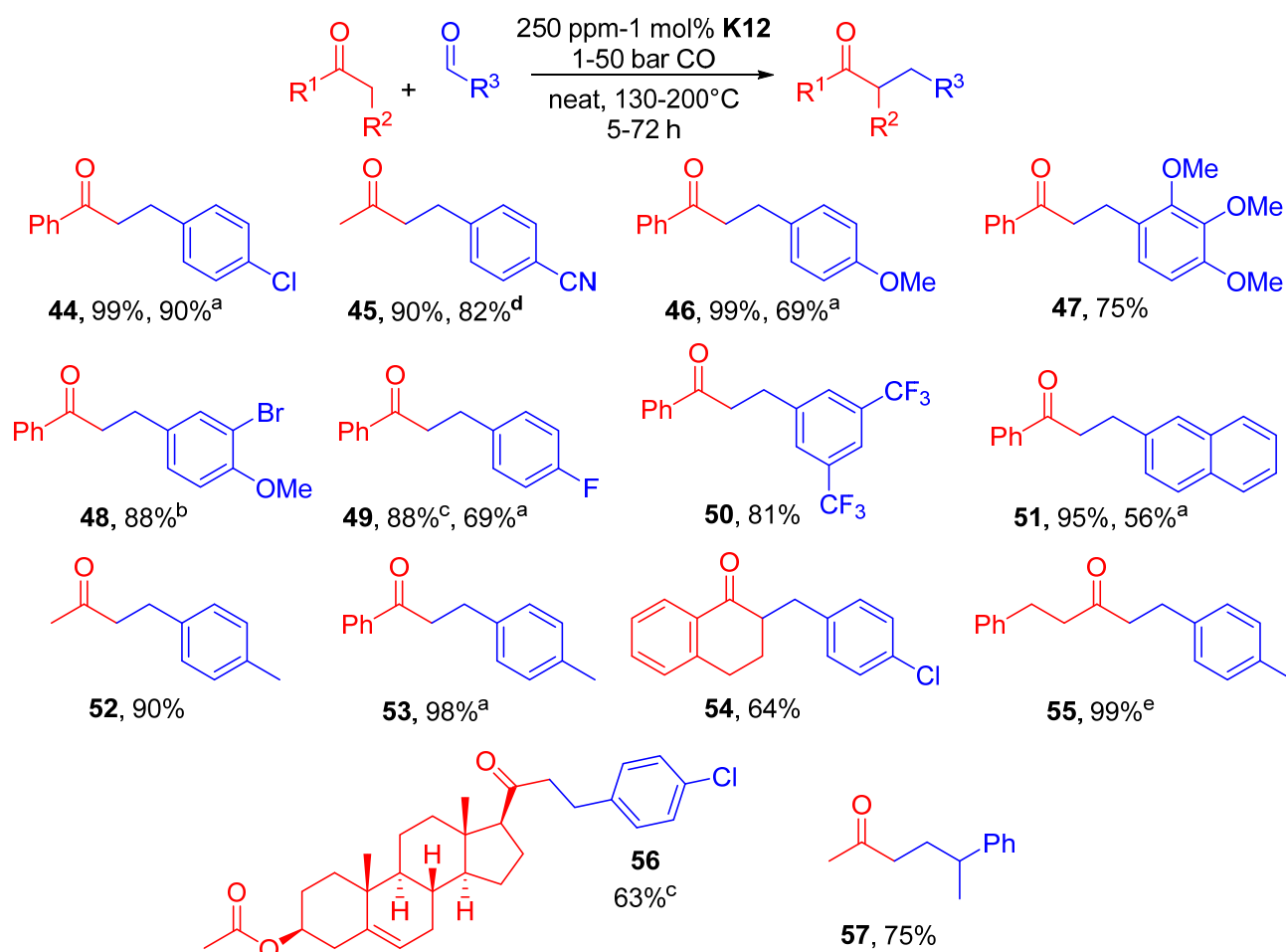


Схема 94 Субстратная специфичность для реакции восстановительного алкилирования. Условия: 1 мол% катализатора, ^a 250 ppm катализатора, ^b 2 мол% DIPEA, ^c MS 3A, ^d в сосуде Шленка высокого давления, 1 бар CO, ^e 500 ppm катализатора

Несмотря на то, что мы преимущественно были сфокусированы на работе с бензальдегидами, реакция не ограничивается только ими. В частности, было показано, что 2-фенилпропионовый альдегид реагирует с ацетоном с выходом продукта **57** 75%.

Помимо альдегидов в качестве алкилирующих агентов могут выступать кетоны и эпоксиды. Так, например, нам удалось ввести в реакцию адамантанон с ацетофеноном с выходом 78%, а также провести реакцию между окисью стирола и ацетоном с выходом 79%.

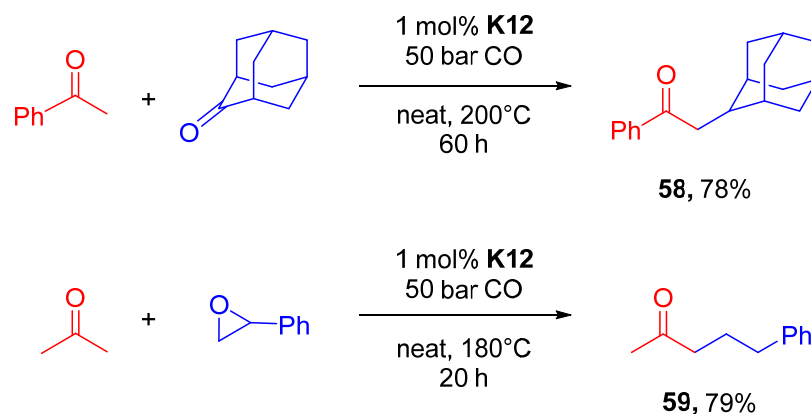


Схема 95 Кетоны и эпоксиды как алкилирующие агенты

Данный подход также был применен для синтеза нестероидного противовоспалительного препарата – набуметона. Данный препарат был получен из коммерчески доступного 6-метокси-2-нафталальдегида с высоким выходом 84%, используя только 500 ppm катализатора.

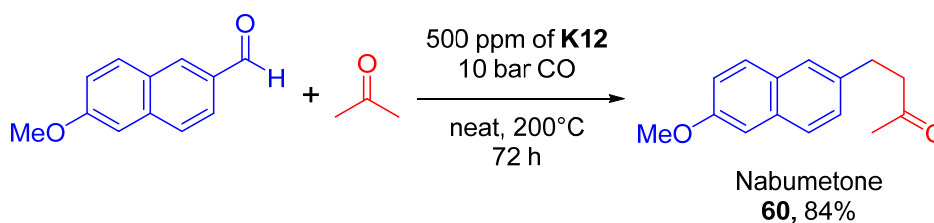


Схема 96 Синтез набуметона

На финальной стадии нашего исследования мы провели эксперименты для установления механизма реакции. Мы предположили, что сначала в результате альдольной реакции образуется β -гидрокси-кетон **61**, который далее подвергается дегидратации, но в нашем случае восстанавливается до ожидаемого продукта под действием катализатора и монооксида углерода. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть данную теорию мы синтезировали предполагаемые интермедиаты и ввели их в условия нашей реакции. Продукт альдольной конденсации **62** действительно дает какое-то количество ожидаемого продукта **63**, так же как и ацетофенон, видимо, как результат ретроальдольной реакции. Напротив, продукт кротоновой конденсации **65** остаётся практически неизменным в условиях реакции. Проведение реакции кетона и альдегида в присутствии H_2 вместо CO в основном дает бензиловый спирт в результате восстановления альдегида. При температуре 160°C образуется небольшое количество продукта алкилирования **44**, но реакция восстановления альдегида все равно преобладает, плюс к этому, реакция гораздо менее селективная, чем в присутствии CO . Кроме того, мы провели реакции с дейтерированным ацетоном (ацетон- d_6). Общее количество атомов дейтерия осталось неизменным,

единственный атом дейтерия встроился по карбонильной группе альдегида. Этот эксперимент подтверждает, что реагенты достаточно сухими и обмен с протонами из влаги не происходит в значительной мере.

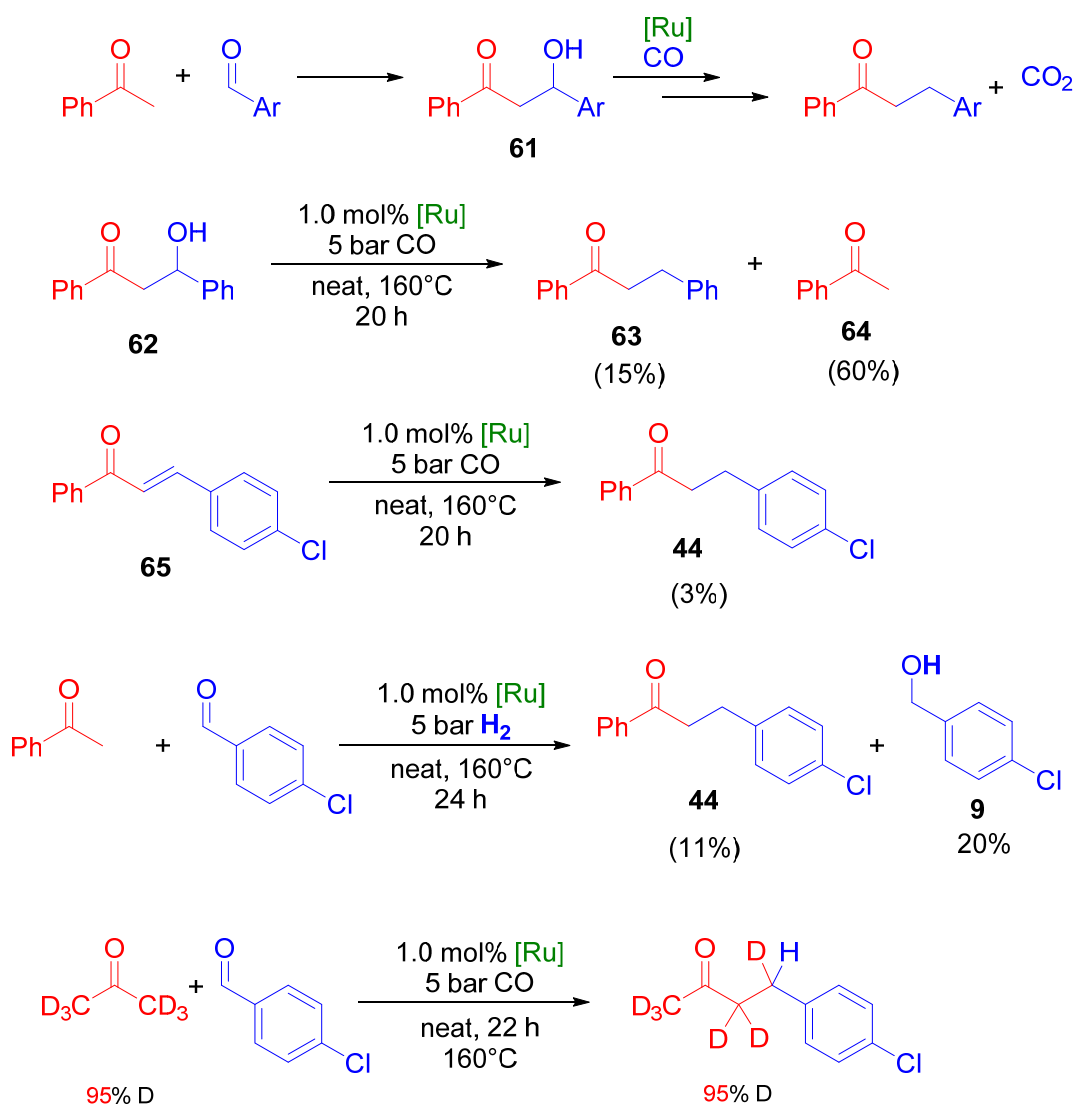
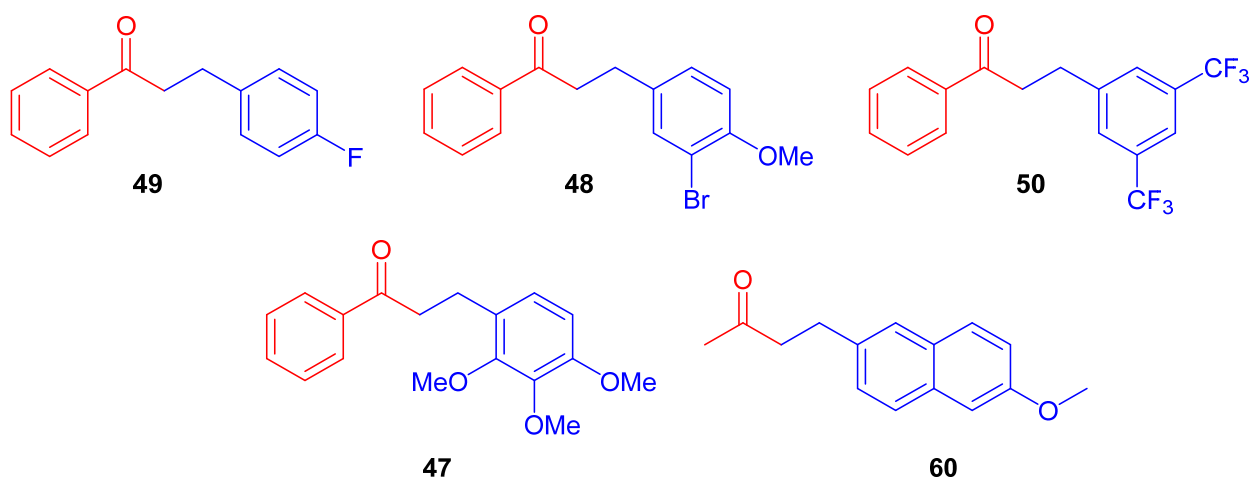


Схема 97 Исследование механизма реакции восстановительного алкилирования

Отдельные эксперименты были проведены для того, чтобы подтвердить или опровергнуть возможность протекания данной реакции через сдвиг водяного газа. Действительно, вода подразумевается, как побочный продукт в нашей реакционной смеси (выделяющейся в результате альдольной конденсации) и возможно, что какое-то количество водорода образуется в результате реакции сдвига водяного газа. Для выяснения данной возможности мы приняли решение удалить остатки влаги из реакционной смеси путем добавления молекулярных сит (Таблица 22). Для некоторых субстратов выходы ожидаемых продуктов **47**, **50**, **60**, действительно, упали на 13 – 34%, однако для других субстратов выходы продуктов **48**, **49**, напротив возросли на 10 – 15%. И хотя мы не можем

полностью исключить протекание реакции по механизму реакции сдвига водяного газа, нам кажется, что такой процесс маловероятен в данном случае.

Таблица 22 Влияние молекулярных сит на реакцию восстановительного алкилирования



№	Субстрат	Молекулярные сита	Выход, %
1	49	-	73
2	49	+	88
3	48	-	71
4	48	+	81
5	50	-	81
6	50	+	68
7	47	-	75
8	47	+	41
9	60	-	83
10	60	+	56

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз, использовался трехкратный избыток ацетофенона

И так, исходя из экспериментальных данных, мы предположили механизм реакции и подкрепили его DFT расчетами в базе PBE/TZVP, проведенными Д. С. Перекалиным. Согласно нашим предположениям, сначала кетон дает продукт альдольной конденсации с альдегидом (модельное соединение **M1**), в то время как рутениевый комплекс реагирует с CO с образованием хорошо известной частицы $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2$. Далее данная частица координируется с альдолом **M1** с образованием хелатного комплекса **M2**. Енолизация **M2** в **M3** дает возможность разорвать связь C-OH с образованием гидроксид-комплекса **M4**. Свободная энергия Гиббса переходного состояния **TS1** составляет 29.2 ккал/моль. Эта стадия аналогична стадии элиминирования воды в классической кротоновой конденсации.

Далее OH группа в M4 атакует CO с образованием карбоксильного комплекса M5. Свободная энергия переходного состояния TS2 около 30.8 ккал/мол. Перенос протона от COOH к координированному кетону с последующей декорбокситированием дает металлоцикл M7. Трансформация M4 в M7 напоминает классический рутениевый катализ реакции сдвига водяного газа, которую недавно подробно изучали как теоретическими, так и экспериментальными методами. Наконец, протонолиз связи Ru-C в комплексе M7 HCl и присоединением нового лиганда CO дает желаемый продукт M9 и регенерирует активную каталитическую частицу Ru(CO)₃Cl₂. Стоит отметить, что смесь хлорида рутения и монооксида углерода как известно может давать целый ряд каталитически активных частиц, таким образом посчитанный механизм реакции представляет один из возможных механизмов [137].

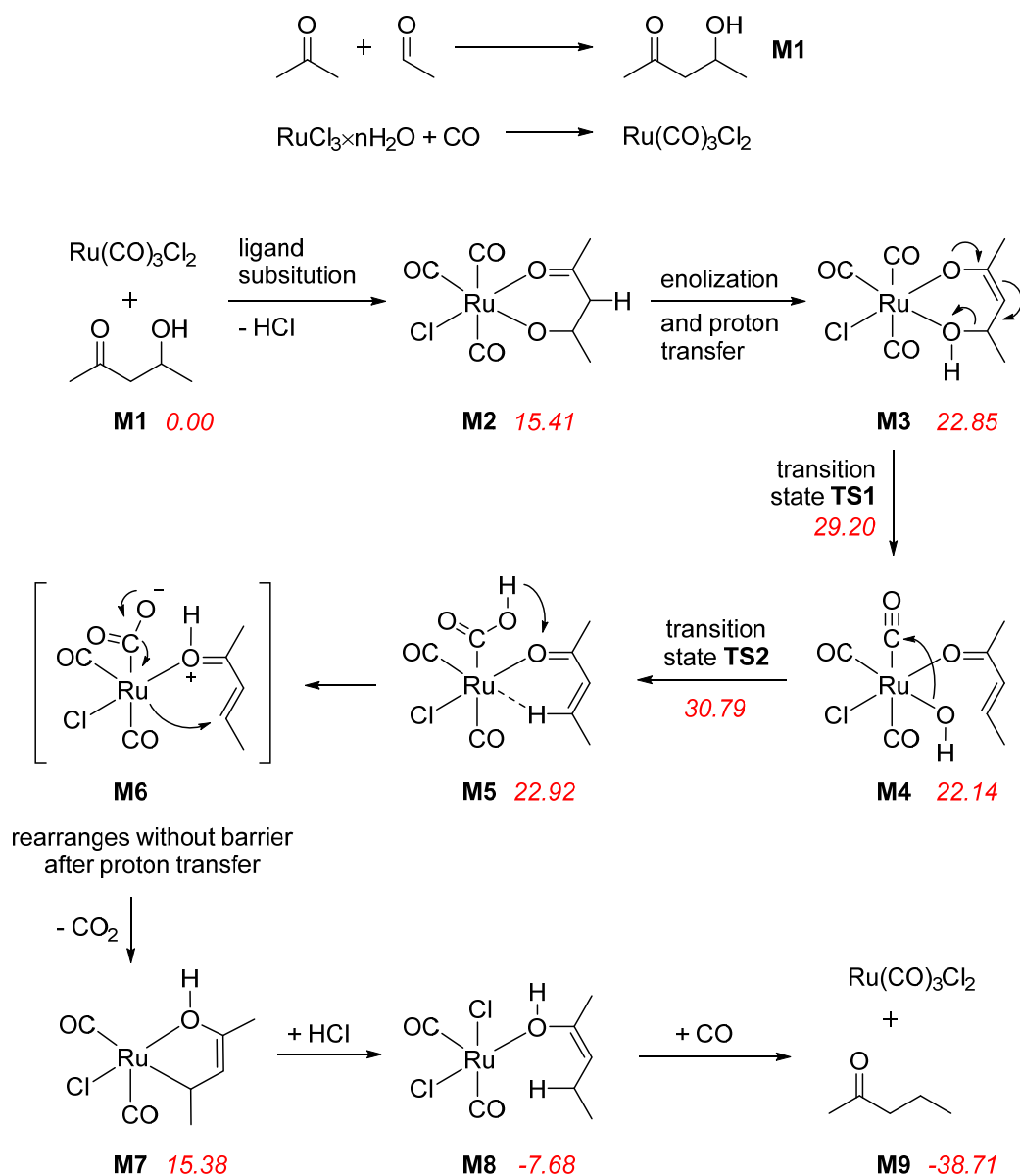


Схема 98 Механизм реакции восстановительного алкилирования

6.5. Выводы

- Была исследована каталитическая способность новых инденил-родиевых комплексов в реакции восстановительного аминирования. Установлено, что данные комплексы проводят целевую реакцию с отличными выходами как для первичных аминов, так и для вторичных, кроме того, в реакцию успешно вступают ароматические, алифатические альдегиды и кетоны.

- Предложена новая методика по получению симметричных вторичных и третичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония с использованием монооксида углерода как восстановителя. Данная методика хорошо работает как для ароматических и алифатических альдегидов, так и для кетонов.

- Кроме того, было установлено, что на реакцию образования симметричных аминов большое влияние оказывает стерические факторы, поэтому выход реакции для ароматических аминов в первую очередь определяется объемом заместителя в орто-положении альдегида, а при введении в данную реакцию кетонов реакция останавливается на образовании вторичных аминов.

- Изучена новая реакция восстановительной этерификации из альдегидов и карбоновых кислот в атмосфере монооксида углерода под действием рутениевых катализаторов. Подход хорошо работает на различных альдегидах и кислотах, кроме того, в реакцию удалось ввести левулиновую кислоту с образованием γ -валеролактона – значимого химического соединения.

- Были проведены экспериментальные механистические исследования реакции восстановительной этерификации в том числе с изотопной меткой и на основании этих данных установлено, что реакция протекает по уникальному, еще не описанному пути реакции.

- В реакцию восстановительного присоединения к карбонильным соединениям под действием монооксида углерода были введены новые СН-нуклеофилы – кетоны. Реакция гладко протекает для субстратов с различными функциональными заместителями, даже с сложным природным соединением – прегненалоном ацетатом проходит с препаративным выходом.

- Механизм реакции восстановительного присоединения к карбонильным соединениям под действием монооксида углерода был изучен как экспериментальными, так и теоретическими методами.

7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

7.1. Оборудование

Все полученные соединения были описаны при помощи ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР и ^{19}F ЯМР. Для ранее не описанных соединений зарегистрированы масс-спектры высокого разрешения. Спектры ^1H зарегистрированы на спектрометрах «Bruker Avance 300», «Bruker Avance 400», «Varian Inova-400» и «Bruker Avance 600» на частотах 300, 400 и 600 МГц соответственно. Спектры ^{13}C зарегистрированы на тех же приборах на частоте 75 МГц, 101 МГц и 150 МГц соответственно. Все химические сдвиги указаны в миллионных долях, и для спектров ^1H и ^{13}C откалиброваны по пику хлороформа (7.26 м.д. и 77.0 м.д. соответственно). Спектры ^{19}F записаны на приборах «Bruker Avance 300», «Bruker Avance 400» и «Varian Inova-400» на частоте 282 МГц и 386 МГц соответственно, химические сдвиги указаны в миллионных долях, в качестве стандарта взято значение пика трифторуксусной кислоты. Масс-спектрометрия высокого разрешения была проведена на приборах Bruker microTOF II и Maxis. Используемый тип ионизации – электроспрей. Исследования проводились в области положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 V) в диапазоне масс m/z 50–3000 Да. Внутренняя и внешняя калибровки проведены с использованием электроспреевых калибровочных растворов. Температуры плавления измеряли в открытых капиллярных трубках.

Газовую хроматографию (ГХ) проводили на приборе Хроматэк Кристалл 5000.2, укомплектованном капиллярной колонкой Хроматэк CR-5 (30 м, внутр. диаметр 0.32 мм, толщина фазы 1.0 мкм) и пламенно-ионизационным детектором (ПИД). Газ-носитель He. Обработку хроматограмм проводили в ПО Хроматэк Аналитик 2.0. Выходы веществ определяли при помощи ГХ по градуировочному графику.

7.2. Материалы и реагенты

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

7.3. Синтез исходных материалов

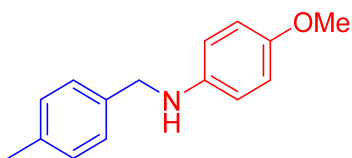
Рутениевый катализатор ди-п-хлор-бис [хлор (η⁶ – 1-изопропил-4-метилбензол) рутений (II)]

Раствор гидратированного трихлорида рутения (приблизительно $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (2 г, 100 мол.%, 7.7 ммоль) в 100 мл этанола и α-фелландрен (10 мл, 806 мол.%, 62.1 ммоль) кипятили с обратным холодильником в 150 мл круглодонной колбе в течение 4 часов в атмосфере азота. Раствор охладили до комнатной температуры и выпавший красно-коричневый микрокристаллический порошок отфильтровали. Затем фильтрат упарили при пониженном давлении до приблизительно половины объема и охладили в холодильнике до 4 °С, через 16 часов выпавший микрокристаллический порошок отфильтровали и объединили с первой фракцией кристаллов. После сушки в вакууме получали 1.8 г (78%) рутениевого катализатора. Полученный катализатор дополнительно был очищен путем диффузии паров в холодильнике при 4 °С (используя 90 мл дихлорметана и 180 мл пентана) в течение двух недель с образованием 1.0 г красно-коричневых кристаллов (43%). Структура была подтверждена ЯМР.

7.4. Восстановительное аминирование на инденил-родиевых катализаторах

Общая методика проведения модельных реакций восстановительного аминирования: В стеклянную вкладку, помещенную в 10 мл стальной автоклав, было добавлено соответствующее количество катализатора, растворитель, 150 мол.% амина и карбонильное соединение. Автоклав был снабжен магнитной мешалкой, герметизирован и продут три раза 10 атмосферами СО для удаления воздуха из реакционного сосуда. Далее реактор заполнили указанным количеством СО и поместили в разогретую масляную баню. Через 4 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли в мерный сосуд, разбавили метанолом до заданного объема и ввели пробу в ГХ.

4-метокси-N-(4-метилбензил)анилин



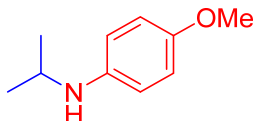
Родиевый катализатор (IndRhI₂ 3.2 мг, 1 мол.%, 6.7 мкмоль), п-анизидин (124 мг, 150 мол.%, 1.01 ммоль) и п-толилальдегид (79 мкл, 100 мол.%, 0.67 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл, затем добавили 0.6 мл воды. Автоклав был закручен, продут 10 атмосферами СО и затем заполнен 30 атмосферами СО. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 4 часа нагревания, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и провели экстракцию продукта дихлорметаном (3x1 мл), затем автоклав был промыт дихлорметаном (2x1мл). Объединённые органические слои, просушили над сульфатом магния, отфильтровали через тонкий слой силикагеля и удалили легкокипящие компоненты в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 95% (как среднее из двух экспериментов). Целевой продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент толуол/гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/16/4/0.1; R_f=0.65) с выходом 87 % (152.0 мг) в виде желтоватого осадка. Температура плавления 67 – 68°С соответствует литературным данным (68 – 69°С)[138].

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.29 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.18 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 6.81 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 6.62 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 4.26 (с, 2H), 3.77 (с, 3H), 2.38 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 142.6, 136.8, 136.7, 129.3, 127.6, 115.0, 114.2, 55.8, 49.0, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [6].

***N*-изопропил-4-метоксианилин**



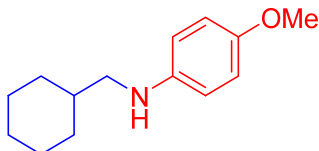
Родиевый катализатор (IndRhI_2 3.8 мг, 1 мол.%, 8.0 мкмоль), *p*-анизидин (98 мг, 100 мол.%, 0.80 ммоль) и ацетон (143 мкл, 250 мол.%, 2.00 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл, затем добавили 0.2 мл воды. Автоклав был закручен, продукт 10 атмосферами CO и заполнен 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 4 часа нагревания, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и провели экстракцию продукта дихлорметаном (3x1 мл), затем автоклав был промыт дихлорметаном (2x1мл). Объединённые органические слои просушили над сульфатом магния, отфильтровали через тонкий слой силикагеля и удалили легкокипящие компоненты в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 94 % (как среднее из двух экспериментов). Целевой продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/16/4/0.1; $R_f=0.48$) с выходом 86 % (116 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.58 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.55 (sept, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.20 – 2.96 (ушир. с., 1H), 1.20 (д, $J = 6.2$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 141.9, 115.0, 115.1, 55.9, 45.3, 23.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [6].

***N*-(циклогексилметил)-4-метоксианилин**



Родиевый катализатор (IndRhI_2 3.2 мг, 1 мол.%, 6.7 мкмоль), *p*-анизидин (124 мг, 150 мол.%, 1.01 ммоль) и циклогексанкарбоксальдегид (81 мкл, 100 мол.%, 0.67 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл, затем добавили 0.2 мл воды. Автоклав был закручен, продукт 10 атмосферами CO и заполнен 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до

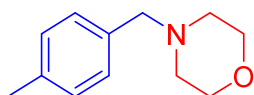
120 °С. Через 4 часа нагревания, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и провели экстракцию продукта дихлорметаном (3x1 мл), затем автоклав был промыт дихлорметаном (2x1мл). Объединённые органические слои просушили над сульфатом магния, отфильтровали через тонкий слой силикагеля и удалили легкокипящие компоненты в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 83 % (как среднее из двух экспериментов). Целевой продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: толуол/гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/16/4/0.1; $R_f=0.61$) с выходом 70 % (103 мг) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.80 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.59 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.50 – 3.20 (ушир. с, 1H), 2.93 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.90 – 1.80 (д, $J = 11.6$ Гц, 2H), 1.80 – 1.60 (м, 3H), 1.65 – 1.50 (м, 1H), 1.34 – 1.14 (м, 3H), 1.11 – 0.94 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 151.9, 143.1, 115.0, 114.0, 55.9, 51.7, 37.7, 31.4, 26.7, 26.1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным[6].

4-(4-метилбензил)морфолин



Родиевый катализатор (IndRhI₂ 4.1 мг, 1 мол.%, 8.8 мкмоль), морфолин (115 мкл, 150 мол.%, 1.32 ммоль) и *n*-толилальдегид (88 мкл, 100 мол.%, 0.88 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл, затем добавили 0.2 мл воды. Автоклав был закручен, продут 10 атмосферами CO и заполнен 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 120 °С. Через 4 часа нагревания, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и провели экстракцию продукта дихлорметаном (3x1 мл), затем автоклав был промыт дихлорметаном (2x1мл). Объединённые органические слои просушили над сульфатом магния, отфильтровали через тонкий слой силикагеля и удалили легкокипящие компоненты в вакууме на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 88 % (как среднее из двух экспериментов). $R_f=0.29$ (элюент: толуол/гексан/этилацетат/триэтиламин = 4/16/4/0.1).

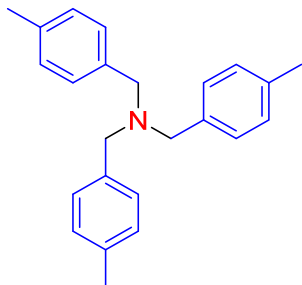
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.22$ (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.75 – 3.65 (м, 4H), 3.46 (с, 2H), 2.48 – 2.37 (м, 4H), 2.34 (с, 3H);

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 136.87, 134.76, 129.31, 129.06, 67.16, 63.32, 53.71, 21.23.

ЯМР спектр соответствует литературным данным[139].

7.5. Синтез третичных и вторичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония.

трис(4-метилбензил)амин



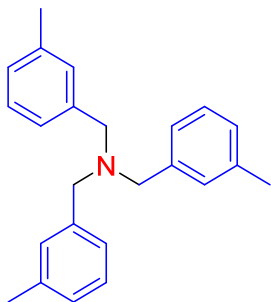
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.24 мг; 0.92 мкмоль; 0.2 мол.%), карбонат аммония (21.8 мг; 0.22 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), 4-метилбензальдегид (161 мкл; 164.2 мг; 1.37 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был закручен, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР 80%. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, элюент гексан/этилацетат = 10/1 ($R_f = 0.83$). Продукт выделили с выходом 64% (94.6 мг) в виде белого осадка. Температура плавления 57 – 60 °С соответствует литературным данным [140]: 55 – 57 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.49 (д, $J = 7.2$ Гц, 6H), 7.31 (д, $J = 7.2$ Гц, 6H), 3.70 (с, 6H), 2.51 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 136.8, 136.3, 129.0, 128.8, 57.5, 21.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [140].

трис(3-метилбензил)амин



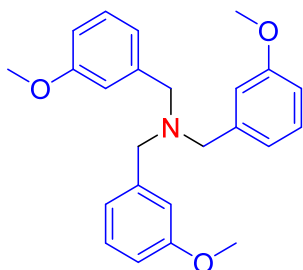
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.24 мг; 0.92 мкмоль; 0.2 мол.%), карбонат аммония (21.8 мг; 0.22 ммоль; 50 мол.%), метанол (240 мкл), вода (363 мкл), 3-метилбензальдегид (161 мкл; 164.2 мг; 1.37 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 73%. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, элюент гексан/этилацетат = 10/1 ($R_f = 0.83$) с выходом 65% (94 мг) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.26 (м, 9H), 7.14 (с, 3H), 3.62 (с, 6H), 2.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 139.7, 137.7, 129.7, 128.2, 127.6, 125.9, 58.0, 21.6.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [141].

трис(3-триметоксибензил)амин



В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.60 мг; 2.30 мкмоль; 0.5 мол.%), карбонат аммония (21.8 мг; 0.22 ммоль; 50 мол.%), метанол (240 мкл), вода (363 мкл), 3-метоксибензальдегид (165.9 мкл; 185.3 мг; 1.36 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и

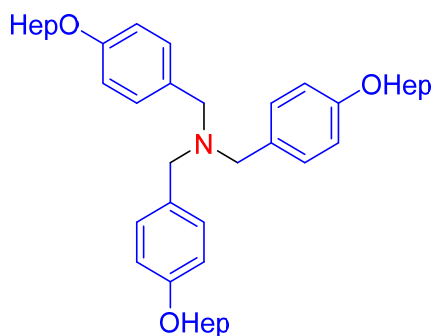
затем заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 80%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол/триэтиламин = 20/0.01 ($R_f=0.61$) с выходом 65% (109.5 мг) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (дд выглядит как т, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.17 – 7.05 (м, 6H), 6.86 (д, $J = 7.5$ Гц, 3H), 3.88 (с, 9H), 3.67 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 159.7, 141.4, 129.3, 121.1, 114.3, 112.3, 58.0, 55.2.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [142], [140].

трис(4-(гептокси)бензил)амин



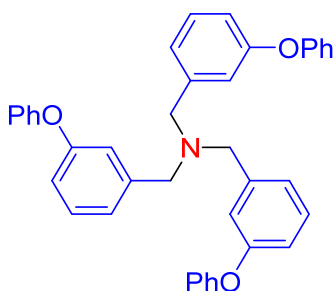
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.12 мг; 0.46 мкмоль; 0.2 мол.%), карбонат аммония (10.9 мг; 0.11 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), 4-(гептокси)бензальдегид (139 мкл; 134.9 мг; 0.63 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продукт 3 раза 10 атмосферами CO, и затем заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 82%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол/триэтиламин = 20/0.01 ($R_f=0.75$) с выходом 72% (99.3 мг) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (д, $J = 8.5$ Гц, 6H), 6.88 (д, $J = 8.5$ Гц, 6H), 3.96 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H), 3.49 (с, 6H), 1.88 – 1.73 (м, 6H), 1.54 – 1.43 (м, 6H), 1.43 – 1.24 (м, 18H), 1.00 – 0.84 (м, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 158.2, 131.7, 129.9, 114.2, 68.1, 57.0, 31.9, 29.5, 29.2, 26.2, 22.8, 14.2.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI+): найдено m/z 630.4869 ($\text{M} + \text{H}^+$), рассчитано для $(\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{NO}_3)^+$ 630.4881 ($\text{M} + \text{H}^+$)

трис(3-феноксипензил)амин



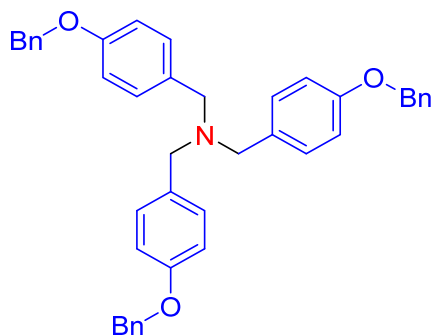
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.6 мг; 2.28 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (10.9 мг; 0.11 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), 3-феноксипензальдегид (117.6 мкл; 134.9 мг; 0.68 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продукт 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 77%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол/триэтиламин = 20/0.01 ($R_f = 0.74$) с выходом 71% (91 мг) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38 (дд выглядит как т, $J = 8.0$ Гц, 6H), 7.29 (т, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.16 (дд выглядит как т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 7.13 – 7.02 (м, 12H), 6.94 (д, $J = 8.1$ Гц, 3H), 3.57 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.5, 157.3, 141.6, 129.9, 129.6, 123.6, 123.4, 119.1, 119.0, 117.4, 57.8.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [140].

трис(4-(бензилокси)бензил)амин



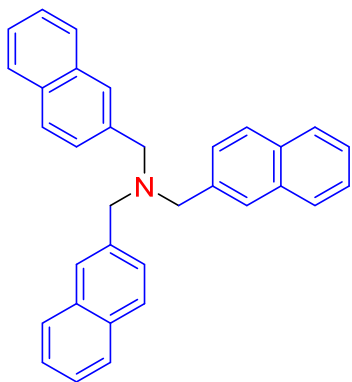
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.60 мг; 2.30 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (10.9 мг; 0.11 ммоль; 50 мол.%), метанол (240 мкл), вода (363 мкл), 4-(бензилокси)бензальдегид (151.7 мг; 0.71 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 82%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол/триэтиламин = 20/0.01 ($R_f = 0.61$) с выходом 73% (105 мг) в виде белых кристаллов, температура плавления 95 – 97 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.61 – 7.49 (м, 6H), 7.45 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H), 7.41 – 7.32 (м, 9H), 7.01 (д, $J = 7.4$ Гц, 6H), 5.11 (с, 6H), 3.54 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 157.8, 137.2, 132.2, 129.9, 128.7, 128.0, 127.6, 114.6, 70.1, 57.0.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): найдено m/z 606.2994 ($\text{M} + \text{H}^+$), рассчитано для $(\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{NO}_3)^+$ 606.3003 ($\text{M} + \text{H}^+$)

трис(2-нафтил-метил)амин



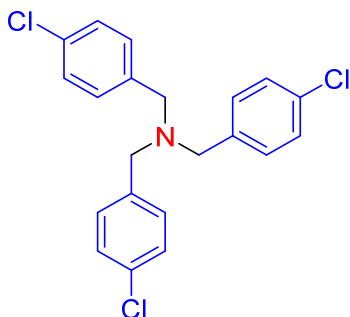
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.60 мг; 2.30 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (10.9 мг; 0.11 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), 2-нафталальдегид (106.3 мг; 0.68 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 79%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол ($R_f=0.9$) с выходом 73% (73.7 мг) в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.94 – 7.84 (м, 12H), 7.70 (д, $J = 8.4$ Гц, 3H), 7.57 – 7.45 (м, 6H), 3.84 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 137.3, 133.4, 132.9, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 126.0, 125.6, 58.3.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI+): найдено m/z 438.2206 ($\text{M} + \text{H}^+$), рассчитано для $(\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N})^+$ 438.2216 ($\text{M} + \text{H}^+$)

трис(4-хлорбензил)амин



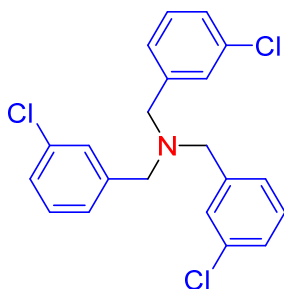
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.60 мг; 2.30 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (10.9 мг; 0.11 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), 4-хлорбензальдегид (95.7 мг; 0.68 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 80%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол ($R_f=0.9$) с выходом 76% (67.7 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 – 7.27 (м, 12H), 3.48 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 137.6, 132.7, 130.0, 128.5, 57.1.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [140].

трис(3-хлорбензил)амин



В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.20 мг; 4.60 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (21.8 мг; 0.22 ммоль; 50 мол.%), метанол (240 мкл), вода (363 мкл), 3-хлорбензальдегид (154.2 мкл; 191.3 мг; 1.36 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и

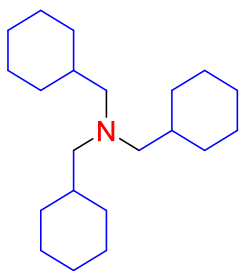
затем заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлометаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлометаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 71%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин = 10/1/0.01 ($R_f = 0.62$) с выходом 69% (123.4 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.36 – 7.41 (м, 3H), 7.32 – 7.24 (м, 9H), 3.54 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 141.2, 134.4, 129.8, 128.9, 127.5, 126.9, 57.7.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI+): найдено m/z 390.0571 ($\text{M} + \text{H}^+$),
Рассчитано для $(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N})^+$ 390.0578 ($\text{M} + \text{H}^+$)

трис(циклогексилметил)амин



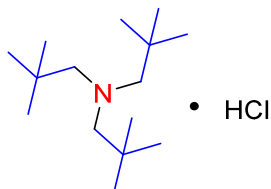
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.30 мг; 1.15 мкмоль; 0.5 мол.%), карбонат аммония (10.9 мг; 0.11 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), циклогексанкарбоксальдегид (82.4 мкл; 76.3 мг; 0.68 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продукт 3 раза 10 атмосферами CO, и затем заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлометаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлометаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 83%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент толуол/триэтиламин = 20/0.01. Выделили 57% (39.4 мг) в виде белых кристаллов; температура плавления 95 – 97 °С, соответствует литературным данным [143]: температура плавления 93 – 94 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.01 (д, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.84 – 1.74 (м, 6H), 1.74 – 1.58 (м, 9H), 1.42 – 1.28 (м, 3H), 1.28 – 1.10 (м, 9H), 0.87 – 0.70 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 63.4, 36.4, 32.1, 27.2, 26.4.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [143].

тринеопентиламин гидрохлорид



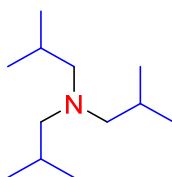
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5.20 мг; 19.93 мкмоль; 0.5 мол.%), карбонат аммония (189.0 мг; 1.97 ммоль; 50 мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), пивалевый альдегид (1281.0 мкл; 1015.8 мг; 11.81 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был закручен и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 69%. Очистка: обработка HCl в диэтиловым эфире. Выделили в виде белых кристаллов с выходом 52% (540 мг). Разлагается при температуре 171 – 174 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 2.91 (с, 6H), 0.96 (с, 27H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 61.0, 29.9, 26.1.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): найдено m/z 228.2666 ($\text{M} + \text{H}^+$),
Рассчитано для $(\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{N})^+$ 228.2686 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Триизобутиламин



В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5.20 мг; 19.93 мкмоль; 0.5 мол.%), карбонат аммония (189.0 мг; 1.97 ммоль; 50

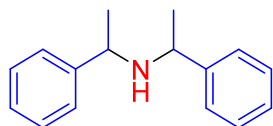
мол.%), метанол (120 мкл), вода (182 мкл), изомасляный альдегид (1976.6 мкл; 850.5 мг; 11.81 ммоль; 300 мол.%). Автоклав был закручен и затем заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 70% (средний из 4 экспериментов). Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент гексан/этилацетат = 3/1 ($R_f = 0.85$). Продукт выделили с выходом 53% (385 мг) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.00 (д, $J = 7.2$ Гц, 6H), 1.73 – 1.61 (м, 3H), 0.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 18H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 64.9, 26.7, 21.2.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI+): найдено m/z 186.2218 ($\text{M} + \text{H}^+$), Рассчитано для $(\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N})^+$ 186.2216 ($\text{M} + \text{H}^+$)

бис(1-финилэтил)амин



В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4.80 мг; 18.40 мкмоль; 2 мол.%), карбонат аммония (43.6 мг; 0.44 ммоль; 50 мол.%), метанол (480 мкл), вода (726 мкл), ацетофенон (212 мкл; 218.4 мг; 1.82 ммоль; 200 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продукт 3 раза 10 атмосферами CO, и затем заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 120 °С масляную баню. Через 44 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 75%. Основной (dl)/минорный (meso)=12:1. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, элюент гексан/этилацетат 1/1 ($R_f = 0.4$) с выходом 69% (140 мг) в виде желтого масла.

Основной изомер (dl):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 – 7.22 (м, 10H), 3.54 (к, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.60 – 1.73 (ушир с., 1H), 1.31 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H).

Минорный изомер (meso):

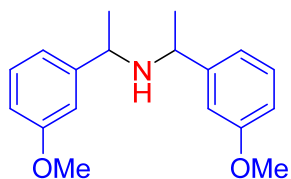
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 – 7.22 (м, 10H), 3.81 (к, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.60 – 1.73 (ушир с., 1H), 1.39 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H).

Смесь изомеров:

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 145.96, 145.84, 128.51, 128.48, 126.93, 126.86, 126.72, 126.63, 55.13, 54.87, 25.09, 23.25.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [144]. Авторы статьи [145] не правильно интерпретировали данные.

бис(1-(3-метоксифенил)этил)амин



В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4.80 мг; 18.40 мкмоль; 2 мол.%), карбонат аммония (43.6 мг; 0.44 ммоль; 50 мол.%), метанол (480 мкл), вода (726 мкл), *m*-метоксиацетофенон (249 мкл; 272.4 мг; 1.82 ммоль; 200 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 120 °С масляную баню. Через 44 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 72%. Основной (dl)/минорный (meso)=9:1. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, элюент гексан/этилацетат 5/1 ($R_f=0.4$) с выходом 60% (156 мг) в виде желтого масла.

Основной (dl):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (м, 2H), 6.90 – 6.76 (м, 6H), 3.82 (с, 6H), 3.51 (к, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.52 – 1.65 (ушир с., 1H), 1.28 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H).

Минорный (meso):

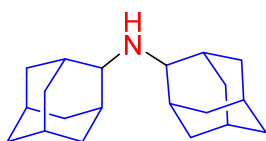
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (м, 2H), 6.90 – 6.76 (м, 6H), 3.80 (с, 6H), 3.76 (к, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.52 – 1.65 (ушир с., 1H), 1.36 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H).

Смесь изомеров:

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 159.85, 147.85, 147.77, 129.51, 129.46, 119.16, 119.02, 112.35, 112.33, 112.25, 112.13, 55.28, 55.22, 55.04, 25.07, 23.32.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [144].

ди(адамантан-2-ил)амин



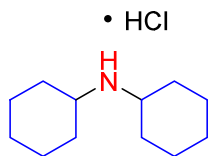
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.20 мг; 4.60 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (21.8 мг; 0.22 ммоль; 50 мол.%), метанол (240 мкл), вода (363 мкл), 2-адамантанон (68.1 мг; 0.45 ммоль; 100 мол.%). Автоклав был загерметизирован, продут 3 раза 10 атмосферами CO , и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 160 °С масляную баню. Через 22 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 62%. Продукт выделили колоночной хроматографией, элюент гексан/этилацетат/триэтиламин = 8/1/0.01 ($R_f = 0.69$) с выходом 52% (34 мг) в виде белых кристаллов, температура плавления 205 – 208 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2.76 (с, 2H), 2.04 (д, $J = 12.3$ Гц, 4H), 1.88 – 1.60 (м, 20H), 1.46 (д, $J = 12.3$ Гц, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 59.3, 38.2, 37.9, 33.1, 31.7, 28.0, 27.9.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): найдено m/z 286.2528 ($\text{M} + \text{H}^+$), Рассчитано для $(\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N})^+$ 286.2529 ($\text{M} + \text{H}^+$)

дициклогексиламин гидрохлорид



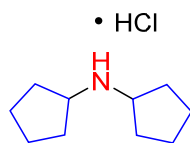
В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.40 мг; 9.11 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (43.6 мг; 0.45 ммоль; 50 мол.%), метанол (480 мкл), вода (726 мкл), циклогексанон (188.0 мкл; 178.2 мг; 1.82 ммоль; 200 мол.%). Автоклав был закручен и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 120°C масляную баню. Через 44 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4×1 мл). Органические растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 79%. Очистка: обработка HCl в диэтиловом эфире. Выделили 52% (103 мг) в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3.26 – 3.14 (м, 2H), 2.16 – 2.03 (м, 4H), 1.94 – 1.82 (м, 4H), 1.77 – 1.67 (м, 2H), 1.46 – 1.30 (м, 8H), 1.29 – 1.16 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD) δ 54.5, 30.5, 26.2, 25.5.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [146].

дициклопентиламин гидрохлорид



В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.40 мг; 9.11 мкмоль; 1 мол.%), карбонат аммония (43.6 мг; 0.45 ммоль; 50 мол.%), метанол (480 мкл), вода (726 мкл), циклопентанон (160.6 мкл; 152.6 мг; 1.82 мол; 200 мол.%). Автоклав был закручен и затем заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в нагретую до 120°C масляную баню. Через 44 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (4×1 мл). Органические

растворители упарили на роторном испарителе, провели экстракцию дихлорметаном, чтобы избавиться от остатков воды, растворитель удалили в вакууме. Выход по ЯМР составил 73%. Очистка: обработка HCl в диэтиловым эфире. Продукт выделили в виде белых кристаллов с выходом 52% (90 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.33 (с, 2H), 3.20 – 3.40 (м, 2H), 2.22 – 1.72 (м, 12H), 1.65 – 1.36 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 58.3, 29.6, 23.5.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI+): найдено m/z 154.1589 (M + H⁺),
Рассчитано для $(\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N})^+$ 154.1590 (M + H⁺)

7.6. Синтез эфиров из альдегидов или кетонов и карбоновых кислот

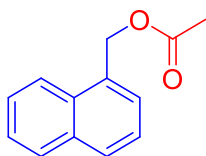
Общая методика проведения реакции восстановительной этерификации в автоклаве:

В стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл был помещен 0.6 – 2.0 мол.% катализатора, соответствующий растворитель, 100 – 1000 мол.% карбоновой кислоты и 100 мол.% альдегида. Автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и затем заполнили сосуд, указанным количеством CO. Реактор был помещён в разогретую масляную баню. Через указанное время, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Целевой продукт выделяли тонкослойной хроматографией с использованием дихлорметана в качестве элюента (если не указано иначе).

Общая методика проведения реакции восстановительной этерификации в сосуде Шленка:

Сосуд Шленка на 50 мл был снабжен 0.5 мол.% катализатора, соответствующим растворителем, 1000 мол.% уксусной кислоты и 100 мол.% альдегидом. Сосуд Шленка был загерметизирован, охлажден жидким азотом, отвакуумирован, и затем заполнен 2.6 атмосферами CO. Реакционный сосуд был помещён в разогретую масляную баню. Через указанное время сосуд Шленка был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Целевой продукт выделяли тонкослойной хроматографией с использованием дихлорметана в качестве элюента (если не указано иначе).

(Нафтаден-1-ил) метилацетат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 1-нафталальдегид (109 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, продукт три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли

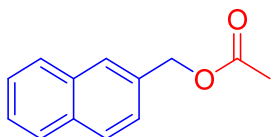
во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 76 %. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; $R_f=0.49$) с выходом 76 % (121.6 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 8.03 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.89 (дд, $J = 7.90$, 8.8 выглядит как т, 3H), 7.44 – 7.60 (м, 4H), 5.59 (с, 2H), 2.13 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 171.11, 133.82, 131.71, 131.51, 129.43, 128.84, 127.63, 126.69, 126.07, 125.39, 123.64, 64.70, 21.15.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [147].

(Нафтален-2-ил) метилацетат



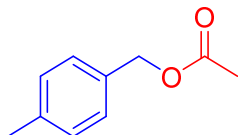
Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-нафталальдегид (125 мг, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °C. Через 22 часа нагревания, реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 73%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.47$) с выходом 72% (116.0 мг) в виде желтых кристаллов. Температура плавления 47 – 50°C соответствует литературным данным (50 – 53 °C)[148].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7.83 – 7.81 (м, 4H), 7.49 – 7.44 (м, 3H), 5.26 (с, 2H), δ 2.12 (с, 3H)

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.65, 133.35, 133.18, 133.10, 128.38, 127.98, 127.72, 127.37, 126.31, 126.28, 125.91, 66.42, 21.04.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [149].

4-метилбензил ацетат



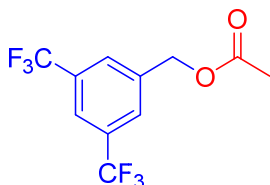
Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 4-метилбензальдегид (95 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, продукт три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 71 %. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; $R_f=0.56$) с выходом 67% (87.9 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.26 (появляется как д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.18 (появляется как д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 5.07 (с, 2H), 2.36 (с, 3H), 2.09 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.01, 138.19, 132.99, 129.32 (2C), 128.54 (2C), 66.33, 21.27, 21.12

ЯМР спектр соответствует литературным данным [147].

3,5-бис(трифторметил)бензил ацетат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 3,5-бис(трифторметил)бензальдегид (121 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (72 мкл 500 мол.%, 4.0 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР

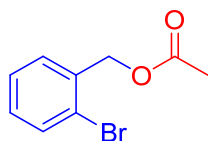
составил 79%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; $R_f=0.53$) с выходом 61 % (140.0 мг) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83 – 7.81 (м, 3H), 5.20 (с, 2H), 2.15 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.63 (с), 138.67 (с), 132.09 (к, $J = 33.6$ Гц), 128.17 (м), 123.28 (к, $J = 272.8$ Гц), 122.26 (м), 64.66 (с), 20.90 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -62.99.

2-бромбензил ацетат



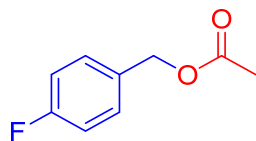
Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-бромбензальдегид (95 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO , затем автоклав был заполнен 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 70%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; $R_f=0.50$) с выходом 53 % (92.2 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.57 (д, $J = 7.9$, 1H), 7.40–7.38 (м, 1H), 7.31 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.18–7.14 (м, 1H), 5.19 (с, 2H), 2.14 (с, 3H)

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 170.72, 135.31, 132.93, 129.44, 129.80, 127.59, 123.52, 65.91, 20.98.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [150].

4-фторбензил ацетат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 4-фторбензальдегид (84 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (72 мкл

500 мол.%, 4.0 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 90 %. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.43$) с выходом 84 % (112.0 мг) в виде бесцветного масла.

Рутениевый катализатор **K11** (5 мг, 0.5 мол.%, 10 мкмоль), 4-фторбензальдегид (216 мкл, 100 мол.%, 2.0 ммоль), уксусную кислоту (2419 мкл, 2000 мол.%, 40.3 ммоль) и воду (182 мкл 500 мол.%, 10.1 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Мезитилен (46.1 мг, 0.38 ммоль) был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Выход по ЯМР составил 80 %.

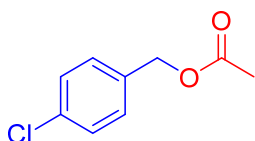
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.35 (дд, $J = 8.6, 5.4$ Гц, 2H), 7.06 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.08 (с, 2H), 2.11 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.85 (с), 162.64 (д, $J = 246.9$ Гц), 131.80 (д, $J = 3.2$ Гц), 130.28 (д, $J = 8.2$ Гц), 115.48 (д, $J = 21.6$ Гц), 65.57 (с), 20.97 (с).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -113.66 (с).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [151].

4-хлорбензил ацетат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 4-хлорбензальдегид (112 мг, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (72 мкл

500 мол.%, 4.0 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 71%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 5:1; $R_f=0.46$) с выходом 63% (92.0 мг) в виде желтого масла.

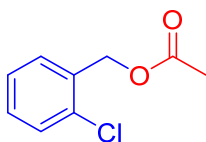
Рутениевый катализатор **K11** (2.7 мг, 0.5 мол.%, 5 мкмоль), 4-хлорбензальдегид (150 мг, 100 мол.%, 1.1 ммоль), уксусную кислоту (1220 мкл, 2000 мол.%, 21.3 ммоль) и воду (96 мкл 500 мол.%, 5.3 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Мезитилен (23.0 мг, 0.19 ммоль) был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Выход по ЯМР составил 95%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.31 (появляется как д J = 8.2 Гц, 4H), 5.06 (с, 2H), 2.09 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.82, 134.50, 134.16, 129.71 (2C), 128.80 (2C), 65.50, 21.02.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [147].

2-хлорбензил ацетат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-хлорбензальдегид (90 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для

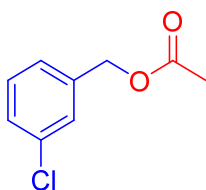
удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 70%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; R_f=0.53) с выходом 61% (90.0 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45 – 7.36 (м, 2H), 7.31 – 7.23 (м, 2H), 5.22 (с, 2H), 2.13 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170.68, 133.70, 133.62, 129.86, 129.58, 129.52, 126.89, 63.64, 20.88.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [147].

3-хлорбензил ацетат



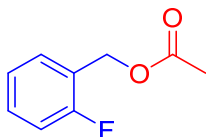
Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 3-хлорбензальдегид (90 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (72 мкл 500 мол.%, 4.0 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 70%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; R_f=0.56) с выходом 61 % (90.0 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.37 (с, 1H), 7.33 – 7.28 (м, 2H), 7.27 – 7.22 (м, 1H), 5.09 (с, 2H), 2.12 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 170.69, 137.97, 134.43, 129.85, 128.35, 128.16, 126.17, 65.34, 20.92.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [152].

2-фторбензил ацетат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-фторбензальдегид (84 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), уксусную кислоту (457 мкл, 1000 мол.%, 8 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °C. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 68%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; $R_f=0.53$) с выходом 67 % (90.0 мг) в виде бесцветного масла.

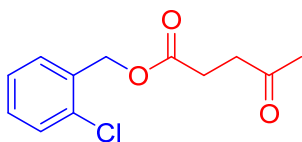
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.47 – 7.34 (м, 2H), 7.22 – 7.09 (м, 2H), 5.23 (с, 2H), 2.15 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170.81 (с), 161.03 (д, $J = 248.4$ Гц), 130.68 (д, $J = 3.7$ Гц), 130.25 (д, $J = 8.2$ Гц), 124.15 (д, $J = 3.7$ Гц), 123.10 (д, $J = 14.6$ Гц), 115.48 (д, $J = 21.2$ Гц), 60.21 (д, $J = 4.3$ Гц), 20.73 (д, $J = 25.7$ Гц).

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -118.02 (с).

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2\text{Na}^+$) рассчитано m/z 191.0479, найдено: m/z 191.0477

2-хлорбензил-4-оксопентаноат



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-хлорбензальдегид (90 мкл, 100 мол.%, 0.8 ммоль), левулиновую кислоту (472 мг, 500 мол.%, 4.0 ммоль) и воду (50 мкл 700 мол.%, 2.8 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до

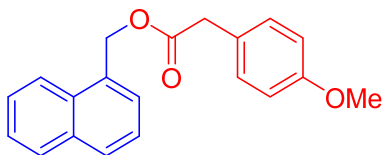
150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 63%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 4:1; $R_f=0.36$) с выходом 62 % (119.0 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.45 – 7.33 (м, 2H), 7.31 – 7.21 (м, 2H), 5.22 (с, 2H), 2.78 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.65 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.18 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 206.51, 172.42, 133.60, 133.55, 129.80, 129.55, 129.51, 126.92, 63.81, 37.91, 29.87, 27.92.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): for $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClO}_3^+$) рассчитано m/z 241.0626, найдено: m/z 241.0627

нафтален-1-илметил 2-(4-метоксифенил)ацетат



Рутениевый катализатор **K11** (1 мг, 0.25 мол.%, 2 мкмоль), 1-нафталальдегид (54 мкл, 100 мол.%, 0.4 ммоль), 2-(4-метоксифенил)уксусную кислоту (332 мг, 500 мол.%, 4 ммоль) и воду (50 мкл 700 мол.%, 2.8 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл, 0.22 мл тетрагидрофурана было добавлено и автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO , и заполнили 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 58%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 3:1; $R_f=0.53$) с выходом 58 % (71.0 мг) в виде белого масла.

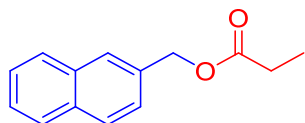
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 – 7.84 (м, 3H), 7.56 – 7.49 (м, 3H), 7.49 – 7.40 (м, 1H), 7.20 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.85 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 5.59 (с, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.62 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171.88, 158.75, 133.72, 131.62, 131.38, 130.40, 129.34, 128.72, 127.51, 126.54, 125.97, 125.30, 123.66, 114.02, 65.06, 55.30, 40.50.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NH}_4^+$) рассчитано m/z 324.1594, найдено: m/z 324.1597, for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}^+$) рассчитано m/z 329.1148,

найдено: m/z 324.1147, for $[M+K]^+$ ($C_{20}H_{18}O_3K^+$) рассчитано m/z 345.0888, найдено: m/z 345.0882

нафтаден-2-илметил пропионат



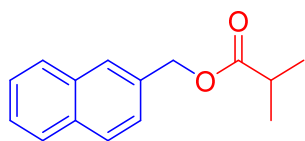
Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-нафталальдегид (125 мг, 100 мол.%, 0.8 ммоль), пропионовая кислота (302 мкл, 500 мол.%, 4 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °C. Через 24 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 71%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; $R_f=0.52$) с выходом 58 % (100.0 мг) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.93 – 7.80 (м, 4H), 7.56 – 7.46 (м, 3H), 5.32 (с, 2H), 2.45 (к, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.22 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 174.39, 133.59, 133.25, 133.14, 128.42, 128.03, 127.77, 127.36, 126.35, 126.30, 125.95, 66.33, 27.68, 9.20.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [153].

нафтаден-2-илметил изобутират



Рутениевый катализатор **K11** (2 мг, 0.5 мол.%, 4 мкмоль), 2-нафталальдегид (125 мг, 100 мол.%, 0.8 ммоль), изомасляную кислоту (378 мкл, 500 мол.%, 4 ммоль) и воду (101 мкл 700 мол.%, 5.6 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Добавили 0.43 мл тетрагидрофурана, затем автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °C. Через 24 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав

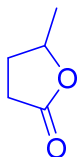
дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 73%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат = 5/1; R_f=0.6) с выходом 58 % (105.0 мг) в виде белого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.93 – 7.81 (м, 4H), 7.55 – 7.46 (м, 3H), 5.31 (с, 2H), 2.67 (сеп, J = 7.0 Гц, 1H), 1.25 (д, J = 7.0 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 177.02, 133.74, 133.25, 133.12, 128.40, 128.03, 127.76, 127.18, 126.33, 126.26, 125.82, 66.23, 34.11, 19.07.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): for [M+Na]⁺ (C₁₅H₁₆O₂Na⁺) рассчитано m/z 251.1043, найдено: m/z 251.1045

5-метил-дигидро-фуран-2-он



Рутениевый катализатор **K11** (6 мг, 0.5мол.%, 8 мкмоль), леулиновую кислоту (278 мг, 100 мол.%, 2.4 ммоль) и воду (302 мкл 700 мол.%, 16.8 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. 1.20 мл тетрагидрофурана было добавлено, и автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO, и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 170 °C. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 72 %. Продукт был выделен колоночной хроматографией (элюент: гексан/этилацетат 2:1; R_f=0.43) с выходом 39 % (94.0 мг) ввиду нестабильности вещества на силикагеле.

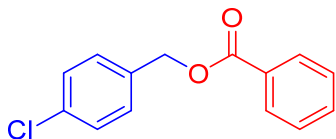
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.58 (м, 1H), 2.50 – 2.46 (м, 2H), 2.35 – 2.28 (м, 1H), 1.82 – 1.74

(м, 1H), 1.35 (д, J = 6.8 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 21.01, 29.07, 29.66, 77.29, 177.33.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [154].

4-хлорбензил бензоат



Рутениевый катализатор **K11** (1.2 мг, 1.00 мол.%, 2.4 мкмоль), 4-хлорбензальдегид (34 мг, 100 мол.%, 0.24 ммоль), бензойную кислоту (148 мг, 500 мол.%, 1.21 ммоль) и воду (31 мкл 700 мол.%, 1.69 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл, 0.20 мл тетрагидрофурана было добавлено, и автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар CO и заполнили 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 180 °С. Через 22 часа нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и автоклав был промыт диэтиловым эфиром (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ГХ составил 85% (как среднее из двух экспериментов). Две реакционные смеси объединили, и продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат 6/1; $R_f=0.53$) с выходом 68 % (82.0 мг) в виде белого осадка, температура плавления 40 – 44°С.

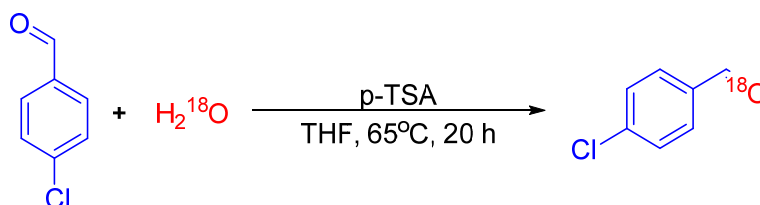
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.16 – 8.13 (м, 2H), 7.66 – 7.61 (м, 1H), 7.54 – 7.41 (м, 6H), 5.23 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 166.36, 134.64, 134.20, 133.24, 129.98, 129.76, 129.65, 128.86, 128.51, 65.92.

Масс-спектр высокого разрешения (TOF ESI⁺): for $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{H}^+$) рассчитано m/z 247.0520, найдено: m/z 247.0523, for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{NH}_4^+$) рассчитано m/z 264.0786, найдено: m/z 264.0783, for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{Na}^+$) рассчитано m/z 269.0340, найдено: m/z 269.0340, for $[\text{M}+\text{K}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{K}^+$) рассчитано m/z 285.0079, найдено: m/z 285.0079

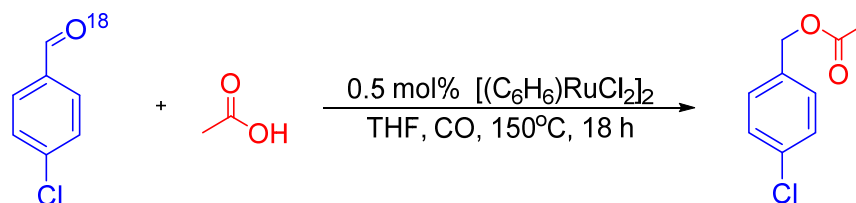
Эксперименты с ^{18}O

Синтез ^{18}O -4-хлорбензальдегида



К раствору 4-хлорбензальдегида (150.0 мг, 1.07 ммоль) и *p*-толил сульфоновой кислоты (18.4 мг, 0.11 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл), была добавлена H_2^{18}O (92%) (214

мкл., 10.7 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течении 20 часов при температуре 65 °С. Через указанное время смесь обработали водным раствором K₂CO₃ и провели экстракцию целевого продукта диэтиловым эфиром. Органические растворители были упарены на роторном испарителе, целевой [¹⁸O]-4-хлорбензальдегид выделили с выходом 79% (120.0 мг, 0.84 ммоль). Содержание ¹⁸O изотопа в полученном 4-хлорбензальдегиде определили масспектрометрически по соотношению пиков соответствующих ¹⁶O- и ¹⁸O-пиков. Было установлено, что полученный 4-хлорбензальдегид был обогащён ¹⁸O изотопом на 79%.



Полученный 4-хлорбензальдегид обогащенный ¹⁸O изотопом (24 мг, 100 мол.%, 0.17 ммоль), рутениевый катализатор **K11** (0.40 мг, 0.5 мол.%, 0.40 мкмоль), уксусную кислоту (96 мкл, 1000 мол.%, 1.68 ммоль) поместили в стеклянный вкладыш в автоклаве из нержавеющей стали объемом 10 мл. Было добавлено 0.20 мл тетрагидрофурана, и автоклав был закручен, для удаления воздуха в сосуд три раза набрали и сбросили 10 бар СО и заполнили 30 атмосферами СО. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 150 °С. Через 18 часов нагревания реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 52%. Остаток анализировали по ГХ-МС; было показано, что целевой продукт содержит следы [¹⁸O]-4-хлорбензил ацетата.

7.7. Альдегиды как алкилирующие агенты кетонов

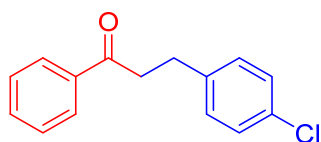
Общая методика проведения модельных реакций восстановительного алкилирования в автоклаве:

Титановый автоклав объемом 10 мл был снабжен заданным количеством катализатора, 4-хлорбензальдегидом (56.2 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль), ацетофеноном (47 – 233 мкл, 100 – 500 мол.%, 0.4 – 2.0 ммоль) и 0.2 мл соответствующем растворителем, если указано. Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен, указанным количеством CO. Реактор был помещён в разогретую масляную баню. Через указанное время реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Если не указано иначе, то выходы определяли методом ГХ.

Общая методика проведения модельных реакций восстановительного алкилирования в сосуде Шленка:

Сосуд Шленка высокого давления объемом 25 мл был снабжен рутениевым катализатором **K12** (1.25 – 2.5 мг, 1 мол.%, 2.0 – 4.0 мкмоль) в виде аликвоты в дихлорметане. После упаривания растворителя, 4-формилбензонитрил (26.3 – 52.5 мг, 100 мол.%, 0.2 – 0.4 ммоль) и ацетон (1.2 – 2.4 мл, 4000 – 8000 мол.%, 16.0 – 32.0 ммоль) были добавлены. Сосуд Шленка был загерметизирован, охлажден жидким азотом, отвакуумирован, и заполнен 1 атмосферой CO. Реакционный сосуд поместили в разогретую до 160 °С масляную баню. Через 40 часов реактор был охлажден до комнатной температуры, и разгерметизирован и промыт дихлорметаном, органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выходы экспериментов были определены по ЯМР, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта.

3-(4-хлорфенил)-1-фенилпропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 4-хлорбензальдегид (56.2 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Спустя 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и

разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход целевого продукта был определен методом ЯМР и составил 99%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, с применением градиентного элюирования (гексан – дихлорметан 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.31$ в смеси гексан / ДХМ как 2/1) с выходом 99 % (97.0 мг) виде белых кристаллов. Температура плавления 55 – 57°C соответствует литературным данным (55 – 57 °C)[155].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.57 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.46 (дд выглядит как т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.26 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.19 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.29 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.05 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

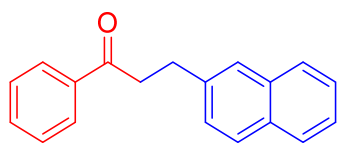
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 198.98, 139.86, 136.84, 133.31, 131.98, 129.96, 128.77, 128.72, 128.13, 40.26, 29.48.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [156].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	250	90

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

3-(нафтален-2-ил)-1-фенилпропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (1.4 мг, 1 мол.%, 2.3 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 2-нафталальдегид (37 мг, 100 мол.%, 0.24 ммоль) и ацетофенон (83 мкл., 300 мол.%, 0.72 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °C. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1 мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 95%, мезитилен был добавлен в качестве

внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.52$ в смеси гексан/дихлорметан = 1/1) с выходом 92 % (57 мг) в виде белых кристаллов. Температура плавления 56 – 57 °С соответствует литературным данным (56 – 57 °С) [157].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.85 (м выглядит как т, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.74 (с, 1H), 7.60 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.55 – 7.42 (м, 5H), 3.43 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.29 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H).

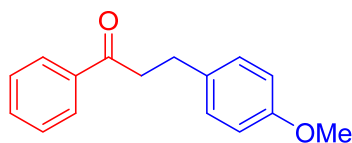
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.21, 138.85, 136.88, 133.68, 133.15, 132.14, 128.68, 128.18, 128.11, 127.69, 127.52, 127.24, 126.57, 126.09, 125.39, 40.39, 30.29.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [156].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°С)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	78
2	72	180	50	250	56

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

3-(4-метоксифенил)-1-фенилпропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 4-метоксибензальдегид (49 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 5 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 99%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, Было применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1

(чистый дихлорметан); $R_f=0.58$ в смеси гексан/дихлорметан = 1/1) с выходом 97 % (93.1 мг) в виде желтых кристаллов. Температура плавления 65 – 67 °С соответствует литературным данным (65 – 67 °С) [158].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.46 (дд выглядит как т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.85 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3 H), 3.28 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.02 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H).

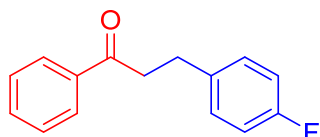
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.51, 158.10, 137.00, 133.42, 133.15, 129.47, 128.71, 128.16, 114.05, 55.38, 40.83, 29.39

ЯМР спектр соответствует литературным данным [156].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°С)	Давление (атм)	Кол-во кт. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	77
2	72	180	50	250	69

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

3-(4-фторфенил)-1-фенилпропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 4-фторбензальдегид (43 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 5 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 73%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.41$ в смеси гексан/метилден = 1/1) с выходом 72 % (65.6 мг) в виде

желтых кристаллов. Температура плавления 63 – 65°C соответствует литературным данным (65 – 66 °C)[159].

Аналогичная методика была применена с добавлением 50 мг молекулярных сит 3Å, выход составил 88%.

Аналогичная методика была применена с добавлением 2 мол.% DIPEA, выход составил 88%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.96 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.60 – 7.53 (м, 1H), 7.46 (дд выглядит как т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.24 – 7.17 (м, 2H), 7.01 – 6.93 (м, 2H), 3.29 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 3.05 (т, J = 7.5 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 199.15 (с), 161.52 (д, J = 244.0 Гц), 137.01 (д, J = 3.2 Гц), 136.92 (с), 133.26 (с), 129.96 (д, J = 7.9 Гц), 128.76 (с), 128.14 (с), 115.37 (д, J = 21.2 Гц), 40.54 (с), 29.37 (с).

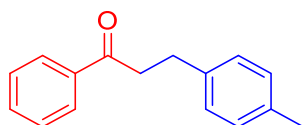
¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -117.21 (с).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [160].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	65
2	72	180	50	250	69

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

1-фенил-3-(п-толил)пропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (0.06 мг, 250 ppm, 0.1 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 4-метилбензальдегид (47 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 180 °C. Через 70 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав

дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 98%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.42$ в смеси гексан/дихлорметан = 2/1) с выходом 73 % (66.0 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.57 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.47 (дд выглядит как т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.17 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.13 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 3.30 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.08 – 3.05 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.34 (с, 3H).

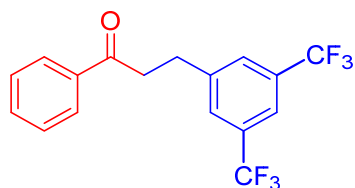
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.42, 138.29, 136.97, 135.72, 133.13, 129.31, 128.69, 128.40, 128.14, 40.71, 29.81, 21.11.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [161].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	82
2	72	180	50	250	98

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

3-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-1-фенилпропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 3,5-бис(трифторметил)бензальдегид (66 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 5 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °C. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 81%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim

PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.34$ в смеси гексан/дихлорметан = 2/1) с выходом 73 % (100.7 мг) в виде оранжевого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.73 (ушир. с, 3H), 7.58 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.47 (дд выглядит как т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.37 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 198.05, 143.91, 136.60, 133.56, 131.84 (к, $J = 33.0$ Гц), 128.92, 128.87, 128.14, 123.51 (к, $J = 272.6$ Гц), 120.65 – 119.93 (м), 39.69, 29.68.

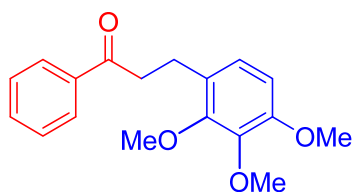
^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -62.81 (с).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [162].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	55
2	72	200	30	500	68

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

1-фенил-3-(2,3,4-триметоксифенил)пропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 2,3,4-триметоксибензальдегид (78.5 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 5 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °C. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 75%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый

дихлорметан); $R_f=0.21$ в смеси гексан/дихлорметан = 2/1) с выходом 75 % (90.0 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.55 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.45 (дд выглядит как т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.89 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.60 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.25 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 2.98 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H).

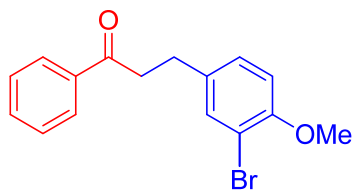
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.96, 152.49, 152.06, 142.41, 136.99, 133.09, 128.67, 128.23, 127.19, 124.15, 107.30, 61.02, 60.87, 56.12, 39.96, 25.25.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [163].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кт. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	следы
2	72	200	30	500	45

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-фенилпропан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены бром-4-метоксибензальдегид (86.0 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 5 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °C. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 71%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.27$ в смеси гексан/дихлорметан = 2/1) с выходом 71 % (90.5 мг) в виде желтых кристаллов. Температура плавления 79 – 81°C.

Аналогичная методика была применена с добавлением 50 мг молекулярных сит 3Å, выход составил 81%.

Аналогичная методика была применена с добавлением 2 мол.% DIPEA, выход составил 88%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7.95 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.56 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.50 – 7.41 (м, 3H), 7.16 (дд, $J = 8.4, 1.9$ Гц, 1H), 6.82 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.27 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.99 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H).

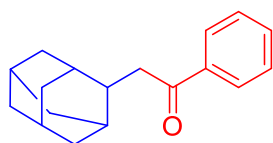
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 199.03, 154.36, 136.86, 135.04, 133.26, 128.75, 128.60, 128.13, 112.10, 111.63, 56.39, 40.45, 28.91.

Масс-спектр высокого разрешения: Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 319.0328; Найдено: 319.0327. Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 336.0594; Найдено: 336.0593

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	52
2	72	200	30	500	47
3	20	160	5	1 мол.%	88

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

2-(адамантан-2-ил)-1-фенилэтан-1-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены адамантан-2-он (300 мг, 500 мол.%, 2.0 ммоль) и ацетофенон (47 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 50 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 200 °C. Через 60 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на ротормном испарителе. Выход по ЯМР составил 78%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт

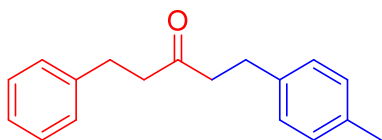
выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.40$ в смеси гексан/дихлорметан = 2/1) с выходом 68 % (69 мг) в виде желтых кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.46 (дд выглядит как т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.09 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.43 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 1.99 – 1.80 (м, 8H), 1.74 (м выглядит как ушир. с., 4H), 1.58 (м выглядит как д, $J = 12.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 200.67, 137.60, 132.98, 128.70, 128.25, 42.02, 40.73, 39.11, 38.37, 32.20, 31.98, 28.06, 28.03.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [164]

1-фенил-5-(п-толил)пентан-3-он



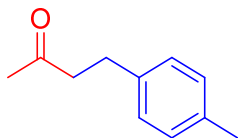
Рутениевый катализатор **K12** (0.12 мг, 500 ppm, 0.2 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 4-метилбензальдегид (47 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль) и 4-фенилбутан-2-он (178 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO , и заполнен 30 атмосферами CO . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 200 °С. Через 72 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл). Выход по ГХ составил 99%. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/ триэтиламин 200:15:10; $R_f=0.72$) с выходом 84.9 мг (84%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.30 (дд выглядит как т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.25 – 7.15 (м, 3H), 7.09 (2д появляется как к, $J = 8.0$ Гц, 4H), 2.95 – 2.83 (м, 4H), 2.71 (м появляется как дд, $J = 13.7$, 7.3 Гц, 4H), 2.34 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 209.29, 141.11, 137.96, 135.64, 129.24, 128.56, 128.39, 128.25, 126.16, 44.72, 44.58, 29.78, 29.39, 21.09.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [165].

4-(*p*-толил)бутан-2-он



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 4-метилбензальдегид (47 мкл., 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетон (1.2 мл, 4000 мол.%, 16.0 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 90%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: гексан/этилацетат/ триэтиламин 40:1:1; $R_f=0.59$) с выходом 87% (56.4 мг) в виде желтого масла. Продукт легколетучий.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.18 – 7.03 (м, 4H), 2.87 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.74 (м, 1H), 2.32 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.14 (с, 3H).

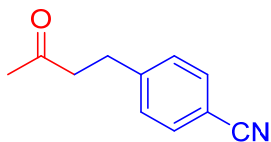
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) 208.22, 138.00, 135.71, 129.29, 128.28, 45.45, 30.19, 29.44, 21.10.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [166].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°С)	Давление (атм)	Кол-во кт. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	следы
2	72	200	30	500	44

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

4-(3-оксобутил)бензонитрил



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 4-формилбензонитрил (52.5 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетон (1.2 мл, 4000 мол.%, 16.0 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 90%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.61$ в смеси гексан/метилден = 1/1), с выходом 61 % (41.5 мг). Низкий выход продукта после выделения связан с его легколетучестью. Продукт выделен в виде желтых кристаллов. Температура плавления 56 – 58°C соответствует литературным данным (55 – 56 °C) [160].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.96 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.80 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.16 (с, 3H).

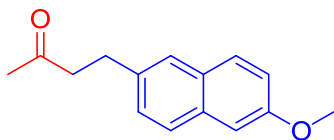
^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 206.91, 146.85, 132.34, 129.31, 119.03, 110.07, 44.26, 30.12, 29.63.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [166].

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	72	180	50	500	60
2	72	200	30	500	51

^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

4-(K12 -метоксинафтален-2-ил)бутан-2-он



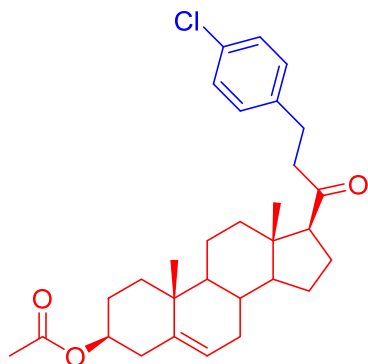
Рутениевый катализатор **K12** (0.12 мг, 500 ppm, 0.2 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 6-метокси-2-нафталальдегид (52.5 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетон (2.4 мл, 8000 мол.%, 32.0 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 30 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 200 °С. Через 72 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 84%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили методом препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: пентан / дихлорметан 1:2.5; $R_f=0.53$) с выходом 75% (68.3 мг) в виде желтых кристаллов. Температура плавления 79 – 81°C соответствует литературным данным (80 – 81°C) [45].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.67 (м появляется как д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.55 (с, 1H), 7.29 (м появляется как д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.17 – 7.07 (м, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.03 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.15 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 208.15, 157.36, 136.21, 133.17, 129.12, 129.01, 127.61, 127.04, 126.33, 118.90, 105.68, 55.35, 45.27, 30.21, 29.77.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [167].

17-(3-(4-хлорфенил)пропил)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат



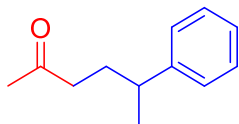
Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 2 мол.%, 4.0 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, затем был добавлен 4-хлорбензальдегид (28.0 мг, 100 мол.%, 0.2 ммоль), прегненалон ацетат (71.8 мг, 100 мол.%, 0.2 ммоль) и 50 мг молекулярных сит 3Å. Автоклав с добавленными компонентами сушился в вакуумном эксикаторе над P₂O₅ в течении 6 дней. Через 6 дней вакуумный эксикатор был заполнен аргоном, и к реакционной смеси был добавлен тетрагидрофурана (0.2 мл). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 66 часа реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 63%. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан 1:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); R_f=0.58 в ДХМ) с выходом 51 % (49 мг) в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.23 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.11 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 5.42 – 5.31 (м, 1H), 4.66 – 4.54 (м, 1H), 2.85 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 2.66 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 2.47 (м появляется как т, J = 8.9 Гц, 1H), 2.36 – 2.27 (м, 2H), 2.24 – 2.10 (м, 1H), 2.03 (с, 3H), 1.97 – 1.83 (м, 4H), 1.69 – 1.60 (м, 5H), 1.49 – 1.38 (м, 3H), 1.29 – 1.08 (м, 3H), 1.00 – 0.94 (м, 4H), 0.56 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 210.32, 170.70, 140.07, 139.78, 131.86, 129.97, 128.64, 122.44, 77.36, 73.96, 63.15, 56.99, 49.98, 45.90, 44.41, 39.03, 38.19, 37.11, 36.72, 31.92, 31.87, 29.20, 27.85, 24.62, 23.09, 21.57, 21.13, 19.43, 13.52

Масс-спектр высокого разрешения: Рассчитано для C₃₀H₃₉ClKO₃⁺ ([M+K]⁺): 521.2219; Найдено: 521.2221. Рассчитано для C₃₀H₃₉ClNaO₃⁺ ([M+Na]⁺): 505.2480; найдено: 505.2475.

5-фенилгексан-2-он



Рутениевый катализатор **K12** (2 мг, 1 мол.%, 6.5 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 2-фенилпропаналь (43.8 мг, 100 мол.%, 0.33 ммоль) и ацетон (1.94 мл, 8000 мол.%, 26.13 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 200 °C. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 75%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применяя градиентное элюирование (гексан – этилацетат 10:1 → 3:1; $R_f=0.60$ в смеси гексан/этилацетат = 5/1) с выходом 64 % (37 мг) в виде бесцветного масла.

№ ^a	Время (ч)	Температура (°C)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	20	200	5	1000	75
2	20	200	5	250	63

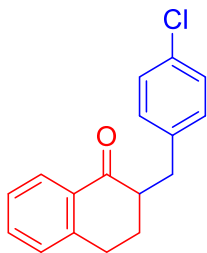
^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.27 (м, 2H), 7.23 – 7.14 (м, 3H), 2.73 – 2.63 (м, 1H), 2.39 – 2.21 (м, 2H), 2.05 (с, 3H), 1.96 – 1.75 (м, 2H), 1.26 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 209.14, 146.55, 128.60, 127.13, 126.30, 41.97, 39.46, 31.98, 30.09, 22.61.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [168].

2-(4-хлорбензил)-3,4-дигидронафтален-1(2H)-он



Рутениевый катализатор **K12** (2 мг, 1 мол.%, 6.5 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 3,4-дигидронафтален-1(2H)-он (143.2 мг, 300 мол.%, 0.99 ммоль) и 4-хлорбензальдегид (45.9 мг, 100 мол.%, 0.33 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 64%, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – дихлорметан; 2:1 → 0:1 (чистый дихлорметан); $R_f=0.51$ в смеси гексан/метилен = 1/1) с выходом 54 мг (61 %) в виде бесцветного масла.

№ ^a	Время (ч)	Температура (°С)	Давление (атм)	Кол-во кг. (ppm)	Выход, %
1	20	160	5	1000	64
2	20	180	5	1000	57
3	20	180	5	250	56

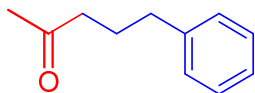
^a Загрузка реагентов и методика эксперимента такая же, как в эксперименте выше, если не указано иное, выход определяется как среднее из двух экспериментов.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (дд, $J = 7.7, 1.4$ Гц, 1H), 7.47 (тд, $J = 7.7, 1.4$ Гц, 1H), 7.35 – 7.27 (м, 2H), 7.24 – 7.12 (м, 4H), 3.45 – 3.38 (м, 1H), 2.97 – 2.91 (м, 2H), 2.76 – 2.62 (м, 2H), 2.09 (дк, $J = 13.2, 4.3$ Гц, 1H), 1.84 – 1.72 (м, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 199.19, 144.06, 138.61, 133.50, 132.50, 132.04, 130.75, 128.86, 128.62, 127.67, 126.81, 49.46, 35.20, 28.83, 27.88.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [169].

5-фенилпентан-2-он



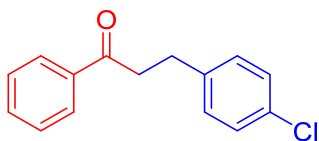
Рутениевый катализатор **K12** (2 мг, 1 мол.%, 6.5 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, окись стирола (37.4 мкл, 100 мол.%, 0.33 ммоль) и ацетон (1.94 мл, 8000 мол.%, 26.13 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 50 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 180 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 79%. Продукт выделили с помощью флэш-хроматографа InterChim PuriFlash, применено градиентное элюирование (гексан – ДХМ 1:1 → 0:1; R_f = 0.40 в смеси гексан/дихлорметан = 1:1) с выходом 68 % (36 мг) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.12 (м, 5H), 2.62 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.44 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.12 (с, 3H), 1.91 (тт, *J* = 7.4 Гц, 7.6 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 209.0, 141.7, 128.6, 128.5, 126.1, 43.0, 35.1, 30.1, 25.3.

ЯМР спектр соответствует литературным данным [170].

3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-1-он



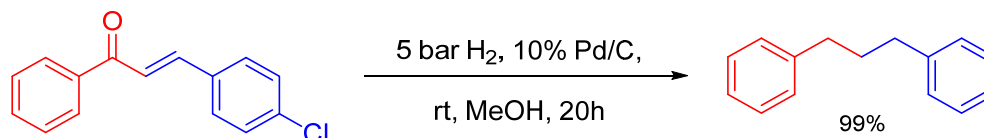
4-хлорбензальдегид (202.0 мг, 1.4 ммоль, 100 мол.%) (1 экв.) растворили в смеси 3 мл EtOH и 3.4 мл 3 М водного раствора NaOH (3 экв.), затем к полученному раствору добавили ацетофенон (168.0 мкл., 1.4 ммоль, 100 мол.%) (1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 2 часов. Выпавший желтый осадок отфильтровали и посушили на вакуумном фильтре Шотта, продукт выделили перекристаллизацией из MeOH с выходом 57% (200 мг) в виде желтого осадка.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 7.39$ (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.47- 7.51 (м, 3H), 7.58 – 7.60 (м, 3H), 7.75 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 8.00 – 8.03 (м, 2H).

ЯМР спектр соответствует литературным данным [171].

Сравнение с классическими методами восстановления:

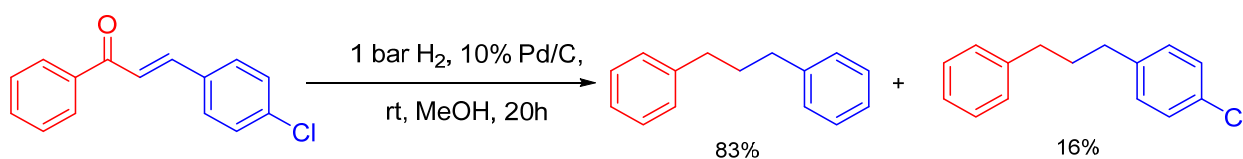
$\text{H}_2/\text{Pd/C}$



В титановый автоклав объемом поместили 10 мл 10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (7.5 мг, 8 мкмоль, 10 мол.%), (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (20.0 мг, 0.8 ммоль, 100 мол.%) и магнитную мешалку, затем добавили 1 мл MeOH, и автоклав был закручен и продут три раза 10 атмосферами H_2 , и заполнен 5 атмосферами H_2 . Через 20 часов перемешивания при комнатной температуре реактор был разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном; объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Согласно ЯМР реакционная смесь содержала 99% 1,3-дифенилпропан.

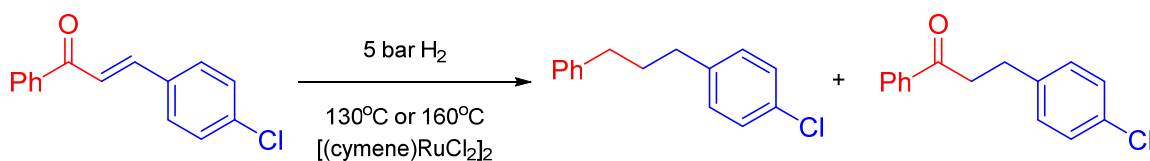
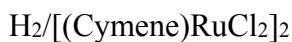
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7.33 -7.28 (м, 4H), 7.22 – 7.18 (м, 6H), 2.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 4H), 1.99 (квинт., $J = 7.8$ Гц, 2H).

ЯМР соответствует литературным данным [172].



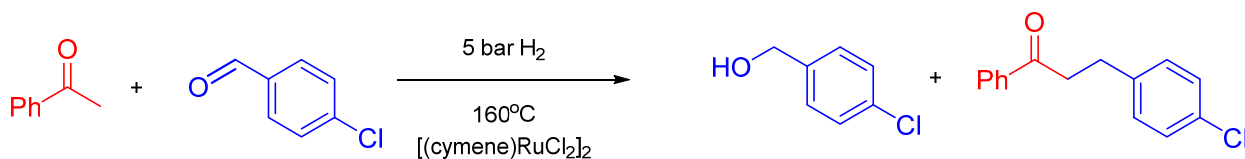
В титановый автоклав объемом поместили 10 мл 10% Pd/C (влажная подложка, содержание воды 56%) (7.5 мг, 8 мкмоль, 10 мол.%), (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (20.0 мг, 0.8 ммоль, 100 мол.%) и магнитную мешалку, затем добавили 1 мл MeOH, и автоклав был закручен и продут три раза 10 атмосферами H_2 , и заполнен 1 атмосферой H_2 . Через 20 часов перемешивания при комнатной температуре реактор был разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном; объединённые органические растворители были упарены на роторном

испарителе. Согласно ЯМР реакционная смесь содержала 83% 1,3-дифенилпропана и 16% 1-хлор-4-(3-фенилпропил)бензола.



Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (99.1 мг, 100 мол.%, 0.41 ммоль) был добавлен. Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами H_2 , и заполнен 5 атмосферами H_2 . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 130 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала 45% продукта **9aa** и 22% продукта **S1b**, исходного субстрата не наблюдалось, остаток представлял из себя сложную смесь побочных продуктов.

Аналогичная процедура была проведена при 160°C вместо 130°C, остальные параметры не менялись. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала 27% продукта **9aa** и 35% продукта **S1b**, исходного субстрата не наблюдалось, остаток представлял из себя сложную смесь побочных продуктов.



Рутениевый катализатор **K12** (2.0 мг, 1 мол.%, 3.2 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 4-хлорбензальдегид (46.2 мг, 100 мол.%, 0.33 ммоль) и ацетофенон (114 мкл., 300 мол.%, 0.98 ммоль). Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами H_2 , и заполнен 5 атмосферами H_2 . Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав

дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала 11% продукта **9aa**, и 20% 4-хлорбензилового спирта (**15**), исходного субстрата не наблюдалось, остаток представлял из себя сложную смесь побочных продуктов.

Аналогичная процедура была проведена при комнатной температуре с перемешиванием, остальные параметры не менялись. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала 86% исходного альдегида и 14% 4-хлорбензилового спирта (**15**).

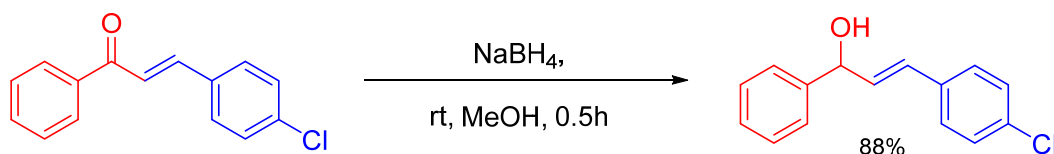
1,3-дифенилпропан

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7.33–7.28 (м, 4H), 7.22–7.18 (м, 6H), 2.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 4H), 1.99 (квин., $J = 7.8$ Гц, 2H). ЯМР спектр соответствует литературным данным [172].

1-хлор-4-(3-фенилпропил)бензол

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.32–7.25 (м, 4H), 7.24–7.16 (м, 3H), 7.11 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.67–2.59 (м, 4H), 1.98–1.89 (м, 2H). ЯМР спектр соответствует литературным данным [173].

NaBH_4



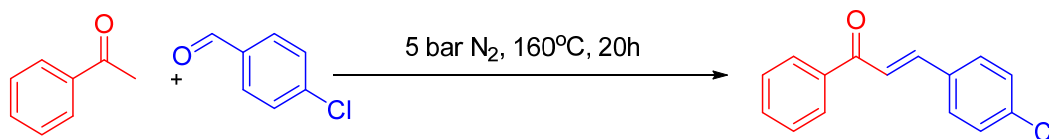
NaBH_4 (6.2 мг, 0.16 ммоль, 200 мол.%), (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (20.0 мг, 0.80 ммоль), 1 мл MeOH и магнитная мешалка были помещены в 10 мл пенициллинку. Через 30 минут перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь разбавили водой, и продукт был проэкстрагирован EtOAc. Органические слои промыли раствором брайна и высушили над Na_2SO_4 , растворитель был упарен на роторном испарителе. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала 88% (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-ол.

(E)-3-(4-Хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-ол

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 7.25–7.42 (м, 9H), 6.64 (д, 3 $J = 15.8$ Гц, 1H), 6.33–6.37 (м, 1H), 5.37 (д, 3 $J = 6.0$ Гц, 1H), 2.07 (с, 1H). ЯМР спектр соответствует литературным данным [174].

Исследование механизма.

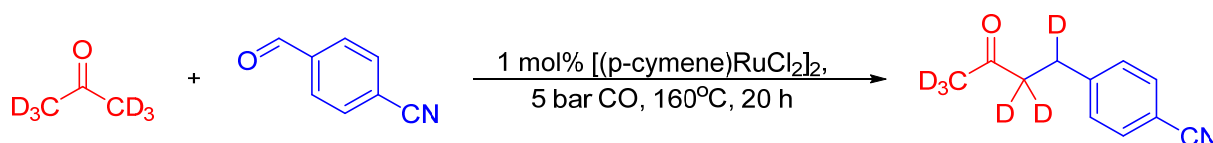
Холостой опыт в атмосфере азота



Опыт с катализатором: Два эксперимента проводили параллельно. В 10 мл титановый автоклав поместили рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, были добавлены 4-хлорбензальдегид (56.2 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклавы были закручены, продукт три раза 10 атмосферами N₂, и заполнены 5 атмосферами N₂. Реакторы поместили в масляную баню нагретую до 160 °С. Через 20 часов реакторы остудили до комнатной температуры и разгерметизировали. Реакционные смеси переместили в стеклянные сосуды, и промыли автоклавы дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 79% и 85% (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она соответственно, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта.

Опыт без катализатора: Два эксперимента проводили параллельно. В 10 мл титановый автоклав поместили 4-хлорбензальдегид (56.2 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ацетофенон (140 мкл., 300 мол.%, 1.2 ммоль). Автоклавы были закручены, продукты три раза 10 атмосферами N₂, и заполнены 5 атмосферами N₂. Реакторы поместили в масляную баню нагретую до 160 °С. Через 20 часов реакторы остудили до комнатной температуры и разгерметизировали. Реакционные смеси переместили в стеклянные сосуды, и промыли автоклавы дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Выход по ЯМР составил 78% и 85% (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она соответственно, мезитилен был добавлен в качестве внутреннего стандарта.

Эксперименты с дейтерированным ацетоном

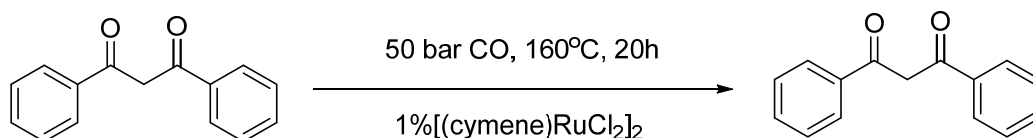


Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4.0 мкмоль) в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 4-формилбензонитрил (52.5 мг, 100 мол.%, 0.4 ммоль) и ⁶d-ацетон (95 атом % D) (1.2 мл, 4000 мол.%, 16.0 ммоль) были добавлены. Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь отфильтровали через тонкий слой силикагеля и приготовили ЯМР образец. Реакционная смесь содержала 51% продукта и больше никаких иных продуктов восстановительного присоединения не было обнаружено.

Восстановление возможных интермедиатов

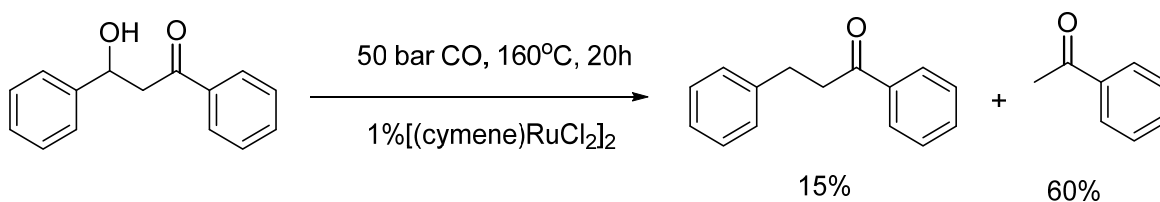
Возможные интермедиаты и побочные продукты были синтезированы и введены в стандартные условия реакции.

1,3-дифенилпропан-1,3-дион



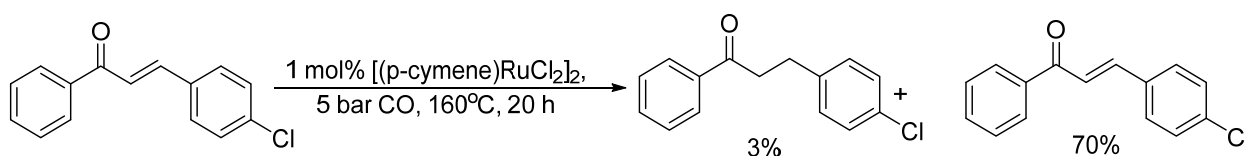
Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 1,3-дифенилпропане-1,3-дион (91.6 мг, 100 мол.%, 0.41 ммоль) был добавлен. Автоклав был загерметизирован, продут три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала исключительно исходный дикетон. Эксперимент повторили в ТГФе, как растворителе, результат не изменился.

3-гидрокси-1,3-дифенилпропан-1-он



По известной процедуре был приготовлен 3-гидрокси-1,3-дифенилпропан-1-он. Рутениевый катализатор **K12** (1.0 мг, 1 мол.%, 1.6 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, 3-гидрокси-1,3-дифенилпропан-1-он (36 мг, 100 мол.%, 0.16 ммоль) был добавлен. Автоклав был загерметизирован, продукт три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Согласно ЯМР анализу, реакционная смесь содержала желаемый продукт (15%) и ацетофенон (60%).

(E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он



По известной процедуре был приготовлен (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он. Рутениевый катализатор **K12** (2.5 мг, 1 мол.%, 4 мкмоль) был добавлен в виде аликвоты в дихлорметане; после упаривания растворителя, (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (99.1 мг, 100 мол.%, 0.41 ммоль) был добавлен. Автоклав был закручен, продукт три раза 10 атмосферами CO, и заполнен 5 атмосферами CO. Сосуд с реакционной массой поместили в масляную баню, нагретую до 160 °С. Через 20 часов реактор был охлажден до комнатной температуры и разгерметизирован. Реакционную смесь перенесли во флакон, и промыли автоклав дихлорметаном (2x1мл); объединённые органические растворители были упарены на роторном испарителе. Согласно ЯМР анализу, реакционная масса содержала сложную смесь продуктов, в том числе 3% продукта и 70% исходного (E)-3-(4-хлорфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она.

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Podyacheva E. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination / Podyacheva E., Afanasyev O.I., Tsygankov A.A., Makarova M., Chusov D. // *Synthesis (Germany)* – 2019. – Т. 51 – № 13 – С.2667–2677.
2. Aavula S.K. Palladium on carbon-bromobenzene mediated esterification and transesterification / Aavula S.K., Chikkulapalli A., Hanumanthappa N., Jyothi I., Vinod Kumar C.H., Manjunatha S.G. // *Tetrahedron Letters* – 2013. – Т. 54 – № 42 – С.5690–5694.
3. Afanasyev O.I. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination / Afanasyev O.I., Tsygankov A.A., Usanov D.L., Perekalin D.S., Shvydkiy N. V., Maleev V.I., Kudinov A.R., Chusov D. // *ACS Catalysis* – 2016. – Т. 6 – № 3 – С.2043–2046.
4. Yagafarov N.Z. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amidation without an External Hydrogen Source / Yagafarov N.Z., Muratov K.M., Biriukov K., Usanov D.L., Chusova O., Perekalin D.S., Chusov D. // *European Journal of Organic Chemistry* – Т. 2018 – № 4 – С.557–563.
5. Chusov D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / Chusov D., List B. // *Angewandte Chemie International Edition* – Т. 53 – № 20 – С.5199–5201.
6. Kolesnikov P.N. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / Kolesnikov P.N., Yagafarov N.Z., Usanov D.L., Maleev V.I., Chusov D. // *Organic Letters* – 2015. – Т. 17 – № 2 – С.173–175.
7. Yagafarov N.Z. Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent / Yagafarov N.Z., Usanov D.L., Moskovets A.P., Kagramanov N.D., Maleev V.I., Chusov D. // *ChemCatChem* – Т. 7 – № 17 – С.2590–2593.
8. Afanasyev O.I. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination / Afanasyev O.I., Tsygankov A.A., Usanov D.L., Perekalin D.S., Shvydkiy N. V., Maleev V.I., Kudinov A.R., Chusov D. // *ACS Catalysis* – 2016. – Т. 6 – № 3 – С.2043–2046.
9. Kolesnikov P.N. Dichotomy of Atom-Economical Hydrogen-Free Reductive Amidation vs Exhaustive Reductive Amination / Kolesnikov P.N., Usanov D.L., Muratov K.M., Chusov D. // *Organic Letters* – 2017. – Т. 19 – № 20 – С.5657–5660.
10. Kolesnikov P.N. Atom- and step-economical preparation of reduced knoevenagel adducts

using CO as a deoxygenative agent / Kolesnikov P.N., Usanov D.L., Barablina E.A., Maleev V.I., Chusov D. // *Organic Letters* – 2014. – T. 16 – № 19 – C.5068–5071.

11. Denmark S.E. Room Temperature, Reductive Alkylation of Activated Methylene Compounds: Carbon-Carbon Bond Formation Driven by the Rhodium-Catalyzed Water-Gas Shift Reaction / Denmark S.E., Ibrahim M.Y.S., Ambrosi A. // *ACS Catalysis* – 2017. – T. 7 – № 1 – C.613–630.

12. Friedhoff L.T. Use of cholinesterase inhibitors to treat disorders of attention / Friedhoff L.T., Tiseo P.J., Rogers S.L. – 2002. – № US6455544 (B1).

13. Kumar Y. Process for the preparation of donepezil and derivatives thereof / Kumar Y., Prasad M., Nath A., Maheshwari N. – 2004. – № WO2004082685.

14. Hachiro S. 1,4-Substituted piperidines as acetylcholinesterase inhibitors and their use for the treatment of Alzheimer's disease / Hachiro S., Yutaka T., Kunizou H., Norio K., Yuoichi I. – 1996. – № EP0296560 (B1).

15. Sugimoto H. Cyclic amine compounds with activity against acetylcholinesterase / Sugimoto H., Tsuchiya Y., Higurashi K., Karibe N., Iimura Y., Sasaki A., Yamanishi Y., Ogura H., Araki S., Kosasa T., Kubota A., Kosasa M., Yamatsu K. – 1990. – № US4895841 (A).

16. Sugimoto H. Cyclic amine compounds and pharmaceutical use / Sugimoto H., Tsuchiya Y., Higurashi K., Karibe N., Iimura Y., Sasaki A., Yamanishi Y., Ogura H., Araki S., Kosasa T., Kubota A., Kosasa M., Yamatsu K. – 1992. – № US5100901 (A).

17. Yokoyama O. Therapeutic agent for overactive bladder involved in aging / Yokoyama O., Nakai M., Akino H. – 2006. – № US2006135507 (A1).

18. Yokoyama O. Therapeutic agent for overactive bladder resulting from cerebral infarction / Yokoyama O., Nakai M. – 2006. – № US2006172992 (A1).

19. Sugimoto H. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Acetylcholinesterase Inhibitors: 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidine Hydrochloride and Related Compounds / Sugimoto H., Iimura Y., Yamanishi Y., Yamatsu K. // *Journal of Medicinal Chemistry* – 1995. – T. 38 – № 24 – C.4821–4829.

20. Nagarimadugu M. Process for the preparation of donepezil hydrochloride / Nagarimadugu M., Gupta A.K., Dandala R., Meenakshisunderam S. – 2007. – № US2007191610 (A1).

21. Aggarwal A. Process for the preparation of highly pure donepezil / Aggarwal A.,

Srinivasan C., Wadhwa L. – 2007. – № WO2007108011 (A2).

22. Kharatkar R.M. Processes for preparing donepezil / Kharatkar R.M., Pande S.V., Bonde N.L., Fernandes G.P., Chatterjee S. – 2010. – № US2010105916 (A1).

23. Akio I. Process for producing 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine or hydrochloride thereof / Akio I. – 2007. – № US2007088055 (A1).

24. Gaonkar S.L. Industrially Scalable Synthesis of Anti-alzheimer Drug Donepezil / Gaonkar S.L., Nadaf Y.F., Bilehal D., Shetty N.S. // Asian Journal of Chemistry – 2017. – T. 29 – № 9 – C.1999–2004.

25. Ramakrishnan A. Improved process for the preparation of (1-benzyl-4-(5,6,- dimethoxyind anone-2-yl)methylpiperidine) hydrochloride-form III / Ramakrishnan A., Bathani G., Bandari H., Gopu R. – 2009. – № WO2009084030 (A2).

26. Ramakrishnan A. A process for the preparation of donepezil hydrochloride / Ramakrishnan A., Batthini G. – 2011. – № WO2011051957 (A2).

27. Akio I. Processes for producing 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl] methylpiperidine and hydrochloride thereof / Akio I., Nishimura H. – 2007. – № EP1741701 (A1).

28. Sheu K. Method For Making donepezil / Sheu K., Huang S. – 2013. – № US2013035490 (A1).

29. Sheu K. Method for making donepezil / Sheu K., Huang S. – 2013. – № EP2557077 (A1).

30. Soldevilla Madrid N. Synthesis and preparations of intermediates and polymorphs thereof useful for the preparation of donepezil hydrochloride / Soldevilla Madrid N. – 2007. – № WO2007119118 (A2).

31. Pathi S. Process and intermediate for preparation of donepezil / Pathi S., Acharya V., Rao D., Kankan R. – 2007. – № WO2007077443 (A1).

32. Niphade N. An improved and efficient process for the production of donepezil hydrochloride: Substitution of sodium hydroxide for n-butyl lithium via phase transfer catalysis / Niphade N., Mali A., Jagtap K., Ojha R.C., Vankawala P.J., Mathad V.T. // Organic Process Research and Development – 2008. – T. 12 – № 4 – C.731–735.

33. Soldevilla Madrid N. Synthesis and preparations of intermediates and new polymorphs thereof useful for the preparation of donepezil hydrochloride / Soldevilla Madrid N. – 2009. – № US2009253746 (A1).

34. Kumar Y. Stable lamotrigine pharmaceutical compositions and processes for their preparation / Kumar Y., Prasad M., Nath A., Maheshwari N. – 2007. – № US2007129549 (A1).
35. Reddy M.S. Process for preparation of donepezil / Reddy M.S., Eswaraiah S., Thippannachar M.V., Chandrashekar E.R.R., Kumar P.A., Kumar K.N. – 2004. – № US2004143121 (A1).
36. Reddy M.S. Process for preparation of donepezil / Reddy M.S., Eswaraiah S., Thippannachar M.V., Chandrashekar E.R.R., Kumar P.A., Kumar K.N. – 2006. – № US7148354 (B2).
37. Pospisilik K. Process for preparation of donepezil / Pospisilik K. – 2007. – № WO2007057226 (A2).
38. Vidyadhar J.S. Process for the preparation of 1-benzyl-4(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl) methyl piperidine hydrochloride (Donepezil HCL) / Vidyadhar J.S., Venkatraman N.A., Pandurang S.R. – 2003. – № US6649765 (B1).
39. Neu J. Novel process for production of highly pure polymorph (I) Donepezil Hydrochloride / Neu J., Greiner I., Csabai J., Garadnay S. – 2008. – № US2008306271 (A1).
40. Dubey S.K. Process for producing 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon2-yl)methyl] piperidine or its salt thereof via novel intermediate / Dubey S.K., Sharma A.K., Rani B. s, Paul S., Thaper R.K., Dubey S.K., Khanna J.M. – 2006. – № WO2006070396 (A1).
41. Ponnaiah R. A process for the preparation of donepezil hydrochloride / Ponnaiah R., Prasad A., Panchasara D.R., Chavan G.J., Prajapati B.H., Patel I.M. – 2010. – № WO2010070511 (A2).
42. Ponnaiah R. Process for the preparation of donepezil hydrochloride / Ponnaiah R., Prasad A., Panchasara D.R., Chavan G.J., Prajapati B.H., Patel I.M. – 2011. – № US2011230663 (A1).
43. Pacheco O.D.C. Process for preparing donepezil hydrochloride forms I and III; and an intermediate compound thereof / Pacheco O.D.C., Garcia A.L.L. – 2015. – № WO2015109377 (A1).
44. Lensky S. Process for the preparation of benzyl-piperidylmethyl-indanones / Lensky S. – 1997. – № US5606064 (A).
45. Goudie A.C. 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)butan-2-one and related analogs, a novel structural class of antiinflammatory compounds / Goudie A.C., Gaster L.M., Lake A.W., Rose C.J., Freeman P.C., Hughes B.O., Miller D. // Journal of Medicinal Chemistry – 1978. – T. 21 – № 12 – C.1260–

46. Becnel B.F. Production of nabumetone or precursors thereof / Becnel B.F., Sabahi M., Theriot K.J. – 1998. – № US5756851 (A).

47. Prabhakar C. Process Research and Structural Studies on Nabumetone § / Prabhakar C., Reddy G.B., Reddy C.M., Nageshwar D., Devi A.S., Babu J.M., Vyas K., Sarma M.R., Reddy G.O. // Organic Process Research & Development – 1999. – T. 3 – № 2 – C.121–125.

48. Climent M.J. MgO nanoparticle-based multifunctional catalysts in the cascade reaction allows the green synthesis of anti-inflammatory agents / Climent M.J., Corma A., Iborra S., Mifsud M. // Journal of Catalysis – 2007. – T. 247 – № 2 – C.223–230.

49. Viviano M. A scalable two-step continuous flow synthesis of nabumetone and related 4-aryl-2-butanones / Viviano M., Glasnov T.N., Reichart B., Tekautz G., Kappe C.O. // Organic Process Research and Development – 2011. – T. 15 – № 4 – C.858–870.

50. Rose C.J. Chemical Process / Rose C.J., Miller D. – 1981. – № US4247709 (A).

51. Gevorgyan A. Application of Silicon-Initiated Water Splitting for the Reduction of Organic Substrates / Gevorgyan A., Mkrtchyan S., Grigoryan T., Iaroshenko V.O. // ChemPlusChem – 2018. – T. 83 – № 5 – C.375–382.

52. Bartoli M. An easily recoverable and recyclable homogeneous polyester-based Pd catalytic system for the hydrogenation of α,β -unsaturated carbonyl compounds / Bartoli M., Rosi L., Petrucci G., Armelao L., Oberhauser W., Frediani M., Piccolo O., Rathod V.D., Paganelli S. // Catalysis Communications – 2015. – T. 69 – C.228–233.

53. Meguro K. Method for producing thiazolidinedione derivatives / Meguro K., Fujita T., Hatanaka C., Ooi S. – 1989. – № EP0257781 (A1).

54. Momose Y. Studies on Antidiabetic Agents. X. Synthesis and Biological Activities of Pioglitazone and Related Compounds / Momose Y., Meguro K., Ikeda H., Hatanaka C., Oi S., Sohda T. // Chemical and Pharmaceutical Bulletin – 1991. – T. 39 – № 6 – C.1440–1445.

55. Huber J.E. Reduction method for substituted 5-methylene-thiazolidinediones / Huber J.E. – 1996. – № EP1903042 (A2).

56. Bulliard M. Method for preparing compounds derived from thiazolidinedione, oxazolidinedione or hydantoin / Bulliard M., Derrien Y., Pintus T. – 2004. – № EP1360179 (A2).

57. Dutt T.O. Novel process for the synthesis of pioglitazone and its salts thereof / Dutt T.O.,

Chandra R.P., Babu R.K., Kumar C.Y., Reddy N.R.M., Gadamsetty P. – 2008. – № WO2008142706 (A2).

58. Okamoto K. Recoverable, Reusable, Highly Active, and Sulfur-Tolerant Polymer Incarcerated Palladium for Hydrogenation / Okamoto K., Akiyama R., Kobayashi S. // The Journal of Organic Chemistry – 2004. – T. 69 – № 8 – C.2871–2873.

59. Sudhir N. Process for preparing thiazolidinediones / Sudhir N., Chandrakant P.A. – 2005. – № WO2005049610 (A1).

60. Bipin P. A process to prepare pioglitazone via several intermediates. / Bipin P., Bhushan L.V., Bhushan L.B. – 2004. – № WO2004007490 (A2).

61. Bipin P. Novel process to prepare pioglitazone via several novel intermediates / Bipin P., Bhushan L.V., Bhushan L.B. – 2014. – № US2014088127 (A1).

62. Madivada L.R. An improved process for pioglitazone and its pharmaceutically acceptable salt / Madivada L.R., Anumala R.R., Gilla G., Alla S., Charagondla K., Kagga M., Bhattacharya A., Bandichhor R. // Organic Process Research and Development – 2009. – T. 13 – № 6 – C.1190–1194.

63. Janos F. Process for the synthesis of pioglitazone hydrogen chloride / Janos F., Tamas F., Sandor L., Endrene P., Perenyi E. – 2005. – T. WO20050588.

64. Park J.O. 5-(4-hydroxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione as intermediate for synthesis of thiazolidinedione based compounds and process for preparing the same / Park J.O., Kim Y.G., Son H. Il, Lee Y.J., Kim E.M. – 2009. – № WO2009148195 (A1).

65. Hindley R.M. Compounds / Hindley R.M. – 1993. – № US5194443 (A).

66. Hindley R.M. Compounds / Hindley R.M. – 1993. – № US5232925 (A).

67. Cantello B.C.C. [[ω -(Heterocyclamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as Potent Antihyperglycemic Agents / Cantello B.C.C., Cawthorne M.A., Cottam G.P., Duff P.T., Haigh D., Hindley R.M., Lister C.A., Smith S.A., Thurlby P.L. // Journal of Medicinal Chemistry – 1994. – T. 37 – № 23 – C.3977–3985.

68. Cantello B.C.C. Facile biocatalytic reduction of the carbon–carbon double bond of 5-benzylidenethiazolidine-2,4-diones. Synthesis of (\pm)-5-(4-{2-[methyl(2-pyridyl)amino]ethoxy}benzyl)thiazolidine-2,4-dione (BRL 49653), its (R)-(+)-enantiomer and analogues / Cantello B.C.C., Eggleston D.S., Haigh D., Haltiwanger R.C., Heath C.M., Hindley

R.M., Jennings K.R., Sime J.T., Woroniecki S.R. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 1994. – № 22 – C.3319–3324.

69. Giles R.G. Process for the preparation of thiazolidinedione derivatives / Giles R.G., Lewis N.J., Quick J.K. – 1999. – № EP1219620 (A1).

70. Modi I.A. An improved process for hydrogenation of 5-(substituted Benzylidene) 2,4-Thiazolidine Dione compounds to give corresponding (+/-) 5- (substituted Benzyl) 2,4-Thiazolidine Dione / Modi I.A., Yadav M.K., Shukla M.C., Kagathara N.K., Sondagar K.R., Ponnaiah R., Khamar B.M. – 2008. – № EP1903042.

71. Giles R.G. Regiospecific reduction of 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones and 4-oxo-2-thiazolidinethiones using lithium borohydride in pyridine and tetrahydrofuran / Giles R.G., Lewis N.J., Quick J.K., Sasse M.J., Urquhart M.W.J., Youssef L. // Tetrahedron – 2000. – T. 56 – № 26 – C.4531–4537.

72. Giles R.G. Process for the preparation of substituted thiazolidinedione / Giles R.G., Lewis N.J., Moore S., Pool C.R., Quick J.K., Urquhart M. – 2002. – № US2002/42519 (A1).

73. Rao D.R. Synthesis of antidiabetic rosiglitazone derivatives / Rao D.R., Kankan R.N. – 2005. – № WO2005105794 (A1).

74. Kankan R.N. Process for the production of polymorphs of rosiglitazone maleate / Kankan R.N., Rao D.R., Phull M.S., Birari D.R. – 2005. – № WO2005021541 (A2).

75. Halama A. Method for the preparation of rosiglitazone / Halama A., Lustig P., Jirman J. – 2006. – № WO2006026934 (A1).

76. Ujire S. A method for preparation of thiazolidinedione derivatives / Ujire S., Sivakumar M.R., Hiremath R., Suvarna D.S., Srinivas P.V. – 2009. – № WO2009104200 (A1).

77. Duran L.E. Process for the preparation of rosiglitazone / Duran L.E., Tojo S.G. – 2005. – № WO2005108394 (A1).

78. Lopez E.D. Process for the Preparation of Intermediates of Rosiglitazone, Rosiglitazone and New Polymorphic Forms Thereof / Lopez E.D. – 2009. – № US2009234128 (A1).

79. Ludescher J. A process for the preparation of substituted phenyl ether compounds and rosiglitazone / Ludescher J., Khan R.A.R., Paul A. – 2007. – № WO2007017095 (A1).

80. Brummond K.M. Solid-phase synthesis of BRL 49653 // J. Org. Chem. – 1999. – T. 64. – № 5. – 1723–1726c.

81. Li X. Polymer-assisted solution phase synthesis of the antihyperglycemic agent Rosiglitazone (AvandiaTM) / Li X., Abell C., Warrington B.H., Ladlow M. // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2003. – T. 1 – № 24 – C.4392–4395.

82. Gaonkar S.L. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone / Gaonkar S.L., Shimizu H. // *Tetrahedron* – 2010. – T. 66 – № 18 – C.3314–3317.

83. Meng G. Synthetic optimization of rosiglitazone and related intermediates for industrial purposes / Meng G., Zheng M., Dong M., Gao Y., Zheng A., Li Z., Hu R. // *Research on Chemical Intermediates* – 2016. – T. 42 – № 3 – C.2023–2033.

84. Jawale D. V. An alternative synthetic route for an antidiabetic drug, rosiglitazone / Jawale D. V., Pratap U.R., Mane R.A. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* – 2012. – T. 22 – № 2 – C.924–928.

85. Deng Q. Robust Acenaphthoimidazolylidene Palladacycles: Highly Efficient Catalysts for the Amination of N-Heteroaryl Chlorides / Deng Q., Zhang Y., Zhu H., Tu T. // *Chemistry - An Asian Journal* – 2017. – T. 12 – № 18 – C.2364–2368.

86. Mohler D.L. The synthesis of tethered ligand dimers for PPAR γ -RXR protein heterodimers / Mohler D.L., Shen G. // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2006. – T. 4 – № 11 – C.2082–2087.

87. Sachse R. Verfahren zur Herstellung neuer,therapeutisch wertvoller Derivate des 2'-Hydroxy-3-phenylpropionphenons und deren Salze / Sachse R. – 1971. – № DE2001431 (A1).

88. Franke A. Therapeutic agents containing enantiomers of propafenone / Franke A., Liliane S.R., Gries J., Philipsborn G. Von, Unger L. – 1990. – № US4945114 (A).

89. Murphy W.S. Intramolecular alkylation of phenols. Part 5. A regiospecific anionic ring closure of phenols via quinone methides / Murphy W.S., Wattanasin S. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* – 1980. – T. 1 – № 0 – C.1567–1577.

90. Hase T. The Reduction of 2'-Hydroxychalcone by Complex Metal Hydrides. / Hase T., Liisberg S., Porath J. // *Acta Chemica Scandinavica* – 1968. – T. 22 – C.2845–2850.

91. Ahmed N. Pd-C/ammonium formate: a selective catalyst for the hydrogenation of chalcones to dihydrochalcones / Ahmed N., Lier J.E. van // *Journal of Chemical Research* – 2006. – T. 2006 – № 9 – C.584–585.

92. Mori A. Novel palladium-on-carbon/diphenyl sulfide complex for chemoselective

hydrogenation: Preparation, characterization, and application / Mori A., Mizusaki T., Kawase M., Maegawa T., Monguchi Y., Takao S., Takagi Y., Sajikia H. // *Advanced Synthesis and Catalysis* – 2008. – T. 350 – № 3 – C.406–410.

93. Gupte A. Synthesis and biological evaluation of phloridzin analogs as human concentrative nucleoside transporter 3 (hCNT3) inhibitors / Gupte A., Buolamwini J.K. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* – 2009. – T. 19 – № 3 – C.917–921.

94. Song T. Chemoselective Hydrogenation of α,β -Unsaturated Carbonyls Catalyzed by Biomass-Derived Cobalt Nanoparticles in Water / Song T., Ma Z., Yang Y. // *ChemCatChem* – 2019. – T. 11 – № 4 – C.1313–1319.

95. Song T. Chemoselective transfer hydrogenation of A,B-unsaturated carbonyls catalyzed by a reusable supported Pd nanoparticles on biomass-derived carbon / Song T., Duan Y., Yang Y. // *Catalysis Communications* – 2019. – C.80–85.

96. Janeczko T. Microbial transformations of chalcones to produce food sweetener derivatives / Janeczko T., Gładkowski W., Kostrzewa-Susłow E. // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* – 2013. – T. 98 – C.55–61.

97. Cho C.S. A ruthenium-catalyzed one-pot method for α -alkylation of ketones with aldehydes // *J. Organomet. Chem.* – 2006. – T. 691. – № 20. – 4329–4332c.

98. Lietz H. Preparation of propafenone / Lietz H. – 1984. – № US4474986 (A).

99. Jagtap A. An improved process for the preparation of baclofen and its intermediate / Jagtap A., Gharpure M., Shinde N., Patil N., Raut C., Krishnamurthy D. – 2017. – № WO2017009753 (A1).

100. Erhardt P. Method for treatment or prophylaxis of cardiac disorders / Erhardt P., Borgman R., O'donnell J. – 1983. – № US4387103 (A).

101. Yang D.J. Image-guided therapy of myocardial disease: composition, manufacturing and applications / Yang D.J., Oh C., Kohanim S., Yu D., Mendez R., Kim E.E. – 2009. – № US2009238756 (A1).

102. Zhang C.A. Hitting a soft drug with a hard nucleophile: Preparation of esmolol's metabolite by treatment with bis(tributyltin) oxide / Zhang C.A., Erhardt P.W. // *Synthetic Communications* – 2012. – T. 42 – № 5 – C.722–726.

103. Colín-Lozano B. Design, synthesis and in combo antidiabetic bioevaluation of multitarget

phenylpropanoic acids / Colín-Lozano B., Estrada-Soto S., Chávez-Silva F., Gutiérrez-Hernández A., Cerón-Romero L., Giacomani-Martínez A., Almanza-Pérez J.C., Hernández-Núñez E., Wang Z., Xie X., Cappiello M., Balestri F., Mura U., Navarrete-Vazquez G. // *Molecules* – 2018. – T. 23 – № 2.

104. Herbert R.B. The Biosynthesis of the phenethylisoquinoline alkaloid colchicine. Early and intermediate stages / Herbert R.B., Kattah A.E., Knagg E. // *Tetrahedron* – 1990. – T. 46 – № 20 – C.7119–7138.

105. Kharasch N. The Synthesis of Some Methyl Analogs of Desaminothyroxine / Kharasch N., Kalfayan S.H., Douglas Arterberry J. // *Journal of Organic Chemistry* – 1956. – T. 21 – № 9 – C.925–928.

106. Narasimhan B. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: Synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations / Narasimhan B., Belsare D., Pharanade D., Mourya V., Dhake A. // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2004. – T. 39 – № 10 – C.827–834.

107. Percec V. Synthesis and retrostructural analysis of libraries of AB₃ and constitutional isomeric AB₂ phenylpropyl ether-based supramolecular dendrimers / Percec V., Peterca M., Sienkowska M.J., Ilies M.A., Aqad E., Smidrkal J., Heiney P.A. // *Journal of the American Chemical Society* – 2006. – T. 128 – № 10 – C.3324–3334.

108. Fiorito S. A green chemical synthesis of coumarin-3-carboxylic and cinnamic acids using crop-derived products and waste waters as solvents / Fiorito S., Taddeo V.A., Genovese S., Epifano F. // *Tetrahedron Letters* – 2016. – T. 57 – № 43 – C.4795–4798.

109. Nagano H. Fluorescence studies on nyctinasty which suggest the existence of genus-specific receptors for leaf-movement factor / Nagano H., Kato E., Yamamura S., Ueda M. // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2003. – T. 1 – № 18 – C.3186–3192.

110. Hardouin C. Structure-activity relationships of α -ketoazole inhibitors of fatty acid amide hydrolase / Hardouin C., Kelso M.J., Romero F.A., Rayl T.J., Leung D., Hwang I., Cravatt B.F., Boger D.L. // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2007. – T. 50 – № 14 – C.3359–3368.

111. Dang T.T. An efficient heterogenized palladium catalyst for N-alkylation of amines and α -alkylation of ketones using alcohols / Dang T.T., Shan S.P., Ramalingam B., Seayad A.M. // *RSC Advances* – 2015. – T. 5 – № 53 – C.42399–42406.

112. Chen H. A simple and straightforward approach toward selective C=C bond reduction by hydrazine / Chen H., Wang J., Hong X., Zhou H.B., Dong C. // *Canadian Journal of Chemistry* –

2012. – T. 90 – № 9 – C.758–761.

113. GANO K.W. Substituted 3-isobutyl-9, 10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a] isoquinolin-2-ol compounds and methods relating thereto / GANO K.W. – 2008. – № WO2008058261 (A1).

114. Ray P.C. Novel Process for Preparation of Tetrabenazine and Deutetrabenazine / Ray P.C., Pawar Y.D., Singare D.T., Deshpande T.N., Singh G.P. // Organic Process Research and Development – 2018. – T. 22 – № 4 – C.520–526.

115. Mccusker-orth J.E. Processes for the preparation of higher molecular weight ketones / Mccusker-orth J.E., Tennant B.A., Ciula J.C. – 2004. – № US2004122261 (A1).

116. Loewenberg K. Production of high-molecular unsaturated ketones and conversion products thereof / Loewenberg K., Karl S. – 1940. – № US2200216 (A).

117. Gyulavári P. Discovery and optimization of novel benzothiophene-3-carboxamides as highly potent inhibitors of Aurora kinases A and B / Gyulavári P., Szokol B., Szabadkai I., Brauswetter D., Bánhegyi P., Varga A., Markó P., Boros S., Illyés E., Szántai-Kis C., Krekó M., Czudor Z., Órfi L. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters – 2018. – T. 28 – № 19 – C.3265–3270.

118. Chi Y. Control of aldol reaction pathways of enolizable aldehydes in an aqueous environment with a hyperbranched polymeric catalyst / Chi Y., Scroggins S.T., Boz E., Fréchet J.M.J. // Journal of the American Chemical Society – 2008. – T. 130 – № 51 – C.17287–17289.

119. Sakaguchi S. Iridium-catalyzed transfer hydrogenation of α,β -unsaturated and saturated carbonyl compounds with 2-propanol / Sakaguchi S., Yamaga T., Ishii Y. // Journal of Organic Chemistry – 2001. – T. 66 – № 13 – C.4710–4712.

120. Lee H.Y. Selective 1,4-reduction of unsaturated carbonyl compounds using $\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-H}_2\text{O}$ / Lee H.Y., An M. // Tetrahedron Letters – 2003. – T. 44 – № 14 – C.2775–2778.

121. Sato T. Hydrogenation of olefins using water and zinc metal catalyzed by a rhodium complex / Sato T., Watanabe S., Kiuchi H., Oi S., Inoue Y. // Tetrahedron Letters – 2006. – T. 47 – № 44 – C.7703–7705.

122. Albuquerque B.L. Water soluble polymer-surfactant complexes-stabilized Pd(0) nanocatalysts: Characterization and structure-activity relationships in biphasic hydrogenation of alkenes and α,β -unsaturated ketones / Albuquerque B.L., Denicourt-Nowicki A., Mériadec C., Domingos J.B., Roucoux A. // Journal of Catalysis – 2016. – T. 340 – C.144–153.

123. Harusawa S. A New Synthesis of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents Via Cyanophosphates / Harusawa S., Nakamura S., Yagi S., Kurihara T., Hamada Y., Shioiri T. // *Synthetic Communications* – 1984. – T. 14 – № 14 – C.1365–1371.
124. Mayer R. Synthesen mit Dicarbonsäuren, XIII. Mitteil.1): Aldehydkondensationen an Cyclopentanon / Mayer R. // *Chemische Berichte* – 1955. – T. 88 – № 12 – C.1853–1858.
125. Galambos J. Carbamoyloximes as novel non-competitive mGlu5 receptor antagonists / Galambos J., Wágner G., Nógrádi K., Bielik A., Molnár L., Bobok A., Horváth A., Kiss B., Kolok S., Nagy J., Kurkó D., Bakk M.L., Vastag M., Sághy K., Gyertyán I., Gál K., Greiner I., Szombathelyi Z., Keser G.M., Domány G. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* – 2010. – T. 20 – № 15 – C.4371–4375.
126. Agarwal R.M. Process for preparing cinacalcet hydrochloride / Agarwal R.M., Bhirud S., Pillai C.B., Maloyesh B. – 2008. – № WO2008117299 (A1).
127. Aissaoui H. Pyrazolo-tetrahydropyridine derivatives as orexin receptor antagonists / Aissaoui H., Boss C., Gude M., Koberstein R., Sifferlen T. – 2011. – № EP2013209.
128. Aissaoui H. Pyrazolo-tetrahydro pyridine derivatives as orexin receptor antagonists / Aissaoui H., Boss C., Gude M., Koberstein R., Sifferlen T. – 2009. – № US2009099228 (A1).
129. Arava V.R. A novel asymmetric synthesis of cinacalcet hydrochloride / Arava V.R., Gorentla L., Dubey P.K. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry* – 2012. – T. 8 – C.1366–1373.
130. Goodman C.A. A two-step, one pot preparation of amines via acyl succinimides. Synthesis of the calcimimetic agents cinacalcet, NPS R-467, and NPS R-568 / Goodman C.A., Janci E.M., Onwodi O., Simpson C.C., Hamaker C.G., Hitchcock S.R. // *Tetrahedron Letters* – 2015. – T. 56 – № 30 – C.4468–4471.
131. Fu M.C. Boron-Catalyzed N-Alkylation of Amines using Carboxylic Acids / Fu M.C., Shang R., Cheng W.M., Fu Y. // *Angewandte Chemie - International Edition* – 2015. – T. 54 – № 31 – C.9042–9046.
132. Geoghegan K. An investigation into the one-pot Heck olefination-hydrogenation reaction / Geoghegan K., Kelleher S., Evans P. // *Journal of Organic Chemistry* – 2011. – T. 76 – № 7 – C.2187–2194.
133. Runikhina S.A. Indenyl rhodium complexes. Synthesis and catalytic activity in reductive amination using carbon monoxide as a reducing agent / Runikhina S.A., Arsenov M.A., Kharitonov V.B., Sovdagarova E.R., Chusova O., Nelyubina Y. V., Denisov G.L., Usanov D.L.,

Chusov D., Loginov D.A. // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2018. – T. 867 – C.106–112.

134. Muratov K. One-Pot Synthesis of Symmetrical Tertiary and Secondary Amines from Carbonyl Compounds, Ammonium Carbonate and Carbon Monoxide as a Reductant / Muratov K., Afanasyev O.I., Kuchuk E., Runikhina S., Chusov D. // *European Journal of Organic Chemistry* – 2019. – T. 2019 – № 38 – C.6557–6560.

135. Chusov D.A. Method of preparation of carbonyl compound and carboxylic acid esters / Chusov D.A., Runikhina S.A. – 2018. – № RU2658019 (C1).

136. Runikhina S.A. Atom- and Step-Economical Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Esters from Aldehydes or Ketones and Carboxylic Acids / Runikhina S.A., Usanov D.L., Chizhov A.O., Chusov D. // *Organic Letters* – 2018. – T. 20 – № 24 – C.7856–7859.

137. Runikhina S.A. Aldehydes as alkylating agents for ketones / Runikhina S.A., Afanasyev O.I., Biriukov K., Perekalin D.S., Klusmann M., Chusov D. // *Chemistry – A European Journal* – 2019. – C.chem.201904605.

138. Reddy P.S. Reductive amination of carbonyl compounds using NaBH₄ in a Brønsted acidic ionic liquid / Reddy P.S., Kanjilal S., Sunitha S., Prasad R.B.N. // *Tetrahedron Letters* – 2007. – T. 48 – № 50 – C.8807–8810.

139. Cui X. Development of a general non-noble metal catalyst for the benign amination of alcohols with amines and ammonia / Cui X., Dai X., Deng Y., Shi F. // *Chemistry - A European Journal* – 2013. – T. 19 – № 11 – C.3665–3675.

140. Kolesnikov P.N. Dichotomy of Atom-Economical Hydrogen-Free Reductive Amidation vs Exhaustive Reductive Amination / Kolesnikov P.N., Usanov D.L., Muratov K.M., Chusov D. // *Organic Letters* – 2017. – T. 19 – № 20 – C.5657–5660.

141. Liu S. Ruthenium-catalyzed formation of tertiary amines from nitriles and alcohols / Liu S., Chen R., Deng G.J. // *Chemistry Letters* – 2011. – T. 40 – № 5 – C.489–491.

142. Zhang W. Microwave-assisted solventless reaction of iridium-catalyzed alkylation of amines with alcohols in the absence of base / Zhang W., Dong X., Zhao W. // *Organic Letters* – 2011. – T. 13 – № 19 – C.5386–5389.

143. Müller K.S. Tris(cyclohexylmethyl)amine / Müller K.S., Schürmann M., Preut H., Eilbracht P. // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* – 2004. – T. 60 – № 6 – C.1100–1101.

144. Wakchaure V.N. Catalytic Asymmetric Reductive Condensation of N–H Imines: Synthesis of C2-Symmetric Secondary Amines / Wakchaure V.N., List B. // *Angewandte Chemie - International Edition* – 2016. – T. 55 – № 51 – C.15775–15778.
145. Kawahara R. Multialkylation of aqueous ammonia with alcohols catalyzed by water-soluble Cp*Ir-ammine complexes / Kawahara R., Fujita K.I., Yamaguchi R. // *Journal of the American Chemical Society* – 2010. – T. 132 – № 43 – C.15108–15111.
146. Aoyagi N. Convenient synthesis of cyclic carbonates from CO₂ and epoxides by simple secondary and primary ammonium iodides as metal-free catalysts under mild conditions and its application to synthesis of polymer bearing cyclic carbonate moiety / Aoyagi N., Furusho Y., Endo T. // *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry* – 2013. – T. 51 – № 5 – C.1230–1242.
147. Guha N.R. Oxidative “reverse-esterification” of ethanol with benzyl/alkyl alcohols or aldehydes catalyzed by supported rhodium nanoparticles / Guha N.R., Sharma S., Bhattacharjee D., Thakur V., Bharti R., Reddy C.B., Das P. // *Green Chemistry* – 2016. – T. 18 – № 5 – C.1206–1211.
148. Carlson E. Type 2 Ring-Opening Reactions of Cyclopropanated 7-Oxabenzonorbornadienes with Carboxylic Acid Nucleophiles / Carlson E., Hong D., Tam W. // *Synthesis (Germany)* – 2016. – T. 48 – № 23 – C.4253–4259.
149. Ly T. Synthesis of 2-quinuclidonium by eliminating water: Experimental quantification of the high basicity of extremely twisted amides / Ly T., Krout M., Pham D.K., Tani K., Stoltz B.M., Julian R.R. // *Journal of the American Chemical Society* – 2007. – T. 129 – № 7 – C.1864–1865.
150. Cui H.-B. Cascade bio-hydroxylation and dehalogenation for one-pot enantioselective synthesis of optically active β -halohydrins from halohydrocarbons / Cui H.-B., Xie L.-Z., Wan N.-W., He Q., Li Z., Chen Y.-Z. // *Green Chem.* – 2019. – T. 21 – № 16 – C.4324–4328.
151. Durán-Peña M.J. Efficient O-Acylation of Alcohols and Phenol Using Cp₂TiCl as a Reaction Promoter / Durán-Peña M.J., Botubol-Ares J.M., Hanson J.R., Hernández-Galán R., Collado I.G. // *European Journal of Organic Chemistry* – 2016. – T. 2016 – № 21 – C.3584–3591.
152. Chiarotto I. Electrogenated N-heterocyclic carbenes in the room temperature parent ionic liquid as an efficient medium for transesterification/acylation reactions / Chiarotto I., Feroci M., Sotgiu G., Inesi A. // *European Journal of Organic Chemistry* – 2013. – № 2 – C.326–331.

153. Hilborn J.W. Rates of Decarboxylation of Acyloxy Radicals Formed In the Photocleavage of Substituted 1-Naphthylmethyl Alkanoates / Hilborn J.W., Pincock J.A. // *Journal of the American Chemical Society* – 1991. – T. 113 – № 7 – C.2683–2686.
154. Adrio L.A. Copper-catalysed intramolecular O-H addition to unactivated alkenes / Adrio L.A., Quek L.S., Taylor J.G., Kuok (Mimi) Hii K. // *Tetrahedron* – 2009. – T. 65 – № 50 – C.10334–10338.
155. Mesquita K.D. Glycerol/Hypophosphorous acid and PhSeSePh: An efficient and selective system for reactions in the carbon-carbon double bond of (E)-chalcones / Mesquita K.D., Waskow B., Schumacher R.F., Perin G., Jacob R.G., Alves D. // *Journal of the Brazilian Chemical Society* – 2014. – T. 25 – № 7 – C.1261–1269.
156. Jiang Q. Rhodium(I)-catalyzed arylation of β -chloro ketones and related derivatives through domino dehydrochlorination/conjugate addition / Jiang Q., Guo T., Wang Q., Wu P., Yu Z. // *Advanced Synthesis and Catalysis* – 2013. – T. 355 – № 9 – C.1874–1880.
157. Vellakkaran M. Ligated regioselective Pd II catalysis to access β -aryl-bearing aldehydes, ketones, and β -keto esters / Vellakkaran M., Andappan M.M.S., Kommu N. // *European Journal of Organic Chemistry* – 2012. – № 25 – C.4694–4698.
158. Mesquita K.D. Glycerol/hypophosphorous acid and PhSeSePh: an efficient and selective system for reactions in the carbon-carbon double bond of (E)-chalcones / Mesquita K.D., Waskow B., Schumacher R.F., Perin G., Jacob R.G., Alves D. // *Journal of the Brazilian Chemical Society* – 2014. – T. 25 – C.1261–1269.
159. Wang R. Synthesis of α -Alkylated Ketones via Tandem Acceptorless Dehydrogenation/ α -Alkylation from Secondary and Primary Alcohols Catalyzed by Metal–Ligand Bifunctional Iridium Complex [Cp*Ir(2,2'-bpyO)(H₂O)] / Wang R., Ma J., Li F. // *The Journal of Organic Chemistry* – 2015. – T. 80 – № 21 – C.10769–10776.
160. Takeda N. Chiral isoxazolidine-mediated stereoselective umpolung α -phenylation of methyl ketones / Takeda N., Furuishi M., Nishijima Y., Futaki E., Ueda M., Shinada T., Miyata O. // *Organic & Biomolecular Chemistry* – 2018. – T. 16 – № 46 – C.8940–8943.
161. Jiang Q. Rhodium(I)-Catalyzed Arylation of β -Chloro Ketones and Related Derivatives through Domino Dehydrochlorination/ Conjugate Addition / Jiang Q., Guo T., Wang Q., Wu P., Yu Z. // *Advanced Synthesis & Catalysis* – 2013. – T. 355 – № 9 – C.1874–1880.
162. Díez-Barra E. On the π - π interaction in the benzylation of ketones / Díez-Barra E., Merino

S., Sánchez-Verdú P., Torres J. // *Tetrahedron* – 1997. – T. 53 – № 33 – C.11437–11448.

163. Das J. Nickel-Catalyzed Alkylation of Ketone Enolates: Synthesis of Monoselective Linear Ketones / Das J., Vellakkaran M., Banerjee D. // *The Journal of Organic Chemistry* – 2019. – T. 84 – № 2 – C.769–779.

164. Lukach A.E. Reactions of 2-Iodo- and 1,2-Dihaloadamantanes with Carbanions in DMSO by the SRN1 Mechanism / Lukach A.E., Rossi R.A. // *The Journal of Organic Chemistry* – 1999. – T. 64 – № 16 – C.5826–5831.

165. Sahoo A.R. Ruthenium Phosphine–Pyridone Catalyzed Cross-Coupling of Alcohols To form α -Alkylated Ketones / Sahoo A.R., Lalitha G., Muruges V., Bruneau C., Sharma G.V.M., Suresh S., Achard M. // *The Journal of Organic Chemistry* – 2017. – T. 82 – № 19 – C.10727–10731.

166. Sathyanarayana P. Copper catalyzed oxygen assisted C(CNOH)–C(alkyl) bond cleavage: a facile conversion of aryl/alkyl/vinyl ketones to aromatic acids / Sathyanarayana P., Ravi O., Muktapuram P.R., Bathula S.R. // *Organic & Biomolecular Chemistry* – 2015. – T. 13 – № 37 – C.9681–9685.

167. Cho C.S. Palladium(II)-Catalyzed Conjugate Addition of Aromatics to α,β -Unsaturated Ketones and Aldehydes with Arylantimony Compounds / Cho C.S., Motofusa S., Ohe K., Uemura S. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan* – 1996. – T. 69 – № 8 – C.2341–2348.

168. Zhang M. A hydrate salt-promoted reductive coupling reaction of nitrodienes with unactivated alkenes / Zhang M., Yang L., Tian C., Zhou M., An G., Li G. // *Organic & biomolecular chemistry* – 2019. – T. 17 – № 8 – C.2258–2264.

169. Ishimaru T. Cinchona alkaloid catalyzed enantioselective fluorination of allyl silanes, silyl enol ethers, and oxindoles / Ishimaru T., Shibata N., Horikawa T., Yasuda N., Nakamura S., Toru T., Shiro M. // *Angewandte Chemie - International Edition* – 2008. – T. 47 – № 22 – C.4157–4161.

170. Wang T. Borata-Wittig olefination reactions of ketones, carboxylic esters and amides with bis(pentafluorophenyl)borata-alkene reagents / Wang T., Kohrt S., Daniliuc C.G., Kehr G., Erker G. // *Organic and Biomolecular Chemistry* – 2017. – T. 15 – № 29 – C.6223–6232.

171. Stroba A. 3,5-Diphenylpent-2-enoic Acids as Allosteric Activators of the Protein Kinase PDK1: Structure-Activity Relationships and Thermodynamic Characterization of Binding as Paradigms for PIF-Binding Pocket-Targeting Compounds / Stroba A., Schaeffer F., Hindie V.,

Lopez-Garcia L., Adrian I., Fröhner W., Hartmann R.W., Biondi R.M., Engel M. // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2009. – T. 52 – № 15 – C.4683–4693.

172. Masson-Makdissi J. Switchable Selectivity in the Pd-Catalyzed Alkylative Cross-Coupling of Esters / Masson-Makdissi J., Vandavasi J.K., Newman S.G. // *Organic Letters* – 2018. – T. 20 – № 13 – C.4094–4098.

173. Laulhé S. Selective and Serial Suzuki–Miyaura Reactions of Polychlorinated Aromatics with Alkyl Pinacol Boronic Esters / Laulhé S., Blackburn J.M., Roizen J.L. // *Organic Letters* – 2016. – T. 18 – № 17 – C.4440–4443.

174. Xu W. Lithium amidoborane, a highly chemoselective reagent for the reduction of α,β -unsaturated ketones to allylic alcohols / Xu W., Zhou Y., Wang R., Wu G., Chen P. // *Organic & Biomolecular Chemistry* – 2012. – T. 10 – № 2 – C.367–371.