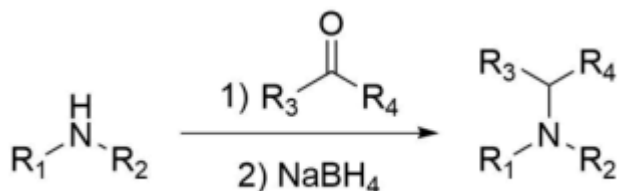
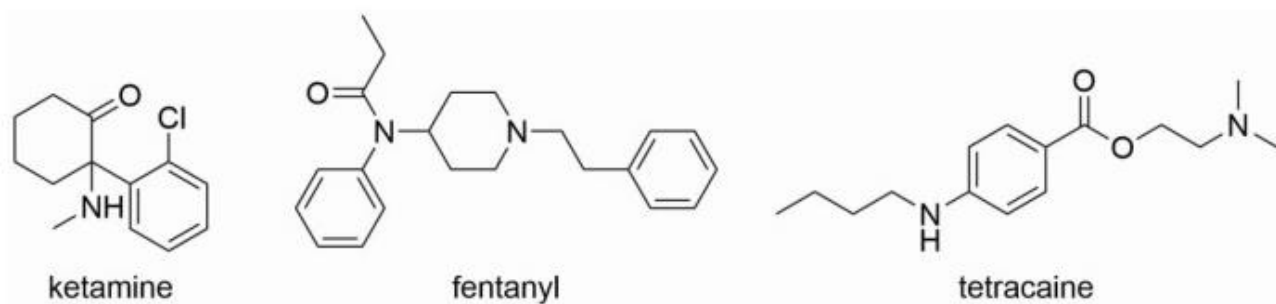


Задача:

Восстановительное аминирование является одним из самых частых процессов, встречающимся в синтезе фармацевтических препаратов. В общем виде этот процесс представляет собой реакцию амина и карбонильного соединения с последующей реакцией с восстановителем, например, боргидридом натрия, как это показано на схеме:

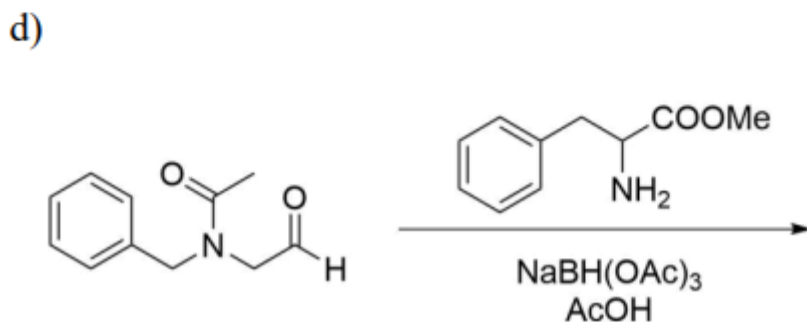
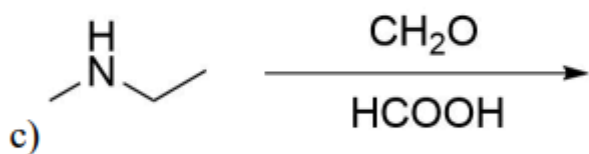
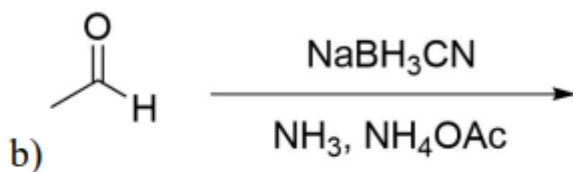
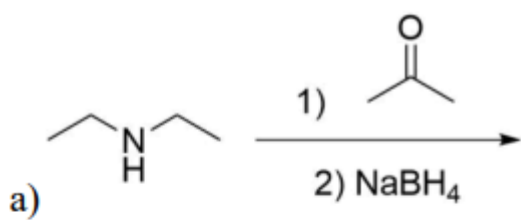


Так, например, восстановительное аминирование применяется для синтеза очень важных лекарств (анестетиков и анальгетиков): кетамина, фентанила или тетракаина:



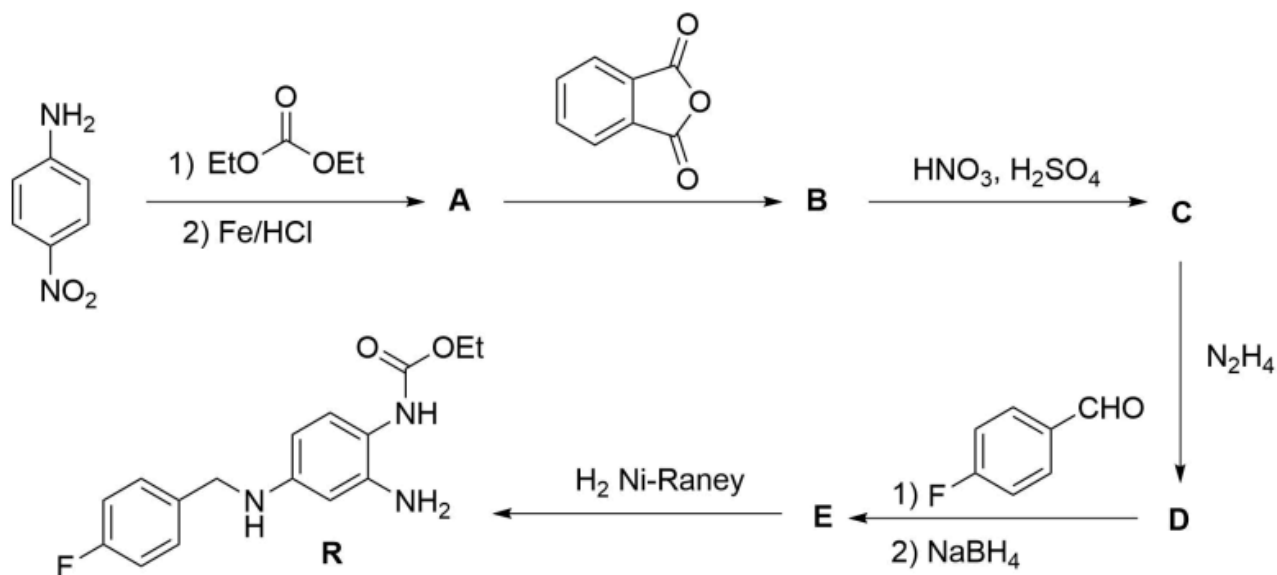
Задания:

1. Нарисуйте продукты реакций, дополнительно известно, что продукт реакции d) содержит в своем составе три шестичленных цикла, а также пик молекулярного иона продукта реакции d) в масс-спектрометрии равен 323,1754:



2. Объясните причину использования $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ вместо NaBH_4 в реакции d).

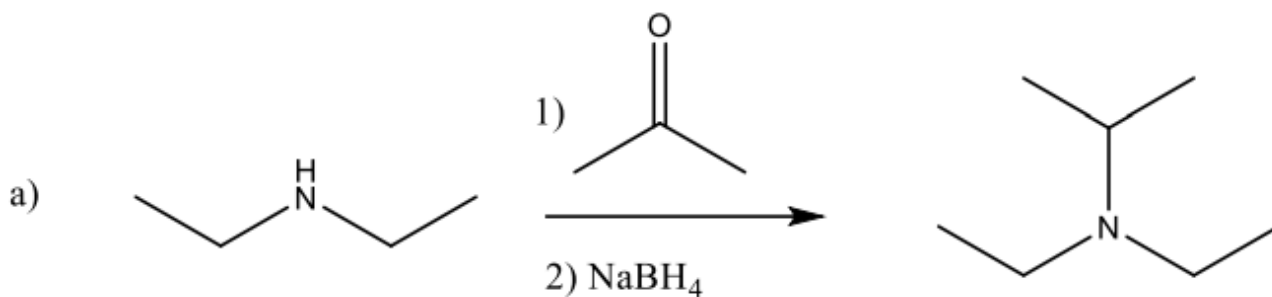
Наглядным примером использования этого подхода является синтез лекарства **R**:



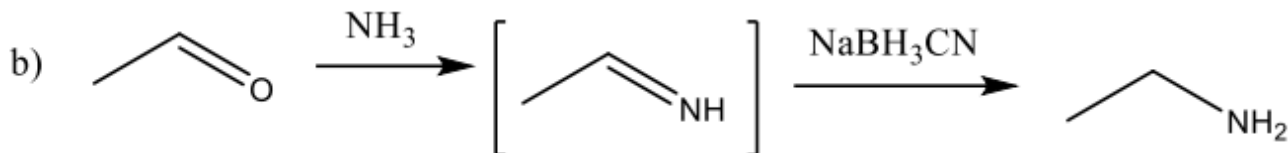
3. Предложите структуры веществ **A-E**. Учтите, что по спектральным данным соединение **C** содержит только одну нитрогруппу в наиболее электрононасыщенном кольце.

Решение:

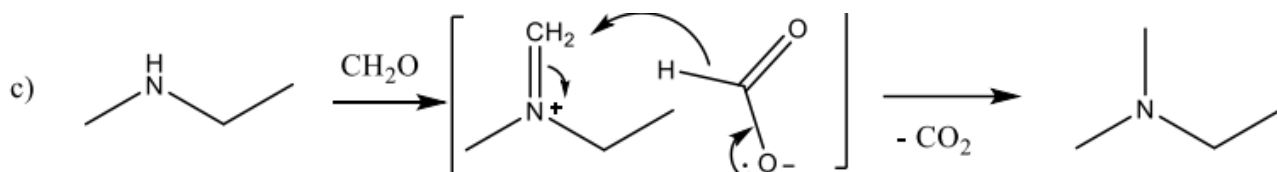
1. Нетрудно понять, что все указанные реакции относятся к классу восстановительного аминирования. Так, реакция а) представляет собой буквально конкретный пример общей схемы из условия задачи:



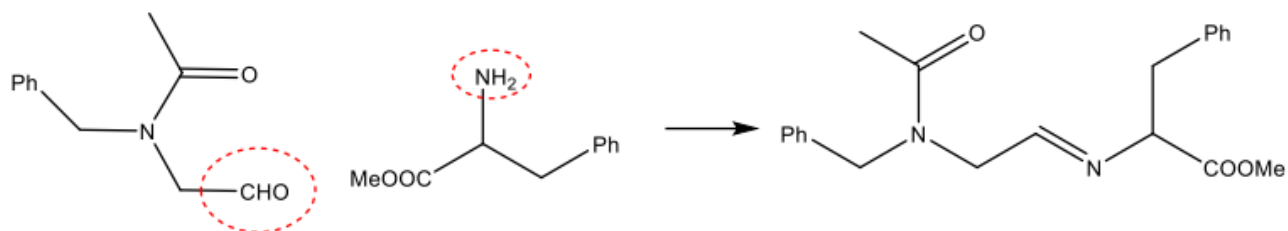
Реакция b) выглядит посложнее, но по механизму протекает аналогично:



Реакция c) того же типа, но в этом случае восстановителем выступает муравьиная кислота (реакция Эшвайлера-Кларка):

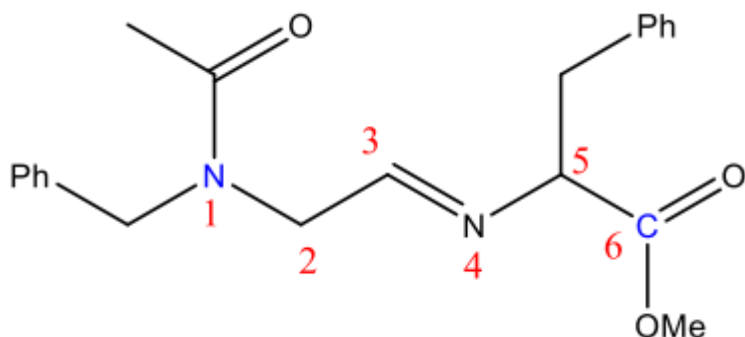


Для понимания реакции d) определимся, какие группы вступают в реакцию восстановительного аминирования. Как нетрудно понять:

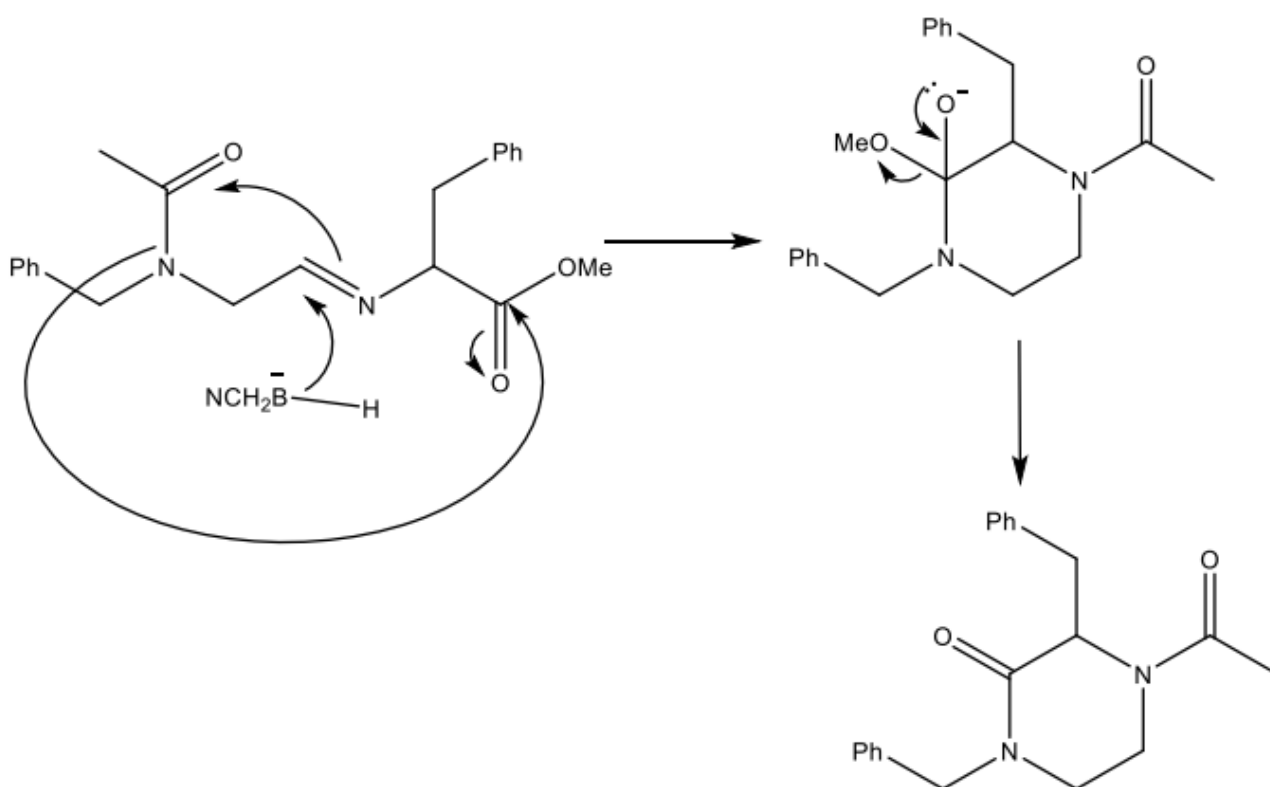


По подсказке задачи понимаем, что разница в молярных массах продукта и указанного выше соединения составляет $352-323=29$ г/моль. Учитывая, что в ходе реакции будет протекать процесс восстановления, разница будет составлять 31 г/моль, что наиболее вероятно соответствует группе -

OMe. Согласно другой подсказке, можно предположить, что шестичленный цикл может образоваться между атомами:

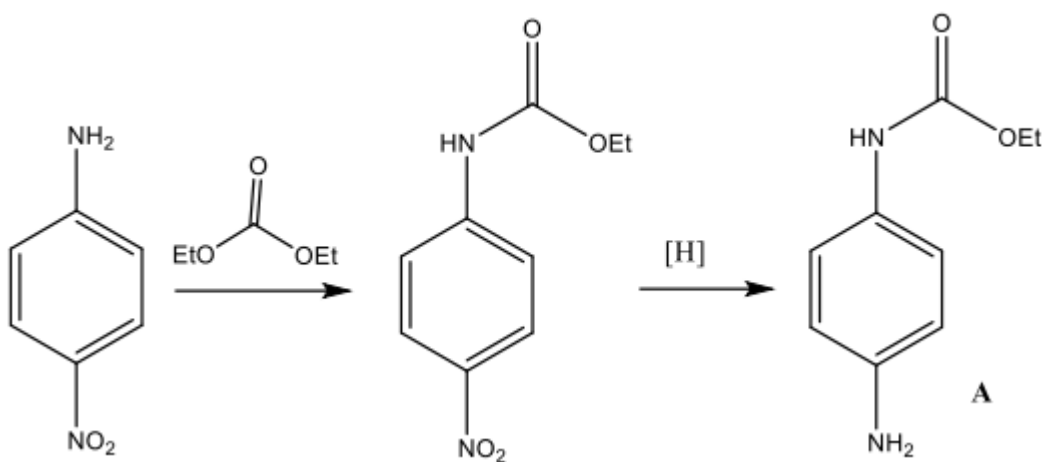


Но ясно, что ввиду сопряжения атом азота амидной группы не является хорошей нуклеофильной частицей. Единственный вариант – внутримолекулярный перенос ацетильного фрагмента на другой атом азота:

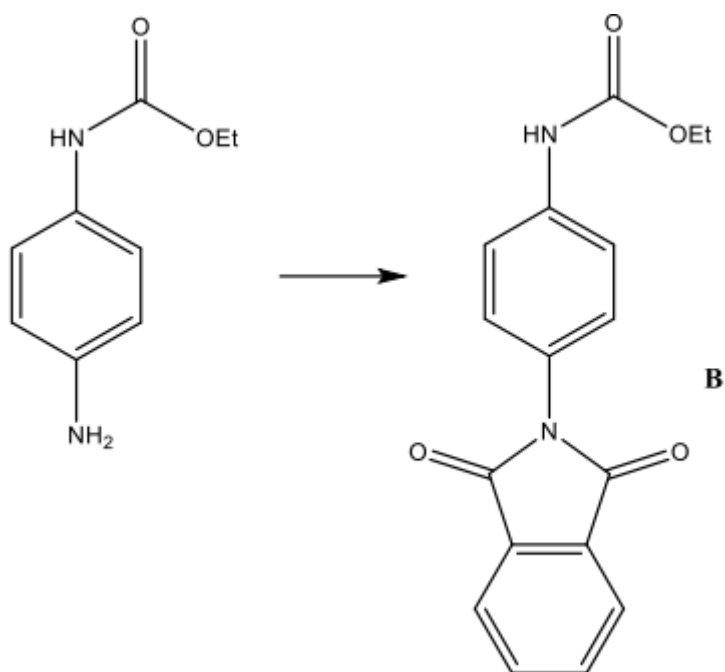


2. Цианоборгидрид натрия используют для того, чтобы не протекало восстановления карбонильной группы до ее взаимодействия с аминогруппой, что бы помешало протеканию искомой реакции. Также из литературы известны некоторые примеры восстановления боргидридом натрия в определенной степени и сложноэфирной группы, что также не является желанным.

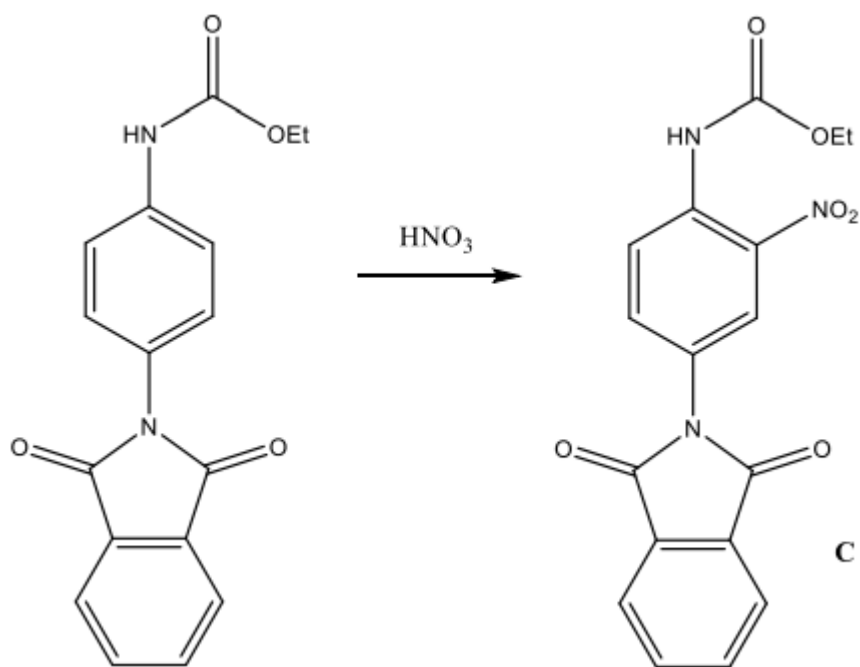
3. Первой реакцией при получении вещества А является, как несложно понять, образование карбамата. Далее протекает восстановление нитрогруппы:



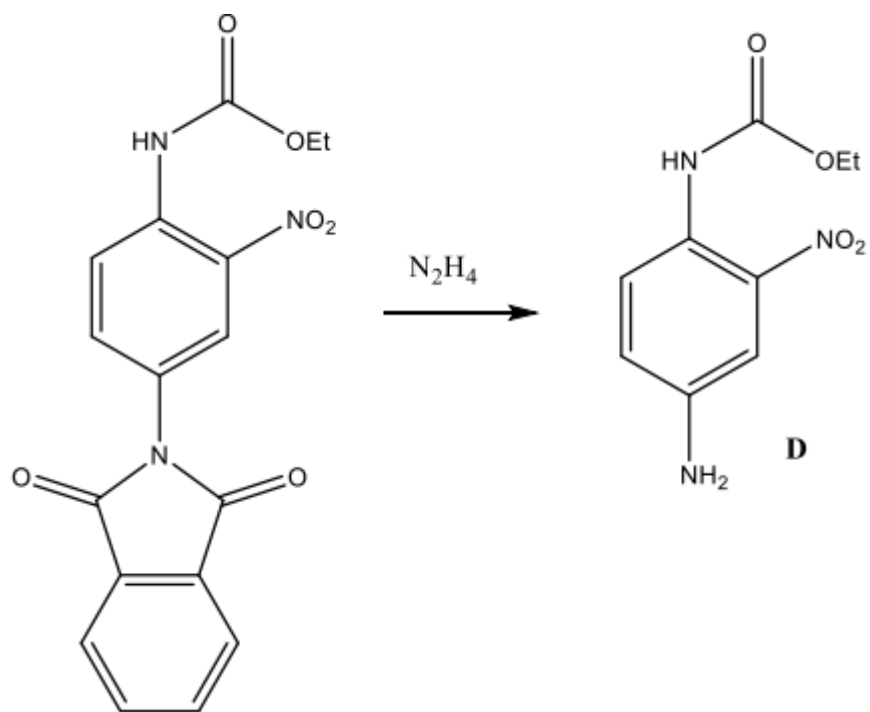
Добавление фталевого ангидрида приводит к образованию фталимида:



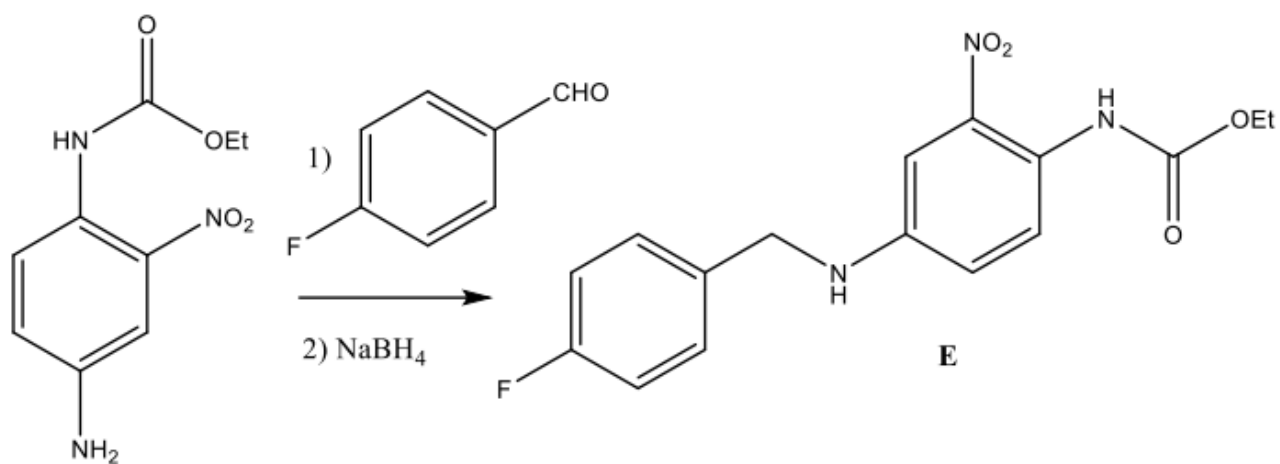
Естественно, добавление азотной кислоты – реакция нитрования, которая, согласно подсказке задачи, протекает по исходному бензольному кольцу:



Добавление гидразина приводит к снятию фталимидной защиты:



Следующая реакция, как можно понять, является процессом восстановительного аминирования:



Очевидно, последний процесс является восстановлением нитрогруппы до аминогруппы.