

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

На правах рукописи

КОЗЛОВ
Андрей Сергеевич



**РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ СВЯЗИ С–N В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ И РЕДОКС-НЕЙТРАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

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

Научный руководитель:

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

Оглавление

Список сокращений	7
Введение.....	9
Литературный обзор	15
Общие подходы к алкилированию аминов спиртами	19
Алкилирование аминов в условиях реакции заимствования водорода в отсутствие соединений переходных металлов.	24
Катализаторы на основе переходных металлов.....	27
Гомогенные катализаторы	27
Гетерогенные катализаторы.....	59
Гетерогенные фотокатализаторы	70
Взаимодействие бензилового спирта с другими типами <i>N</i> -нуклеофилов ...	74
Обсуждение результатов	97
Реакция заимствования водорода.....	97
Оптимизация условий некаталитической реакции	99
Субстратная специфичность. Условия А и В	119
Установление зависимости между кислотностью субстрата и необходимой температурой синтеза.....	127
Уточнение механизма реакции.....	132
Ограничения реакции	139
Заключение	149
Восстановительное амидирование	152
Исследование активности родиевых катализаторов в реакции ароматических нитросоединений с карбоновыми кислотами	153

Поиск оптимальных условий реакции.....	156
Субстратная специфичность.....	162
Оптимизация условий синтеза отдельных продуктов	164
Применение реакции в тандемных процессах	166
Общий механизм.....	166
Заключение	167
Восстановительное аминирование	168
Изучение влияния <i>N</i> -содержащих добавок на реакцию	169
Влияние отдельных добавок на реакцию с другими субстратами	171
Заключение	173
Выводы	174
Экспериментальная часть.....	176
Инструменты и методы	176
Заимствование водорода	178
Оценка содержания кислорода в системе	178
Общая методика оптимизационных экспериментов.....	178
Общая методика синтеза вторичных аминов.....	180
Синтез и описание вторичных аминов	183
Восстановительное амидирование	196
Катализаторы.....	196
Общая методика реакции	196
Синтез и описание амидов, полученных при взаимодействии кислот с нитросоединениями	197
Восстановительное аминирование	214

Катализатор	214
Общая методика восстановительного аминирования	214
Синтез вторичных аминов по реакции восстановительного аминирования и определение выхода	214
Список литературы	218
Список публикаций.....	244

Автор выражает глубокую признательность и искренне благодарит своих учителей: научного руководителя д.х.н. Чусова Дениса Александровича и старшего товарища к.х.н. Афанасьева Олега Ильича, – за наставничество и всестороннюю поддержку.

Автор благодарит д.х.н. Перекалина Дмитрия Сергеевича и PhD Цыганкова Алексея Анатольевича за ценные комментарии при обсуждении результатов исследований; д.х.н. Логинова Дмитрия Александровича и Харитонову Владимира Борисовича – за синтез комплексов родия; Годовикову Марию Игоревну и д.х.н. Годовикова Ивана Александровича – за регистрацию ЯМР спектров; к.х.н. Соколова Сергея Александровича (ИНМЭ РАН) – за регистрацию масс-спектров высокого разрешения. Отдельно автор благодарит студента Химического факультета ВШЭ Лосева Михаила Андреевича за участие в экспериментальной работе, а также весь коллектив Лаборатории эффективного катализа ИНЭОС РАН, в том числе её бывших сотрудников, – за создание дружеской, рабочей атмосферы.

Автор благодарен Бирюкову Климу Олеговичу за поддержание в рабочем состоянии газового хроматографа, к.х.н. Никовскому Игорю Алексеевичу за доступ к главбоксу, а также всем сотрудникам автоклавной ИНЭОС РАН за помощь в создании, поиске и поддержании в рабочем состоянии оборудования для работы с высоким давлением.

Особую благодарность автор выражает к.х.н. Волковой Юлии Алексеевне и к.х.н. Аккуратову Александру Витальевичу за обучение основам и продвинутым техникам химического эксперимента; учителям и сотрудникам Московского Химического Лицея №1303, в том числе Семёнову С.Е. и Постниковой М.Б.

Список сокращений

ДЦК – *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид

CDI – *N,N'*-карбонилдиимидазол

NHC – *N*-гетероциклический карбен

TON – число оборотов катализатора (turnover number)

ТБАБ – тетрабутиламмоний бромид

Dppe – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан

Dppp – 1,2-бис(дифенилфосфино)пропан

Dtbpf – 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен

MS – молекулярные сита

CPME – циклопентилметиловый эфир

MW – микроволновое излучение

DEC – диэтилкарбонат

(*R*)-TRIP и (*S*)-TRIP – (*R*)- или (*S*)- 3,3'-бис(2,4,6-триизопропилфенил)-

1,1'-бинафтил-2,2'-диил гидрофосфат

ЯМР – спектроскопия ядерно-магнитного резонанса

ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения

ТГФ – тетрагидрофуран

ДМСО – диметилсульфоксид

1,2-ДХБ – 1,2-дихлорбензол

ДМФА – *N,N'*-диметилформаид

ДХМ – дихлорметан

КГМДС – гексаметилдисиламид калия

НАТУ – 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]-

пиридин-3-оксид гексафторфосфат

НВТУ – 3-[бис(диметиламино)метилей]-3*H*-бензотриазол-1-оксид гексафторфосфат

НСТU – 2-(6-хлоро-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронил
гексафтор-фосфат

МТБЭ – метил-*трет*-бутиловый эфир

ДИПЭА (DIPEA) – диизопропилэтиламин

ДБУ (DBU)– 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ПВД – пламенно-ионизационный детектор

Введение

Актуальность работы. Вторичные амины являются одним из важнейших классов соединений. Они широко используются при создании материалов и фармацевтических субстанций. На сегодняшний день существует много подходов к синтезу соединений данного класса. Среди них наиболее универсальными являются реакции заимствования водорода и восстановительного аминирования. Оба процесса востребованы в промышленности и лабораторной практике, их развитие вызвано стремлением повысить простоту осуществления, атом-экономичность и экологичность методов. Так, развитие реакции заимствования водорода сфокусировано на разработке новых активных катализаторов на основе переходных металлов. Для реакции восстановительного аминирования остаётся актуальным поиск новых эффективных восстановителей вместо традиционно используемых молекулярного водорода и боргидридов.

Не менее важный класс соединений представляют собой амиды. Однако классические способы их получения, основанные на взаимодействии амина с карбоновыми кислотами или их производными, обладают значительными недостатками. К основным недостаткам относится использование добавок, повышающих активность кислоты в данной реакции, в стехиометрических количествах; необходимость проведения синтеза в несколько стадий, с промежуточным выделением высоко реакционноспособного производного кислоты; неустойчивость аминов к протеканию различных побочных процессов. По этой причине остаётся востребованным поиск альтернативных подходов к синтезу данных соединений.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на множество катализаторов на основе переходных металлов, которые были предложены для осуществления реакции заимствования водорода, некаталитический вариант данной реакции остаётся малоизученным. Отдельные работы устанавливают возможность протекания реакции без

катализатора. Однако в литературе отсутствуют исследования, позволяющие определить границы применимости некаталитической реакции.

Недавно было показано, что СО является исключительно селективным восстановителем в восстановительном аминировании. Реакцию с использованием СО проводят в присутствии различных металлов, наиболее доступным из которых является рутений. К сожалению, активность рутениевых катализаторов остаётся невысокой, ввиду чего представляет интерес поиск способов повышения активности систем на основе данного металла. Ранее в качестве эффективного подхода было предложено использовать добавку фосфинов, которые в условиях реакции связывались с рутениевым центром и увеличивали его активность. Результаты данного исследования позволили предположить, что активационный эффект азотсодержащих соединений может быть ещё сильнее.

С целью решить проблемы классического подхода к синтезу амидов, в литературе был предложен ряд способов, основанных на использовании ароматических нитросоединений вместо аминов. Данные соединения отличаются большей стабильностью, одновременно не уступая аминам в доступности. Для осуществления реакции с нитросоединениями требуется восстановитель, в качестве которого были предложены силаны, фосфины, конвертерный газ и некоторые другие соединения. Однако методы с использованием всех этих восстановителей отличаются либо низкой атом-экономичностью и сложностью выделения продукта, либо низкой селективностью.

Цель и задачи работы. Ввиду вышеперечисленных проблем, целями настоящего исследования стали:

- Исследование некаталитической реакции заимствования водорода: особенностей её протекания и границ применимости.
- Изучение влияния различных соединений азота на рутений-

катализируемое восстановительное аминирование с использованием CO.

- Разработка эффективного метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот.

Для достижения поставленных целей были сформулированы следующие задачи:

Реакция заимствования водорода:

- ❖ Оптимизировать условия проведения некаталитической реакции заимствования водорода.
- ❖ Исследовать применимость метода для различных субстратов.
- ❖ Исследовать механизм реакции.

Восстановительное аминирование:

- ❖ Сравнить скорость протекания восстановительного аминирования модельных субстратов в присутствии разных азотсодержащих добавок.
- ❖ Изучить зависимость величины эффекта активации или деактивации реакции от количества добавки.
- ❖ Показать общность обнаруженных эффектов в реакции с другими субстратами.

Восстановительное амидирование:

- ❖ Подобрать и оптимизировать условия для синтеза амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием CO.
- ❖ Изучить синтетические возможности метода.

Научная новизна работы. Впервые осуществлено систематическое изучение побочных процессов в некаталитической реакции заимствования водорода. Впервые предложена модель для предсказания реакционной способности субстратов в данном процессе. Разработаны наиболее мягкие условия проведения синтеза. Впервые изучено влияние азотсодержащих

добавок на восстановительное аминирование без внешнего источника водорода с использованием СО в качестве восстановителя. Впервые осуществлён одностадийный синтез амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием СО и родиевого катализатора.

Теоретическая значимость обусловлена обнаружением ряда закономерностей протекания реакции заимствования водорода от различных параметров системы. В частности, высокую значимость представляет установление зависимостей выхода желаемого продукта от выбора основания, температуры синтеза, объёма закрытого в реакторе воздуха, диэлектрической проницаемости растворителя. Установление границ применимости некаталитической реакции предоставляет отправную точку для каталитических исследований.

Значимым для фундаментальных исследований является изучение каталитической активности ряда комплексных соединений родия, отличающихся степенями окисления металла и лигандным окружением, в синтезе амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием СО. Изучение возможностей предложенного метода способствует дальнейшему развитию подходов к синтезу амидов.

Наконец, исследование влияния N-содержащих добавок на рутений-катализируемую реакцию восстановительного аминирования развивает представления об опосредованных СО восстановительных процессах с использованием данного металла.

Практическая значимость состоит в разработке простого и эффективного метода алкилирования аминов спиртами без использования катализаторов; в создании модели, позволяющей предсказать оптимальные условия для синтеза новых продуктов.

Практически значима разработка одностадийного метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений и кислот, в котором используется

только катализатор, СО и растворитель. На основе метода могут быть разработаны способы получения соединений с ценными прикладными свойствами. Так, в настоящей работе получены действующие компоненты лекарственных препаратов.

Методология и методы диссертационного исследования включали анализ литературных данных по исследуемым процессам. Были сформулированы недостатки известных методов и выявлены наиболее перспективные подходы к их решению.

В частности, были изучены описанные в литературе способы алкилирования аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода. Обнаружены недостатки, характерные как для каталитического, так и для некаталитического вариантов реакции. На следующем этапе было изучено влияние различных параметров на реакционную систему и разработана модель для предсказания реакционной способности субстратов в зависимости от условий проведения реакции. Наконец, исследованы границы применимости методов с участием оснований. Структура и чистота продуктов были подтверждены комплексом физико-химических методов анализа.

Подобная методология была применена при изучении реакций восстановительного аминирования и восстановительного амидирования карбоновых кислот нитросоединениями.

Положения, выносимые на защиту:

- Исследование некаталитической реакции аминов со спиртами в условиях заимствования водорода. Поиск ограничений метода, создание модели для предсказания реакционной способности субстратов.
- Изучение влияния добавки азотсодержащих соединений на выход опосредованного СО восстановительного аминирования.
- Разработка одностадийного метода получения амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот.

Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, постановке задач, в планировании и проведении экспериментов, интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях.

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивалась воспроизведением результатов большинства экспериментов в нескольких повторностях. Состав и структура полученных соединений подтверждены методами ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), а также сравнением экспериментально определённых температур плавления с описанными в литературе.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на Шестой международной научной конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2023), X Молодежной конференции ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2023).

Публикации. Содержание работы отражено в 6 работах, в том числе трёх публикациях в рекомендованных ВАК научных журналах и трёх – в сборниках тезисов к конференциям.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемой литературы (209 наименований) и список научных публикаций автора (6 наименований), содержит 16 рисунков, 60 схем и 56 таблиц.

Литературный обзор

Как было отмечено выше, наиболее универсальными способами получения вторичных аминов являются алкилирование первичных аминов спиртами по реакции заимствования водорода (borrowing hydrogen reaction) или карбонильными соединениями в присутствии восстановителя (восстановительное аминирование, reductive amination reaction).[1]

Восстановительное аминирование включает две последовательные стадии: конденсацию амина с карбонильным соединением, в результате которой образуется имин или иминиевый катион, и его последующее восстановление до желаемого амина (Схема 1). Одним из наиболее универсальных восстановителей в данном процессе является молекулярный водород. В присутствии катализатора на основе переходного металла он присоединяется по двойной связи имина, предоставляя желаемый продукт. Тем не менее, данный процесс не всегда отличается высокой селективностью и требует ответственного выбора лигандного окружения металла.[2]

Популярными восстановителями являются различные боргидриды натрия (NaBH_4 , NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и др.) Однако при использовании боргидридов в ходе реакции образуется эквивалентное количество твёрдых отходов – продуктов гидролиза восстановителя – которые необходимо утилизировать. Кроме того, боргидриды значительно различаются между собой по активности и селективности, поэтому для каждого типа субстратов необходимо экспериментально подобрать оптимальный восстановитель.

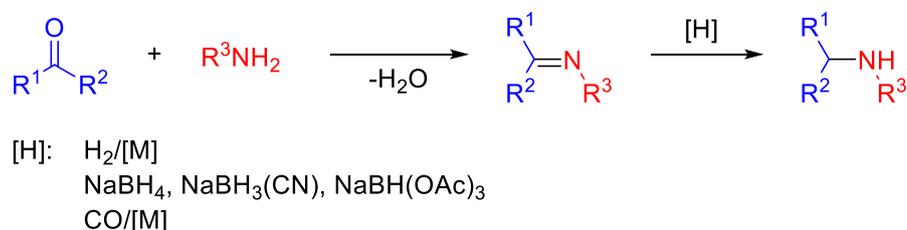


Схема 1. Общая схема получения вторичных аминов с помощью восстановительного аминирования.

Недавно в качестве исключительно селективного восстановителя в реакции восстановительного аминирования был предложен монооксид углерода.[3] Для протекания реакции с использованием CO необходим катализатор на основе Rh, Ru, Ir или Os.[4–6] Наиболее эффективные катализаторы на основе Rh позволяют проводить реакцию уже при атмосферном давлении CO,[7] однако высокая стоимость данного металла делает актуальным поиск способов повышения активности каталитических систем на основе более доступных металлов, в первую очередь, рутения.

В отличие от восстановительного аминирования, алкилирование аминов спиртами по реакции заимствования водорода не нуждается во внешнем восстановителе (Схема 2).[8] Процесс можно представить как восстановительное аминирование, в котором спирт служит, одновременно, источником карбонильного соединения и восстановителем.

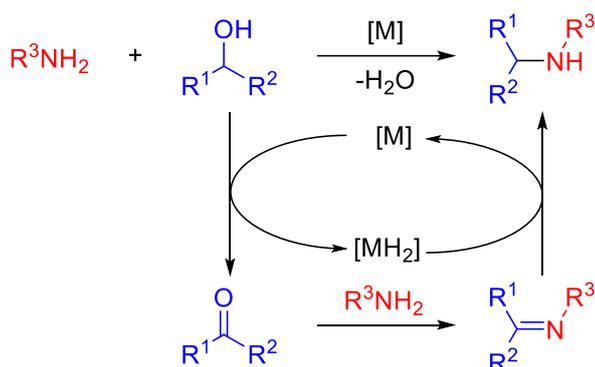


Схема 2. Общая схема алкилирования аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода.

Данную реакцию проводят в присутствии катализатора – как правило, соединения переходного металла. Функцию катализатора может выполнять ряд органических соединений или основание-медиатор.[9]

Высокий интерес представляет реакция с использованием одного лишь основания, поскольку в большинстве методов, основанных на применении переходных металлов или органических катализаторов, основные условия также необходимы. В этом смысле опосредованный основаниями процесс можно назвать некаталитическим. Однако, несмотря на динамичное развитие

каталитического варианта реакции, некаталитический остаётся малоизученным.

Наряду с аминами, высокую ценность представляют продукты их взаимодействия с карбоновыми кислотами – амиды. Амидные фрагменты входят в состав многих лекарственных препаратов, пептидов, белков и других полимеров.[10,11] Однако классические методы получения таких соединений не оптимальны. Ввиду низкой реакционной способности самих карбоновых кислот в реакции с аминами, возникает необходимость предварительной модификации кислот, которая может быть осуществлена либо в несколько стадий, с выделением более активных производных – ангидридов или сложных эфиров, либо с использованием активирующих добавок, таких как ДЦК, CDI (Схема 3).[12] В обоих случаях применяют стехиометрические количества опасных вспомогательных реагентов, из которых в ходе реакции образуются отходы.[13]

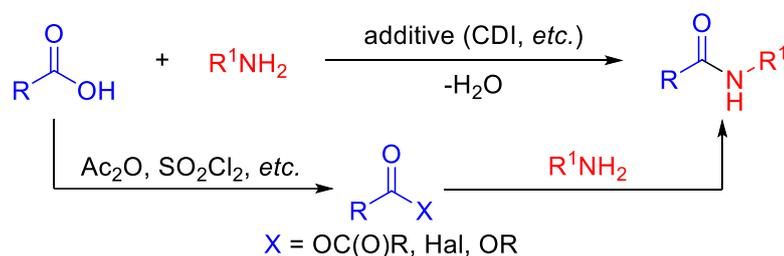


Схема 3. Классические подходы к синтезу амидов.

Второй компонент в синтезе амидов – амин – напротив, обладает высокой реакционной способностью, в связи с чем может вступать в различные побочные процессы. Перечисленные недостатки классических методов получения амидов обуславливают высокую потребность промышленности в новых эффективных подходах к синтезу соединений данного класса.[14–18]

Текущее состояние исследований в области восстановительного аминирования с использованием СО и известных методов синтеза амидов исчерпывающе описано в обзорных публикациях. Алкилирование аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода также освещено в ряде

обзоров,[8,19–22] однако, ввиду динамичного развития данной области, с момента публикации последнего обзора [9] появилось значительное количество новых работ.

Наиболее полный обзор по реакции заимствования водорода был опубликован ранее нашей группой.[9] В нём известные условия взаимодействия аминов со спиртами представлены в виде набора отдельных параметров, таких как: присутствие переходного металла, добавок, температура реакции, атмосфера в реакционном сосуде, соотношение реагентов, время, TON катализатора, – и подвергнуты алгоритмической обработке. Подобный формат представления известных методов позволил сравнить их и выделить наиболее эффективные. Кроме того, удалось обнаружить влияние отдельных параметров на эффективность реакции и найти перспективные направления развития области.

Ввиду стремительного развития области, стало актуальным обновление обсуждаемого выше обзора. Поэтому литературный обзор будет посвящён развитию методов синтеза вторичных аминов, основанных на каталитическом (с использованием переходных металлов или органических катализаторов) и «некаталитическом» (использование инициаторов) варианте реакции заимствования водорода, в последние годы.

Для удобства сравнения, новые данные будут представлены подобно тому, как это было осуществлено в обзоре 2022 года. Отдельно будут рассмотрены реакции, протекающие в отсутствие соединений переходных металлов, и каталитические процессы. Последние, в свою очередь, будут разделены на гомогенные и гетерогенные системы, а также классифицированы по активности катализаторов: $\text{TON} > 500$, $100 < \text{TON} < 500$. Системы с $\text{TON} < 100$ будут приведены в отдельных таблицах. Предшествовать обзору последних публикаций по исследуемой теме будет обсуждение общих подходов к синтезу вторичных аминов с использованием спиртов.

Общие подходы к алкилированию аминов спиртами

В общем случае алкилирование аминов спиртами в условиях заимствования водорода протекает по следующему механизму (Схема 4): под действием катализатора на основе переходного металла происходит дегидрирование спирта до альдегида и образование гидроксида металла. [8] Далее альдегид взаимодействует с исходным амином, формируя основание Шиффа (имин), которое затем восстанавливается гидридом до желаемого продукта. Таким образом, процесс можно представить как последовательность реакций окисления и восстановительного аминирования, в которой спирт служит одновременно субстратом и восстановителем.

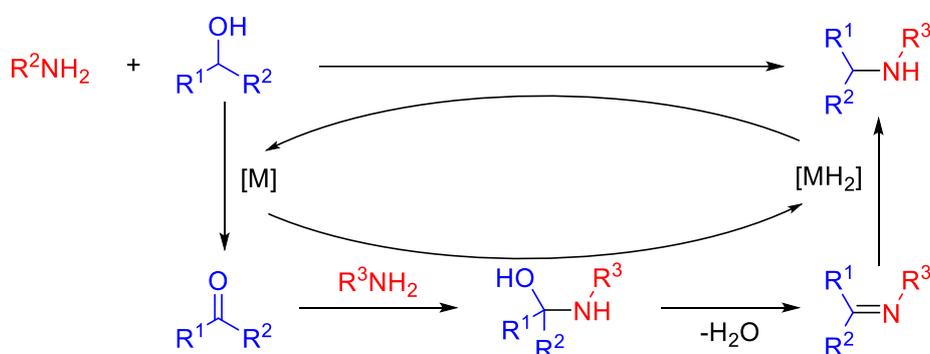


Схема 4. Общая схема алкилирования аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода.

Согласно общему механизму, реакция отличается высокой атом-экономичностью: спирт и амин взаимодействуют в эквивалентных количествах, образуя воду в качестве единственного побочного продукта. Однако в подавляющем большинстве методов используют дополнительные добавки основных медиаторов в субстехиометрических или стехиометрических количествах, а продукт нередко образуется в смеси с непрореагировавшим основанием Шиффа. Поэтому исследования в области формирования C–N связи в условиях заимствования водорода сосредоточены на поиске новых активных катализаторов, способных проводить реакцию в отсутствие дополнительных добавок, в мягких условиях.

Усовершенствование катализаторов на основе переходных металлов как правило сопровождается увеличением структурной сложности

металлоорганических и комплексных соединений. Применяются труднодоступные лиганды, а сами катализаторы становятся неустойчивыми к действию влаги и других компонентов воздуха.

Известно, что рассматриваемая реакция может протекать и в отсутствие переходных металлов. Функцию переносчика водорода со спирта на имин могут выполнять органические соединения. [23–25] Принцип действия таких катализаторов основан на лёгкости окисления связей C–O, C–N и восстановления связей C=O, C=N. Предполагается, что реакция протекает по механизму восстановления по Меервейну-Понндорфу-Верлею или окисления по Оппенауэру (MPV-O process, МПВ-О процесс) (Схема 5).

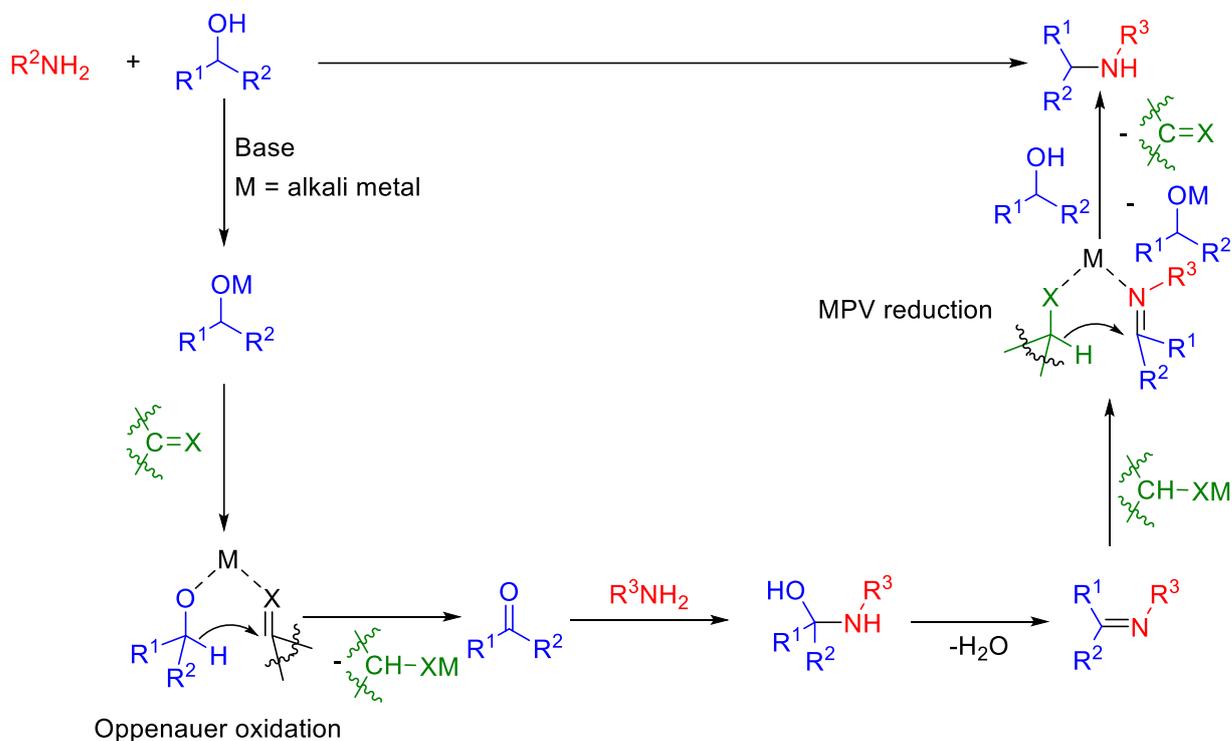


Схема 5. Общий принцип действия органических катализаторов в реакции заимствования водорода.

На текущий момент известно несколько десятков органических катализаторов реакции заимствования водорода. Однако все они значительно уступают по активности системам на основе переходных металлов: в известных методах используют субстехиометрические количества органических катализаторов. В частности, катализировать перенос водорода

со спирта на основе Шиффа могут пиридин и его производные.[26] При заимствовании гидрогена из спирта связь C=N пиридинового кольца временно восстанавливается до CH–NH, система теряет ароматичность. Далее происходит восстановление основания Шиффа, сопровождающееся восстановлением ароматичности пиридина.

Наконец, алкилирование амина спиртом можно осуществить в присутствии одного лишь основания. В этом случае для начала реакции необходимо использовать инициатор, который окислит спирт до альдегида и таким образом запустит каталитический МПВ-О цикл.[9] В качестве инициатора используют кислород, например, проводят реакцию на воздухе (Схема 6).

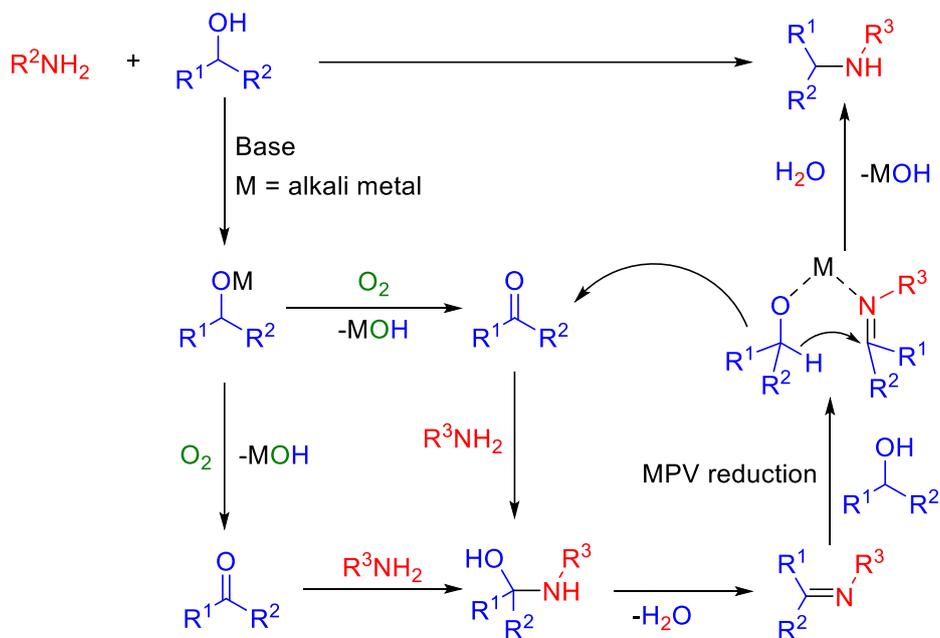


Схема 6. Общий механизм реакции заимствования водорода в отсутствие катализаторов.

Поскольку условия иницируемого кислородом взаимодействия являются наиболее общими для всех методов заимствования водорода, основно-катализируемый (обычно опосредованный основаниями) процесс можно рассматривать как некаталитический вариант реакции.

В литературе описано несколько примеров основно-катализируемых способов осуществления рассматриваемого процесса, однако метод остаётся практически неразвитым.[27–32]

Кроме того, спирты могут алкилировать амины по механизму нуклеофильного замещения и единственным побочным продуктом также является вода.[33–35] Однако условия проведения нуклеофильного замещения и заимствования водорода значительно отличаются (Схема 7). Так, реакции заимствования водорода часто протекают лишь в присутствии оснований Бренстеда, которые активируют спирт для координации по металлическому центру. В методах, основанных на реакции нуклеофильного замещения, популярными добавками являются кислоты Льюиса (или Бренстеда), которые связываются со спиртами, образуя хорошую уходящую группу. Ключевым различием реакций является круг активных субстратов.[36] Так, нуклеофильное замещение пригодно лишь для аминов с сильными электроноакцепторными заместителями, например, для сульфонамидов и карбаматов.[37] В противном случае кислоты Льюиса будут связываться с аминогруппой, а не со спиртом. Реакция с лёгкостью протекает со вторичными

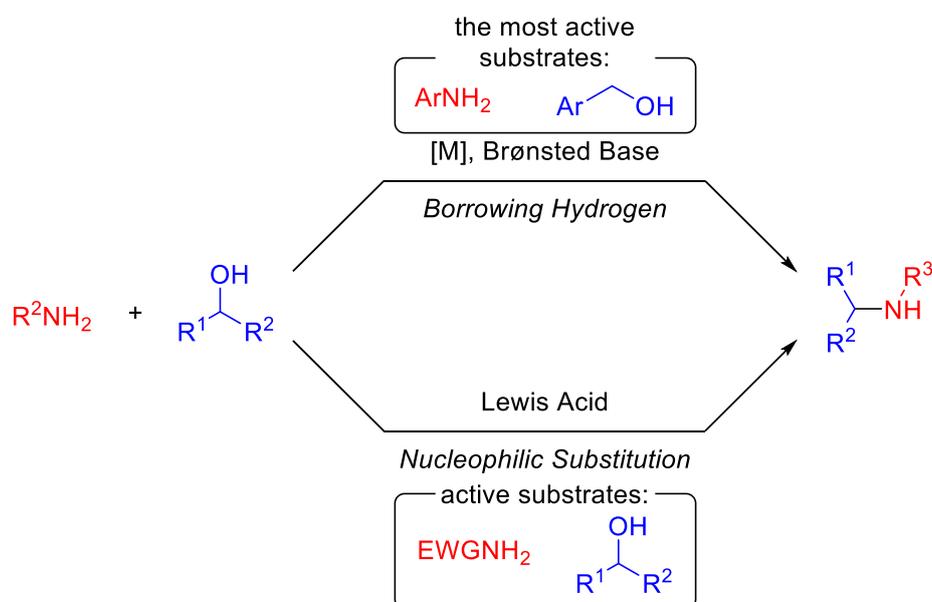


Схема 7. Алкилирование аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода и по механизму нуклеофильного замещения.

спиртами, в том числе с содержащими СН-связь в алифатическом α -положении. В основных условиях, необходимых для процесса заимствования водорода, синтоны енолизуемых кетонов и карбаматы являются проблемными субстратами.

Следует отметить, что почти во всех работах оптимизацию условий реакции заимствования водорода проводят на модельной реакции взаимодействия анилина с бензиловым спиртом. Обнаруженные условия иногда позволяют вовлекать в реакцию субстраты других типов: алифатические спирты, амиды, и проч. Однако, как правило, расширение круга активных субстратов на другие классы соединений (например, алифатические амины, амиды) требует более жёстких условий.

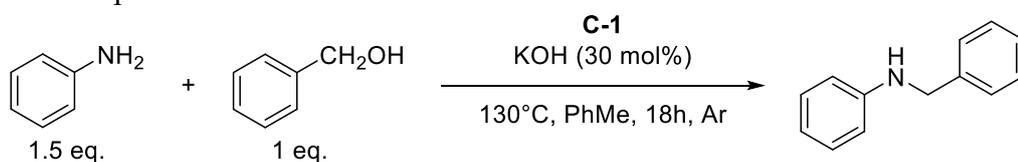
Алкилирование аминов в условиях реакции заимствования водорода в отсутствие соединений переходных металлов.

Недавно был получен ряд гетерогенных органических катализаторов на основе пиридиноподобных соединений (Таблица 1).[38] Наибольшей активностью отличался упорядоченный на кремниевой подложке мезопористый углерод, допированный азотом **C-1**. Высокую активность данного материала авторы связывают с повышенным содержанием атомов азота пиридинового типа.

Доказательством в пользу активной роли пиридиновых структур в данных условиях, по мнению авторов, явились высокие выходы продукта в присутствии уже известных гомогенных медиаторов переноса водорода – акридина и фенантридина. Стоит отметить, незначительная конверсия исходных соединений в продукт наблюдалась даже в отсутствие добавок.

Реакция протекает в присутствии КОН. Хотя в более ранней работе [39] те же авторы использовали ^tBuOK в качестве основания, для протекания реакции в сходных условиях требовалось в разы большее количество органических катализаторов – акридина или фенантридина (40 мольн.%). Другие основания: Cs₂CO₃, CsOH, NaOH показывают меньшую эффективность.

Таблица 1. Активность пиридиноподобных катализаторов в реакции анилина с бензиловым спиртом



Катализатор	Содержание атомов N пиридинового типа, мольн.% относительно бензилового спирта	Выход, %
C-1	12	99
акридин	10	96
фенантридин	10	90
без катализатора	0	13

В присутствии пиридина реакция в ДМСО проходит с препаративным выходом (69%), хотя в большинстве известных методов данный растворитель не позволяет осуществить синтез амина. При проведении реакции на воздухе выход продукта снижается вдвое. В атмосфере чистого кислорода *N*-бензиланилин не образуется вовсе.

Сообщается о синтезе *N*-бензиланилина из анилина и спирта в присутствии хлорида имидазолия.[40] Под действием *t*BuOK из соли имидазолия образуется гетероциклический карбен, который в условиях реакции способен окислить спирт. Предполагается, что процесс происходит по радикальному механизму, в котором гетероциклический карбен выполняет функцию переносчика водорода. Аргументом в пользу радикального механизма является образование аддукта спирта с ТМЭДА в данных условиях.

В присутствии 5 мольн.% **C-2** реакция в толуоле при 110°C протекает с выходом 63% за 16 часов (Схема 8). При этом используется двукратный избыток анилина и эквивалентное количество основания. Атмосфера проведения синтеза не указана. Среди других оснований, близкая эффективность была достигнута при использовании КОН и NaOH, K₃PO₄. Неожиданно, основания цезия, а также *трет*-бутоксиды щелочных металлов, кроме калия, не позволили получить желаемый продукт с выходом более 10%.

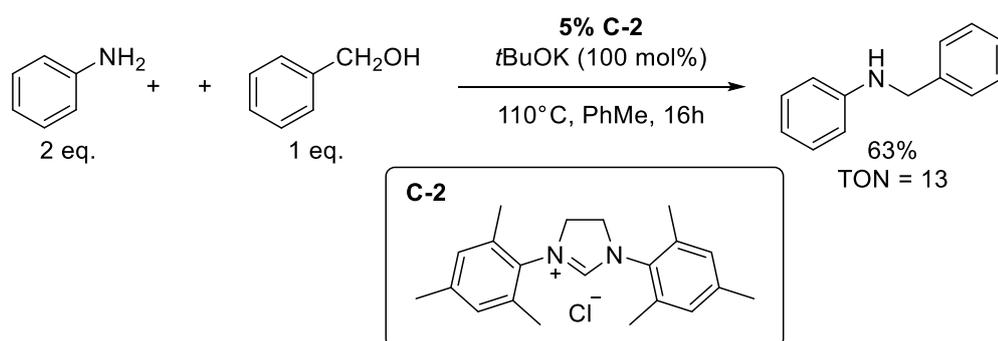


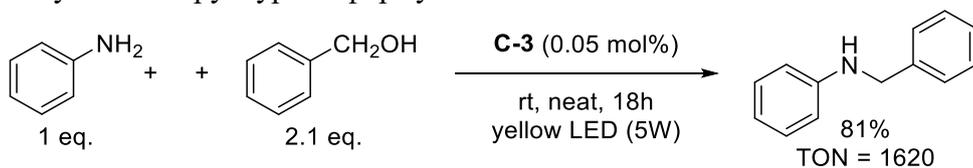
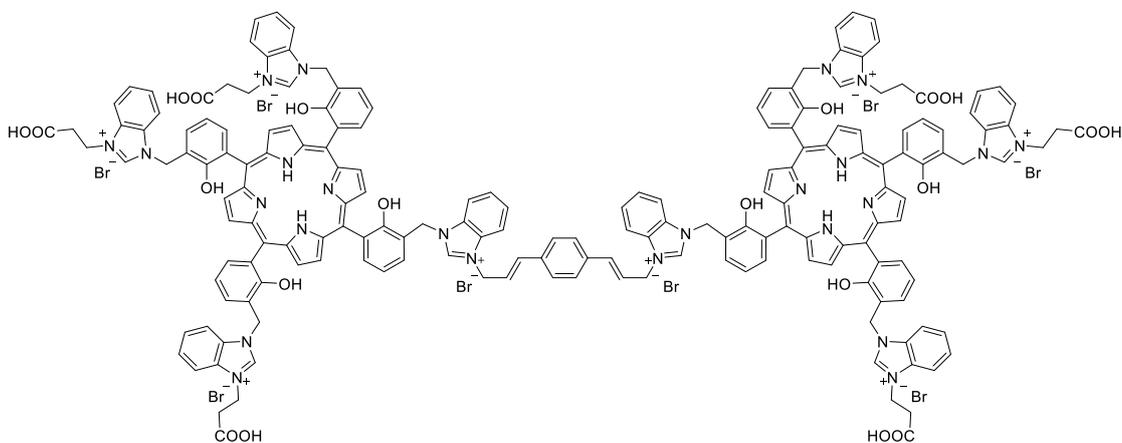
Схема 8. Реакция в присутствии гетероциклического карбена.

Предложен гетерогенный органический катализатор **C-3**, позволяющий проводить реакцию в фотокаталитическом варианте без использования переходных металлов. Структура соединения **C-3** состоит из двух

порфириновых фрагментов, соединённых посредством фенольных, бензимидазольных и дивинилбензольных блоков (Рисунок 1). Под действием светового излучения диода мощностью 5 Вт данный катализатор показывает высокую активность (TON = 810 при расчёте на один порфириновый фрагмент) [41] (Схема 9). Синтез осуществляют с большими для фотопроцессов нагрузками реагентов (1 эквивалент – 10 ммоль) без использования основания и растворителя.

В ходе реакции устанавливается равновесие между фотокатализатором и его протонированной формой. Поэтому, можно предположить, кислые субстраты, такие как сульфамиды, способны деактивировать катализатор.

Исследование стабильности катализатора в реакции *n*-хлоранилина с этанолом показало падение активности при повторных использованиях (последовательное снижение выхода на 9% за 6 циклов). В статье не указано, в какой атмосфере проводили реакцию, однако регенерация катализатора перед очередным использованием включала высушивание в печи на воздухе.



Катализаторы на основе переходных металлов

Гомогенные катализаторы

TON>500

Катализаторы на основе палладия

Комплексы палладия с P[^]P-, P[^]N- бидентатными лигандами (**Pd-A-1**, **Pd-A-3**), а также с пинцерным лигандом PNP-типа **Pd-A-2** [42] показали высокую каталитическую активность в рассматриваемом процессе (Схема 10). Из них наиболее эффективным в данной реакции является **Pd-A-1**, при использовании 0,05 мольн.% которого удаётся получить желаемый *N*-бензиланилин с выходом 98% (2000 TON). В присутствии 20 мольн.% LiOH реакция проходит за 12 часов без растворителя при 110°C в атмосфере аргона. Проведение синтеза в толуоле или использование вместо LiOH оснований на основе Na, K, Cs приводило к снижению выхода продукта. Из калиевых оснований использовали гидроксид, в то время как наиболее эффективным основанием во многих процессах является *трет*-бутоксид. Поскольку *t*BuONa обеспечивал больший выход продукта, чем NaOH, можно предположить, *t*BuOK дополнительно повысит активность системы.

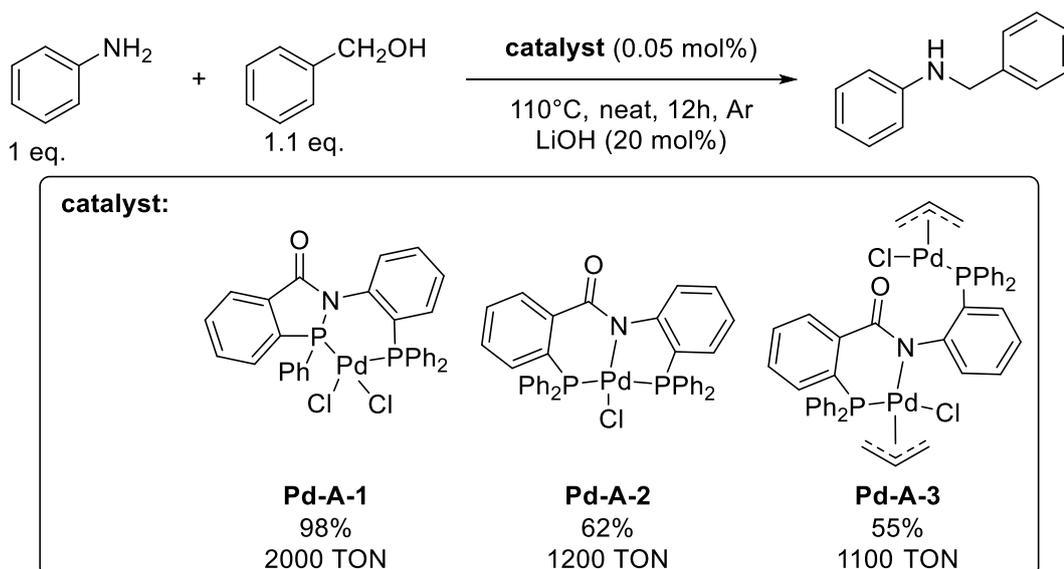


Схема 10. Активность комплексов **Pd-A-1** – **Pd-A-3** в рассматриваемом процессе.

Катализаторы на основе рутения

Анилин взаимодействует с бензиловым спиртом с образованием целевого амина в присутствии 10 мольн.% KOH и 0,05 мольн.% **Ru-A-1** (1800 TON) за 2 часа при 80°C в толуоле, в атмосфере аргона [43] (Схема 11). Замена KOH на *t*BuOK или NaOH привела к снижению выхода вторичного амина. Низкий выход получен при использовании 1,4-диоксана или *трет*-бутилового спирта вместо толуола или ксилола. В ДМФА реакция не идёт.

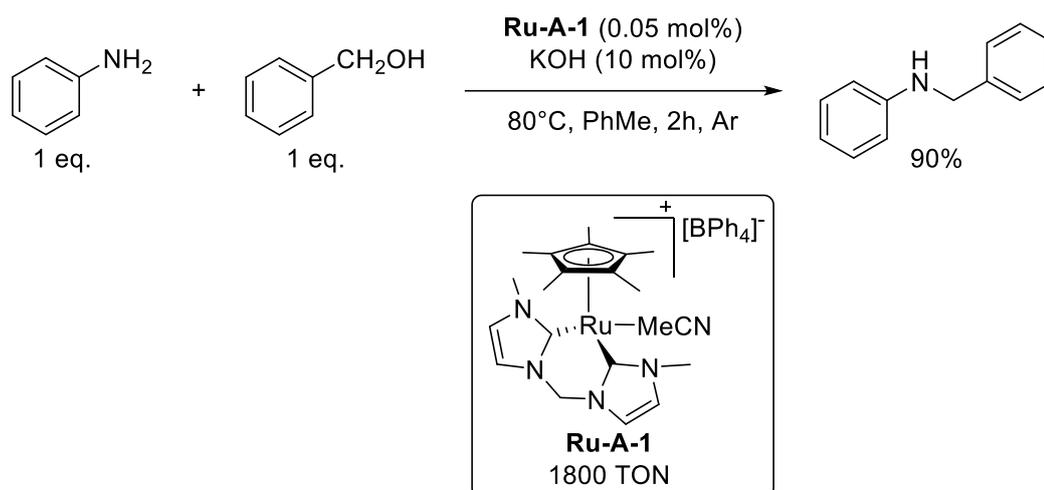


Схема 11. Реакция в присутствии **Ru-A-1**.

Высокой каталитической активностью в модельной реакции обладает **Ru-A-2** (TON = 1500) [44]. Желаемый продукт получен с выходом 73% при взаимодействии эквивалентных количеств реагентов в присутствии 50 мольн.% *t*BuOK и 0,05 мольн.% рутениевого комплекса при 120°C в течение 14 часов, в атмосфере аргона (Схема 12). Использование вдвое большего количества катализатора приводит к двукратному увеличению выхода, до 89%. Реакция протекает одинаково с буюксидом как калия, так и натрия. На воздухе выход реакции падает вдвое. Синтез может быть осуществлён без растворителя или в 1,4-диоксане. При реакции в *трет*-бутаноле образуется 49% продукта, в ДМФА целевой амин не образуется вовсе. Примечательно, что в отсутствие металла лиганд не проводит реакцию, хотя в других условиях он может действовать как самостоятельный катализатор [45].

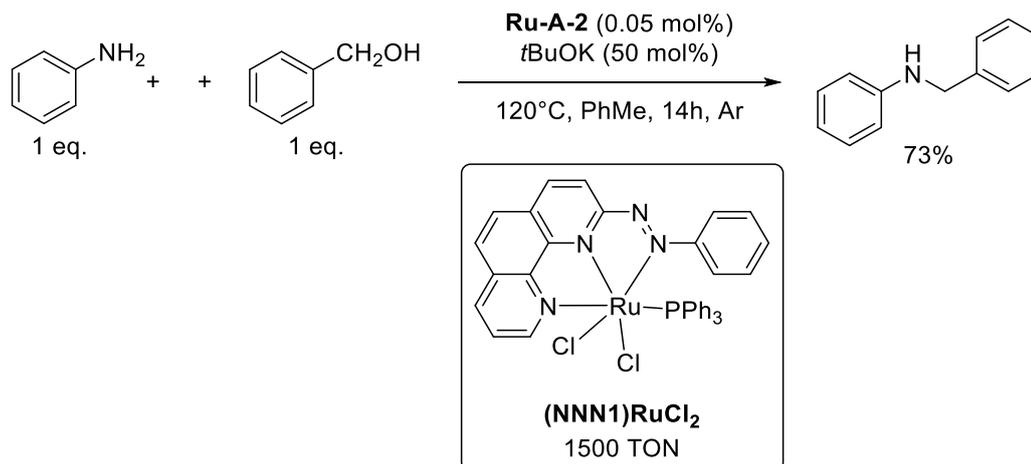


Схема 12. Активность **Ru-A-2** в модельной реакции.

Катализаторы на основе никеля

Высокое значение TON достигнуто при использовании комплекса никеля, связанного с двумя бидентантными лигандами [46] (Схема 13). 0,1 Мольн.% **Ni-A-1** позволил с высоким выходом (96%) получить продукт взаимодействия анилина с избытком спирта в присутствии эквивалентного количества основания [46] (Схема 13). Реакция протекала в инертной атмосфере при 130°C. Любопытно, в ходе перебора лигандов умеренную активность показали комплексы с фенантролином и бипиридином. Среди различных оснований, эффективно проводили реакцию также *t*BuONa и редко используемые в заимствовании водорода NaNH₂ и KN, NaN. При использовании оснований на основе цезия и лития, в том числе *трет*-бутоксидов, *N*-бензиланилин не образовывался. Попытка осуществить синтез

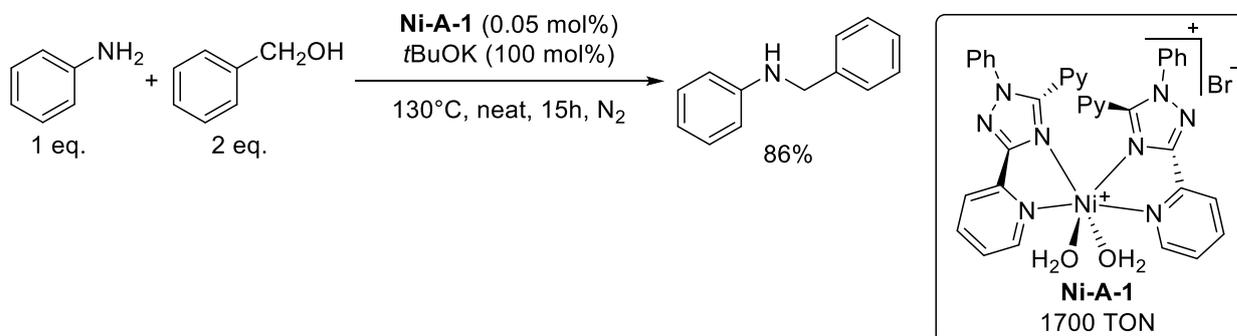


Схема 13. Активность **Ni-A-1** в модельной реакции.

с эквивалентным количеством спирта привела к снижению выхода амина вдвое. В отсутствие никеля реакция не идёт.

100<TON<500

Катализаторы на основе палладия

Предложен новый класс бидентантных лигандов P^N-типа на основе нафто[2,1-*d*]оксазола для Pd-катализируемого бензилирования анилина [47] (Схема 14). Исследование каталитической активности систем **Pd-M-1/L1** и **Pd-M-1/L2** (на 1 мольн.% палладия и лиганда) проводилось в присутствии кратного избытка анилина и 20 мольн.% LiOH, в атмосфере азота при 100°C в течение 16 часов. В присутствии любого из двух лигандов реакция проходит с выходом, близким к количественному, поэтому TON = 100 не является надёжной характеристикой активности: вполне вероятно, снижение загрузки палладия и лиганда не приведут к пропорциональному уменьшению выхода. Тем не менее, использованные авторами условия позволили сравнить новые P,N-лиганды с широко используемыми в катализе лигандами N-, P-, N^N-, P^N- и P^P-типов. Системы на основе перечисленных лигандов обладали TON<100 и будут перечислены ниже (Таблица 5). Без палладия реакция не протекает.

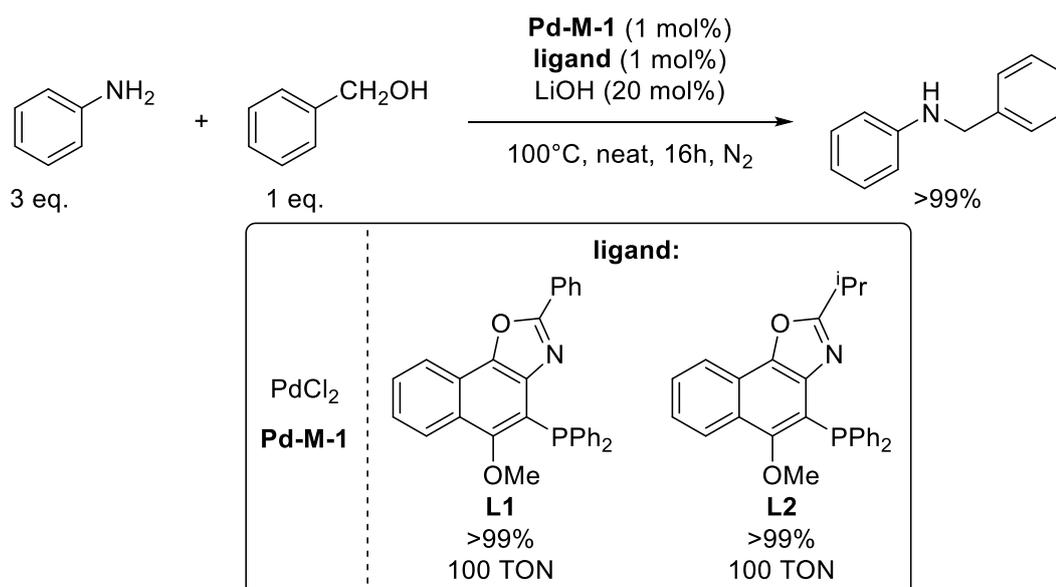


Схема 14. Активность **Pd-M-1** в присутствии лигандов **L1** и **L2**.

Катализаторы на основе рутения

Реакция модельных субстратов при 120°C в толуоле, в атмосфере аргона протекает с образованием желаемого вторичного амина в присутствии 50 мольн.% *t*BuOK и всего 0,1 мольн.% таких простых катализаторов как **Ru-M-1** (TON = 190) и **Ru-M-2** (TON = 280) [44] (Схема 15).

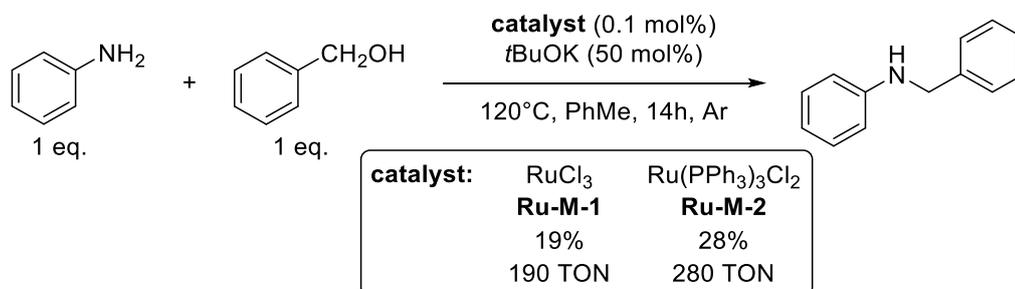


Схема 15. Активность комплексов **Ru-M-1** и **Ru-M-2** в модельной реакции.

Комплексы рутения с гетероциклическими карбеновыми лигандами **Ru-M-3** (TON = 190) и **Ru-M-4** (TON = 190) показали меньшую эффективность по сравнению с **Ru-A-1** (TON = 1800) [43] (Схема 16). За два часа реакции в толуоле при 100°C в присутствии 10 мольн.% KOH выходы при использовании 0,05 мольн.% **Ru-M-3** или **Ru-M-4** составили, соответственно, 93 и 96%. В отличие от комплекса **Ru-A-1**, содержащего молекулу ацетонитрила в лигандном окружении металла, комплекс с молекулярным водородом **Ru-M-3** обладал одинаковой активностью в присутствии как KOH, так и NaOH. Однако *t*BuOK снижал активность всех трёх комплексов. Без катализатора

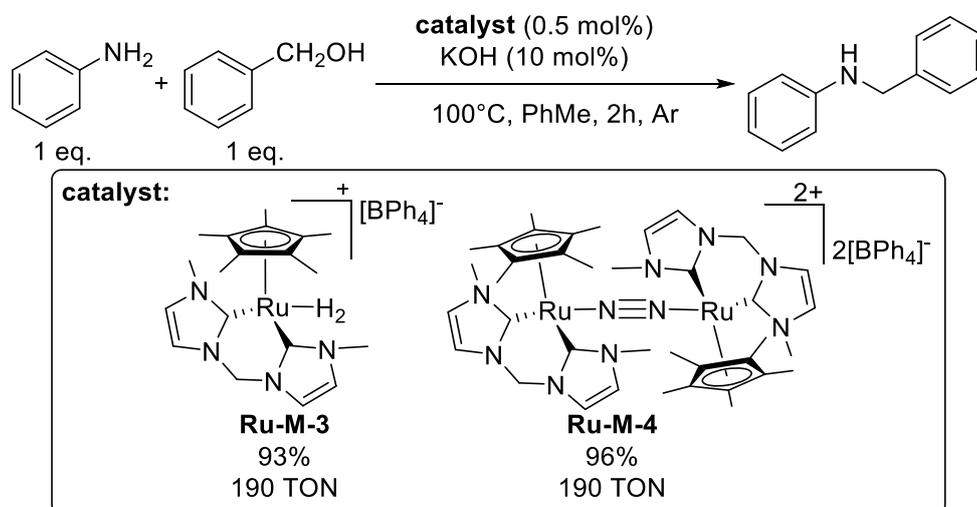


Схема 16. Активность комплексов **Ru-M-3** и **Ru-M-4** в модельной реакции.

реакция не протекает.

Синтезированы рутениевые комплексы с лигандами, содержащими фрагменты α -диимина и гидразона [48]. Активность комплексов исследована в реакции бензиламина с бензиловым спиртом. Наиболее активный комплекс **Ru-M-5** также позволил с успехом провести реакцию с анилином (Схема 17). В присутствии 0,5 мольн.% комплекса и 5% KOH за 12 часов в толуоле *N*-бензиланилин был получен с 93% выходом (TON = 190).

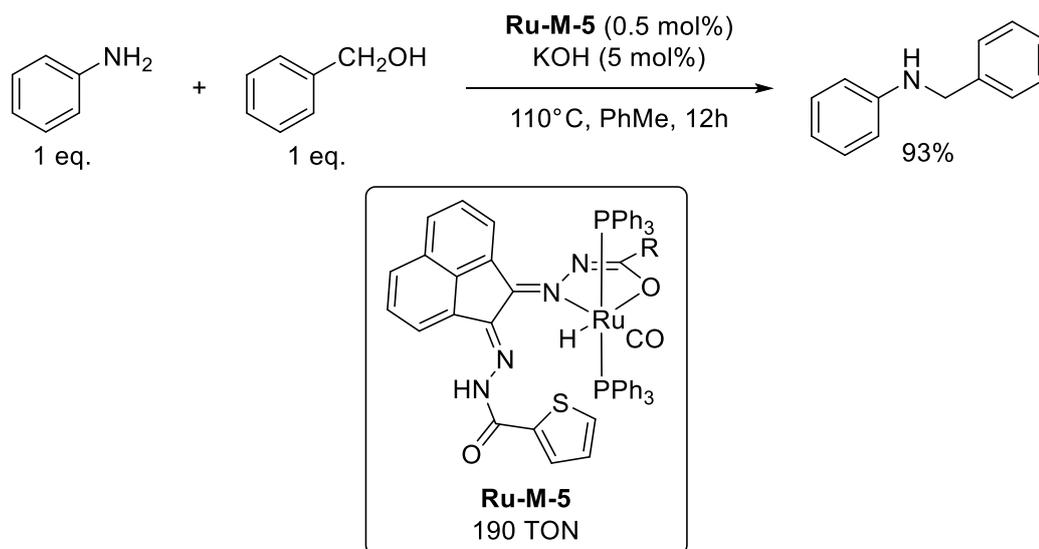


Схема 17. Активность **Ru-M-5** в модельной реакции.

Каталитическая активность серии рутениевых комплексов с гетероциклическими лигандами NNO-типа изучена в реакции бензиламина с бензиловым спиртом. При взаимодействии с анилином в присутствии 0,5 мольн.% наиболее активного комплекса **Ru-M-6** и эквивалентного количества KOH при 100°C в толуоле, в атмосфере аргона продукт получен с выходом 91% (TON = 180) [49] (Схема 18).

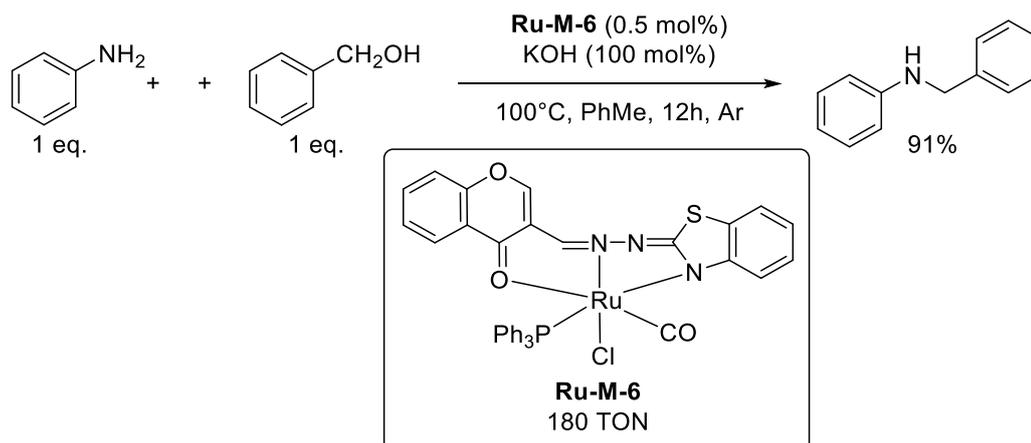


Схема 18. Активность **Ru-M-6** в модельной реакции.

Рассматриваемый процесс катализирует **Ru-M-7** [50] (Схема 19). Усилия авторов данной работы были сосредоточены на оптимизации другой реакции – взаимодействия бензилового спирта с нитробензолом – поэтому в данном методе применены довольно жёсткие условия, например, десятикратный избыток спирта. Однако активность катализатора достигает предельного значения всего за час (TON = 100 при загрузке катализатора 1 мольн.%), поэтому дальнейшая оптимизация условий под реакцию с анилином может смягчить условия и повысить TON катализатора.

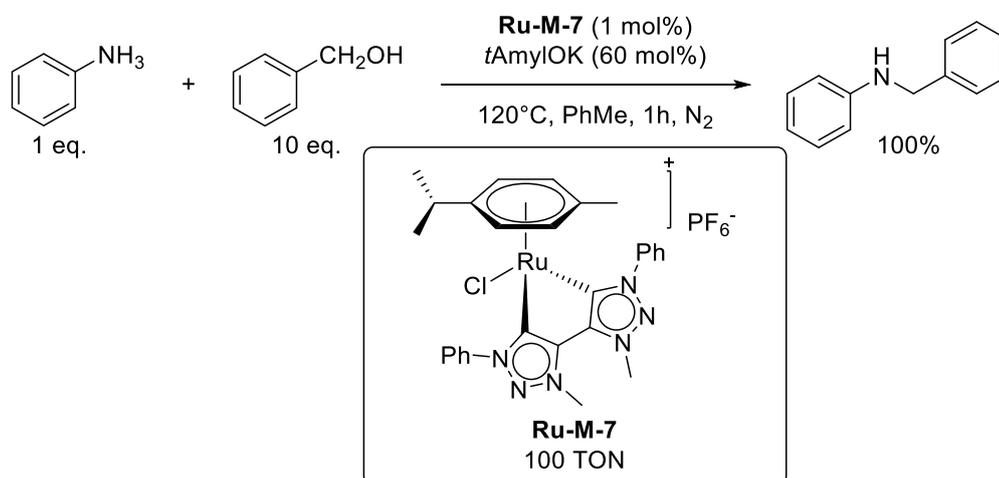


Схема 19. Активность **Ru-M-7** в модельной реакции.

Ru-M-8 Позволяет проводить реакцию с использованием 20 мольн.% *t*BuOK [51] (Схема 20). В оптимальных условиях: анилин, небольшой избыток спирта, толуол, основание, 100°C, 0,5 мольн.% рутениевого комплекса обеспечивают 93% выход амина за 10 часов (TON 186).

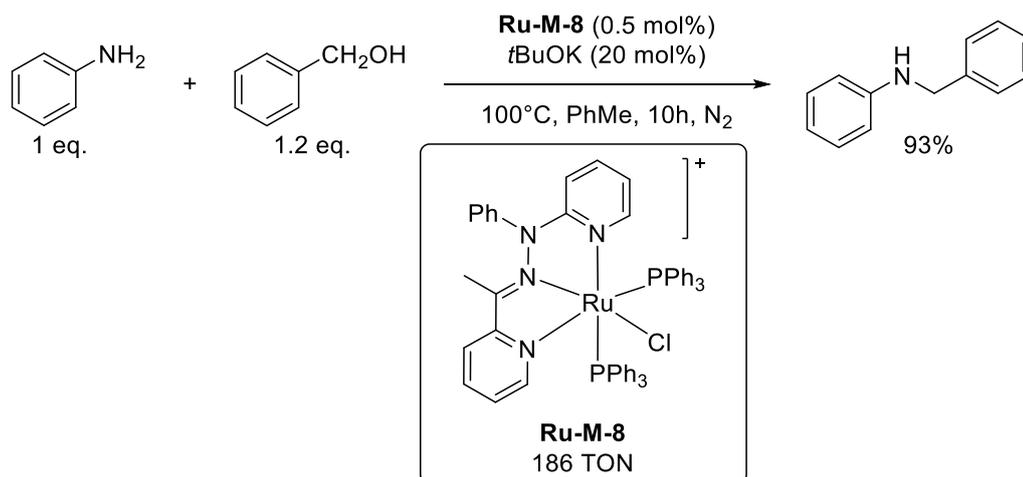


Схема 20. Активность **Ru-M-8** в модельной реакции.

Катализаторы на основе иридия

Изучена активность серии полусэндвичевых иридиевых комплексов **Ir-M-1** – **Ir-M-4** с лигандами, содержащими гидразоновый фрагмент [52] (Схема 21). Структуры лигандов отличаются удалённым от металлического центра заместителем в *n*-положении бензольного кольца. Реакция протекает в инертной атмосфере в толуоле при 50°C, в качестве основания использован *t*BuOK. 0,2 Мольн.% иридиевых катализаторов в указанных условиях приводили к образованию целевого амина с выходами 77 – 86% (TON = 390 – 430). Комплексы с галогенсодержащими лигандами незначительно уступают по активности катализаторам, содержащим метил-замещённый или немодифицированный лиганды (78, 77% для **Ir-M-3** и **Ir-M-4** против 84, 86% для **Ir-M-1** и **Ir-M-2**). Другие основания на основе калия, а также основания с другими щелочными металлами, не позволяют получать продукт с высоким выходом. Замена толуола на ТГФ, ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксан сопровождается снижением как конверсии, так и селективности процесса, целевой амин образуется с выходами 45 – 57%. В дихлорэтано образуется только 28% желаемого продукта, в то время как в гексане конверсии исходных соединений не происходит. В отсутствие источников иридия реакция не протекает.

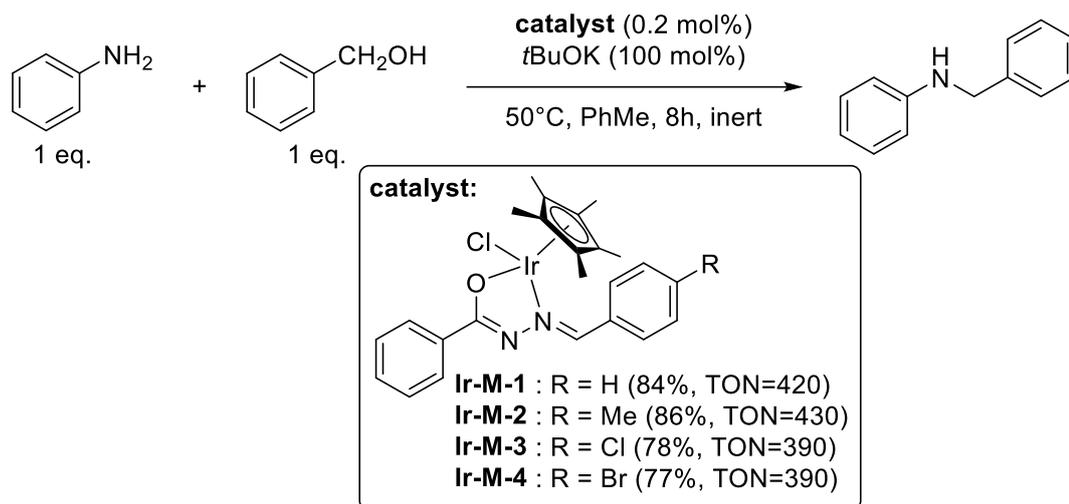


Схема 21. Активность комплексов **Ir-M-1** – **Ir-M-4** в модельной реакции.

Изучена активность комплексов Ir(III) и Ru(II), в состав которых входит *N*-гетероциклический карбен с нитрильным заместителем [53]. Наибольшей активностью обладал комплекс **Ir-M-5**. 0,5 Мольн.% данного комплекса в присутствии 1,5 эквивалентов $t\text{BuOK}$ при 120°C на воздухе за 20 часов обеспечили выход продукта в 48% (TON = 100, Схема 22). Для остальных комплексов параметр TON не превышал 100, поэтому системы на основе этих катализаторов будут приведены в соответствующем разделе (Таблица 4 Таблица 3). Выход реакции при использовании карбоната цезия вместо $t\text{BuOK}$ был на 15% меньше. С другими основаниями реакция протекает ещё хуже.

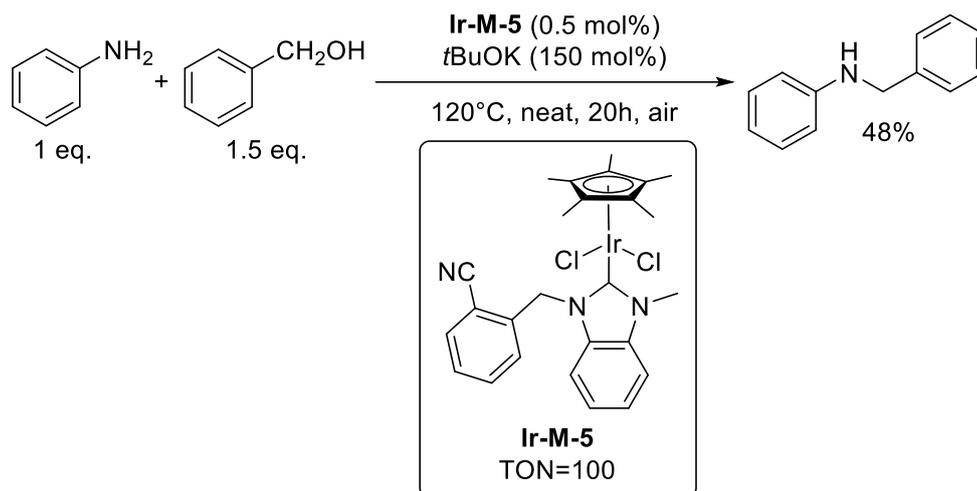


Схема 22. Активность комплексов **Ir-M-5** в модельной реакции.

Катализаторы на основе железа

Благодаря *in situ* образованию активного катализатора из хлорида железа и имидазолиевой соли **L3** – источника бис-NHC лиганда – удалось разработать систему для получения аминов в мягких для железных катализаторов условиях [54] (Схема 23). Так, для **Fe-M-1** параметр TON достигал 130. Согласно результатам дополнительных экспериментов, активной каталитической частицей является комплекс, в котором атом железа связан с четырьмя NHC фрагментами (с двумя бидентантными лигандами). **Fe-M-2** (FeCl_3) может служить альтернативным источником железа, в таком случае в условиях реакции происходит восстановление Fe^{+3} до Fe^{+2} , и связывание металла с двумя молекулами гетероциклического карбена. Согласно DFT расчётам, такое лигандное окружение облегчает восстановление Fe^{+3} .

Реакция идёт даже при комнатной температуре: за 7 дней при использовании 3% катализатора образуется 41% *N*-бензиламина. Однако применение солей других 3d-металлов (Cr, Mn, Co) в этих условиях приводит к падению выхода, без металла реакция не идёт. Оптимальным растворителем для проведения реакции является ТГФ. В толуоле амин образуется с меньшим выходом. В других растворителях, таких как вода, ДМСО, ацетонитрил, выход

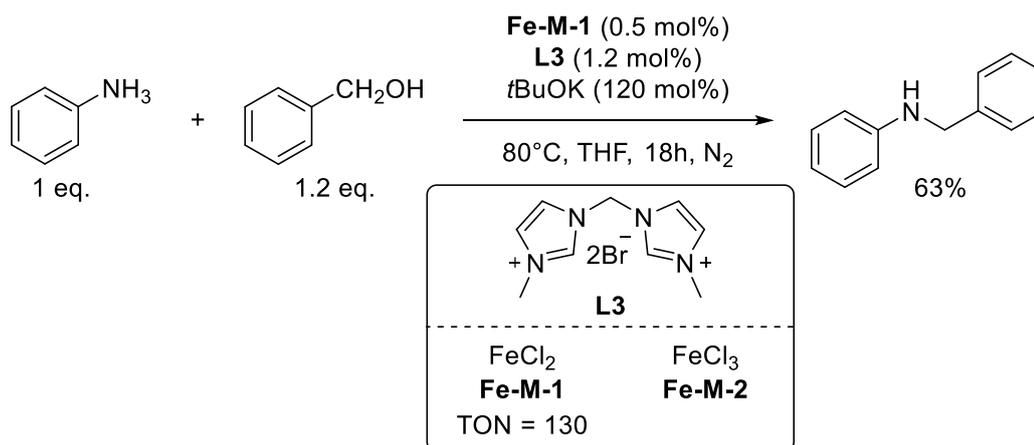
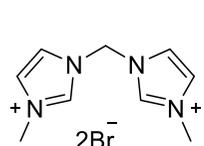


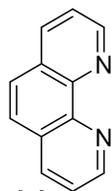
Схема 23. Активность **Fe-M-1** в присутствии **L3** (активность **Fe-M-2** приведена ниже, Таблица 14).

целевого продукта не превышает 5%. Стремительное падение выхода происходит при замене *t*BuOK на другие основания калия, натрия или цезия.

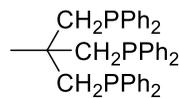
TON<100



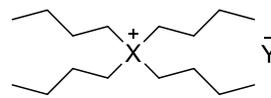
L3



L4



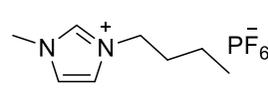
L5



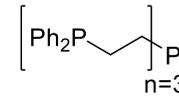
L6 X=N, Y=BF₄

L8 X=P, Y=Cl

L9 X=P, Y=BF₄



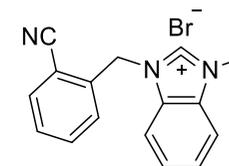
L7



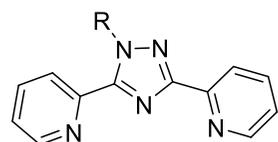
L10

PPh₃

L11



L12



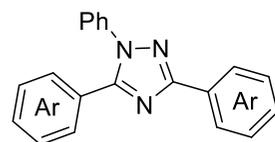
L13 R=Ph

L14 R=H

L15 R=Bn

L16 R=p-Tol

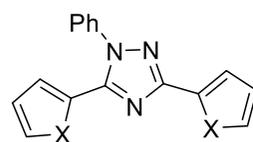
L17 R=p-CF₃C₆H₄



L18 R=Ph

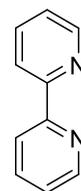
L19 R=3-Py

L20 R=4-Py

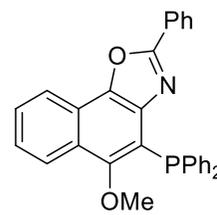


L21 X=O

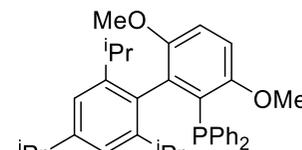
L22 X=S



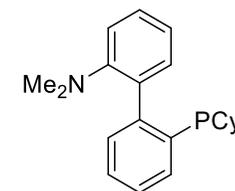
L23



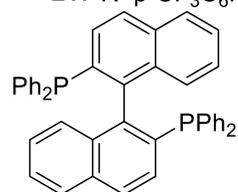
L24



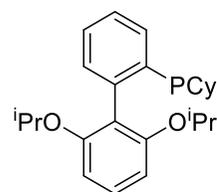
L25



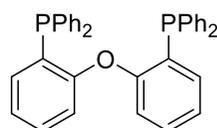
L26



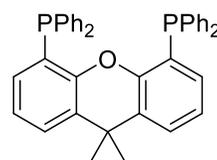
L27 (rac)



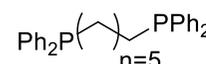
L28



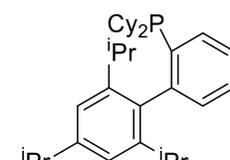
L29



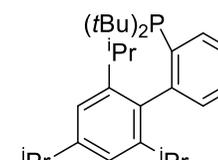
L30



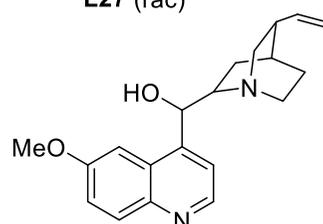
L31



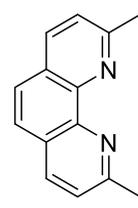
L32



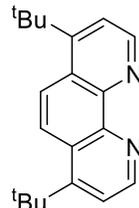
L33



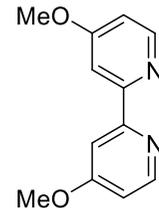
L34



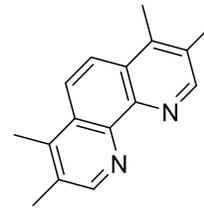
L35



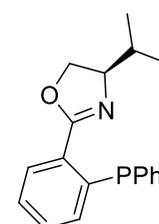
L36



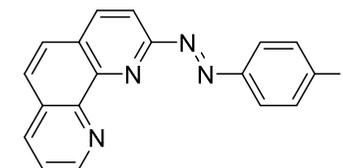
L37



L38



L39



L40 R=Cl

L41 R=H

Катализаторы на основе марганца и рения

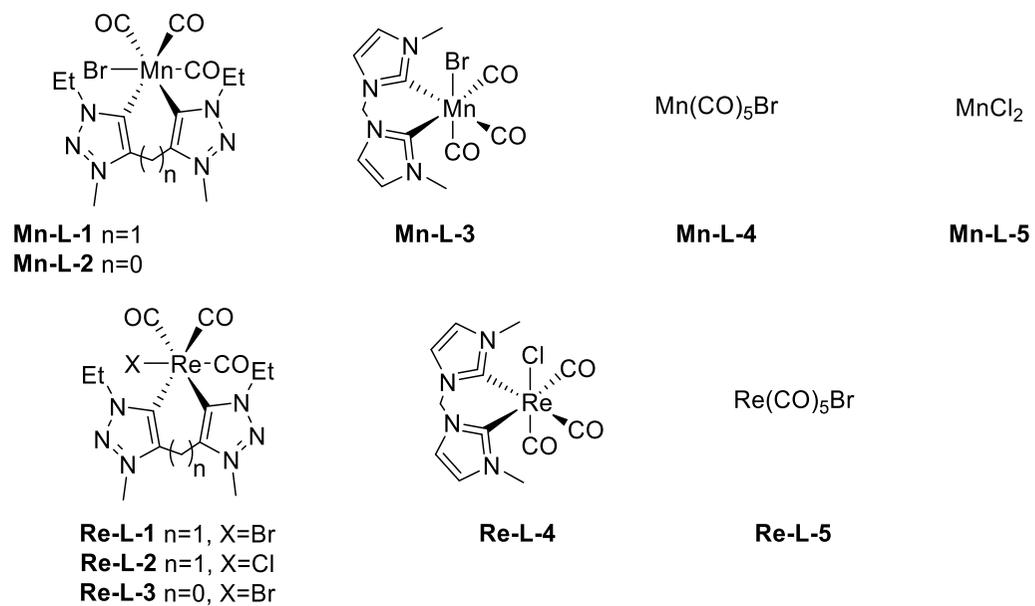


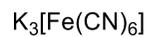
Рисунок 2. Структурные формулы гомогенных катализаторов и прекализаторов на основе Mn и Re с TON ≤ 100 .

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

Соотношение амин/спирт/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн.%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн.%) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензил-анилина (по ГХ или 1Н ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе марганца					
1 / 1,5 / 1	Mn-L-1 , 1,5	50°С / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> BuOK / N ₂	42	28	[55]
		100°С	99	66	
	Mn-L-2 , 1,5		15	10	
		100°С	45	30	
	Mn-L-3 , 1,5		99	66	
		100°С	99	66	
	Mn-L-4 , 1,5	100°С	12	8	
		без катализатора, 100°С	5	0	
1 / 1,5 / 0,5	Mn-L-1 , 1,5	130°С / без р-ля / 2 ч / <i>t</i> BuOK / N ₂	99	66	
	Mn-L-2 , 1,5		22	15	
		24 ч	25	17	
	Mn-L-3 , 1,5		26	17	
		24 ч	38	25	
1 / 1,5 / 0,003	Mn-L-1 , 1,5	100°С / без р-ля / 2 ч / <i>t</i> BuOK / N ₂	91	61	
1 / 1,5 / 0,001		16 ч	73	49	
1 / 2,5 / 0,001		2% Mn кат. / 16 ч	92	46	

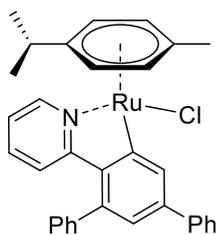
1 / 1,5 / 0,0005		2% Mn кат. / 24 ч	45	23	
1 / 1,2 / 1,2	Mn, 1,5; Mn-L-5, 1,5	80°C / PhMe / 18 ч / L3 (7,2) / <i>t</i> BuOK / N ₂	42	14	[54]
Катализаторы на основе рения					
1 / 1,5 / 1	Re-L-1, 1,5	50°C / без р-ля / 24 ч / <i>t</i> BuOK / N ₂	14	9	[55]
		100°C	99	66	
	Re-L-2, 1,5		3	2	
		100°C	81	54	
	Re-L-3, 1,5		0	0	
		100°C	63	42	
	Re-L-4, 1,5		0	0	
		100°C	79	53	
Re-L-5, 1,5	100°C	39	26		
	без катализатора, 100°C	5	0		
1 / 1,5 / 0,5	Re-L-1, 1,5	130°C / без р-ля / 2 ч / <i>t</i> BuOK / N ₂	5	3	
		24 ч	15	10	
	Re-L-3, 1,5		5	3	
		24 ч	15	10	
	Re-L-4, 1,5		5	3	
		24 ч	11	7	

Катализаторы на основе железа и рутения

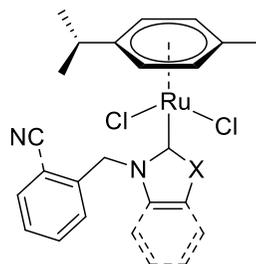


Fe-L-1

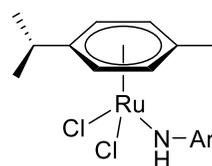
Fe-L-2



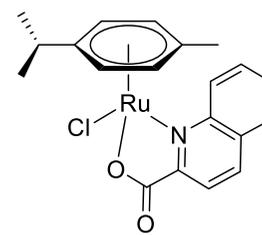
Ru-L-1



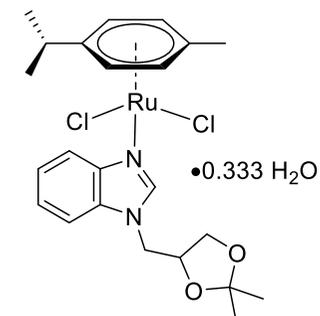
Ru-L-2 X=S / C_4H_4 / CN
Ru-L-3 X=N / C_4H_4 / CN
Ru-L-4 X=N / - / CN
Ru-L-5 X=N / - / -



Ru-L-6 Ar=3,4,5-((OMe) $_3$ C $_6$ H $_2$)
Ru-L-7 Ar=Ph
Ru-L-8 Ar=3,5-(CF $_3$) $_2$ C $_6$ H $_3$
Ru-L-9 Ar=4-(OCF $_3$)C $_6$ H $_4$



Ru-L-10



Ru-L-11

Рисунок 3. Структурные формулы гомогенных катализаторов на основе Fe и Ru с TON ≤ 100 .

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

Соотношение амин/спирт/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн.%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн.%) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензил-анилина (по ГХ или 1Н ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе железа					
1 / 2 / 0,5	Fe-L-1 , 0,5	140°C / ксилол / 24 ч / КОН / Ar	31	62	[56]
1 / 2 / 0,3	Fe-M-2 , 4	135°C / без р-ля / 24 ч / КОН / Ar	29	7	[57]
1 / 1,2 / 1,2	Fe-L-2 , 3	80°C / PhMe / 18 ч / L3 (3,6) / <i>t</i> BuOK / N ₂	20	7	[54]
	Fe , 3	L3 (1,2)	5	2	
Катализаторы на основе рутения					
1 / 2 / 4	Ru-M-1 , 0,45	150°C / ТГФ / 48 ч / <i>t</i> BuOK / воздух	39	87	[58]
1 / 1,1 / 0	Ru-L-1 , 1	70°C / ТГФ / 8 ч / без основания / атмосфера не указана	83	83	[59]
1 / 1,5 / 1,5	Ru-L-2 , 1	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> BuOK / воздух	40	40	[53]
	Ru-L-3 , 1		67	67	
	Ru-L-4 , 1		67	67	
	Ru-L-5 , 1		58	58	
1 / 1 / 1	Ru-L-6 , 2	110°C / без р-ля / 6 ч / КОН / атмосфера не указана	25	13	[60]
	Ru-L-7 , 2		68	34	
	Ru-L-8 , 0,5		0	0	
	Ru-L-8 , 1		42	42	

	Ru-L-8, 1,5		71	47		
	Ru-L-8, 2		99	50		
		PhMe	40	20		
		140°C / ДМФА	48	24		
		100°C / H ₂ O	0	0		
		70°C / MeCN	0	0		
		40°C / ДХМ	0	0		
		70°C / ТГФ	0	0		
		NaOH	66	33		
		Na ₂ CO ₃	68	34		
		K ₂ CO ₃	54	27		
		Cs ₂ CO ₃	56	28		
		без катализатора	0	0		
		Ru-L-9, 0,5		0		0
		Ru-L-9, 1		38	38	
		Ru-L-9, 1,5		65	43	
		Ru-L-9, 2		96	48	
			PhMe	42	21	
			140°C / ДМФА	46	23	
			100°C / H ₂ O	0	0	
		70°C / MeCN	0	0		
		40°C / ДХМ	0	0		
		70°C / ТГФ	0	0		
		NaOH	62	31		
		Na ₂ CO ₃	64	32		

		K ₂ CO ₃	51	26	
		Cs ₂ CO ₃	55	28	
		без основания	0	0	
	Ru-L-10, 2	25	13		
1 / 1 / 0,01	Ru-L-11, 2,5	120°C / ТГФ / 24 ч / <i>t</i> BuOK / инертная	54	22	[62]

Катализаторы на основе кобальта и иридия

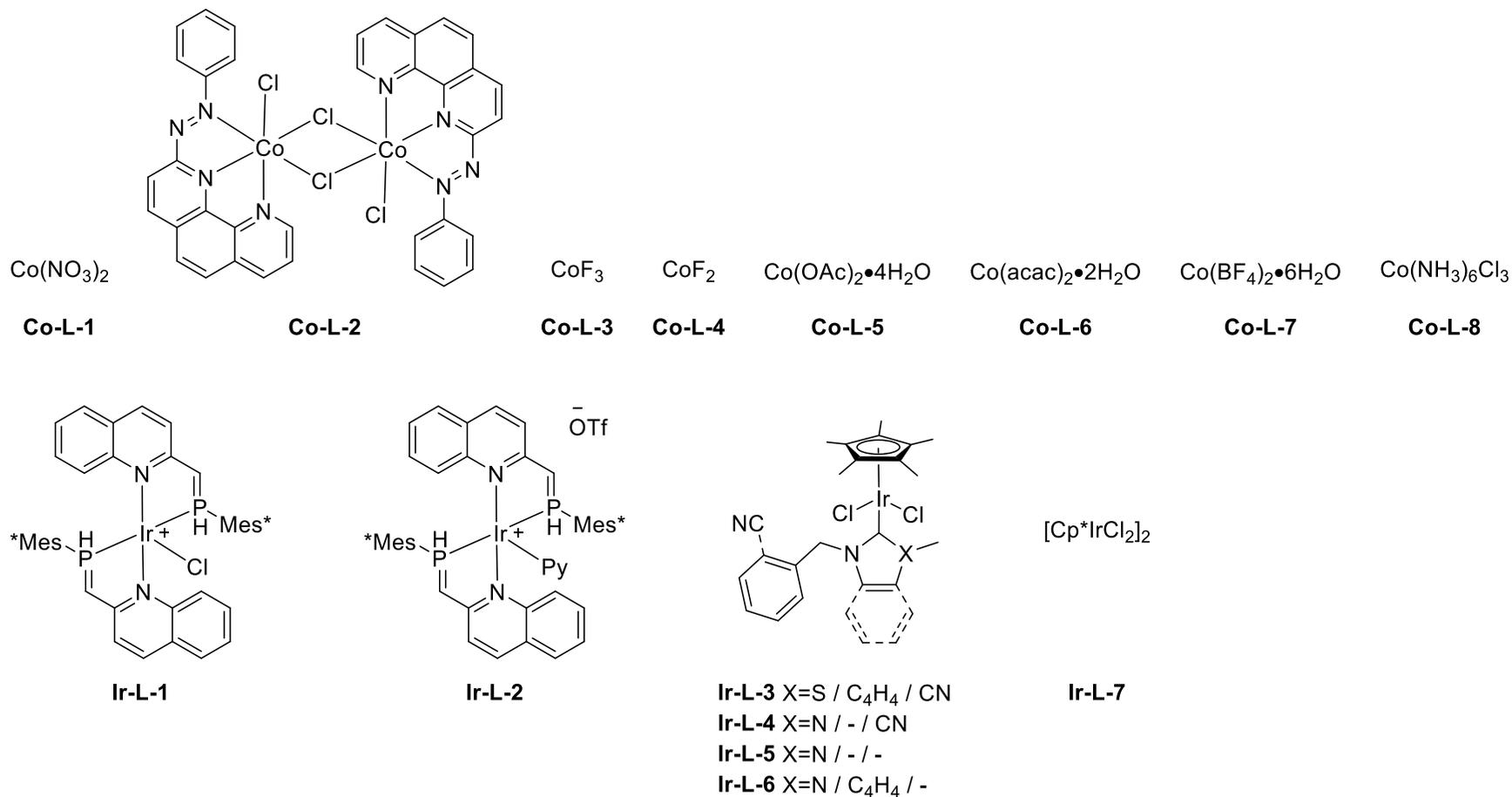


Рисунок 4. Структурные формулы гомогенных катализаторов на основе Co и Ir с TON ≤ 100 .

Таблица 4. Сравнение разных каталитических систем на основе рутения для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение амин/спирт/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн.%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн.%) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, бензиланилина (по ГХ или 1Н ЯМР), %	N- TON	Ссылка
Катализаторы на основе кобальта					
1 / 2 / 1	Co-L-1 , 0,86	140°C / PhMe / 24 ч / L4 (300) / <i>t</i> BuOK / Ar	40	47	[63]
1 / 1,2 / 0,5	Co-L-2 , 2	120°C / PhMe / 12 ч / <i>t</i> BuOK / Ar	83	42	[64]
1 / 1 / 0	Co-L-3 , 10	120°C / ксилол / 12 ч / <i>t</i> BuOK / L5 (5), L9 (30) / N ₂	1	0	[65]
	Co-L-4 , 10		1	0	
	Co-L-5 , 10		1	0	
	Co-L-6 , 10		1	0	
	Co-L-7 , 10		70	7	
	L5 (5)		30	3	
	L5 (5), L6 (30)		43	4	
	L5 (5), L7 (30)		36	4	
	L5 (5), L8 (30)		1	0	
	L5 (5), L9 (30)		1	0	
	L9 (30)		1	0	
	L10 (5), L9 (30)		7	1	
dppe (5), L9 (30)		11	1		
L11 (5), L9 (30)		11	1		

		PhCl	95	10	
		без р-ля	17	2	
		гептан	33	3	
		PhMe	59	6	
		1,4-диоксан	53	5	
		ТГФ	9	1	
		ДХМ	5	1	
		MeCN	19	2	
		DMCO	1	0	
		без катализатора	0	0	
1 / 1,2 / 1,2	Co-L-8, 3	80°C / PhMe / 18 ч / L3 (7,2) / <i>t</i> BuOK / N ₂	9	3	[54]
Катализаторы на основе иридия					
1 / 1 / 0,3	Ir-L-1, 1	100°C / ТГФ / 24 ч / <i>t</i> BuOK / атмосфера не указана	90	90	[66]
	Ir-L-2, 1		53	53	
1 / 1,5 / 1,5	Ir-L-3, 1	120°C / без р-ля / 20 ч / <i>t</i> BuOK / воздух	55	55	[53]
	Ir-L-4, 1		72	72	
	Ir-L-5, 1		62	62	
	Ir-L-6, 1		64	64	
	Ir-L-7, 1%		22	22	
	Ir-L-7, 1%	L12 (1%)	42	42	

Катализаторы на основе никеля и палладия

NiBr ₂ (DME)	NiBr ₂	NiCl ₂ (DME)	NiCl ₂	NiI ₂	[NiCl(allyl)] ₂
Ni-L-1	Ni-L-2	Ni-L-3	Ni-L-4	Ni-L-5	Ni-L-6
Li ₂ NiBr ₄	Ni(cod) ₂	Ni(PPh ₃) ₄	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Ni(DPPM)Cl ₂	
Ni-L-7	Ni-L-8	Ni-L-9	Ni-L-10	Ni-L-11	
Ni(DPPB)Cl ₂	Ni(DPPP)Cl ₂	Ni(DPPH)Cl ₂	Ni(PCy ₃) ₂ Cl ₂	Ni(acac) ₂	
Ni-L-12	Ni-L-13	Ni-L-14	Ni-L-15	Ni-L-16	
Pd(OAc) ₂					
Pd-L-1					

Рисунок 5. Структурные формулы гомогенных катализаторов и прекатализаторов на основе Ni и Pd с TON ≤ 100.

Таблица 5. Сравнение разных каталитических систем на основе никеля и палладия для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100.

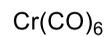
Соотношение амин/спирт/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн.%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн.%) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензиланилина (по ГХ или 1Н ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе никеля					
1 / 2 / 0,25	Ni-L-1, 1	130°С / без р-ля / 15 ч / <i>t</i> BuOK / L13 (2,2) / N ₂	23	23	[46]
1 / 2 / 0		без основания	0	0	
1 / 2 / 0,5			51	51	
1 / 2 / 1,5			90	90	
1 / 1 / 1			72	72	
1 / 1,5 / 1			89	89	
1,5 / 1 / 1			71	71	
2 / 1 / 1			73	73	
1 / 2 / 1			95	95	
		L14 (2,2)	83	83	
		L15 (2,2)	78	78	
		без лиганда	0	0	
		L16 (2,2)	82	82	
		L17 (2,2)	74	74	
		L18 (2,2)	5	5	
	L19 (2,2)	5	5		

		L20 (2,2)	5	5
		L21 (2,2)	5	5
		L22 (2,2)	5	5
		L23 (2,2)	26	26
		L4 (2,2)	34	34
		3 ч	22	22
		6 ч	49	49
		12 ч	80	80
		24 ч	95	95
		воздух	48	48
		атмосфера кислорода	0	0
	Ni-L-2, 1		12	12
	Ni-L-3, 1		31	31
	Ni-L-4, 1		10	10
	Ni-L-5, 1		8	8
	Ni-L-6, 1		31	31
	Ni-L-7, 1		20	20
	Ni-L-8, 1		21	21
	Ni-L-9, 1		22	22
	Ni-L-10, 1		23	23
	Ni-L-11, 1		32	32
	Ni-L-12, 1		10	10
	Ni-L-13, 1		24	24
	Ni-L-14, 1		21	21
	Ni-L-15, 1		12	12

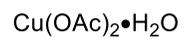
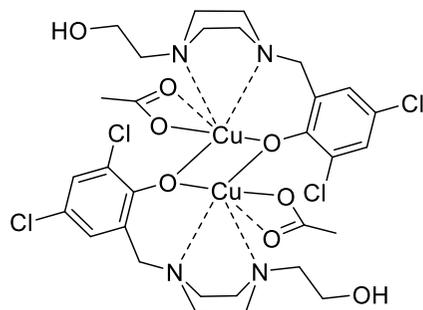
	Ni-L-16, 1		28		
Катализаторы на основе палладия					
3 / 1 / 0,2	Pd-M-1, 1	100°C / без р-ля / 16 ч / LiOH / без добавки / N ₂	44	44	[47]
		L24 (1)	5	5	
		dppe (1)	66	66	
		dppp (1)	0	0	
		dtbpf (1)	2	2	
		L25 (1)	15	15	
		L26 (1)	19	19	
		L27 (1)	1	1	
		L28 (1)	90	90	
		L29 (1)	1	1	
		L30 (1)	1	1	
		L11 (1)	45	45	
		L31 (1)	0	0	
		L32 (1)	75	75	
		L33 (1)	18	18	
		L34 (1)	63	63	
		L4 (1)	3	3	
		L23 (1)	36	36	
		L35 (1)	60	60	
		L36 (1)	41	41	
L37 (1)	40	40			
L38 (1)	56	56			

		L39 (1)	90	90	
		11 μ	33	33	
		11 μ / L24	5	5	
		11 μ / L28 (1)	66	66	
		11 μ / L41 (1)	81	81	
1 / 2 / 0,05	Pd-L-1 , 1,5	130°C / PhMe / 20 μ / <i>t</i> BuOK / MS 3Å / N ₂	88	59	[67]

Катализаторы на основе хрома, меди и цинка

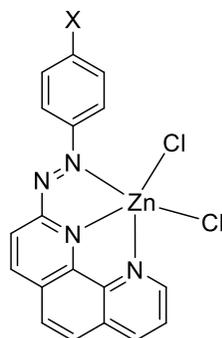


Cr-L-1



Cu-L-1

Cu-L-2

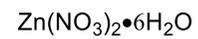


Zn-L-1



Zn-L-2

Zn-L-3 X=H
Zn-L-4 X=Cl



Zn-L-5

Рисунок 6. Катализаторы на основе Cr, Cu и Zn.

Таблица 6. Сравнение разных каталитических систем на основе хрома, меди и цинка для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100

Соотношение амин/спирт/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн.%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн.%) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензиланилина (по ГХ или 1Н ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе хрома					
1 / 1,2 / 1,2	Cr-L-1 , 3	80°C / PhMe / 18 ч / L3 (7,2) / <i>t</i> BuOK / N ₂	5	2	[54]
Катализаторы на основе меди					
1 / 1 / 0	Cu-L-1 , 0,5	25°C / ДХМ / 3 ч / без основания / TEMPO (2) / воздух / 12 Вт белый светоизлучающий диод	0	0	[68]
		MeCN	0	0	
	Cu-L-2 , 1		70	70	
Катализаторы на основе цинка					
1 / 1,2 / 1	Zn-L-1 , 15	140°C / PhMe / 36 ч / <i>t</i> BuOK / Ag	6	0	[45]
1 / 1,2 / 0,5	Zn-L-1 , 3	120°C / PhMe / 16 ч / <i>t</i> BuOK / Ag	0	0	
		L40 (3)	42	14	
	Zn-L-2 , 3		0	0	
	Zn , 3		0	0	
	Zn-L-3 , 3		67	22	
	Zn-L-4 , 3		78	26	
		ТГФ	62	21	
	ксилол	77	26		

		MeCN	20	7	
		MeOH	18	6	
		<i>t</i> BuONa	76	25	
		KOH	8	3	
		NaOH	9	3	
		K ₃ PO ₄	0	0	
		атмосфера O ₂	47	16	
		110°C	58	19	
		140°C	76	25	
		24 ч	75	25	
		12 ч	71	24	
		без катализатора	0	0	
	L41, 3	без цинка	32	-	
	L40, 3		33	-	
	Zn-L-4, 2		68	34	
1 / 1,2 / 0,3	Zn-L-4, 3		69	23	
1 / 1,2 / 0,7			78	26	
1 / 2 / 0,3	Zn-L-5, 5	120°C / PhMe / 12 ч / KOH / Ar	12	2	[69]

За прошедшее с момента публикации обзора время в печать вышли 24 новых работы, в которых предложены новые гомогенные каталитические системы для реакции анилина с бензиловым спиртом.

Почти половина работ (11) посвящена комплексам рутения, а соединениям всех благородных металлов – 70% публикаций. Однако, несмотря на высокую активность отдельных комплексов рутения, иридия и палладия, значительного прогресса в повышении эффективности таких каталитических систем достигнуть не удалось. Высокоактивные комплексы по-прежнему представлены соединениями, содержащими ННС и пинцерные лиганды. ТОН катализаторов на основе Ru, Ir, Pd, мягкость условий протекания реакции (температура, использование основания, атмосфера) не превосходят таковые для описанных ранее.

В то же время, многообещающие результаты получены при использовании катализаторов на основе 3d-металлов. В частности, удалось повысить активность катализатора или снизить температуру проведения реакции на Fe, Cu, Re, Zn-содержащих катализаторах, эффективные системы предложены для Mn и Co. Это стало возможным благодаря как поиску оптимального лигандного окружения (Fe, Re, Zn, Mn), так и развитию новых подходов к проведению реакции заимствования водорода (Cu, Co).

Особый интерес представляют реакции с использованием Cu и Co катализаторов. На примере медного комплекса показана возможность синтеза *N*-бензиланилина в условиях фотокатализа. Реакция идёт уже при комнатной температуре на воздухе, при облучении белыми светоизлучающими диодами, в присутствии каталитических количеств ТЕМРО. Хотя значение ТОН катализатора невелико, это первый пример гомогенного фотокаталитического процесса для реакции анилина с бензиловым спиртом. Классический металлокомплексный катализ на меди не позволял проводить реакцию ниже 80°C.

Другим новым подходом к проведению обсуждаемой реакции, стало применение ионных жидкостей вместо основания. Так, на примере Со-катализированной реакции показана возможность активации субстратов для переноса водорода с помощью ионной жидкости. Максимальный эффект составил двукратное увеличение выхода (70% против 30% без ионной жидкости).

Гетерогенные катализаторы

TON > 500

Катализаторы на основе платины

Эффективным катализатором бензилирования анилина являются инкапсулированные в цеолит наночастицы платины [70]. Важными параметрами, определяющими активность данного катализатора, оказались соотношение алюминия и кремния в составе цеолита и содержание натрия. 0,01 Мольн.% катализатора оптимального состава позволил провести реакцию с выходом 63% за 5 часов при 180°C (TON = 6180; Схема 24). Активность катализатора сохранялась по крайней мере на протяжении 10 циклов. Авторы также сообщают о высоком параметре TOF = 3390 ч⁻¹ данного материала, который был определён в ходе 25 минутного эксперимента в тех же условиях. Материал, полученный влажным нанесением платины на заранее сформированный цеолит оптимального состава также позволял эффективно бензилировать анилин. Умеренной активностью обладали платина, нанесённая на Al₂O₃ и даже сам цеолит без платины. Платина на углеродной подложке не катализировала реакцию (Таблица 7).

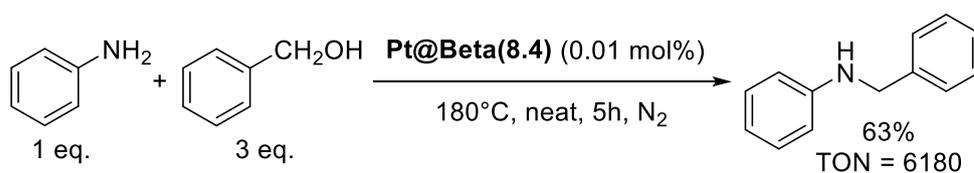
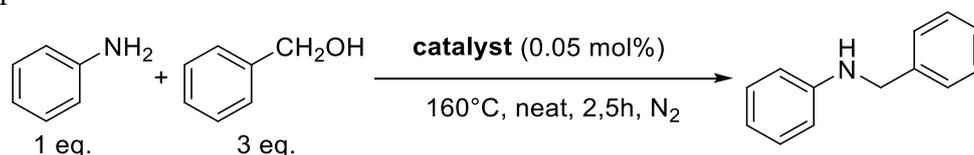


Схема 24. Реакция модельных субстратов в присутствии **Pt@Beta(8.4)**.

Таблица 7. Сравнение активности **Pt@Beta(8.4)** с другими гетерогенными катализаторами.



Катализатор	Выход, %	TON
Pt@Beta(8.4)	93	2010
Pt/Beta(8.4)	57	930
Beta(8.4)	39	-

Pt/Al₂O₃	13	260
Pt/C	<0,5	3

100<TON<500

Катализаторы на основе иридия

Полимер с 2-(2-пиридил)бензотиазольными фрагментами оказался эффективной подложкой для нанесения Cr^*Ir . Полученный материал обладал высокой каталитической активностью в реакции алкилирования анилина [71] (Схема 25). Реакция протекает в воде, в присутствии КОН и ТБАВ. Выбор КОН здесь обусловлен, в том числе, использованием воды как растворителя. Однако другие сильные основания, такие как алкоголяты или карбонат цезия, также проводили реакцию. Ключевым недостатком данного катализатора является его низкая стабильность: устойчивое снижение активности происходит уже на втором цикле повторного использования.

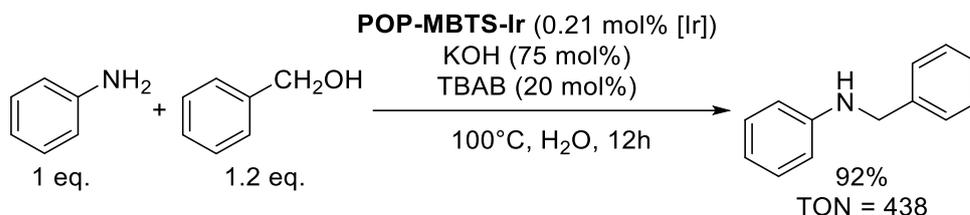
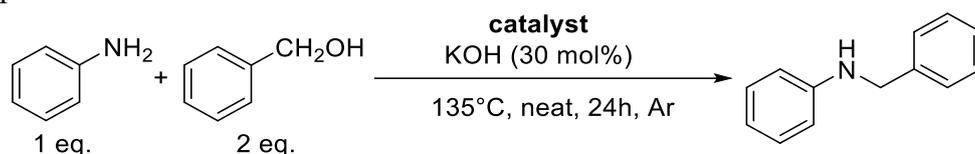


Схема 25. Активность **POP-MBTS-Ir** в модельной реакции.

Катализаторы на основе железа

Одноатомный железный катализатор на подложке из допированного азотом и серой углерода получен пиролизом покрытого полианилином серосодержащего ZIF на основе Zn, Fe и 2-метилимидазола (Таблица 8).[57] Активность такого катализатора значительно превосходит другие Fe-содержащие материалы (Fe_2O_3 и полученный пиролизом материал на основе лигнина, солей цинка и железа Fe@C). Не содержащая железа подложка NC, полученная при пиролизе ZIF-8, также способна проводить реакцию. Однако в отсутствие какого-либо катализатора реакция не идёт. При повторных использованиях катализатор необратимо, хоть и незначительно, теряет активность.

Таблица 8. Сравнение активности **Fe₂₀-SA@NSC** с другими гетерогенными катализаторами.

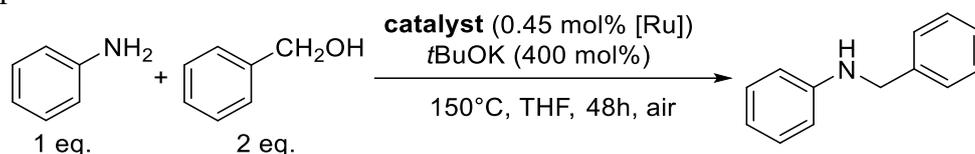


Катализатор	Количество [Fe], мольн. %	Выход, %	TON
Fe₂₀-SA@NSC	0,3	94	313
Fe@C	0,3	40	133
Fe₂O₃ (наночастицы)	4	22	6
NC	0	32	-
без катализатора	0	0	0

Катализаторы на основе рутения

Гетерогенный катализатор получен в результате обработки сухих сосновых игл раствором $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ в этаноле [58]. Иглы были высушены и подвергнуты пиролизу. Материал **Ru/PNC-700** позволил провести синтез амина значительно эффективнее, чем при использовании коммерчески доступных Ru/C, $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (Таблица 9). Примечательно, реакция проходила на воздухе, однако в отсутствие рутения желаемый продукт не был обнаружен в реакционной смеси.

Таблица 9. Сравнение активности Ru/PNC-700 с другими гетерогенными катализаторами.



Катализатор	Выход, %	TON
Ru/PNC-700	98	218
RuCl₃·xH₂O	39	87
Ru/C	29	64
без катализатора	0	0

Катализаторы на основе меди

Нанесённая на оксид церия медь позволяет проводить алкилирование анилина без использования основания [72] (Схема 26). Реакция протекает при 160°C в атмосфере аргона. Выход продукта зависит от строения наночастиц оксида церия. Наибольшую активность показал катализатор, в котором частицы оксида церия имели полиэдрическую форму, в то время как материал на основе кубических наночастиц CeO_2 был инертен в отношении компонентов реакционной смеси. В отсутствие меди, конверсии исходных соединений так же не происходило.

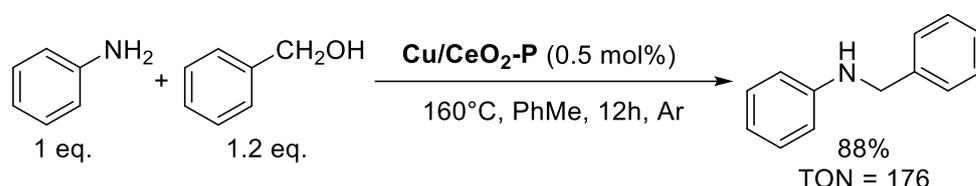


Схема 26. Активность **Cu/CeO₂-P** в модельной реакции.

Катализаторы на основе кобальта

При прокаливании нанесённых на силикагель соли кобальта и различных лигандов получена группа гетерогенных катализаторов [63] (Схема 27). Наиболее активный из них обладал TON = 115 и лишь незначительно терял активность после 8 повторных использований. Не содержащие Со материалы способны с медленной скоростью проводить реакцию. Однако в таком случае снижается селективность процесса. Конверсия и селективность также ухудшаются для материалов, при получении которых не использовали лиганд или силикагель. Реакция чувствительна к выбору и количеству используемого основания. Так, уменьшение загрузки $t\text{BuOK}$ вдвое привело к двукратному падению выхода. Другие основания калия, так же, как и основания цезия, снижали эффективность метода. Замена толуола на ТГФ, ксилолы, 1,4-диоксан практически не сказывается на конверсии анилина, однако селективность образования продукта падает. Неожиданно, желаемый *N*-бензиланилин образуется даже при проведении реакции в ацетонитриле, хотя выход снижается вдвое.

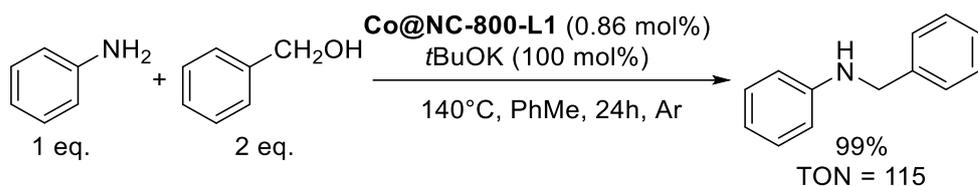


Схема 27. Активность **Co@NC-800-L1** в модельной реакции.

Катализаторы на основе цинка

Взаимодействие в условиях перемалывания на механической мельнице (ball milling) раствора нитрата цинка, 2-метилимидазола, водного аммиака и тиомочевины в этаноле привело к образованию цеолит-имидазольной каркасной структуры (ZIF) [69]. Далее полученная ZIF была подвергнута пиролизу. Анализ структуры полученного материала показал распределение цинка по материалу в виде изолированных атомов. Данный одноатомный цинковый катализатор показал активность в алкилировании анилина (Схема 28). При 120°C, в присутствии 30 мольн.% KOH TON катализатора достигал 100. Добавление основания является критичным для конверсии исходных соединений, причём бутоксид калия не является эффективным в данном процессе.

Материал, полученный из не содержащего серу ZIF, а также коммерчески доступные Zn (наночастицы), ZnO, Zn(NO₃)₂·6H₂O практически не обладали каталитической активностью.

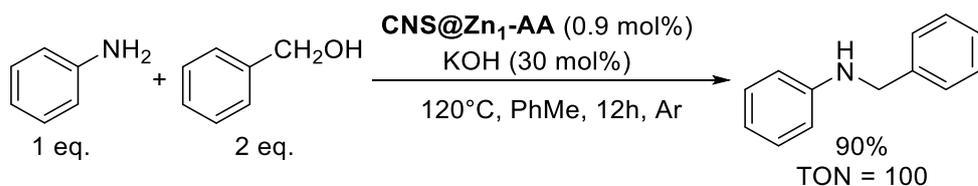


Схема 28. Активность **CNS@Zn1-AA** в модельной реакции.

Таблица 10. Сравнение разных гетерогенных каталитических систем для реакции переноса водорода при алкилировании анилина бензиловым спиртом с TON < 100.

Соотношение амин/спирт/основание	Катализатор, загрузка по металлу, (мольн.%)	(Т, °С / Р-ль / Время, ч / Основание / Добавка (мольн.%) / атмосфера На сером фоне представлены условия, которые являются общими, меняющиеся параметры указаны в строках ниже	Выход, N-бензиланилина (по ГХ или 1Н ЯМР), %	TON	Ссылка
Катализаторы на основе благородных металлов					
1 / 2 / 0	G IrNC, 1	110°С / без растворителя / 24 ч / без основания / не указана	99	99	[73]
1 / 2 / 4	Pt /C, 1,02	130°С / ТГФ / 48 ч / <i>t</i> BuOK / не указана	94	92	[74]
1 / 1 / 0	Au /TiO ₂ , 0,9	180°С / <i>t</i> АmyOH / 0,5 ч / без основания / 15 атм N ₂	77	86	[75]
	Au /γ-Al ₂ O ₃ , 0,9		80	89	
	Au /α-Al ₂ O ₃ , 0,9		1	1	
	Au /C, 0,9		0	0	
	Au /HFeO ₂ , 0,9		32	36	
	Au /CeO ₂ , 0,9		40	44	
1 / 1 / 0	(Cp*Ir(NHC)Cl₂) /полимер, 1,4	80°С / CF ₃ CH ₂ OH / 100 ч / без основания / не указана	41	29	[76]
1 / 1,5 / 2	Ru(OH)_x /Al ₂ O ₃ @PVP-SiO ₂ , 4	135°С / мезитилен / 18 ч / <i>t</i> BuOK / Ar	82	21	[77]
Катализаторы на основе переходных металлов					
1 / 2 / 0,5	Ni₂Fe₂ @CN, 1,5	140°С / <i>o</i> -ксилол / 24 ч / KOH / Ar	99	66	[56]
		K ₂ CO ₃	3	2	

		Cs ₂ CO ₃	9	6	
		K ₃ PO ₄	15	10	
		MeOK	87	58	
		без основания	0	0	
		ДМСО	0	0	
		ДМФА	0	0	
		MeCN	69	46	
		1,4-диоксан	14	9	
		H ₂ O	0	0	
		PhMe	31	21	
		ТГФ	0	0	
		без растворителя	87	58	
		130°C	88	58	
		без катализатора	0	0	
		Fe@CN, 1,2	51	43	
1 / 1 / 0	Ni@SBA, 3	120°C / PhMe / 24 ч / без основания / N ₂	49	16	[78]
	Ni/Ru@SBA, 3		93	31	
		ксилол	73	24	
		гептан	75	25	
		AcOH	62	21	
1 / 2 / 0	WO₃/ZrO₂, 4,3	140°C / октан / 4 ч / без основания / воздух	62	14	[79]
1 / 4 / 1	Bpy-UiO-Ni, 8	140°C / PhMe / 48 ч / <i>t</i> BuOK / N ₂	69	9	[80]
		<i>t</i> BuONa	0	0	
		CsOH	10	1	
		KOH	30	4	

1 / 4 / 0		без основания	0	0	
1 / 4 / 1,3			100	13	
		без катализатора	30	-	
		воздух	0	0	
1 / 4 / 1,5			59	7	
1 / 2 / 1,06	Cu₁/NPC-550, 6,5	140°C / CyH / 12 ч / KOH / Ar	82	13	[81]
	Cu₂/NPC-550, 13		95	7	
	Cu₃/NPC-550, 20		88	4	
	Cu(NO₃)₂		0	0	
	NPC-550 (без Cu)		29	-	
			без катализатора	17	
1 / 2 / 0		без основания	5	-	
1,2 / 1 / 1	CoFe₂O₄, 10	130°C / PhMe / 24 ч / KOH / Ar	94	9	[82]
		<i>t</i> BuOK	44	4	
		K ₂ CO ₃	0	0	
		Na ₂ CO ₃	2	0	
		NaOH	23	2	
		Et ₃ N	0	0	
		NaHCO ₃	0	0	
		Cs ₂ CO ₃	0	0	
		без основания	0	0	
1,2 / 1 / 0,5		1,4-диоксан	12	1	
		DMFA	0	0	
		CHCl ₃	0	0	
		<i>m</i> -КСИЛОЛ	18	2	

		ТГФ	0	0	
		ДМСО	0	0	
		без растворителя	67	7	
1 / 1 / 0	Hf-MOF-808_H₂O , 12 (гидротермальный синтез МОК)	130°C / ксилол / 2 ч / без основания / воздух	85	7	[83]
		ДХБ / 3 ч	40	3	
		ДМСО / 3 ч	0	0	
		ДМФА / 3 ч	0	0	
		ВuOAc / 3 ч	0	0	
		MeOCH ₂ CH ₂ OH / 3 ч	0	0	
	Hf-MOF-808_DMF , 12 (сольвотермальный синтез МОК)		17	1	
	Hf-UiO-66-NH₂_H₂O , 12 (гидротермальный синтез МОК)		1	0	
	Zr-MOF-808_H₂O , 12 (гидротермальный синтез МОК)		83	7	
	HfO₂ , 12		0	0	
	HfCl₄ , 12		0	0	
	HfOCl₂*8H₂O , 12		0	0	
	ZrO₂ (наночастицы) , 12		0	0	
1 / 1 / 0	Cu-BTC , 15	180°C / без растворителя / 15 ч / без основания / не указана	18	1	[84]
1 / 1 / 0,4		12 ч / Na ₂ CO ₃	6	0	

1 / 1 / 0,4		TBD	7	0	
1 / 1 / 0,4		NaHCO ₃	25	2	
1 / 1 / 1		NaHCO ₃	9	1	
1 / 1 / 1		без катализатора / NaHCO ₃	0	0	
1,2 / 1 / 0,4	TiO₂ (смесь наночастиц рутила и анатаза), 41	130°C / PhMe / 26 ч / KOH / Ar	98	2	[85]
		120°C	80	2	
		100°C	3	0	
		<i>t</i> BuOK	45	1	
		K ₂ CO ₃	0	0	
		NaOH	34	1	
		Cs ₂ CO ₃	0	0	
		Et ₃ N	0	0	
		DIPEA	0	0	
		ксилол	90	2	
		EtOH	22	1	
		MeCN	0	0	
		ТГФ	1	0	
		ДМФА	0	0	
		1,4-диоксан	0	0	
1,2 / 1 / 0		без основания	0	0	
1,2 / 1 / 0,4		без катализатора	0	0	
	TiO₂ (наночастицы анатаза), 41		52	1	

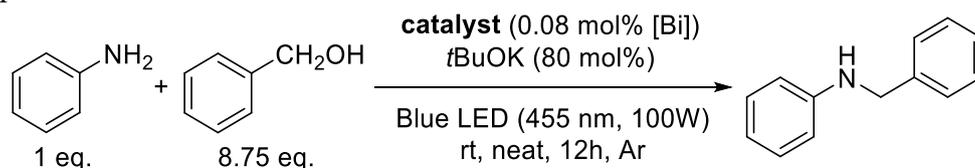
Гетерогенные фотокатализаторы

TON > 500

Катализаторы на основе висмута

Высокая эффективность фотокаталитического процесса уже была отмечена выше, в разделе, посвящённом гомогенным катализаторам. Многообещающие результаты получены при использовании гетерогенных фотокатализаторов. Так, предложен одноатомный фотокатализатор, представляющий собой нанопластины на основе $ZnIn_2S_4$ с нанесёнными на них изолированными атомами Bi [86] (Таблица 11). При использовании данного материала, желаемый вторичный амин получен с выходом 93% за 12 часов. Реакцию проводят без растворителя, что довольно необычно для фотокаталитической реакции. При этом загрузка анилина (1 эквивалент) составляет 0,55 ммоль. Однако, хоть и незначительно, активность падает при каждом повторном использовании. Активность материала с наночастицами висмута была втрое ниже. В отсутствие висмута материалы с $ZnIn_2S_4$ проводили реакцию с низкой скоростью.

Таблица 11. Сравнение активности **Bi-S₃/S-V_s** с другими гетерогенными катализаторами.



Катализатор	Выход, %	TON
Bi-S₃/S-V_s	93	1160
Bi NPs/S-V_s	36	438
S-V_s	8	-
ZIS	4	-

100<TON<500

Катализаторы на основе палладия

Активные в рассматриваемом процессе фотокатализаторы получены прокаливанием железосодержащих металлоорганических каркасных структур, в полостях которых находились наночастицы палладия [87] (Схема 29). Условия реакции были оптимизированы для восстановительного алкилирования нитроароматических соединений и бензонитрилов, в связи с чем используется значительный избыток спирта. Тем не менее, катализаторы проявляют высокую активность. В отсутствие основания выход продукта падал в 3,5 раз.

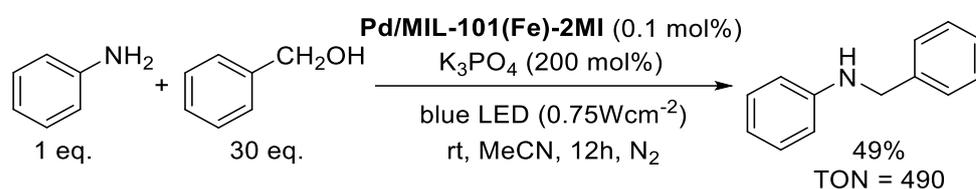


Схема 29. Активность Pd/MIL-101(Fe)-2MI в модельной фотореакции.

Одноатомный Pd фотокатализатор на подложке из CdS способен проводить реакцию анилина с бензиловым спиртом под действием света видимого диапазона спектра [88] (Схема 30). Как и в случае рассмотренного ранее катализатора с висмутом, палладий удерживается на подложке благодаря взаимодействию с тремя атомами серы. Попытка перейти на другие подложки-полупроводники: TiO₂, C₃N₄, WO₃, BiVO₄, – была неудачной. При использовании перечисленных катализаторов были получены лишь следовые количества продукта. В отсутствие полупроводника или видимого света реакция также не идёт. Катализатор, в котором палладий присутствует в виде наночастиц, меняет селективность реакции: вместо вторичного амина образуется исключительно имин (N-бензилиденанилин). Оптимальным растворителем для получения вторичного амина является ацетонитрил. В циклогексане ускоряется окисление спирта до альдегида (образуется основание Шиффа), одновременно замедляется восстановление имида до амина. В толуоле имин практически не восстанавливается, а в ДМФА он является единственным продуктом.

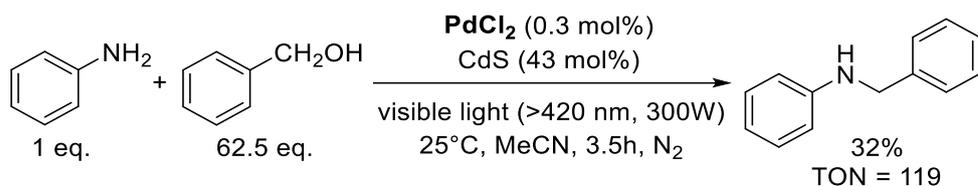
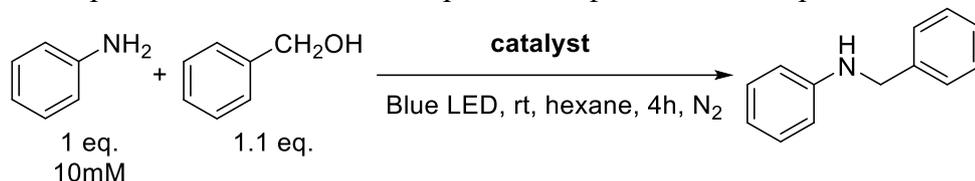


Схема 30. Активность **Pd-M-1** в модельной фотореакции.

Исследованы материалы с нанесёнными на TiO_2 переходными металлами VIII, IX, X, XI групп (за исключением Os, Ir), [89] (Таблица 12). Сам TiO_2 при облучении синим светоизлучающим диодом (365 нм, 14 Вт/см²) был малоактивен. Однако катализатор на основе кобальта достигал показателя TON = 170 за 4 часа. Заметной активностью обладал железный катализатор и материалы с поздними металлами XI группы. Активность Fe/TiO_2 оставалась неизменной на протяжении 8 циклов. Для металлов VIII, IX, X активность падала в ряду 3d – 4d – 5d-элементов. Следует отметить, что реакции проводили с микромолярными (1 экв. – 20 $\mu\text{моль}$) количествами исходных соединений, масштабирование реакции может существенно повлиять на выход продукта.

Таблица 12. Сравнение активности гетерогенных фотокатализаторов на основе TiO_2 .



Катализатор	загрузка металла, мольн. %	Выход, %	TON
TiO₂	630	20	0
Fe/TiO₂	1,7	85	50
Ru/TiO₂	4,9	0	0
Co/TiO₂	0,03	5	167
Rh/TiO₂	4	0	0
Ni/TiO₂	0,03	0	0
Pd/TiO₂	4,3	46	11
Pt/TiO₂	3	10	3
Cu/TiO₂	1,3	12	9
Ag/TiO₂	2,2	56	25
Au/TiO₂	2,2	51	23

По гетерогенным катализаторам бензилирования анилина опубликовано 25 работ, не вошедших в обзор 2022 года. Из них только 40% посвящены материалам на основе благородных металлов.

Большинство новых катализаторов представляют собой наночастицы металла, нанесённые на подложку из силикагеля или допированного графита. Высокоактивный катализатор получен при использовании нанесённой на цеолит платины **Pt@Beta(8.4)** (TON = 6180). В нескольких работах показано увеличение активности при переходе от материалов с наночастицами к материалам с изолированными атомами металла. Иллюстрацией эффективности одноатомных катализаторов служит **Fe₂₀-SA@NSC**, активность которого достигает TON = 310 в сравнительно мягких условиях для гетерогенного катализа (135°C, Ar, 30% KOH) и превосходит активность аналогичного материала с наночастицами.

Интересный результат получен при нанесении иридия на бензотиазол-содержащий полимер. В отличие от большинства известных катализаторов, такой полимер позволил проводить реакцию в воде. В то же время, данный катализатор не отличался высокой стабильностью: по-видимому, происходило вымывание иридия. Для большинства гетерогенных каталитических систем характерны высокие температуры, инертная атмосфера в реакционном сосуде, использование большого избытка основания и кратный избыток спирта.

Часть этих недостатков могут быть решены с помощью фотокатализа.

Хотя самое раннее сообщение о фотокаталитическом синтезе *N*-бензиланилина, которое нам удалось найти в литературе, относится к 2020 году [87], активные исследования в данном направлении похоже только начинаются. На сегодняшний день известны 4 публикации с гетерогенными катализаторами на основе переходных металлов. Все фотокатализаторы позволяют проводить реакцию уже при комнатной температуре. В двух из четырёх опубликованных работ не используется основание.

Наиболее высокая активность достигнута при использовании одноатомного Vi-содержащего катализатора (TON = 1160), недостатком метода является необходимость добавления в реакционную смесь 80 мольн.% основания. Избежать использования основания можно при использовании металлов на подложке из TiO₂ (TON = 167 для Co/TiO₂ при облучении 14 Вт/см²), однако при этом возникают общие для фотокаталитических процессов ограничения: низкая концентрация реагентов, возможные проблемы с масштабированием синтеза (использовали загрузки 20 мкмоль – 1 эквивалент).

Взаимодействие бензилового спирта с другими типами N-нуклеофилов

Помимо производных и гетероциклических аналогов анилина в условиях заимствования водорода со спиртами также могут взаимодействовать сульфамиды, сульфинамиды, бензамиды и гетероциклические соединения.

Пинцерный комплекс палладия с ONO-лигандом (Рисунок 7) позволяет провести реакцию с бензамидами при нагревании до 110°C в толуоле, в присутствии карбоната цезия. Кипячение реакционной смеси в других растворителях: ксилоле, бензоле, 1,4-диоксане, ТГФ, *t*BuOH, EtOH, ДМФА приводит к образованию желаемого продукта. Реакция в ксилоле проходит с тем же выходом, что и в толуоле, однако при реакции в других растворителях выход снижается в 1,3 – 4 раза. Так, реакция в ТГФ (т.кип. 66°C) сопровождается полутора кратным падением выхода. Без основания реакция не запускается, но уже при использовании Et₃N образуется 19% продукта. Другие соединения палладия, в том числе Pd(PPh₃)₂Cl₂ и **Pd-L-1** тоже активны в реакции, выход амина составил, соответственно, 34 и 33%.

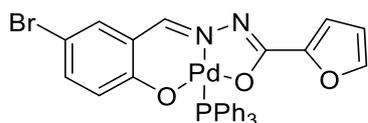


Рисунок 7. Структурная формула комплекса **Pd-M-2**.

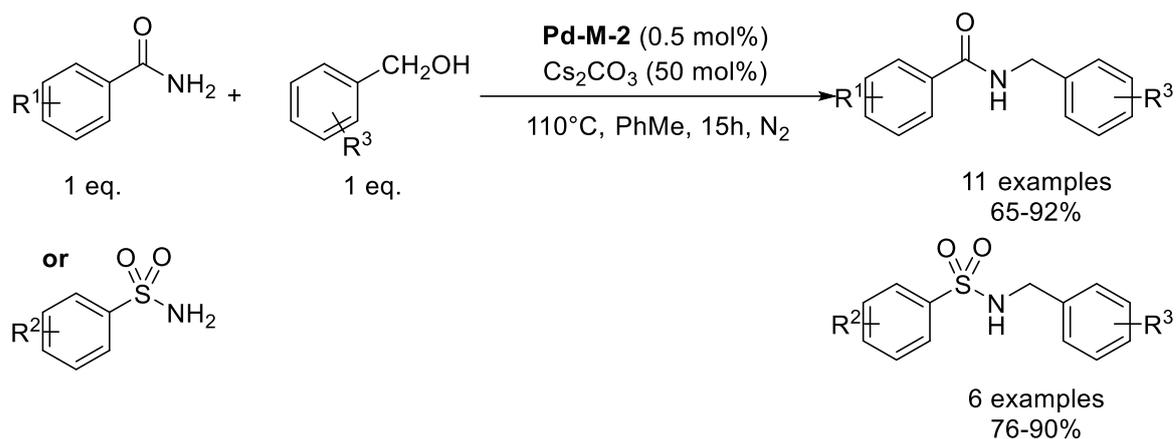


Схема 31. Алкилирование бензамидов и сульфамидов в присутствии **Pd-M-2**.

В оптимальных условиях круг активных субстратов включает, помимо бензамидов, также сульфамиды. Бензилированные амиды получены с высокими выходами. Как бензамиды, так и сульфамиды с высокими выходами взаимодействуют с гетарилметанолами.

Гомогенные катализаторы реакций спиртов с N-нуклеофилами, ранее не упоминавшиеся в обзоре.

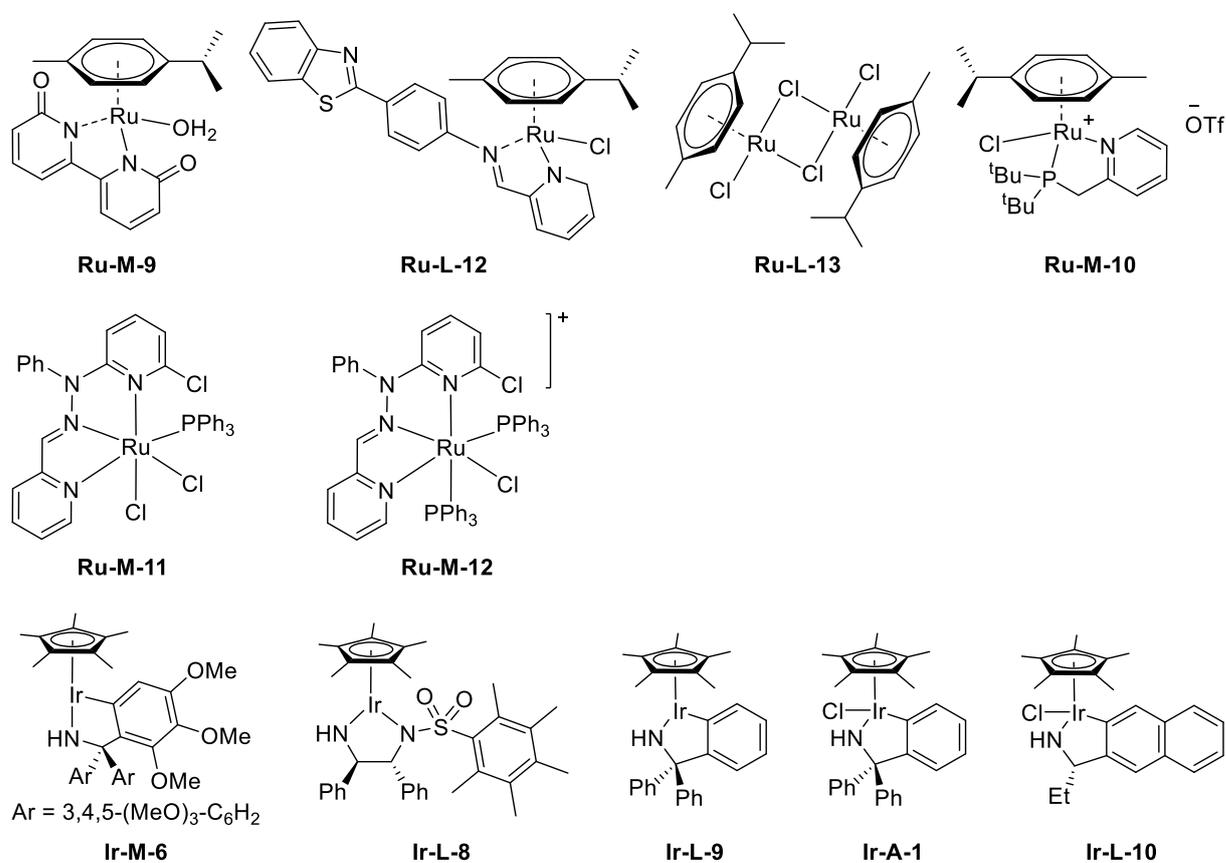


Рисунок 8. Гомогенные катализаторы реакций спиртов с N-нуклеофилами на основе Ru и Ir.

Добавки для реакций спиртов с N-нуклеофилами, ранее не упоминавшиеся в обзоре.

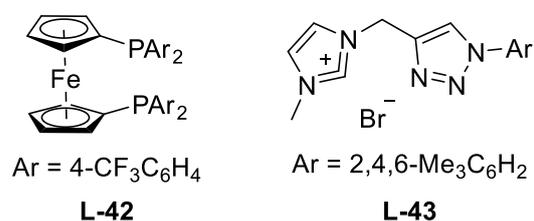


Рисунок 9. Добавки для каталитических систем взаимодействия спиртов с N-нуклеофилами.

Таблица 13. Типы реакций ароматических аминов со спиртами, протекающих с заимствованием водорода

Тип реакции	Реакция
1	$R^1-CH_2-OH + Ar-NH_2 \longrightarrow R^1-CH_2-NH-Ar$
2	$R^1-CH_2-OH + Het-NH_2 \longrightarrow R^1-CH_2-NH-Het$
3	$R^1-CH_2-OH + Alk-NH_2 \longrightarrow R^1-CH_2-NH-Alk$
4	$R^1-CH_2-OH + Ar-NH-Alk \longrightarrow R^1-CH_2-NH-Alk-Ar$
5	$R^1-CH_2-OH + Alk-NH-Alk \longrightarrow R^1-CH_2-NH-Alk-Alk$
6	$R^1-CH_2-OH + Ar-NH-Ar \longrightarrow R^1-CH_2-NH-Ar-Ar$
7	$R^1-CH_2-OH + Ar-C(=O)-NH_2 \longrightarrow R^1-CH_2-NH-C(=O)-Ar$
8	$R^1-CH_2-OH + \begin{array}{c} X \\ \diagup \\ \text{Ring} \\ \diagdown \\ N \end{array} -NH_2 \xrightarrow{X = NH, O, S} R^1-CH_2-NH-(Het)Ar$
9	$R^1-CH_2-OH + Ar-S(=O)_2-NH_2 \longrightarrow R^1-CH_2-NH-S(=O)_2-Ar$
10	$HO-(CH_2)_n-OH + R^1-NH-R^2 \longrightarrow R^1-CH_2-N(R^2)-(CH_2)_n$
11	$HO-CH(R^1)-(CH_2)_n-OH + R^2HN-(CH_2)_n-NHR^3 \longrightarrow \begin{array}{c} R^2 \\ \\ R^1-CH_2-N-(CH_2)_n-N \\ \quad \\ \quad \quad R^3 \end{array}$

Таблица 14. Сравнение каталитических систем с TON < 100 для реакции заимствования водорода на немодельных субстратах.

Тип реакции	FG в амине и спирте	Спирты	Катализатор, мольн.% металла (или активного фрагмента органокатализатора)	Рисунок, схема или таблица, на которых приведена структура катализатора	Т°С / р-ль / время / основание (экв) / добавка (мольн%) / атмосфера	Выходы, %	Средний TON, Максимальный TON	Ссылка
Реакции в отсутствие соединений переходных металлов								
1		HetCH ₂ OH	C-3 , 0,1	Рисунок 1	25°С / без растворителя / 18 ч / без основания / 5 Вт жёлтый LED / не указана	79	1540	[41]
5		AlkCH ₂ OH				81 – 89	834, 890	
1	OMe, OPh, OCH ₂ O, F, Cl, SMe	BnOH	NMC-316 , 12		130°С / PhMe / 18 ч / KOH (0,3 экв.) / Ar	84 – 97	8, 8	[38]
		AlkCH ₂ OH				86	7	
		HetCH ₂ OH				97	8	
2						96 – 97	8, 8	
1	OMe, Cl, Br, I, CN, CF ₃	BnOH	C-2 , 20	Схема 8	130°С / PhMe / 16 ч / <i>t</i> BuOK (0,5 экв.) / не указана	0 – 90	3, 5	[40]
		HetCH ₂ OH				65 – 67	3, 3	
2	Cl	BnOH				58 – 77	3, 4	

Катализаторы на основе рутения									
1	OMe	BnOH	Ru-M-5 , 0,5	Схема 17	110°C / PhMe / 12 ч / KOH (0,05 экв.) / не указана	79 – 93	169, 186	[48]	
2		BnOH				78, 83	244, 332		
3						75 – 95	166, 190		
5						82, 88	170, 176		
1	Cl, OCH ₂ O, OTBS, Br, CN, =Bn	BnOH	Ru-A-1 , 0,1	Схема 6	80°C / PhMe / 2 ч / KOH (0,1 экв.) / Ar	52 – 99	883, 990	[43]	
		AlkCH ₂ OH				98, 99	985, 990		
2	OMe, Cl,	BnOH				92 – 99	980, 990		
		AlkCH ₂ OH				52, 99	755, 990		
3		BnOH			5% катализатора / 100°C / 16 ч	35 – 82	14, 16		
8	OMe, F, Cl, Br, CN, CF ₃ , OCF ₃ , SCF ₃	BnOH	Ru-M-9 , 1,5	Рисунок 8	120°C / <i>t</i> АмүлОН / 12 ч / Cs ₂ CO ₃ (1 экв.) / инертная атмосфера	40 – 95	332, 380	[90]	
		AlkCH ₂ OH				без растворителя	81 – 87		167, 174
		AlkArCHO H					86		172
8	Cl, Br, I, OMe, CN, CF ₃ , OCF ₃ , SCF ₃	AlkCH ₂ OH	Ru-L-12 , 1	Рисунок 8	135°C / без растворителя / 36 ч / KOH (1 экв.) / Ar	52 – 95	89, 95	[91]	
	Cl, OMe	MeOH				K ₂ CO ₃ (1 экв.)	44 – 54		50, 54
2	Cl	AlkCH ₂ OH					89 – 93		91, 93
2		MeOH					48		48

1	OMe, F, Cl, Br, CF ₃ , C(O)Ph, OBn	AlkCH ₂ OH	Ru-L-13 , 5	Рисунок 8	140°C / ксилол / 21 ч / K ₂ CO ₃ (0,12 экв.) / L-42 (6%) / N ₂	18 – 97	12, 19	[92]
2		AlkCH ₂ OH				42	8	
11	Bn, Alk	AlkCH ₂ OH	Ru-M-10 , 0,5	Рисунок 8	110°C / без растворителя / 44 ч / без основания / N ₂	68 – 84	152, 168	[93]
					1% катализатора	60 – 86	71, 86	
					2,5% катализатора	44 – 83	25, 33	
1	OMe, F, Cl, C(O)Me	MeOH	Ru-A-2 , 1	Схема 7	120°C / без растворителя / 14 ч / tBuOK (0,5 экв.) / Ag	63 – 83	74, 83	[44]
	OMe, F, Cl, C(O)Me	AlkCH ₂ OH, Alk ₂ CHOH			0,1% катализатора	67 – 85	781, 850	
	OCH ₂ O, F, Cl, Br,	BnOH				72 – 89	805, 890	
		Ar ₂ CHOH				60	600	
2	OMe, F, Cl, Br, OCH ₂ O	BnOH				76 – 97	839, 970	
		MeOH				46, 57	52, 57	
		AlkCH ₂ OH, Alk ₂ CHOH			0,1% катализатора	41 – 62	506, 620	
		HetCH ₂ OH				86, 88	870, 880	
		Ar ₂ CHOH				71	710	
1	OMe, Cl, Br, NO ₂	BnOH	Ru-L-8 , 2	Рисунок 3	110°C / без растворителя / 6 ч / KOH (1 экв.) / не указана	0 – 88	20, 44	[60]

2	OMe, Cl, Br, NO ₂	BnOH				13 – 57	24, 29	
1		BnOH	Ru-M-6 , 0,5	Схема 18	100°C / PhMe / 12 ч / KOH (1 экв.) / не указана	78 – 91	170, 182	[49]
		AlkCH ₂ OH				65 – 84	151, 168	
2		BnOH				72	144	
		AlkCH ₂ OH				71	142	
3		AlkCH ₂ OH				87	174	
1	OMe, Cl, Br	BnOH	Ru-M-8 , 0,5	Схема 20	100°C / PhMe / 10 ч / <i>t</i> BuOK (0,2 экв.) / N ₂ 13 ч	87 – 98	206, 372	[51]
		AlkCH ₂ OH				82 – 87	170, 174	
		HetCH ₂ OH				86	172	
1	OMe, Het	BnOH	Ru-L-11 , 2,5	Рисунок 3	120°C / без растворителя / 24 ч / <i>t</i> BuOK (0,01 экв.) / инертная атмосфера	5 – 96	14, 38	[62]
2	OMe, Het	BnOH				0 – 91	17, 36	
1		BnOH	Ru-L-9 , 2	Рисунок 3	110°C / без растворителя / 6 ч / KOH (1 экв.) / воздух	0 – 90	28, 46	[61]
2						63 – 74	35, 37	
3						0	0	
1	OMe	BnOH	Ru-M-11 , 0,5	Рисунок 8	100°C / PhMe / 10ч / <i>t</i> BuOK (0,2 экв.) / N ₂	86	172	[51]
		BnOH	Ru-M-12 , 0,5	Рисунок 8		90	180	
1	OMe, Cl, F	BnOH	Ru/PNC-700 , 4,9		150°C / ТГФ / 48 ч / <i>t</i> BuOK (4 экв.) / воздух	78 – 95	18, 19	[58]
		AlkCH ₂ OH				0	0	
2						80 – 83	17, 17	
Катализаторы на основе иридия								
1	OMe, Cl, Br,	BnOH	Ir-M-1 , 0,2	Схема 21		75 – 95	434, 475	[52]

		AlkCH ₂ OH			50°C / PhMe / 8 ч / <i>t</i> BuOK (1 экв.) / инертная атмосфера	55	275	
	Cl	Ar ₂ CHOH				76 – 81	392, 405	
2		BnOH				88 – 91	448, 455	
1	OEt, COOMe, F, Cl, I, Ph,	MeOH	10Cu-5Co/Al₂O₃ , 12		170–190°C / без растворителя / 4 – 10 ч / без основания / N ₂	83 – 99	8, 8	[94]
	C(O)Me	MeOH			240°C / 10 ч	91	8	
		AlkCH ₂ OH			170–230°C	3 – 97	6, 8	
2		MeOH			240°C / 12 ч	87	7	
3		MeOH			140–190°C / 4 – 8 ч	59 – 85	6, 8	
4		MeOH				96	4	
5		MeOH				94	4	
6		MeOH			200°C / 8 ч	91	4	
7		MeOH				0	0	
1		BnOH				6 ч	91	
3	OMe, CF ₃ , Cl, Br	AlkArCHO H	Ir-M-6 , 0,25	Рисунок 8	130°C / DEC / 24 ч / без основания / (PhO) ₂ POOH (20%), 4Å MS / N ₂	40 – 95	332, 380	[95]
		Alk ₂ CHOH				71 – 90	324, 360	
		BnOH				75	300	
		AlkCH ₂ OH				84	336	
3	Cl, Br, OMe, Het,	AlkArCHO H	Ir-L-8 , 10	Рисунок 8	95°C / <i>t</i> AmylOH / 24 – 48 ч / без основания / (<i>S</i>)-TRIP (10%), 4Å MS / N ₂	58	12	[96]
		Alk ₂ CHOH				Ir-L-9 , 10	Рисунок 8	

10	OMe, F, I, CF ₃ , Br, NH ₂ Boc, OBn, (Ar)NH ₂	AlkCH ₂ OH	Ir-A-1 , 2,5	Рисунок 8	100°C / <i>t</i> AmylOH / 7 ч / <i>t</i> BuOK (0,02 экв.) / N ₂	59 – 99 38 – 99% <i>ee</i>	31, 40	
3	Cl, CF ₃	AlkCH ₂ OH	Ir-A-1 , 0,05	Рисунок 8	130°C / CPME / 24 ч / без основания / TfOH (20%), MW / Ar	100	2000	[97]
10	OMe, OCF ₃ , F, Cl, Br, CF ₃ , SMe, NMe ₂	AlkArCHO H	Ir-L-10 , 1,25	Рисунок 8	85°C / CyH / 20 ч / без основания / (<i>R</i>)-TRIP (1,25%), 4Å MS / N ₂	47 – 99 38 – 99% <i>ee</i>	63, 79	[98]
		Alk ₂ CHOH				43 – 56 86 – 97% <i>ee</i>	40, 42	
1	OMe, Het	BnOH	Ir-M-5 , 1	Рисунок 4	120°C / без растворителя / 24 ч / <i>t</i> BuOK (1,5 экв.) / воздух	60 – 93	77, 93	[53]
		MeOH				59 – 91	75, 91	
3	BnOH	45				45		
1	OMe, Cl, C(O)Me, F	BnOH	GIrNC , 1		110°C / без растворителя / 24 ч / без основания / не указана	80 – 93	88, 93	[46]
		AlkCH ₂ OH				68 – 80	74, 80	
		AlkArCHO H				79	79	
		Alk ₂ CHOH				90, 92	91, 92	
2	BnOH	56 – 95				79, 95		
Катализаторы на основе палладия								
1	OMe, NHAc	BnOH	Pd-M-1 , 1	Рисунок 5	100°C / без растворителя / 16 ч / LiOH (0,2 экв.) / L1 (1%) / N ₂	68 – 98	86, 99	[47]

		AlkCH ₂ OH			150°C	75, 94	85, 94	
2		BnOH			150°C	37, 46	42, 46	
					2% катализатора / PhMe / 12 ч	94	47	
1	CN, OPh, Cl, F	BnOH, HetCH ₂ OH	Pd-A-1 , 0,05	Схема 5	110°C / без растворителя / 12 ч / LiOH (0,2 экв.) / Ar	75 – 99	1729, 1980	[42]
		AlkCH ₂ OH			0,1% катализатора	67	670	
2		BnOH				76, 91	1670, 1820	
3		BnOH				65	1300	
7	OMe, F, Cl, Br, NO ₂ , OCH ₂ O	BnOH	Pd-M-2 , 0,5	Рисунок 7	110°C / PhMe / 15 ч / Cs ₂ CO ₃ (0,5 экв.) / N ₂	57 – 92	155, 184	[99]
		HetCH ₂ OH				73	146	
9	OMe, F, Cl					76 – 90	162, 180	
		HetCH ₂ OH				79	158	
3	OMe, F, I, CF ₃ , Br, NH ₂ BOC, OBn, (Ar)NH ₂	AlkArCHO H	Pd-L-1 , 1,5	Рисунок 5	130°C / PhMe / 20 ч / <i>t</i> BuOK (0,05 экв.) / 3Å MS / N ₂	0 – 83	35, 55	[67]
2		AlkArCHO H				30	20	
1		BnOH				82	55	
		Alk ₂ CHOH				40 – 99	42, 68	
1	Cl	BnOH	PdCl₂/CdS , 0,1		25°C / MeCN / 6 ч / без основания / 300 Вт Хе лампа (λ>420 нм) / N ₂	41 – 72	592, 720	[88]
		HetCH ₂ OH				39	390	
		AlkCH ₂ OH				14	140	

3		BnOH				16	160	
		AlkCH ₂ OH				9	90	
Катализаторы на основе платины								
1	OMe, Cl, NO ₂	BnOH	Pt@Beta(8.4) , 0,1		160°C / без растворителя / 2,5 ч / без основания / N ₂	74 – 96	883, 960	[70]
3		BnOH				60, 78	690, 780	
1	OMe	BnOH	Pt/C , 1,02		130°C / ТГФ / 48 ч / <i>t</i> BuOK (4 экв.) / не указана	92 – 95	92, 93	[74]
3	OMe, Het	Alk ₂ CHOH	Pt/CeO₂-DE-H-300 , 0,11		140°C / ксилол / 24 ч / без основания / 2 атм. N ₂	75	682	[100]
Катализаторы на основе гафния								
1	C≡CH, SMe, Br, OMe, NO ₂ , Cl	BnOH	Hf-MOF-808_H₂O , 12		120°C / ксилол / 1,5 – 3 ч / без основания / воздух	71 – 97	7, 8	[83]
4		BnOH			23 ч	75	6	
1		AlkCH ₂ OH			140°C / ксилол / 23 ч / без основания / 5 атм воздуха	52, 73	5, 7	
3		BnOH				8, 11	1, 1	
Катализаторы на основе вольфрама								
1	OMe, F, Cl, Br, NO ₂ , NH ₂ , C(O)Me, F, COOMe	AllylOH	WO₃/ZrO₂ , 4,3		140°C / PhMe / 24 ч / без основания / воздух	0 – 57	6, 13	[79]
Катализаторы на основе висмута								
1	Cl	BnOH	Bi-S₃/S-V_s , 1			57 – 100	84, 100	[86]
		MeOH				58, 66	62, 66	

3		BnOH			25°C / без растворителя / 12 ч / <i>t</i> BuOK (0,8 экв.) / 100 Вт синий LED / Ar	90	90		
Катализаторы на основе никеля									
1	OMe, Cl, Br	BnOH	Ni-A-1, 0,1	Схема 13	130°C / без растворителя / 15 ч / <i>t</i> BuOK (1 экв.) / N ₂	62 – 99	820, 920	[46]	
		Ar ₂ CHOH				42	420		
		AlkCH ₂ OH				48, 51	495, 510		
2		BnOH				73, 74	735, 740		
1	Het, =Bn, NHAlk, NHBn	BnOH			140°C / <i>t</i> AmylOH / 36 ч / <i>t</i> BuOK (1,5 экв.)	70 – 81	764, 810		
1	OMe, Cl	BnOH	Ni-L-4, 1,5	Рисунок 5	140°C / PhMe / 24 ч / <i>t</i> BuOK (0,5 экв.) / L-43 (1,5%) / инертная атмосфера	60 – 76	47, 54	[101]	
	OMe, F, Cl, Br, OCH ₂ O, SO ₂	BnOH				2,5% катализатора / L-43 (2,5%)	57 – 97		30, 39
	SO ₂	AlkCH ₂ OH				5% катализатора / 60 ч / <i>t</i> BuOK (01 экв.) / L-43 (5%)	22		4
	SO ₂	HetCH ₂ OH				2,5% катализатора / 24 – 48 ч / <i>t</i> BuOK (0,5 – 1 экв.) / L-43 (2,5%)	59, 81		28, 32
2	OMe, F, Cl, Br, OCH ₂ O	BnOH				0 – 93	44, 62		
		MeOH				0	0		
		HetCH ₂ OH			2,5% катализатора / 48 ч / L-43 (2,5%)	59	24		

1	OMe, Cl, Br, CF ₃ , OH	BnOH	Вру-UiO-Ni , 8		140°C / PhMe / 48 ч / <i>t</i> BuOK (1,3 экв.) / N ₂	24 – 99	10, 12	[80]
		HetCH ₂ OH				68, 71	9, 9	
	AlkCH ₂ OH	79				10		
1	OMe, OEt, F, Cl, Br, OH	BnOH	Ni/Ru@SBA , 3		120°C / PhMe / 24 ч / без основания / N ₂	84 – 99	31, 33	[78]
1	OMe, F, Cl	AlkArCHO H	Ni₂Fe₂@CN , 1,5		140°C / ксилол / 24 ч / KOH (0, 5 экв.) / Ar	87 – 99	62, 66	[56]
Катализаторы на основе кобальта								
1	OMe, F, Cl	BnOH	Co-L-2 , 2	Рисунок 4	120°C / PhMe / 12 ч / <i>t</i> BuOK (0,5 экв.) / Ar	56 – 86	38, 43	[64]
		HetCH ₂ OH				72	36	
		AlkCH ₂ OH				72 – 84	40, 43	
		Ar ₂ CHOH				73	37	
2	OMe, F, Cl, Br, CF ₃ , OCH ₂ O	BnOH				43 – 92	38, 46	
		HetCH ₂ OH				51, 81	33, 41	
		AlkCH ₂ OH				74	37	
		Ar ₂ CHOH				73	38	
1	OMe, O ⁿ Bu, OPh, SMe, F, Cl, CF ₃ , NO ₂ , COOMe, COOEt, COO ⁿ Bu	BnOH	Co-L-7 , 10	Рисунок 4	120°C / PhCl / 48 ч / без основания / 5% L5 , 30% L9 / N ₂	43 – 99	7, 10	[65]

		AlkCH ₂ OH				28 – 84	6, 8		
3		BnOH				42	4		
4		BnOH				14, 18	2, 2		
1	Br, Cl, OMe, OPh, SMe	BnOH	CoFe₂O₄ , 10		130°C / PhMe / 24 ч / KOH (0,5 экв.) / Ar	0 – 92	8, 9	[82]	
		AlkCH ₂ OH				81, 84	8, 8		
2						83, 92	9, 9		
1	OMe, OH, SMe, NO ₂ , SiMe ₂ Ph, F, Cl, Br, CF ₃ , COOMe	BnOH	Co@NC-800-L1 , 0,86		140°C / PhMe / 24 ч / <i>t</i> BuOK (1 экв.) / Ar	51 – 99	95, 115	[63]	
	CF ₃ , OBn, OH, Alk(OH), OCH ₂ O					73 – 86	48, 51		
	F, CN					1,7% катализатора			
	OMe, Cl, CF ₃	MeOH				2,8% катализатора / 160°C	80 – 87		30, 31
	RHC=CH ₂	AlkCH ₂ OH				3,5% катализатора / 160°C	24 – 67		15, 19
	RHC=CHR, R ₂ C=CHR, R ₂ C=CH ₂						74		86
	RHC=CH ₂					1,7% катализатора	77 – 87		47, 51
		HetCH ₂ OH				2,8% катализатора / 160°C	45 – 75		23, 27
							82		95
						1,7% катализатора	81 – 89		50, 52

	OMe, F	AlkArCHO H			2,8% катализатора / 160°C	78 – 85	29, 30	
		Alk ₂ CHOH			1,7% катализатора	75	44	
	OH(Ar)				2,8% катализатора / 160°C	60	21	
2		BnOH				47 – 86	83, 100	
		MeOH			3,5% катализатора / 160°C	60	17	
3		BnOH				47 – 82	80, 95	
	OMe				1,7% катализатора	c	46, 48	
Катализаторы на основе железа								
1		BnOH	Fe-M-2, 3	Схема 23	80°C / ТГФ / 18 ч / <i>t</i> BuOK (1,2 экв.) / 7,2% L3 / N ₂	22 – 99	26, 33	[54]
		MeOH				21	7	
		AlkCH ₂ OH				69	23	
		HetCH ₂ OH				82, 90	29, 30	
		Ar ₂ CHOH				51	17	
2		BnOH				91	30	
3		BnOH				21, 22	7, 7	
1	Cl, OMe,	BnOH	Fe₂₀-SA@NSC, 0,3		135°C / без р-ля / 24 ч / KOH (0,3 экв.) / Ar	60 – 99	283, 330	[57]
2						92	307	
1	OMe, Cl, Br	BnOH	Fe/TiO₂, 1,7		25°C / гексан / 24 ч / без основания / 14 Вт синий LED / N ₂	47 – 98	48, 58	[89]
Катализаторы на основе марганца								
1	OMe, Br, I, CF ₃ , CN	BnOH	Mn-L-1, 1,5	Рисунок 2	100°C / без растворителя / 2 ч / <i>t</i> BuOK (0,72 экв.) / N ₂	12 – 98	54, 65	[55]
		MeOH				16	11	

		AlkCH ₂ OH				91 – 99	63, 66		
		Alk ₂ CHOH				23	15		
2		BnOH				0 – 21	5, 14		
Катализаторы на основе титана									
1	OMe, Cl, Br, I	BnOH	TiO₂ NP, 41		130°C / PhMe / 26 ч / KOH (0,36 экв.) / Ar	78 – 91	2, 2	[85]	
		AlkCH ₂ OH				61, 82	2, 2		
2		BnOH				64 – 91	2, 2		
Катализаторы на основе меди									
1	Cl, Br, F, OMe, NO ₂ , COOH,	BnOH	Cu-L-2, 1	Рисунок 6	25°C / ДХМ / 3 ч / без основания / TEMPO (2%) / 12 Вт белый LED / воздух	1 – 89	41, 89	[68]	
1	OMe	BnOH	Cu2/NPC-550, 13		140°C / CyH / 12 ч / <i>t</i> BuOK (1,06 экв.) / Ar	70 – 91	6, 7	[81]	
	OMe, F, Cl				20% катализатора	58 – 79	4, 4		
2		BnOH				0	0		
1	OMe, Cl, OCH ₂ O, F	BnOH	Cu/CeO₂-P, 0,5		160°C / PhMe / 24 ч / без основания / Ar	73 – 95	171, 190	[72]	
	COOMe	AlkCH ₂ OH				75 – 98	165, 196		
		Alk ₂ CHOH				70, 85	155, 170		
2		BnOH				KOH (0,2 экв.)	94		188
3		BnOH				12 – 24 ч	71 – 74		145, 148
		AlkCH ₂ OH				KOH (0,2 экв.)	56		112
5		BnOH				12 ч	75		150
Катализаторы на основе цинка									

1	OMe, OCH ₂ O, F, Cl, Br	BnOH	Zn-L-4 , 3	Рисунок 6	120°C / PhMe / 16 ч / <i>t</i> BuOK (0,5 экв.) / Ar	64 – 81	25, 27	[45]
		Ar ₂ CHOH				77	26	
	HetCH ₂ OH	75				25		
2		BnOH				68 – 92	28, 31	
		Ar ₂ CHOH				82	27	
		HetCH ₂ OH				86, 88	29, 29	
1		BnOH	Zn-L-1 , 15	Рисунок 6	140°C / 36 ч / <i>t</i> BuOK (1 экв.)	2 – 6	0, 0	[45]
1	OMe, Br	BnOH	CNS@Zn₁-AA , 0,9		120°C / PhMe / 12 ч / KOH (0,3 экв.) / Ar	45 – 91	78, 101	[69]
		Cl, Br				HetCH ₂ OH	85 – 95	
		AlkCH ₂ OH				36	40	
		AlkCH ₂ OH			140°C	28, 77	58, 86	
		Alk ₂ CHOH				28	31	
		AlkArCHO H			140°C	19 – 91	70, 101	
2		BnOH				0 – 99	73, 110	
3		BnOH				0, 19	11, 21	

В большинстве опубликованных за последние три года работ, как и в тех, что вошли в обзор 2022 года, ароматические амины взаимодействуют со спиртами в присутствии основания при довольно высоких температурах. Растворителем служат толуол или ксилол, нередко реакции проводят без растворителя. Ограниченное применение находят ТГФ и *t*AmylОН. Популярным выбором в качестве основания является *t*BuОК, хотя в отдельных условиях эффективнее действует КОН. В случае палладиевых катализаторов часто применяют LiОН. При этом в 2/3 методов основание используется в количестве >50 мольн.% (половина от общего числа работ). Подавляющее большинство условий включает проведение синтеза в инертной атмосфере. Отдельные катализаторы на основе 4d- и 5d- элементов (Таблица 14), позволяют проводить реакцию на воздухе, однако остальные условия при этом являются довольно жёсткими: высокая температура и большое количество основания (например, 120°C, 150 мольн.% *t*BuОК на иридиевом катализаторе). Соединения 3d-металлов, позволяющие проводить реакцию на воздухе, представлены в обзоре 2022 года единственным примером на меди. С тех пор появился только один новый метод для проведения реакции на воздухе, в нём используется фотокатализатор так же на медной основе.

Гомогенные системы позволяют проводить синтез при меньшей температуре и с меньшим избытком основания и спирта. Хотя известны гетерогенные катализаторы, которые способны проводить реакцию без основания или с эквивалентными количествами реагентов, их количество пока невелико. Кроме того, гомогенные катализаторы обладают большей устойчивостью к компонентам воздуха.

Условия фотокаталитических процессов значительно отличаются от большинства классических методов: показана возможность проведения реакции в ацетонитриле, гексане, в хлористом метиле и без растворителя. При этом в некоторых методах реакция протекает в отсутствие основания и/или на воздухе.

Хотя применение фотокаталитических процессов в синтезе аминов из производных анилина только начинает развиваться, высокая активность катализаторов при комнатной температуре и устойчивость многих функциональных групп, показывают высокий потенциал данного подхода.

Сравнение эффективности каталитических систем осложнено узким кругом субстратов, используемым в большинстве публикаций. Во многих работах условия модельной реакции распространяются на анилины и бензиловые спирты, содержащие метильные заместители, хлор или метоксильные группы, а также на ближайшие гетероциклические аналоги модельных субстратов. Часто используются производные анилина и бензилового спирта, модифицированные фтором, бромом и CF_3 группой, арил- и алкилоксильными заместителями. Однако об устойчивости субстратов с чувствительными к восстановлению функциональными группами: NO_2 , CN , содержащими карбонильный, олефиновый, ацетиленовый фрагменты, – сообщается редко. С другой стороны, реакция часто проводится в основных условиях, поэтому представляет интерес сохранение сложноэфирной и некоторых защитных групп (например, Boc), а также возможность введения в реакцию соединений с повышенной кислотностью Бренстеда (карбоксильные, фенольные группы) и енолизуемых спиртов. Наконец, ввиду присутствия в каталитической системе переходных металлов, возможно протекание побочных процессов при наличии в субстрате бор- или кремнийсодержащих фрагментов, иода или каталитических ядов (сульфиды).

Круг активных субстратов нередко расширяют благодаря бисарилметанолам и первичным алифатическим спиртам, причём реакционная способность самого метанола значительно отличается от его гомологов. Однако реакция со вторичными спиртами, содержащими алифатические или алифатический и арильный заместители применяются значительно реже. Большую проблему представляет вовлечение в реакцию алифатических аминов

и анилинов с заместителем при атоме азота. Во многих работах не сообщается о возможности проведения синтеза с данными субстратами. Одной из причин непопулярности выбора таких аминов, вероятно, служит их низкая реакционная способность. Конверсия данных субстратов обычно требует значительно более жёстких условий.

Реакция заимствования водорода между анилином и бензиловым спиртом может быть с высоким выходом проведена без использования переходных металлов. Для протекания процесса требуется присутствие инициатора или органического катализатора и, почти всегда, основания на основе щелочного металла. Известны несколько типов органических добавок, позволяющих провести реакцию. Прежде всего, это соединения и материалы, содержащие С=О связь (например, бензальдегид). Катализаторами так же могут выступать производные пиридина (в том числе, описанный выше гетерогенный катализатор **C-1**).

Известен ряд добавок, позволяющих *in situ* генерировать галогениды из спирта (например, бензилбромид), однако в данном случае амин образуется по механизму нуклеофильного замещения, а не заимствования водорода, с характерными для нуклеофильного замещения ограничениями (низкая селективность образования желаемого амина).

Предложенные недавно системы на основе соли имидазолия и замещённого порфирина значительно расширяют область возможных исследований в свободной от переходных металлов реакции заимствования водорода анилина с бензиловым спиртом благодаря появлению фотокаталитического и радикального вариантов осуществления процесса. Развитие обоих направлений может привести к появлению новых эффективных методов, отвечающих концепции зелёной химии и обладающих нехарактерной для термического варианта реакции толерантностью в отношении функциональных групп. Особенно следует отметить фотокаталитический метод,

основанный на применении порфиринового катализатора. При комнатной температуре и довольно мягком излучении (жёлтый диапазон видимого спектра) параметр TON катализатора достигает значений, ранее возможных лишь при использовании соединений переходных металлов. Недостатком данной системы является многостадийный синтез катализатора: общий выход не превышает 30%. Кроме того, реакцию осуществили только для модельных субстратов и гетероциклического аналога бензилового спирта.

Комплекс **Pd-M-2** позволяет алкилировать производные бензолсульфамида и бензамида в довольно мягких условиях, продукты реакции образуются с высоким выходом уже при 110°C в присутствии 0,5 экв. Cs₂CO₃. В предложенных условиях сохраняются многие чувствительные к действию оснований и восстановителей функциональные группы.

Наконец, разработаны системы на основе иридия, с помощью которых удаётся осуществить синтез хиральных вторичных аминов и азациклов.

Таким образом, за последние три года были опубликованы работы, посвящённые алкилированию ароматических аминов спиртами, протекающими по механизму реакции заимствования водорода, как с использованием соединений переходных металлов, так и без них. Появились примеры фото- и радикальных процессов без использования переходных металлов. Созданы эффективные каталитические системы на основе 3d-металлов, а также высокоактивные фотокатализаторы на основе 3d-, 4d-, и 5d-элементов. Получили развитие методы синтеза оптически обогащённых соединений с использованием соединений иридия.

Однако до сих пор в литературе не представлены исследования, определяющие возможности реакции без использования катализаторов на основе переходных металлов (некаталитические). В то же время, условия проведения большинства каталитических и некаталитических методов (растворитель, температурный режим, атмосфера, соотношение реагентов,

количество основания), а также используемые в работах субстраты близки. Так, во многих каталитических работах выбор субстратов ограничен метильными, метокисльными производными анилина и бензилового спирта, их галогенидами – соединениями, с препаративными выходами вступающими в реакцию и в отсутствие соединений переходных металлов. Поэтому в данной работе усилия были сосредоточены на поиске ограничений некаталитического варианта реакции.

Обсуждение результатов

Реакция заимствования водорода

Анализ литературы показал, что аминирование в условиях заимствования водорода (ВН) является общим и экологичным методом формирования С-N связи из аминов и спиртов (схема 1). [19–22,102] Обычно реакцию проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания. Предложено множество катализаторов на основе Ru,[103–105] Ir,[106,107] Mn,[108–110] Fe,[111–114] Cr,[115] Co,[63,116] Cu,[117] и Pd.[118] При этом условия реакции включают высокую температуру и инертную атмосферу. Хотя отдельные методы позволяют проводить синтез в мягких условиях,[119–122] нередко для протекания реакции требуется нагревание до 200°C, а загрузка катализатора достигает 10 мольн.%.

Использование соединений переходных металлов может осложнять применение реакции заимствования водорода в фармацевтической промышленности ввиду строгих требований к содержанию ионов металлов в конечных продуктах.[123] Поэтому были разработаны подходы к осуществлению реакции в отсутствие металлов. Подавляющее большинство из них, однако, требует специальных катализаторов или промоторов, таких как материалы на основе углерода,[25] ТАРС,[34] VnBr,[33] 9*H*-ксантен-9-он,[24] бензальдегид,[23] азопиридин,[124] материалы на основе оксида титана,[125,126] фенилаленильные лиганды,[127] бензонитрил,[128] пиридин,[39] AlCl₃,[35] или алюмосиликаты.[129] Такие реакции также требуют довольно жестких условий и 10 – 20 мольн.% катализатора или промотора.

В ряде работ описана реакция заимствования водорода, опосредованная основаниями. При этом во многих из них использован довольно ограниченный круг субстратов.[27–32]

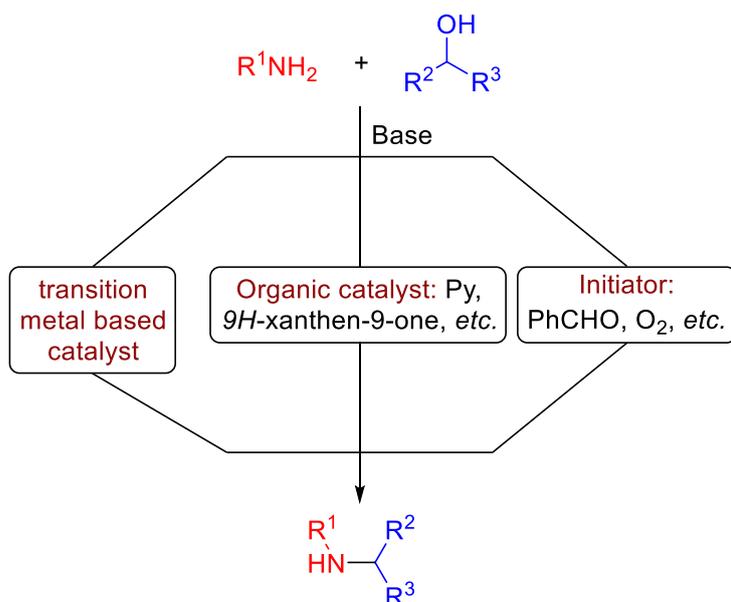


Схема 32. Основные типы катализаторов реакции заимствования водорода

Анализ этих работ, а также актуального состояния области привёл к следующим выводам:

1. Условия многих методов, основанных на применении переходных металлов, являются более жёсткими, чем условия некаталитических реакций. При этом в литературе отсутствуют работы, определяющие границу между каталитическим и некаталитическим вариантами реакции.

2. В настоящее время не существует общей модели, которая позволила бы предсказать реакционную способность отдельного субстрата в условиях некаталитической реакции.

Поэтому одной из целей диссертационного исследования стало систематическое изучение реакции заимствования водорода в отсутствие соединений переходных металлов. В частности, предстояло найти ограничения некаталитического варианта реакции, которые не могут быть преодолены без использования катализаторов на основе переходных металлов.

Как уже было отмечено выше, литературные сведения не позволяют ответить на вопрос: какой катализатор требуется для проведения реакции на определённом типе субстратов, и требуется ли катализатор вообще. А если катализатор не требуется – то в каких условиях имеет смысл проводить реакцию?

Поэтому мы предприняли попытку осуществить реакцию классических модельных субстратов – анилина и бензилового спирта – в некаталитическом варианте реакции. Неожиданно для нас, желаемый *N*-бензиланилин в присутствии основания образуется даже в мягких условиях при нагревании исходных соединений на воздухе.

Оптимизация условий некаталитической реакции

Известно, что в реакции заимствования водорода часто образуется побочный продукт – основание Шиффа. Для протекания реакции с селективным образованием вторичного амина необходимо использовать сильное основание на основе щелочного металла. Другие типы оснований, например, ненуклеофильные органические основания азота (ДИПЭА, ДБУ и др.), оказываются совершенно неэффективными. Исходя из изложенных сведений, мы начали оптимизацию условий реакции (Схема 33).

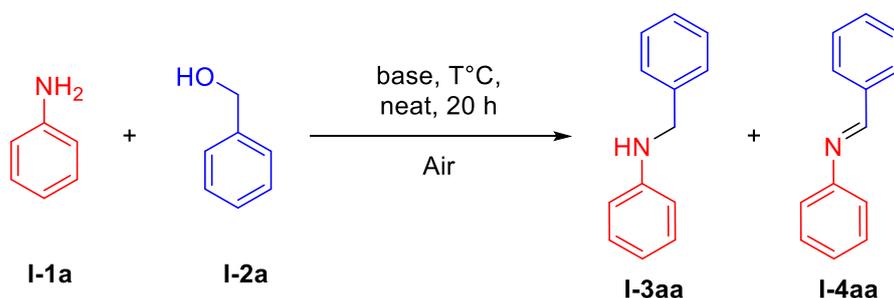


Схема 33. Алкилирование анилина бензиловым спиртом в условиях реакции заимствования водорода.

Из других работ по некаталитическому взаимодействию анилина с бензиловым спиртом следовало, что для взаимодействия анилина с бензиловым спиртом необходимо присутствие кислорода в реакционном сосуде. В то же время, свободный доступ воздушной атмосферы к реакционной смеси в большинстве известных методов приводит к образованию имида в качестве единственного продукта. Из опубликованных работ оставалось неизвестным, какое именно количество кислорода необходимо для успешного синтеза *N*-бензиланилина. Поэтому в качестве отправной точки мы выбрали 15 мольн.% O₂ относительно бензилового спирта. Источником кислорода служил воздух,

количество O_2 оценивали исходя из его объёмной доли в воздухе – 21%. Эксперименты проводили в герметично закрытых сосудах, а количество воздуха регулировали свободным от конденсированной фазы объёмом посуды (подробности приведены в экспериментальной части).

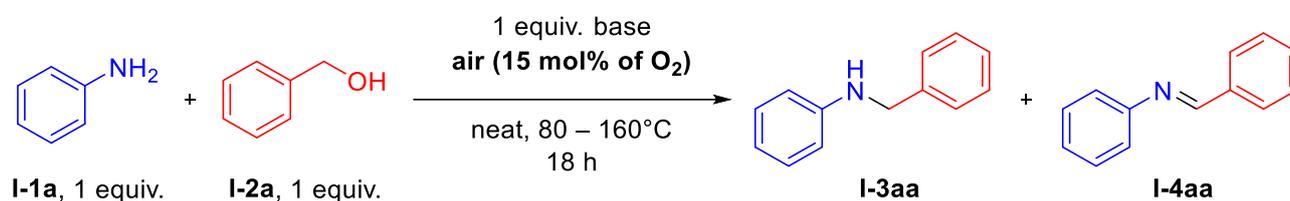
Прежде всего было проведено сравнение наиболее часто используемых в заимствовании водорода оснований: $tBuOK$, KOH , $NaOH$, $CsOH$, $LiOH$ (Таблица 15), а также некоторые другие (Таблица 16). Исследование данных оснований в синтезе *N*-бензиланилина при различных температурах показало, что наиболее эффективными являются $tBuOK$, $CsOH$ и KOH , причем $tBuOK$ обеспечивает высокий выход желаемого продукта в наиболее мягких условиях (Рисунок 10). При использовании $NaOH$ и $LiOH$ образуется преимущественно основание Шиффа. Высокая эффективность $tBuOK$ в значительной степени связана с лёгкостью его очистки. В отличие от других гигроскопичных оснований, в частности, гидроксидов, $tBuOK$ может быть очищен от примесей, в том числе от продуктов гидролиза, при помощи возгонки. Необходимо отметить, выход продукта при использовании $tBuOK$, хранившегося во вскрытой коммерческой упаковке, и $tBuOK$, сублимированного непосредственно перед постановкой эксперимента, может отличаться вдвое. Это связано с недостаточной основностью образующихся при длительном контакте с воздухом продуктов взаимодействия $tBuOK$ с водой и углекислым газом (Таблица 16). В данной работе невозогнанный $tBuOK$ использовался только в отдельных оптимизационных экспериментах, эксперименты, направленные на исследование механизма или особенностей реакции (например, субстратная специфичность), были выполнены с предварительно сублимированным основанием.

При повышении температуры в реакции с $tBuOK$ конверсия исходных соединений снижается, что приводит к уменьшению выходов как *N*-бензиланилина, так и имина. Снижение конверсии происходит из-за ускорения

побочных процессов, связанных с окислением интермедиатов, одновременно являющихся катализаторами реакции. В результате избыточного окисления данных интермедиатов, реакция останавливается. Механизм реакции, в частности, глубокое окисление компонентов реакции, будет обсуждаться далее.

Как будет показано далее (Таблица 27), воспроизводимость экспериментов значительно возрастает при короткой (минута) ультразвуковой обработке реакционной смеси перед началом нагревания.

Таблица 15. Влияние выбора основания на основе щелочных металлов на выход вторичного амина



Опыт ^a	Основание	Температура, °C	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	CsOH	80	5±1	5±2
2		100	17±8	следы
3		120	25±9	0
4		140	28±4	следы
5		160	48±2	следы
6 ^c	^t BuOK	80	72±5	8±3
7 ^c		100	65±3	следы
8 ^c		120	60±1	0
9 ^c		140	43±10	0
10 ^c		160	33±9	следы
11	KOH	80	2±1	10
12		100	7±1	11±1
13		120	13±2	4±4
14		140	39±7	следы
15		160	42±3	0
16	NaOH	80	0	24
17		100	следы	23

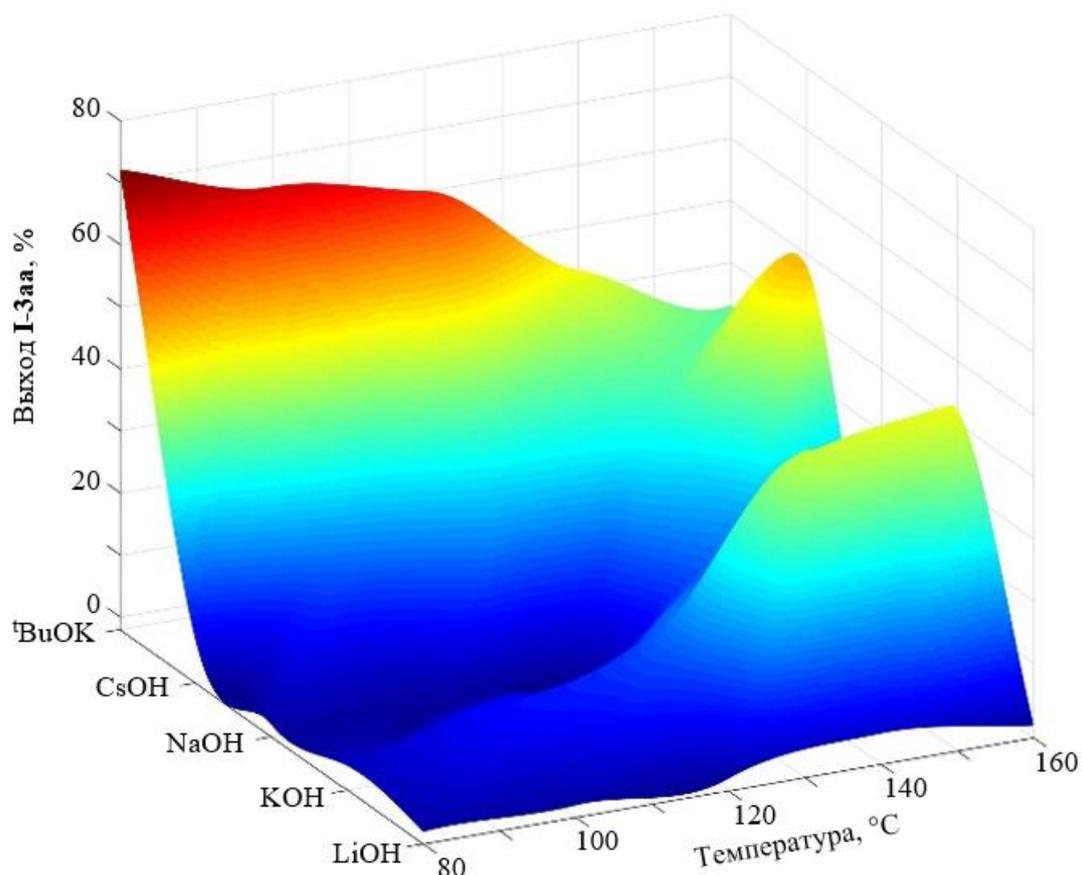
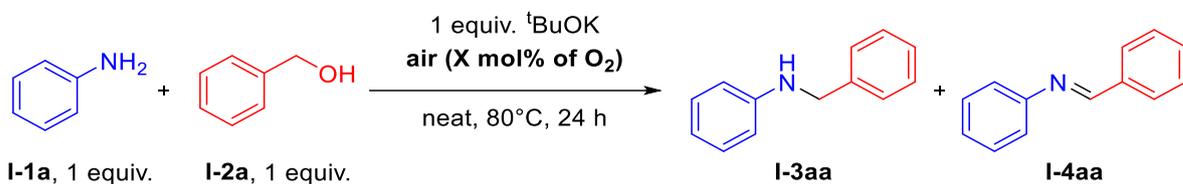


Рисунок 10. Сравнение эффективности оснований при разных температурах, 1 экв. **I-1a**, 1 экв. **I-2a**, 80 – 160°C, без растворителя, 15 мольн.% O₂.

В известных методах основно-катализируемого заимствования водорода, алкилирование аминов осуществляют либо на воздухе, либо в атмосфере аргона с внесением ограниченного объёма чистого молекулярного кислорода. Эти методы указывают на необходимость присутствия в сфере реакции кислорода для успешного протекания синтеза. Однако подробного исследования зависимости выхода реакции от количества кислорода не проводилось. Так, одни авторы осуществляют синтез в присутствии 2 мольн.% чистого O₂, добавленного в реактор с помощью микрошприца,[28] в то время как другие проводят реакцию в атмосфере воздуха, не уточняя содержание кислорода в системе. С целью исследовать влияние кислорода на выход реакции, была поставлена серия экспериментов с различным соотношением количества воздуха и реагентов (методики оценки количества кислорода в системе и постановки эксперимента приведены в экспериментальной части).

Обнаружено (Таблица 17), что эффективное протекание реакции возможно лишь при ограниченном количестве кислорода в реакционной системе. В открытой на воздух системе происходит селективное образование имида **I-4aa**.

Таблица 17. Влияние воздуха (реакция без растворителя)



Опыт ^a	Мольн.% O ₂	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1 ^c	2	22±4	7±5
2 ^c	3	31±6	6±4
3 ^c	7	52±3	5±1
4	10	57±5	9±1
5	12	69±4	5±3
6	15	72±5	0±3
7	17	65±3	6±2
8	21	51±4	10±2
9	33	14±2	12±3
10	Система открыта на воздух	2±1	42±3

^a Анилин (121 – 547 μл, 1,33 – 6 ммоль, 1 экв.), бензиловый спирт (137 – 621 μл, 1,33 – 6 ммоль, 1 экв.) и ^tBuOK (149 – 673 мг, 1,33 – 6 ммоль, 1 экв.) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 18 часов при перемешивании и 80 °С.

^b Выходы определены методом ГХ и подтверждены методом ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта. Эксперименты осуществлены в нескольких повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

^c Пробирки объемом 12 мл использованы вместо 52 мл.

Другим важным параметром, определяющим выход реакции, является температура. В опубликованных работах некаталитическое взаимодействие анилина с бензиловым спиртом проводят в диапазоне от 120 до 220°С. Поскольку настолько значительное изменение температурного режима может отразиться на кинетике сложного процесса, мы решили исследовать комплексное влияние температуры синтеза соотношения воздуха с реагентами.

Результаты серии экспериментов при температурах в диапазоне от 25°C до 160°C и количества O₂ воздуха относительно бензилового спирта от 2 мольн.% до 33 мольн.% (Таблица 18) представлены на трёхмерной диаграмме (Рисунок 11). На поверхности диаграммы присутствует максимум: оптимальными условиями протекания реакции являются температура 90°C и 15 мольн.% O₂ воздуха (относительно бензилового спирта). Однако, реакция также протекает при 70 – 80°C. Найденные условия являются более мягкими, чем те, что применяются в большинстве работ с использованием катализаторов на основе переходных металлов. Повышение температуры и снижение объёма воздуха в системе с высокой селективностью приводит к *N*-бензиланилину **I-3aa** при низкой конверсии исходных соединений. Увеличение содержания O₂ в системе приводит к высокой конверсии с преимущественным образованием основания

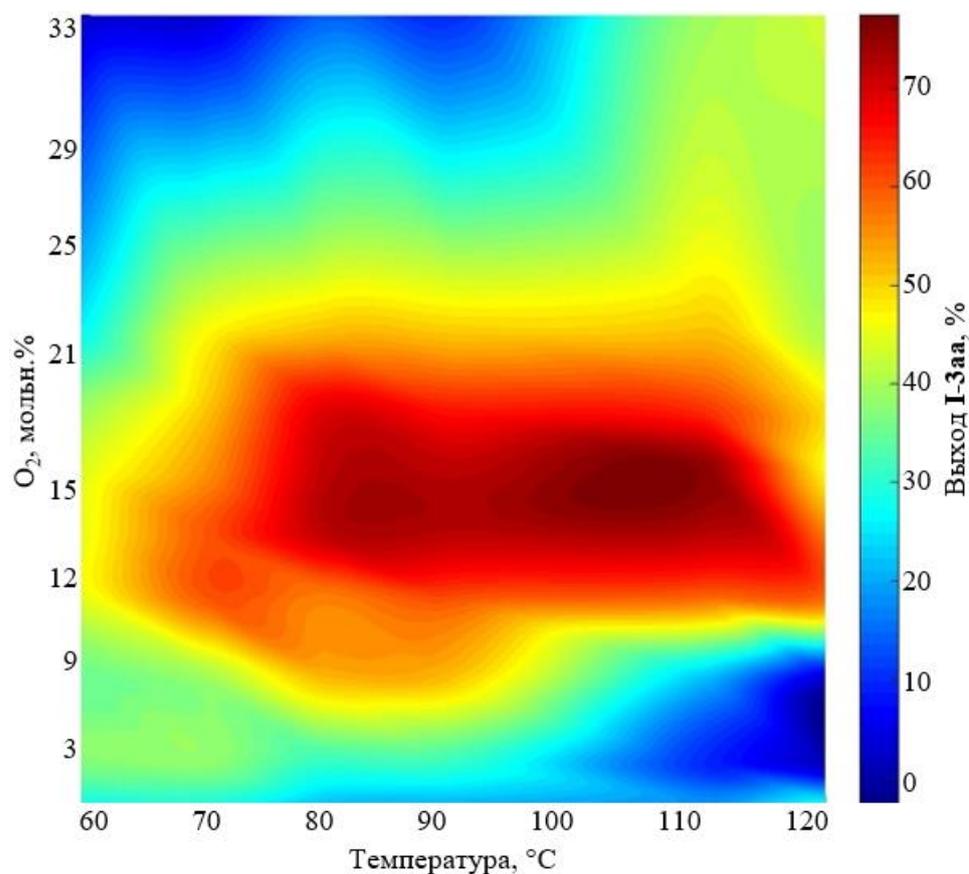
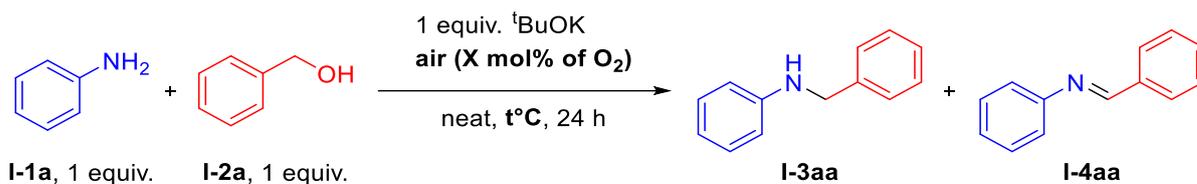


Рисунок 11. Влияние температуры и количества O₂ воздуха относительно бензилового спирта на выход *N*-бензиланилина. 1 экв. **I-1a**, 1 экв. **I-2a**, 1 экв. ^tBuOK, 60 – 120°C, PhMe, 2 – 33 мольн.% O₂ воздуха.

Таблица 18. Влияние воздуха при разных температурах (без растворителя)



Опыт ^a	Мольн.% O ₂	Выход I-3aa ^b , %						
		60 °C	70 °C	80 °C	90 °C	100 °C	110 °C	120 °C
1 ^c	2	28	29	22	23	14	18	27
2 ^c	3	37	38	31	36	23	10	1
3 ^c	9	35	39	52	58	40	22	3
4	12	45	57	57	63	58	56	43
5	15	45	60	69	68	67	69	49
6	21	44	55	72	75	73	76	59
7	25	39	51	65	67	69	63	46
8	29	26	46	51	49	46	51	54
9	33	2	3	14	19	21	39	43

^a Анилин (121 – 547 μ л, 1,33 – 6 ммоль, 1 экв.), бензиловый спирт (137 – 621 μ л, 1,33 – 6 ммоль, 1 экв.) и ^tBuOK (149 – 673 мг, 1,33 – 6 ммоль, 1 экв.) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 18 часов при указанной температуре и перемешивании.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты осуществлены в двух повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое.

^c Пробирки объёмом 12 мл использованы вместо 52 мл.

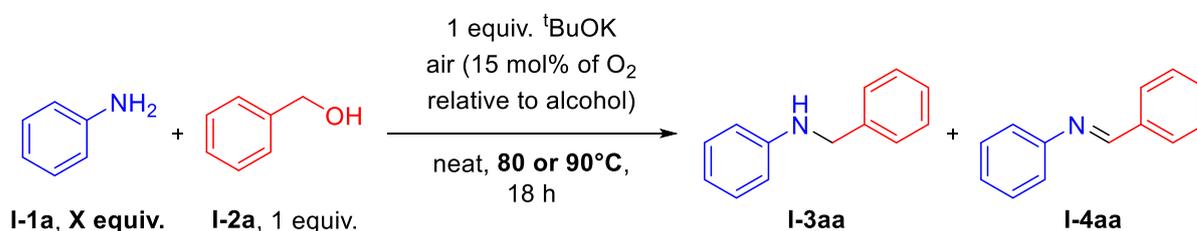
Шиффа I-4aa. Стоит отметить, при низкой температуре преимущественным направлением реакции также является формирование имида.

С целью подтвердить необходимость использования определённого количества кислорода для проведения реакции было предпринято масштабирование синтеза на 70 мл анилина и 70 мл спирта (подробности приведены в экспериментальной части). Поставлены эксперименты в автоклаве со сжатым молекулярным кислородом или воздухом. В реакции с использованием чистого O₂ достигнут 69% выход продукта (определён по ГХ). При проведении синтеза в автоклаве со сжатым воздухом продукт получен с 66% выходом (выделенный выход соответствующего гидрохлорида составил 51%, 70 г). Таким образом, оба эксперимента подтвердили необходимость

присутствия определённого количества кислорода в сфере реакции, а также пригодность предложенного метода для масштабного синтеза.

На следующем этапе было оптимизировано соотношение между реагентами. Согласно полученным результатам (Таблица 19), увеличению выхода желаемого продукта способствует незначительный избыток анилина. Помимо выхода повышается воспроизводимость реакции. В то же время, любое изменение количества основания относительно спирта оказывает негативный эффект на выход вторичного амина.

Таблица 19. Оптимизация количества анилина (реакция без растворителя)



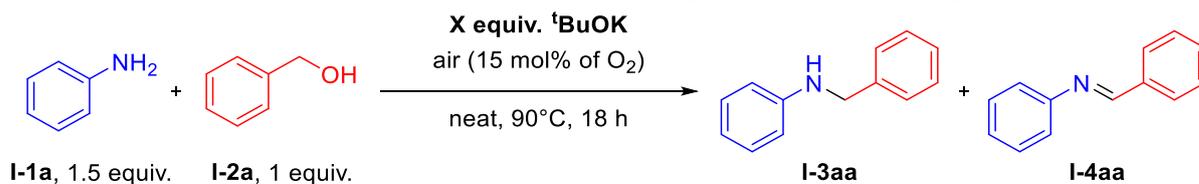
Опыт ^a	Температура, °C	Количество анилина, экв.	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	90°C	0,5	51±11	0
2		1	68±4	2±2
3		1,5	75±3	3±1
4		2	44±14	30±6
5		3	44±3	26±1
6	80°C	1,5	61±4	16±2

^a Анилин (131 – 805 μ л, 1,47 – 8,83 ммоль), бензиловый спирт (305 μ л, 2,94 ммоль) и ^tBuOK (330 мг, 2,94 ммоль) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 18 часов при указанной температуре и перемешивании.

^b Выходы определены методом ГХ и подтверждены методом ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта. Эксперименты осуществлены в нескольких повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

При использовании избытка анилина, реакция протекает с хорошим выходом за 24 часа, после чего состав реакционной смеси практически не изменяется (Таблица 21, Таблица 22, Таблица 23). Различные добавки, такие как вода, *трет*-бутиловый спирт, осушители, KI не приводят к увеличению выхода

Таблица 20. Оптимизация количества основания (реакция без растворителя)

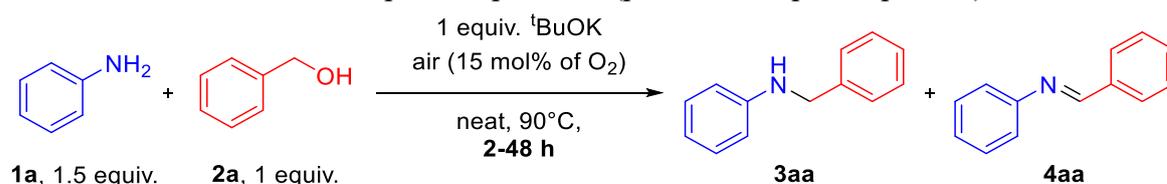


Опыт ^a	Количество основания, экв.	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	0,5	10±10	21±4
2	0,8	55±7	20±1
3	1	76±3	9±1
4	1,5	35±2	21±5
5	2	31±2	18±1

^a Анилин (402 μl , 4,42 ммоль), бензиловый спирт (305 μl , 2,94 ммоль) и $t\text{BuOK}$ (165 – 661 мг, 1,47 – 5,89 ммоль) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 18 часов при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты осуществлены в нескольких повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

Таблица 21. Оптимизация времени реакции (реакция без растворителя)



Опыт ^a	Время реакции, ч	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	2	38	27
2	4	51	10
3	8	64	5
4	12	68	5
5	24	73	5
6	48	74	2

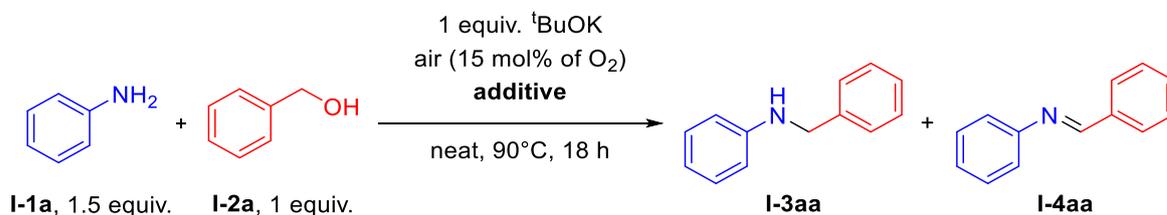
^a Анилин (402 μl , 4,42 ммоль), бензиловый спирт (305 μl , 2,94 ммоль) и $t\text{BuOK}$ (330 мг, 2,94 ммоль) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на указанное время при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ и подтверждены методом ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта. Эксперименты выполнены в одной повторности.

продукта. Примечательно, выход *N*-бензилаанилина в реакции с использованием 1 экв. $t\text{BuOK}$ и 0.43 экв. H_2O соотносится с выходом данного продукта в присутствии KOH (Таблица 15). Таким образом, наличие дополнительных

источников воды в составе реакционной смеси (выбор КОН в качестве основания, добавление воды к *t*BuOK) полностью ингибирует протекание желаемого процесса.

Таблица 22. Исследование влияния различных добавок (реакция без растворителя)



Опыт ^a	Добавка	Выход I-3aa ^d , %	Выход I-4aa ^d , %
1	-	76±3	9±1
2	0,2 экв. H ₂ O	63	0
3	0,43 экв. H ₂ O	2	1
4	0,2 экв. <i>t</i> BuOH	56	0
5	0,43 экв. <i>t</i> BuOH	64	21
6	0,5 экв. <i>t</i> BuOH	61	8
7	1 экв. <i>t</i> BuOH	63	21
8	2 экв. <i>t</i> BuOH	38	1
9 ^b	-	48	9
10 ^b	0,2 экв. безводного Na ₂ SO ₄	43	12
11 ^c	-	45	24
12 ^c	100 мг MS (3Å)	43	28

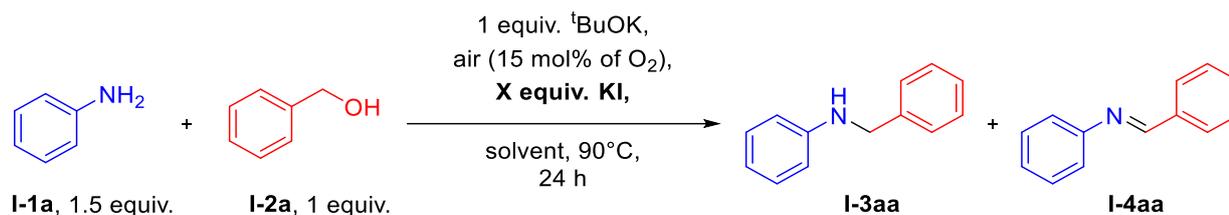
^a Анилин (402 μл, 4,42 ммоль), бензиловый спирт (305 μл, 2,94 ммоль) и *t*BuOK (165 – 661 мг, 1,47 – 5,89 ммоль) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 18 часов при перемешивании и 90 °С.

^b Анилин (252 μл, 2,78 ммоль), бензиловый спирт (288 μл, 2,78 ммоль) и *t*BuOK (312 мг, 2,78 ммоль), 2 мл сухого 1,4-диоксана и добавку (если указана) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 18 часов при перемешивании и 70 °С.

^c Анилин (263 μл, 2,94 ммоль), бензиловый спирт (300 μл, 2,94 ммоль) и *t*BuOK (325 мг, 2,94 ммоль) и добавку (если указана) были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 18 часов при перемешивании и 70 °С.

^d Выходы определены методом ГХ. Эксперименты, за исключением опыта 1, выполнены в одной повторности.

Таблица 23. Исследование влияния добавки KI на выход реакции



Опыт ^a	Растворитель	Количество KI, экв.	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	PhMe	без KI	76±1	4±2
2		0,2	65	0
3	1,4-диоксан	без KI	82±3	13±0
4		0,1	77±1	6±1
5		0,2	80±1	12±0
6		0,5	78±2	5±2
7		1,0	81±2	11±1

^a Анилин (384 μl , 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μl , 2,81 ммоль), $t\text{BuOK}$ (79 – 315 мг, 0,70 – 2,81 ммоль), KI (0 – 467 мг, 0 – 2,81 ммоль) и 1,41 мл растворителя были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 24 часа при перемешивании и 90 °С.

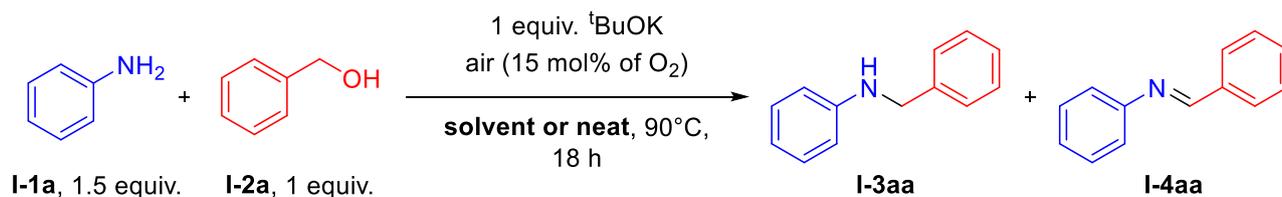
^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты выполнены в двух повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями. Для экспериментов, отличающихся высокой воспроизводимостью, выходы приведены единственным значением.

Оптимизировав соотношения между реагентами, мы перешли к реакции в растворителе. Как правило заимствование водорода проводят либо без растворителя, либо в толуоле, ксилоле, мезитилене. Реже используют эфиры: ТГФ и 1,4-диоксан. На отдельных примерах процессов с использованием переходных металлов показана возможность использования *трет*-амилового спирта. Однако нам не удалось найти детального исследования влияния растворителя на рассматриваемый процесс.

В ходе изучения влияния растворителей в оптимальных условиях было обнаружено, что целевая реакция протекает с хорошим выходом в растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью (2 – 10), к которым относятся широко используемые в литературе толуол, ТГФ и 1,4-диоксан (Таблица 24, Рисунок 12). Использование растворителей с диэлектрической проницаемостью > 10 (пиридин, этилендиамин и $i\text{PrOH}$) приводит к снижению выхода вторичного

амин. Данное наблюдение позволило сделать предположение, что опосредованное основаниями заимствование водорода должно протекать, например, в дихлорбензоле, в то время как в ДМФА или метаноле реакция будет неэффективной. Предсказание удалось подтвердить экспериментально (Таблица 24, опыты 21 – 24).

Таблица 24. Поиск оптимального растворителя



Опыт ^a	Растворитель	ϵ_r , 25°C [130]	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	Без растворителя		76±3	3±1
2 ^c	Гексан	1,9	17	19
3	1,4-Диоксан	2,3	85	13
4	PhMe	2,4	71±1	17±9
5 ^d	Et ₃ N	2,5	10	23
6 ^e	EtOAc	6,0	следы	6
7	Морфолин	7,7	75	следы
8	ТГФ	7,5	75	6
9	^t BuOH	9,3	64	21
10	Пиридин	13,2	14	27
11 ^d	Этилендиамин	16	0	следы
12 ^f			0	следы
13	ⁱ PrOH	18,2 [131]	4	5
14 ^e	N-метил-2-пирролидон	32,2	0	0
15 ^e	PhNO ₂	36,1	0	93
16 ^e	MeCN	36,0	следы	следы
17 ^e	DMCO	46,7	0	2
18 ^e	Пропиленкарбонат	62,9	0	0
19	H ₂ O	78,2 [132]	следы	следы
20 ^f			следы	следы

21	1,2-ДХБ	9,9	71	9
22 ^e	ДМФА	36,7	0	20
23	MeOH	32,6	2	7
24 ^f			0	следы

^a Анилин (385 μ л, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 1,41 мл растворителя были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 18 часов при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты выполнены в одной повторности.

^c Низкая растворимость компонентов реакционной смеси.

^d Возможное экранирование катионов калия молекулами растворителя.

^e Преобладание побочных процессов.

^f 200°С, сосуд Шленка

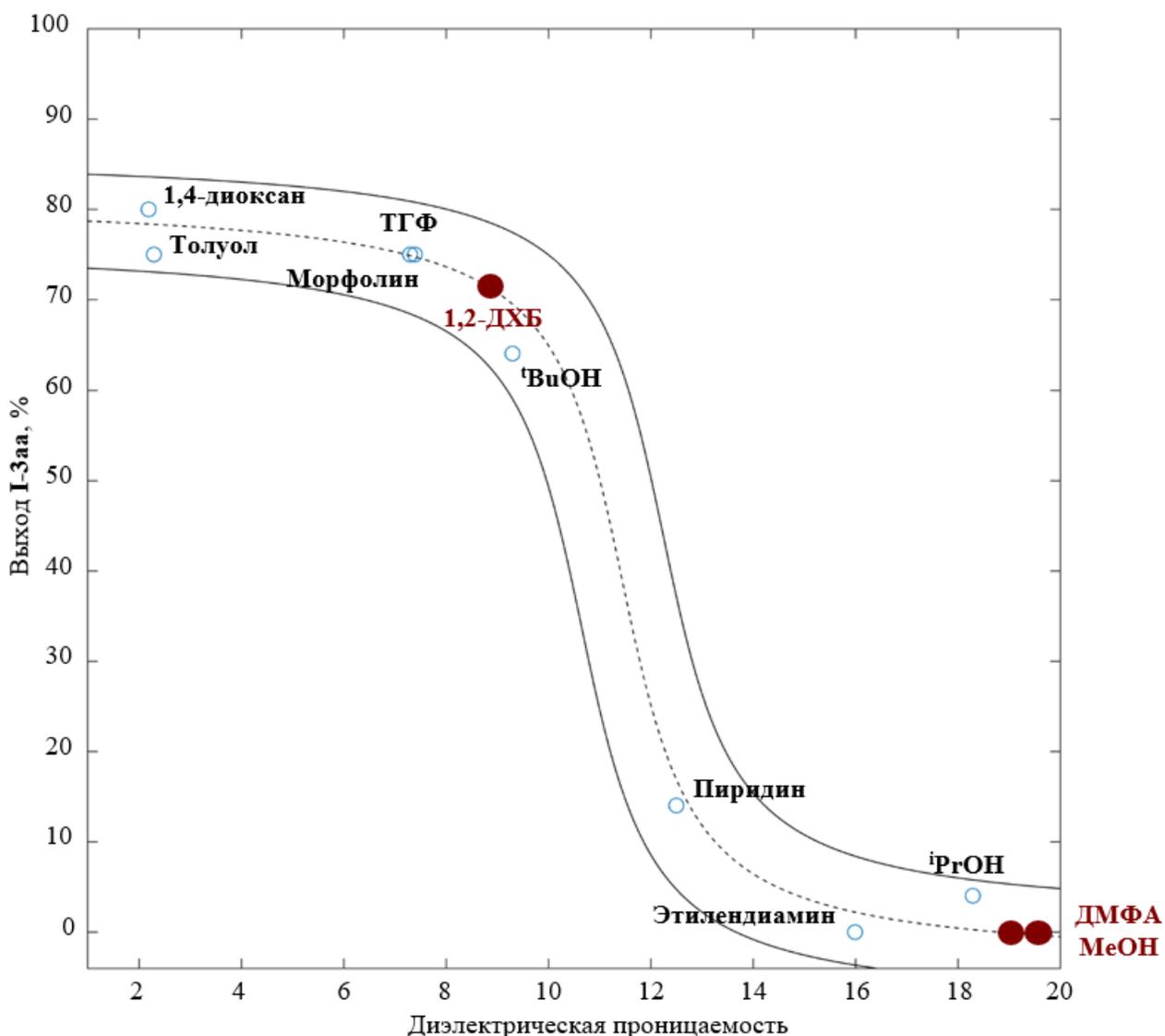


Рисунок 12. Зависимость выхода *N*-бензиланилина от диэлектрической проницаемости растворителя.

Поскольку в большинстве опубликованных каталитических и некаталитических методов заимствование водорода осуществляют в толуоле и в наших условиях он также показал один из лучших результатов, мы решили воспроизвести основные эксперименты в этом растворителе, предварительно изучив концентрационный эффект (Таблица 25). Получение с высоким выходом *N*-бензиланилина возможно только в растворах с высокой концентрацией. В более разбавленных растворах снижаются, одновременно, селективность продукта алкилирования и конверсия исходных соединений.

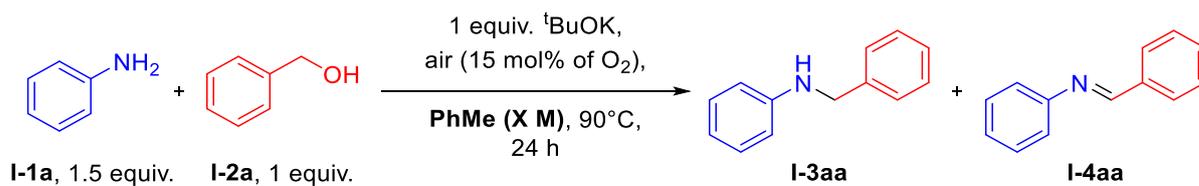
Следует отметить, что воспроизводимость результатов в большой степени зависит от продолжительности контакта реакционной смеси или её отдельных компонентов с воздухом. Снижение выхода вторичного амина происходит при длительном контакте с воздухом как гигроскопичного основания (*t*BuOK), так и смеси спирта или анилина с основанием (Таблица 26). По этой причине время постановки синтеза было снижено до пары минут, а во вспомогательных экспериментах, посвящённых исследованию механизма реакции, использовали предварительно возогнанный бутоксид калия, реакции ставили с использованием приёмов и специального оборудования для работы в инертных условиях.

Ввиду гетерогенности реакционной смеси, воспроизводимость экспериментов значительно повышается при ультразвуковой обработке суспензии реакционной смеси в толуоле перед началом реакции (Таблица 27).

Добившись высокой воспроизводимости результатов в оптимальных условиях, были воспроизведены основные результаты, полученные для реакции без растворителя. Так, было изучено влияние соотношения реагентов (Таблица 28, Таблица 29), температурного эффекта (Таблица 30), соотношения реагентов с кислородом воздуха для реакции с избытком анилина (Таблица 31); зависимость от времени реакции (Таблица 32). В сравнении с реакцией без растворителя влияние эффектов существенно не изменилось. Проведение

синтеза в толуоле отличается большей воспроизводимостью ввиду возможности массопереноса в реакционной смеси на высокой степени конверсии, когда образуется значительное количество твёрдых побочных продуктов, таких как гидроксид калия. В то же время реакция в толуоле более чувствительна к изменению основных параметров системы. Максимальный выход 88% получен при взаимодействии избытка анилина со спиртом в присутствии основания и 15 мольн.% O₂ воздуха (относительно спирта) при перемешивании в течение 48 часов при температуре 90°C. За 24 часа продукт также образуется с препаративным выходом. Для экономии времени, в дальнейшем реакции проводили за 24 часа (методика А).

Таблица 25. Изучение концентрационного эффекта (реакция в толуоле с избытком анилина)



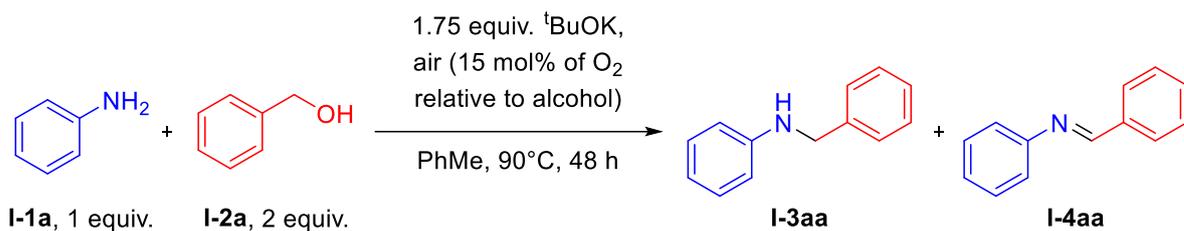
Опыт ^a	Концентрация реагентов в толуоле, М ^b	Выход I-3aa ^c , %	Выход I-4aa ^c , %
1	3,5	46±8	25±3
2	7	70±1	20±2
3	10,5	65±6	24±1
4	14	64±9	25±1
5	17,5	72±7	17±5
6	21	69±2	24±1

^a Анилин (374 – 392 μл, 4,11 – 4,3 ммоль), бензиловый спирт (283 – 297 μл, 2,74 – 2,87 ммоль), ^tBuOK (307 – 322 мг, 2,74 – 2,87 ммоль) и 0,48 – 2,74 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 24 часа при перемешивании и 90 °С.

^b Концентрацию рассчитывали по формуле: $(v_{PhNH_2} + v_{BnOH} + v_{^tBuOK})/V_{\text{толуола}}$

^c Выходы определены методом ГХ. Эксперименты выполнены в двух повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

Таблица 26. Исследование чувствительности компонентов реакционной смеси к воздуху



Эксперимент ^a	Длительность контакта с воздухом до закрытия системы, мин	Комментарии	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1 ^c	0	Реагенты добавлены в прокалённый сосуд Шленка в главбоксе, в атмосфере азота. Сосуд вынесли из главбокса, дегазировали и заполнили атмосферой сухого воздуха (пропущенного последовательно через слои CaH ₂ и P ₄ O ₁₀). Использован коммерческий ^t BuOK, дополнительной очистки не предпринималось.	88	11
2	1,5	Коммерческий ^t BuOK оставили на воздухе на указанное время. Затем в реактор добавили остальные компоненты реакционной системы и закрыли реактор.	90±6	6±5
3	15		75±1	7±2
4	60		83	10
5	180		77	13
6	360		74	15
Коммерческий ^t BuOK добавили к одному из реагентов и оставили на воздухе на указанное время. Затем в реактор внесли остальные компоненты реакционной смеси, закрыли реакционную систему.				
7	60	^t BuOK+BnOH	85	9
8	180		73	16
9	360		77	21
10	60	^t BuOK+PhNH ₂	82	10
11	180		44	28
12	360		33	33

^a Анилин (127 μ л, 1,41 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,91 ммоль), ^tBuOK (276 мг, 2,46 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 48 часа при перемешивании и 90 °С. Эксперименты выполнены в одной повторности.

^b Выходы определены методом ГХ.

^c Выходы определены методом ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта.

11	1,0	58±3	4±2
12 ^c		58±3	7±2
13	1,5	70±1	20±2
14	2,0	73±8	11±6

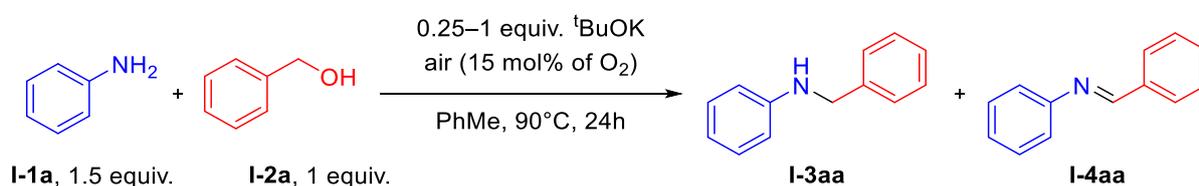
^a Анилин (85-510 μl , 0,94-5,62 ммоль), бензиловый спирт (291 μl , 2,81 ммоль), ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 24 часов при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты осуществлены в нескольких повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями. Для экспериментов, отличающихся высокой воспроизводимостью, выходы приведены единственным значением.

^c 48 ч.

^d 2,81 мл толуола.

Таблица 29. Влияние количества основания (реакция в толуоле с избытком анилина)

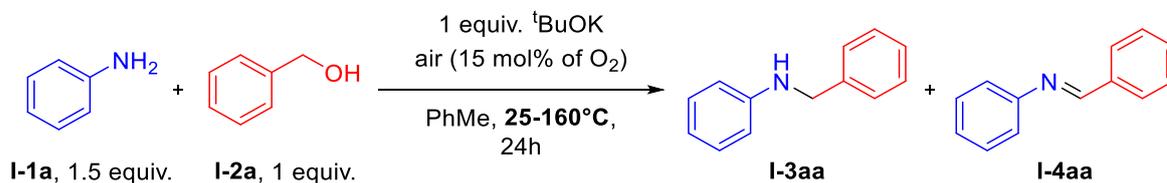


Опыт ^a	количество ^t BuOK, экв.	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	0,25	0	33±5
2	0,5	0	27±1
3	0,75	22±8	35±8
4	1,0	76±1	4±2

^a Анилин (384 μl , 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μl , 2,81 ммоль), ^tBuOK (79 – 315 мг, 0,70 – 2,81 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли, подвергли ультразвуковой обработке (1 минута) и оставили в масляной бане на 24 часа при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты осуществлены в двух повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

Таблица 30. Влияние температуры (реакция в толуоле с избытком анилина)



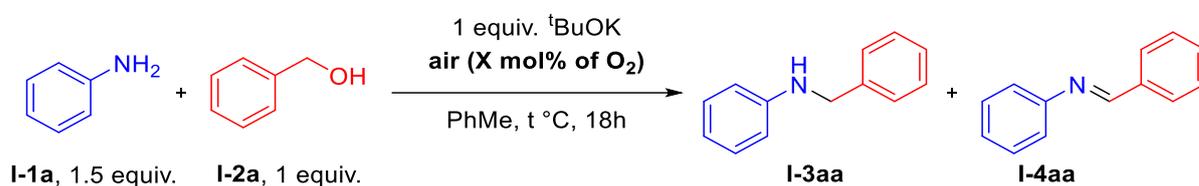
Опыт ^a	Температура, °С	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	25	0	37
2	40	0	44±1
3	60	6±2	44±4
4	80	52±8	14±9

5	90	70±1	20±2
6	100	67±2	4
7	120	31±9	8±2
8	140	19±2	0
9	160	20±2	0

^a Анилин (384 μ л, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку (для реакций при $t > 120^\circ\text{C}$ использовали сосуд Шленка) в атмосфере воздуха (15 мольн.% O₂ относительно спирта). Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на 24 часов при указанной температуре и перемешивании.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты осуществлены в нескольких повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями. Для экспериментов, отличающихся высокой воспроизводимостью, выходы приведены единственным значением.

Таблица 31. Влияние воздуха (реакция в толуоле с избытком анилина)



Опыт ^a	Мольн.% O ₂ относительно спирта	Температура, °C	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1 ^c	3	60	4±0	11±0
2 ^c		90	37±1	27±2
3 ^c		120	10	4
4	5	90	12	2
5	7	90	25	6
6 ^c		90	37±5	0
7	9	90	42	7
8	11	90	56	4
9	13	80	40	26±1
10		90	65±4	12±6
11		100	68±2	4
12		120	53	4
13	15	90	71±1	20±2
14	21	80	3±2	38±1
15		90	57±8	30±1
16		100	54±7	18±3
17	34	60	0±1	62±3

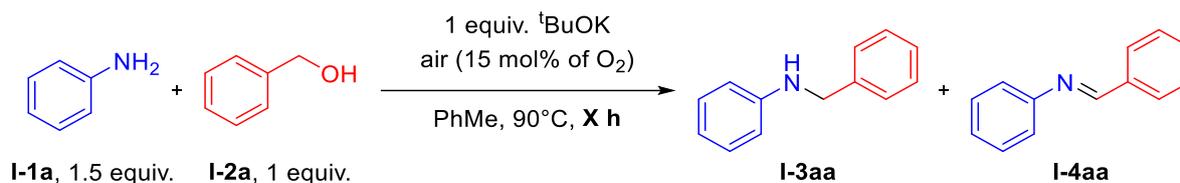
18	90	0	84±16
19	120	40±1	50±2

^a Анилин (178 – 683 μ л, 1,95 – 7,5 ммоль, 1,5 экв.), бензиловый спирт (135 – 517 μ л, 1,3 – 5 ммоль, 1 экв.), ^tBuOK (146 – 561 мг, 1,3 – 5 ммоль, 1 экв.) и 0,65 – 2,5 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 18 часов при указанной температуре и перемешивании.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты осуществлены более чем в двух повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями. Для экспериментов, отличающихся высокой воспроизводимостью, выходы приведены единственным значением.

^c Пробирки объемом 12 мл использованы вместо 52 мл.

Таблица 32. Изменение времени реакции (реакция в толуоле с избытком анилина)



Опыт ^a	Время реакции, ч	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	2	11±1	32±1
2	4	16±1	33±1
3	8	23±7	24±1
4	12	46±2	21±5
5	18	61±6	14±6
6	24	70±1	20±2
7	48	78±10	22±7
8	72	80±3	19±3

^a Анилин (384 μ л, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и оставили в масляной бане на указанное время при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ и подтверждены методом ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта. Эксперименты выполнены в двух повторностях. Выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

Субстратная специфичность. Условия А и В

Обнаружив оптимальные условия («методика А») для реакции в толуоле, мы решили расширить круг активных субстратов за счёт производных и гетероциклических аналогов анилина и бензинового спирта (Схема 34). Вторичные амины **I-3aa** – **I-3ja**, **I-3ab** получены с препаративными выходами 60 – 70%. В реакцию вступают ароматические амины, содержащие электроноакцепторные заместители (**I-1fa**, **I-1ga**, **I-1ha**, **I-1ia**), а также

бензиловый спирт **I-2b** с донорной *n*-метоксильной группой. В случае 2-аминопиридина **I-1i** и 2-аминобензотиазола **I-1j** пришлось повысить температуру проведения синтеза. Продукт взаимодействия бензилового спирта **I-2a** с *n*-анизидином **I-1e** получен с невысоким выходом, с низким выходом получен продукт **I-3ac** из бензилового спирта **I-2c** с акцепторным *n*-трифторметильным фрагментом.

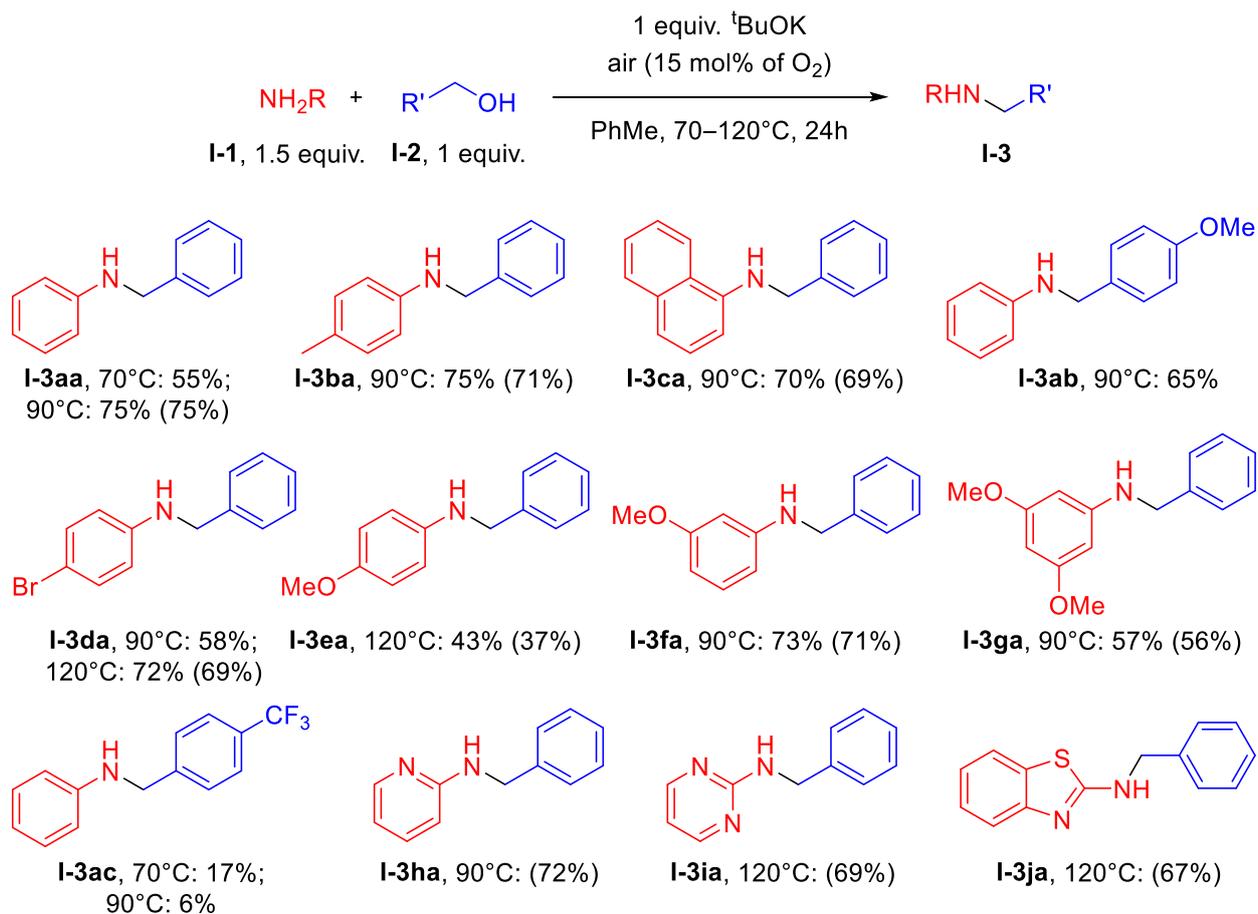


Схема 34. Получение вторичных аминов в условиях А при указанной температуре. Выходы определены с помощью ¹H ЯМР. В скобках приведены выделенные выходы продуктов.

Любопытно, что снижение температуры реакции для *n*-CF₃ замещённого бензилового спирта приводило к трёхкратному увеличению выхода **I-3ac**. Кроме того, для всех продуктов выход реакции не превышает 70 – 75% при полной конверсии исходного спирта. Недостающие 25 – 30% выхода приблизительно соответствуют количеству атомов кислорода из O₂ в системе.

Анализ реакционной смеси показал, что значительная доля спирта в ходе реакции превращается в соль бензойной кислоты (Схема 35). Вероятным путём образования побочного продукта – бензоата калия – является окисление промежуточно образующегося альдегида по реакции Канниццаро. Дополнительный эксперимент подтвердил лёгкость протекания такого процесса в условиях синтеза (Схема 36). Хотя реакция Канниццаро описана в XIX веке, ранее не сообщалось о возможности протекания данного процесса в условиях реакции заимствования водорода.

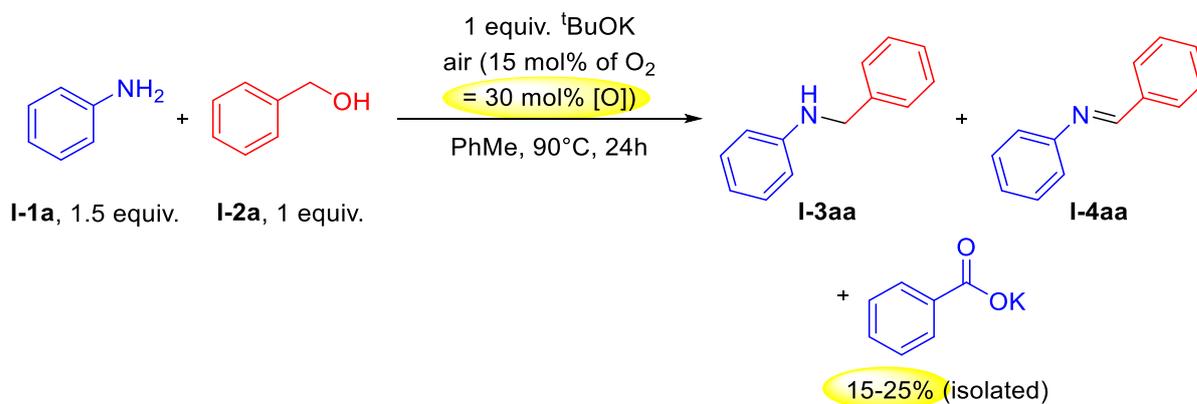


Схема 35. Глубокое окисление спирта– побочный процесс.

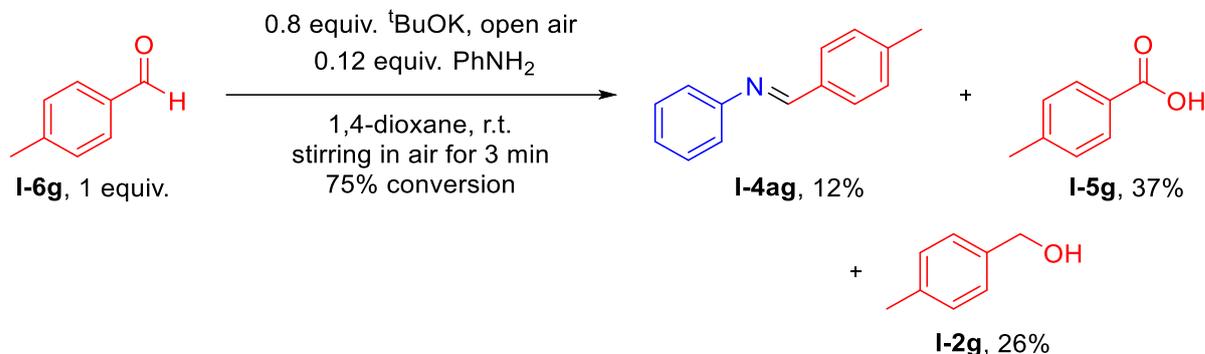


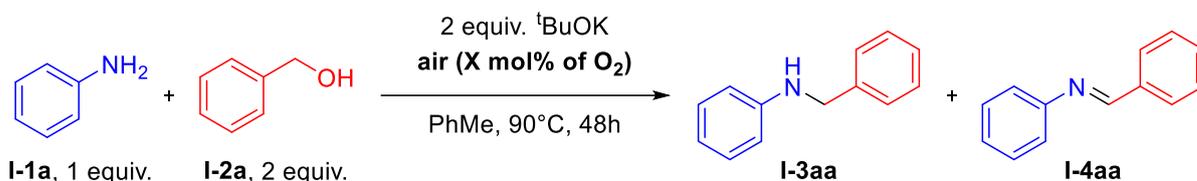
Схема 36. Реакция Канниццаро в условиях, близких к условиям А.

Желая увеличить выход продукта, мы решили использовать избыток спирта, а не анилина. Хотя скорость реакции снижается, если анилин находится в недостатке по отношению к спирту, побочное окисление спирта до кислоты не ограничивает выход процесса.

При использовании двукратного избытка спирта реакция отличалась более высокой воспроизводимостью результатов, чем при использовании полторакратного избытка. Дополнительная оптимизация показала, что

обнаруженные ранее закономерности сохраняются и в новых условиях (методика В). Так, оптимальное количество кислорода по-прежнему остаётся близко к 15 мольн.% O₂ относительно спирта (Таблица 33), количества спирта и основания должны быть близкими к эквивалентным (Таблица 34).

Таблица 33. Влияние воздуха (реакция в толуоле с избытком спирта)



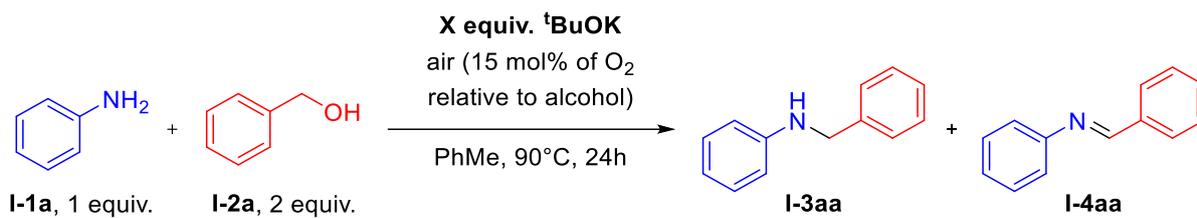
Опыт ^a	Мольн.% O ₂ относительно I-1a	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	9	31	17
2	20	41±7	22±1
3	31	61±6	19±4
4	41	73	18
5	51	67	27
6	62	42	43
7	82	12	22
8 ^c	31	63	8
9 ^c	42	30	16
10 ^c	52	29	7
11 ^c	62	17	4

^a Анилин (49 – 389 μл, 0,54 – 4,29 ммоль), бензиловый спирт (111 – 887 μл, 1,07 – 8,57 ммоль), ^tBuOK (120 – 962 мг, 1,07 – 8,57 ммоль) и 0,54 – 4,29 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 48 часов при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ. Большинство экспериментов осуществлено в одной повторности. Для экспериментов с несколькими повторностями выходы приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

^c 1,5 экв. ^tBuOK.

Таблица 34. Количество основания (реакция в толуоле с избытком спирта)



Опыт ^a	Количество ^t BuOK, экв.	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1	1,0	35	53
2	1,25	18	12
3 ^c		29	14
4	1,5	39±5	25±3
5 ^c		63	8
6	1,75	60±2	19±3
7 ^c		89±2	2
8	2,0	62±5	18±9
9 ^c		57	11
10	2,25	31±3	9±1
11	2,5	33±4	30±3
12	3,0	28	58
13	4,0	13	39

^a Анилин (127 μl , 1,41 ммоль), бензиловый спирт (291 μl , 2,91 ммоль), ^tBuOK (158 – 631 мг, 1,41 – 5,62 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли, подвергли ультразвуковой обработке (1 минута) и оставили в масляной бане на 24 часа при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты 1 – 3, 5, 9, 12, 13 осуществлены в одной повторности, остальные эксперименты – в двух. Выходы экспериментов в двух повторностях приведены как среднее арифметическое и разница между средним и граничными значениями.

^c 48 ч.

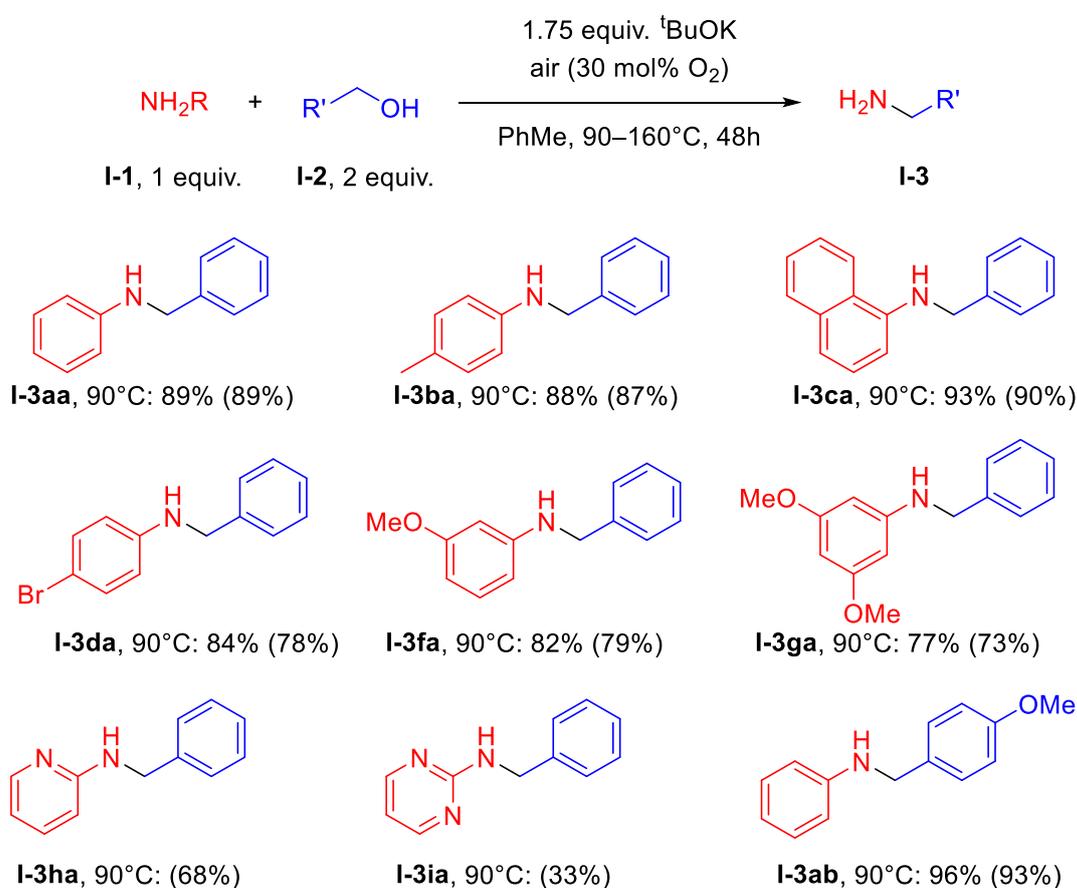
По методике В выход *N*-бензиланилина и близких к нему по строению вторичных аминов был близок к 90% (Схема 37). Анилины с электроноакцепторными заместителями алкилируются хуже (82%, 77%, 68% соответственно для продуктов **I-3fa**, **I-3ga**, **I-3ha**). Полученный при 90°С продукт взаимодействия спирта с 2-аминопиримидином **I-3ia** выделен с 33% выходом.

Спирты с электронодонорными заместителями при ароматическом кольце приводят к соответствующим продуктам с высокими выходами (**I-3ab**, **I-3af**). Активными субстратами являются нафтилметанол и бензгидриловый спирт

(продукты **I-3ah** и **I-3ag** соответственно). Снижение выхода наблюдается при вовлечении в реакцию галоген-замещённых спиртов (продукты **I-3ad**, **I-3ae**), а также субстрата (продукт **I-3ac**), содержащего CF₃ группу в *para*-положении. Однако, в отличие от методики А, соединение **I-3ac** удалось получить с препаративным выходом. Алкилирование анилина *o*-метоксибензиловым спиртом в условиях В приводит к продукту **I-3ai** с препаративным выходом, смена растворителя позволяет достичь 75%. Представленный выбор продуктов является широко распространённым, даже стандартным, в каталитических и некаталитических работах по реакции заимствования водорода.

В близких к методике В условиях возможно также бензилирование тозиламида. Поиск оптимальных условий синтеза продукта **I-3ka** представлен ниже (

Таблица 35). Таким образом, разработанные условия позволяют получить широкий набор *N*-бензиламинов.



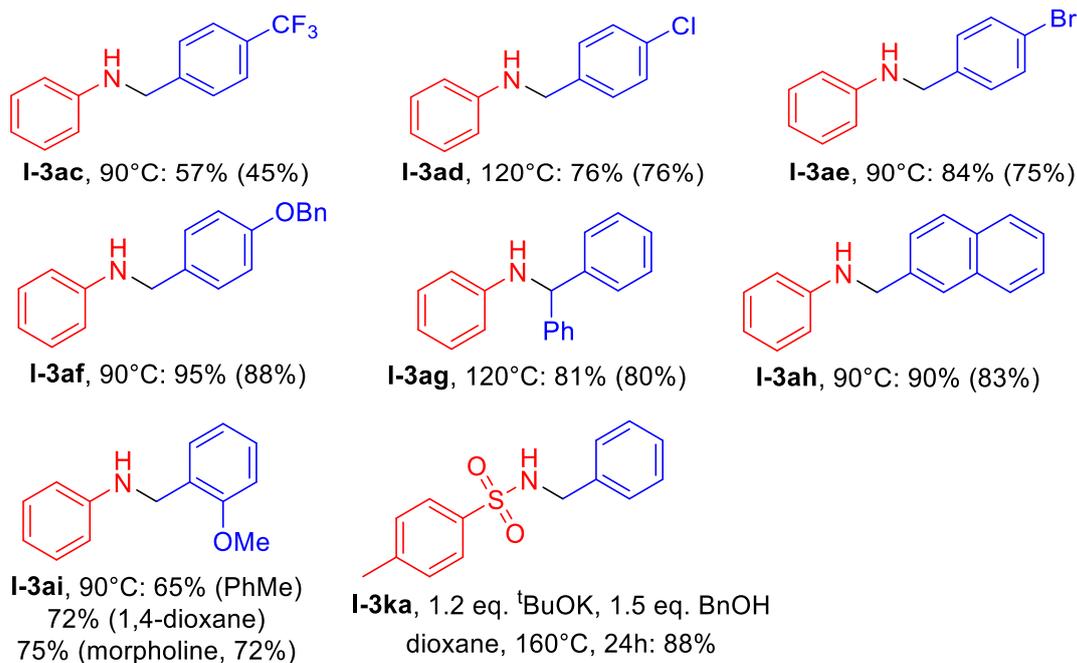
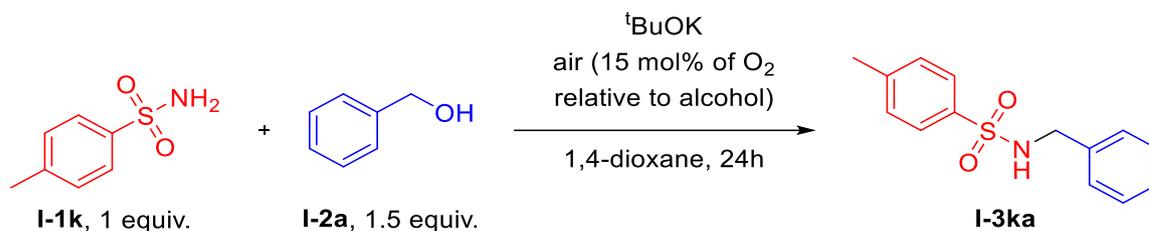


Схема 37. Синтез вторичных аминов по методике В при указанном температурном режиме. Выходы определены с помощью ¹H ЯМР. В скобках приведены выделенные выходы продуктов.

Таблица 35. Оптимизация условий реакции с тозиламидом



Опыт ^a	Температура, °C	Основание	Выход I-3ka ^b , %
1	120	1 экв. K ₂ CO ₃	0
2 ^c		1 экв. K ₂ CO ₃	0
3		1 экв. LiOH	0
4 ^c		1 экв. LiOH	0
5		1 экв. NaOH	0
6 ^c		1 экв. NaOH	0
7		1 экв. KOH	0
8 ^c		1 экв. KOH	0
9		2 экв. KOH	0
10		1 экв. CsOH	0
11 ^c		1 экв. CsOH	0
12		1 экв. ^t BuOK	0

13 ^c		1 экв. ^t BuOK	0
14 ^{c, e}	140	1 экв. ^t BuOK	0
15 ^{c, e}		1 экв. KOH	0
16 ^c	160	1,5 экв. NaOH	0
17 ^d		0,05 экв. KOH	0
18 ^c		0,5 экв. KOH	0
19 ^c		1 экв. KOH	5
20 ^e		1,25 экв. KOH	34
21		1,5 экв. KOH	36
24 ^c		1 экв. ^t BuOK	63
25 ^f		1,2 экв. ^t BuOK	80

^a Тозиламид (321 мг, 1,87 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), основание и растворитель были помещены в пробирку (для реакций при $t > 120^\circ\text{C}$ использовали сосуд Шленка) в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 24 часа при перемешивании и 90°C .

^b Выходы определены методом ГХ. Эксперименты выполнены в одной повторности.

^c 2 мл 1,4-диоксана.

^d 10 экв. KOH, реакция без растворителя.

^e 4 часа.

^f 3 мл 1,4- диоксана.

Помимо бензиловых спиртов, в реакцию также удаётся вовлечь первичные алифатические спирты (Схема 38). Однако получить продукт удаётся лишь для субстратов с относительно высокой температурой кипения (продукт **I-3aj**).

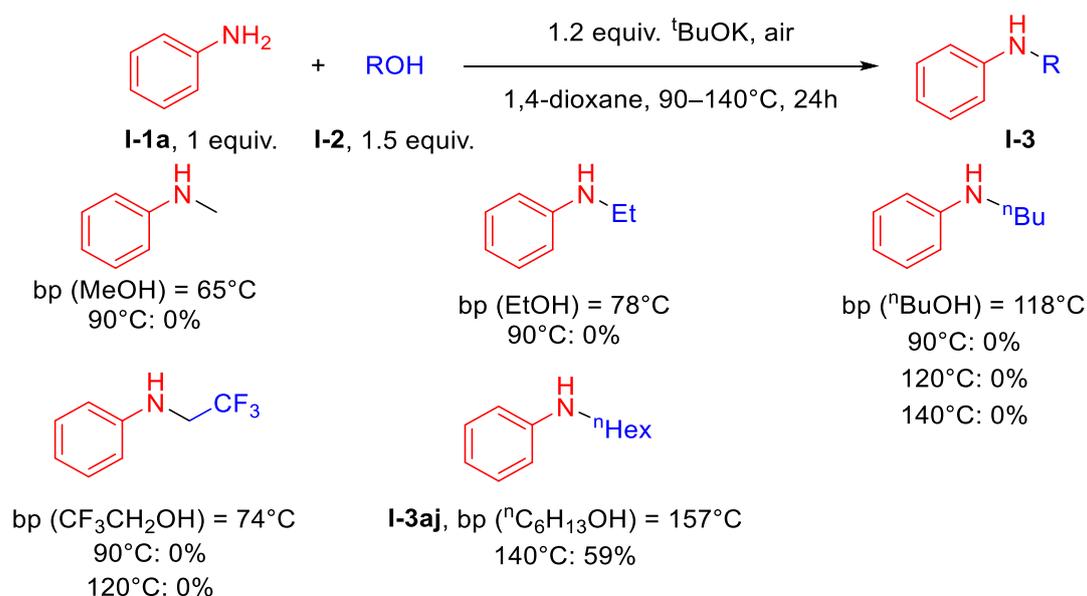


Схема 38. Взаимодействие анилина с алифатическими спиртами.

Установление зависимости между кислотностью субстрата и необходимой температурой синтеза

Во время исследования субстратной специфичности была обнаружена корреляция между температурой, необходимой для успешного осуществления синтеза и кислотностью *NH*-нуклеофила по шкале Бордуэлла.[133] Субстраты с низкой кислотностью (например, анилин) вступали в реакцию с высоким выходом при 90°C, однако снижение *pKa* (увеличение кислотности) амина приводило к повышению оптимальной температуры синтеза (Схема 39).

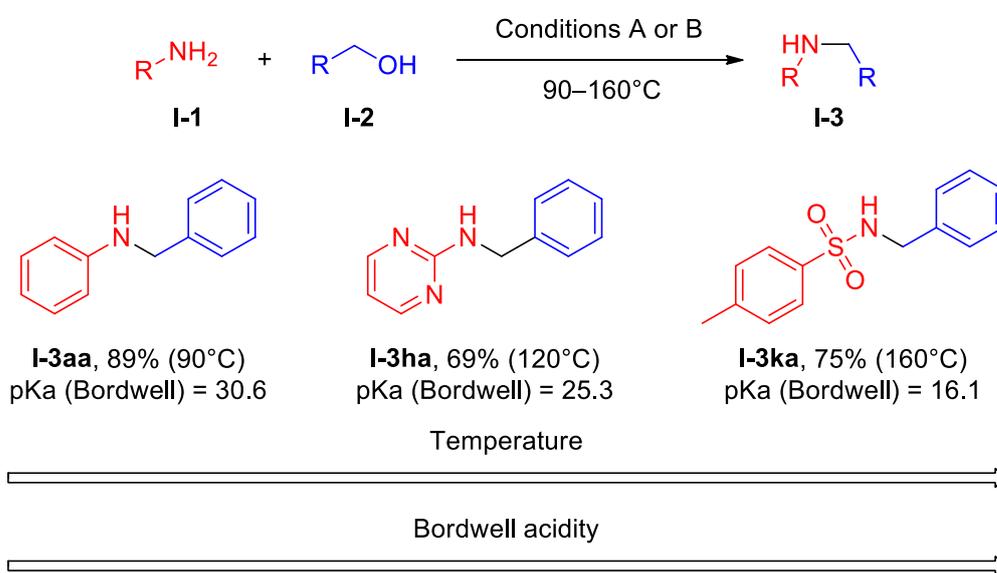


Схема 39. Корреляция между оптимальной температурой синтеза и кислотностью амина по шкале Бордуэлла.

Чтобы убедиться в существовании данной зависимости, мы сравнили выходы реакций различных *N*-нуклеофилов с бензиловым спиртом в полностью одинаковых условиях (соотношение реагентов, содержание O_2 , количество растворителя, время реакции) при разных температурах (Рисунок 13, Таблица 36). Различные замещенные анилины с кислотностью по Бордуэлли около 30 реагируют при сравнительно низких температурах 80 – 100°C. Уменьшение *pKa* исходного амина приводит к повышению температуры, необходимой для успешного протекания реакции. Так, оптимальная температура для пиримидина (*pKa* = 25,3) составляет 120°C, а для анилина (*pKa* = 30,6) – 90°C. Более кислый

N-нуклеофил, сульфонамид, реагирует только при 160°C, подтверждая тем самым обнаруженную тенденцию. Стоит отметить, что реакция протекает в диоксане, толуоле или без растворителя, тогда как кислотность соединений по Бордуэллу определена в ДМСО (обсуждаемая реакция в ДМСО не протекает ввиду высокой диэлектрической проницаемости). Однако, в отсутствие других общих шкал кислотности с экспериментально определёнными значениями для ароматических аминов (кроме шкалы в воде), была использована шкала в ДМСО. По этой причине возможны отклонения предсказанной с помощью данной модели оптимальной температуры синтеза от реальной. Тем не менее, полученные нами результаты позволяют надеяться, что расхождение не превысит 20°C.

Для подтверждения зависимости был выбран *NH*-нуклеофил, кислотность которого находится в интервале между тозиламидом и остальными субстратами. Соединений с известной кислотностью по Бордуэллу, лежащей в этом диапазоне, довольно мало. Одним из них является мезиламид. Его кислотность составляет $pK_a = 17,5$. Согласно диаграмме (Рисунок 13) оптимальная температура для проведения реакции с данным субстратом должна быть близка к 140 – 160°C.

Экспериментальная проверка показала, что мезиламид в самом деле начинает взаимодействовать со спиртом лишь при температуре 140°C. Однако наибольший выход достигнут при 180°C. Следует отметить резкое снижение выхода при дальнейшем повышении температуры до 200°C, в связи с чем возникает экстремум зависимости выхода от температуры. Это согласуется с результатами экспериментов на других субстратах.

Предложенные условия синтеза вторичных аминов (Схема 34, Схема 37) выделяются мягкостью на фоне описанных ранее в литературе для опосредованной основаниями реакции.[27] Авторы публикации предложили метод синтеза *N*-бензиланилина **I-3aa** при 220°C. Однако в наших исследованиях с ростом температуры выше оптимальной наблюдалось снижение выхода

(Таблица 30). Данное расхождение может быть обусловлено наличием второго температурного максимума. Поэтому мы расширили температурную шкалу до 200°C, где, в самом деле, выход ароматических и гетероароматических аминов возрастал до синтетически приемлемых значений (Рисунок 13). Для сульфонида первый максимум был обнаружен при 160°C. Второй максимум, вероятно находящийся при 240 – 260°C, обнаружить не удалось ввиду деградации реакционной смеси при нагревании до 200°C.

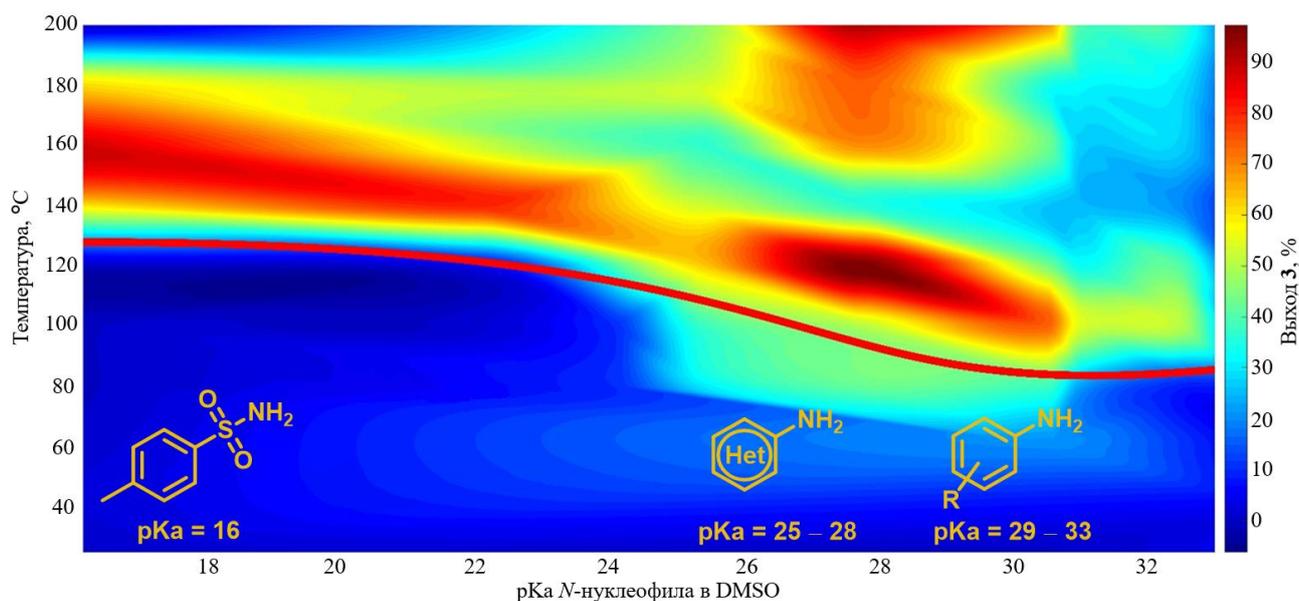
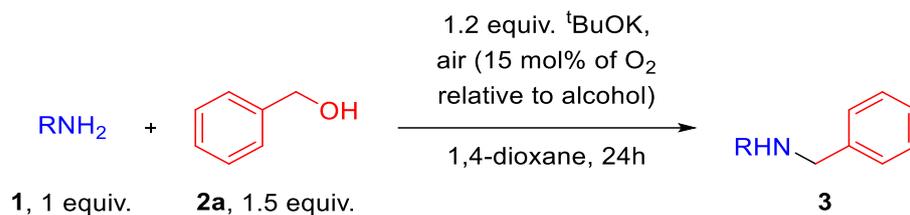
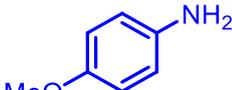
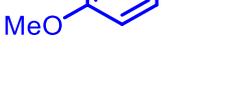
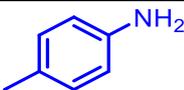
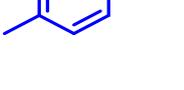
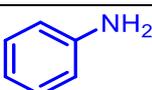
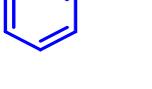
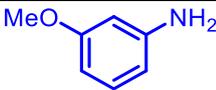
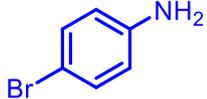
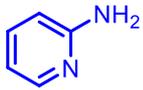
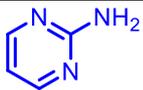
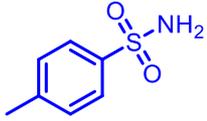


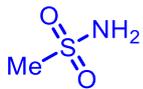
Рисунок 13. Трёхмерная диаграмма зависимости выхода реакции от температуры проведения синтеза и кислотности *NH*-нуклеофила по шкале Бордуэлла. Данные, использовавшиеся для построения диаграммы, приведены ниже (Таблица 36).

Таблица 36. Взаимосвязь между оптимальной температурой проведения синтеза и кислотностью аминов по шкале Бордуэлла



Эксперимент ^a	pKa [134]	Субстрат	t, °C	Выход I-3 ^b , %	Комментарии
1	32,5		80	9	
2			100	50	
3			120	40	
4			140	20	
5			160	31	
6			180	29	
7			200	47	
8	31,0			80	22
9			100	54	
10			120	33	
11			140	25	
12			160	27	
13			180	32	
14			200	35	
15	30,7		80	32	
16			100	71	
17			120	42	
18			140	26	
19 ^c			160	43	
20 ^c			180	37	
21 ^c			200	64	
22	30,5		80	44	деметоксилирование при высоких температурах, приводящее к выходу побочного
23			100	76	
24			120	46	

25			140	26	продукта – <i>N</i> -бензиланилина:	
26			160	44		2
27			180	31		11
28			200	39		38
29	29,1		80	53	дебромирование при высоких температурах, приводящее к образованию I-3аа :	
30			100	77		
31			120	87		
32			140	55		18
33			160	45		29
34			180	49	27	
35			200	51	20	
36	27,7		80	47		
37			100	43		
38			120	97		
39			140	36		
40			160	69		
41			180	74		
42			200	92		
43	25,3		80	29		
44			100	37		
45			120	62		
46			140	53		
47			160	37		
48			180	53		
49			200	46		
57 ^c	16,1		80	0		
58 ^c			100	0		
59 ^c			120	0		
60 ^c			140	60		
61 ^c			160	88		
62 ^c			180	61		

63 ^c	200	(деградация реакционной смеси)
64	17,5	
65	80	
66	100	
67	120	
68	140	
69	160	
70	180	
	200	29

^a Амин (1,87 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), свежеевозогнанный ¹BuOK (252 мг, 2,25 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в пробирку с магнитным якорем в атмосфере воздуха (для реакций при $t > 120^{\circ}\text{C}$ использованы сосуды Шленка). Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании. Спустя 24 часа пробирку охладили до комнатной температуры и открыли. Реакционную смесь разбавили ДХМ до 25 мл. Из полученного раствора отобрали аликвоту, сконцентрировали на роторном испарителе и подготовили к анализу методом ¹H ЯМР.

^b Выходы определены методом ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта.

^c Выходы определены методом ГХ.

Уточнение механизма реакции

Наличие двух экстремумов зависимости выхода от температуры для ароматических и гетероароматических аминов может свидетельствовать о смене механизма при повышении температуры. В таком случае по первому механизму реакция протекает при сравнительно низких температурах (80 – 120 $^{\circ}\text{C}$), а второй становится преобладающим при нагревании до 200 $^{\circ}\text{C}$.

Классический механизм опосредованной основанием реакции заимствования водорода основан на предположении о том, что исходный спирт в присутствии кислорода превращается в альдегид. Далее альдегид взаимодействует с амином, образуя основание Шиффа. Вторая молекула спирта взаимодействует с основанием Шиффа по механизму восстановления по Мейервейну-Пондорфу-Верлею – окисления по Оппенауэру (MPV-O). Данный механизм предлагается в качестве наиболее вероятного в большинстве исследований по катализируемой основанием реакции заимствования водорода (Схема 40). [23,28,29]

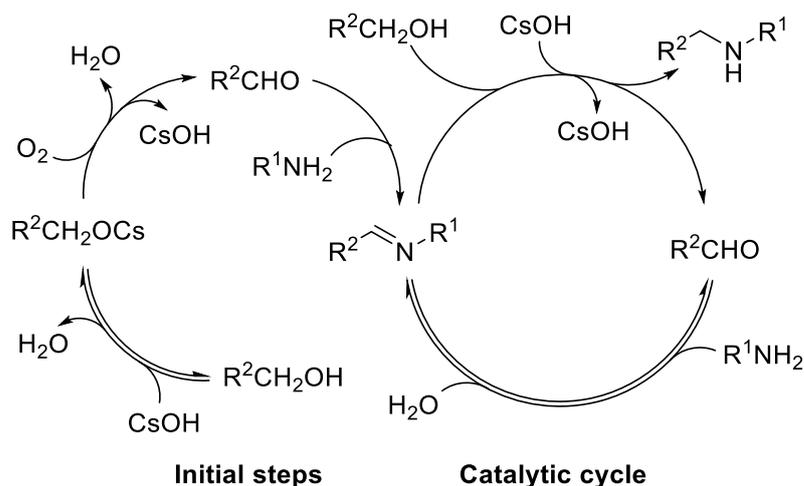


Схема 40. Описанный в литературе механизм алкилирования аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода. [135]

В поисках объяснения обнаруженным зависимостям выхода желаемого продукта от объёма воздуха в реакционном сосуде, температуры и кислотности, а также наблюдаемого образования бензоата в качестве побочного продукта, были предприняты дополнительные эксперименты.

Исследовано окисление спирта при разных температурах как в присутствии, так и в отсутствие амина (Схема 41А). Согласно полученным результатам, в присутствии 10 мольн.% анилина конверсия спирта составляет примерно 30% при всех температурах, что соответствует количеству атомов кислорода воздуха в системе (15 мольн.% O₂). Продуктами являются соль бензойной кислоты, основание Шиффа и *N*-бензиланилин (Таблица 37). В отсутствие амина конверсия падает, а повышение температуры приводит к увеличению доли восстановленного спирта. Таким образом, присутствие амина имеет решающее значение для MPV-О процесса.

Далее было проведено сравнение результатов реакции при разных температурах, при этом свободный объём сосуда был заполнен воздухом, аргоном или молекулярным кислородом (Схема 41В). Выход реакции в сосуде с воздушной атмосферой (15 мольн.% O₂) при повышении температуры с 90°C до 140°C снижается с 58% до 26%. Дальнейшее повышение температуры до 200°C приводит к выходу 64%. Реакция в атмосфере аргона при той же температуре

протекает с выходом 29% против 64% в воздухе. Таким образом, в реакции на воздухе при 200°C половина продукта образуется по анаэробному механизму, а другая половина – по аэробному.

На следующем этапе мы сравнили результаты восстановления основания Шиффа спиртом при разных температурах (Схема 41С). Основание Шиффа, полученное из анилина и *n*-толилальдегида, восстанавливали бензиловым спиртом. Распределение образующихся при этом продуктов свидетельствует об обратимости отдельных стадий. Восстановление имина в сосудах с атмосферой аргона или воздуха при разных температурах, позволило прийти к следующим выводам.

Во-первых, восстановление основания Шиффа протекает независимо от атмосферы в реакторе. При всех изученных температурах, как на воздухе, так и в аргоне была достигнута 90 – 100% конверсия исходного бензинового спирта во вторичные амины.

Во-вторых, удалось обнаружить ряд равновесных процессов, приводящих к обмену бензинового фрагмента. Несмотря на то, что в начале эксперимента в основание Шиффа, входил лишь *n*-метилбензилиденный фрагмент, продукт реакции представлял смесь *N*-бензиланилина и *N*-(4-метилбензил)анилина в равном соотношении.

В-третьих, в ходе реакции образовались оба возможных бензоата калия, что указывает на протекание реакции Канниццаро. Из 100 мольн.% VnOH и 100 мольн.% основания Шиффа получили 60 – 80 мольн.% смеси солей (бензойной

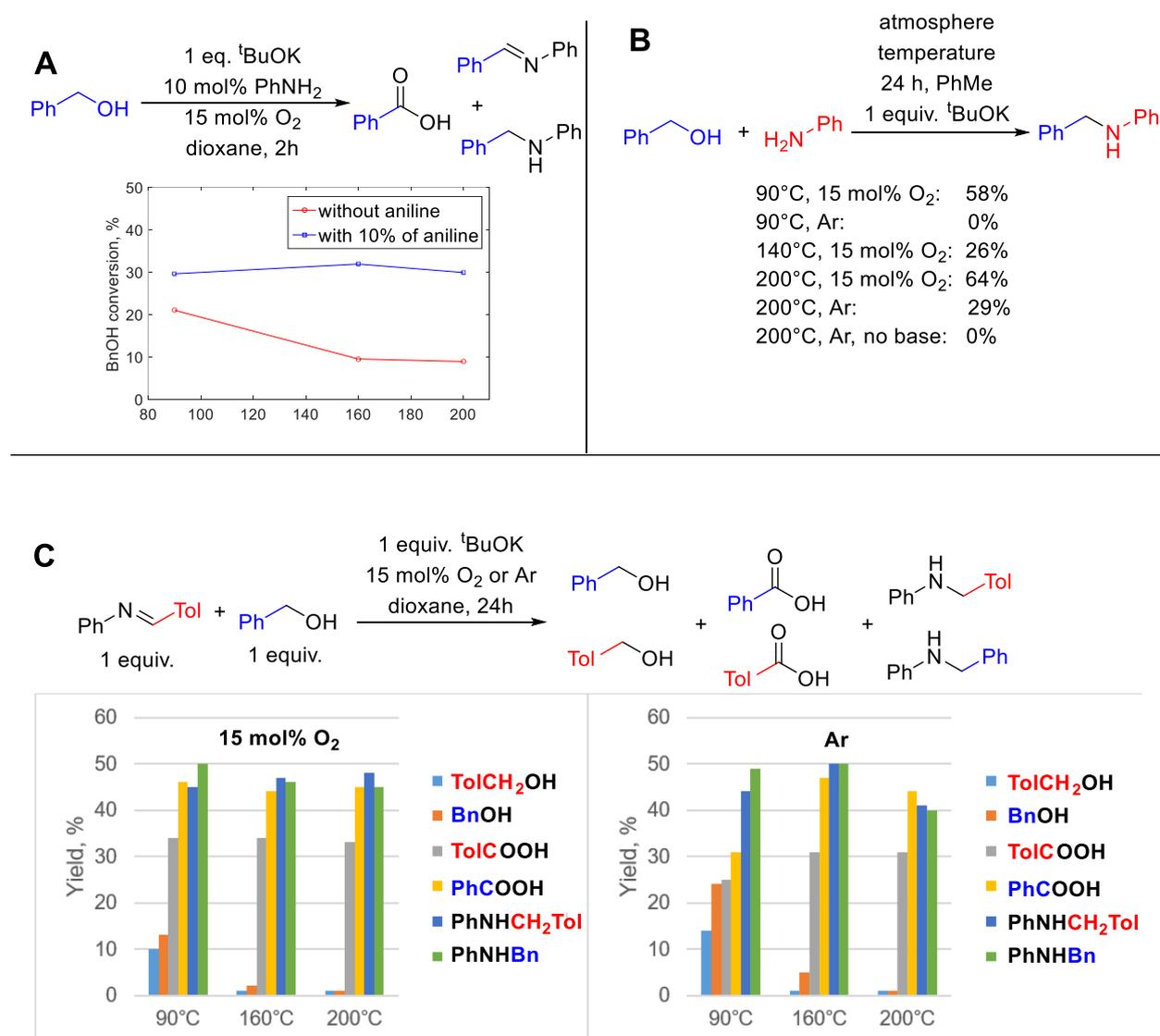
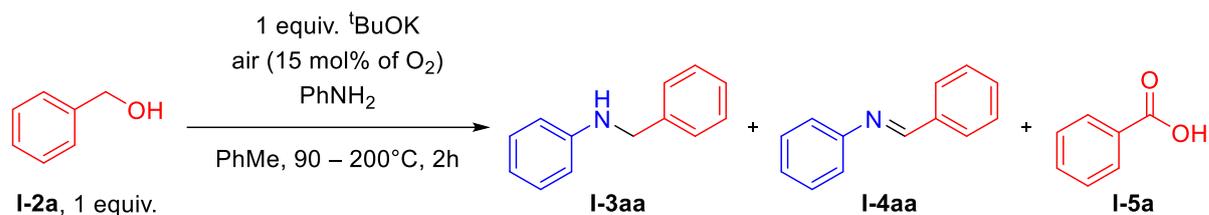


Схема 41. Исследование механизма: А) влияние амина на скорость окисления BnOH (Таблица 37), В) влияние атмосферы на выход продукта (Таблица 38), С) свидетельства протекания реакции Канниццаро (Таблица 39).

и *n*-метилбензойной кислоты). Таким образом, ответственная за превращение исходного спирта в кислоту, реакция Канниццаро может существенно снижать атом-экономичность основно-катализируемого заимствования водорода. Примечательно, на воздухе общий выход бензоатов, а также их соотношение практически не изменяется с ростом температуры, в то время как в отсутствие кислорода при 90°C образуется лишь 60 мольн.% бензоатов в соотношении 1:1, а при 160°C и 200°C – около 75 – 80 мольн.% кислот в соотношении 1,5:1.

Таблица 37. Окисление спирта в присутствии анилина



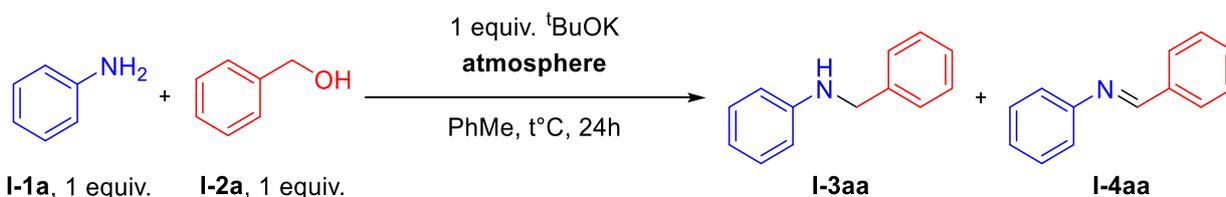
Эксперимент ^a	t, °C	Количество анилина, экв.	Количество спирта I-2a ^b и бензойной кислоты I-4a ^c после реакции, мольн. %	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %
1 ^c	90	-	83 и 15	-	-
2		0,1	71 и 18	4	4
3	160	-	91 и 9	-	-
4		0,1	68 и 22	0	9
5	200	-	91 и 8	-	-
6		0,1	70 и 20	4	5

^a Анилин (127 μ л, 1,41 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,91 ммоль), свежезогаженный ^tBuOK (276 мг, 2,46 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в сосуд Шленка. Сосуд закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в масляной бане на 48 часов при перемешивании и 90 °C. Обработка реакции включала разбавление реакционной смеси ДХМ и последующую нейтрализацию ^tBuOK добавлением концентрированной CF₃COOH при интенсивном перемешивании.

^b Выходы определены методом ¹H ЯМР. Эксперименты при 90°C выполнены в двух повторностях.

^c Выходы оценены по разнице между начальным количеством спирта и обнаруженным после реакции методом ГХ.

Таблица 38. Влияние атмосферы на реакцию заимствования водорода



Эксперимент ^a	Атмосфера	t, °C	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %	Комментарии
1	Ar	90	0	0	Отсутствует конверсия исходных соединений
2 ^c	Ar	200	29	3	Основание Шиффа, вероятно, образовалось в ходе обработки реакции
3	воздух (15 мольн. % O ₂)	90	58±3	4±2	

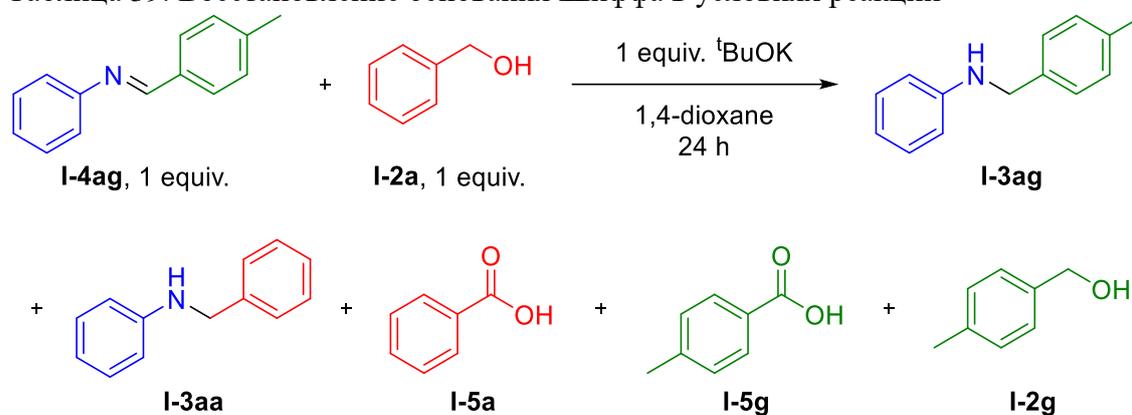
4 ^c	относительно спирта) воздух (15 мольн.% O ₂ относительно спирта)	200	64	8
5	относительно спирта) молекулярный O ₂	90	0	94

^a Анилин (255 μ л, 2,81 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха. Пробирку закрыли, подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили на 24 ч в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании и 90 °С.

^b Выходы определены методом ГХ.

^c Анилин (1,87 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), свежеевозогнанный ^tBuOK (252 мг, 2,25 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в сосуд Шленка. Сосуд закрыли, подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в предварительно нагретой масляной бане. Спустя 24 часа сосуд охладили до комнатной температуры.

Таблица 39. Восстановление основания Шиффа в условиях реакции



Эксперимент ^a	t, °С	Атмосфера	Содержание компонента после реакции, мольн.%					
			спирт I-2a ^b	спирт I-2g ^b	кислота I-5a ^b	кислота I-5g ^b	амин I-3aa ^b	амин I-3ag ^b
1 ^c	90	Ar	24	14	31	25	49	44
2		воздух	13	10	46	34	50	45
3	160	Ar	5	0	47	31	50	50
4		воздух	2	0	44	34	46	47
5	200	Ar	0	0	44	31	40	41
6		воздух	0	0	45	33	45	48

^a Основание Шиффа **3bx** (549 мг, 2,81 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,91 ммоль), свежеевозогнанный ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в сосуд Шленка. Сосуд закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили при перемешивании на 24 ч. Обработка реакции включала разбавление реакционной смеси ДХМ и последующую нейтрализацию ^tBuOK добавлением концентрированной CF₃COOH при интенсивном перемешивании.

^b Выходы определены методом ¹H ЯМР. Эксперименты при 90°С выполнены в двух повторностях.

На основании полученных результатов мы предположили, что низкотемпературный механизм, протекает по классическому пути через MPV-O процесс, а анаэробный режим представляет собой нуклеофильное замещение гидроксильной группы на амин (Схема 42). В присутствии кислорода и амина спирт окисляется до альдегида, который находится в реакционной смеси в стационарной концентрации. Он может вступить в побочный процесс – реакцию Канниццаро, в результате которой образуется исходный спирт и калиевая соль соответствующей кислоты. При этом спирт частично превращается в кислоту, ограничивая выход желаемого продукта – вторичного амина – и снижая синтетическую привлекательность подобных методов. Продуктивным направлением реакции является образование основания Шиффа – обратимый процесс, ответственный за обмен бензильных фрагментов продукта (Схема 41С). Последующее восстановление основания Шиффа спиртом в ходе MPV-O процесса приводит к целевому продукту. При высокой температуре реакция Канниццаро расходует почти весь образовавшийся альдегид, блокируя тем самым образование основания Шиффа. В таком случае реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения. Хотя OH является плохой уходящей группой, при 200°C этот процесс становится возможным.[136] Важную роль в анаэробном пути реакции играет основание: в отсутствие $t\text{BuOK}$ продукт не образуется. По-видимому, для протекания реакции необходимо частично депротонировать амин для повышения его нуклеофильности. Предложенный

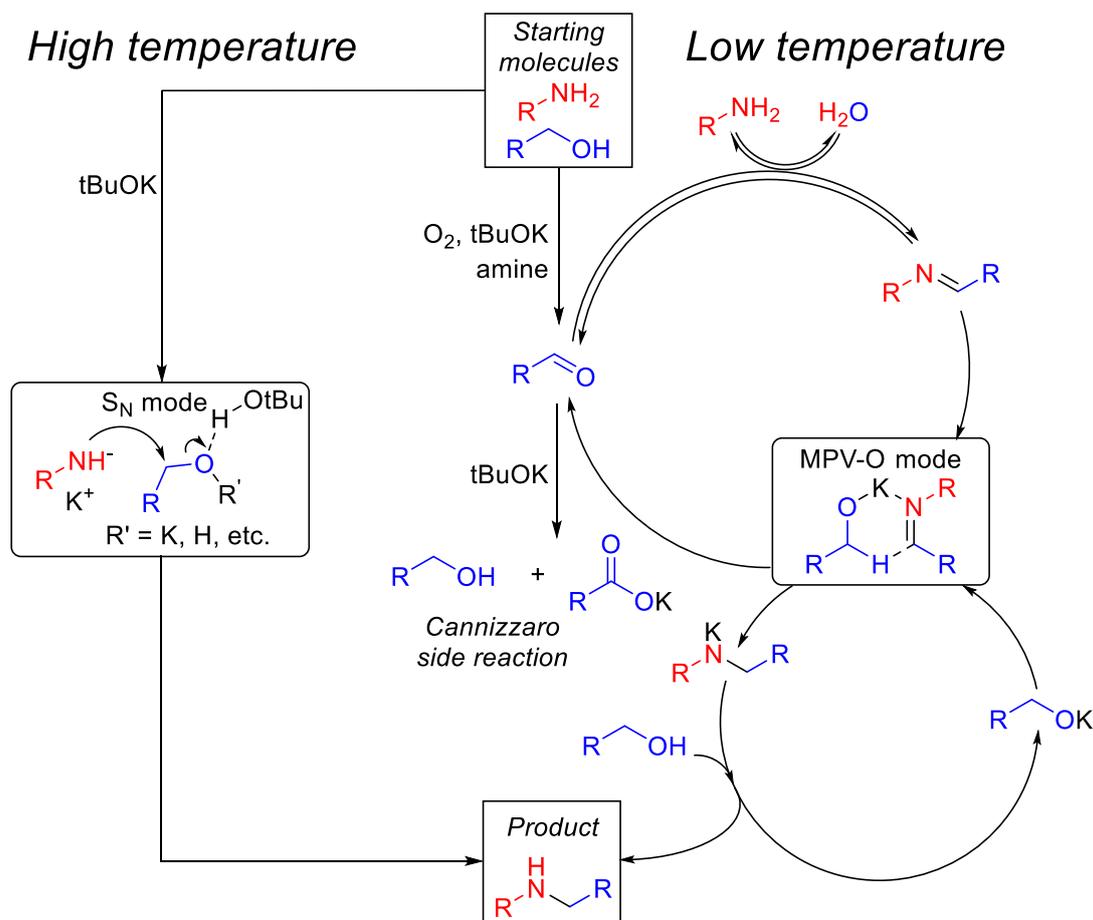


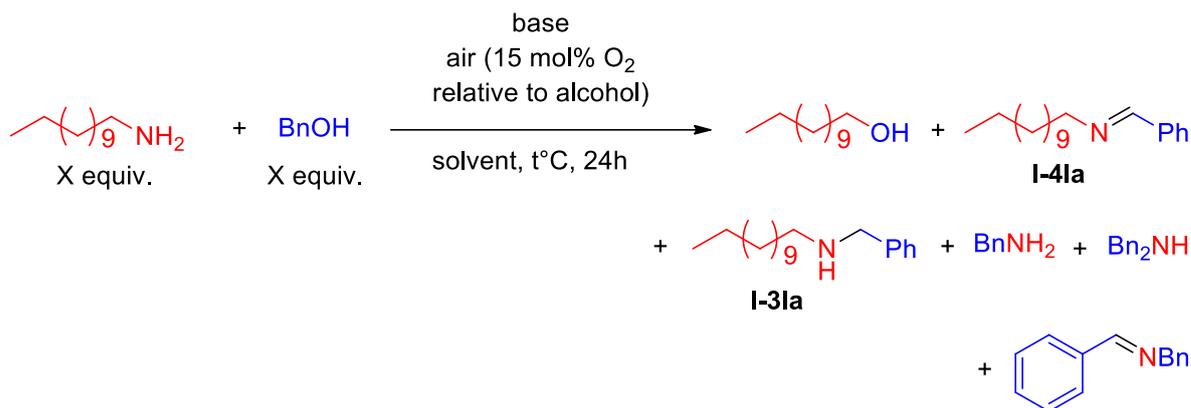
Схема 42. Предполагаемый механизм реакции.

механизм хорошо согласуется с наблюдаемой корреляцией реакционной активности субстратов с кислотностью по Бордуэллу. Менее кислые и более нуклеофильные анилины могут реагировать как в аэробном, так и в анаэробном режимах. Менее нуклеофильные амиды требуют более жестких условий для образования связи $C=N$, и являются неустойчивыми при температурах, позволяющих проводить реакцию по S_N -пути.

Ограничения реакции

Предложенные условия проведения катализируемой основанием реакции заимствования водорода имеют ряд ограничений. Во-первых, метод практически не применим для алкилирования алифатических аминов. Нам не удалось найти условия, в которых желаемый продукт образовывался бы с приемлемым выходом (Таблица 40). В большинстве случаев наблюдалось формирование имида, а также различных бензиламинов.

Таблица 40. Реакция с додециламином



Эксперимент ^a	Основание, t °C	Додеканол, %	Имин I-4la , %	Амин I-3la , %	Бензиламины
1 ^c	1 экв. ^t BuOK, 90	6	21	0	не обнаружены
2 ^c	1 экв. КН, 90	не обнаружен	21	0	не обнаружены
3 ^d	1 экв. КГМДС, 90	не обнаружен	34	0	не обнаружены
4	1 экв. ^t BuOK, 160	следы	50	0	0
5	0,2 экв. ^t BuOK, 200 без растворителя	39	57	8	15
6	0,2 экв. ^t BuOK, 200 1,4-диоксан	2	25	1	1
7	1,2 экв. ^t BuOK, 200 без растворителя	50	7	5	0
8	1,2 экв. ^t BuOK, 200 1,4- диоксан	31	13	4	следы
9	0,5 экв. КН, 200	следы	36	0	0
10	3 экв. КН, 200	деградация реакционной смеси			

^a Додециламин (347 мг, 1,87 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), основание и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в сосуд Шленка на воздухе. Сосуд закрыли и оставили при перемешивании в предварительно нагретой масляной бане на 24 ч. При использовании КН в качестве основания, методика эксперимента схожа с описанной в сноске С.

^b Состав реакционных смесей анализировали методом ГХ и/или ¹Н ЯМР. Эксперименты выполнены в одной повторности.

^c Додециламин (782 мг, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), основание и 1,41 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в сосуд Шленка в токе аргона. Сосуд закрыли, дегазировали и заполнили сухим воздухом. Затем сосуд оставили при перемешивании в предварительно нагретой масляной бане на 24 ч. При использовании КН в качестве основания, он был предварительно промыт сухим гексаном от минерального масла.

^d КГМДС синтезирован в сосуде Шленка из КН (который был предварительно промыт сухим гексаном от минерального масла). Додециламин (782 мг, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль) и 1,41 мл сухого ТГФ были внесены в сосуд в токе аргона. Затем сосуд дегазировали, заполнили сухим воздухом и оставили в предварительно нагретой масляной бане на 24 часа при перемешивании.

Это ограничение согласуется с литературными данными. Как правило, применимость основно-катализируемых методов заимствования водорода иллюстрируют ароматическими и гетероароматическими аминами, известно лишь несколько примеров подобных реакций с алифатическими аминами, причем все они требуют жёстких условий, например, нагревания до 200°C.[136]

Возможное объяснение заключается в низкой кислотности таких субстратов (значения рKa алифатических аминов по шкале Бордуэлла лежат значительно выше рKa аминов ароматических и *трет*-бутилового спирта). По этой причине равновесие амин – депротонированный амин полностью смещено влево и протекание реакции по пути нуклеофильного замещения затруднено. С другой стороны, образующийся в ходе реакции имин вместо желаемого MPV-O процесса претерпевает миграцию двойной связи, продукты диссоциации которой удалось обнаружить (додеканол, бензиламины).

Другим классом субстратов, остающихся неактивными в предложенных условиях, являются вторичные амины (Таблица 41). Эти субстраты не вступают

Таблица 41. Реакция с *N*-метиланилином

Эксперимент ^a	t, °C	Результат ^b
1	90	Не происходит конверсии исходных соединений
2	160	
3	200	
4 ^c	90	
5 ^c	160	
6 ^c	200	

^a *N*-метиланилин (457 μл, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μл, 2,81 ммоль), основание и 1,41 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в сосуд Шленка в токе аргона. Сосуд закрыли, дегазировали, заполнили сухим воздухом, после чего оставили в предварительно нагретой масляной бане на 24 ч при перемешивании. Эксперименты выполнены в одной повторности.

^b Реакционные смеси анализировали методами ГХ и ¹H ЯМР.

^c *N*-метиланилин (457 μл, 4,22 ммоль), бензиловый спирт (291 μл, 2,81 ммоль) и основание были помещены в сосуд Шленка в токе аргона. Сосуд закрыли, дегазировали, заполнили сухим воздухом, после чего оставили в предварительно нагретой масляной бане на 24 ч при перемешивании.

в реакцию по пути MPV-O процесса, так как не могут образовать основание Шиффа. Основность *N*-метиланилина намного выше, чем у анилина, поэтому он не может быть в значительной степени депротонирован ^tBuOK, в то же время протекание реакции по S_N-пути нейтрально заряженного амина также затруднено.

Высокая реакционная способность нитрогруппы в отношении восстановителей представляет серьезную проблему в данных условиях (Схема 43). Так, реакция *o*-нитроанилина с бензиловым спиртом протекает с образованием бензимидазола. Наличие нитрогруппы в структуре бензилового спирта приводит к олигомеризации без каких-либо признаков образования желаемого продукта.

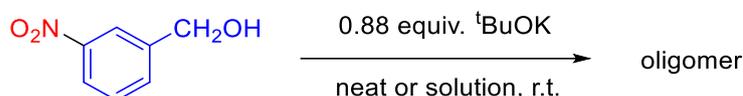
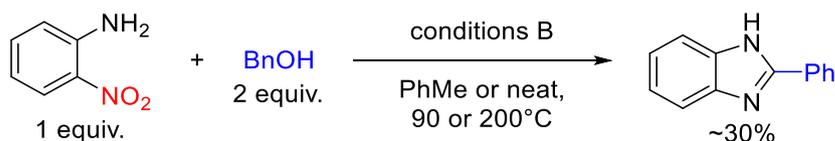
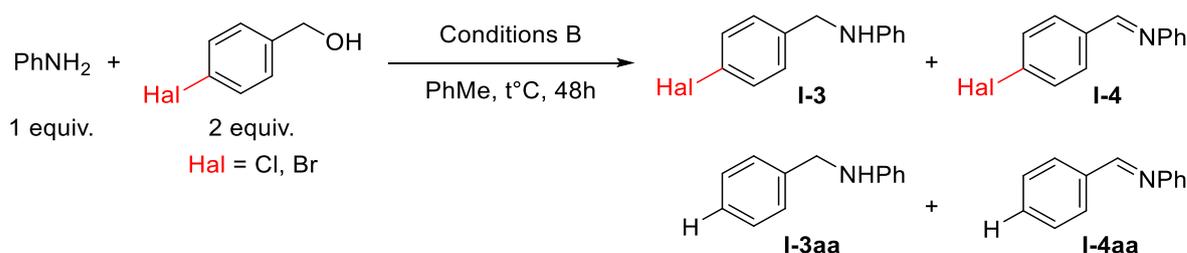


Схема 43. Реакция с субстратами, содержащими нитрогруппу. Состав реакционных смесей анализировали методами ГХ и ¹H ЯМР.

В присутствии *орто*-заместителей, бензиловый спирт претерпевает дегидроксиметилирование (Таблица 42, Схема 44).

В условиях реакции обнаружена неустойчивость некоторых функциональных групп. Так, возможно дегалогенирование атомов Br или Cl при ароматическом кольце бензилового спирта (Таблица 43). Хотя продукты **I-3da**, **I-3ae**, **I-3ad** были выделены с хорошими выходами, дегалогенирование может препятствовать синтезу более сложных соединений. Спирты, содержащие при ароматическом кольце F в *орто*- или *пара*- положениях, претерпевают замещение фтора на спирт, в результате чего образуются соответствующие побочные продукты (Схема 48). Предполагается, данный процесс становится возможным при образовании карбонильной группы, которая, будучи сильным акцептором электронной плотности, активирует ароматическую систему к нуклеофильной атаке.

Таблица 43. Реакция с *n*-Cl- или *n*-Br- замещёнными бензиловыми спиртами



Эксперимент ^a	Hal	t, °C	Выход I-3aa ^b , %	Выход I-4aa ^b , %	Выход I-3 ^b , %	Выход I-4 ^b , %
1	Cl	90	следы	0	67	17
2		120	~2	~5	76	следы
3	Br	90	8	следы	57	7
4 ^c		120	следы	следы	84	0

^a Анилин (1 экв., 1,41 ммоль), спирт (2 экв., 2,81 ммоль), ^tBuOK (1,75 экв., 2,46 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку на воздухе. Пробирку закрыли, подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили на 48 ч в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании.

^b Состав реакционных смесей анализировали методом ГХ и ¹H ЯМР. Эксперименты выполнены в одной повторности.

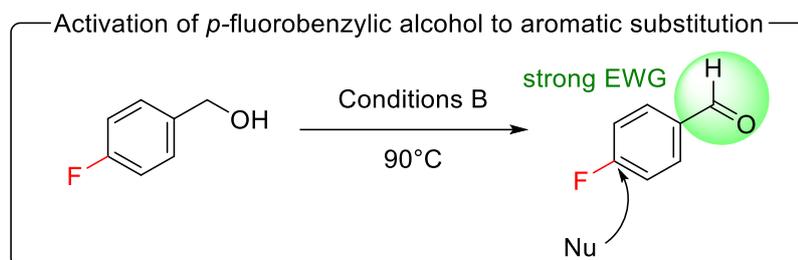
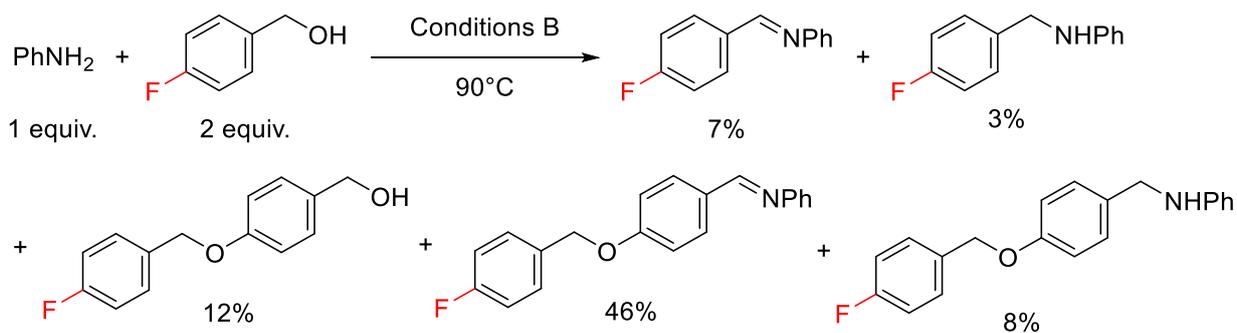


Схема 48. Реакция с *p*-F-замещённым бензиловым спиртом. Состав реакционной смеси анализировали методами ГХ и ^1H ЯМР.

Эфиры, алкины, нитрилы и коричный фрагменты неустойчивы в условиях реакции (Схема 49). Бензамид подвержен алкоголизу (Таблица 44). Таким образом, данные субстраты являются ограничением всех методов заимствования водорода, где основание используется количествах, близким к стехиометрическим.

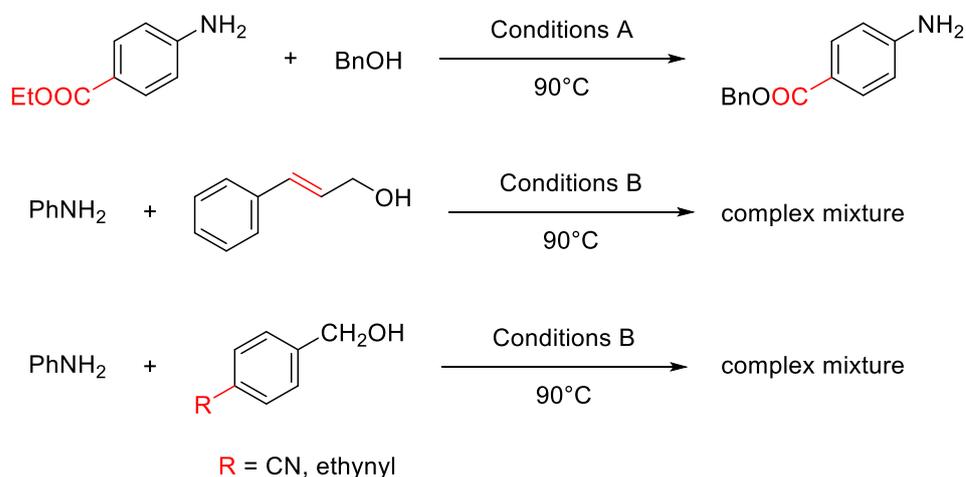
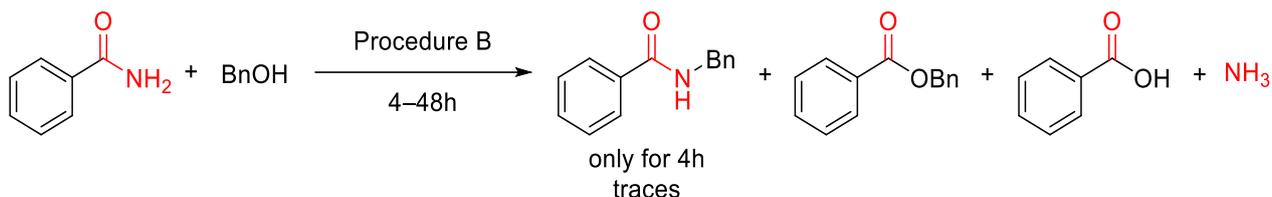


Схема 49. Побочные процессы с электрофильными функциональными группами. Состав реакционных смесей анализировали методами ГХ и ^1H ЯМР.

Таблица 44. Реакция с бензамидом



Эксперимент ^a	Растворитель	t, °C	Основание, экв.	Комментарии ^b
1	толуол	90	^t BuOK, 1,75	Удалось частично выделить исходные соединения из реакционной смеси.
2 ^c	1,4-диоксан	80	^t BuOK, 1,2	
3 ^c	1,4-диоксан	100	^t BuOK, 1,2	
4 ^c	1,4-диоксан	120	^t BuOK, 1,2	
5 ^c	1,4-диоксан	140	^t BuOK, 1,2	
6 ^c	1,4-диоксан	160	^t BuOK, 1,2	
7 ^d	без растворителя	130	^t BuOK, 1	Образовалось приблизительно 20% <i>N</i> -бензилбензамида, значительного расхода бензамида на побочные процессы не обнаружено.
8 ^d	без растворителя	130	KOH, 1	87% Конверсия в <i>N</i> -бензилбензамид (6%), бензойную кислоту (81%), замечен сильный запах аммиака.
9 ^d	без растворителя	130	NaOH, 1	47% Конверсия в <i>N</i> -бензилбензамид (5%), бензойную кислоту (75%), сильный запах аммиака.
10 ^d	1,4-диоксан	130	K ₂ CO ₃ , 1	80% Конверсия в <i>N</i> -бензилбензамид (5%), бензойную кислоту (75%), сильный запах аммиака.
11 ^d	1,4-диоксан	160	K ₂ CO ₃ , 1	2% конверсия в <i>N</i> -бензилбензамид; запах аммиака отсутствует.
				Конверсии не происходит.

^a *n*-Бензамид (170 мг, 1,41 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (276 мг, 2,46 ммоль) и 0,84 мл толуола были помещены в пробирку или сосуд Шленка на воздухе. Сосуд закрыли, подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили на 48 ч в предварительно нагретой до 90 °C масляной бане при перемешивании.

^b Выходы оценены по ГХ и/или ¹H ЯМР. Эксперименты выполнены в одной повторности.

^c *n*-Бензамид (227 мг, 1,87 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (252 мг, 2,25 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в пробирку (для реакций при t > 120°C использовали сосуд Шленка) на воздухе. Сосуд закрыли, подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили на 24 ч в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании.

^d *n*-Бензамид (341 мг, 2,81 ммоль), бензиловый спирт (291 μ л, 2,81 ммоль), ^tBuOK (315 мг, 2,81 ммоль) и 3 мл сухого 1,4-диоксана были помещены в пробирку (для реакций при t > 120°C использовали сосуд Шленка) на воздухе. Сосуд закрыли, подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили на 24 ч в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании.

Наконец, отдельные субстраты, такие как 2-фуранилметанол, по неизвестным причинам не вступают в реакцию при низкой температуре (Схема 50). Наше предположение заключается в повышенной кислотности данного субстрата относительно бензилового спирта и *трет*-бутилового. Поэтому при смешении реагентов основание ${}^t\text{BuOK}$ практически полностью нейтрализуется, образуя алкоксид гетероциклического спирта. В отсутствие сильного основания окисление спирта не происходит. Однако кислотность данного субстрата по Бордуэллу неизвестна.

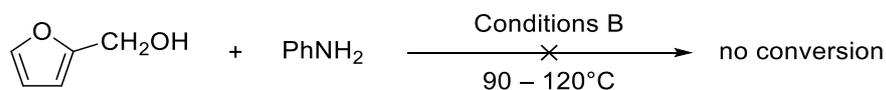


Схема 50. Реакция с фуран-2-илметанолом. Состав реакционных смесей анализировали методами ГХ и ${}^1\text{H}$ ЯМР.

На основании полученных результатов, а также литературных данных становится возможным очертить границы применимости основно-катализируемого варианта реакции заимствования водорода, а также сформулировать задачи, которые могут быть решены лишь при использовании катализаторов (в первую очередь, соединений переходных металлов; Схема 51).

Так, в отсутствие переходных металлов не представляется возможным провести реакцию при низкой температуре. Некаталитический вариант подходит для алкилирования субстратов, не содержащих чувствительных к действию основания групп. При нагревании до $80 - 120^\circ\text{C}$ удаётся с высоким выходом получить продукт взаимодействия спирта с ароматическими аминами (рКа по Бордуэллу около 30), гетероароматические амины без катализатора вступают в реакцию при $120 - 140^\circ\text{C}$ (рКа по Бордуэллу 24 – 28), а сульфонамиды – при $140 - 180^\circ\text{C}$ (рКа по Бордуэллу 16 – 20) (рис. 4). Осуществление реакции при более низкой температуре, в идеале, при комнатной, возможно только с использованием эффективных катализаторов.

Другое ограничение некаталитической реакции относится к кругу активных субстратов. Такие субстраты как алифатические и вторичные амины,

некоторые типы спиртов (в том числе метанол) либо не реагируют, либо реагируют в жёстких условиях, либо реакция останавливается на образовании основания Шиффа, Применение катализатора должно способствовать достижению препаративных выходов в практически удобных условиях.

Ограничения, связанные с нестабильностью функциональных групп в условиях реакции, также могут быть преодолены при использовании переходных металлов.

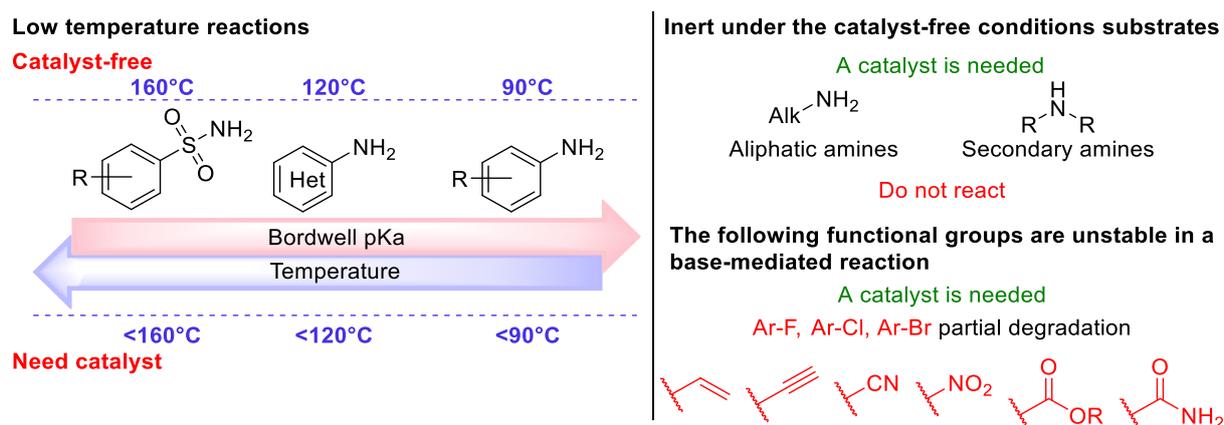


Схема 51. Ограничения реакции в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов.

Заключение

В заключение подраздела, посвящённого реакции заимствования водорода, обобщим полученные результаты. Была детально изучена реакция алкилирования спиртами аминов и амидов в условиях заимствования водорода без использования соединений переходных металлов.

Важным результатом стало обнаружение зависимостей реакционной способности субстратов от ряда параметров. Так, обнаружена и исследована зависимость выхода продукта от кислотности *N*-нуклеофила по Бордуэллу. Оптимальный температурный диапазон для реакции с ароматическими аминами составляет 80 – 120°C, с гетероароматическими – 120 – 140°C, с сульфонидами – 140 – 180°C. Замечена корреляция выхода вторичного амина с диэлектрической проницаемостью растворителя. Растворители с ϵ в диапазоне 2 – 10 приводят к образованию желаемого продукта с препаративным выходом,

растворители с большей диэлектрической показывают низкую эффективность в целевом процессе. Обе зависимости были проверены дополнительными экспериментами: удалось предсказать пригодность растворителей разных типов (1,2-ДХБ, ДМФА, метанола) для проведения реакции, а также оптимальные условия для синтеза *N*-бензилмезиламида.

Дополнительные эксперименты позволили уточнить механизм протекания опосредованной основаниями реакции. В частности, обнаружено, что реакция может протекать по двум различным путям. При низкой температуре основным направлением является процесс заимствования водорода, включающий восстановление промежуточно образующегося имида по механизму Меервейна-Понндорфа-Верлея (Оппенауэра). При высокой температуре преобладает нуклеофильное замещение гидроксильной группы на амин. Кроме того, обнаружено значительное влияние побочного процесса – реакции Канниццаро – на применимость и атом-экономичность подобных методов.

Наконец, предложенные условия проведения синтеза не только позволяют получать продукты с препаративными выходами являются одними из наиболее мягких. Установлено, что для получения желаемого амина с высоким выходом необходимо

- 1) Исключить из реакционной смеси источники воды. Хотя в процессе реакции она образуется в эквивалентном количестве, её избыток остановит реакцию на низкой конверсии исходных соединений. В частности, по этой причине в качестве оснований не следует использовать гигроскопичные гидроксиды щелочных металлов, а подходящие основания, такие как *t*BuOK, предварительно очищать.
- 2) В реакторе должен находиться строго определённый объём воздуха (в оптимальных условиях используется 15 мольн.% относительно спирта). Как меньшее количество, так и большее (в частности, открытая на воздух система) приведут к снижению выхода.

- 3) Следует учесть, что на воздухе реакционная смесь стремительно деградирует из-за протекания различных окислительных процессов. По этой причине время постановки эксперимента должно быть ограничено.
- 4) Поскольку часть спирта в условиях процесса претерпевает более глубокое окисление, в частности, по механизму реакции Канницаро, для достижения высокого выхода следует использовать избыток спирта по отношению к амину.
- 5) Основание необходимо использовать в количестве, близком к эквивалентному по отношению к спирту. В противном случае скорость реакции значительно снизится.
- 6) Среда реакционной смеси (растворитель) должна обладать низкой диэлектрической проницаемостью.
- 7) При выборе температуры проведения синтеза необходимо учитывать кислотность исходных субстратов. Причём оптимальная температура может быть предсказана на основании обнаруженной в данной работе корреляции с кислотностью субстратов по шкале Бордуэлла.
- 8) Ввиду гетерогенности реакционной смеси, для повышения воспроизводимости, перед началом реакции следует увеличить дисперсность твёрдых компонентов, например, *t*BuOK, путём ультразвуковой обработки.

Восстановительное амидирование

Одним из важных ограничений предложенного выше метода является невозможность ввести в реакцию амиды карбоновых кислот, которые, в отличие от аминов и сульфонамидов, претерпевают алкоголиз в условиях реакции. Ввиду высокого интереса к методам формирования амидной связи со стороны медицинской химии, мы решили изучить методы получения амидов.

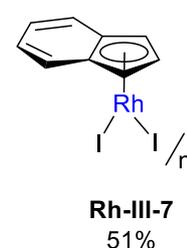
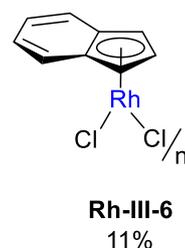
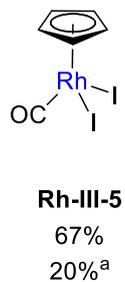
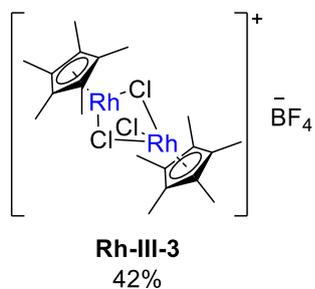
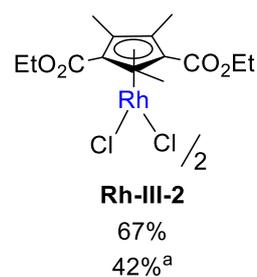
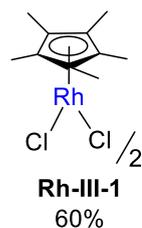
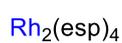
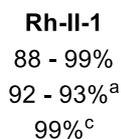
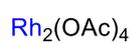
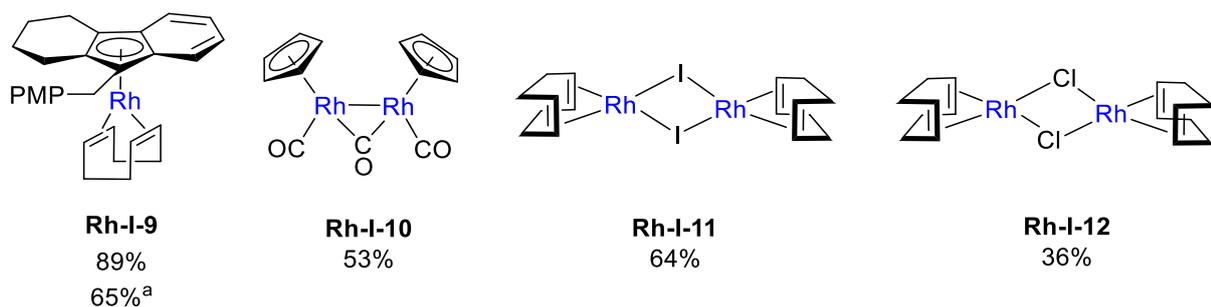
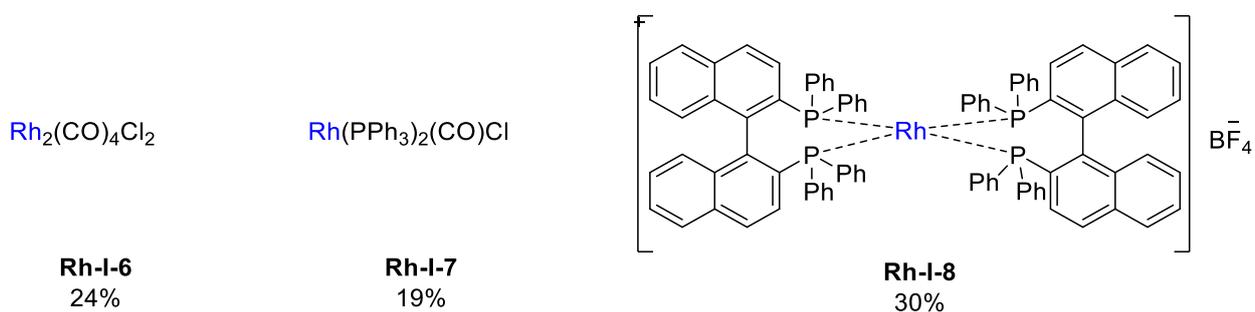
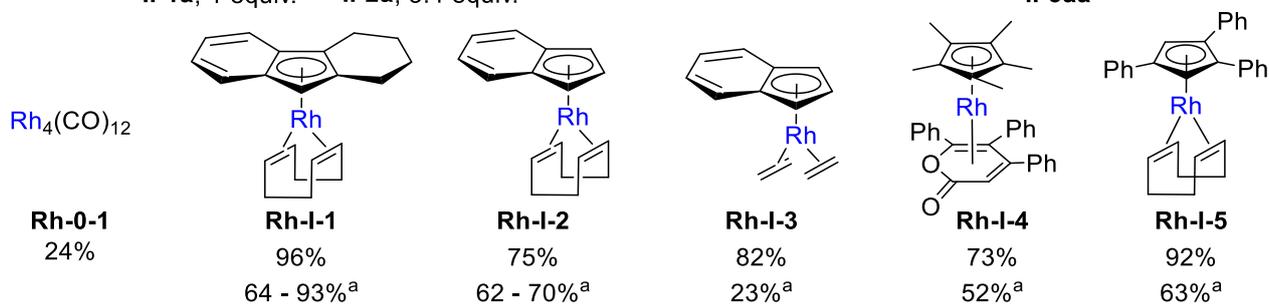
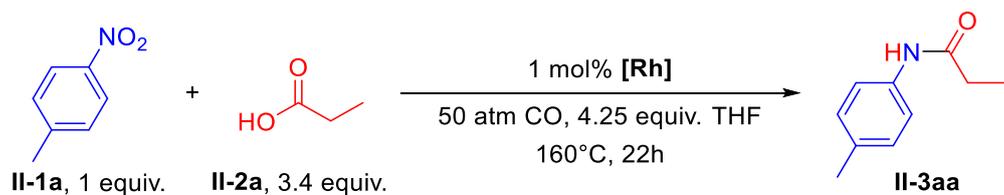
Классический подход к синтезу амидов включает модификацию карбоновой кислоты с выделением реакционноспособных производных (таких как сложные эфиры, ангидриды или ацилхлориды) или *in situ* модификацию с использованием каких-либо добавок (например, ДЦК, CDI и др.).[12] Такие подходы часто требуют использования стехиометрических добавок, что снижает атом-экономичность процессов и приводит к образованию большого количества потенциально опасных отходов.[13] Так, широко используемые уранильные сшиватели, НАТУ, НВТУ и НСТУ, могут вызывать анафилаксию.[13] Другой проблемой классического подхода является использование аминов в качестве исходных материалов. Ввиду высокой реакционной способности, они могут вступать в различные в побочные процессы. Все эти недостатки обуславливают высокую потребность фармацевтики в развитии эффективных подходов к образованию амидных связей.[14–18,137–140]

В нашей группе был предложен атом-экономичный метод синтеза амидов путём Ru-катализируемого восстановительного сочетания нитроаренов с карбоновыми кислотами в атмосфере конвертерного газа (смесь CO, CO₂ и N₂), служившего восстановителем.[141] Данный метод отличался лёгкостью выделения продукта после синтеза, поскольку образующиеся в ходе реакции побочные продукты покидали сферу реакции в виде газа. Однако для протекания реакции был необходим большой избыток карбоновой кислоты.

Исследование активности родиевых катализаторов в реакции ароматических нитросоединений с карбоновыми кислотами

Согласно предыдущим исследованиям,[142–146] одним из наиболее предпочтительных металлов для создания катализаторов родственных процессов является родий. Поэтому мы решили изучить активность металлоорганических комплексов родия разного типа в восстановительном амидировании. Всего в модельной реакции *n*-нитротолуола с пропионовой кислотой было испытано более 30 соединений родия (Схема 52). Особое внимание уделено комплексам с инденильным и тетрагидрофлуоренильным лигандами, ранее продемонстрировавшим высокую каталитическую активность в восстановительном аминировании с CO.[147–149] Для сравнения с ними были протестированы соединения с циклопентаденильными лигандами, а также некоторые координационные комплексы родия с N- и P-лигандами.

При использовании 1 мольн.% [Rh] лучшие результаты были получены с комплексами Rh(I), в то время как соединения Rh(III) оказались менее эффективными. Хороший выход желаемого амида был достигнут при использовании такого доступного катализатора как ацетат родия Rh₂(OAc)₄. Среди комплексов родия (I) производные инденила обладают более высокой каталитической активностью по сравнению с циклопентаденильными аналогами. Лучшим катализатором рассматриваемого процесса оказался тетрагидрофторениловый комплекс **Rh-I-1**.



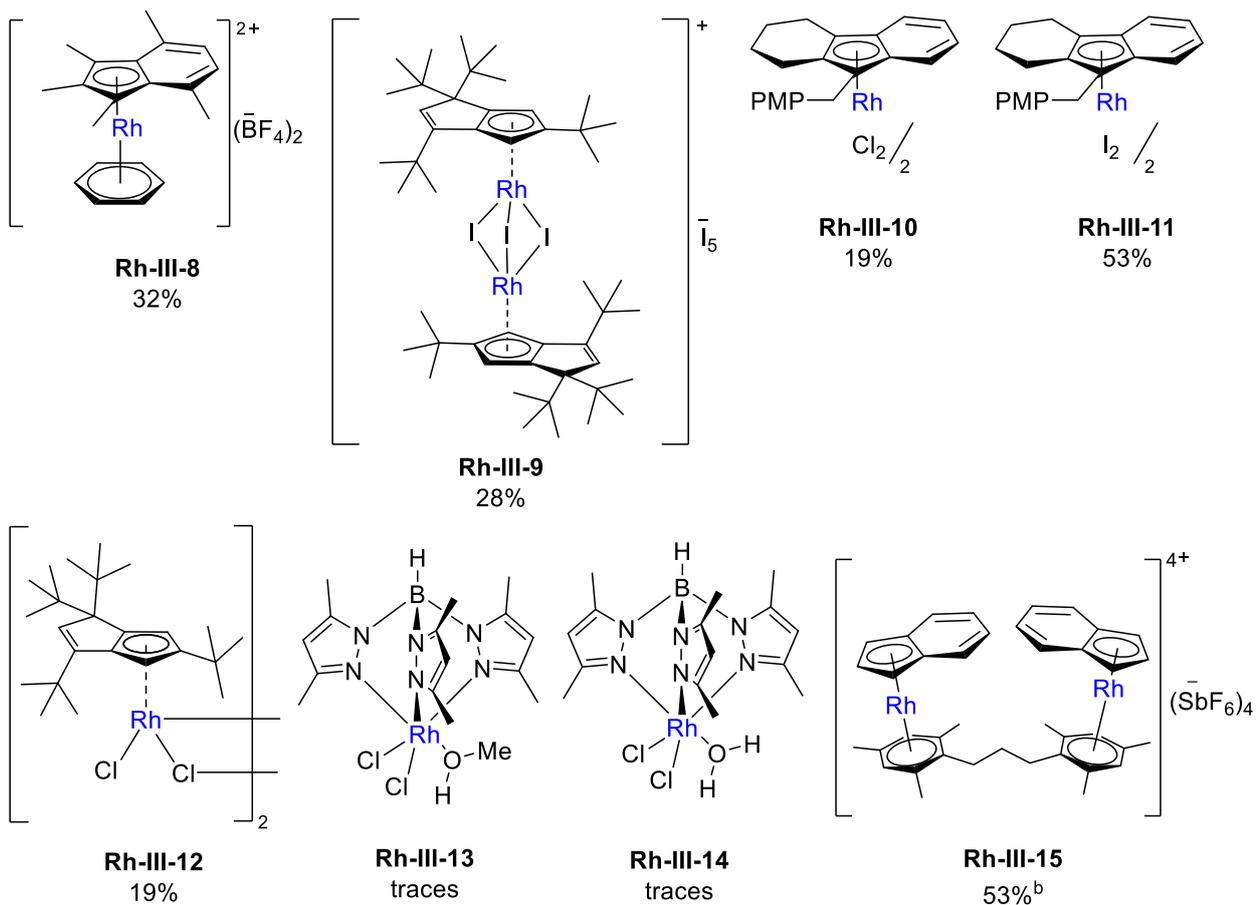
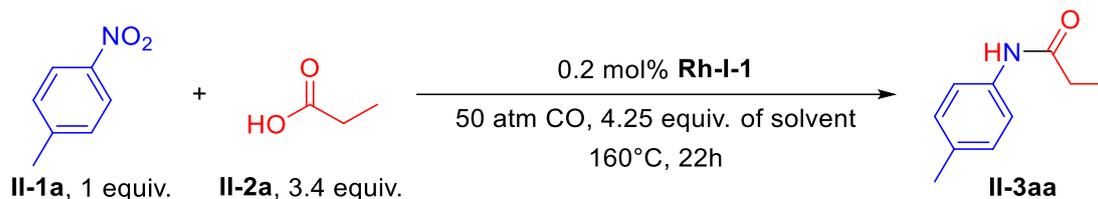


Схема 52. Изучение каталитической активности соединений родия в условиях модельной реакции. ^aЗагрузка катализатора снижена до 0,2 мольн.% [Rh]. ^bЗагрузка катализатора снижена до 0,75 мольн.% [Rh]. ^cЗагрузка катализатора увеличена до 2 мольн.% [Rh].

Поиск оптимальных условий реакции

Наиболее подходящим растворителем для синтеза целевого амида **II-3aa** является ТГФ, однако синтез может быть проведён в толуоле и даже в воде (Таблица 45). Продукт не удаётся получить в ДМСО и хлорсодержащих растворителях.

Таблица 45. Влияние выбора растворителя



Эксперимент	Растворитель	Количество H ₂ O	Выход II-3aa , % ^b
1	ТГФ	30 м.д.	64 — 93 ^c
2	МТБЭ	0,021%	90
3	^t BuOH	0,1%	84
4	EtOH	5,26%	84
5	без растворителя	-	61 — 83 ^c
6	ацетон	0,2%	73
7	1,4-диоксан	0,30%	66
8	MeOH	0,011%	56
9	PhMe	0,012%	54
10	вода	100%	52
11	Et ₂ O	0,10%	51
12	петролейный эфир	0,0010%	47
13	EtOAc	0,046%	42
14	бензол	0,011%	40
15	MeCN	0,013%	39
16	гексан	0,0024%	30
17	пентан	0,0015%	28
18	CHCl ₃	0,05%	11
19	ДХМ	0,0031%	7
20	ДМСО	0,05%	следы

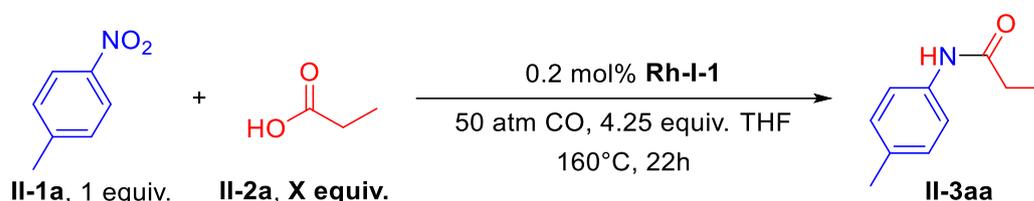
^a Содержание воды определено титрованием по Фишеру сотрудниками лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН.

^b Эксперимент выполнен в одной повторности.

^c Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

Было изучено влияние соотношения между реагентами на выход продукта. Метод выгодно отличается возможностью использования всего лишь трёхкратного избытка кислоты, в то время как в предыдущей работе требовалось использовать не менее 10 эквивалентов (Таблица 46).[141] Возможно дальнейшее снижение избытка, вплоть до 1,5 эквивалентов, однако воспроизводимость результатов в таких условиях падает. Стоит отметить, в отличие от предыдущей работы, добавление воды не приводило к увеличению выхода (Таблица 47). Низкие выходы получены при попытке снизить концентрацию реакционной смеси (Таблица 48).

Таблица 46. Избыток пропионовой кислоты

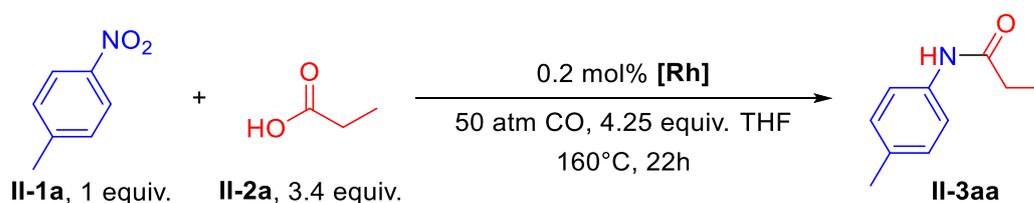


Эксперимент	Количество II-2a , экв.	Выход II-3aa , % ^a
1	1,5	37 — 70
2	3,4	64 — 93 ^b

^a Эксперимент выполнен в четырёх повторностях.

^b Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

Таблица 47. Исследование влияния воды



Эксперимент	Катализатор	Количество воды	Выход II-3aa , % ^b
1	Rh-I-5	-	63 ^a
2		3 экв.	53 ^a
3	Rh-I-2	-	62 — 70
4		3 экв.	67 — 72
5	Rh-I-1	-	64 — 93

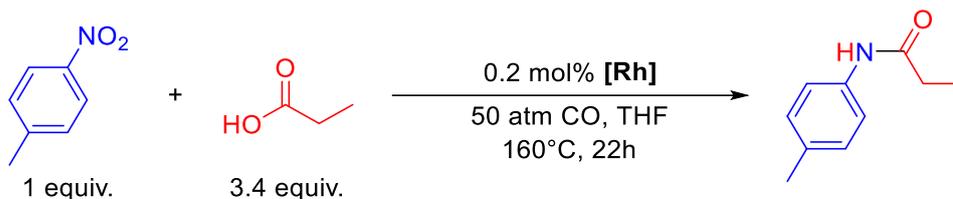
6	3 экв.	63 — 78
7 ^c	-	1 — 4
9 ^c	3 экв.	11 — 20

^a Эксперимент выполнен в одной повторности.

^b Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

^c Время реакции составило 2 ч.

Таблица 48. Концентрационный эффект



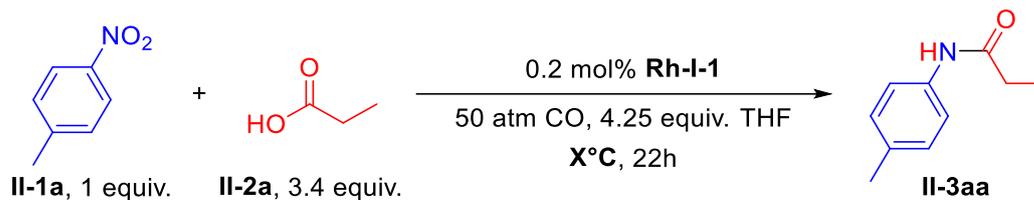
Эксперимент	объём ТГФ, экв.	Выход II-3aa , % ^a
1	0	61 — 83
2	4,25	64 — 93
3	21,25	28 — 36 ^b

^a Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

^b Эксперимент выполнен в двух повторностях.

Были оптимизированы температура реакции (Таблица 49) и давление CO внутри автоклава (Таблица 50). В частности, показано, что для получения продукта с высоким выходом синтез следует проводить при температуре не менее 160°C. Однако во всех упомянутых экспериментах мы столкнулись с плохой воспроизводимостью результатов. В попытках найти причину низкой воспроизводимости, были изучены различные параметры, в том числе даже возможное влияние материала автоклава (Таблица 51).

Таблица 49. Оптимизация температуры реакции

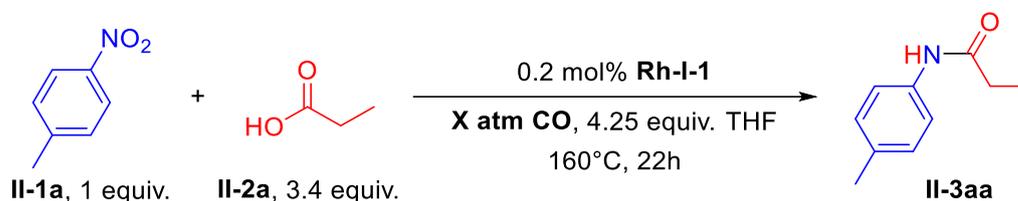


Эксперимент	t, °C	Выход II-3aa, % ^a
1	120	7 — 9
2	140	10 — 18
3	160	64 — 93 ^b
4	180	75 — 77

^a Эксперимент выполнен в двух повторностях.

^b Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

Таблица 50. Поиск оптимального давления CO

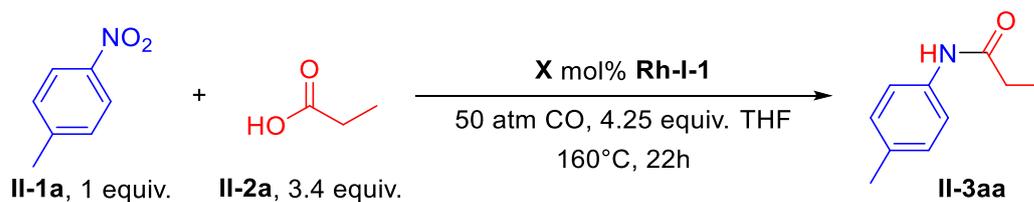


Эксперимент	Давление CO, атм	Выход II-3aa, % ^a
1	20	11 — 29
2	30	15 — 35
3	40	33 — 93
4	50	64 — 93 ^b

^a Эксперимент выполнен в двух повторностях.

^b Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

Таблица 51. Проведение реакции в автоклавах, выполненных из разных металлов



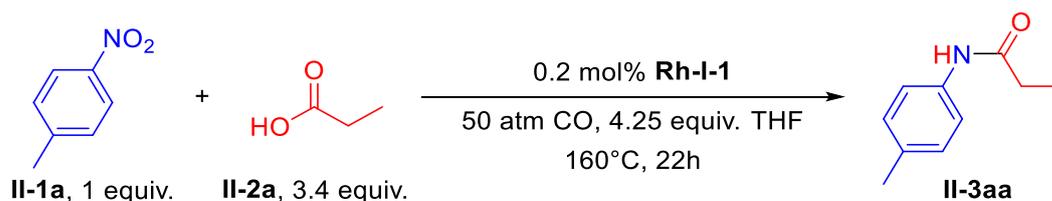
Эксперимент	Материал автоклава	Количество Rh-I-1	Выход II-3aa, % ^a
1	Титан (10 мл)	0,2	64 — 93
2		1,0	94 — 98 ^b
3	Нержавеющая сталь (10 мл)	0,2	17 — 91
4		1,0	74 — 94 ^b

^a Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

^b Эксперимент выполнен в двух повторностях.

По-видимому, она обусловлена низкой стабильностью катализатора в присутствии карбоновых кислот. Результат реакции сильно зависит от времени, прошедшего между добавлением катализатора к реакционной смеси с кислотой и заполнением автоклава СО (Таблица 52). По-видимому, в данных условиях возможна диссоциация лабильного вследствие инденильного эффекта тетрагидрофлуоренильного лиганда (Схема 53).[150,151] Для преодоления этой проблемы мы попытались использовать комплекс **Rh-I-9**, стабилизированный *n*-метоксибензильным заместителем в тетрагидрофлуорениловом лиганде. Однако воспроизводимость результатов с этим комплексом также была невысокой. Поэтому дальнейшие исследования были проведены на ацетате родия, показавшем высокую активность в данной реакции.

Таблица 52. Изучение стабильности катализатора в условиях реакции



Эксперимент	Катализатор	Выход II-3aa , % ^a
1 ^b	Rh-I-1	58
2 ^c		84
3 ^{b, d}		61
4 ^b	0,5 мольн.% Rh-I-2	56
5 ^c		65
6 ^{b, d}	0,25 мольн.% Rh-I-2	42

^a Среднее значение. Реагенты смешали в атмосфере воздуха. Реакцию проводили в титановом автоклаве.

^b Автоклав заполнили СО спустя 40 минут после добавления катализатора к реакционной смеси.

^c Автоклав заполнили СО спустя 10 минут после добавления катализатора к реакционной смеси.

^d Катализатор был дополнительно очищен в атмосфере аргона, реагенты смешивали в главбоксе. Эксперимент выполнен в одной повторности.

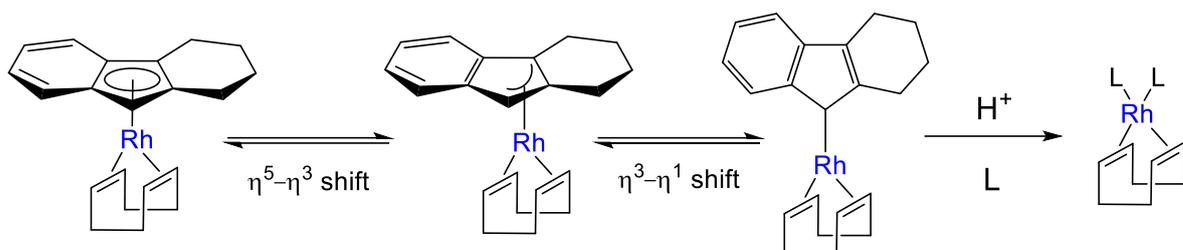
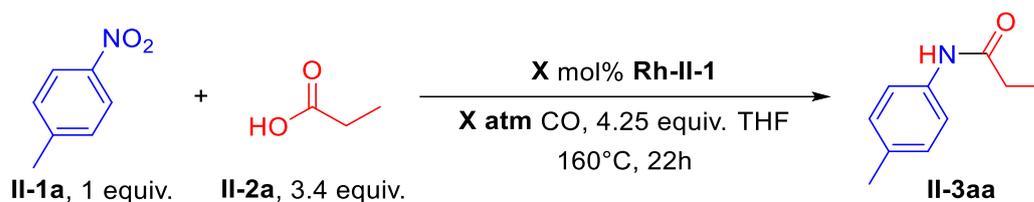


Схема 53. Предполагаемый механизм деградации комплекса **Rh-I-1**.

В ходе изучения возможности смягчения условий при использовании ацетата родия, мы показали возможность проведения реакции всего при 10 атм. Однако поскольку даже 10 атм требуют использования автоклавов, последующие эксперименты были выполнены при 50 атм – стандартном для подобных процессов с CO.

Таблица 53. Оптимизация условий реакции при использовании **Rh-II-1**



Эксперимент	Количество Rh-II-1 , мольн. %	Давление, атм	Выход II-3aa , % ^a
1	1	50	99 ^b
2		10	89 — 95
3	0,5	50	88 — 99 ^b
4		40	90 — 99
5		30	97 — 98
6		20	78 — 98
7		10	44 — 46
8	0,2	50	92 — 93

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР. Эксперимент выполнен в двух повторностях.

^b Эксперимент выполнен одной повторности.

^c Эксперимент выполнен более, чем в 10 повторностях.

Субстратная специфичность

Убедившись в том, что модельная реакция воспроизводимо протекает с высоким выходом, мы перешли к исследованию применимости метода для других субстратов (Схема 54). В оптимальных условиях была получена серия амидов с различными функциональными группами. В частности, метод

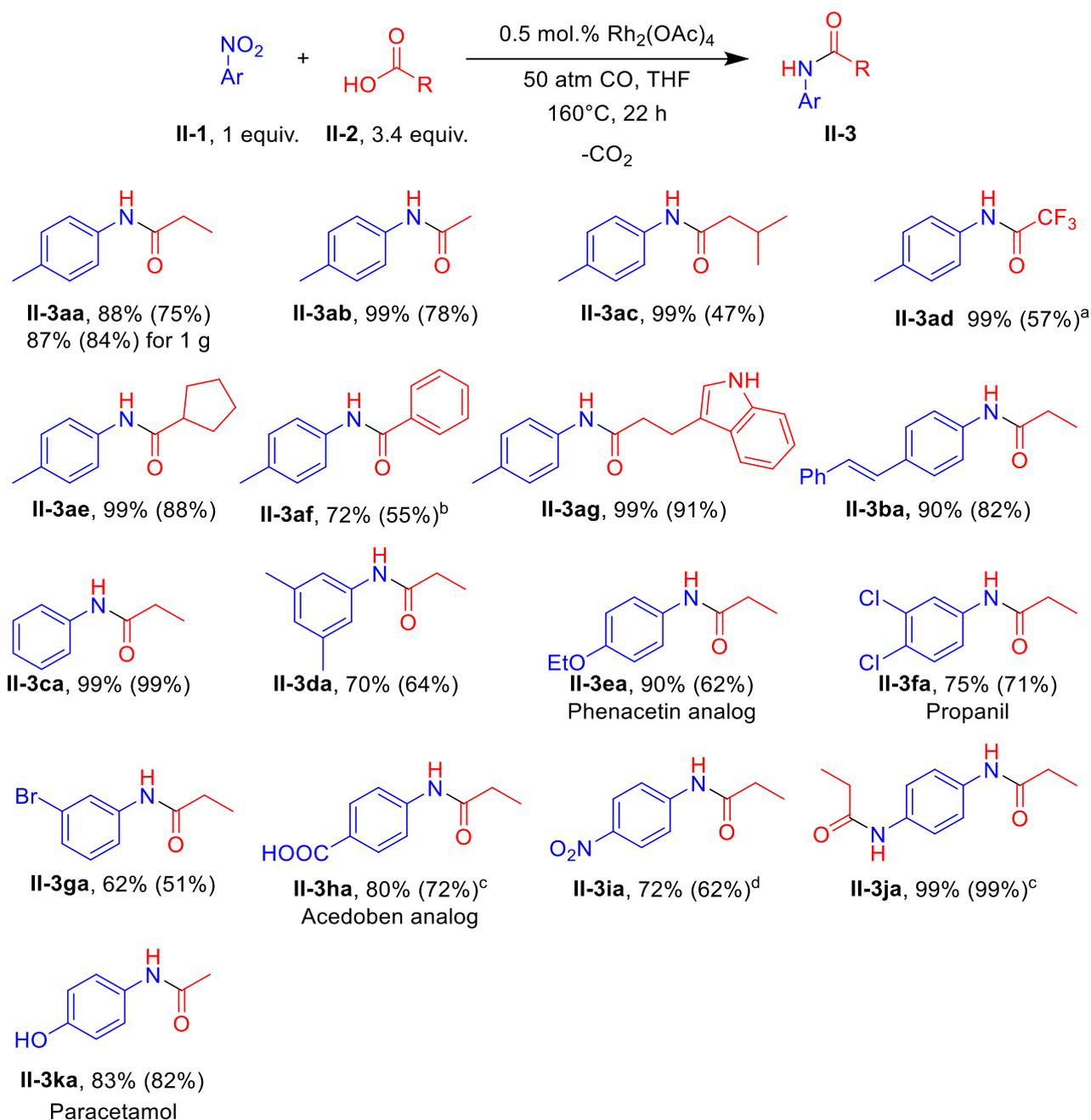


Схема 54. Реакция ароматических нитросоединений с алифатическими карбоновыми кислотами. ^aЗначительная разница между выходом по ЯМР и выделенным обусловлена высокой летучестью продукта. ^b48 часов. ^c10 экв. RCOOH. ^d1,5 экв. RCOOH.

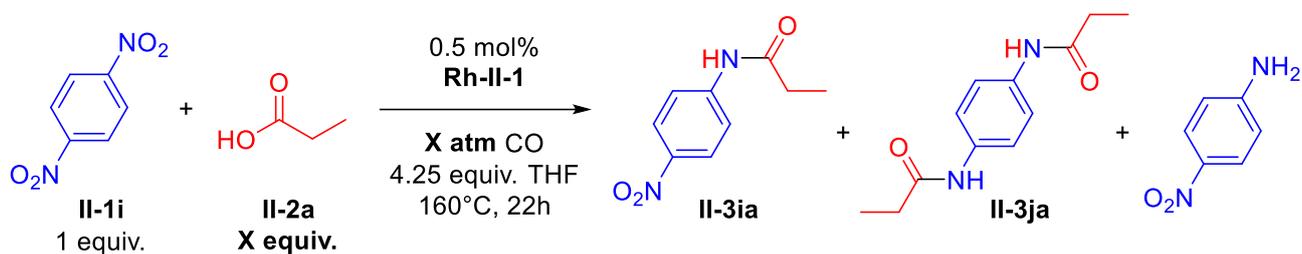
позволяет провести реакцию для субстратов, содержащих связи Ar-Hal (**II-1f**, **II-1g**)[2,152] и C=C (**II-1b**),[153] которые могут деградировать в классических восстановительных процессах.

С хорошими выходами синтезированы лекарственные соединения пропанил (**II-3fa**) и парацетамол (**II-3ka**), а также прямые аналоги фенаcetина и ацедобена. Показана возможность селективной модификации одной нитрогруппы в присутствии второй: продукт **II-3ia** получен при взаимодействии с 1,5 эквивалентами пропионовой кислоты. Использование 10 эквивалентов кислоты позволило синтезировать бисамид **II-3ja** (Таблица 54).

Помимо широкого спектра алифатических, в реакцию удалось вовлечь ароматические кислоты (Таблица 55). Согласно полученным результатам, pKa кислоты не оказывает значительного влияния на выход амида, поскольку как пропионовая, так и трифторуксусная кислоты реагируют с высоким выходом (**II-3aa** и **II-3ad**). Ароматические карбоновые кислоты менее реакционноспособны, благодаря чему из соответствующих 4-нитробензойной и пропионовой кислот удалось синтезировать аналог ацедобена (**II-3ha**; Таблица 56). При этом ароматическая карбоксильная группа осталась нетронутой, а алифатическая образовала амид. Увеличение времени реакции позволило получить продукт из бензойной кислоты (**II-3af**). Гетероциклические соединения остаются стабильными в данных условиях: был получен продукт **II-3ag**, содержащий индольный фрагмент. Масштабирование реакции в диапазоне от 40 мг до 1 г происходит с сохранением высокого выхода.

Оптимизация условий синтеза отдельных продуктов

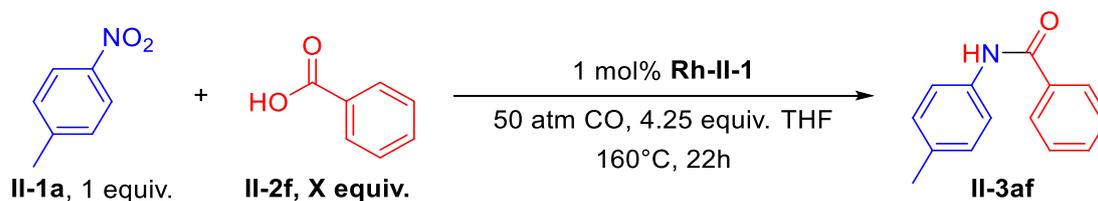
Таблица 54. Оптимизация реакции с *n*-динитробензолом



Эксперимент	Давление CO, атм	Избыток II-1a, экв.	Выход, % ^a		
			II-3ia	II-3ja	4-нитроанилин
1	30	3,4	58 – 71	1 – 6	22
2	50	1,5	66 – 72	3	16 – 18
3		3,4	67	2 – 7	23 – 24
4		10	0	99	0

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР. Эксперимент выполнен в двух повторностях.

Таблица 55. Оптимизация реакции с бензойной кислотой



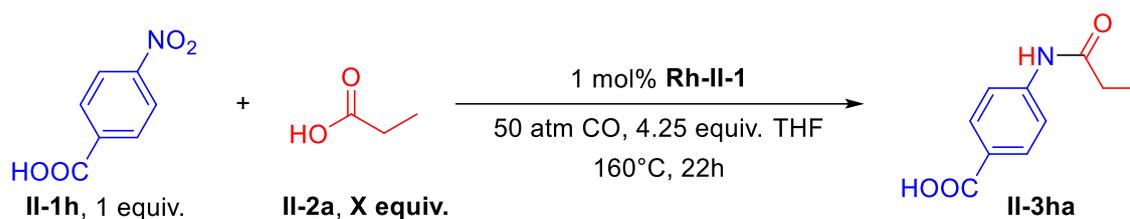
Эксперимент	Избыток II-2f, экв.	Условия реакции	Выход II-3af, % ^a
1	1	стандартные	21 (конверсия 28%) ^b
2	3,4		45 – 50
3		48 ч	40 – 91 ^c
4	10		нет конверсии
5		300 μл ТГФ	следы

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР. Если не указано иное, конверсия соответствует выходу. Эксперимент выполнен в двух повторностях.

^b Эксперимент выполнен в одной повторности.

^c Эксперимент выполнен в 8 повторностях.

Таблица 56. Оптимизация реакции с *n*-нитробензойной кислотой



Эксперимент	Избыток II-2а, экв.	Температура, °С	Выход II-3ha, % ^a
1	3,4	160	следы
2		180	55
3	10	160	80
4		180	37

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР. Эксперимент выполнен в одной повторности.

Применение реакции в тандемных процессах

Разработанный метод может найти применение в тандемных процессах получения гетероциклических продуктов. Так, реакция *o*-нитроанилина **II-11** с пропионовой кислотой приводит к соответствующему бензимидазолу **II-4a** в результате восстановительного амидирования и последующей конденсации (Схема 55a).

Другой пример основан на превращении левулиновой кислоты **II-2h**. Левулиновая кислота является многотоннажным продуктом переработки биомассы и считается предпочтительным исходным соединением в органическом синтезе.[154] Мы показали, что взаимодействие левулиновой кислоты с 4-нитротолуолом предоставляет *N*-толилпирролидон **II-4b** в качестве единственного продукта. Соединение **II-4b** образуется в результате тандемного процесса восстановительного амидирования и восстановительного аминирования субстрата (Схема 55b).

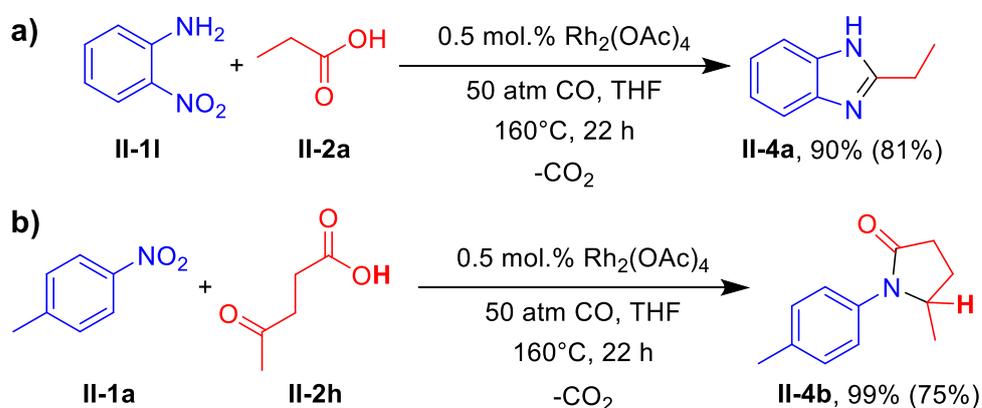


Схема 55. Тандемный синтез гетероциклических соединений: а) реакция *o*-нитроанилина с пропионовой кислотой, б) реакция *p*-нитротолуола с левулиновой кислотой.

Общий механизм

Вероятный механизм восстановительного амидирования включает следующие основные стадии (Схема 56). Предполагается, что ацетат родия в атмосфере монооксида углерода образует коктейль карбонильных комплексов родия,[155,156] которые затем катализируют восстановление нитроаренов до изоцианатов.[157] Затем происходит сопровождающийся

декарбоксилированием ацидолиз изоцианата или гидролиз изоционата с образованием амина, который затем взаимодействует с кислотой.

Следует отметить, многие описанные в литературе восстановительные процессы с использованием CO основаны на реакции сдвига водяного газа. В ходе таких процессов из CO и примесей воды образуется H₂, который выступает истинным восстановителем NO₂ группы.[158,159] Однако в наших условиях этот путь, по-видимому, не является основным: используемые реагенты могли содержать воду только на уровне м.д., а добавление воды не улучшило результат реакции.

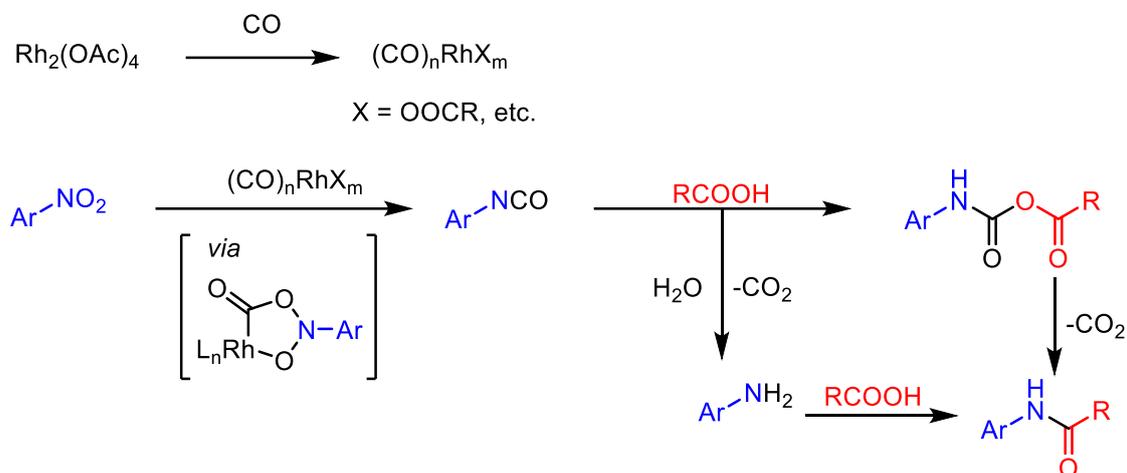


Схема 56. Предполагаемый механизм восстановительного амидирования.

Заключение

Таким образом был разработан простой и удобный метод восстановительного сочетания нитроаренов и карбоновых кислот. Для его осуществления не нужны ни твердые или жидкие восстановители, ни большой избыток одного из реагентов, что обеспечивает лёгкость выделения продуктов и высокую атом-экономичность реакции. Разработанный метод может быть использован в синтезе ценных лекарственных соединений и переработке биомассы. Реакция обладает высокой селективностью, позволяя сохранить вторую нитрогруппу, галогены и кратные C=C связи.

Восстановительное аминирование

Известно, что СО является высокоселективным восстановителем в реакции восстановительного аминирования.[3,160–163] Для протекания процесса с использованием СО требуются комплексы переходных металлов, причём наиболее активны из них соединения родия.[3,5,6,164–166] Однако, ввиду высокой стоимости данного металла, представляет интерес разработка более дешёвых систем. Последнее становится возможным благодаря развитию катализаторов на основе рутения.[167] Ранее было показано, что активность рутениевых комплексов в восстановительном аминировании может существенно изменяться при добавлении в реакционную смесь йодида калия [164] или фосфорсодержащих соединений (фосфинов, фосфитов и др.)[168] Использование таких добавок существенно снижает необходимое для получения продукта количество рутениевого катализатора вплоть до миллионных долей. В частности, в присутствии фосфина (4-ClC₆H₄)₃P наблюдалось кратное ускорение реакции ароматических аминов с альдегидами или кетонами (Схема 57).[168]

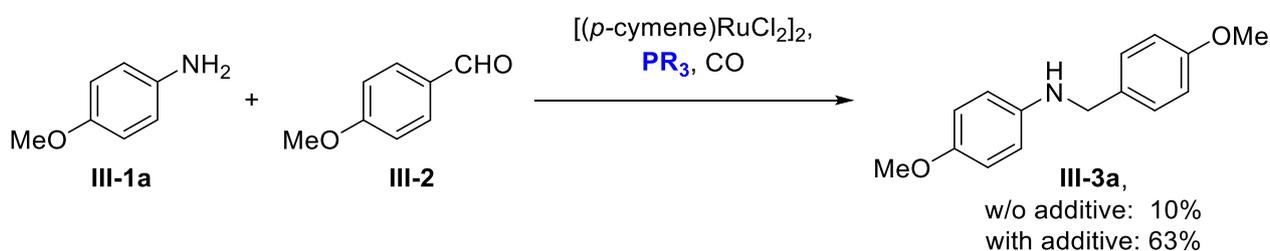


Схема 57. Ускорение реакции п-анизидина с анисовым альдегидом в присутствии фосфина.

Таким образом, *in situ* активация рутения является многообещающим подходом к развитию эффективных каталитических систем для восстановительного аминирования с использованием СО.

Другим распространённым классом лигандов, наравне с фосфинами, являются лиганды N-типа.[169–173] Поэтому мы решили изучить влияние различных аминов на восстановительное аминирование с СО.

Изучение влияния *N*-содержащих добавок на реакцию

Мы начали исследование со сравнения скорости протекания реакции в присутствии различных *N*-содержащих соединений. Для этого условия реакции были выбраны таким образом, чтобы в отсутствие добавок выход продукта составлял 60%. В модельной реакции *n*-анизидина с анисовым альдегидом были опробованы амины и гетероциклы, а также не координирующие основания (Схема 58).

Согласно полученным результатам, большинство добавок не оказывали существенного влияния на ход реакции. Проведение синтеза в присутствии ароматических или алифатических аминов приводило к образованию продукта **III-3a** с выходом 40 – 60%. Отсутствие значительного эффекта может быть объяснено тем, что субстрат **III-1a**, продукт **III-3a** и промежуточно образующиеся полуаминаль или основание Шиффа также являются аминами, которые конкурируют с добавками за связывание с металлическим центром. Ввиду сравнимой энергии связывания всех этих соединений с рутением, 0,5 мольн.% добавки не оказывают влияния на ход реакции из-за низкого содержания в реакционной смеси. Сильные основания, такие как DIPEA, оказывают незначительное негативное влияние на выход продукта, которое можно объяснить смещением равновесия между амином и полуаминалем в сторону образования основания Шиффа. В данных условиях формирование основания Шиффа является непродуктивным направлением реакции, в связи с чем выход вторичного амина снижается.

Единственной добавкой, ускоряющей реакцию, является пиридин. Такая активность может быть обусловлена двумя особенностями данного соединения. Во-первых, оно обладает оптимальными стерическими и электронными свойствами для связывания с металлическим центром прекатализатора [(*n*-цимол)RuCl₂]₂, в результате чего облегчается диссоциация димера. Пиридин стабилизирует катализатор, не блокируя при этом координационные вакансии.

Во-вторых, его основность относительно невелика: рКа протонированной формы в ацетонитриле примерно на 2,5 единицы меньше, чем рКа протонированного имидазола.[174] Поэтому пиридин не оказывает влияния на равновесие между полуаминалом и основанием Шиффа.

Серьезное снижение выхода отмечено в случае бидентатных пиридиноподобных гетероциклов (бипиридина и фенантролина), что указывает на сильную координацию данных добавок по рутению, блокирующую координационные вакансии металла.

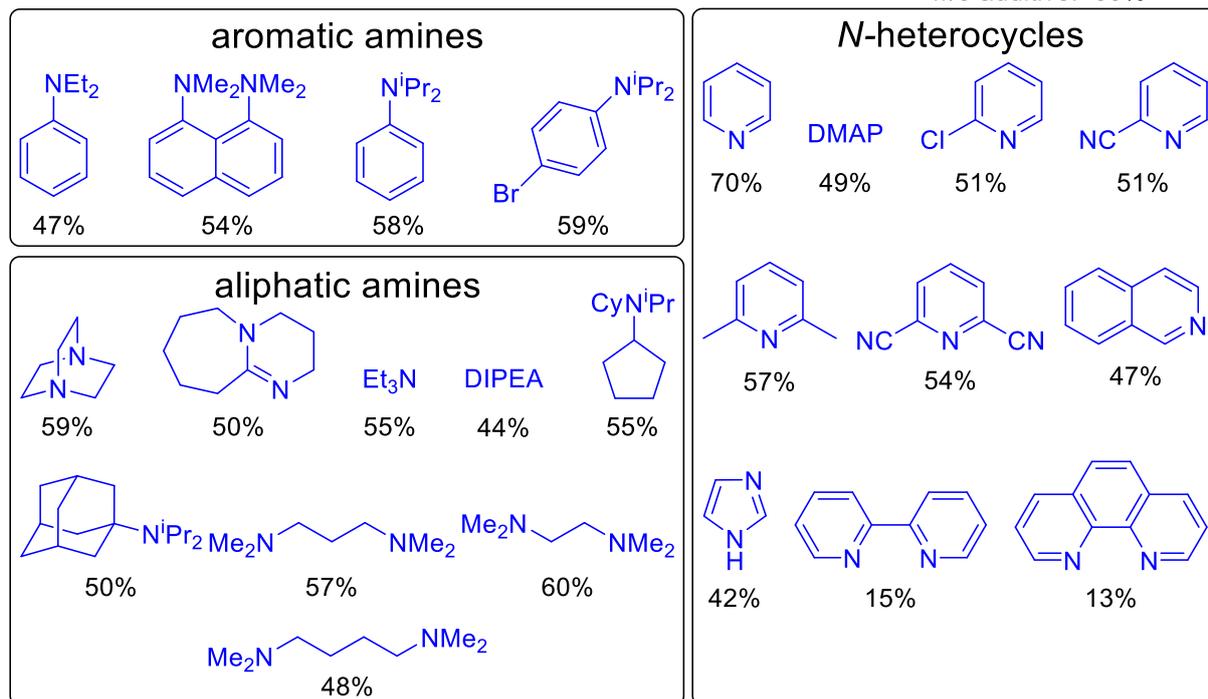
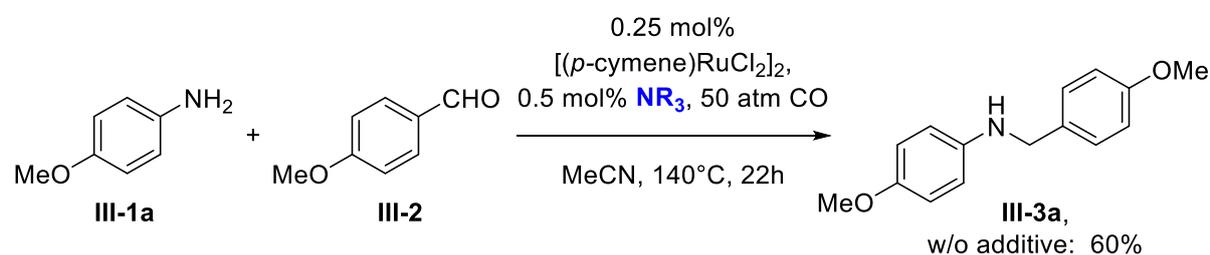


Схема 58. Влияние добавок на выход продукта модельной реакции восстановительного аминирования.

Учитывая конкуренцию добавок с реагентом за металлический центр, мы решили изменить соотношение количества лиганда к металлу (Рисунок 14). Заметное влияние добавок на реакцию наблюдалось при соотношении добавка :

металл = 1 : 1 (0,5 мольн.% добавки). Дальнейшее увеличение количества пиридина до соотношения добавка : металл = 6 : 1 (3 мольн.% добавки) приводит к ингибированию процесса.

Максимальное ускорение при использовании пиридина, а также сильное ингибирующее действие бипиридина, наблюдаемое при соотношении добавка : металл = 1 : 1, подтверждают предположение о том, что оба гетероцикла выступают в роли лигандов. Монодентатный пиридин способствует диссоциации димера рутения $[(n\text{-цимол})\text{RuCl}_2]_2$, в то время как бидентатный бипиридин превращает димер в инертный комплекс. Примечательно, негативное влияние ДИПЭА на результат реакции неуклонно возрастает с увеличением концентрации добавки.

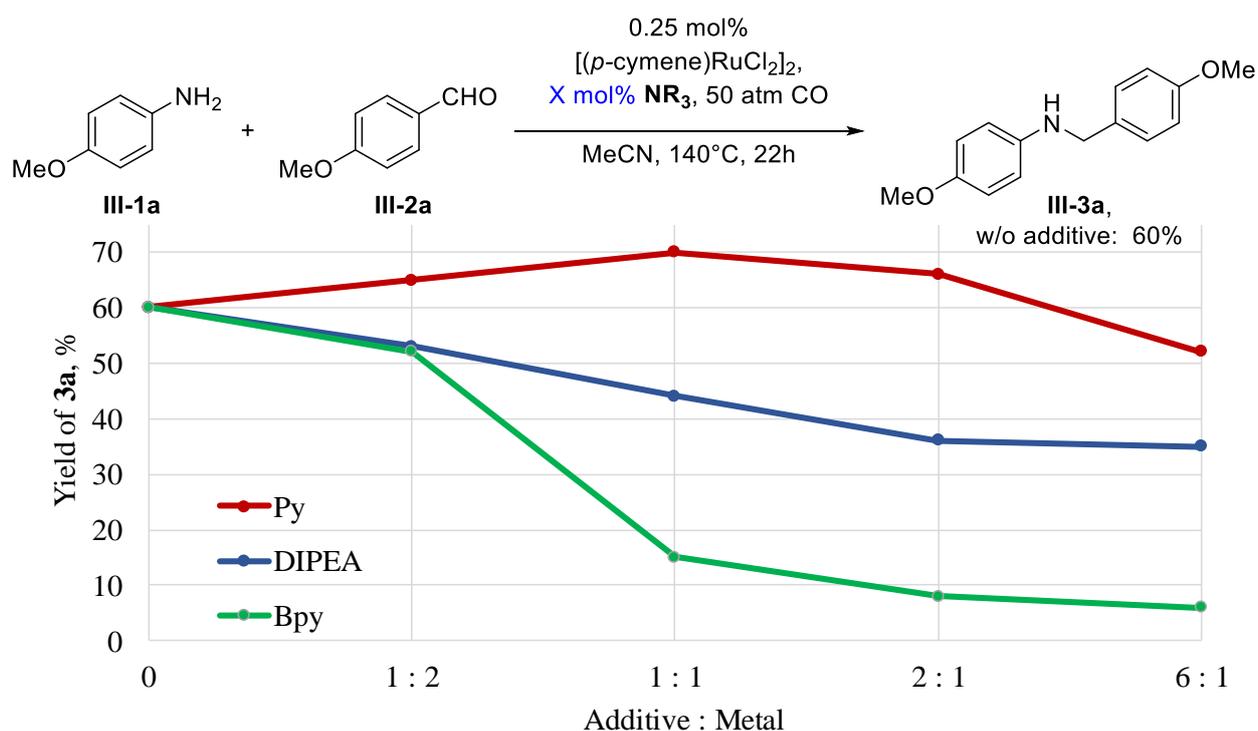


Рисунок 14. Изучение влияния добавки на выход реакции при разных соотношениях добавки и рутения.

Влияние отдельных добавок на реакцию с другими субстратами

Далее мы решили изучить общность эффектов, наблюдаемых при использовании добавок разного типа, в реакции анисового альдегида с другими субстратами (Схема 59). Ранее сообщалось, что фосфиновые лиганды не

оказывают существенного влияния на реакцию с алифатическими аминами.[168] Учитывая, что фосфины ускоряют модельную реакцию гораздо эффективнее, чем пиридин, мы были удивлены, обнаружив полуторакратное увеличение выхода реакции с морфолином **III-1b** в присутствии пиридина. Бипиридин лишь незначительно дезактивирует эту реакцию.

Наиболее нуклеофильный пиперидин **III-1c** вступал в реакцию с одинаковой скоростью независимо от используемой добавки.

Реакция анисового альдегида с бензокаином **III-1d** в отсутствие добавки протекала с выходом 95% и только 46% продукта образовалось в присутствии бипиридина.

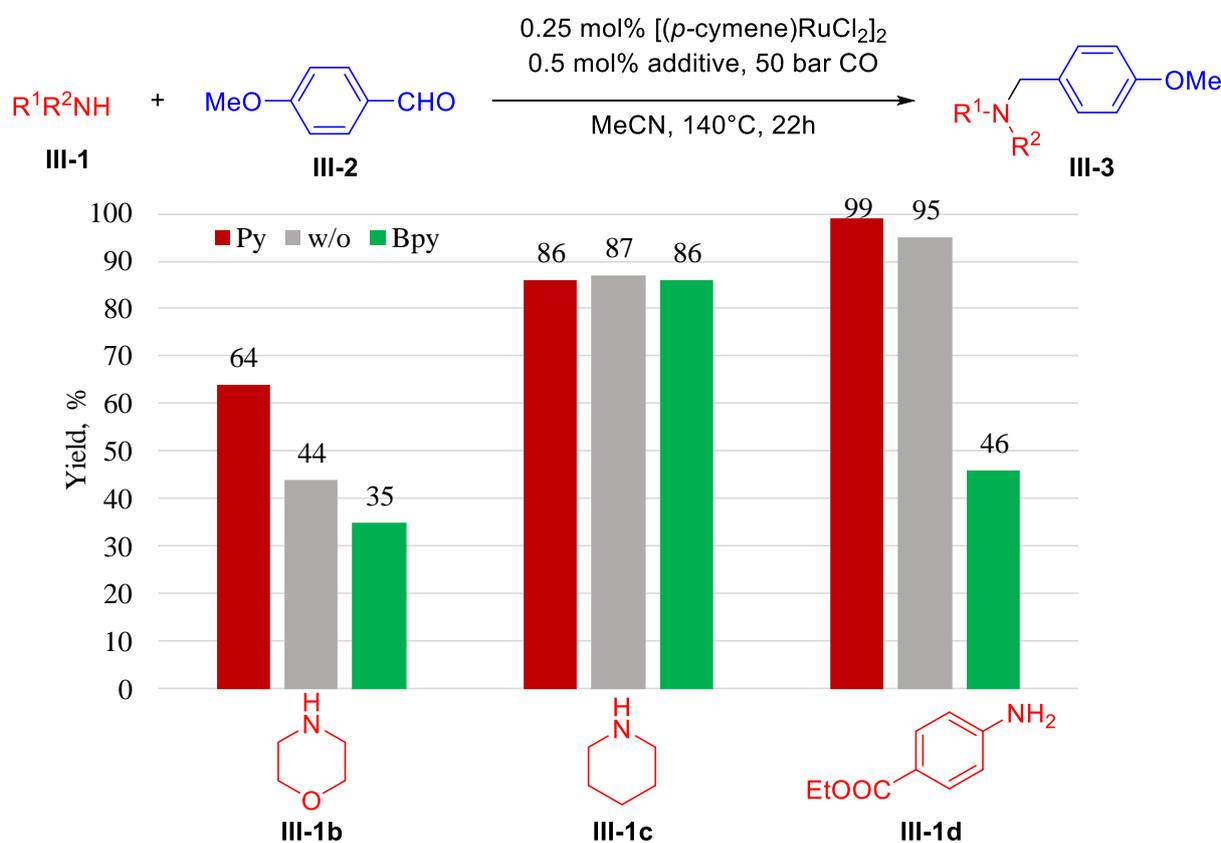


Схема 59. Влияние добавок на выход вторичных аминов.

Заключение

Резюмируя, изучено влияние различных *N*-содержащих добавок, выступающих в роли лигандов или оснований, на катализируемую рутением реакцию восстановительного аминирования с СО. Среди различных добавок эффект активации наблюдался только для пиридина. Предположительная роль пиридина заключается в облегчении диссоциации димера $[(n\text{-цимол})\text{RuCl}_2]_2$. Предложенное объяснение подтверждается тем, что максимальный эффект активации достигается при соотношении металл : пиридин = 1 : 1. В то время как бидентатные пиридиноподобные гетероциклы ингибировали реакцию, блокируя вакансии рутениевого центра, сильные основания, такие как DIPEA, снижали выход реакции за счет смещения равновесия полуаминаль-имин. Влияние как активирующих, так и ингибирующих добавок ослабевает по мере увеличения реакционной способности субстрата.

Выводы

1. Результаты диссертационного исследования углубляют представления о таких методах формирования C–N связи, как: алкилирование аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода, восстановительное аминирование, восстановительное амидирование карбоновых кислот нитросоединениями.

2. Предложена предсказательная модель выхода продукта некаталитической реакции заимствования водорода от ряда параметров, в том числе: кислотности *N*-нуклеофила по Бордуэллу, диэлектрической проницаемости растворителя, количества воздуха в реакционной системе, температуры синтеза.

3. Обнаружено, что, в зависимости от температуры, реакция алкилирования аминов спиртами может протекать по двум различным путям: через промежуточное образование имиона и его последующее восстановление по механизму Меервейна-Понндорфа-Верлея, или посредством нуклеофильного замещения спиртовой группы амином.

4. Определены границы применимости некаталитической реакции заимствования водорода. В частности, изучена толерантность основных функциональных групп в данном процессе.

5. Разработан метод получения амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием CO и катализаторов на основе родия. Практическая ценность метода подтверждена синтезом ряда фармацевтических субстанций и их ближайших аналогов, а также применением в тандемном синтезе.

6. Изучено влияние азотсодержащих добавок на рутений-

катализируемое восстановительное аминирование. Обнаружено ускорение реакции анисового альдегида с ароматическими и алифатическими аминами в присутствии пиридина. Показано, что данный эффект активации не наблюдается лишь в случае высоконуклеофильных субстратов, таких как пиперидин.

Перспективы дальнейшего развития темы диссертации охватывают развитие каталитических методов, с учётом трендов, найденных в рамках диссертационного исследования; применение разработанных методов для получения веществ с ценными прикладными свойствами.

Кроме того, найденные зависимости выхода некаталитической реакции между амином и спиртом от различных параметров могут быть распространены на другие типы реакций заимствования водорода (формирование связей элемент – элемент, в частности, связей C–C). В то время как обнаруженные ограничения данного процесса могут стать отправной точкой для исследования активности новых эффективных катализаторов.

Перспективы развития разработанного метода синтеза амидов включают не только оптимизацию структуры катализатора и вовлечение в реакцию новых субстратов с целью получить ценные продукты, но также возможность создания на его основе промышленного способа синтеза соединений.

Экспериментальная часть

Инструменты и методы

Если не указано иное, все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Если не указано иное, ТГФ и 1,4-диоксан перед использованием перегоняли над натрием в присутствии бензофенона.

Очистку продуктов проводили либо методом колоночной хроматографии (силикагель Acros Organic 0,06 – 0,2 мм), либо с использованием MPLC-аппарата InterChim PuriFlash с колонкой PF-30SIHP-JP-F0012. Другие подробности хроматографических процедур приведены ниже в описаниях конкретных соединений.

^1H , ^{13}C и ^{19}F ЯМР спектры записаны в CDCl_3 на спектрометрах Bruker Avance 300, Bruker Avance 400 или Varian Inova-400. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно сигнала CHCl_3 (7,26 и 77,16 м.д. соответственно в ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ спектрах) или $\text{DMSO-d}_5/\text{d}_6$ (2,5 и 39,52 м.д. в ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ спектрах). Следующие сокращения использованы для обозначения мультиплетности сигнала: с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, сек = секстет, дд = дублет дублетов, дт = дублет триплетов, м = мультиплет; константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Выходы по ЯМР рассчитаны с использованием MeCN , ДМФА или *n*-динитробензола в качестве внутреннего стандарта.

Аналитическую газовую хроматографию (ГХ) проводили на газовом хроматографе Chromatec Crystal 5000.2, оснащённом пламенно-ионизационным детектором (в качестве газа-носителя использовался He , скорость 37 мл/мин) и МС-детектором. Использовались капиллярные колонки Chromatec CR-5 (30 м, 0,25 мм вн.д., толщина плёнки 1,0 μm) и Chromatec CR-5MS (30 м, 0,25 мм вн.д., толщина слоя 1,0 μm).

Настройки ГХ для определения выхода *N*-бензиланилина с использованием ПИД: Температура инжектора 250°C, коэффициент разделения 75 : 1 в момент инъекции, температура ПИД 250 °С. Температурная программа колоночного отделения: 100°C в течение 2 мин, 100°C → 290°C со скоростью 30°C/мин. Скорость потока 1 мл/мин, колонка CR-5MS.

Времена удерживания для исходных соединений и продуктов составили: для бензилового спирта – 3,4 мин, для анилина – 3,8 мин, для *N*-бензилиденанилина – 7,0 мин, для *N*-бензиланилина – 7,2 мин. Выходы и конверсии по ГХ определены с использованием предварительной калибровки по каждому из компонентов реакционной смеси.

Параметры анализа ГХ для определения выхода *N*-(*n*-толил)пропионамида по пламенно-ионизационному детектору:

Температура инжектора 290°C, температура пламенно-ионизационного детектора – 250°C, коэффициент разделения 10:1. Температурная программа колоночного отсека: 100°C в течение 2 мин, затем нагрев до 290°C со скоростью 30 К мин⁻¹, затем удерживание 290°C в течение 3 мин. Скорость потока составляла 1 мл мин⁻¹. Время удерживания *n*-нитротолуола составляло 4,3 мин и 6,0 мин – для *N*-(*n*-толил)пропионамида. Выходы по ГХ определены с использованием предварительной калибровки по *N*-(*n*-толил)пропионамиду.

Параметры анализа ГХ для определения выхода *N*-(4-метоксибензил)анилина по пламенно-ионизационному детектору:

Температура инжектора составляла 250°C, температура пламенно-ионизационного детектора – 250°C, коэффициент разделения of 50:1. Температурная программа колоночного отсека: 100°C в течение 2 мин, затем нагрев до 280°C со скоростью 30 К мин⁻¹, затем удерживание 280°C в течение 3 мин. Скорость потока составляла 2 мл мин⁻¹. Время удерживания 4-метокси-*N*-(4-метоксибензил)анилина составляло 10,2 мин. Выходы по ГХ определены с использованием предварительной калибровки по *N*-(4-метоксибензил)анилину.

Для качественного анализа использовали МС-детектор. Температура инжектора составляла 250°C, коэффициент разделения в момент инъекции 75 : 1. Температурная программа колоночного отсека: 60°C в течение 2 мин, 60°C → 250°C со скоростью 30°C/мин, 250°C в течение 12 мин. Скорость потока 1 мл/мин. Параметры МСД: температура источника ионов 200°C, температура линии передачи 230°C.

Заимствование водорода

Оценка содержания кислорода в системе

Количество (мольн.%) кислорода в реакторе (Рисунок 15) относительно спирта оценивалось по уравнению:

$$\text{мольн. \% } (O_2) = \frac{(V_{\text{реактора}} - V_{\text{амина}} - V_{\text{спирта}} - V_{\text{растворителя}})/(R * 298K) * 0,21}{V_{\text{спирта}}} \times 100\%$$

Где $V_{\text{реактора}}$ и $V_{\text{компонентов}}$ приведены в литрах; для твёрдых при 298 К и 1 атм аминов $V_{\text{амина}}$ был заменён на массу; при проведении реакции без растворителя $V_{\text{растворителя}}$ был заменён на массу используемого основания; $V_{\text{спирта}}$ приведено в моль.

Общая методика оптимизационных экспериментов

В пробирку объемом 52 мл с магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой (Рисунок 16) последовательно поместили указанное количество основания, растворителя (если использован), бензилового спирта и анилина. Пробирку герметично закрыли на воздухе крышкой с силиконовой прокладкой. Для повышения герметичности системы резьбу пробирки дополнительно обмотали тефлоновой лентой. Пробирку подвергли ультразвуковому воздействию, после чего поместили в предварительно нагретую масляную баню. По истечении времени реакции пробирку охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь перенесли в мерный цилиндр, где разбавили дихлорметаном до 25 мл. Пестили в мерный цилиндр магнитную мешалку и интенсивно

перемешивали систему до образования суспензии. Состав суспензии анализировали методом ГХ. Если не указано иное, выход определяли методом ГХ.

Многие эксперименты были воспроизведены не менее двух раз. В случае получения одинаковых выходов при воспроизведении эксперимента, выход приведён одним значением. Если выходы повторных экспериментов имели близкие значения ($\pm 0,5\%$), результат представлен в виде диапазона между пограничными значениями. При получении значительно отличающихся выходов, результаты были приведены как среднее по всем экспериментам и разница среднего с наиболее удалённым (наибольшим по модулю разности) граничным значением.

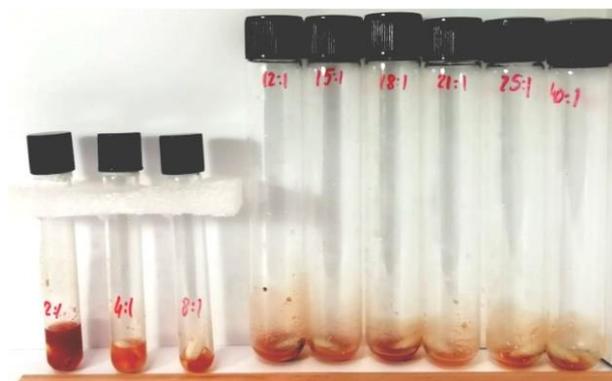


Рисунок 15. Фотография реакторов с реакционными смесями в отсутствие растворителя. Свободный объём закрытых пробирок содержит ограниченное количество O_2 воздуха. Соотношение объёма воздуха (мл) к количеству $VnOH$ (ммоль) приведено на стенках пробирок.



Рисунок 16. Пробирка с крышкой, снабжённой силиконовой прокладкой и тефлоновой лентой.

Общая методика синтеза вторичных аминов

Оптимальные условия: Оптимизация реакции привела к условиям А и В (подробные условия приведены ниже). В обеих методиках используется O_2 воздуха в количестве 15 мольн.% относительно бензилового спирта. В условиях А необходим избыток амина. Как правило реакция проходит за 4-8 часов, но для выработки наиболее общих для всех субстратов условий, реакцию проводили в течение 24 часов. Методика В требует более длительного времени и использования избытка спирта. В большинстве случаев методика В позволяет достичь более высоких выходов, поскольку избыток спирта снижает влияние побочных процессов, связанных с окислением спирта до кислоты по реакции Канниццаро.

Условия А:

Ароматический амин (1,5 экв., 4,22 ммоль), бензиловый спирт (1 экв., 2,81 ммоль), $tBuOK$ (1 экв., 315 мг, 2,81 ммоль) и 1,41 мл толуола были помещены в пробирку в атмосфере воздуха (15 мольн.% O_2). Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании. Спустя 24 часа реакционную смесь растворили в небольшом объёме ДХМ, промыли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Объединённый органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Чистый продукт был выделен методом жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле, с использованием системы гексан-ЭА (98:2 – 95:5) в качестве элюента.

Выделение из реакционной смеси гетероароматических аминов **I-3hi** и **I-3ia** включало упаривание на роторном испарителе и последующее растворение остатка в концентрированной H_2SO_4 (3 мл). Полученный раствор был разбавлен 20 мл воды и экстрагирован ДХМ (3x20 мл). Для нейтрализации кислоты к водному слою добавили насыщенный водный раствор КОН. Последующая

экстракция с помощью ДХМ (3x20 мл) и упаривание полученного органического слоя позволили выделить желаемый продукт.

Условия В:

Ароматический амин (1 экв., 1,41 ммоль), бензиловый спирт (2 экв., 2,81 ммоль), $t\text{BuOK}$ (1,75 экв., 276 мг, 2,46 ммоль) и 0,83 мл толуола были помещены в пробирку (для реакций с $t > 120^\circ\text{C}$ использовали сосуд Шленка) в атмосфере воздуха (30 мольн.% относительно ароматического амина или 15 мольн.% O_2 относительно спирта). Пробирку закрыли и подвергли ультразвуковому воздействию (1 минута), после чего оставили в предварительно нагретой масляной бане при перемешивании. Спустя 48 часов реакционную смесь растворили в небольшом объеме ДХМ, промыли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Объединённый органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Чистый продукт был выделен методом жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле, с использованием системы гексан-ЭА (98 : 2 – 95 : 5) в качестве элюента.

Для гетероароматических аминов колоночная хроматография была заменена растворением оставшейся после упаривания органического слоя смеси в концентрированной H_2SO_4 (3 мл). Раствор разбавили 20 мл воды и экстрагировали ДХМ (3x20 мл). Для нейтрализации кислоты к водному слою добавили насыщенный водный раствор КОН. Последующая экстракция с помощью ДХМ (3x20 мл) и упаривание полученного органического слоя позволили выделить желаемый продукт.

Масштабирование:

Методика: Реакцию ставили в автоклаве из нержавеющей стали, снабжённом стеклянной вкладкой и магнитным якорем, со свободным объёмом около 400 мл. Анилин (70 мл, 0,77 моль), бензиловый спирт (59,5 мл, 0,58 моль) и ^tBuOK (64,5 г, 0,58 моль) были помещены в стеклянную вкладку автоклава в атмосфере воздуха (Схема 60). Автоклав закрыли, заполнили 50 атм воздуха и оставили при перемешивании на 48 ч при 90°C. По истечению указанного времени, автоклав охладили до комнатной температуры и разгерметизировали. Реакционную смесь разбавили ДХМ, отобрали аликвоту на анализ методом ГХ (66% выход продукта), после чего раствор промыли водой (200 мл). Водный слой экстрагировали СНСl₃ (2x100 мл). Затем объединённый органический слой сконцентрировали на роторном испарителе. К остатку при интенсивном перемешивании добавили избыток концентрированного раствора водной НСl_{aq.}, в результате чего образовался бежевый осадок (дополнительное снижение растворимости соли продукта было достигнуто добавлением МТБЭ). Осадок

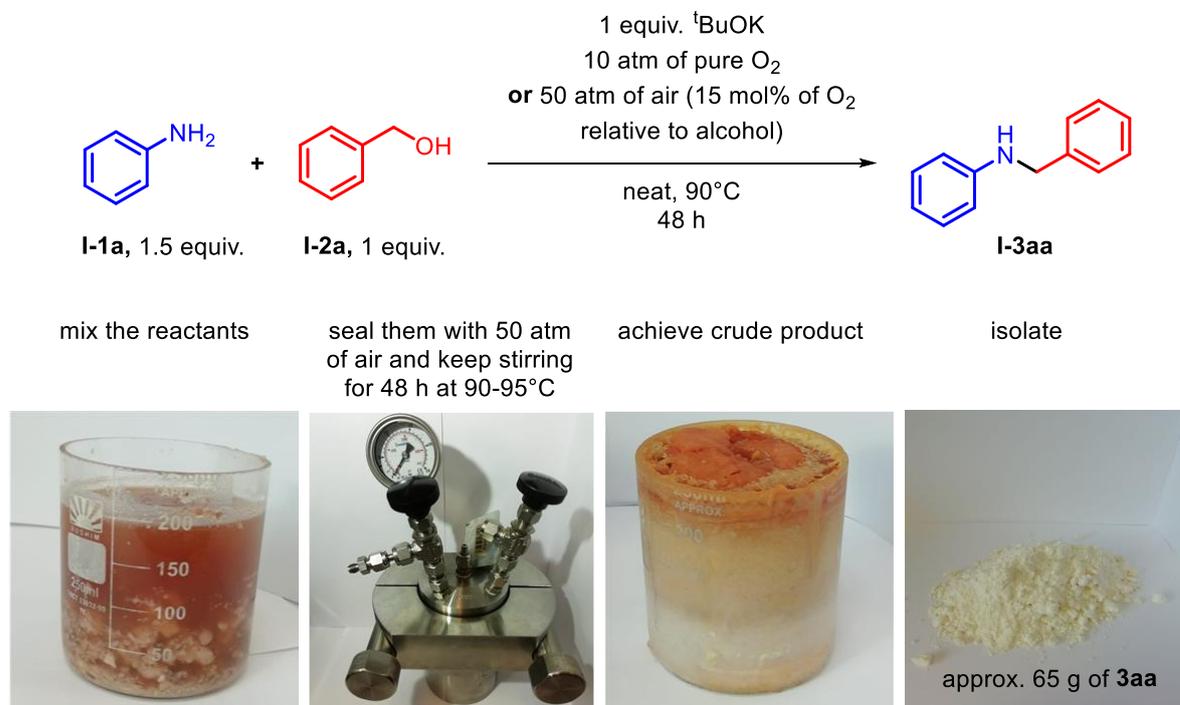


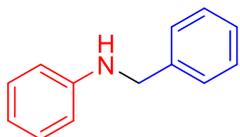
Схема 60. Масштабирование синтеза *N*-бензиланилина.

отфильтровали и промыли МТБЭ. В результате получили чистый *N*-бензиланилин гидрохлорид с выходом 51% (65 г). Соль представляет собой бесцветное твёрдое вещество.

При использовании молекулярного O₂ (10 атм) вместо воздуха (50 атм) выход реакции составил 69% (ГХ). В первый час реакция сопровождалась сильным экзотермическим эффектом, в результате чего автоклав нагрелся до 110°C, оставшееся время поддерживалась постоянная температура 85°C.

Синтез и описание вторичных аминов

N-бензиламин, I-3aa



Реакция анилина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 75% по ¹H ЯМР. Выделенный выход составил 75% (384 мг). В условиях В выход по ¹H ЯМР составил 89%, продукт выделен с выходом 89% (230 мг). Продукт **I-3aa** является бесцветным твёрдым веществом (t_{пл.} = 36 – 38°C). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [175]

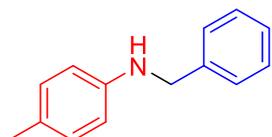
R_f = 0,44 (гексан : ЭА = 20:1)

¹H ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ 7,45 – 7,29 (м; 5H); 7,23 (т; 2H); 6,77 (т; J = 7,4 Гц; 1H); 6,68 (д; J = 7,4 Гц; 2H); 4,37 (с; 2H); 4,18 – 3,94 (уш. с; 1H).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц; CDCl₃) δ 148,2; 139,5; 129,4; 128,7; 127,6; 127,3; 117,7; 112,9; 48,4.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [175,176]

N-бензил-4-метиланилин, I-3ba



Реакция 4-толуидина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 75% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 71% (395 мг). В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 88%, продукт выделен с выходом 87% (243 мг). Продукт **I-3ba** является жёлтым маслом. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [176,177]

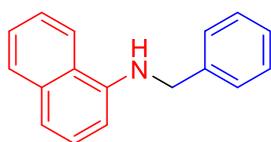
$R_f = 0,47$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,39 – 7,28 (м; 4H); 7,28 – 7,21 (м; 1H); 6,97 (д; $J = 8,1$ Гц; 2H); 6,56 (д; $J = 8,1$ Гц; 2H); 4,28 (с; 2H); 4,38 – 4,13 (уш. с; 1H); 2,21 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 146,0; 139,8; 129,9; 128,7; 127,6; 127,3; 126,8; 113,1; 48,7; 20,5.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [176,177]

N-бензил-1-нафтиламин, I-3ca



Реакция 1-нафтиламина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 70% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 69% (454 мг). В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 93%, продукт выделен с выходом 90% (295 мг). Продукт **I-3ca** является жёлтым твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 67 - 69^\circ\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [176]

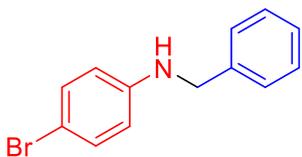
$R_f = 0,51$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,89 – 7,79 (м; 2H); 7,53 – 7,24 (м; 9H); 6,65 (д; $J = 7,4$ Гц; 1H); 4,76 – 4,68 (уш. с; 1H); 4,52 (с; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 143,3; 139,2; 134,4; 128,9; 128,8; 127,9; 127,5; 126,7; 125,9; 124,9; 123,5; 120,0; 117,8; 105,0; 48,8.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [176]

***N*-бензил-4-броманилин, I-3da**



Реакция 4-броманилина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 72% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 69% (510 мг). В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 84%, продукт выделен с выходом 78% (287 мг). Продукт **I-3da** является жёлтым твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 52 - 53^\circ\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [177]

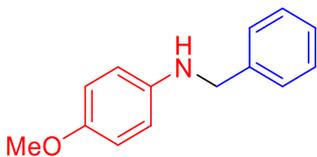
$R_f = 0,35$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,36 – 7,30 (м; 4H); 7,30 – 7,25 (м; 1H); 7,25 – 7,20 (м; 2H); 6,48 (дд; $J = 8,7, 1,5$ Гц; 2H); 4,27 (с; 2H); 4,24 – 4,05 (уш. с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 147,1; 138,9; 132,0; 128,8; 127,5 (2C); 114,5; 109,1; 48,3.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [177]

***N*-бензил-4-метоксианилин, I-3ea**



Реакция 4-метоксианилина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 43% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 37% (223 мг). Продукт **I-3ea** является жёлтым маслом. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [178]

$R_f = 0,38$ (гексан : ЭА = 10:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,44 – 7,35 (м; 4H); 7,35 – 7,28 (м; 1H); 6,83 (д; $J = 9,0$ Гц; 2H); 6,65 (д; $J = 9,0$ Гц; 2H); 4,32 (с; 2H); 3,92 – 3,71 (уш. с; 1H); 3,78 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 152,3; 142,4; 139,7; 128,7; 127,6; 127,3; 114,9; 114,2; 55,8; 49,3.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [178]

***N*-бензил-3-метоксианилин, I-3fa**



Реакция 3-метоксианилина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 73% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 71% (425 мг). В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 82%, продукт выделен с выходом 79% (238 мг). Продукт **I-3fa** является жёлтой жидкостью. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [176]

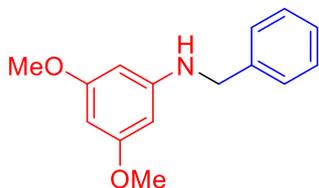
$R_f = 0,26$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,41 – 7,32 (м; 4H); 7,32 – 7,25 (м; 1H); 7,12 – 7,06 (м; 1H); 6,33 – 6,25 (м; 2H); 6,23 – 6,18 (м; 1H); 4,32 (с; 2H); 4,10 – 4,03 (уш. с; 1H); 3,76 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 160,9; 149,7; 139,4; 130,1; 128,7; 127,6; 127,4; 106,1; 102,8; 99,0; 55,2; 48,4.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [176]

***N*-бензил-3,5-диметоксианилин, I-3ga**



Реакция 3,5-диметоксианилина с бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 57% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 56% (384 мг). В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 77%, продукт выделен с выходом 73%

(251 мг). Продукт **I-3ga** является жёлтой жидкостью. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [177]

Rf = 0,19 (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,39 – 7,24 (м; 5H); 5,92 – 5,89 (м; 1H); 5,85 – 5,83 (м; 2H); 4,32 – 4,29 (м; 2H); 4,10 – 4,02 (уш. с; 1H); 3,74 (с; 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 161,8; 150,2; 139,4; 128,7; 127,6; 127,4; 91,8; 90,0; 55,2; 48,4.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [177]

N-бензил-2-аминопиридин, I-3ha



Продукт реакции 2-аминопиридина с бензиловым спиртом в условиях А выделен с выходом 72% (373 мг) и с выходом 68% (177 мг) при проведении реакции в условиях В. Продукт **I-3ha** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 94 - 96^\circ\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [179]

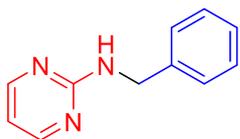
Rf = 0,17 (гексан : ЭА = 5:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 8,11 (д; $J = 5,1$ Гц; 1H); 7,46 – 7,22 (м; 6H); 6,59 (дд; $J = 7,1, 5,1$ Гц; 1H); 6,37 (д; $J = 8,2$ Гц; 1H); 5,00 – 4,89 (уш. с; 1H); 4,51 (д; $J = 5,6$ Гц; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 158,7; 148,3; 139,3; 137,6; 128,8; 127,5; 127,4; 113,3; 106,9; 46,5.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [176–179]

***N*-бензил-2-аминопиримидин, I-3ia**



Продукт реакции 2-аминопиримидина с бензиловым спиртом в условиях А выделен с выходом 69% (359 мг) и с выходом 33% (86 мг) при проведении реакции в условиях В. Продукт **I-3ia** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{пл.} = 78 - 80^{\circ}\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [180]

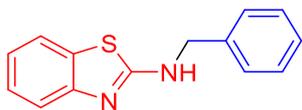
$R_f = 0,11$ (гексан : ЭА = 5:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 8,20 (с; 2H); 7,42 – 7,23 (м; 5H); 6,51 (т; $J = 4,8$ Гц; 1H); 6,10 – 5,95 (уш. с; 1H); 4,67 – 4,62 (м; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 162,4; 158,2; 139,2; 128,7; 127,7; 127,4; 110,8; 45,6.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [180]

***N*-бензил-2-аминобензо[*d*]тиазол, I-3ja**



Продукт реакции 2-аминобензо[*d*]тиазола с бензиловым спиртом в условиях А выделен с выходом 67% (454 мг) после очистки. Очистку продукта проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан : ЭА = 6 : 1). Продукт **I-3ja** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{пл.} = 159 - 161^{\circ}\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [181]

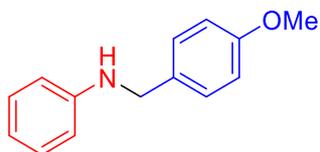
$R_f = 0,26$ (гексан : ЭА = 5:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,58 (дд; $J = 7,8, 1,3$ Гц; 1H); 7,47 – 7,24 (м; 7H); 7,08 (тд; $J = 7,8, 1,3$ Гц; 1H); 6,52 – 6,42 (уш. с; 1H); 4,64 (с; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 167,4; 152,5; 138,3; 137,6; 129,0; 128,1; 127,8; 126,1; 121,8; 121,0; 119,2; 49,5.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [181]

N-(4-метоксибензил)анилин, **I-3ab**



Реакция анилина с 4-метоксибензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 65% по ^1H ЯМР. В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 96%, продукт выделен с выходом 93% (281 мг). Продукт **I-3ab** является жидкостью жёлтого цвета. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [176,178]

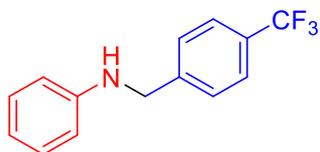
$R_f = 0,32$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,32 (д; $J = 8,7$ Гц; 2H); 7,25 – 7,17 (м; 2H); 6,91 (д; $J = 8,7$ Гц; 2H); 6,75 (т; $J = 7,3$ Гц; 1H); 6,67 (дт; $J = 7,6, 1,1$ Гц; 2H); 4,28 (с; 2H); 4,01 – 3,94 (уш. с; 1H); 3,83 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 158,9; 148,3; 131,5; 129,4; 128,9; 117,6; 114,1; 112,9; 55,4; 47,9.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [176,178]

N-(4-(трифторметил)бензил)анилин, **I-3ac**



Реакция анилина с 4-(трифторметил)бензиловым спиртом в условиях А прошла с выходом 17% по ^1H ЯМР. В условиях В выход по ^1H ЯМР составил 57%, продукт выделен с выходом 45% (158 мг). Продукт **I-3ac** является жёлтым маслом. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [182]

$R_f = 0,26$ (гексан : ЭА = 20:1)

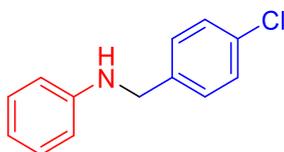
^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,62 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 7,51 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 7,26 – 7,15 (м; 2H); 6,77 (т; $J = 7,2$ Гц; 1H); 6,64 (д; $J = 7,8$ Гц; 2H); 4,43 (с; 2H); 4,49 – 4,18 (уш. с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 147,5; 143,7; 129,6 (к; $J = 32,3$ Гц); 129,5; 127,6; 125,7 (к; $J = 3,8$ Гц); 124,3 (к; $J = 272,0$ Гц); 118,3; 113,2; 48,0.

^{19}F ЯМР (376 МГц; CDCl_3) δ -62,40.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [182]

***N*-(4-хлорбензил)анилин, I-3ad**



Реакция анилина с 4-хлорбензиловым спиртом в условиях В прошла с выходом 76% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 76% (232 мг). Продукт **I-3ad** является жёлтым маслом. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [178]

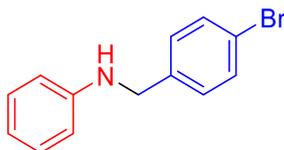
$R_f = 0,38$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,37 – 7,31 (м; 4H); 7,22 (т; $J = 7,8$ Гц; 2H); 6,78 (т; $J = 7,3$ Гц; 1H); 6,65 (д; $J = 7,8$ Гц; 2H); 4,33 (с; 2H); 4,15 – 4,00 (уш. с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 147,9; 138,1; 132,9; 129,4; 128,8; 128,8; 117,9; 113,0; 47,7.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [176,178]

***N*-(4-бромбензил)анилин, I-3ae**



Реакция анилина с 4-бромбензиловым спиртом в условиях В прошла с выходом 84% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 75% (278 мг). Продукт **I-3ae**

Зае является жёлтым маслом. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [177]

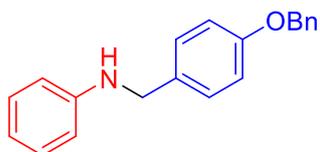
Rf = 0,32 (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,46 (д; $J = 8,5$ Гц; 2H); 7,25 (д; $J = 8,5$ Гц; 2H); 7,18 (дд; $J = 8,5, 7,4$ Гц; 2H); 6,73 (т; $J = 7,4$ Гц; 1H); 6,61 (д; $J = 7,4$ Гц; 2H); 4,30 (с; 2H); 4,07 (с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 147,9; 138,7; 131,8; 129,4; 129,2; 121,1; 118,0; 113,0; 47,8.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [177]

***N*-4-(бензилокси)бензиланилин, I-3af**



Реакция анилина с 4-(бензилокси)бензиловым спиртом в условиях В прошла с выходом 95% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 88% (357 мг). Продукт **I-3af** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 75 - 77^\circ\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [183]

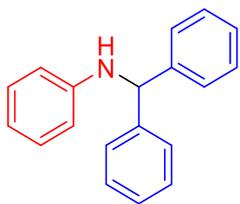
Rf = 0,29 (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,50 – 7,27 (м; 7H); 7,24 – 7,15 (м; 2H); 6,97 (д; $J = 7,1$ Гц; 2H); 6,74 (т; $J = 7,3$ Гц; 1H); 6,69 – 6,62 (м; 2H); 5,08 (с; 2H); 4,27 (с; 2H); 4,01 – 3,91 (уш. с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 158,2; 148,3; 137,1; 131,8; 129,4; 129,0; 128,7; 128,1; 127,6; 117,6; 115,1; 112,9; 70,2; 47,9.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [178,183]

***N*-бензгидриланилин, I-3ag**



Реакция анилина с дифенилметанолом в условиях В прошла с выходом 81% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 80% (292 мг). Продукт **I-3ag** является бесцветным маслом. Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [184]

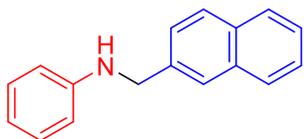
$R_f = 0,41$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,43 – 7,25 (м; 10H); 7,15 (т; $J = 7,9$ Гц; 2H); 6,73 (т; $J = 7,3$ Гц; 1H); 6,58 (д; $J = 7,8$ Гц; 2H); 5,53 (с; 1H); 4,29 – 4,23 (уш. с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 147,5; 143,1; 129,3; 128,9; 127,6; 127,5; 117,8; 113,6; 63,2.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [184]

***N*-(2-нафтилметилен)анилин, I-3ah**



Реакция анилина с 2-нафтилметанолом в условиях В прошла с выходом 90% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 83% (273 мг). Продукт **I-3ah** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 63 - 65^\circ\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [185]

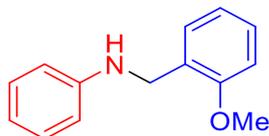
$R_f = 0,41$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,92 – 7,78 (м; 4H); 7,58 – 7,43 (м; 3H); 7,29 – 7,15 (м; 2H); 6,84 – 6,75 (м; 1H); 6,75 – 6,66 (м; 2H); 4,52 (с; 2H); 4,31 – 4,07 (уш. с; 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 148,3; 137,1; 133,7; 132,9; 129,5; 128,5; 127,9; 127,9; 126,3; 126,1; 125,9; 117,8; 113,1 (2С); 48,6.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [185,186]

***N*-(2-метоксибензил)анилин, I-3ai**



Реакция анилина с 2-метоксибензиловым спиртом в условиях В прошла с выходом 75% по ^1H ЯМР. Выделенный выход составил 72% (217 мг). Продукт **I-3ai** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 92 - 94^\circ\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [187]

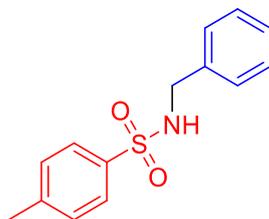
$R_f = 0,33$ (гексан : ЭА = 20:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,42 (д; $J = 7,3$ Гц; 1H); 7,36 (т; $J = 7,8$ Гц; 1H); 7,28 (т; $J = 7,0$ Гц; 2H); 7,06 – 6,95 (м; 2H); 6,82 (т; $J = 7,3$ Гц; 1H); 6,76 (д; $J = 7,6$ Гц; 2H); 4,45 (с; 2H); 4,28 – 4,16 (уш. с; 1H); 3,94 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 157,4; 148,5; 129,2; 128,9; 128,3; 127,4; 120,6; 117,3; 113,1; 110,3; 55,3; 43,4.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [187]

***N*-бензил-4-метилбензолсульфонамид, I-3ka**



Реакция 4-метилбензолсульфонамида с бензиловым спиртом (1,5 экв. вместо 2,0 экв.) и *t*BuOK (1,2 экв. вместо 1,0 экв.) при 160°C (24 часа) привела к образованию соединения **I-3ka** (88% по ГХ) в изменённых условиях В. Чистый продукт был выделен после колоночной хроматографии с использованием

элюирующей системы гексан: ЭА = 6 : 1. Соединение **I-3ka** является бесцветным твёрдым веществом ($t_{пл.} = 116 - 118^{\circ}\text{C}$). Физические свойства соответствуют описанным в литературе. [188]

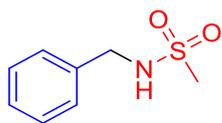
$R_f = 0,24$ (гексан : ЭА = 5:1)

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,76 (д; $J = 8,2$ Гц; 2H); 7,31 (д; $J = 8,2$ Гц; 2H); 7,29 – 7,22 (м; 3H); 7,19 (дд; $J = 7,3, 2,2$ Гц; 2H); 4,73 – 4,66 (уш. т; $J = 5,5$ Гц; 1H); 4,11 (д; $J = 6,2$ Гц; 2H); 2,44 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 143,6; 136,9; 136,4; 129,9; 128,8; 128,0; 128,0; 127,3; 47,4; 21,7.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [188]

N-бензилмезиламид, I-3la



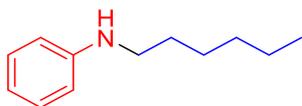
Реакция мезиламида с бензиловым спиртом (1,5 экв. вместо 2,0 экв.) и *t*BuOK (1,2 экв. вместо 1,0 экв.) при 180°C (24 часа) привела к образованию соединения **I-3la** (63% по ГХ) в изменённых условиях В. Структуру полученного соединения подтверждали методами ГХ-МС и ^1H ЯМР.

Спектр ^1H ЯМР соединения в составе реакционной смеси соответствует литературному описанию. [189]

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,41 – 7,14 (м; 5H); 5,46 – 5,28 (уш.с; 1H); 4,24 (д; $J = 6,1$ Гц; 2H); 2,77 (с; 3H).

Выход продукта был определён методом ГХ.

N-гексиланилин (I-3aj)



Реакция анилина с *n*-гексиловым спиртом в условиях В прошла с выходом 59% по ^1H ЯМР и ГХ. Структуру полученного соединения **I-3aj** подтверждали методами ГХ-МС и ^1H ЯМР.

Спектр ^1H ЯМР соединения в смеси с исходным *n*-гексаноном соответствует литературному описанию. [190]

^1H ЯМР (400 МГц; ДМСО- d_6) δ 7,47 (т; $J = 7,8$ Гц; 2H); 6,96 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 6,91 (т; $J = 7,2$ Гц; 1H); 5,93 (уш.с; $J = 5,3$ Гц; 1H); 3,39 (к; $J = 6,5$ Гц; 2H); 2,00 – 1,86 (м; 2H); 1,84 – 1,54 (м; 6H); 1,35 – 1,23 (м; 3H).

Выход продукта был определён методом ГХ.

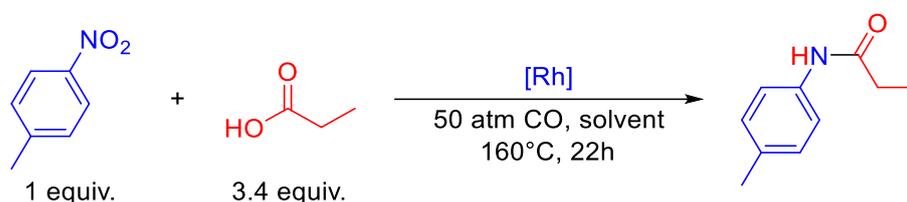
Восстановительное амидирование

Катализаторы

Rh-0-1, Rh-I-6, Rh-I-7, Rh-II-1, Rh-II-2, Rh-III-4 приобретены в Sigma Aldrich. **Rh-III-1** и **Rh-III-2** приобретены в ABCR GmbH.

Rh-I-1 – Rh-I-5, Rh-I-8 – Rh-I-12, Rh-III-3, Rh-III-5 – Rh-III-15 предоставлены сотрудниками лаборатории пи-комплексов переходных металлов (ЛПКПМ) ИНЭОС РАН.[191]

Общая методика реакции



Если не указано иное, в стеклянную вкладку автоклава объёмом 10 мл, поместили необходимое количество катализатора, 4-нитротолуол (40 мг, 1 экв., 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 μ л, 3,4 экв., 1,00 ммоль) и растворитель (100 μ л). Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего наполнили СО до требуемого давления и поместили в предварительно нагретую масляную баню. Спустя 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление. Реакционную смесь перенесли в мерный цилиндр и разбавили хлористым метиленом. Выход реакции определяли методом ГХ с использованием внешней калибровки.

Синтез и описание амидов, полученных при взаимодействии кислот с нитросоединениями

N-(*n*-толил)пропионамид (Ш-3аа)



n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (89% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,51$). Выделенный выход составил 75% (36 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,62 – 7,45 (уш.с; 1H); 7,39 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 7,09 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 2,36 (к; $J = 7,7$ Гц; 2H); 2,30 (с; 3H); 1,22 (т; $J = 7,7$ Гц; 3H).

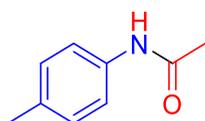
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 172,3; 135,6; 133,8; 129,5; 120,1; 30,7; 20,9; 9,9.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[192]

Масштабирование: ацетат родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; 16,1 мг, 0,5 мольн.%, 36,5 μ моль); *n*-нитротолуол (1,0 г, 100 мольн.%, 7,29 ммоль), магнитный якорь, 2,5 мл ТГФ и пропионовую кислоту (1,85 мл, 340 мольн.%, 24,8 ммоль) поместили в стеклянную вкладку стального автоклава объёмом 100 мл. Автоклав закрыли и

трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав нагрели до 160°C. Спустя 22 ч автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь разбавили хлористым метиленом, при перемешивании отобрали аликвоту на ¹Н ЯМР анализ (87% выход). Затем реакционную смесь пропустили через слой силикагеля и сконцентрировали на роторном испарителе. Чистый продукт в виде бесцветного белого вещества был получен в результате вакуумной сублимации остатка. Выделенный выход *N*-(*n*-толил)пропионамида составил 84% (1,0 г).

***N*-(*n*-толил)ацетамид (II-3ab)**



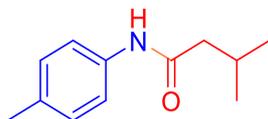
n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), уксусную кислоту (57 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия (Rh₂(OAc)₄, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ¹Н ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 5 : 1 (R_f = 0,45). Выделенный выход составил 78% (34 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

¹Н ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ 7,68 – 7,47 (уш.с; 1H); 7,37 (д; *J* = 8,2 Гц; 2H); 7,10 (д; *J* = 8,2 Гц; 2H); 2,30 (с; 3H); 2,14 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 168,7; 135,5; 134,0; 129,5; 120,3; 24,5; 21,0.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[193]

3-метил-*N*-(*n*-толил)бутирамид (II-3ас)



n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), изовалериановую кислоту (109 $\mu\text{л}$, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (77% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 5 : 1 ($R_f = 0,30$). Выделенный выход составил 64% (36 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,40 (д перекрывается с уш.с; $J = 8,0$ Гц; 3H); 7,10 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 2,30 (с; 3H); 2,26 – 2,08 (м; 3H); 0,99 (д; $J = 5,5$ Гц; 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 171,0; 135,5; 133,9; 129,5; 120,2; 47,1; 26,4; 22,6; 21,0.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[194]

2,2,2-трифтор-*N*-(*n*-толил)ацетамид (II-3ad)



n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), трифторуксусную кислоту (74 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 8 : 1 ($R_f = 0,56$). Выделенный выход составил 57% (34 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

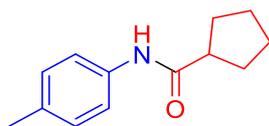
^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 8,05 – 7,68 (уш.с; 1H); 7,44 (д; $J = 8,2$ Гц; 2H); 7,19 (д; $J = 8,2$ Гц; 2H); 2,35 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 154,8 (к; $J = 37,0$ Гц); 136,4; 132,6; 130,0; 120,6; 117,1 (к; $J = 288,7$ Гц); 21,1.

^{19}F ЯМР (376 МГц; CDCl_3) δ -75,72.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[195]

N-(*n*-толил)циклопентилкарбоксамид (II-3ae)



n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), циклопентанкарбоновую кислоту (113 мг, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$,

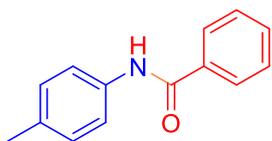
0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 4 : 1 ($R_f = 0,44$). Выделенный выход составил 88% (52 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,40 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 7,34 – 7,23 (уш.с; 1H); 7,10 (д; $J = 8,0$ Гц; 2H); 2,66 (кв; $J = 8,0$ Гц; 1H); 2,30 (с; 3H); 2,00 – 1,49 (м; 8H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 174,6; 135,8; 133,7; 129,5; 119,9; 46,9; 30,7; 26,1; 21,0.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[196]

***N*-(*n*-толил)бензамид (II-3af)**



n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), бензойную кислоту (122 мг, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 48 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и

сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (72% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 5 : 1 ($R_f = 0,29$). Выделенный выход составил 55% (34 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 159 - 160^\circ\text{C}$, лит. 156°C [197]).

^1H ЯМР (500 МГц; CDCl_3) δ 7,91 – 7,83 (уш.с; 1H); 7,86 (д; $J = 7,4$ Гц; 2H); 7,57 – 7,49 (м; 3H); 7,46 (т; $J = 7,4$ Гц; 2H); 7,16 (д; $J = 8,2$ Гц; 2H); 2,34 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 165,8; 135,5; 135,2; 134,4; 131,9; 129,7; 128,9; 127,1; 120,5; 21,0.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[197]

3-(1H-индол-3-ил)-N-(*n*-толил)пропанамид (II-3ag)



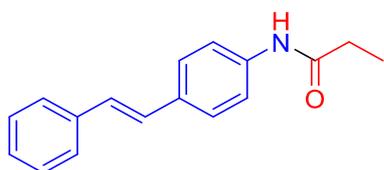
n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), 3-(1H-индол-3-ил)пропановую кислоту (187 мг, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе ДХМ : ЭА 9 : 1 ($R_f = 0,47$). Выделенный выход составил 91% (74 мг). Продукт является твёрдым веществом жёлтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 8,11 – 7,92 (уш.с; 1H); 7,63 (д; $J = 7,8$ Гц; 1H); 7,37 (д; $J = 8,0$ Гц; 1H); 7,30 – 6,91 (м; 8H); 3,20 (т; $J = 7,2$ Гц; 2H); 2,72 (т; $J = 7,2$ Гц; 2H); 2,29 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 171,0; 136,5; 135,3; 134,0; 129,5; 127,2; 122,3; 122,1; 120,1; 119,6; 118,8; 114,9; 111,4; 38,5; 21,4; 21,0.

HRMS (ЭС) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 279,1492, экспериментальное значение: 279,1493.

(E)-N-(*n*-стирилфенил)пропионамид (II-3ba)



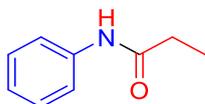
(E)-1-Нитро-4-стирилбензол (66 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 $\mu\text{л}$, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (90% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,47$). Выделенный выход составил 82% (60 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 218 - 220^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,57 – 7,44 (м; 5H); 7,35 (дд в виде т; $J = 7,4$ Гц; 2H); 7,29 – 7,15 (м; 3H); 7,08 – 7,03 (м; 2H); 2,41 (к; $J = 7,5$ Гц; 2H); 1,26 (т; $J = 7,5$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 172,0; 137,5; 133,5; 128,8; 128,1; 128,0; 127,6; 127,3; 126,5; 119,9; 31,0; 9,8, сигналы олефиновых углеродов перекрываются.

HRMS (ЭС) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ 252,1383, экспериментальное значение: 252,1387.

***N*-фенилпропионамид (II-3ca)**



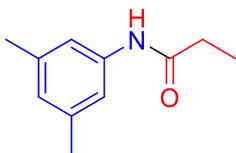
Нитробензол (30 $\mu\text{л}$, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 $\mu\text{л}$, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160 $^\circ\text{C}$ масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,43$). Выделенный выход составил 99% (43 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 102 - 104^\circ\text{C}$, лит. 102,8 – 104,1 $^\circ\text{C}$ [193]).

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,95 – 7,69 (уш.с; 1H); 7,53 (д; $J = 7,9$ Гц; 2H); 7,29 (дд в виде т; $J = 7,6$ Гц; 2H); 7,08 (т; $J = 7,4$ Гц; 1H); 2,37 (к; $J = 7,5$ Гц; 2H); 1,22 (т; $J = 7,5$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 172,7; 138,2; 129,0; 124,2; 120,1; 30,7; 9,8.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[193]

***N*-(3,5-диметилфенил)пропионамид (II-3da)**



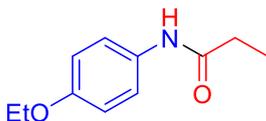
1,3-Диметил-5-нитробензол (44 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (70% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,48$). Выделенный выход составил 64% (33 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,43 – 7,27 (уш.с; 1H); 7,16 (с; 2H); 6,74 (с; 1H); 2,36 (к; $J = 7,6$ Гц; 2H); 2,27 (с; 6H); 1,23 (т; $J = 7,6$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 172,3; 138,7; 138,0; 126,0; 117,7; 30,8; 21,4; 9,8.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[198]

***N*-(*n*-этоксифенил)пропионамид (II-3ea)**



1-Этокси-4-нитробензол (49 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$,

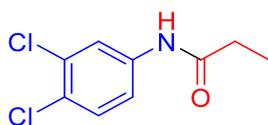
0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (90% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,61$). Выделенный выход составил 62% (35 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 120 - 121^\circ\text{C}$; лит. 120°C [199]).

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,39 (д; $J = 8,7$ Гц; 2H); 7,35 – 7,25 (уш.с; 1H); 6,82 (д; $J = 8,7$ Гц; 2H); 3,99 (к; $J = 7,0$ Гц; 2H); 2,35 (к; $J = 7,6$ Гц; 2H); 1,39 (т; $J = 7,0$ Гц; 3H); 1,22 (т; $J = 7,6$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 172,1; 155,8; 131,1; 121,9; 114,8; 63,8; 30,7; 15,0; 9,9.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[200]

***N*-(3,4-дихлорфенил)пропионамид (II-3fa)**



1,2-Дихлор-4-нитробензол (56 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли.

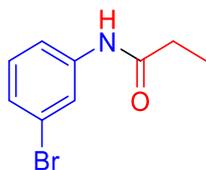
Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (75% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,41$). Выделенный выход составил 71% (45 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом ($t_{\text{пл.}} = 86 - 87^\circ\text{C}$, лит. $86 - 88^\circ\text{C}$ [201]).

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,81 – 7,68 (м; 2H); 7,36 – 7,27 (м; 2H); 2,39 (к; $J = 7,5$ Гц; 2H); 1,22 (т; $J = 7,5$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 172,7; 137,6; 132,8; 130,5; 127,4; 121,8; 119,3; 30,7; 9,7.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[202]

***N*-(*m*-бромфенил)пропионамид (II-3ga)**



1-Бром-3-нитробензол (59 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 $\mu\text{л}$, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (62% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,48$).

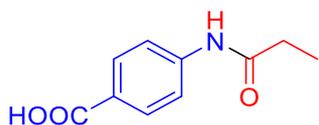
Выделенный выход составил 51% (34 мг). Продукт является твёрдым веществом бирюзового цвета.

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,84 – 7,72 (м; 1H); 7,67 – 7,52 (уш.с; 1H); 7,41 (д; $J = 8,2$ Гц; 1H); 7,24 – 7,08 (м; 2H); 2,39 (к; $J = 7,5$ Гц; 2H); 1,22 (т; $J = 7,5$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3) δ 172,6; 139,4; 130,3; 127,2; 123,0; 122,7; 118,5; 30,8; 9,7.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[194]

***n*-пропионамидбензойная кислота (II-3ha)**



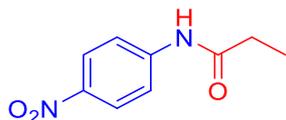
4-Нитробензойную кислоту (49 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (218 $\mu\text{л}$, 1000 мольн.%, 2,9 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (80% выход). Продукт очистили от примесей на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюирующая система: гексан : ЭА 2 : 1 ($R_f = 0,4$). Выделенный выход составил 72% (41 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

^1H ЯМР (300 МГц; DMSO-d_6) δ 10,18 (с; 1H); 7,87 (д; $J = 8,3$ Гц; 2H); 7,70 (д; $J = 8,3$ Гц; 2H); 2,35 (к; $J = 7,5$ Гц; 2H); 1,08 (т; $J = 7,5$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; DMSO- d_6) δ 172,6; 167,0; 143,4; 130,4; 124,9; 118,3; 29,7; 9,6.

HRMS (ЭС) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 194,0812, экспериментальное значение: 194,0812.

***N*-(*n*-нитрофенил)пропионамид (II-3ia)**



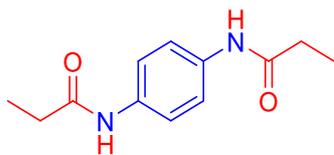
n-Динитробензол (49 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (33 $\mu\text{л}$, 150 мольн.%, 0,44 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (72% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 10 : 1 ($R_f = 0,5$). Выделенный выход составил 62% (27 мг). Продукт является твёрдым веществом жёлтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц; DMSO- d_6) δ 10,51 (с; 1H); 8,18 (д; $J = 9,3$ Гц; 2H); 7,81 (д; $J = 9,3$ Гц; 2H); 2,38 (к; $J = 7,5$ Гц; 2H); 1,07 (т; $J = 7,5$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; DMSO- d_6) δ 173,3; 145,7; 142,1; 125,1; 118,7; 29,8; 9,5.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[203]

N,N'-(1,4-фенилен)дипропионамид (II-3ja)



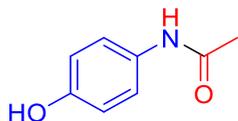
n-Динитробензол (49 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (218 μ л, 1000 мольн.%, 2,9 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160 $^\circ\text{C}$ масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе ДХМ : MeOH 9 : 1 ($R_f = 0,20$). Выделенный выход составил 99% (64 мг). Продукт является твёрдым веществом серого цвета ($t_{\text{пл.}} = >300^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (500 МГц; DMSO-d_6) δ 9,76 (с; 2H); 7,48 (с; 4H); 2,28 (к; $J = 7,6$ Гц; 4H); 1,07 (т; $J = 7,6$ Гц; 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; DMSO-d_6) δ 171,6; 134,6; 119,4; 29,4; 9,7.

HRMS (ЭС) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 221,1285; экспериментальное значение: 221,1287.

N-(4-гидроксифенил)ацетамид (II-3ka)



n-Нитрофенол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), уксусную кислоту (57 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5

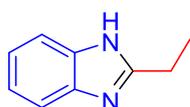
мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (83% выход). Продукт очистили от примесей на препаративном хроматографе InterChim PuriFlash, элюирующая система: ДХМ : MeOH (градиентное элюирование, 100% ДХМ – 90% ДХМ и 10% MeOH. В системе ДХМ : MeOH 10 : 1 $R_f = 0,5$. Выделенный выход составил 82% (36 мг). Продукт является бесцветным твёрдым веществом.

^1H ЯМР (400 МГц; DMSO- d_6) δ 9,74 – 9,60 (уш.с; 1H); 9,23 – 9,09 (уш.с; 1H); 7,34 (д; $J = 8,6$ Гц; 2H); 6,67 (д; $J = 8,6$ Гц; 2H); 1,98 (с; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; DMSO- d_6) δ 167,7; 153,2; 131,1; 120,9; 115,1; 23,8.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[204]

2-этил-1H-бензо[d]имидазол (II-4a)



o-Нитроанилин (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), пропионовую кислоту (74 μ л, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 μ моль) в 100 μ л ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл)

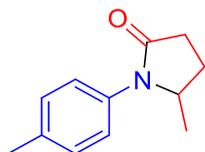
и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (90% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 1 : 2 ($R_f = 0,28$). Выделенный выход составил 81% (35 мг). Продукт является твёрдым веществом жёлтого цвета ($t_{\text{пл.}} = 158 - 160^\circ\text{C}$, лит. $159 - 160^\circ\text{C}$ [205]).

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 9,67 – 8,94 (уш.с; 1H); 7,68 – 7,40 (м; 2H); 7,32 – 7,10 (м; 2H); 3,00 (к; $J = 7,7$ Гц; 2H); 1,42 (т; $J = 7,7$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 156,7; 138,5; 122,3; 114,7; 22,7; 12,6.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[206]

5-метил-1-(*n*-толил)пирролидин-2-он (II-4b)



n-Нитротолуол (40 мг, 100 мольн.%, 0,29 ммоль), левулиновую кислоту (101 $\mu\text{л}$, 340 мольн.%, 0,99 ммоль) и аликвоту ацетата родия ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 0,645 мг, 0,5 мольн.%, 1,5 $\mu\text{моль}$) в 100 $\mu\text{л}$ ТГФ поместили в стеклянную вкладку титанового автоклава объёмом 10 мл. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO , после чего заполнили 50 атм CO . Автоклав поместили в предварительно нагретую до 160°C масляную баню. Спустя 22 ч, автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление и открыли. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу с помощью ДХМ (2 x 1 мл) и сконцентрировали на роторном испарителе. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР (99% выход). Продукт очистили от примесей на препаративной тонкослойной хроматографии в системе гексан : ЭА 1 : 1 ($R_f = 0,39$). Выделенный выход составил 75% (41 мг). Продукт является твёрдым веществом жёлтого цвета.

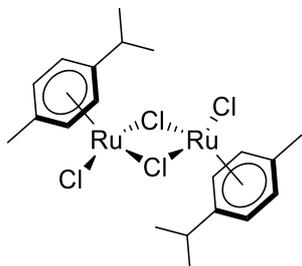
^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,25 – 7,15 (м; 4H); 4,24 (дт в виде гекс; $J = 6,3$ Гц; 1H); 2,72 – 2,44 (м; 2H); 2,44 – 2,26 (м; 1H); 2,33 (с; 3H); 1,82 – 1,63 (м; 1H); 1,18 (д; $J = 6,3$ Гц; 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц; CDCl_3) δ 174,3; 135,7; 134,9; 129,6; 124,3; 55,8; 31,3; 26,8; 21,0; 20,2.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[207]

Восстановительное аминирование

Катализатор



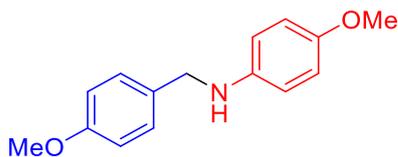
Рутениевый катализатор был получен по литературной методике (выделенный выход составил 67%). Комплекс представляет собой красное кристаллическое вещество. [168]

Общая методика восстановительного аминирования

В стеклянную вialу стального автоклава объёмом 10 мл поместили 2 экв. амина, 1 экв. альдегида, 0,2 мл MeCN, 0,25 мольн.% [(*n*-цимол)RuCl₂]₂ и 0,5 мольн.% добавки. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 140°C масляную баню. Спустя 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление. Реакционную смесь анализировали методами ¹H ЯМР и ГХ.

Синтез вторичных аминов по реакции восстановительного аминирования и определение выхода

4-метокси-*N*-(4-метоксибензил)анилин (III-3a)



В стеклянную вкладку стального автоклава объёмом 10 мл поместили 2 экв. *n*-анизидина (80 мг, 0,66 ммоль), 1 экв. *n*-метоксибензальдегида (40 μл, 0,33 ммоль), 0,25 мольн.% [(*n*-цимол)RuCl₂]₂ (0,5 мг, 0,0016 ммоль) в виде

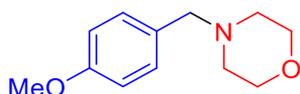
аликвоты в MeCN (6 мг/мл) и аликвоту добавки в 200 μ л MeCN. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO, после чего заполнили 50 атм CO. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 140°C масляную баню. Спустя 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление. Реакционную смесь анализировали методами ГХ и ^1H ЯМР.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [168]

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,31 – 7,25 (м; 2H); 6,91 – 6,83 (м; 2H); 6,80 – 6,71 (м; 2H); 6,68 – 6,55 (м; 2H); 4,19 (с; 2H); 3,78 (с; 3H); 3,73 (с; 3H).

Выход продукта был определён по соотношению интегральных кривых сигнала внутреннего стандарта – ДМФА – и синглета при δ 4,19 м.д.

4-(4- метоксибензил)морфолин (III-3b)



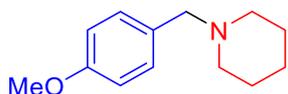
В стеклянную вкладку стального автоклава объёмом 10 мл поместили 2 экв. морфолина (56 μ л, 0,66 ммоль), 1 экв. *n*-метоксибензальдегида (40 μ л, 0,33 ммоль), 0,25 мольн.% [(*n*-цимол) RuCl_2] $_2$ (0,5 мг, 0,0016 ммоль) в виде аликвоты в MeCN (6 мг/мл) и аликвоту добавки в 200 μ л MeCN. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм CO, после чего заполнили 50 атм CO. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 140°C масляную баню. Спустя 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление. Реакционную смесь анализировали методами ГХ и ^1H ЯМР.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию. [208]

^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ 7,22 (д; $J = 8,3$ Гц; 2H); 6,84 (д; $J = 8,3$ Гц; 2H); 3,79 (с; 3H); 3,69 (т; $J = 4,7$ Гц; 4H); 3,43 (с; 2H); 2,44 – 2,38 (м; 4H).

Выход продукта был определён по соотношению интегральных кривых сигнала внутреннего стандарта – ДМФА – и дублета при δ 7,22 м.д.

1-(4- метоксибензил)пиперидин (III-3c)



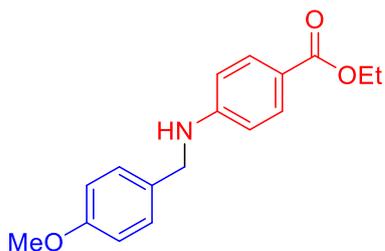
В стеклянную вкладку стального автоклава объёмом 10 мл поместили 2 экв. пиперидина (65 μ л, 0,66 ммоль), 1 экв. *n*-метоксибензальдегида (40 μ л, 0,33 ммоль), 0,25 мольн.% [(*n*-цимол)RuCl₂]₂ (0,5 мг, 0,0016 ммоль) в виде аликвоты в MeCN (6 мг/мл) и аликвоту добавки в 200 μ л MeCN. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 140°C масляную баню. Спустя 22 часа автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление. Реакционную смесь анализировали методами ГХ и ¹H ЯМР.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[208]

¹H ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ 7,21 (д; J = 8,6 Гц; 2H); 6,83 (д; J = 8,6 Гц; 2H); 3,78 (с; 3H); 3,40 (с; 2H); 2,38 – 2,30 (м; 4H); 1,55 (дт; J = 11,0; 5,4 Гц; 4H); 1,45 – 1,35 (м; 2H).

Выход продукта был определён по соотношению интегральных кривых сигнала внутреннего стандарта – ДМФА – и синглета при δ 3,40 м.д.

Этил-4-((4-метоксибензил)амино)бензоат (III-3d)



В стеклянную вкладку стального автоклава объёмом 10 мл поместили 2 экв. *n*-бензокаина (109 мг, 0,66 ммоль), 1 экв. *n*-метоксибензальдегида (40 μ л, 0,33 ммоль), 0,25 мольн.% [(*n*-цимол)RuCl₂]₂ (0,5 мг, 0,0016 ммоль) в виде аликвоты в MeCN (6 мг/мл) и аликвоту добавки в 200 μ л MeCN. Автоклав закрыли, трижды продули 10 атм СО, после чего заполнили 50 атм СО. Автоклав поместили в предварительно нагретую до 140°C масляную баню. Спустя 22 часа

автоклав охладили до комнатной температуры, спустили избыточное давление. Реакционную смесь анализировали методами ГХ и ^1H ЯМР.

Спектры ЯМР соответствуют литературному описанию.[209]

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7,86 (д; $J = 8,8$ Гц; 2H); 7,25 (д; $J = 8,5$ Гц; 2H); 6,87 (д; $J = 8,5$ Гц; 2H); 6,58 (д; $J = 8,8$ Гц; 2H); 4,31 (д; $J = 6,6$ Гц; 2H); 4,30 (к; $J = 7,2$ Гц; 2H); 3,79 (с; 3H); 1,34 (т; $J = 7,2$ Гц; 3H).

Выход продукта был определён по соотношению интегральных кривых сигнала внутреннего стандарта – ДМФА – и дублета при δ 6,87 м.д.

Список литературы

1. Vogt, P. F. Amines, Aromatic / P. F. Vogt, J. J. Gerulis // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley, 2000. – 2000 pp.
2. Podyacheva, E. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov [et al.] // Synthesis. 2019. Vol. 51, № 13. P. 2667-2677.
3. Chusov, D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / D. Chusov, B. List // Angewandte Chemie International Edition. 2014. Vol. 53, № 20. P. 5199-5201.
4. Kolesnikov, P. N. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / P. N. Kolesnikov, N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov [et al.] // Organic Letters. 2015. Vol. 17, № 2. P. 173-175.
5. Biriukov, K. O. Carbon monoxide-driven osmium catalyzed reductive amination harvesting WGS power / K. O. Biriukov, M. M. Vinogradov, O. I. Afanasyev [et al.] // Catalysis Science & Technology. 2021. Vol. 11, № 14. P. 4922-4930.
6. Moskovets, A. P. Reductive amination catalyzed by iridium complexes using carbon monoxide as a reducing agent / A. P. Moskovets, D. L. Usanov, O. I. Afanasyev [et al.] // Organic and Biomolecular Chemistry. 2017. Vol. 15, № 30. P. 6384-6387.
7. Afanasyev, O. I. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination / O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov [et al.] // ACS Catalysis. 2016. Vol. 6, № 3. P. 2043-2046.
8. Reed-Berendt, B. G. Borrowing Hydrogen for Organic Synthesis / B. G. Reed-Berendt, D. E. Latham, M. B. Dambatta, L. C. Morrill // ACS Central Science. 2021. Vol. 7, № 4. P. 570-585.

9. Podyacheva, E. Borrowing Hydrogen Amination Reactions: A Complex Analysis of Trends and Correlations of the Various Reaction Parameters / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, D. V. Vasilyev, D. Chusov // *ACS Catalysis*. 2022. Vol. 12, № 12. P. 7142-7198.
10. Roughley, S. D. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates / S. D. Roughley, A. M. Jordan // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 54, № 10. P. 3451-3479.
11. Yan, K. Bio-based monomers for amide-containing sustainable polymers / K. Yan, J. Wang, Z. Wang, L. Yuan // *Chemical Communications*. 2023. Vol. 59, № 4. P. 382-400.
12. Dunetz, J. R. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals / J. R. Dunetz, J. Magano, G. A. Weisenburger // *Organic Process Research & Development*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 140-177.
13. McKnelly, K. J. Anaphylaxis Induced by Peptide Coupling Agents: Lessons Learned from Repeated Exposure to HATU, HBTU, and HCTU / K. J. McKnelly, W. Sokol, J. S. Nowick // *The Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 85, № 3. P. 1764-1768.
14. Constable, D. J. C. Key green chemistry research areas—a perspective from pharmaceutical manufacturers / D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler [et al.] // *Green Chemistry*. 2007. Vol. 9, № 5. P. 411-42.
15. Tsygankov, A. A. Reductive Amidation without an External Hydrogen Source Using Rhodium on Carbon Matrix as a Catalyst / A. A. Tsygankov, M. Makarova, O. I. Afanasyev [et al.] // *ChemCatChem*. 2020. Vol. 12, № 1. P. 112-117.
16. Fouad, M. A. Formic Acid as Carbon Monoxide Source in the Palladium-Catalyzed N-Heterocyclization of o-Nitrostyrenes to Indoles / M. A. Fouad, F. Ferretti, F. Ragaini // *The Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 8. P. 5108-5117.
17. Neumann, K. T. Synthesis of Aliphatic Carboxamides Mediated by Nickel NN₂-Pincer Complexes and Adaptation to Carbon-Isotope Labeling / K. T. Neumann,

A. S. Donlund, T. L. Andersen [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. 2018. Vol. 24, № 56. P. 14946-14949.

18. Petchey, M. R. Enzyme-Catalysed Synthesis of Secondary and Tertiary Amides / M. R. Petchey, G. Grogan // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2019. Vol. 361, № 17. P. 3895-3914.

19. Corma, A. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis / A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater // *Chemical Reviews*. 2018. Vol. 118, № 4. P. 1410-1459.

20. Irrgang, T. 3d-Metal Catalyzed N- and C-Alkylation Reactions via Borrowing Hydrogen or Hydrogen Autotransfer / T. Irrgang, R. Kempe // *Chemical Reviews*. 2019. Vol. 119, № 4. P. 2524-2549.

21. Reed-Berendt, B. G. Recent advances in homogeneous borrowing hydrogen catalysis using earth-abundant first row transition metals / B. G. Reed-Berendt, K. Polidano, L. C. Morrill // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2019. Vol. 17, № 7. P. 1595-1607.

22. Bähn, S. The catalytic amination of alcohols / S. Bähn, S. Imm, L. Neubert [et al.] // *ChemCatChem*. 2011. Vol. 3, № 12. P. 1853-1864.

23. Xu, Q. Green and scalable aldehyde-catalyzed transition metal-free dehydrative N-alkylation of amides and amines with alcohols / Q. Xu, Q. Li, X. Zhu, J. Chen // *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2013. Vol. 355, № 1. P. 73-80.

24. Dai, X. A conjugated ketone as a catalyst in alcohol amination reactions under transition-metal and hetero-atom free conditions / X. Dai, X. Cui, Y. Deng, F. Shi // *RSC Advances*. 2015. Vol. 5, № 54. P. 43589-43593.

25. Yang, H. Carbon-catalysed reductive hydrogen atom transfer reactions / H. Yang, X. Cui, X. Dai [et al.] // *Nature Communications*. 2015. Vol. 6, № 1. P. 6478.

26. Pothikumar, R. Pyridine mediated transition-metal-free direct alkylation of anilines using alcohols via borrowing hydrogen conditions / R. Pothikumar, V. T.

Bhat, K. Namitharan // Chemical Communications. 2020. Vol. 56, № 88. P. 13607-13610.

27. Lu, X. H. Solid base catalyzed highly efficient N-alkylation of amines with alcohols in a solvent-free system / X. H. Lu, Y. W. Sun, X. L. Wei [et al.] // Catalysis Communications. 2014. Vol. 55. P. 78-82.

28. Wang, C. Insight into O₂-promoted base-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols / C. Wang, C. Chen, J. Han [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. 2015. Vol. 2015, № 13. P. 2972-2977.

29. Li, X. Efficient and practical catalyst-free-like dehydrative N-alkylation of amines and sulfinamides with alcohols initiated by aerobic oxidation of alcohols under air / X. Li, S. Li, Q. Li [et al.] // Tetrahedron. 2016. Vol. 72, № 2. P. 264-272.

30. Li, Q.-Q. Direct Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Base / Q.-Q. Li, Z.-F. Xiao, C.-Z. Yao [et al.] // Organic Letters. 2015. Vol. 17, № 21. P. 5328-5331.

31. Donthiri, R. R. Sodium Hydroxide Catalyzed N-Alkylation of (Hetero) Aromatic Primary Amines and N₁,C₅-Dialkylation of 4-Phenyl-2-aminothiazoles with Benzyl Alcohols / R. R. Donthiri, V. Pappula, D. Chandra Mohan [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 78, № 13. P. 6775-6781.

32. Li, S. Structure-dependent tautomerization induced catalyst-free autocatalyzed N-alkylation of heteroaryl amines with alcohols / S. Li, X. Li, Q. Li [et al.] // Green Chemistry. 2015. Vol. 17, № 6. P. 3260-3265.

33. Xu, Q. Selective catalytic Hofmann: N-alkylation of poor nucleophilic amines and amides with catalytic amounts of alkyl halides / Q. Xu, H. Xie, E.-L. Zhang [et al.] // Green Chemistry. 2016. Vol. 18, № 14. P. 3940-3944.

34. Du, Y. Selective N-alkylation of amines with alcohols by using non-metal-based acid-base cooperative catalysis / Y. Du, S. Oishi, S. Saito // Chemistry - A European Journal. 2011. Vol. 17, № 44. P. 12262-12267.

35. Li, Y.-Q. Direct N-alkylation of amines with alcohols using AlCl₃ as a Lewis acid / Y.-Q. Li, Y.-B. Chen, Z.-Z. Huang // Chinese Chemical Letters. 2014. Vol. 25, № 12. P. 1540-1544.
36. Payard, P. Direct Amination of Alcohols Catalyzed by Aluminum Triflate: An Experimental and Computational Study / P. Payard, Q. Gu, W. Guo [et al.] // Chemistry – A European Journal. 2018. Vol. 24, № 53. P. 14146-14153.
37. Ohshima, T. Aluminum Triflate as a Powerful Catalyst for Direct Amination of Alcohols, Including Electron-Withdrawing Group-Substituted Benzhydrols / T. Ohshima, J. Ipposhi, Y. Nakahara [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. 2012. Vol. 354, № 13. P. 2447-2452.
38. Mohan, T. V. R. Pyridinic-nitrogen on ordered mesoporous carbon: A versatile NAD(P)H mimic for borrowing-hydrogen reactions / T. V. R. Mohan, M. Nallagangula, K. Kala [et al.] // Journal of Catalysis. 2023. Vol. 419. P. 80-98.
39. Pothikumar, R. Pyridine mediated transition-metal-free direct alkylation of anilines using alcohols via borrowing hydrogen conditions / R. Pothikumar, V. T. Bhat, K. Namitharan // Chemical Communications. 2020. Vol. 56, № 88. P. 13607-13610.
40. Sharma, R. Discovering the role of N-heterocyclic carbene as hydrogen borrowing organocatalyst: metal-free, direct N-alkylation of amines with benzyl alcohols / R. Sharma, A. Rahaman T A, J. Sen [et al.] // Organic Chemistry Frontiers. 2023. Vol. 10, № 3. P. 730-744.
41. Raut, S. U. Solvent/metal-free benzimidazolium-based carboxyl-functionalized porphyrin photocatalysts for the room-temperature alkylation of amines under the irradiation of visible light / S. U. Raut, K. R. Balinge, S. A. Deshmukh [et al.] // Catalysis Science & Technology. 2022. Vol. 12, № 19. P. 5917-5931.
42. Kunchur, H. S. Platinum Assisted Tandem P–C Bond Cleavage and P–N Bond Formation in Amide Functionalized Bisphosphine o-

Ph₂PC₆H₄C(O)N(H)C₆H₄PPh₂-o: Synthesis, Mechanistic, and Catalytic Studies / H. S. Kunchur, M. S. Balakrishna // *Inorganic Chemistry*. 2022. Vol. 61, № 2. P. 857-868.

43. Moutaoukil, Z. N-Alkylation of organonitrogen compounds catalyzed by methylene-linked bis-NHC half-sandwich ruthenium complexes / Z. Moutaoukil, E. Serrano-Díez, I. G. Collado [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2022. Vol. 20, № 4. P. 831-839.

44. Guin, A. K. N-Alkylation of Amines by C1–C10 Aliphatic Alcohols Using A Well-Defined Ru(II)-Catalyst. A Metal–Ligand Cooperative Approach / A. K. Guin, S. Pal, S. Chakraborty [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 9. P. 5944-5961.

45. Chakraborty, S. Zn(II)-Catalyzed Selective N-Alkylation of Amines with Alcohols Using Redox Noninnocent Azo-Aromatic Ligand as Electron and Hydrogen Reservoir / S. Chakraborty, R. Mondal, S. Pal [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 2. P. 771-787.

46. Zhang, C. Nickel(I)-catalyzed (de)hydrogenative coupling of amines and alkyl heteroarenes with alcohols / C. Zhang, Q. Liang, W. Yang [et al.] // *Green Chemistry*. 2022. Vol. 24, № 19. P. 7368-7375.

47. Peng, L. One-pot synthesis of phosphorylnaphth[2,1-d]oxazoles and products as P,N-ligands in C–N and C–C formation / L. Peng, Z. Hu, Y. Zhao [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2022. Vol. 20, № 20. P. 4110-4114.

48. Gayathri, S. Ruthenium Complexes Bearing α -Diimine Ligands and Their Catalytic Applications in N-Alkylation of Amines, α -Alkylation of Ketones, and β -Alkylation of Secondary Alcohols / S. Gayathri, P. Viswanathamurthi, R. Bertani, P. Sgarbossa // *ACS Omega*. 2022. Vol. 7, № 37. P. 33107-33122.

49. Vijayapritha, S. Efficient ruthenium(II) complex catalyzed N-alkylation of amines and β -alkylation of secondary alcohol via borrowing hydrogen methodology / S. Vijayapritha, P. Nithya, P. Viswanathamurthi [et al.] // *Polyhedron*. 2023. Vol. 235. P. 116351.

50. Suntrup, L. Expanding the Scope of Chelating Triazolylidenes: Mesoionic Carbenes from the 1,5-“Click”-Regioisomer and Catalytic Synthesis of Secondary Amines from Nitroarenes / L. Suntrup, S. Hohloch, B. Sarkar // *Chemistry - A European Journal*. 2016. Vol. 22, № 50. P. 18009-18018.
51. Singh, S. Facile synthesis of quinolines and N-alkylation reactions catalyzed by ruthenium(II) pincer type complexes: Reaction mechanism and evidences for ruthenium hydride intermediate / S. Singh, A. R. Choudhury, K. Ghosh // *Molecular Catalysis*. 2023. Vol. 549. P. 113424.
52. Wang, Y. Half-Sandwich Iridium Complexes with Hydrazone Ligands: Synthesis and Catalytic Activity in N-Alkylation of Anilines or Nitroarenes with Alcohols via Hydrogen Autotransfer / Y. Wang, F.-L. Zhang, Z.-J. Liu, Z.-J. Yao // *Inorganic Chemistry*. 2022. Vol. 61, № 27. P. 10310-10320.
53. Çakır, S. N-Alkylation and N-Methylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Nitrile-Substituted NHC–Ir(III) and NHC–Ru(II) Complexes / S. Çakır, S. B. Kavukcu, O. Şahin [et al.] // *ACS Omega*. 2023. Vol. 8, № 6. P. 5332-5348.
54. Ye, Z. Disarming the alkoxide trap to access a practical FeCl₃ system for borrowing-hydrogen N-alkylation / Z. Ye, Z. Yang, C. Yang [et al.] // *Organic Chemistry Frontiers*.
55. Friães, S. Bis-Triazolylidenes of Manganese and Rhenium and Their Catalytic Application in N-Alkylation of Amines with Alcohols / S. Friães, C. S. B. Gomes, B. Royo // *Organometallics*. 2023. Vol. 42, № 14. P. 1803-1809.
56. Wang, G. Iron-nickel alloy particles with N-doped carbon “armor” as a highly selective and long-lasting catalyst for the synthesis of N-benzylaniline molecules / G. Wang, L. Sun, W. Liu [et al.] // *Nano Research*. 2023.
57. Lu, G.-P. A Fe single atom on N,S-doped carbon catalyst for performing N-alkylation of aromatic amines under solvent-free conditions / G.-P. Lu, H. Shan, Y. Lin [et al.] // *Journal of Materials Chemistry A: Materials for Energy and Sustainability*. 2021. Vol. 9, № 44. P. 25128-25135.

58. Goyal, V. Biorenewable carbon-supported Ru catalyst for N-alkylation of amines with alcohols and selective hydrogenation of nitroarenes / V. Goyal, N. Sarki, M. K. Poddar [et al.] // *New Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 45, № 32. P. 14687-14694.
59. Du, L. Cascade 8π Electrocyclization/Benzannulation to Access Highly Substituted Phenylpyridines / L. Du, Y. Gong, J. Han [et al.] // *Organic Letters*. 2021. Vol. 23, № 20. P. 7966-7971.
60. Sarma, B. Highly active primary amine ligated Ru(II)-arene complexes as selective catalysts for solvent-free N-alkylation of Anilines / B. Sarma, R. Ranjan, N. R. Chauhan [et al.] // *Molecular Catalysis*. 2023. Vol. 548. P. 113440.
61. Patel, B. N-coordinated Ru(II) catalyzed solvent free N-alkylation of primary amines with alcohols through borrowing hydrogen strategy / B. Patel, R. Ranjan, N. R. Chauhan [et al.] // *New Journal of Chemistry*. 2023. Vol. 47, № 17. P. 8305-8317.
62. Özdemir, N. Synthesis, crystal structure, DFT studies and catalytic activity of an N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl-methyl)benzimidazole ruthenium(II) hydrate complex / N. Özdemir, F. D. Karabekmez, E. Ö. Karaca [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. 2023. Vol. 1281. P. 135159.
63. Ma, Z. Reusable Co-nanoparticles for general and selective N-alkylation of amines and ammonia with alcohols / Z. Ma, B. Zhou, X. Li [et al.] // *Chemical Science*. 2022. Vol. 13, № 1. P. 111-117.
64. Mondal, S. Co-Catalyzed Metal-Ligand Cooperative Approach for N-alkylation of Amines and Synthesis of Quinolines via Dehydrogenative Alcohol Functionalization / S. Mondal, S. Pal, S. Khanra [et al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2023. Vol. 26, № 29. P. e202300263.
65. Ke, Z. Ionic-Liquid Hydrogen-Bonding Promoted Alcohols Amination over Cobalt Catalyst via Dihydrogen Autotransfer Mechanism / Z. Ke, Y. Wang, Y. Zhao [et al.] // *ChemSusChem*. 2023. Vol. 16, № 17. P. e202300513.

66. Gupta, P. P,N-type phosphalkene-based Ir(I) complexes: synthesis, coordination chemistry, and catalytic applications / P. Gupta, H.-J. Drexler, R. Wingad [et al.] // *Inorganic Chemistry Frontiers*. 2023. Vol. 10, № 8. P. 2285-2293.
67. Raydan, D. Pd-Catalyzed Switchable Access to Imines and Amines from Secondary Alcohols / D. Raydan, B. Royo, M. M. B. Marques // *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 12, № 10. P. e202300282.
68. Ranjan, R. A binuclear Cu(II) complex as an efficient photocatalyst for N-alkylation of aromatic amines / R. Ranjan, A. Chakraborty, R. Kyarikwal [et al.] // *Dalton Transactions*. 2022. Vol. 51, № 35. P. 13288-13300.
69. Zhang, X. N, S Co-Coordinated Zinc Single-Atom Catalysts for N-Alkylation of Aromatic Amines with Alcohols: The Role of S-Doping in the Reaction. Vol. 13 / X. Zhang, Q. Zhang, J. Reng [et al.]. – 2023.
70. Wu, Y. Synergistic roles of platinum nanoparticles and sodium ions within beta zeolites in N-alkylation of amines with aromatic alcohols / Y. Wu, S. Xi, C. Chen [et al.] // *Science China Chemistry*. 2023. Vol. 66, № 9. P. 2690-2699.
71. Li, J. Highly Efficient and Recyclable Porous Organic Polymer Supported Iridium Catalysts for Dehydrogenation and Borrowing Hydrogen Reactions in Water / J. Li, H. Liu, H. Zhu [et al.] // *ChemCatChem*. 2021. Vol. 13, № 22. P. 4751-4758.
72. Wang, X. Identifying active sites at the Cu/Ce interface for hydrogen borrowing reactions / X. Wang, T. Li, H. Wang [et al.] // *Journal of Catalysis*. 2023. Vol. 418. P. 163-177.
73. Chen, T.-R. Iridium/graphene nanostructured catalyst for the N-alkylation of amines to synthesize nitrogen-containing derivatives and heterocyclic compounds in a green process / T.-R. Chen, Y.-T. Chen, Y.-S. Chen [et al.] // *RSC Advances*. 2022. Vol. 12, № 8. P. 4760-4770.
74. Goyal, V. Methanol as a Potential Hydrogen Source for Reduction Reactions Enabled by a Commercial Pt/C Catalyst / V. Goyal, T. Bhatt, C. Dewangan [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 4. P. 2245-2259.

75. Hare, L. V. Using the Colloidal Method to Prepare Au Catalysts for the Alkylation of Aniline by Benzyl Alcohol / L. V. Hare, F. Parveen, J. Cookson [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 19. P. 14779.
76. Furukawa, S. Synthesis of thermoresponsive polymer gels with crosslinked domains containing iridium complexes for ammonia sensing and N-alkylation catalysis / S. Furukawa, T. Okuno, T. Shimbayashi [et al.] // *Polymer Journal*. 2023. Vol. 55, № 9. P. 945-955.
77. Terra, J. C. S. Trapping hydrogen: Confined catalysis for improved hydrogen borrowing selectivity / J. C. S. Terra, J. Dewolfe, J. A. Valdez. – 2022. doi:10.26434/chemrxiv-2022-24j10
78. Wang, L. Highly Selective Synergistic N-Alkylation of Amines with ROH Catalyzed by Nickel–Ruthenium / L. Wang, X. Jv, R. Wang [et al.] // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2022. Vol. 10, № 26. P. 8342-8349.
79. Kon, Y. Selective monoallylation of anilines to N-allyl anilines using reusable zirconium dioxide supported tungsten oxide solid catalyst / Y. Kon, S. Tsurumi, S. Yamada [et al.] // *RSC Advances*. 2022. Vol. 12, № 19. P. 11877-11884.
80. Lu, Y. A reusable MOF supported single-site nickel-catalyzed direct N-alkylation of anilines with alcohols / Y. Lu, H. Chai, K. Yu [et al.] // *Tetrahedron*. 2022. Vol. 124. P. 132993.
81. Zhang, D. Cu-decorating on N, P-Codoped porous carbon derived from wheat straw as advanced catalysts for N-alkylation of amines with alcohols / D. Zhang, J. Tian, Y. Yan [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. 2023. Vol. 16, № 10. P. 105124.
82. Panigrahi, U. K. Magnetically Recyclable Heterogeneous Cobalt Ferrite Catalyst for the Direct N-Alkylation of (Hetero)aryl Amines with Alcohols / U. K. Panigrahi, V. T. Bhat, V. K. M. Ramakrishnan // *ChemistrySelect*. 2021. Vol. 6, № 33. P. 8766-8773.

83. Bohigues, B. Coordinatively Unsaturated Hf-MOF-808 Prepared via Hydrothermal Synthesis as a Bifunctional Catalyst for the Tandem N-Alkylation of Amines with Benzyl Alcohol / B. Bohigues, S. Rojas-Buzo, M. Moliner, A. Corma // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2021. Vol. 9, № 47. P. 15793-15806.
84. Patel, N. B. Catalytic activity of Cu-BTC metal organic framework for borrowing hydrogen and tandem reactions of an alcohol under solvent and base free condition / N. B. Patel, N. Vala, A. Shukla [et al.] // *Inorganica Chimica Acta*. 2023. Vol. 554. P. 121546.
85. Krishnan, K. Titania Nanoparticle Catalysed N-Alkylation of Amines by Hydrogen Auto-Transfer Mechanisms / K. Krishnan, E. Samaraj, G. Sanjeev [et al.] // *ChemistrySelect*. 2023. Vol. 8, № 25. P. e202300770.
86. Wang, G. Engineering of Bi-S₃ and sulfur-vacancy dual sites for efficient photocatalytic N-alkylation of amines / G. Wang, Y. Liu, J. Zhang [et al.] // *Journal of Materials Chemistry A*. 2022. Vol. 10, № 40. P. 21349-21355.
87. Cheng, H. Efficient photocatalytic one-pot hydrogenation and N-alkylation of nitrobenzenes/benzonitriles with alcohols over Pd/MOFs: Effect of the crystal morphology & “quasi-MOF” structure / H. Cheng, X. Long, F. Bian [et al.] // *Journal of Catalysis*. 2020. Vol. 389. P. 121-131.
88. Niu, F. Single Pd-S_x Sites In Situ Coordinated on CdS Surface as Efficient Hydrogen Autotransfer Shuttles for Highly Selective Visible-Light-Driven C-N Coupling / F. Niu, W. Tu, X. Lu [et al.] // *ACS Catalysis*. 2022. Vol. 12, № 8. P. 4481-4490.
89. Lv, D. Metal cocatalyst mediated photocatalytic dehydrogenative-condensation and direct condensation cross-coupling of aniline and alcohol / D. Lv, Y. Li, W. Qiao [et al.] // *Applied Catalysis B: Environmental*. 2022. Vol. 309. P. 121264.
90. Xu, X. Regioselective N-alkylation of 2-amino-azoles with alcohols for the synthesis of 2-N-(alkylamino)azoles catalyzed by a ruthenium complex bearing a

functional ligand / X. Xu, Y. Tang, J. Zhang [et al.] // *Journal of Catalysis*. 2023. Vol. 426. P. 21-29.

91. Bhatt, S. Ruthenium Complexes of Bidentate N,N-Ligand as Catalyst for Selective N-Alkylation of Amines with Alcohols / S. Bhatt, M. Rana, A. K. Sharma, H. Joshi // *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 12, № 6. P. e202300158.

92. Tsuge, K. Ruthenium-catalysed N-alkylation of anilines with primary carbohydrate alcohols via borrowing hydrogen strategy / K. Tsuge, S. Kubota, K. Sakamoto [et al.] // *Chemical Communications*. 2023. Vol. 59, № 46. P. 7052-7055.

93. Nalikezhathu, A. Synthesis of 1,4-Diazacycles by Hydrogen Borrowing / A. Nalikezhathu, A. Tam, V. Cherepakhin [et al.] // *Organic Letters*. 2023. Vol. 25, № 10. P. 1754-1759.

94. Li, K.-M. Tunable mono- and di-methylation of amines with methanol over bimetallic CuCo nanoparticle catalysts / K.-M. Li, Q. Zhang, Z.-M. Xu [et al.] // *Green Chemistry*. 2022. Vol. 24, № 15. P. 5965-5977.

95. Ng, X. Q. Direct access to chiral aliphatic amines by catalytic enantioconvergent redox-neutral amination of alcohols / X. Q. Ng, C. S. Lim, M. W. Liaw [et al.] // *Nature Synthesis*. 2023. Vol. 2, № 6. P. 572-580.

96. Larduinat, M. Ir-Catalyzed Synthesis of Functionalized Pyrrolidines and Piperidines Using the Borrowing Hydrogen Methodology / M. Larduinat, J. François, M. Jacolot, F. Popowycz // *The Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 11. P. 7512-7517.

97. Ng, X. Q. Scalable Synthesis of Antihistamines and Sensipar via Intensified Hydrogen Borrowing Methodology / X. Q. Ng, Y. Zhao, V. Isoni // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2023. Vol. 11, № 33. P. 12389-12396.

98. Liu, Y. Iridium-Catalyzed Enantioconvergent Borrowing Hydrogen Annulation of Racemic 1,4-Diols with Amines / Y. Liu, H. Diao, G. Hong [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. 2023. Vol. 145, № 9. P. 5007-5016.

99. Anandaraj, P. N-alkylation of benzamides/sulfonamides using alcohols via borrowing hydrogen approach by well-defined Pd (II) pincer complexes / P. Anandaraj, R. Ramesh // *Applied Organometallic Chemistry*. 2023. Vol. 37, № 10. P. e7228.
100. Tong, T. Uncovering Structure–Activity Relationships in Pt/CeO₂ Catalysts for Hydrogen-Borrowing Amination / T. Tong, M. Douthwaite, L. Chen [et al.] // *ACS Catalysis*. 2023. Vol. 13, № 2. P. 1207-1220.
101. Donthireddy, S. N. R. N-Heterocyclic Carbene-Supported Nickel-Catalyzed Selective (Un)Symmetrical N-Alkylation of Aromatic Diamines with Alcohols / S. N. R. Donthireddy, M. Siddique, A. Rit // *The Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 2. P. 1135-1146.
102. Reed-Berendt, B. G. Borrowing Hydrogen for Organic Synthesis / B. G. Reed-Berendt, D. E. Latham, M. B. Dambatta, L. C. Morrill // *ACS Central Science*. 2021. Vol. 7, № 4. P. 570-585.
103. Oldenhuis, N. J. From Racemic Alcohols to Enantiopure Amines: Ru-Catalyzed Diastereoselective Amination / N. J. Oldenhuis, V. M. Dong, Z. Guan // *Journal of the American Chemical Society*. 2014. Vol. 136, № 36. P. 12548-12551.
104. Das, K. N-Alkylation of Amines Catalyzed by a Ruthenium–Pincer Complex in the Presence of in situ Generated Sodium Alkoxide / K. Das, P. G. Nandi, K. Islam [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 2019, № 40. P. 6855-6866.
105. Yan, T. Direct Catalytic N-Alkylation of α -Amino Acid Esters and Amides Using Alcohols with High Retention of Stereochemistry / T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta // *ChemSusChem*. 2021. Vol. 14, № 11. P. 2303-2307.
106. Kawahara, R. Multialkylation of Aqueous Ammonia with Alcohols Catalyzed by Water-Soluble Cp*Ir–Ammine Complexes / R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi // *Journal of the American Chemical Society*. 2010. Vol. 132, № 43. P. 15108-15111.

107. Blank, B. Synthesis of Selectively Mono-N-Arylated Aliphatic Diamines via Iridium-Catalyzed Amine Alkylation / B. Blank, S. Michlik, R. Kempe // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2009. Vol. 351, № 17. P. 2903-2911.
108. Homberg, L. A Highly Active PN^3 Manganese Pincer Complex Performing N-Alkylation of Amines under Mild Conditions / L. Homberg, A. Roller, K. C. Hultsch // *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, № 9. P. 3142-3147.
109. Elangovan, S. Efficient and selective N-alkylation of amines with alcohols catalysed by manganese pincer complexes / S. Elangovan, J. Neumann, J. B. Sortais [et al.] // *Nature Communications*. 2016. Vol. 7, № 1. P. 12641.
110. Fertig, R. Manganese-Catalyzed and Base-Switchable Synthesis of Amines or Imines via Borrowing Hydrogen or Dehydrogenative Condensation / R. Fertig, T. Irrgang, F. Freitag [et al.] // *ACS Catalysis*. 2018. Vol. 8, № 9. P. 8525-8530.
111. Bala, M. Iron phthalocyanine as an efficient and versatile catalyst for N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols: One-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles / M. Bala, P. K. Verma, U. Sharma [et al.] // *Green Chemistry*. 2013. Vol. 15, № 6. P. 1687-1693.
112. Zhao, Y. Iron/amino acid catalyzed direct N-alkylation of amines with alcohols / Y. Zhao, S. W. Foo, S. Saito // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2011. Vol. 50, № 13. P. 3006-3009.
113. Yan, T. Iron catalysed direct alkylation of amines with alcohols / T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta // *Nature Communications*. 2014. Vol. 5, № 1. P. 5602.
114. Yan, T. Direct N-alkylation of unprotected amino acids with alcohols / T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta // *Science Advances*. 2017. Vol. 3, № 12. P. 1-8.
115. Kallmeier, F. Chromium-Catalyzed Alkylation of Amines by Alcohols / F. Kallmeier, R. Fertig, T. Irrgang, R. Kempe // *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. Vol. 59, № 29. P. 11789-11793.

116. Rösler, S. Cobalt-Catalyzed Alkylation of Aromatic Amines by Alcohols / S. Rösler, M. Ertl, T. Irrgang, R. Kempe // *Angewandte Chemie International Edition*. 2015. Vol. 54, № 50. P. 15046-15050.

117. Sharma, R. K. Magnetite (Fe₃O₄) silica based organic-inorganic hybrid copper(II) nanocatalyst: A platform for aerobic N-alkylation of amines / R. K. Sharma, Y. Monga, A. Puri, G. Gaba // *Green Chemistry*. 2013. Vol. 15, № 10. P. 2800-2809.

118. Furukawa, S. Selective Activation of Alcohols in the Presence of Reactive Amines over Intermetallic PdZn: Efficient Catalysis for Alcohol-Based N-Alkylation of Various Amines / S. Furukawa, R. Suzuki, T. Komatsu // *ACS Catalysis*. 2016. Vol. 6, № 9. P. 5946-5953.

119. Enyong, A. B. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols under Mild Conditions Using the Borrowing Hydrogen Methodology / A. B. Enyong, B. Moasser // *The Journal of Organic Chemistry*. 2014. Vol. 79, № 16. P. 7553-7563.

120. Shiraishi, Y. N-Monoalkylation of Amines with Alcohols by Tandem Photocatalytic and Catalytic Reactions on TiO₂ Loaded with Pd Nanoparticles / Y. Shiraishi, K. Fujiwara, Y. Sugano [et al.] // *ACS Catalysis*. 2013. Vol. 3, № 3. P. 312-320.

121. Li, J.-Q. Room temperature and solvent-free iridium-catalyzed selective alkylation of anilines with alcohols / J.-Q. Li, P. G. Andersson // *Chemical Communications*. 2013. Vol. 49, № 55. P. 6131-6133.

122. Huang, M. Room temperature N-heterocyclic carbene manganese catalyzed selective N-alkylation of anilines with alcohols / M. Huang, Y. Li, Y. Li [et al.] // *Chemical Communications*. 2019. Vol. 55, № 44. P. 6213-6216.

123. Q3D(R1) Elemental Impurities Guidance for Industry - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. – U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2020.

124. Iranpoor, N. New Heteroaromatic Azo Compounds Based on Pyridine, Isoxazole, and Benzothiazole for Efficient and Highly Selective Amidation and Mono-N-Benzoylation of Amines under Mitsunobu Conditions / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, D. Khalili // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2010. Vol. 83, № 8. P. 923-934.
125. Patel, N. B. Borrowing hydrogen activity of NH₂-MIL-125 for N-alkylation of amines with alcohols under solvent and base free condition / N. B. Patel, N. Vala, A. Shukla [et al.] // *Catalysis Communications*. 2020. Vol. 144. P. 106085.
126. Niu, F. Highly Efficient and Selective N-Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by in Situ Rehydrated Titanium Hydroxide / F. Niu, Q. Wang, Z. Yan [et al.] // *ACS Catalysis*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 3404-3414.
127. Banik, A. Mimicking transition metals in borrowing hydrogen from alcohols / A. Banik, J. Ahmed, S. Sil, S. K. Mandal // *Chemical Science*. 2021. Vol. 12, № 24. P. 8353-8361.
128. Zhang, C. Base-mediated cascade amidination/N-alkylation of amines by alcohols / C. Zhang, Z. Liang, F. Lu [et al.] // *Chemical Communications*. 2020. Vol. 56, № 72. P. 10489-10492.
129. Srinivasu, P. Ordered Hexagonal Mesoporous Aluminosilicates and their Application in Ligand-Free Synthesis of Secondary Amines / P. Srinivasu, D. Venkanna, M. L. Kantam [et al.] // *ChemCatChem*. 2015. Vol. 7, № 5. P. 747-751.
130. Laurence, C. The Empirical Treatment of Solvent-Solute Interactions: 15 Years of π - π / C. Laurence, P. Nicolet, M. T. Dalati [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry*. 1994. Vol. 98, № 23. P. 5807-5816.
131. Ritzoulis, G. Excess properties of the binary liquid systems dimethylsulfoxide + isopropanol and propylene carbonate + isopropanol / G. Ritzoulis // *Canadian Journal of Chemistry*. 1989. Vol. 67, № 6. P. 1105-1108.

132. Haggis, G. H. The Dielectric Properties of Water in Solutions / G. H. Haggis, J. B. Hasted, T. J. Buchanan // *The Journal of Chemical Physics*. 1952. Vol. 20, № 9. P. 1452-1465.
133. Hans Reich. Hans Reich's Collection. Bordwell pKa Table.
134. Bordwell, F. G. Acidities of anilines in dimethyl sulfoxide solution / F. G. Bordwell, D. J. Algrim // *Journal of the American Chemical Society*. 1988. Vol. 110, № 9. P. 2964-2968.
135. Wang, C. Insight into O₂-Promoted Base-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols / C. Wang, C. Chen, J. Han [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. 2015. Vol. 2015, № 13. P. 2972-2977.
136. Zhang, C. Base-catalyzed selective esterification of alcohols with unactivated esters / C. Zhang, G. Zhang, S. Luo [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018. Vol. 16, № 44. P. 8467-8471.
137. Ragaini, F. The Carbonylation Reaction of Nitrobenzene to Methyl Phenylcarbamate: Highly Efficient Promoters for the Palladium–Phenanthroline Catalytic System Based on Phosphorus Acids / F. Ragaini, C. Cognolato, M. Gasperini, S. Cenini // *Angewandte Chemie International Edition*. 2003. Vol. 42, № 25. P. 2886-2889.
138. Friis, S. D. Silicarboxylic Acids as Efficient Carbon Monoxide Releasing Molecules: Synthesis and Application in Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions / S. D. Friis, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup // *Journal of the American Chemical Society*. 2011. Vol. 133, № 45. P. 18114-18117.
139. Mkrtchyan, S. Mechanochemical synthesis of aromatic sulfonamides / S. Mkrtchyan, V. O. Iaroshenko // *Chemical Communications*. 2021. Vol. 57, № 84. P. 11029-11032.
140. Sokolova, A. S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (+)-Camphor- and (–)-Fenchone-Based Derivatives as Potent Orthopoxvirus Inhibitors /

A. S. Sokolova, K. S. Kovaleva, S. O. Kuranov [et al.] // ChemMedChem. 2022. Vol. 17, № 12. P. e202100771.

141. Runikhina, S. A. Catalytic utilization of converter gas – an industrial waste for the synthesis of pharmaceuticals / S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, E. A. Kuchuk [et al.] // Chemical Science. 2023. Vol. 14, № 16. P. 4346-4350.

142. Cenini, S. Carbonylation of nitrobenzene to phenyl isocyanate and methyl carbamate catalyzed by palladium and rhodium activated by chelating nitrogen donor ligands / S. Cenini, F. Ragaini, M. Pizzotti [et al.] // Journal of Molecular Catalysis. 1991. Vol. 64, № 2. P. 179-190.

143. Bao, Z.-P. A novel construction of acetamides from rhodium-catalyzed aminocarbonylation of DMC with nitro compounds / Z.-P. Bao, R.-G. Miao, X. Qi, X.-F. Wu // Chemical Communications. 2021. Vol. 57, № 15. P. 1955-1958.

144. Cenini, S. Effects of neutral ligands in the reductive carbonylation of nitrobenzene catalysed by $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ and $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ / S. Cenini, M. Pizzotti, C. Crotti [et al.] // Journal of Molecular Catalysis. 1988. Vol. 49, № 1. P. 59-69.

145. Mukherjee, D. K. Soluble and Polymer-Anchored Rhodium Catalyst for Carbonylation Reaction: Kinetics and Mechanism of Diphenylurea Formation / D. K. Mukherjee, C. R. Saha // Journal of Catalysis. 2002. Vol. 210, № 2. P. 255-262.

146. Okuro, K. Ionic diamine rhodium complex catalyzed reductive N-heterocyclization of N-(2-nitroarylidene)amines / K. Okuro, J. Gurnham, H. Alper // Tetrahedron Letters. 2012. Vol. 53, № 6. P. 620-622.

147. Runikhina, S. A. Indenyl rhodium complexes. Synthesis and catalytic activity in reductive amination using carbon monoxide as a reducing agent / S. A. Runikhina, M. A. Arsenov, V. B. Kharitonov [et al.] // Journal of Organometallic Chemistry. 2018. Vol. 867. P. 106-112.

148. Kharitonov, V. B. Indenyl Rhodium Complexes with Arene Ligands: Synthesis and Application for Reductive Amination / V. B. Kharitonov, M. Makarova, M. A. Arsenov [et al.] // Organometallics. 2018. Vol. 37, № 15. P. 2553-2562.

149. Kharitonov, V. B. Easy Access to Versatile Catalytic Systems for C–H Activation and Reductive Amination Based on Tetrahydrofluorenyl Rhodium(III) Complexes / V. B. Kharitonov, S. A. Runikhina, Y. V Nelyubina [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. 2021. Vol. 27, № 42. P. 10903-10912.
150. Calhorda, M. J. The Nature of the Indenyl Effect / M. J. Calhorda, C. C. Romão, L. F. Veiros // *Chemistry – A European Journal*. 2002. Vol. 8, № 4. P. 868-875.
151. Kharitonov, V. B. Indenyl complexes of Group 9 metals: Synthetic and catalytic chemistry / V. B. Kharitonov, D. V Muratov, D. A. Loginov // *Coordination Chemistry Reviews*. 2019. Vol. 399. P. 213027.
152. Aavula, S. K. Palladium on carbon–bromobenzene mediated esterification and transesterification / S. K. Aavula, A. Chikkulapalli, N. Hanumanthappa [et al.] // *Tetrahedron Letters*. 2013. Vol. 54, № 42. P. 5690-5694.
153. Kliuev, F. Sodium Hypophosphite as a Bulk and Environmentally Friendly Reducing Agent in the Reductive Amination / F. Kliuev, A. Kuznetsov, O. I. Afanasyev [et al.] // *Organic Letters*. 2022. Vol. 24, № 42. P. 7717-7721.
154. Bozell, J. J. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “Top 10” revisited / J. J. Bozell, G. R. Petersen // *Green Chemistry*. 2010. Vol. 12, № 4. P. 539-554.
155. Ananikov, V. P. Toward the Ideal Catalyst: From Atomic Centers to a “Cocktail” of Catalysts / V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya // *Organometallics*. 2012. Vol. 31, № 5. P. 1595-1604.
156. Prima, D. O. Transition metal ‘cocktail’-type catalysis / D. O. Prima, N. S. Kulikovskaya, A. S. Galushko [et al.] // *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. 2021. Vol. 31. P. 100502.
157. Tafesh, A. M. A Review of the Selective Catalytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds into Aromatic Amines, Isocyanates, Carbamates, and Ureas Using

CO / A. M. Tafesh, J. Weiguny // *Chemical Reviews*. 1996. Vol. 96, № 6. P. 2035-2052.

158. Ambrosi, A. Harnessing the Power of the Water-Gas Shift Reaction for Organic Synthesis / A. Ambrosi, S. E. Denmark // *Angewandte Chemie International Edition*. 2016. Vol. 55, № 40. P. 12164-12189.

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

160. Ambrosi, A. Harnessing the Power of the Water-Gas Shift Reaction for Organic Synthesis / A. Ambrosi, S. E. Denmark // *Angewandte Chemie International Edition*. 2016. Vol. 55, № 40. P. 12164-12189.

161. Park, J. W. Hydrogen-Free Cobalt–Rhodium Heterobimetallic Nanoparticle-Catalyzed Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Amines and Nitroarenes in the Presence of Carbon Monoxide and Water / J. W. Park, Y. K. Chung // *ACS Catalysis*. 2015. Vol. 5, № 8. P. 4846-4850.

162. Zhou, P. One-pot reductive amination of carbonyl compounds with nitro compounds with CO/H₂O as the hydrogen donor over non-noble cobalt catalyst / P. Zhou, C. Yu, L. Jiang [et al.] // *Journal of Catalysis*. 2017. Vol. 352. P. 264-273.

163. Zhu, M.-M. Versatile CO-assisted direct reductive amination of 5-hydroxymethylfurfural catalyzed by a supported gold catalyst / M.-M. Zhu, L. Tao, Q. Zhang [et al.] // *Green Chemistry*. 2017. Vol. 19, № 16. P. 3880-3887.

164. Fatkulin, A. R. Enhancing the efficiency of the ruthenium catalysts in the reductive amination without an external hydrogen source / A. R. Fatkulin, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. Chusov // *Journal of Catalysis*. 2022. Vol. 405. P. 404-409.

165. Runikhina, S. Hayashi ligand-based rhodium complex in carbon monoxide and molecular hydrogen-assisted reductive amination / S. Runikhina, D. Chusov // *Mendeleev Communications*. 2021. Vol. 31, № 6. P. 781-783.

166. Afanasyev, O. I. Alkyl formates as reagents for reductive amination of carbonyl compounds / O. I. Afanasyev, I. Cherkashchenko, A. Kuznetsov [et al.] // *Mendeleev Communications*. 2020. Vol. 30, № 1. P. 112-113.

167. Gandeepan, P. 3d Transition Metals for C–H Activation / P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell [et al.] // *Chemical Reviews*. 2019. Vol. 119, № 4. P. 2192-2452.

168. Makarova, M. Phosphine ligands in the ruthenium-catalyzed reductive amination without an external hydrogen source / M. Makarova, O. I. Afanasyev, F. Kliuev [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2021. Vol. 941. P. 121806.

169. Kumbhar, A. Functionalized nitrogen ligands for palladium catalyzed cross-coupling reactions (part I) / A. Kumbhar // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2017. Vol. 848. P. 22-88.

170. Vlasenko, E. S. Metal–organic framework ZIF-8 loaded with rhodium nanoparticles as a catalyst for hydroformylation / E. S. Vlasenko, I. A. Nikovskiy, Y. V. Nelyubina [et al.] // *Mendeleev Communications*. 2022. Vol. 32, № 3. P. 320-322.

171. Bulygina, L. A. Synthesis of unsymmetrical pincer CNN palladium complex of 8-dimethylamino-3-ferrocenylmethyl-3-azabicyclo[3.2.1]octane and its catalytic activity in the Suzuki reaction / L. A. Bulygina, N. S. Khrushcheva, K. A. Lyssenko, A. S. Peregudov // *Mendeleev Communications*. 2022. Vol. 32, № 3. P. 331-333.

172. Fateeva, A. A. Ru^{II} and Ru^{III} complexes with imidazole ligands containing (benzyloxy)pyridinone moiety / A. A. Fateeva, I. A. Shutkov, D. M. Mazur [et al.] // *Mendeleev Communications*. 2022. Vol. 32, № 2. P. 186-188.

173. Bardonov, D. A. Ligand-to-ligand charge transfer state in lanthanide complexes containing π -bonded antenna ligands / D. A. Bardonov, L. N. Puntus, I. V. Taidakov [et al.] // *Mendeleev Communications*. 2022. Vol. 32, № 2. P. 198-201.

174. Lõkov, M. On the Basicity of Conjugated Nitrogen Heterocycles in Different Media / M. Lõkov, S. Tshepelevitsh, A. Heering [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 2017, № 30. P. 4475-4489.

175. Castillo, J.-C. Cs₂CO₃-Promoted Direct N-Alkylation: Highly Chemoselective Synthesis of N-Alkylated Benzylamines and Anilines / J.-C. Castillo, J. Orrego-Hernández, J. Portilla // *European Journal of Organic Chemistry*. 2016. Vol. 2016, № 22. P. 3824-3835.

176. Donthireddy, S. N. R. [(PPh₃)₂NiCl₂]-Catalyzed C–N Bond Formation Reaction via Borrowing Hydrogen Strategy: Access to Diverse Secondary Amines and Quinolines / S. N. R. Donthireddy, V. K. Pandey, A. Rit // *The Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 86, № 9. P. 6994-7001.

177. Luo, Z. BF₃·Et₂O as a metal-free catalyst for direct reductive amination of aldehydes with amines using formic acid as a reductant / Z. Luo, Y. Pan, Z. Yao [et al.] // *Green Chemistry*. 2021. Vol. 23, № 14. P. 5205-5211.

178. Freitag, F. Mechanistic Studies of Hydride Transfer to Imines from a Highly Active and Chemoselective Manganate Catalyst / F. Freitag, T. Irrgang, R. Kempe // *Journal of the American Chemical Society*. 2019. Vol. 141, № 29. P. 11677-11685.

179. Cano, R. Impregnated Ruthenium on Magnetite as a Recyclable Catalyst for the N-Alkylation of Amines, Sulfonamides, Sulfinamides, and Nitroarenes Using Alcohols as Electrophiles by a Hydrogen Autotransfer Process / R. Cano, D. J. Ramón, M. Yus // *The Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 76, № 14. P. 5547-5557.

180. Ho, L. A. Transition-Metal-Free Cross-Coupling Reactions in Dynamic Thin Films To Access Pyrimidine and Quinoxaline Analogues / L. A. Ho, C. L. Raston, K. A. Stubbs // *European Journal of Organic Chemistry*. 2016. Vol. 2016, № 36. P. 5957-5963.

181. Inamoto, K. Use of Molecular Oxygen as a Reoxidant in the Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via Palladium-Catalyzed C–H

Functionalization/Intramolecular C–S Bond Formation / K. Inamoto, C. Hasegawa, J. Kawasaki [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2010. Vol. 352, № 14-15. P. 2643-2655.

182. Adam, R. Esters, Including Triglycerides, and Hydrogen as Feedstocks for the Ruthenium-Catalyzed Direct N-Alkylation of Amines / R. Adam, J. R. Cabrero-Antonino, K. Junge [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. 2016. Vol. 55, № 37. P. 11049-11053.

183. Woo, L. W. L. Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Derivatives of the Dual Aromatase-Sulfatase Inhibitor 4-[[[(4-Cyanophenyl)(4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino]methyl]phenyl sulfamate / L. W. L. Woo, P. M. Wood, C. Bubert [et al.] // *ChemMedChem*. 2013. Vol. 8, № 5. P. 779-799.

184. Chatterjee, I. B(C₆F₅)₃-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Imines and Related Heteroarenes Using Cyclohexa-1,4-dienes as a Dihydrogen Source / I. Chatterjee, M. Oestreich // *Angewandte Chemie International Edition*. 2015. Vol. 54, № 6. P. 1965-1968.

185. Cano, R. Impregnated palladium on magnetite as catalyst for multicomponent reductive amination reactions and other related reducing processes / R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67, № 42. P. 8079-8085.

186. Huang, M. A bifunctional strategy for N-heterocyclic carbene-stabilized iridium complex-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols in aqueous media / M. Huang, Y. Li, J. Liu [et al.] // *Green Chemistry*. 2019. Vol. 21, № 2. P. 219-224.

187. Cho, A. AuPd–Fe₃O₄ Nanoparticle Catalysts for Highly Selective, One-Pot Cascade Nitro-Reduction and Reductive Amination / A. Cho, S. Byun, B. M. Kim // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2018. Vol. 360, № 6. P. 1253-1261.

188. Müther, K. Silylium Ion Promoted Reduction of Imines with Hydrosilanes / K. Müther, J. Mohr, M. Oestreich // *Organometallics*. 2013. Vol. 32, № 22. P. 6643-6646.

189. Pan, J. Metal-Free Direct N-Benzoylation of Sulfonamides with Benzyl Alcohols by Employing Boron Trifluoride–Diethyl Ether Complex / J. Pan, J. Li, R. Huang [et al.] // *Synthesis*. 2015. Vol. 47, № 08. P. 1101-1108.
190. Wei, D. N-Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Manganese(II) Chloride or Bromopentacarbonylmanganese(I) / D. Wei, P. Yang, C. Yu [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 86, № 3. P. 2254-2263.
191. Losev, M. A. Reductive coupling of nitroarenes with carboxylic acids – a direct route to amide synthesis / M. A. Losev, A. S. Kozlov, V. B. Kharitonov [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2023. Vol. 21, № 42. P. 8477-8481.
192. Deng, Y. Ligand-Enabled Triple C–H Activation Reactions: One-Pot Synthesis of Diverse 4-Aryl-2-quinolinones from Propionamides / Y. Deng, W. Gong, J. He, J.-Q. Yu // *Angewandte Chemie International Edition*. 2014. Vol. 53, № 26. P. 6692-6695.
193. Gao, Y. Dichloroimidazolidinedione - Activated Beckmann Rearrangement of Ketoximes for Accessing Amides and Lactams / Y. Gao, J. Liu, Z. Li [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 83, № 4. P. 2040-2049.
194. Guo, R. Silica sulfuric acid mediated acylation of amines with 1,3-diketones via C–C bond cleavage under solvent-free conditions / R. Guo, C. Zhu, Z. Sheng [et al.] // *Tetrahedron Letters*. 2015. Vol. 56, № 45. P. 6223-6226.
195. Ikawa, T. Pd-Catalyzed Amidations of Aryl Chlorides Using Monodentate Biaryl Phosphine Ligands: A Kinetic, Computational, and Synthetic Investigation / T. Ikawa, T. E. Barder, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald // *Journal of the American Chemical Society*. 2007. Vol. 129, № 43. P. 13001-13007.
196. Yuan, H. Iron-Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of Isocyanides and Simple Alkanes towards Amide Synthesis / H. Yuan, Z. Liu, Y. Shen [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2019. Vol. 361, № 9. P. 2009-2013.
197. Debnath, P. Synthesis of Secondary Amides from N -Substituted Amidines by Tandem Oxidative Rearrangement and Isocyanate Elimination / P.

Debnath, M. Baeten, N. Lefèvre [et al.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2015. Vol. 357, № 1. P. 197-209.

198. Gowda, S. ¹H and ¹³C NMR Spectral Studies on N-(j, k-Dichlorophenyl)- and N-(j, k-Dimethylphenyl)-acetamides and Substituted Acetamides / S. Gowda, B. T. Gowda // *Zeitschrift für Naturforschung A*. 2007. Vol. 62, № 1-2. P. 84-90.

199. Hill, A. J. SOME AMIDINES OF THE HOLOCAINE TYPE. I¹ / A. J. Hill, I. Rabinowitz // *Journal of the American Chemical Society*. 1926. Vol. 48, № 3. P. 732-737.

200. Sun, X. H₂O₂-mediated oxidative formation of amides from aromatic amines and 1,3-diketones as acylation agents via C–C bond cleavage at room temperature in water under metal-free conditions / X. Sun, M. Wang, P. Li [et al.] // *Green Chemistry*. 2013. Vol. 15, № 12. P. 3289.

201. Du, X. A Novel Synthesis of N -Arylamides from Nitroarenes via Reductive N-Acylation with Red Phosphorus and Iodine / X. Du, M. Zheng, S. Chen, Z. Xu // *Synlett*. 2006. Vol. 2006, № 12. P. 1953-1955.

202. Zhang, G. Palladium-catalyzed hydroaminocarbonylation of alkenes with amines promoted by weak acid / G. Zhang, X. Ji, H. Yu [et al.] // *Tetrahedron Letters*. 2016. Vol. 57, № 3. P. 383-386.

203. Lee, S.-H. Semi-catalytic reduction of secondary amides to imines and aldehydes / S.-H. Lee, G. I. Nikonov // *Dalton Trans*. 2014. Vol. 43, № 23. P. 8888-8893.

204. Mali, S. M. Thioacids Mediated Selective and Mild N-Acylation of Amines / S. M. Mali, R. D. Bhaisare, H. N. Gopi // *The Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 78, № 11. P. 5550-5555.

205. Bhaskar Kumar T. Catalysis by FeF₃ in water: a green synthesis of 2-substituted 1,3-benzazoles and 1,2-disubstituted benzimidazoles / T. Bhaskar Kumar, C. Sumanth, A. V Dhanunjaya Rao [et al.] // *RSC Advances*. 2012. Vol. 2, № 30. P. 11510-11519.

206. Luca, L. De. Microwave-Assisted Synthesis of Polysubstituted Benzimidazoles by Heterogeneous Pd-Catalyzed Oxidative C-H Activation of Tertiary Amines / L. De Luca, A. Porcheddu // *European Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 2011, № 29. P. 5791-5795.

207. Ogiwara, Y. Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst / Y. Ogiwara, T. Uchiyama, N. Sakai // *Angewandte Chemie International Edition*. 2016. Vol. 55, № 5. P. 1864-1867.

208. Li, Q. Regioselective Borylation of the C-H Bonds in Alkylamines and Alkyl Ethers. Observation and Origin of High Reactivity of Primary C-H Bonds Beta to Nitrogen and Oxygen / Q. Li, C. W. Liskey, J. F. Hartwig // *Journal of the American Chemical Society*. 2014. Vol. 136, № 24. P. 8755-8765.

209. Yang, J.-M. In(OTf)₃ catalyzed N-benylation of amines utilizing benzyl alcohols in water / J.-M. Yang, R. Jiang, L. Wu [et al.] // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69, № 37. P. 7988-7994.

Список публикаций

1. Kozlov A. S. Borrowing hydrogen amination: Whether a catalyst is required? / Kozlov A. S., Afanasyev O. I., Chusov D. // *Journal of Catalysis*. 2022. Vol. 413. P. 1070–1076.
2. Losev M. A. Reductive coupling of nitroarenes with carboxylic acids – a direct route to amide synthesis / Losev M. A., Kozlov A. S., Kharitonov V. B. [*et al.*] // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2023. Vol. 21, № 42. P. 8477–8481.
3. Kozlov A. S. Nitrogen ligand influence on the CO-assisted ruthenium-catalyzed reductive amination / Kozlov A. S., Afanasyev O. I., Losev M. A. [*et al.*] // *Mendeleev Communications*. 2023. Vol. 33, № 2. P. 174–176.

Тезисы докладов

1. Kozlov A. S. A predictive model for substrate reactivity in transition metal free borrowing hydrogen amination / Kozlov A. S., Afanasyev O. I., Chusov D. A // The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». – Moscow, Russia, 26 – 30 September 2022.– P. 95.
2. Козлов А. С. Возможности некаталитического варианта реакции заимствования водорода // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». – Москва, Россия, 10 – 21 апреля 2023. – С. 612.
3. А. С. Козлов Возможности некаталитического варианта реакции заимствования водорода / А. С. Козлов, О. И. Афанасьев, Д. А. Чусов // X Молодежная конференция ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – Москва, Россия, 29 – 31 мая 2023. – С. 36.