

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

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВ

Олег Ильич

**РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ БЕЗ  
ВНЕШНЕГО ИСТОЧНИКА ВОДОРОДА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Группе эффективного катализа и Лаборатории асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

- Научный руководитель:** **Чусов Денис Александрович**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН.
- Официальные оппоненты:** **Ненайденко Валентин Георгиевич**  
Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»  
**Борщёв Олег Валентинович**  
Кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории функциональных материалов для органической электроники и фотоники Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук (ИСПМ РАН)
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита диссертации состоится «10» апреля 2018 г в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

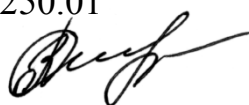
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «    » марта 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.250.01

кандидат химических наук



Ольшевская В.А.

## Общая характеристика работы

**Актуальность работы.** Для решения задач современной химии необходима разработка новых реакций, позволяющих синтезировать сложные молекулы из простых и доступных исходных веществ. Особое положение среди используемых реакций занимают окислительно-восстановительные процессы. Существует много различных восстановителей, применяемых в промышленности и в лабораторной практике, одним из наиболее распространенных среди которых является водород. Несмотря на широкое применение, он имеет ряд недостатков. Во-первых, это сложности, связанные с его производством и хранением. На настоящий момент водород получают в процессе конверсии метана, который требует больших энергозатрат. Во-вторых, водород является взрывоопасным газом, что накладывает ограничения на способы работы с ним. И в-третьих, он является неселективным восстановителем, который может затрагивать многие органические функциональные группы. Поэтому актуальна задача поиска новых дешевых, эффективных и селективных восстановителей.

Ранее в нашей группе был продемонстрирован большой потенциал монооксида углерода в реакциях восстановительного присоединения (Схема 1). Роль угарного газа заключается в удалении атома кислорода карбонильной группы. Ключевой особенностью данного процесса является отсутствие внешнего источника водорода.

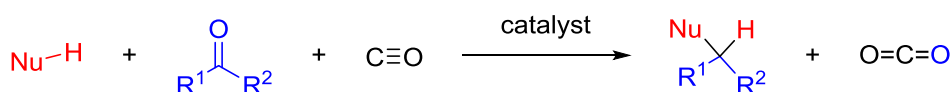


Схема 1. Восстановительное присоединение без внешнего источника водорода.

В частности, в нашей группе впервые было показано, что ацетат родия и хлорид рутения являются эффективными прекатализаторами, позволяющими осуществлять восстановительное аминирование с использованием CO в качестве восстановителя (Схема 2).

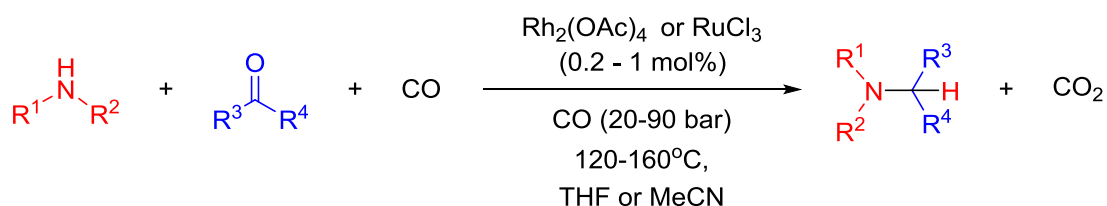


Схема 2. Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода.

Процесс протекает при низких нагрузках катализатора, но в довольно жестких условиях: до 90 бар СО и до 160°C. Данная реакция выгодно отличается от других методов восстановительного аминирования. Во-первых, монооксид углерода является крупнотоннажным побочным продуктом производства стали, поэтому в промышленном масштабе его себестоимость стремится к нулю. Во-вторых, благодаря отсутствию внешнего источника водорода, который мог бы приводить к протеканию побочных процессов, данная реакция является высокоселективной.

Однако у разработанного метода восстановительного аминирования есть ряд недостатков. Основной среди них – это необходимость высокого давления монооксида углерода и довольно высокой температуры для протекания данной реакции. В результате процесс необходимо проводить в автоклавах, что не всегда удобно. К тому же, при легкодоступности газообразного СО в промышленности, он имеет ограниченное распространение в лабораториях, что также затрудняет использование данной реакции в органическом синтезе.

**Цель работы.** Исследование активности катализаторов восстановительного аминирования без внешнего источника водорода на основе родия, рутения и иридия, разработка каталитической системы, позволяющей смягчить условия проведения этой реакции. Изучение тандемных реакций, включающих восстановительное аминирование без внешнего источника водорода. Изучение использования синтетических эквивалентов монооксида углерода в реакции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода.

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Была показана возможность проведения реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода на циклобутадиеновых и циклопентадиеновых родиевых комплексах. Разработана методика, позволяющая провести восстановительное аминирование при атмосферном давлении СО и температуре до 100°C.

Изучена каталитическая активность комплексов иридия в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Найдены закономерности, показывающие связь структуры и активности катализатора.

Продемонстрировано, что восстановительное присоединение аминов к циклопропилкетонам в зависимости от катализатора и условий проведения может приводить либо к циклопропиламинам, либо к пирролидинам. Проведено подробное изучение факторов, влияющих на направление протекания реакции.

Продемонстрирована возможность проведения восстановительного присоединения без внешнего источника водорода с использованием карбонила железа в качестве восстановителя. Показано, что реакция хорошо протекает даже в случае очень мало реакционноспособных кетонов.

Практическая ценность работы заключается в разработке новых реакций, которые могут быть использованы в направленном органическом синтезе.

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

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на конгрессе International congress on heterocyclic chemistry, «KOST-2015» (Москва, 2015), Конференции-конкурсе научных работ молодых ученых по химии элементоорганических соединений и полимеров (Москва, 2015), Зимней школе по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016), Конференции-конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов по химии элементоорганических соединений и полимеров (Москва, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), конференции 18<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium (Будапешт, 2017).

**Публикации.** Основное содержание работы отражено в 12 публикациях, а именно: 6 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 6 – в тезисах сборников докладов научных конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы (386 наименований), содержит 77 рисунков, 152 схемы и 23 таблицы.

## Основное содержание диссертационной работы

Во **введении** к диссертации обоснована актуальность научного исследования, определены цели диссертационной работы.

В **литературном обзоре** проведен анализ использования реакции восстановительного аминирования в синтезе наиболее популярных лекарственных субстанций.

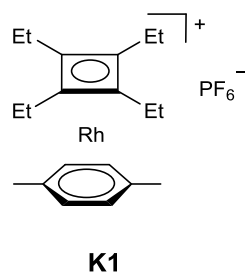
Раздел **обсуждение результатов** состоит из пяти глав, в которых описаны особенности реакции восстановительного алкилирования аминов карбонильными соединениями без внешнего источника водорода на родиевых, рутениевых и иридиевых катализаторах, двойственность восстановительного присоединения аминов к циклопропилкетонам и использование пентакарбонила железа в качестве синтетического эквивалента монооксида углерода в реакции восстановительного аминирования.

### 1. Восстановительное аминирование на комплексах родия

К моменту постановки задачи было известно, что реакция восстановительного аминирования без внешнего источника водорода может протекать при катализе  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  и  $\text{RuCl}_3$ . Ацетат родия является более активным катализатором, поэтому для лучшего понимания закономерностей протекания данной реакции актуально изучение катализа соединениями металлов из группы родия.

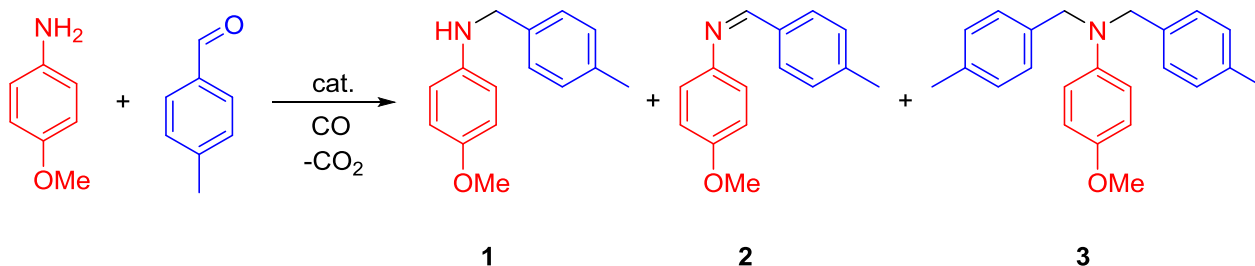
Для смягчения условий реакции необходимо проведение «тонкой настройки» родиевого катализатора для повышения его активности. Согласно нашим предположениям, каталитически активный комплекс должен представлять собой атом родия, связанный лигандами двух типов: инертным и лабильным. Лабильный лиганд такого комплекса будет вытеснен в начальный момент реакции, и в результате получится стабилизированный инертным лигандом активный каталитический центр родия, на котором и будет происходить реакция. Недавно в лаборатории  $\pi$ -комплексов переходных металлов ИНЭОС РАН был найден подход к синтезу циклобутадиеновых комплексов родия. Комплекс **К1** (Рисунок 1) идеально подходит под такую гипотезу строения активного катализатора: он содержит родий в степени

окисления +1, связанный с инертным циклобутадиеновым и лабильным ксилольным лигандами.



**Рисунок 1.** Циклобутадиеновый комплекс родия.

В качестве модели для сравнения активности разных катализаторов была выбрана реакция *n*-анизидамина с *n*-толилальдегидом (Схема 3). Этот выбор обусловлен доступностью исходных реагентов и удобством контроля степени протекания реакции методом ЯМР.

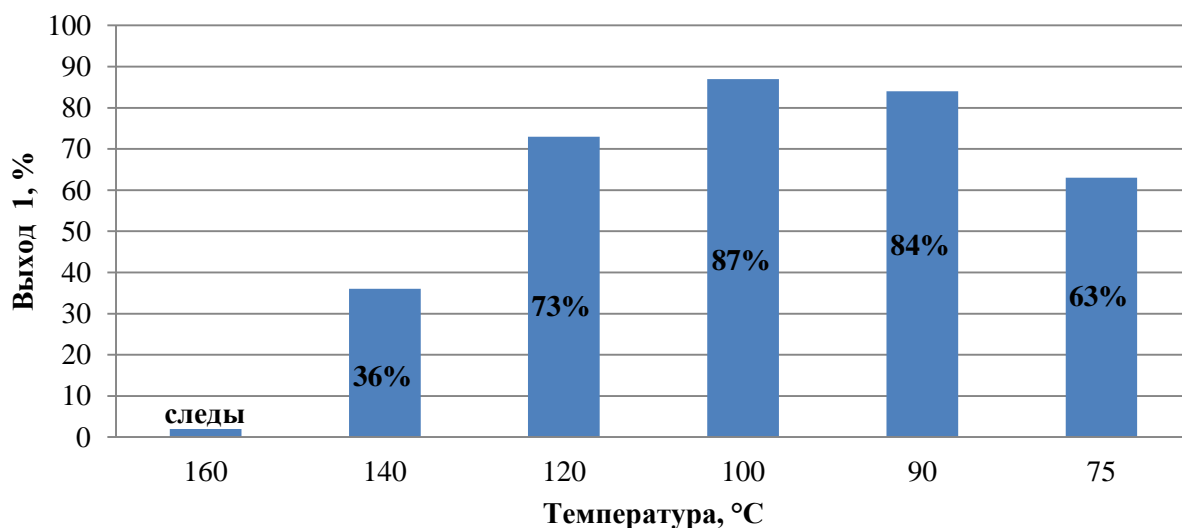


**Схема 3.** Модельная реакция для оптимизации условий.

Использование комплекса **K1** позволило существенно снизить давление монооксида углерода, необходимое для протекания реакции. Восстановительное аминирование протекало с выходом продукта **1** на уровне 90% при давлении CO 10 бар и выше. При снижении давления до 5 бар выход **1** резко снизился и составил 36% при температуре 140°C. Для сравнения, при использовании ацетата родия пороговое давление, при котором падает выход, равно 20 бар.

Изучение влияния температуры на протекание реакции при давлении 5 бар показало, что при проведении процесса при 160°C выход резко падает до следовых количеств продукта **1** (Рисунок 2). Снижение температуры неожиданно очень благоприятно сказалось на выходе целевого продукта. Максимально при давлении 5 бар было получено 87% **1** при 100°C, сравнимый выход наблюдали при 90°C, при повышении и снижении температуры от данного значения выход падает. Тем не менее, реакция в заметной степени проходит и при 75°C. Мы связываем этот факт с тем, что при высокой

температуре порядка 160°C происходит деградация родиевого комплекса с потерей циклобутандиенового лиганда. В результате получается частица, схожая по своим свойствам с той, что получается при использовании карбонила родия в качестве катализатора. Как было известно ранее, карбонил родия проявляет крайне низкую каталитическую активность в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.



**Рисунок 2.** Изучение влияния температуры. 5 бар СО, ТГФ, 6 часов, 1 мольн.% катализатора **К1**, 120 мольн.% *n*-аниидина, 100 мольн.% *n*-толилальдегида.

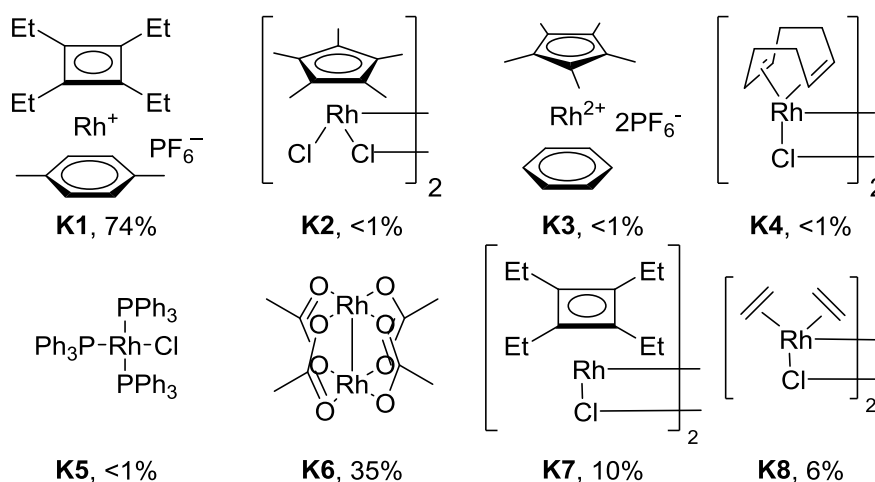
При оптимальной температуре давление было снижено до 3 бар СО, выход продукта **1** при этом составил 77%. 3 бар – это достаточно низкое давление, с которым можно работать без автоклава в специализированной стеклянной посуде.

Изучение влияния растворителя показало, что восстановительное аминирование хорошо протекает в спиртах. При этом есть четкая взаимосвязь выхода реакции и длины и разветвленности алкильного радикала в молекуле спирта: чем более разветвленный радикал – тем выше выход. Наилучший выход **1** был достигнут в трет-бутаноле, однако, исходя из удобства и доступности, в дальнейшем было решено работать с этиловым спиртом, при использовании которого выход отличается незначительно.

При повышении загрузки катализатора до 5% и увеличении времени протекания реакции до 24 часов, реакция прошла с выходом 91% при атмосферном давлении СО.



Сравнение каталитической активности различных комплексов родия (Рисунок 3) показало следующие закономерности: Комплексы  $Rh^{3+}$  **K2** и **K3** неактивны в данной реакции. При этом комплекс одновалентного родия **K8** привел к образованию продукта **1** с выходом 6%, что может быть связано с тем, что степень окисления +1 благоприятствует начальной стадии окислительного внедрения родия. С другой стороны, все еще низкий выход может быть связан с образованием малоактивных кластеров родия из-за недостаточной стабилизации хлоридными лигандами. Комплексы одновалентного родия **K4** и **K5** содержат более инертные лиганды и не проявляют каталитической активности. Ацетат родия **K6** в этих условиях проявляет умеренную, но все еще недостаточную активность.



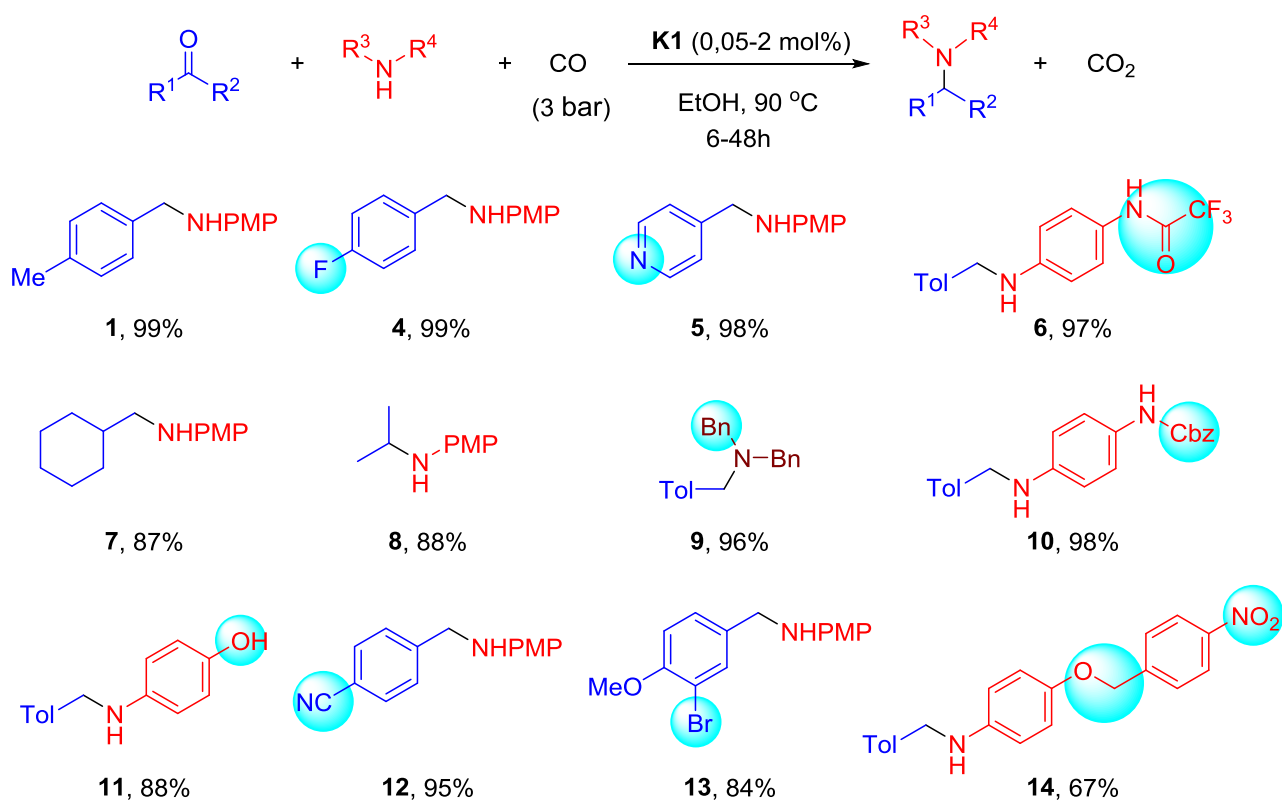
**Рисунок 3.** Структуры металлоорганических комплексов родия. Рядом с номером катализатора указан выход **1** в реакции восстановительного аминирования. 3 бар CO, 90°C, EtOH, 6 часов, 0,5 мольн.% Rh, 100 мольн.% *n*-анизидина, 100 мольн.% *n*-толилальдегида.

Комплекс **K1** проявил наибольшую активность среди соединений **K1-K8**. В подтверждение предложенной нами концепции взаимосвязи структуры катализатора и его активности также говорит тот факт, что циклобутадиеновый комплекс **K7** гораздо менее активен по сравнению с **K1**.

Таким образом, реакция восстановительного аминирования протекает с высоким выходом в очень мягких по сравнению с описанными ранее условиях: 3 бар CO, 90°C.

Данная методика позволяет вводить в реакцию ароматические, гетероароматические и алифатические альдегиды, кетоны, первичные и вторичные амины (Рисунок 4). Количество катализатора может быть снижено за счет увеличения времени протекания реакции. Это было показано на примере

субстрата **9**, для которого было достигнуто TON (число оборотов катализатора, turn over number) равное 1340. В условиях данного процесса сохраняются многие функциональные группы, подверженные восстановлению другими восстановителями. Так, в условиях реакции можно сохранить бензильную, нитрильную, трифторацетамидную группы, арилгалогениды, фенолы и даже ароматическую нитрогруппу. Хорошо известно, что нитрогруппа может восстанавливаться угарным газом до аминов, карбаматов и многих других азотсодержащих соединений, однако в данном случае (субстрат **14**) не зафиксировано никаких следов восстановления нитрогруппы. Сравнительно невысокий выход обусловлен выпадением соответствующего основания Шиффа в осадок в реакционной смеси.



**Рисунок 4.** Субстратная специфичность реакции восстановительного аминирования, катализируемой комплексом **K1**. PMP = *n*-метоксифенил-, Tol = *n*-толил-, Cbz=бензилоксикарбонил

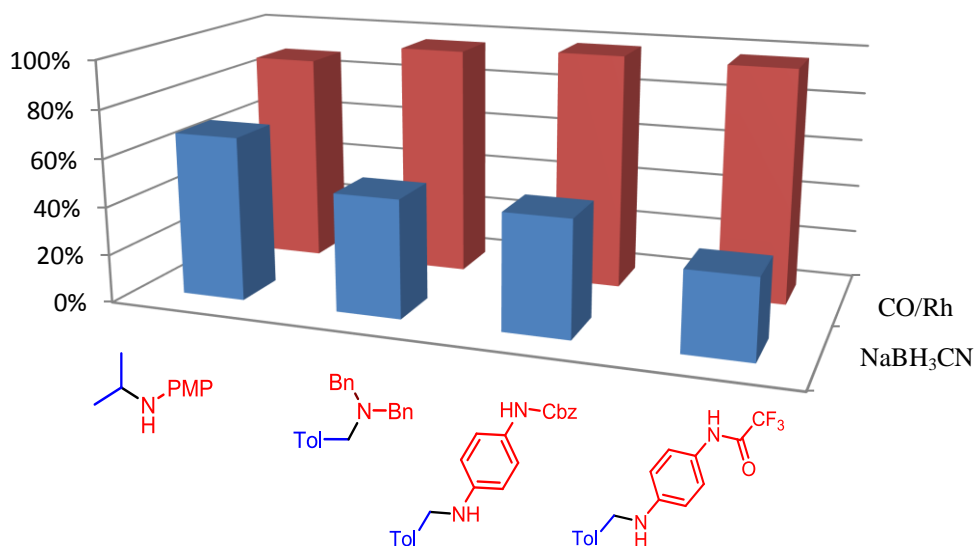
Сравнение устойчивости широко распространенных функциональных групп к воздействию различных восстановителей, применяющихся в восстановительном аминировании (Таблица 1), показало, что разработанная методика превосходит по селективности все стандартные восстановители.

**Таблица 1** Сравнение устойчивости различных функциональных групп к действию стандартных восстановителей.

	H <sub>2</sub> /Ni	H <sub>2</sub> /Rh	LiAlH <sub>4</sub>	NaBH <sub>4</sub>	K1/CO
R <sub>2</sub> N-Cbz	✗	✗	✗	✓	✓
R <sub>2</sub> N-COCF <sub>3</sub>	✗	✓	✗	✗	✓
R <sub>2</sub> N-Bn	✗	✗	✓	✓	✓
RO-Bn	✗	✓	✓	✓	✓
Ar-NO <sub>2</sub>	✗	✗	✗	±	✓
Ar-CN	✗	✗	✗	±	✓
Ar-Br	✗	✓	±	✓	✓

✗ - группа не сохраняется, ✓ - группа сохраняется, ± - в разных литературных источниках приведены противоречивые данные относительно сохранения функциональной группы в этих условиях.

Как известно, в реакции восстановительного аминирования часто используют такой мягкий реагент, как цианоборгидрид натрия. Сравнение селективности разработанной методики с селективностью NaBH<sub>3</sub>CN (Рисунок 5) показало, что как минимум в случае четырех принципиально отличающихся по структуре субстратов, показанных на рисунке, новый метод приводит к существенно лучшим результатам по сравнению с NaBH<sub>3</sub>CN. Выходы веществ при восстановлении цианоборгидридом находятся в диапазоне 33-68%, а при восстановлении по новой методике – в диапазоне 88-98%. Причем цианоборгидрид приводил к образованию большого количества побочных продуктов, не наблюдавшихся в предложенных нами условиях. Это еще раз указывает на высокую селективность разработанной реакции и возможность ее применения для синтеза широкого круга субстратов.

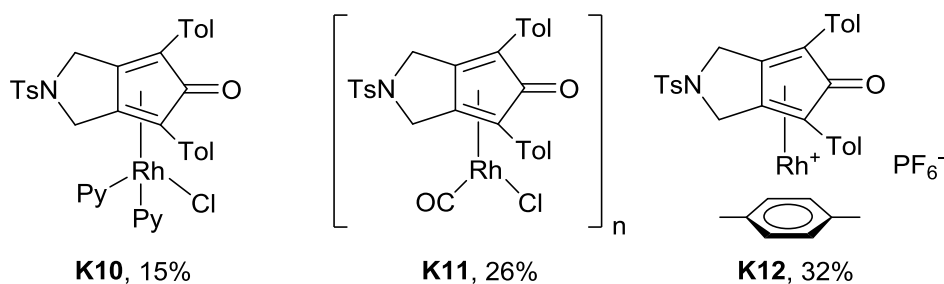


**Рисунок 5.** Сравнение селективности разработанной реакции и цианоборгидрида натрия.

Продemonстрированная высокая активность циклобутандиенового комплекса **K1** связана с наличием у атома родия лигандов двух типов – лабильного ксилольного и инертного циклобутандиенового. Лабильный ксилольный лиганд вытесняется в начале каталитического цикла, приводя к образованию стабилизированной каталитически активной частицы. Для подтверждения данной теории была изучена каталитическая активность родиевых комплексов с другим типом плоских стабилизирующих нейтральных лигандов – циклопентадиеновых комплексов родия **K10-K12** (Рисунок 6).

Комплекс **K12** хорошо отвечает нашим представлениям о высоко активном катализаторе. Другие родий-органические соединения были взяты для сравнения.

Сравнение активности данных комплексов в одинаковых условиях на примере той же самой модельной реакции *n*-анизида с *n*-толилальдегидом (Схема 3) показало, что, как и ожидалось, каталитическая активность данных комплексов падает в ряду **K12-K11-K10** (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Циклопентадиеновые комплексы родия. Рядом с номером катализатора указан выход реакции восстановительного аминирования. 30 бар CO, 90°C, EtOH, 4 часа, 1 мольн.% Rh, 100 мольн.% *n*-анизида, 100 мольн.% *n*-толилальдегида.

Исследование влияния температуры показало, что для комплекса **K12** зависимость выхода реакции от температуры также носит экстремальный характер с максимумом при 120°C; выход **1** при этом равен 80%. Однако повышение температуры приводило к увеличению доли третичного амина **3** (а не основания Шиффа **2**, как в случае **K1**).

Изучение влияния давления на выход реакции показало, что пороговое давление, ниже которого значительно падает выход, составляет 5 бар. При давлении 5 бар и 120°C в этаноле за 4 часа выход реакции составляет 84%. Для сравнения, при использовании катализатора **K11** в аналогичных условиях выход равен всего лишь 5%. Таким образом, еще раз была подтверждена

работоспособность предложенной взаимосвязи активности и структуры катализатора.

Тем не менее, циклопентадиеновый комплекс **K12** менее активен по сравнению с описанным ранее циклобутадиеновым комплексом **K1**. Катализатор **K1** хорошо работает при давлении 3 бар СО и 90 градусах, а для проведения реакции на циклопентадиеновом комплексе **K12** нужно минимум 5 бар и 120 градусов. Снижение активности может быть связано с более выраженными акцепторными свойствами циклопентадиенового лиганда.

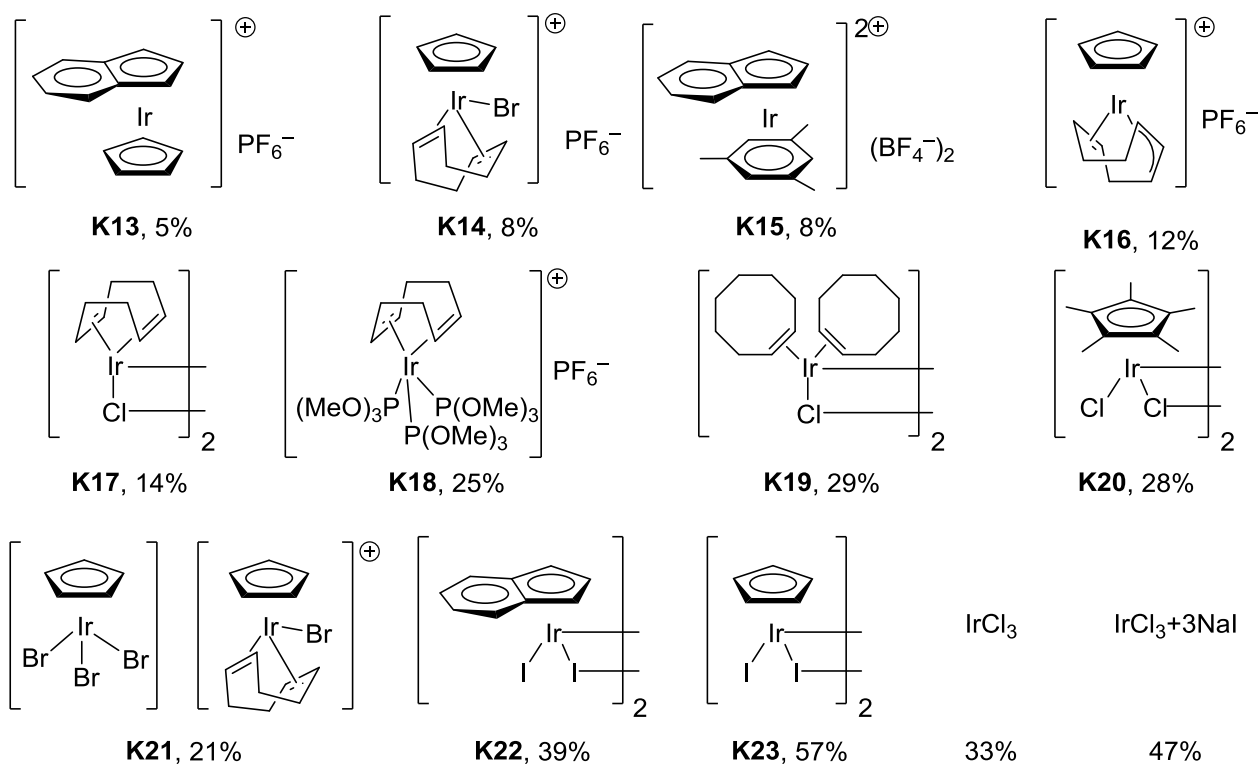
## 2. Иридий-катализируемое восстановительное аминирование

Иридий относится к той же группе периодической системы, что и родий. Более того, в отличие от кобальта, также относящегося к этой группе, для иридия характерен переход степеней окисления Ir(I)  $\rightarrow$  Ir(III). Поэтому для лучшего понимания факторов, влияющих на протекание восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, нами было выполнено исследование каталитической активности иридиевых комплексов. На примере реакции *n*-анизидина с *n*-толилальдегидом (Схема 3) проведено сравнение активности комплексов одно- и трехвалентного иридия со слабо и сильно связанными  $\eta^1$ ,  $\eta^2$ ,  $\eta^3$ ,  $\eta^5$  и  $\eta^6$  лигандами (Рисунок 7).

Оказалось, что комплексы трехвалентного иридия с мостиковыми атомами галогена (**K20 – K23**) проявляют большую каталитическую активность по сравнению с катионными комплексами (**K13-K16**). Комплексы одновалентного иридия **K17-K19** проявляют умеренную активность. Комплекс циклопентадиенил иридий(III) диiodид  $[\text{CpIrI}_2]_2$  **K23** проявил наибольшую активность среди изученных катализаторов и был использован в дальнейших оптимизационных исследованиях. При этом эффект атома галогена оказался очень значительным. Активность катализатора растет в ряду Cl < Br < I. Добавка NaI к IrCl<sub>3</sub> привела к повышению выхода реакции на 14% (Рисунок 7).

Проведенное исследование влияния растворителя на выход реакции показало, что наилучший результат достигается при использовании ТГФ<sub>абс</sub> или изопропанола. Чтобы исключить возможность восстановления изопропанолом в

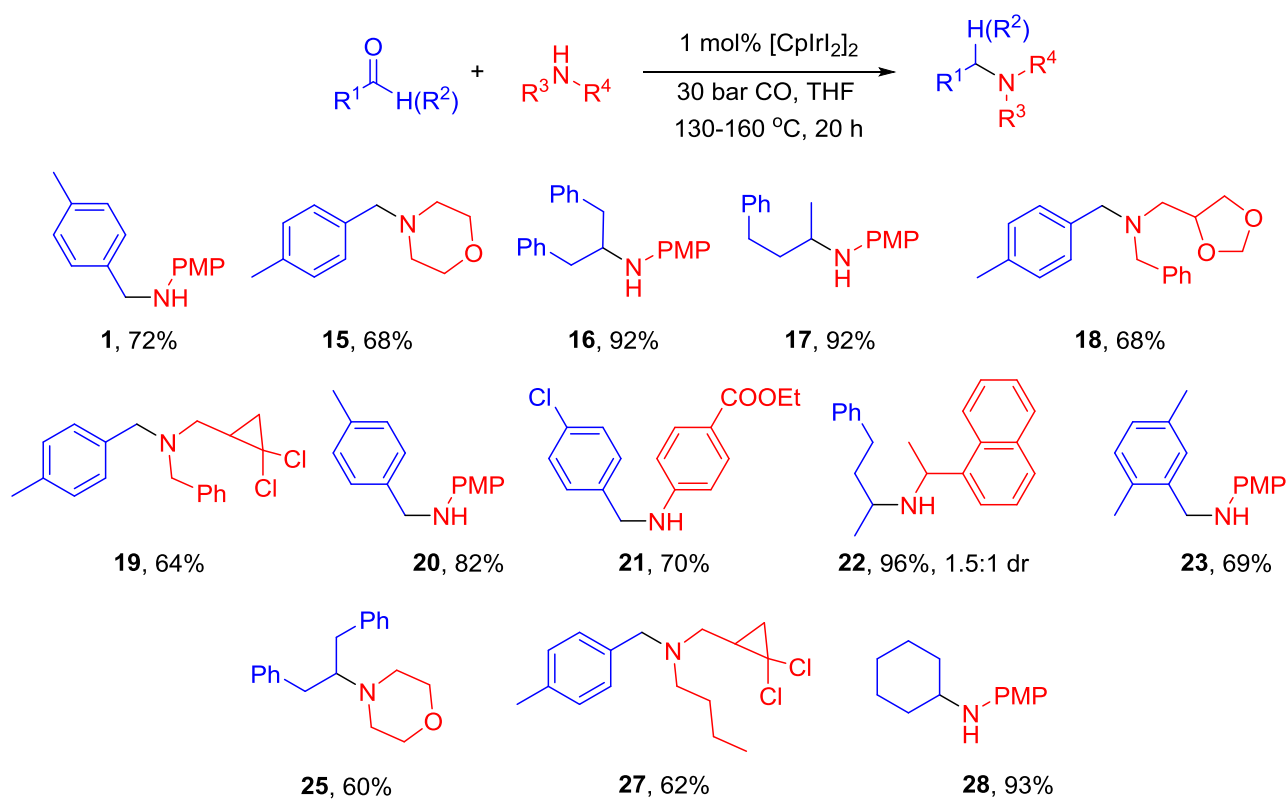
результате реакции переноса водорода, в качестве растворителя далее использовали ТГФ.



**Рисунок 7.** Структуры иридиевых комплексов, изученных в реакции восстановительного аминирования. Рядом с номером катализатора указан выход реакции. 30 бар CO, 140°C, ТГФ абс., 22 часа, 1 мольн.% Ir, 100 мольн.% *n*-анизида, 100 мольн.% *n*-толилальдегида.

Изучение влияния температуры показало, что выход реакции не сильно меняется при температурах выше 140°C. Увеличение давления выше 30 бар мало влияет на выход реакции. Это можно объяснить сверхкритической природой оксида углерода (II) (критическая точка для монооксида углерода находится при 132,9 К, 34,5 бар; при начальном давлении в автоклаве 30 бар и нагревании до 150°C давление становится выше 34,5 бар, и CO переходит в сверхкритическое состояние). При переходе от 30 бар к 20 бар выход реакции заметно падает. Но в небольшой степени реакция протекает и при 5 бар.

Изучение субстратной специфичности показало, что условия данной реакции не затрагивают дихлорированный циклопропановый фрагмент (**19**, **27**) и диоксалановое кольцо (**18**) (Рисунок 8). В реакцию вступают как ароматические, так и алифатические амины. Неожиданно оказалось, что кетоны в этом процессе оказались даже более реакционно способны, чем альдегиды.



**Рисунок 8.** Субстратная специфичность реакции восстановительного аминирования, катализируемой комплексом **K23**.

Из полученных результатов следует, что катализаторы на основе иридия менее активны по сравнению с родиевыми. Для проведения реакции на  $[CpIrI_2]_2$  **K23** необходима температура 130 – 160°C, давление 30 – 50 бар и 1-2 мольных % катализатора.

### 3. Дихотомия восстановительного присоединения аминов к циклопропилкетонам

Для расширения области возможного использования реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода было решено заняться тандемными процессами, включающими эту реакцию.

В последние годы очень популярным классом органических соединений стали донорно-акцепторные циклопропаны. Это объясняется тем, что за счет наличия напряженного цикла они способны вступать во множество уникальных превращений, например реакции [2 + 2], [3 + 2], [3 + 3], [4 + 2] и [4 + 3] циклоприсоединения, аннелирования, реакции раскрытия цикла, приводящие к пирролам, фуранам, аминам, силиленолятам, лактонам и т.д.

Как правило, для осуществления упомянутых реакций необходимо наличие в молекуле как донора, так и акцептора. Атом водорода тоже в какой-то степени является донорной группой, поэтому дальнейшая работа была направлена на подробное исследование реакции восстановительного аминирования промышленно доступного метилциклопропилкетона. Оказалось, что при проведении данной реакции с использованием ацетата родия в качестве катализатора помимо ожидаемого продукта восстановительного аминирования **30** получают заметные количества пирролидина **29** (Схема 4).

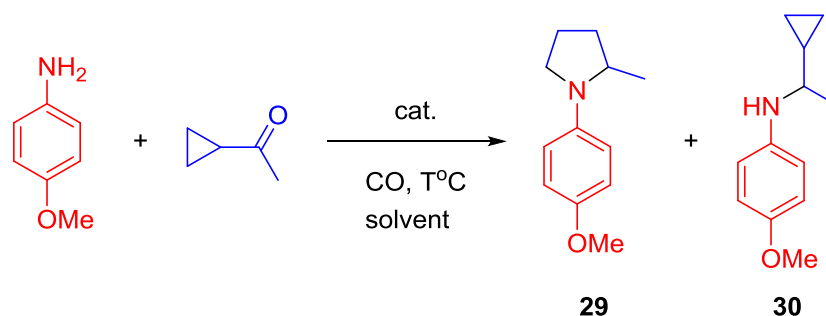
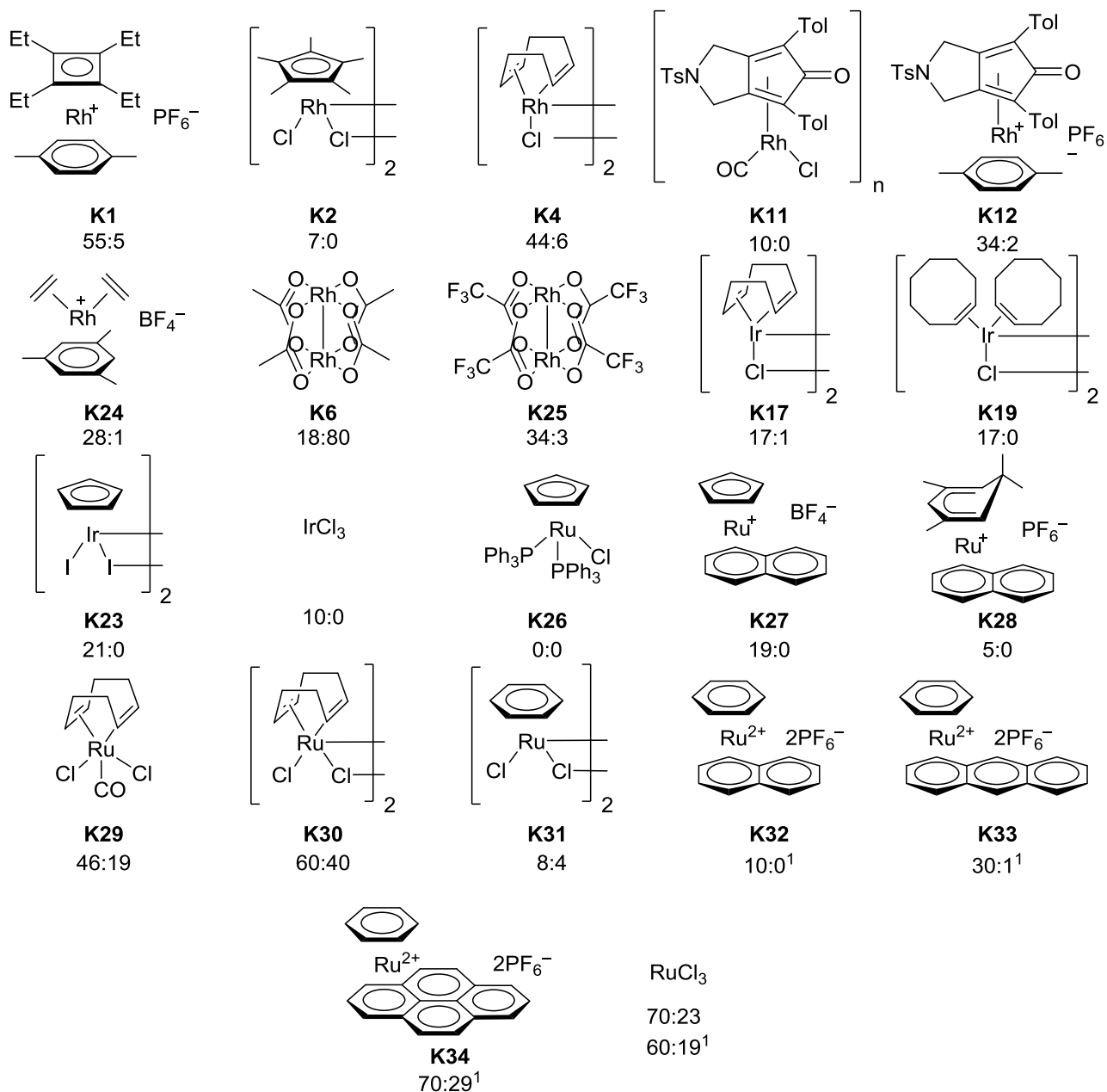


Схема 4. Дихотомия восстановительного аминирования циклопропилкетона.

Таким образом, было показано, что в реакции восстановительного аминирования в определенных условиях может происходить раскрытие циклопропанового кольца. В первую очередь было проведено исследование влияния катализатора на направление протекания данной реакции. Для этого была взята широкая выборка катализаторов на основе родия, рутения и иридия (Рисунок 9) и проверена их каталитическая активность. Хлорид и галогенидные комплексы иридия **K17**, **K19** и **K23** катализировали преимущественное образование пирролидина **29** причем, как и в случае прямого восстановительного аминирования, не было отмечено принципиальной разницы результатов, полученных на иридии в степени окисления +1 и +3. Родиевые комплексы в целом проявляют такую же или большую активность, чем иридиевые. Исключение составляет комплекс родия (III) **K2**. Это соответствует нашим более ранним наблюдениям, согласно которым в реакциях восстановительного аминирования без внешнего источника водорода родий (I) значительно более активен, чем родий (III). Низкая активность комплекса **K11** может быть связана с его полимерной природой, и, как следствие, низкой растворимостью. Среди соединений родия примечательны ацетат родия **K6** и циклобутадиеновый комплекс **K1**. Комплекс **K1** наиболее эффективно среди



всех соединений родия катализирует образование пирролидина. Ацетат родия, пожалуй, единственный среди всех изученных металлокомплексов катализирует преимущественно классическое восстановительное аминирование с образованием соединения **30**. Трифторацетат родия, напротив, способствует образованию пирролидина **29**, что может быть связано с его более высокой Льюисовской кислотностью.



**Рисунок 9.** Структуры металлокомплексов, отобранных для изучения дихотомии восстановительного аминирования метил циклопропилкетона. Под номером катализатора приведены выходы пирролидина **29** и циклопропиламина **30**. 30 бар CO, 130°C, ТГФ, 4 часа, 4 мольн.% металла. <sup>1</sup> 2 мольн.% металла.

Согласно нашему опыту, активность родия в восстановительных реакциях с использованием монооксида углерода превышает активность рутения. Но в

данном случае отмечена противоположная тенденция. Циклопентадиеновые и циклогексадиеновые комплексы рутения **K26-K28** проявили низкую активность, однако диеновые и ареновые галогенидные соединения **K29-K31** приводили примерно к таким же выходам, как и лучший родиевый комплекс **K1**. Трихлорид рутения оказался существенно более активен, что позволило нам снизить загрузку по катализатору до 2%. Также была изучена активность бисареновых комплексов **K32-K34**, при их использовании выход пирролидина **29** возрастает с увеличением размера цикла, а комплекс **K34** даже превосходит трихлорид рутения. Однако, так как  $\text{RuCl}_3$  существенно более дешев и доступен, было решено остановиться именно на нем. В целом, сравнительное изучение активности металлокомплексов показало, что образованию пирролидина способствует наличие лабильных галогеновых или ареновых лигандов, а также наличие заряда на металле.

В дальнейшей работе вначале была разработана методика стандартного восстановительного аминирования, а затем было проведено подробное изучение факторов, влияющих на образование пирролидинов из циклопропилкетонов, и разработана удобная методика их синтеза.

1 мольный процент ацетата родия при  $130^\circ\text{C}$  в абсолютном ТГФ за 4 часа позволял достичь полной конверсии с преимущественным образованием циклопропиламина. Изучение влияния температуры на конверсию и соотношение продуктов показало, что при ее увеличении со  $110^\circ\text{C}$  до  $140^\circ\text{C}$  соотношение выходов **29** и **30** меняется с 6:1 до 1:4. То есть неожиданно оказалось, что повышение температуры способствует увеличению доли классического восстановительного аминирования и снижению доли раскрытия циклопропанового кольца. Оптимальной температурой для синтеза циклопропилметиламинов типа **30** оказались  $130^\circ\text{C}$ . Исследование влияния растворителя на направление протекания реакции показало, что наилучшую селективность в контексте получения циклопропиламинов обеспечивает абсолютный диоксан.

Изучение субстратной специфичности показало, что методика работает на широком круге аминов, и позволяет получать циклопропиламины с высокими выходами (Рисунок 10).

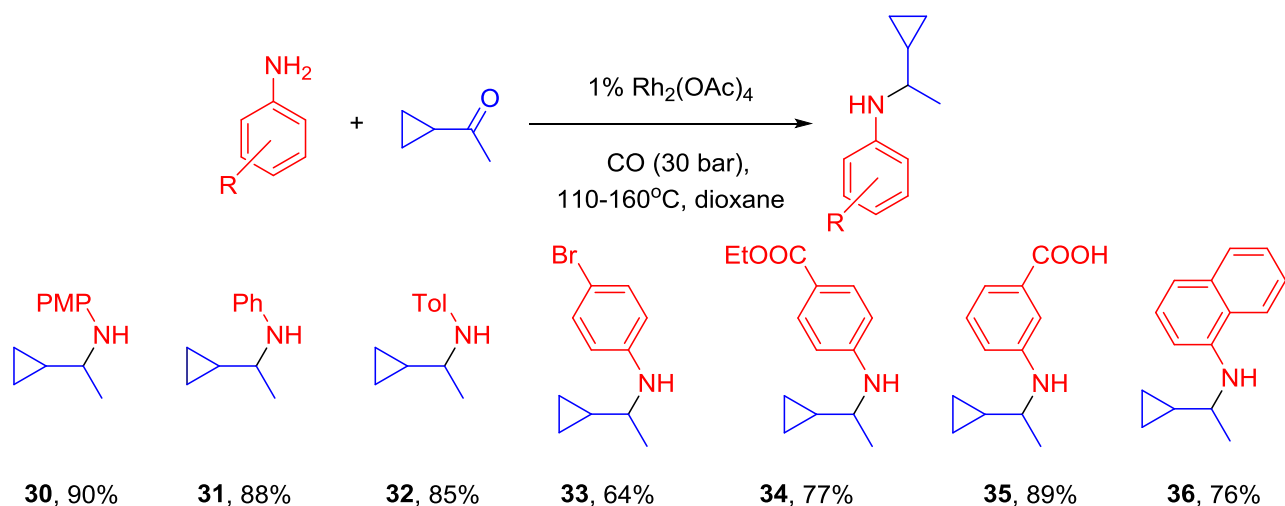


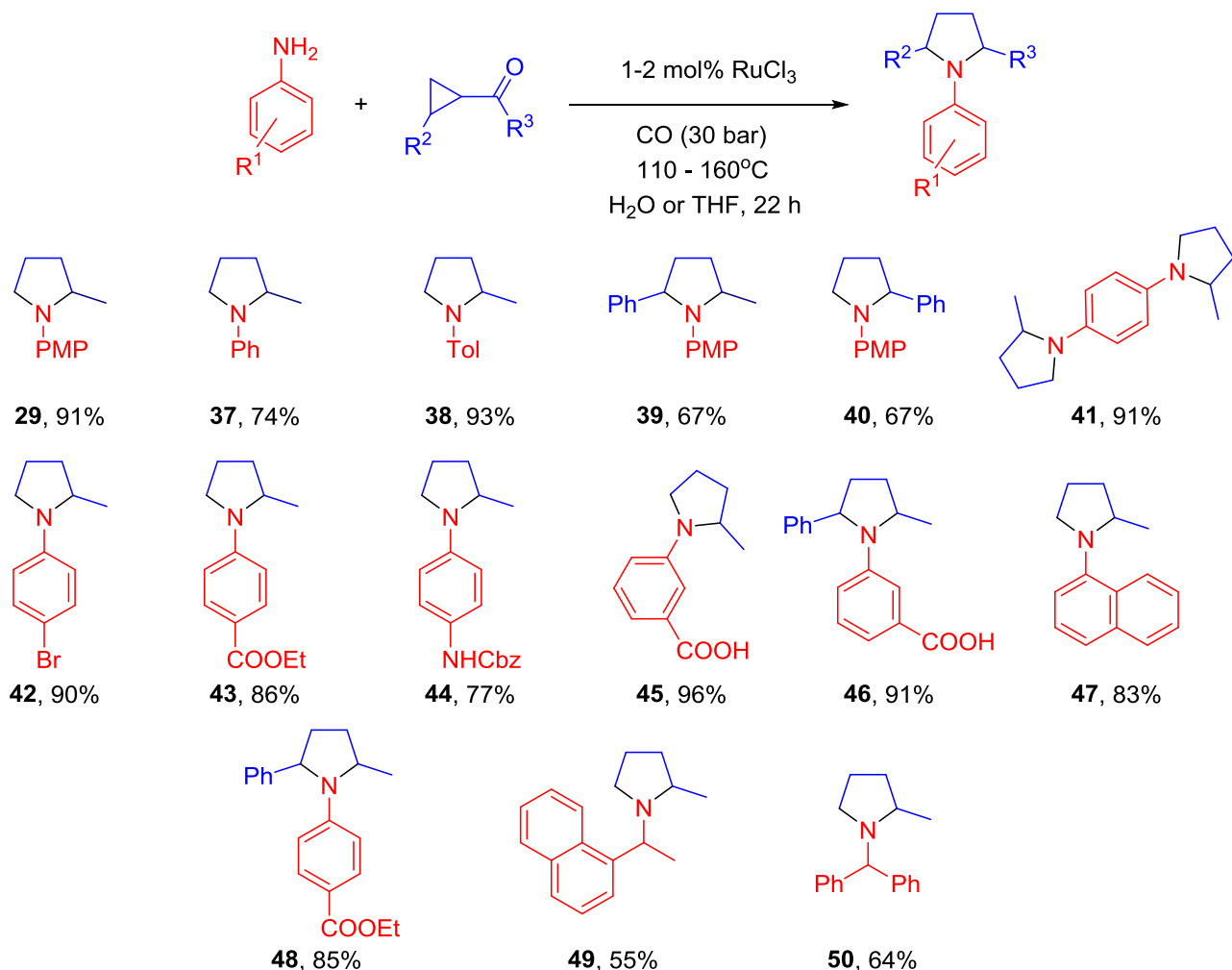
Рисунок 10. Получение циклопропиламинов.

Следующим шагом нашей работы стала разработка методики синтеза пирролидинов. Как показала наша работа, наилучшим катализатором для данной цели является обезвоженный хлорид рутения. Для повышения конверсии и выхода пирролидина **29** температура реакции была повышена до 160°C.

Изучение влияния растворителя на выход показало, что среди органических растворителей наилучшие результаты достигаются в абсолютном ТГФ. С другой стороны, не менее высокий выход **29** может быть достигнут при использовании воды (соотношение **29:30** 92:8 в ТГФ<sub>абс</sub> или воде). Роль воды очень неоднозначна, так как проведение реакции в ТГФ с 5% воды приводит к заметному снижению селективности (до 68:32). Скорее всего, в воде и в ТГФ реализуются два разных механизма реакции. Один основан на реакции каталитического деоксигенирования полуаминалей, характерного для большинства изучаемых нами реакций, а другой – на реакции сдвига водяного газа.

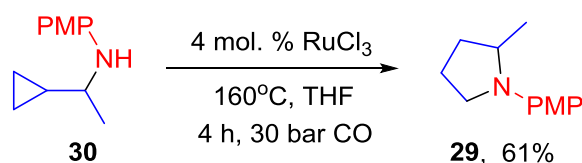
При изучении субстратной специфичности оказалось, что электронные свойства амина не оказывают существенного влияния на данную реакцию (Рисунок 11). Помимо алифатических кетонов в нее вступают и ароматические (**40**), а также донорно-акцепторные циклопропаны (**39**, **46**, **48**). Из последних можно с высокими выходами синтезировать 2,5-дизамещенные пирролидины, другие изомеры пирролидинов не образуются. В случае соединений **39**, **46**, **48** и **49** наблюдали небольшую диастереоселективность с соотношением изомеров 1,4:1 – 5:1. Донорно-акцепторные циклопропаны могут вступать в эту реакцию

даже в более мягких условиях (110°C, соединение **48**). Стерически затрудненный бензгидриламин также способен вступать в данную реакцию, с умеренным выходом приводя к пирролидину **50**. Разработанная методология была успешно применена к синтезу биспирролидина **41**. В перспективе это может быть использовано в синтезе полидентатных пирролидиновых лигандов.



**Рисунок 11.** Получение пирролидинов.

Для лучшего понимания процесса была изучена возможность перегруппировки циклопропиламинов типа **30** в пирролидины типа **29** (Схема 5).



**Схема 5.** Перегруппировка циклопропиламинов в пирролидины.

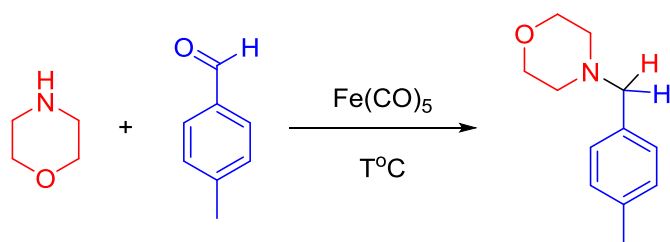
Сравнительное исследование различных катализаторов показало, что в наиболее жестких условиях, использованных для синтеза пирролидинов (4 мольн. % RuCl<sub>3</sub>, 30 бар CO, 160 °C, 24 ч), данная перегруппировка протекает с

образованием 61% пирролидина **29**. В более мягких условиях циклопропиламин **30** остается в неизменном виде. Из этого следует, что пирролидин может формироваться несколькими путями. Один из них – это перегруппировка ранее образовавшегося циклопропиламина. Однако эта реакция наблюдается только в жестких условиях при высокой температуре. Использование сильных кислот Льюиса, таких как  $AlCl_3$ , не позволяет получить заметных количеств пирролидина. Также было показано, что эта перегруппировка частично проходит в атмосфере азота, правда с худшим результатом, чем в CO. Другой путь образования пирролидина заключается в начальном раскрытии циклопропанового кольца в результате нуклеофильной атаки амина с последующим внутримолекулярным восстановительным аминированием с замыканием пятичленного цикла. Исходя из имеющихся у нас данных, этот путь представляется наиболее вероятным.

#### **4. Восстановительное аминирование в присутствии карбонила железа**

В течение последних нескольких лет в нашей группе, в том числе в рамках данной диссертационной работы, было разработано несколько методик восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Их все объединяет использование монооксида углерода в качестве восстановителя. В результате разработанные подходы являются высоко селективными и атом-экономичными. Но у них есть общий недостаток с точки зрения лабораторного применения – это необходимость использования газообразного монооксида углерода. На данный момент этот газ не является широко распространенным лабораторным реактивом, поэтому был проведен поиск эффективных синтетических эквивалентов угарного газа в реакции восстановительного аминирования.

В данном контексте представляют интерес различные карбонилы металлов – соединения, содержащие монооксид углерода в связанном виде. Самым дешевым и легко доступным среди них является карбонил железа. В качестве модели для оптимизации была выбрана реакция морфолина с *n*-толилальдегидом (Схема 6).



**15**

**Схема 6.** Оптимизационная реакция морфолина с п-толилальдегидом.

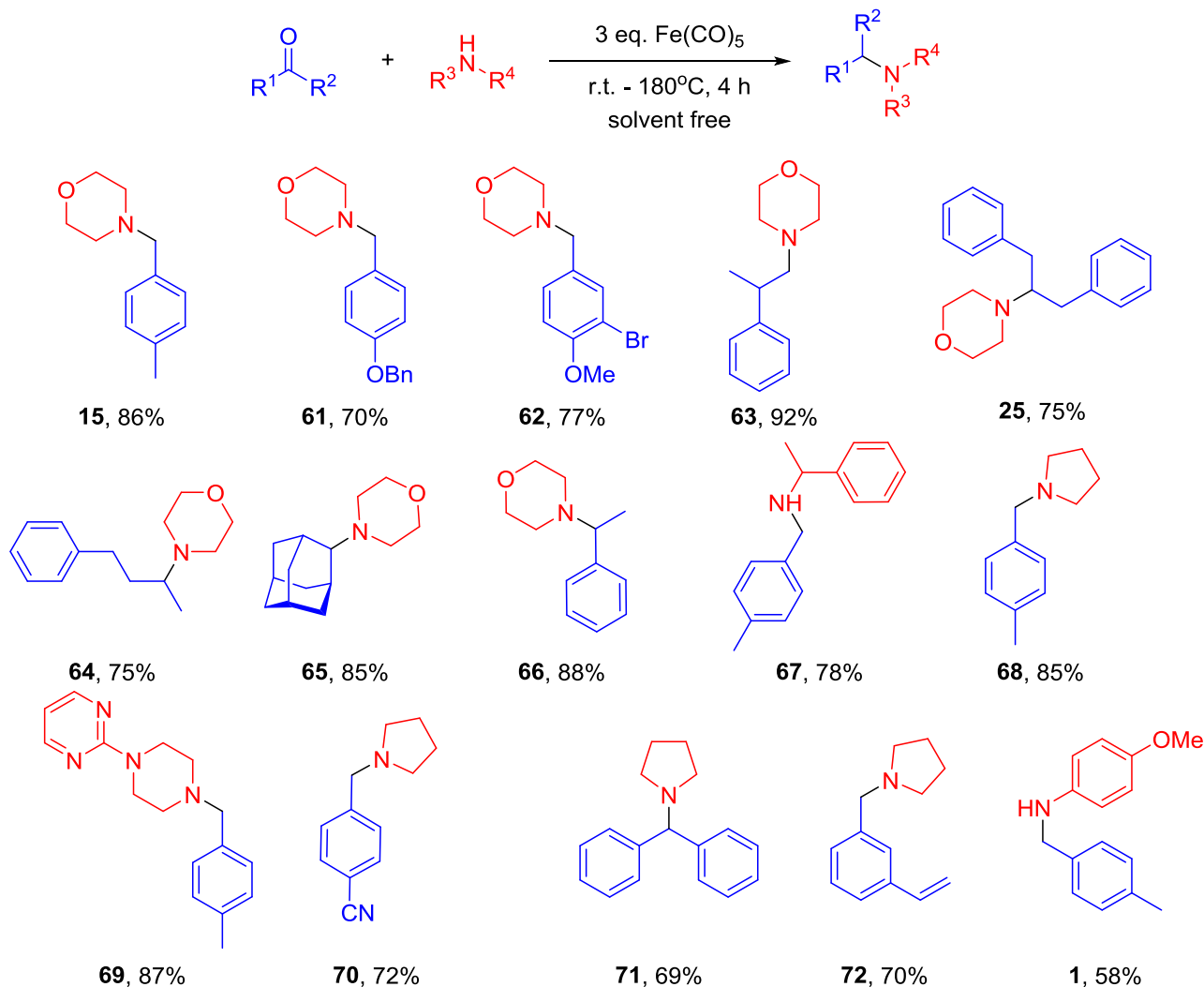
Исследование влияния температуры показало, что при ее повышении до 130°C отмечается увеличение выхода, после чего он выходит на плато. При данной температуре было изучено влияние количества эквивалентов карбонила железа. Мы показали, что для протекания реакции необходимо использование 2 – 3 эквивалентов  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ . Дальнейшее увеличение избытка карбонила железа не дает заметного эффекта, а при добавлении менее 2 эквивалентов происходит существенное падение выхода. Увеличение избытка амина до трех эквивалентов позволило двукратно повысить выход процесса, и получить соединение **15** с выходом 86%.

Для лучшего понимания процесса было изучено влияние атмосферы в реакционном сосуде на выход **15**. Сравнение выходов в атмосфере азота, аргона и CO показало, что в случае атмосферы монооксида углерода выход примерно на 10% ниже, чем в случае аргона и азота. Это можно объяснить тем, в реакции происходит обратимое замещение CO в координационной сфере железа, и атмосфера CO приводит к сдвигу этого равновесия в сторону исходного карбонила.

Изучение субстратной специфичности данного процесса показало, что в реакцию вступает широкий круг альдегидов и кетонов, в том числе малоактивных, и аминов с достаточно высокой нуклеофильностью. В реакции сохраняются различные функциональные группы, которые могут быть восстановлены водородом. Например, бензилокси-группа, ароматический бромид, нитрил и даже стирольная группа (соединения **61**, **62**, **70**, **72**, Рисунок 12).

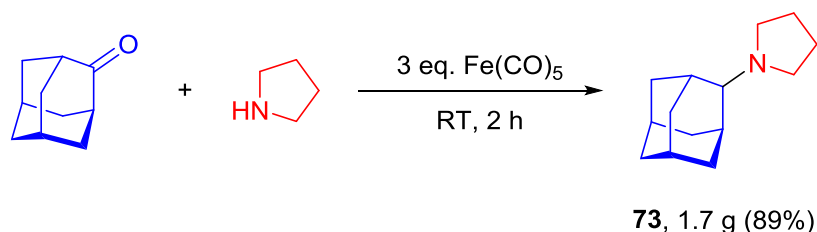
Температура, необходимая для проведения реакции, сильно зависит от нуклеофильности амина. Пирролидин может реагировать при комнатной температуре. Менее нуклеофильные амины тоже могут реагировать при

комнатной температуре, но реакция занимает существенно больше времени, поэтому для морфолина и пиперазина необходимо нагревание до 130 - 140°C. Аналогично, нагревание необходимо для совсем малореакционноспособного кетона типа бензофенона.



**Рисунок 12.** Субстратная специфичность восстановительного аминирования на карбониле железа.

На примере реакции адамантанона и пирролидина была показана масштабируемость данного процесса. Реакция проведена с отличным выходом за два часа при комнатной температуре, выделение осуществляли без использования колоночной хроматографии (Схема 7).



**Схема 7.** Реакция адамантанона и пирролидина с увеличенными нагрузками реагентов.

## 5. Результаты и выводы

- Разработана реакция восстановительного аминирования без внешнего источника водорода с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя, катализируемая циклобутадиеновым комплексом родия в мягких условиях.

- Показана высокая селективность процесса, превосходящая таковую для большинства стандартных восстановителей, в том числе цианоборгидрида натрия. Не затрагиваются такие группы, как  $\text{cbz-NH-}$ ,  $\text{CF}_3\text{CONH-}$ ,  $\text{Ar-NO}_2$ ,  $\text{Ar-Br}$ ,  $\text{Ar-F}$ ,  $\text{Ar-CF}_3$ ,  $\text{Bn-O-}$ ,  $\text{Bn-N-}$ ,  $\text{Ar-CN}$ .

- Разработана реакция восстановительного аминирования без внешнего источника водорода с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя, катализируемая различными комплексами иридия.

- Разработаны ортогональные методики получения циклопропилметиламинов и пирролидинов, включающие восстановительное аминирование с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя.

- Разработана методика восстановительного аминирования без внешнего источника водорода с использованием пентакарбонила железа в качестве восстановителя. Показана высокая эффективность этого процесса, позволяющего вводить в реакцию даже малореакционноспособные кетоны.

Основное содержание работы изложено в следующих **публикациях**:

### Статьи в журналах:

- 1) **O. I. Afanasyev**, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. S. Perekalin, N. V. Shvydkiy, V. I. Maleev, A. R. Kudinov, and D. Chusov. Cyclobutadiene metal complexes: A new class of highly selective catalysts. an application to direct reductive amination // *ACS Catalysis*. — 2016. — Vol. 6, no. 3. — P. 2043–2046.
- 2) **O. I. Afanasyev**, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. Chusov. Dichotomy of reductive addition of amines to cyclopropyl ketones vs pyrrolidine synthesis // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18, no. 22. — P. 5968–5970.
- 3) R. A. Pototskiy, **O. I. Afanasyev**, Y. V. Nelyubina, D. Chusov, A. R. Kudinov, and D. S. Perekalin. Synthesis of the cyclopentadienone rhodium complexes and investigation of their catalytic activity in the reductive amination of aldehydes in the



presence of carbon monoxide // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2017. — Vol. 835. — P. 6–11.

- 4) **O. I. Afanasyev**, A. A. Tsygankov, A. V. Samoylova, D. L. Usanov, D. S. Perekalin, D. Chusov. Some aspects of reductive amination in the presence of carbon monoxide: Cyclopropyl ketones as bifunctional electrophiles // *SYNTHESIS-STUTTGART*. — 2017. — Vol. 49, no. 12. — P. 2640–2651.
- 5) A. P. Moskovets, D. L. Usanov, **O. I. Afanasyev**, V. A. Fastovskiy, A. P. Molotkov, K. M. Muratov, G. L. Denisov, S. S. Zlotskii, A. F. Smolyakov, D. A. Loginov, and D. Chusov. Reductive amination catalyzed by iridium complexes using carbon monoxide as a reducing agent // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2017. — Vol. 15, no. 30. — P. 6384–6387.
- 6) **O. I. Afanasyev**, D. L. Usanov, D. Chusov. Hydrogen-free reductive amination using iron pentacarbonyl as a reducing agent // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2017. — Vol. 15, - P. 10164-10166

#### **Тезисы докладов:**

- 1) **O. I. Afanasyev**, V. I. Maleev, D. A. Chusov, Highly selective rhodium catalyzed reductive amination without external hydrogen source // International congress on heterocyclic chemistry, “KOST-2015”, October 18 – 23, 2015, Moscow, Russia, Young scientist report, Book of abstracts, p. 185.
- 2) **О. И. Афанасьев**, А. А. Цыганков, Д. С. Перекалин, Н. В. Швыдкий, В. И. Малеев, А. Р. Кудинов, Д. А. Чусов, Прямое селективное восстановительное аминирование // Конференция-конкурс научных работ молодых ученых по химии элементоорганических соединений и полимеров, 16 ноября 2015 года, Москва, Россия, Сборник тезисов, с. 28
- 3) **О. И. Афанасьев**, А. А. Цыганков, Д. А. Чусов, Прямое селективное восстановительное аминирование // Зимняя школа по органической химии «WSOC-2016», 16-21 января 2016 года, Красновидово, Россия, Сборник тезисов, с. 52.
- 4) **О. И. Афанасьев**, А. А. Цыганков, Д. С. Перекалин, Н. В. Швыдкий, Д. А. Чусов, Прямые атом-экономные восстановительные реакции аминов с карбонильными соединениями // Конференция-конкурс научных работ

молодых ученых и специалистов по химии элементоорганических соединений и полимеров, 21 ноября 2016 года, Москва, Россия, Сборник тезисов, с. 7.

- 5) **О. И. Афанасьев**, А. А. Цыганков, Д. С. Перекалин, Н. В. Швыдкий, Д. А. Чусов, Прямые атом-экономные восстановительные реакции аминов с карбонильными соединениями // VII Молодежная конференция ИОХ РАН, 17-18 мая 2017 года, Москва, Россия, Сборник тезисов, с. 14
- 6) **O. I. Afanasyev**, A. A. Tsygankov, D. S. Perekalin, P. N. Kolesnikov, D. Chusov, Direct reductive addition reactions of amines and carbonyl compounds // 18<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium, June, 27-30 2017, Budapest, Hungary.