

С. Я. Скачилова¹, Н. К. Желтухин¹, В. Н. Сергеев², Н. К. Давыдова^{2*}

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ АРИЛАМИНОКЕТОНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕАКЦИИ ЛЕЙКАРТА

¹ АО "Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ" (АО "ВНЦ БАВ"), Россия, 142450, Московская обл., Старая Купавна, ул. Кирова, 23

² ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28;

* e-mail: davydova@ineos.ac.ru

Реакция Лейкарта представляет собой быстрый и удобный метод синтеза различных формамидов и аминов и успешно используется для синтеза большого числа биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Синтезированы новые 5-(*N*-пиперидино)-1-арилпентаноны-1 (**1a–f**) и 5-(*N*-пиперидино)-1-арил-1-аминопентаны (**2a–f**). Изучены свойства исходных аминокетонных **1a–f** для синтеза ариламинокетонных **2a–f** в условиях реакции Лейкарта и термическая устойчивость **1a–f** в широком интервале температур. Проведены исследования для определения оптимальных параметров ключевой стадии синтеза — реакции Лейкарта.

Ключевые слова: реакция Лейкарта; восстановительное аминирование; ариламинокетон; синтез.

Восстановительное аминирование альдегидов и кетонных по Лейкарту является уникальной одностадийной реакцией, широко применяемой для синтеза разнообразных соединений, в том числе биологически активных, содержащих первичные, вторичные, третичные аминогруппы [1–8]. Например, с использованием реакции Лейкарта получены абемациклиб — ингибитор циклинзависимых киназ [9, 10], аналоги препарата бромантан [11–13], производные 1*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолина, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью [14, 15], *N*-замещенные 2-феноксисацетамиды, проявляющие противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты [16], 3-[1-(диметиламино)этил]фенол — полупродукт в синтезе ривастигмина [17].

Длительный нагрев при высоких температурах, сложные процессы выделения и низкие выходы целевых продуктов накладывают ограничения в использовании реакции Лейкарта [18, 19]. В связи с этим проводились исследования по ее модификации [22–30] и изучению механизма [5, 7, 20, 31–33]. Однако вопрос о строении интермедиатов и особенностях процесса их восстановления до сих пор является предметом дискуссии.

Нам представлялось интересным применить реакцию Лейкарта для восстановительного аминирования не описанных в литературе 5-(*N*-пиперидино)-1-арилпентанонов-1 (**1a–f**) с целью получения 5-(*N*-пиперидино)-1-арил-1-аминопентанов (**2a–f**), потенциально пригодных для синтеза аналогов антиаритмического препарата нибентана [34–42].

Взаимодействием 5-хлорарилпентанонов-1 (**3a–f**) [43] с пиперидином в щелочной среде получены соответствующие 5-(*N*-пиперидино)-1-арилпентаноны-1 (**1a–f**), физико-химические характеристики которых

приведены в табл. 1. Восстановительным аминированием **1a–f** по Лейкарту синтезированы 5-(*N*-пиперидино)-1-арил-1-формиламинопентаны (**4a–f**). В результате обработки последних серной или соляной кислотой получены 5-(*N*-пиперидино)-1-арил-1-аминопентаны (**2a–f**, рис. 1).

Экспериментальная часть

Мониторинг реакций получения соединений **1a–f** и **2a–f** осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel Merck 60F₂₅₄, элюент бензол — ацетон, 3:7.

Спектры ПМР в ДМСО-*d*₆ зарегистрированы на спектрометре Bruker AC-250 при частоте 200 МГц. Химические сдвиги (δ, м. д.) соединений **1a–f** и **2a–f** приведены относительно сдвига тетраметилсилана.

ИК-спектры соединений записаны на спектрометре Perkin Elmer 457 в таблетке с КВг в области 400–4000 см⁻¹. Спектральные данные приведены в табл. 1, 2.

Температуру плавления определяли на нагревательном приборе Воëтинс и капиллярным методом.

Элементный анализ выполняли на автоматическом анализаторе Perkin Elmer PE-2400.

Гидрохлориды 5-(*N*-пиперидино)-1-арилпентанов-1 (**1a–f**). Общая методика на примере синтеза **1a**.

К 4,0 г (0,02 моль) 5-хлор-1-фенилпентан-1-она (**3a**) добавляют 3,4 г (0,04 моль) пиперидина и 10 мл 10 % водного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивают при 70–75 °С до исчезновения исходного соединения **3a**. Из органического слоя отгоняют избыток пиперидина, остаток растворяют в 20 мл изопропанола, добавляют активированный уголь, фильтруют. Фильтрат подкисляют HCl до pH 2,0. Полученный

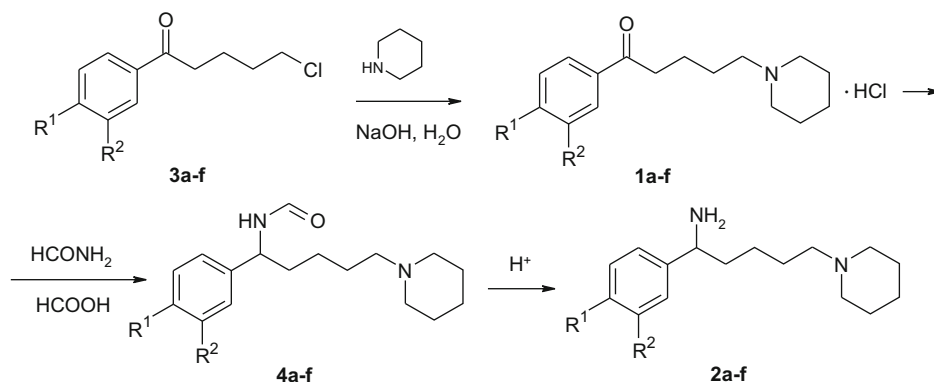
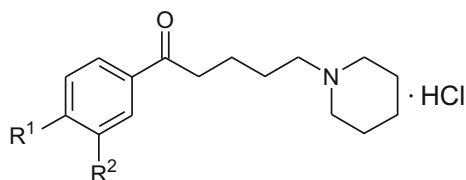


Рис. 1. Синтез 5-(*N*-пиперидино)-1-фенил-1-аминопентанов (**2a – f**).



1a: $R^1 = R^2 = H$; **1d:** $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$; **1f:** $R^1 = CH(CH_3)_2$, $R^2 = H$

Рис. 2. Структуры гидрохлоридов 5-(*N*-пиперидино)-1-арилпентанов-1 (**1a, 1d, 1f**).

гидрохлорид **1a** перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 5,12 г (90,7 %) **1a**.

Аналогично получают соединения **1b – f** (табл. 1).

5-(*N*-Пиперидино)-1-арил-1-аминопентаны (**2a – f**). Общая методика.

К 1 моль гидрохлорида аминокетона **1a – f** добавляют 6 моль 85 % муравьиной кислоты и 6 моль 20 % водного раствора аммиака при интенсивном переме-

шивании. Реакционную смесь нагревают при перемешивании до 160 °С и выдерживают в течение 2,5 ч, одновременно отгоняя воду, охлаждают до 90 °С, приливают 2,5 моль 10 % серной кислоты, нагревают при перемешивании до 110 – 115 °С, выдерживают в течение 8 ч, охлаждают до комнатной температуры, приливают водный раствор NaOH до pH 10 – 11, экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают водой, сушат над безводным $MgSO_4$, упаривают. Дигидрохлориды **2a, 2d, 2f** выделяют из раствора HCl в изопропаноле, перекристаллизовывают из изопропанола. Получают диамины **2a – f** с выходами 75 – 84 %, считая на аминокетоны **1a – f** (табл. 2).

Результаты и их обсуждение

Для разработки препаративного способа получения 5-(*N*-пиперидино)-1-арил-1-аминопентанов (**2a – f**) нами были проведены исследования по выбору опти-

Таблица 1

Физико-химические характеристики 5-(*N*-пиперидино)-1-арилпентанов-1 (**1a – f**)

Соединение	R^1	R^2	Выход, %	$T_{пл}$, °С	Брутто-формула	ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1}		ПМР-спектр, δ , м.д.
						C=O	C=C	
1a	H	H	90,7	179 – 181	$C_{16}H_{24}NOCl$	1682	1610	1,44 (CH_2 , 2H, м), 1,60 (CH_2 , 2H, м), 1,73 (CH_2 , 6H, м), 2,96 (CH_2 , 2H, тр), 3,24 (CH_2 , 6H, м), 7,53 (CH , 2H, тр), 7,63 (CH , 1H, м), 7,97 (CH , 2H, дд), 10,25 (N^+H , 1H, шс)
1b	CH_3	H	84	156 – 158	$C_{17}H_{26}NOCl$	1678	1608	1,44 (CH_2 , 2H, м), 1,60 (CH_2 , 2H, м), 1,73 (CH_2 , 6H, м), 2,34 (CH_3 , 3H, с), 2,96 (CH_2 , 2H, тр), 3,24 (CH_2 , 6H, м), 6,78 (CH , 2H, д), 7,31 (CH , 1H, д), 10,15 (N^+H , 1H, шс)
1c	CH_3	CH_3	79	208 – 210	$C_{18}H_{28}NOCl$	1670	1606	1,43 (CH_2 , 2H, м), 1,61 (CH_2 , 2H, м), 1,73 (CH_2 , 6H, м), 2,34 (CH_3 , 6H, с), 2,96 (CH_2 , 2H, тр), 3,24 (CH_2 , 6H, м), 6,59 (CH , 1H, дд), 7,29 (CH , 1H, д), 7,56 (CH , 1H, с), 10,20 (N^+H , 1H, шс)
1d	OCH_3	H	86	169 – 173	$C_{17}H_{26}NO_2Cl$	1670	1610	1,45 (CH_2 , 2H, м), 1,59 (CH_2 , 2H, м), 1,73 (CH_2 , 6H, м), 2,96 (CH_2 , 2H, тр), 3,24 (CH_2 , 6H, м), 3,83 (OCH_3 , 3H, с), 7,07 (CH , 2H, д), 7,86 (CH , 2H, д), 10,25 (N^+H , 1H, шс)
1e	OCH_3	OCH_3	73	189 – 192	$C_{18}H_{28}NO_3Cl$	1662	1606	1,44 (CH_2 , 2H, м), 1,61 (CH_2 , 2H, м), 1,74 (CH_2 , 6H, м), 2,96 (CH_2 , 2H, тр), 3,24 (CH_2 , 6H, м), 3,83 (OCH_3 , 6H, с), 7,07 (CH , 1H, д), 7,40 (CH , 1H, с), 7,43 (CH , 1H, д), 10,25 (N^+H , 1H, шс)
1f	$CH(CH_3)_2$	H	83	143 – 145	$C_{19}H_{30}NOCl$	1678	1612	1,20 (CH_3 , 6H, д), 1,44 (CH_2 , 2H, м), 1,60 (CH_2 , 2H, м), 1,73 (CH_2 , 6H, м), 2,87 (CH , 1H, м), 2,96 (CH_2 , 2H, тр), 3,24 (CH_2 , 6H, м), 6,80 (CH , 2H, д), 7,41 (CH , 2H, д), 10,23 (N^+H , 1H, шс)

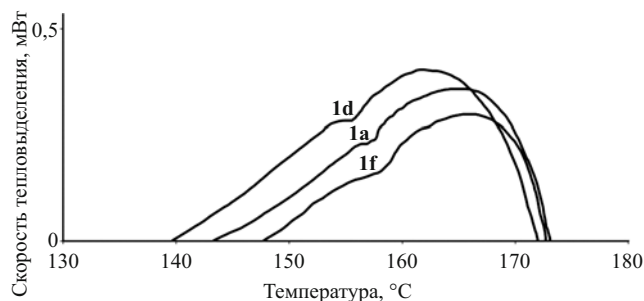


Рис. 3. Термокинетические кривые реакции 0,001 моль гидрохлоридов аминокетонов **1a**, **1d**, **1f** с 0,012 моль смеси HCONH_2 (86 %) и HCOOH (14 %), нагревание 0,5 °C/мин в атмосфере азота.

мальных параметров ключевой стадии синтеза — реакции Лейкарта.

В настоящем исследовании калориметрическим методом изучали свойства некоторых из синтезированных нами пиперидиноарилпентанов **1a**, **1d**, **1f** (рис. 2) в условиях реакции Лейкарта, а также их тер-

мическую устойчивость в широком интервале температур.

Термокинетическую восстановительного аминирования соединений **1a**, **1d**, **1f** смесью формамида и муравьиной кислоты изучали в калориметре С80 фирмы “Сетарам”. Полученные результаты приведены на рис. 3.

Для анализа полученных закономерностей учитывали следующие факторы:

молярные тепловые эффекты не должны оказывать непосредственного влияния на ход реакции восстановительного аминирования арилпентанов **1a**, **1d**, **1f**, поэтому скорость тепловыделения должна быть пропорциональна скорости химической реакции;

заместители могут оказывать электронное влияние на карбонильную группу молекул аминокетонов **1a – f**, а, следовательно, и на скорость реакции Лейкарта. Действительно, замена атома водорода в бензольном кольце на метоксигруппу ведет к увеличению скорости реакции, а введение изопропильной группы — к уменьшению скорости реакции при одинаковой температуре.

Таблица 2

Физико-химические характеристики 5-(N-пиперидино)-1-арил-1-аминопентанов (2a – f)

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	T _{пл} , °C	T _{кип} , °C	Брутто-формула	ИК-спектр (КВг), ν, см ⁻¹		ПМР-спектр, δ, м.д.
							NH ₂	C=C	
2a*	H	H	75,1	153 – 155	-	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ Cl ₂	3380	1605	1,25 (CH ₂ , 2H, м), 1,39 (CH ₂ , 2H, м), 1,53 (CH ₂ , 4H, м), 1,59 (CH ₂ , 2H, м), 1,84 (CH ₂ , 2H, м), 2,45 (CH ₂ , 4H, тр), 3,01 (CH ₂ , 2H, тр), 3,90 (CH, 1H, тр), 5,11 (NH ₂ , 2H, с), 7,27 – 7,29 (CH, 3H, м), 7,40 (CH, 2H, м), 10,25 (N ⁺ H, 1H, шс)
2b	CH ₃	H	76,5	-	210	C ₁₇ H ₂₈ N ₂	3380	1610	1,25 (CH ₂ , 2H, м), 1,39 (CH ₂ , 2H, м), 1,53 (CH ₂ , 4H, м), 1,59 (CH ₂ , 2H, м), 1,84 (CH ₂ , 2H, м), 2,34 (CH ₃ , 3H, с), 2,45 (CH ₂ , 4H, тр), 3,01 (CH ₂ , 2H, тр), 3,90 (CH, 1H, тр), 5,11 (NH ₂ , 2H, с), 7,17 – 7,18 (CH, 4H, м)
2c	CH ₃	CH ₃	79,8	-	187	C ₁₈ H ₃₀ N ₂	3380	1595	1,25 (CH ₂ , 2H, м), 1,39 (CH ₂ , 2H, м), 1,53 (CH ₂ , 4H, м), 1,59 (CH ₂ , 2H, м), 1,84 (CH ₂ , 2H, м), 2,34 (CH ₃ , 6H, с), 2,45 (CH ₂ , 4H, тр), 3,01 (CH ₂ , 2H, тр), 3,90 (CH, 1H, тр), 5,11 (NH ₂ , 2H, с), 6,98 – 7,06 (CH, 3H, м)
2d*	OCH ₃	H	83,5	59 – 62	-	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ OCl ₂	3460	1615	1,25 (CH ₂ , 2H, м), 1,39 (CH ₂ , 2H, м), 1,53 (CH ₂ , 4H, м), 1,59 (CH ₂ , 2H, м), 1,84 (CH ₂ , 2H, м), 2,45 (CH ₂ , 4H, тр), 3,01 (CH ₂ , 2H, тр), 3,83 (CH ₃ , 3H, с), 3,90 (CH, 1H, тр), 5,11 (NH ₂ , 2H, с), 6,94 (CH, 2H, м), 7,18 (CH, 2H, м), 10,23 (N ⁺ H, 1H, шс)
2e	OCH ₃	OCH ₃	76,3	-	205	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	3430	1608	1,25 (CH ₂ , 2H, м), 1,39 (CH ₂ , 2H, м), 1,53 (CH ₂ , 4H, м), 1,59 (CH ₂ , 2H, м), 1,84 (CH ₂ , 2H, м), 2,45 (CH ₂ , 4H, тр), 3,01 (CH ₂ , 2H, тр), 3,85 (OCH ₃ , 6H, с), 3,90 (CH, 1H, тр), 5,11 (NH ₂ , 2H, с), 6,74 (CH, 1H, м), 6,83 (CH, 1H, м), 6,96 (CH, 1H, м)
2f*	CH(CH ₃) ₂	H	81,8	217 – 219	-	C ₁₉ H ₃₄ N ₂ Cl ₂	3380	1610	1,20 (CH ₃ , 6H, м), 1,25 (CH ₂ , 2H, м), 1,39 (CH ₂ , 2H, м), 1,53 (CH ₂ , 4H, м), 1,59 (CH ₂ , 2H, м), 1,84 (CH ₂ , 2H, м), 2,45 (CH ₂ , 4H, тр), 2,87 (CH, 1H, м), 3,01 (CH ₂ , 2H, тр), 3,90 (CH, 1H, тр), 5,11 (NH ₂ , 2H, с), 7,21 – 7,25 (CH, 4H, м), 10,21 (N ⁺ H, 1H, шс)

* Дигидрохлорид.

Ход реакции Лейкарта может быть условно разделен на 2 стадии: образование связи азот — углерод и восстановление промежуточного продукта муравьиной кислотой.

На первой стадии процесса влияние природы заместителя проявляется в различных скоростях и температуре начала химических превращений: 160 °С (**1d**), 129 °С (**1a**), 136 °С (**1f**). Эта стадия локализуется до температуры 152 – 156 °С, выше которой преобладающей становится последующая реакция. Ее максимальная скорость наблюдается при 166 – 169 °С. Анализ реакционных масс методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) показывает полное превращение аминокетонов **1a**, **1d**, **1f** и небольшое содержание неидентифицированных примесей. Поэтому двухстадийный характер теплокинетических скоростных кривых (рис. 3) можно объяснить протеканием 2 последовательных химических реакций, приводящих к целевому продукту. Это соответствует механизмам реакции Лейкарта, предложенным различными авторами [31, 32].

Термическую устойчивость соединений изучали посредством термогравиметрического (ТГА) и дифференциального (ДТА) анализа на дериватографе (Q-1500D фирмы “MOM”, Венгрия). По данным ТГА, потеря массы аминокетонов **1a**, **1d**, **1f** начинается вслед за их плавлением при температурах 180, 160 и 150 °С соответственно. При температуре выше температуры плавления ($T_{пл}$) наблюдается экзотермический эффект, поэтому можно утверждать, что потеря массы при нагревании аминокетонов **1a**, **1d**, **1f** вызвана их термическим разложением.

Максимальная скорость деструкции аминокетонов **1a**, **1d**, **1f**, по данным ТГА, отвечает практически одинаковой температуре 303 – 307 °С. Аналогичная закономерность справедлива и при проведении ДТА. Максимальный экзотермический эффект у всех соединений наблюдается при 335 – 338 °С.

Следовательно, можно предположить, что, несмотря на значительное различие в температурах разложения (T_p), деструкция аминокетонов **1a**, **1d**, **1f** протекает по одинаковому механизму. Влияние природы заместителей проявляется, главным образом, в различии значений T_p . Однако T_p близки к $T_{пл}$. Можно предположить, что при плавлении аминокетонов **1a**, **1d**, **1f** резко возрастает скорость их деструкции из-за облегчения диффузионных процессов. Таким образом, различие в T_p может быть объяснено опосредованным влиянием заместителей через $T_{пл}$ веществ.

Для выбора аминирующих агентов реакцию Лейкарта проводили с применением формамида; смеси формамида и муравьиной кислоты; аммиака, формамида и муравьиной кислоты; аммиака и формамида. Во всех случаях конец реакции определяли по отсутствию исходных аминокетонов **1a – f** в реакционной массе методом ТСХ.

Исследовали зависимость выхода диаминов **2a – f** от мольного соотношения реагентов, аммиака и муравьиной кислоты.

При мольном соотношении аминокетонов **1a – f** аммиаку и муравьиной кислоте, равном 1:3:4 соответственно, выход **2a – f** не превышает 15 %. При мольном соотношении этих реагентов 1:6:6 соединения **2a – f** получены с максимальным выходом 84 %. Дальнейшее увеличение количества аммиака и муравьиной кислоты не приводит к увеличению выхода диаминов **2a – f**. Изучение температурного режима реакции показало, что с увеличением температуры увеличивается и скорость реакции, но также увеличивается и образование побочных продуктов. В качестве оптимальной выбрана температура 160 – 165 °С.

Таким образом, при выбранном мольном соотношении реагентов и оптимальной температуре реакция восстановительного аминирования аминокетонов **1a – f** проходит за 2 – 3 ч.

Гидролиз формильных производных **4a – f** можно проводить как в кислой, так и в щелочной средах [5]. Проведение гидролиза кипячением в растворе гидроксида натрия приводит к сильному осмолению продукта. Исследован гидролиз формильных производных **4a – f** в интервале температур 30 – 50 °С в водном растворе гидроксида калия с применением дибензо-18-краун-6 в качестве межфазного катализатора. Однако результат был отрицательным. Гидролиз **4a – f** проводили в среде соляной и серной кислот. В присутствии соляной кислоты гидролиз проходит при температуре 100 °С за 4 – 5 ч, а в присутствии 10 % серной кислоты — за 6 ч. Для гидролиза нами выбрана разбавленная серная кислота. Серную кислоту применяли в избытке 2,5 моль на 1 моль аминокетона **1a – f**. Выход соединений **2a – f** не зависит от вида аминирующих агентов и составляет примерно 82 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. M. Baxter, M. L. Stogsdill, M. J. Howart, et al., *Abstracts of Papers*, 239th ACS National Meeting, San Francisco, CA, USA (2010), CHED-1151.
2. D. Blachut, K. Wojtasiewicz, K. Krawczyk, et al., *Forensic Sci. Internat.*, **216**, 108 – 120 (2012).
3. J. D. Power, M. J. Barry, K. R. Scott, et al., *Forensic Sci. Internat.*, **234**, e10 – e13 (2014).
4. M. A. Fick, L. W. Uran, L. I. Bobyleva, et al., *Abstracts of Papers*, 247th ACS National Meeting, Dallas, TX, USA (2014), CHED-1229.
5. D. O'Connor, A. Lauria, S. P. Bondi, et al., *Tetrahedron Let.*, **52**(1), 129 – 132 (2011).
6. R. Leuckart, *Chem. Berichte*, **18**(2), 2341 (1885).
7. C. G. Neochoritis, T. Zarganes-Tzitzikas, S. Stotani, et al., *ACS Combinatorial Science*, **17**(9), 493 – 499 (2015).
8. K. Chauhan, J. Kaur, A. Kumari, et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, **80**, 498 – 505 (2015).
9. M. O. Frederick and D. P. Kjell, *Tetrahedron Let.*, **56**(7), 949 – 951 (2015).
10. M. O. Frederick, M. A. Pietz, D. P. Kjell, et al., *Org. Process Res. Dev.*, **21**(9), 1447 – 1451 (2017).
11. И. А. Новаков, А. С. Бабушкин, А. А. Вернигора и др., *Ж. общей химии*, **86**(12), 1961 – 1968 (2016).
12. С. Н. Волобоев, А. В. Андреев, А. С. Мкртчян и др., *Известия Академии наук, Сер. химическая*, **5**, 1336 – 1340 (2016).

13. А. С. Бабушкин, М. Б. Навроцкий, И. А. Новаков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(12), 9 – 15 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(12), 781 – 787 (2016).
14. Р. Г. Глушков, Н. К. Давыдова и Н. Б. Марченко, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(8), 985 – 998 (1987).
15. М. А. Abd-El Maksoud, Н. А. Tawfik, S. S. Maigali, et al., *Pharma Chem.*, **8**(13), 291 – 301 (2016).
16. P. Rani, D. Pal, R. R. Hegde, et al., *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **16**(7), 898 – 906 (2016).
17. Патент Китая 104987294 (2015).
18. Shen Hongwu, Zheng Tucai, Nie Xiaowen, et al., *Huagong Shengchan Yu Jishu*, **20**(6), 42 – 49, 58 (2013).
19. D. G. Sanger, I. J. Humphreys, A. C. Patel, et al., *Forensic Sci. Int.*, **28**(1), 7 – 17 (1985).
20. K. Ito, H. Oba, and M. Sekiya, *Bul. Chem. Soc. Japan*, **49**(9), 2485 – 2490 (1976).
21. А. А. Бакибаев, Л. Г. Тигнибидина, В. Д. Филимонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(12), 1455 – 1459 (1989).
22. F. Barba, J. Recio, and B. Batanero, *Tetrahedron Let.*, **54**(14), 1835 – 1838 (2013).
23. K. T. O'Keefe, J. A. Collins, A. Richardson, et al., *Abstracts of Papers, 247th ACS National Meeting*, Dallas, TX, USA (2014), 247, CHED-53.
24. D. Dallinger and C. O. Kappe, *Chem. Rev.*, **107**(6), 2563 – 2591 (2007).
25. L. Cechova, P. Jansa, M. Sala, et al., *Tetrahedron Let.*, **67**(5), 866 – 871 (2011).
26. M. M. Bobylev, L. I. Bobyleva, A. C. Watts, et al., *Abstracts of Papers, 231st ACS National Meeting*, Atlanta, GA, USA (2006), AGR0 – 001.
27. Патент США 20090143622 (2009).
28. Yu. V. Popov, V. M. Mokhov, and I. I. Budko, *Rus. J. General Chem.*, **84**(10), 1915 – 1920 (2014).
29. M. Kitamura, D. Lee, and Sh. Hayashi, *J. Organ. Chem.*, **67**(24), 8685 – 8687 (2002).
30. R. Kadyrov and T. H. Riermeier, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **42**, 5472 – 5474 (2003).
31. P. L. Pollard and D. C. Young, *J. Org. Chem.*, **16**, 661 – 672 (1951).
32. P. I. Awachie and V. C. Agwada, *Tetrahedron*, **46**(6), 1899 – 1910 (1990).
33. V. C. Agwada, and P. I. Awachie, *Tetrahedron Let.*, **23**(7), 779 – 780 (1982).
34. N. K. Davydova, O. S. Sizova, S. M. Vinogradova, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **35**(2), 205 – 215 (2000).
35. Р. Г. Глушков, С. Д. Южаков, А. И. Львов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(2), 3 – 12 (2011); *Pharm. Chem. J.*, **45**(2), 65 – 74 (2011).
36. Патент РФ 2059612; *Бюл. изобрет.*, No. 13, 177 (1996).
37. Н. К. Давыдова, *Сборник научных трудов SWorld "Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития, 2010"*, **19**(3), 99 – 102 (2010).
38. N. K. Davydova, *Scientific conference "Biological active substances: Fundamental and Applied Problems"*, Book of Abstracts, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine, Novy Svet, AR Crimea, (2011), pp. 51 – 52.
39. N. K. Davydova, O. S. Fominova, and R. G. Glushkov, *26th National Chemistry Congress*, Abstract Book for Organic Chemistry, Turkey (2012), p. 77.
40. Н. К. Давыдова, Р. Г. Глушков, *Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) с международным участием*, Сборник тезисов докладов, Москва (2013), с. 50.
41. N. K. Davydova, *IV Interdisciplinary Conference "Biologically active substances and materials: fundamental and applied problems of production and application"*, Book of Abstracts, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine (2013), pp. 107 – 108.
42. N. K. Davydova, S. Ya. Skachilova, and V. N. Sergeev, *5th International Conference on Recent Advances in Health and Medical Sciences*, Cyprus. Book of Abstracts, Paphos (2014), p. 18.
43. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, et al., *Antiviral Chem. Chemother.*, **8**(3), 235 – 242 (1997).

Поступила 19.04.18

REDUCTIVE AMINATION OF STERICALLY HINDERED ARYLAMINE KETONES USING MODIFIED LEUCKART REACTION

S. Ya. Skachilova¹, N. K. Zheltukhin¹, V. N. Sergeev², and N. K. Davydova^{2*}

¹ All-Russia Center for Safety Testing of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450 Russia

² A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russia

* e-mail: davydova@ineos.ac.ru

The Leuckart reaction offers a fast and convenient method for obtaining various formamides and amines and has been successfully used for the synthesis of many biologically active compounds and pharmaceuticals. In this work, new 5-(N-piperidino)-1-arylpentan-1-ones (1a – 1f) and 5-(N-piperidino)-1-aryl-1-aminopentanes (2a – 2f) have been synthesized. Thermal stability of aminoketones 1a – 1f in a wide range of temperatures and their properties as initial reactants for the synthesis of compounds 2a – 2f under the Leuckart reaction conditions have been studied. Investigations were performed to determine optimum parameters of the Leuckart reaction as the key stage of synthesis.

Keywords: Leuckart reaction; reductive amination; arylamine ketone; synthesis.