

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

На правах рукописи

ФАТКУЛИН
Артемий Ренатович

**РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2023

Работа выполнена в лаборатории Стереохимии металлоорганических соединений 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 стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Оглавление

1.	Список сокращений	6
2.	Введение	7
3.	Обзор литературы.....	13
3.1	Введение.....	13
3.2	Восстановление кетонов.....	16
3.2.1	Каталитическое гидрирование кетонов	16
3.2.2	Восстановление кетонов путем переноса водорода	24
3.2.3	Прочие реакции восстановления кетонов	30
3.3	Восстановление кратных углерод-углеродных связей	32
3.4	Восстановление гетероциклов и оснований Шиффа	38
3.5	Восстановительное создание связей C-N	44
3.6	Реакции окисления	48
3.7	Реакции метатезиса	51
3.7.1	Реакции с раскрытием кольца – кросс-метатезисом	52
3.7.2	Реакции полимеризации с раскрытием кольца	53
3.7.3	Реакции с замыканием цикла.....	56
3.8	Реакции изомеризации спиртов	61
3.8.1	Изомеризация аллиловых спиртов в кетоны.....	61
3.8.2	Рацемизация спиртов	63
3.9	Синтез амидов из аминов и спиртов	65
3.10	Реакции C-N активации.....	67
3.10.1	C-N активация алифатических спиртов.....	67
3.10.2	C-N активация в ароматическом кольце.....	69

3.11	Реакции, протекающие через карбеноподобные интермедиаты	70
3.12	Прочие реакции	73
3.13	Заключение	78
4.	Постановка задачи.....	81
5.	Обсуждение результатов	82
5.1	Активация рутениевого катализатора иодид-ионом в реакции восстановительного аминирования.....	82
5.2	Восстановительное аминирование камфоры и фенхона в присутствии карбонила железа	98
5.3	Восстановительное аминирование диметилформаидом в присутствии гипофосфита натрия.....	110
6.	Экспериментальная часть.....	124
6.1	Оборудование	124
6.2	Материалы и реагенты.....	126
6.3	Активация рутениевого катализатора иодид-ионом в реакции восстановительного аминирования.....	126
6.3.1	Получение <i>para</i> -цимол рутения иодида	126
6.3.2	Общие методы	127
6.3.3	Механистические эксперименты	127
6.3.4	Субстратная специфичность	130
6.4	Восстановительное аминирование камфоры и фенхона в присутствии карбонила железа	147
6.4.1	Общие методы	147
6.4.2	Субстратная специфичность	147

6.5 Восстановительное аминирование диметилформа­мидом в присутствии гипофосфита натрия.....	167
6.5.1 Общие методы	167
6.5.2 Получение форма­мидов морфолина и пирро­лидина	168
6.5.3 Механистический эксперимент	169
6.5.4 Субстратная специфичность	169
7. Заключение	188
8. Список литературы	190
9. Список публикаций.....	214

1. Список сокращений

8-MePD	8-метилфенантридин
ВІСНЕР	6,6'-диметилбифенил-2,2'-диил)бис(дициклогексилфосфин) 6,6'-бис(дициклогексилфосфино)-3,3'-диметокси-2,2',4,4'-
ВІМОР	тетраметил-1,1'-бифенил
ВІТІОР	4,4'-бис(дициклогексилфосфино)-3,3'-битиофен
ВМІМ	1-бутил-3-метилимидазолий
СІ-	8-(хлорметил)-4,4-дифторо-1,3,5,7-тетраметил-4-бора-3а,4а-диаза-с-
ВОDIPY	индацен
DHPD	Дигидрофенантридин
FENAM	Модель НАДФ на основе ферроцена
NMO	N-метиморфолиноксид
PD	Фенантридин
PTA	1,3,5-триаза-7-фосфаадамantan
S/C	Мольное отношение загрузки субстрат/катализатор
TON	Число оборотов катализатора
ДРС	Динамическое рассеяние света
НПВС	Нестероидное противовоспалительное средство
ПЭМ	Просвечивающая электронная микроскопия

2. Введение

Актуальность работы. Амины представляют собой важнейший класс органических соединений и находят самое разнообразное применение в различных областях. Реакция восстановительного аминирования играет ключевую роль в синтетической химии и фармацевтической отрасли, так как это один из самых мощных инструментов для формирования связи C-N[1–3]. Однако найти универсальный протокол для восстановительного аминирования, обеспечивающий высокую селективность и атомную экономичность, пока не удается. Традиционные подходы к этой реакции подразумевают использование либо боргидридных реагентов, либо водорода в присутствии различных катализаторов. Обе эти восстановительные системы не оптимальны: использование боргидридов приводит к образованию эквимольных количеств борсодержащих твердых побочных продуктов, тогда как водород требует строгого подбора катализатора для достижения адекватного отбора активности[4].

Другой проблемой традиционных методик восстановительного аминирования является их неэффективность в отношении многих стерически затрудненных аминов. Так, восстановительное аминирование терпеноидов – камфоры и фенхона – остается сложной задачей. Стандартный подход к восстановительному аминированию другими аминами, кроме аммиака и метиламина, включает две стадии: получение азометинов или оснований Шиффа в присутствии сильных кислот Льюиса и их восстановление более или менее традиционными восстановителями[5]. Синтез фенхониламинов представляется еще более сложной проблемой. Гидроксиламин или формамид являются самыми крупными молекулами, которые можно добавить к фенхону, поэтому для синтеза аминов требуется до четырех стадий[6]. Универсального подхода не существует, и почти в каждой рукописи описан какой-то конкретный протокол, отличный от других.

В ряде случаев применение традиционных методик восстановительного аминирования затруднено неудобством обращения с самим амином, как, например, в случае диметиламина, который либо представляет собой токсичный газ.

В настоящей работе предложены варианты решения упомянутых выше проблем. Как было показано ранее, одним из методов, позволяющих добиться высоких атомной экономичности и селективности, является восстановительное аминирование без внешнего источника водорода, в котором в качестве восстановителя используется монооксид углерода в присутствии рутениевого катализатора: данная реакция идет с хорошими выходами на многих субстратах в присутствии разнообразных функциональных групп [7,8]. После анализа литературы, посвященного катализу при помощи комплексов со связью Ru – I, было сделано предположение, что замена хлора на иод в координационной сфере металла может привести к росту активности катализатора. Данное предположение было проверено и подтверждено в первой части данной работы.

Обнаружив, что разработанная методика позволяет проводить аминирование камфоры ароматическими аминами, но не приводит к целевому продукту при попытке получить алифатические камфориламины, мы задались целью найти метод одностадийного синтеза таких аминов. Нам удалось это сделать, применив избыток синтетического эквивалента монооксида углерода – пентакарбонила железа.

В завершение работы, принимая во внимание высокую востребованность соединений, в структуре которых содержится диметиламиногруппа [3,9–13], а также удобство диметилформамида как лабораторного реагента, мы продемонстрировали потенциал еще одного доступного восстановителя – гипофосфита натрия – на примере реакции восстановительного аминирования карбонильных соединений диметилформамидом.

Степень разработанности темы исследования. Реакциям восстановительного аминирования, а также поиску атом-экономичных препаративных реакций, металлоорганическому катализу уделяется большое внимание в современной литературе. Тем не менее, ряд проблем, сопряженных с реакциями восстановительного аминирования, все еще требуют решения, например:

- 1) Существующие методики восстановительного аминирования с помощью СО требуют загрузок катализатора порядка 0.5 мольн. %[8]. Такие загрузки слишком велики для использования в промышленности;
- 2) Не существует сколь-либо универсального метода одностадийного получения камфориламинов;
- 3) Существующие реакции восстановительного аминирования карбонильных соединений с ДМФА в качестве синтетического эквивалента диметиламина требуют применения сильных кислот либо умеренно токсичных реагентов[14,15].

Цель и задачи работы: Актуальными целями для данного исследования являются:

- 1) Поиск высокоэффективной каталитической системы на основе рутениевого катализатора для проведения восстановительного аминирования без внешнего источника водорода;
- 2) Разработка эффективного протокола для восстановительного аминирования стерически затрудненных кетонов, не поддающихся восстановительному аминированию в присутствии традиционных реагентов на примере камфоры;
- 3) Изучение восстановительного потенциала гипофосфита натрия в применении к реакции восстановительного аминирования диметилформамидом.

Научная новизна работы. Впервые удалось достичь TON более 9000 в восстановительном аминировании без внешнего источника водорода. Впервые удалось разработать одностадийный протокол для восстановительного аминирования камфоры и фенхона алифатическими аминами с приемлемыми выходами. Впервые изучена реакция диметилформаида с карбонильными соединениями в присутствии гипофосфита натрия.

Теоретическая значимость заключается в том, что данная работа вносит фундаментальный вклад в исследование реакционной способности восстановительных систем.

Практическая значимость состоит в том, что достигнутые для восстановительного аминирования монооксидом углерода загрузки катализатора (до 0.004 мольн. %) потенциально открывают перспективы применения разработанного метода в промышленности. Разработанный метод прямого восстановительного аминирования камфоры позволяет в одну стадию получать соединения, труднодоступные традиционными методами. Использование гипофосфита натрия в восстановительном аминировании карбонильных соединений диметилформамидом позволяет отказаться от коррозивных либо умеренно токсичных реагентов.

Методология и методы диссертационного исследования заключались в оптимизации условий целевых реакций восстановительного присоединения на модельных субстратах путем варьирования растворителя, температуры, давления и загрузки катализатора. На следующем этапе проводили исследование субстратной специфичности каждого процесса. Для проведения исследований использовались следующие методы: газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием для анализа состава реакционных смесей, препаративная жидкостная хроматография для очистки продуктов реакции, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрия высокого разрешения для подтверждения структуры полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту:

- Исследование каталитической активности рутениевых катализаторов в присутствии источника иодида в реакции восстановительного аминирования. Сравнение с аналогичными системами без источника иодида;
- Изучение активности пентакарбонила железа как восстановительного реагента в реакции восстановительного аминирования стерически затрудненных кетонов на примере камфоры;
- Исследование восстановительной активности гипофосфита натрия в реакции восстановительного аминирования карбонильных соединений диметилформамидом.

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.

Достоверность результатов исследования обеспечивалась тщательной экспериментальной и синтетической работой с контролем условий, использованием приборов и измерительных средств необходимой точности и воспроизведением (повторением) всех экспериментов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на конференциях “The Sixth North Caucasus Organic Chemistry Symposium” (Stavropol, 2022), «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 5 публикациях, а именно: 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, и 2 - в докладе на конференции.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение

результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемой литературы (181 наименование) и список научных публикаций, содержит 5 рисунков, 92 схемы и 17 таблиц.

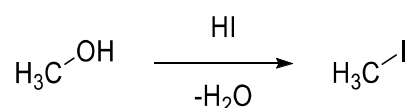
3. Обзор литературы

3.1 Введение

Рутениевые комплексы находят широкое применение в органическом катализе. Их применяют для проведения окислительно-восстановительных превращений, С-Н-активации, метатезиса, активации аллильных положений и других реакций [16–22].

Часто в координационной сфере металла в комплексе-катализаторе присутствует атом галогена. Галогены отличаются друг от друга атомным радиусом, электроотрицательностью и рядом свойств (таких как поляризуемость, энергия ионизации и т. п.), определяющих их жесткость либо мягкость (по Пирсону). Сравнение некоторых стерических и электронных характеристик атомов галогенов приведено ниже (**Таблица 1**) [23]. В связи с этим природа координированного по металлу галогена в ряде случаев может иметь существенное влияние на каталитическую активность комплекса и селективность реакции. Фагну и Лаутенс (*Fagnou, Lautens*) подробно разбирают природу этого влияния на примере асимметрических реакций аллильного алкилирования, Хека, гидрирования и ряда других [23]. Чиусоли (*Chiusoli*) с соавторами [24] рассматривают влияние введения в реакционную смесь иодида и делают вывод, что таковое может приводить к увеличению каталитической активности за счет следующих факторов:

- 1) Активация органического субстрата – например, как в Монсанто-процессе, в ходе которого спирт превращается в более подходящий для окислительного присоединения субстрат – метилиодид:



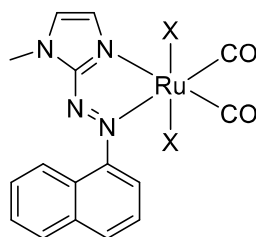
2) Ввиду большей σ -донорности иода за счет замены другого галогена на иод в координационной сфере металла на нем повышается электронная плотность и, как следствие, возрастает его нуклеофильность, что облегчает стадию окислительного присоединения.

Таблица 1. Электроотрицательности и некоторые стерические параметры галогенов.

	F	Cl	Br	I
Электроотрицательность	3.98	3.16	2.96	2.66
Ковалентный радиус, Å	0.709	0.914	1.142	1.333
Конический угол, °	92	102	105	107

В то же время, влияние замены других атомов галогена на иод на стадии окислительного присоединения и восстановительного элиминирования менее очевидно.

Другим фактором, который может влиять на успешность протекания каталитических процессов, может быть легкость окислительно-восстановительного переходов. Так, в литературе есть данные для потенциала перехода Ru(III)/Ru(II). В некоторых случаях изменение галогенного окружения металла меняет потенциал перехода на десятые доли вольт (**Схема 1**) [25].



$E_{1/2}$ (Ru^{III}/Ru^{II}), В

X = Cl	1.124
I	0.876

Схема 1. Пример влияния природы галогенов в координационной сфере металла на потенциал перехода Ru(III)/Ru(II). Значения $E_{1/2}$ измерены в ацетонитриле с перхлоратом тетрабутиламмония относительно хлоросеребряного электрода.

Задачей настоящего обзора является освещение существующих работ по применению металлокомплексных катализаторов, в структуре которых присутствует связь Ru – I, а также сравнение их активности и селективности с параметрами соответствующих Ru – Cl аналогов там, где для такого сравнения есть необходимые данные, а также попытка сделать выводы о том, когда образование связи Ru – I, будет приводить к увеличению, а когда – к уменьшению активности и/или селективности каталитических систем.

В результате литературного поиска было получено следующее распределение количества статей, в которых использовались катализаторы со связью Ru – I, по классам реакций:

Таблица 2. Распределение статей, в которых изучались катализаторы с Ru - I связью, в журналах по классам реакций:

Класс реакций	Число статей
Восстановление кетонов	33
Метатезис	19
Восстановление углерод-углеродных связей	12
Восстановление гетероциклов и оснований Шиффа	11
Окисление	9
Восстановление связей углерод-азот	5
C-H активация	5
Изомеризация спиртов	4
Реакции с карбенами	3
Синтез амидов из аминов и спиртов	2
Прочие реакции	9
Всего:	112

В дальнейшем описание будет структурировано по классам реакций, начиная с тех, для которых применение катализаторов со связью Ru – I наиболее часто описано в литературе.

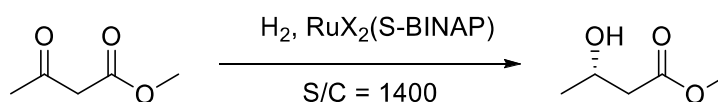
3.2 Восстановление кетонов

Найденные реакции восстановления кетонов в целом можно разделить на три группы:

- 1) Каталитическое гидрирование кетонов. Целью большинства работ является достижение энантиоселективного протекания таких реакций. Иногда схожие протоколы применяют для восстановления сложных эфиров;
- 2) Реакции переноса водорода в стиле реакции Меервейна – Понндорфа – Верлея;
- 3) Прочие реакции.

3.2.1 Каталитическое гидрирование кетонов

Разработка протоколов для каталитического гидрогенирования кетонов с помощью комплексов рутения восходит к работам Нойори (*Noyori*), за которые он в 2001 г. был удостоен Нобелевской премии. В одной из первых работ [26] приводится сравнение нейтральных комплексов вида $RuX_2(S-BINAP)$, в которых $X = Cl, I$ (Схема 2).



$RuX_2(S-BINAP)$	$p(H_2), atm$	Conv., %	ee, %
X = Cl	83	97	>99
X = I	100	99	>99

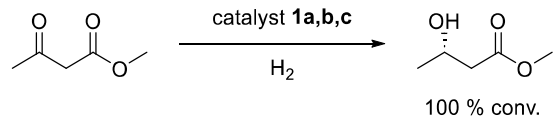
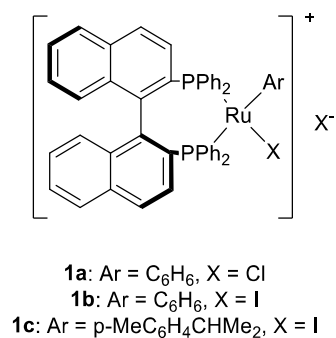
Схема 2. Каталитическое гидрогенирование кетонов с помощью $RuX_2(S-BINAP)$ [26].

Видно, что оба катализатора демонстрируют схожую эффективность, хотя хлорид дает практически такую же, как и иодид, конверсию при несколько более низком давлении.

Катионные комплексы рутения с BINAP были изучены применительно к восстановлению β -кетоэфиров, некоторые результаты приведены ниже (Схема 3)[27,28]. 100 %-я конверсия метилацетоацетата была получена для всех катализаторов, хотя для иодидного **1b** использовали несколько более высокую температуру, чем для хлоридного **1a**; с другой стороны, реакция с ним прошла за меньшее время. Существенного различия между катализаторами в энантиоселективности не наблюдается. Катализатор **1c** оказался эффективен также в восстановлении диметиламиноацетона.

Ямамото (*Yamamoto*) с соавторами проверяли влияние введения донорных заместителей в фосфиновый лиганд на активность катализаторов[29]. В ходе работы были получены лиганды с такими заместителями и исследовано влияние их добавления *in situ* в реакции, катализируемой доступным комплексом [(*p*-*сy*menе)RuI₂]₂. Результаты проиллюстрированы ниже (Схема 4). Исследованные системы обеспечивают одинаково хорошую активность и селективность реакции.

Работа Чибя (*Chiba*) демонстрирует возможность проведения аналогичного превращения не только с β -, но и с α -кетоэфирами[30]. Для его осуществления применяли комплексы с лигандами, структуры которых приведены ниже (Схема 5). В данном случае природа галогена оказалась существенной как для активности, так и для селективности каталитической системы – иодидный комплекс количественно приводит к оптически чистому целевому продукту, в то время как в присутствии его хлоридного аналога реакция протекает лишь на 13 % с низким энантиомерным избытком. Авторы также пишут, ссылаясь на неопубликованные данные, что при проведении аналогичной реакции с BINAP-лигандом наблюдалась обратная закономерность – хлоридный комплекс работал лучше иодидного. При проведении восстановления α -кетоамидов в условиях, аналогичных приведенным на схеме (Схема 5), хлоридный комплекс также демонстрировал несколько более высокую энантиоселективность.



	p(H ₂), kg/cm ²	S/C	Temp, °C	Time, h	ee, %
1a	95	2000	17	44	98
1b	100	2100	50	35	97
1c	100	2500	30	35	99

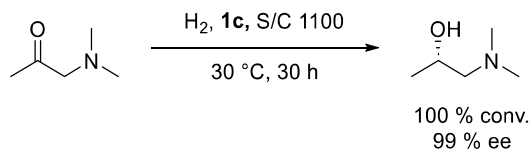


Схема 3. Использование катионных комплексов рутения с BINAP для гидрогенирования кетонов.

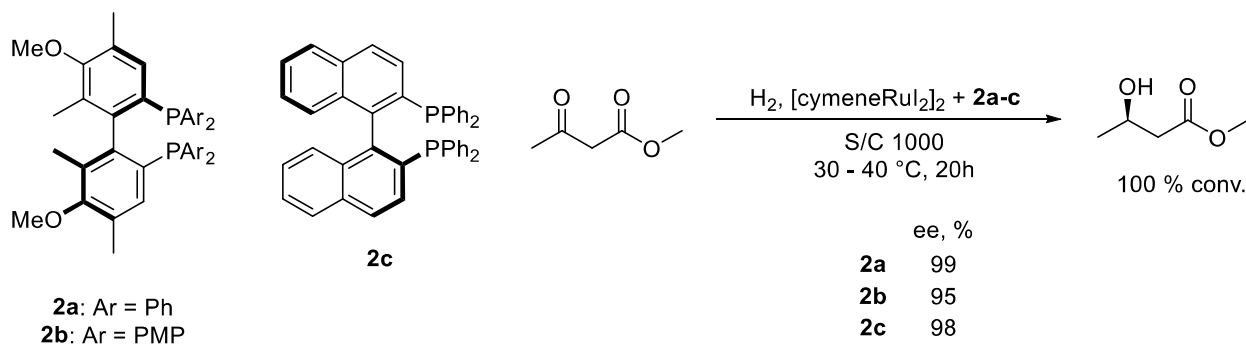


Схема 4. Использование арилфосфиновых лигандов с донорными заместителями в ароматическом кольце.

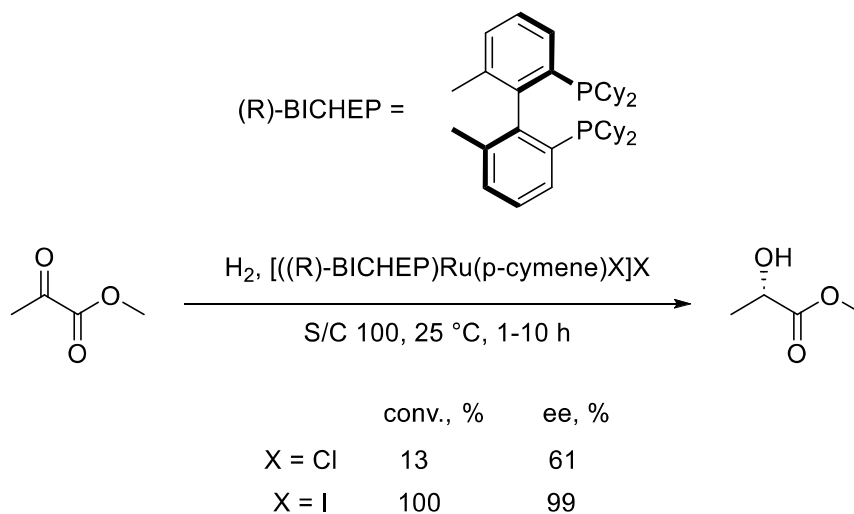


Схема 5. Восстановление α-кетоэфиров.

Комплексы того же типа были успешно применены Тростом (*Trost*) и соавторами в полном синтезе (-)-псевдолариковой кислоты В[31].

Иодидные комплексы рутения с тиофенилфосфиновыми лигандами были получены и протестированы Бенинкори с соавторами (*Benincori*)[32] (Схема 6). Различные субстраты удалось восстановить с количественным выходом и хорошей энантиоселективностью. Интересно, что добавка протонной кислоты оказалась критически важной в случае циклического субстрата – в отсутствие CF_3COOH энантиомерный избыток продукта не превышал 62 %.

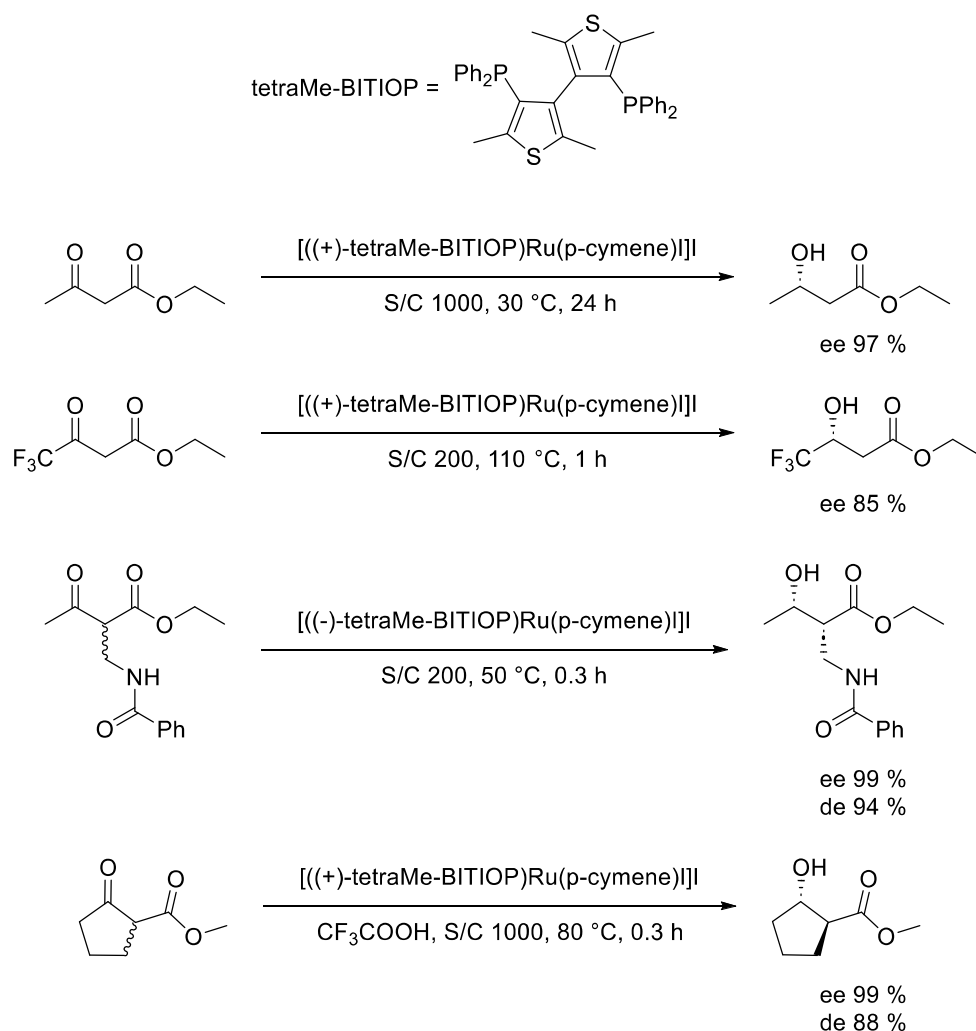
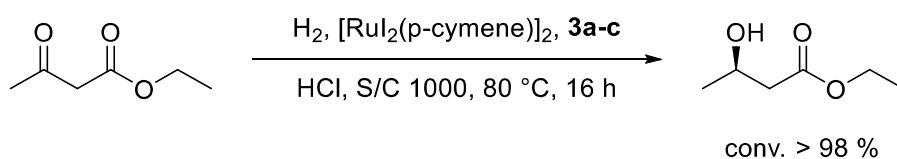
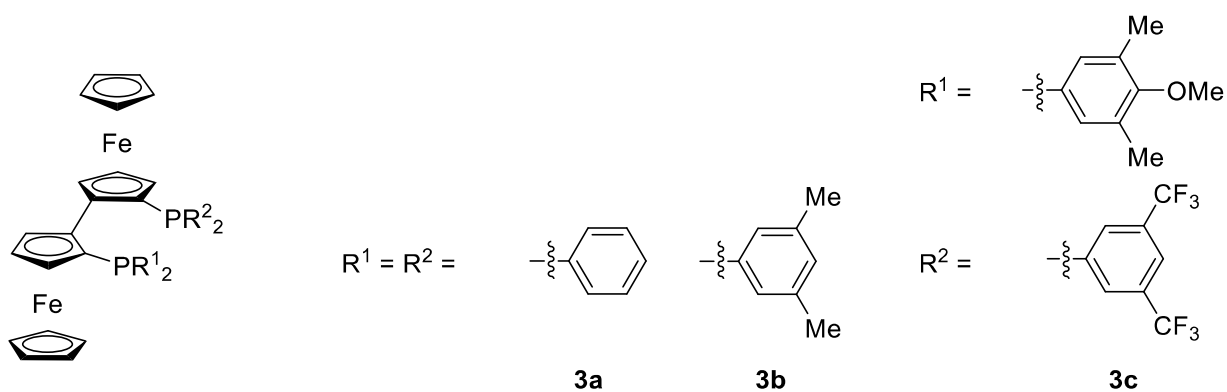


Схема 6. Использование комплексов с тиофенилфосфиновыми лигандами для восстановления β -кетоефиров.

Циклопентадиенилфосфиновые комплексы были исследованы Шпиндлером (*Spindler*), Вайссенштайнером (*Weissensteiner*) и их соавторами[33]. Установлено (**Схема 7**), что введение сильнодонорных заместителей в ароматическое кольцо фосфинового лиганда ухудшает энантиоселективность. В ходе дальнейшего изучения данной тематики было разработано множество структур ферроценилфосфиновых лигандов, добавление которых к [(*p*-сумене)RuI₂]₂ позволяет достигать высокой энантиоселективности[34–41].

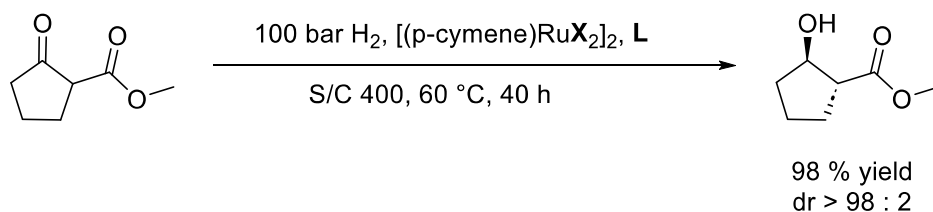
В работе Маддури (*Madduri*) и соавторов приводится сравнение [(*p*-сумене)RuI₂]₂ и [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ с лигандами типа Tol-BINAP и 3.5-хулыл-BINAP. Все возможные комбинации галогенид-лиганд дают приблизительно одинаковые результаты (**Схема 8**)[40].

Ма (*Ma*) с соавторами применили катализаторы с дендритными фосфиновыми лигандами. Из [(*p*-сумене)RuI₂]₂ *in situ* получались комплексы вида [Ru(G_n-BINAP)], которые позволяли с хорошей энантиоселективностью гидрировать α- и β-кетоефиры (**Схема 9**) [42].



	ee, %
3a	82
3b	68
3c	20

Схема 7. Использование комплексов рутения с циклопентадиенилфосфиновыми лигандами для восстановления кетоэфиров.



	X = Cl	X = I
L = tol-BINAP	96 % ee	97 % ee
L = 3,5-xylyl-BINAP	98 % ee	98 % ee

Схема 8. Сравнение хлоридного и иодидного комплексов рутения в реакции с использованием tol-BINAP и 3.5-xylyl-BINAP лигандов.

Описаны и другие примеры гидрогенирования связей C=O в присутствии катализаторов со связью рутений-иод и фосфиновыми лигандами [43–47].

В литературе описан также протокол гидрирования кислот до спиртов. Хлоридный и иодидный комплексы показали примерно одинаковую, невысокую активность (**Схема 10**)[48].

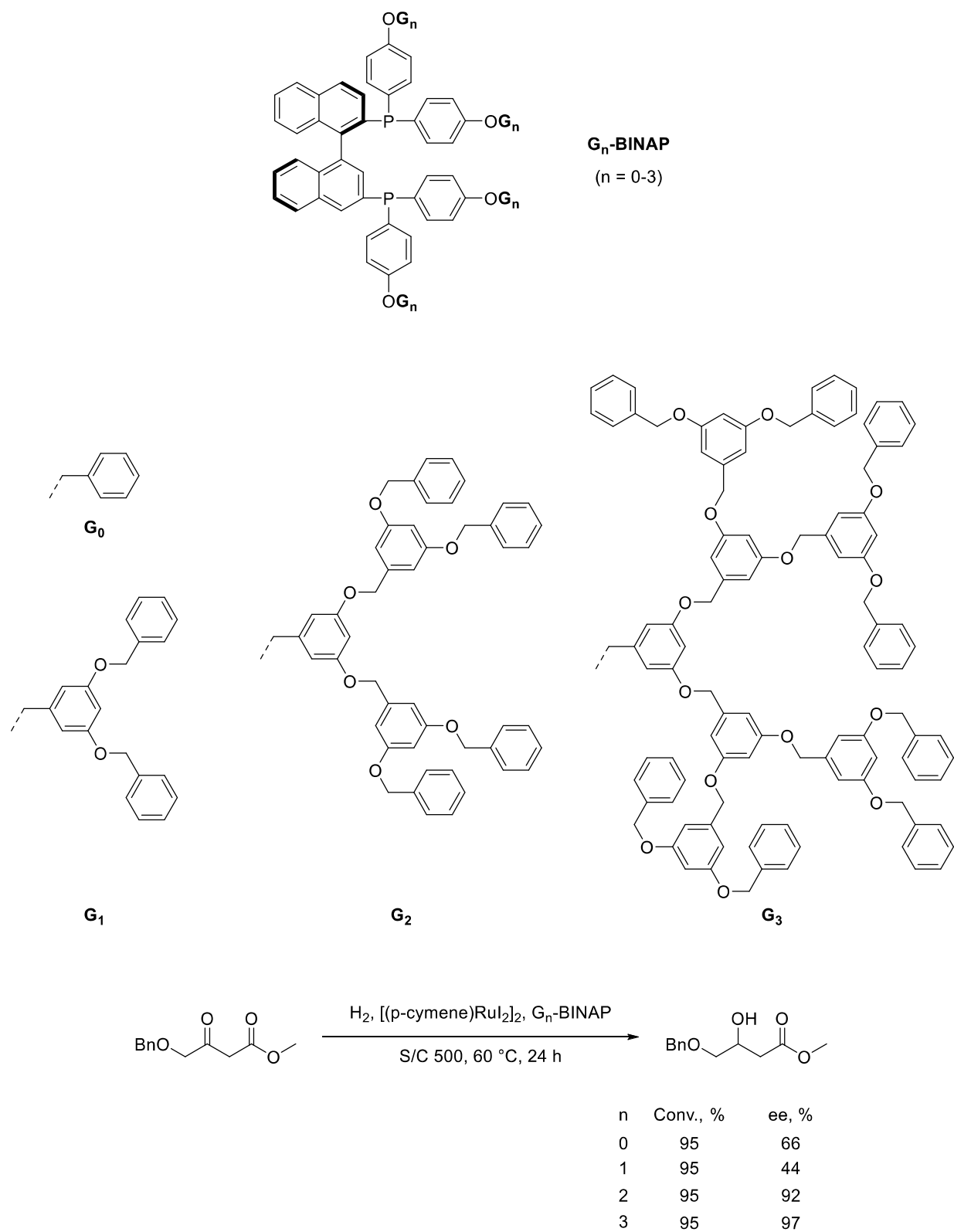
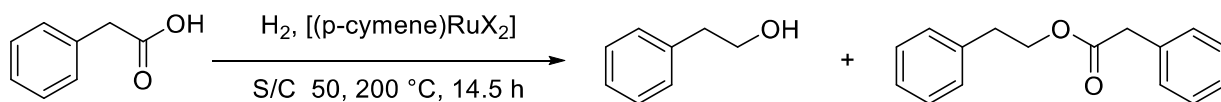


Схема 9. Дендритные лиганды, применяемые для гидрирования кетонов



	TON	
	alcohol	ester
X = Cl	3.7	4.1
X = I	4.3	4.2

Схема 10. Гидрирование кислот до спиртов. В таблице указаны отношения выхода соответствующего продукта к загрузке катализатора.

Комплексы с лигандом на основе инозита для восстановления кетонов применялись в работе Слэйд и соавторов (*Slade*)[49]. Энантиоселективности достичь не удалось – как на иодидных, так и на хлоридных комплексах получены низкие значения энантиомерного избытка, хотя иодид показал себя немного лучше в плане конверсии (**Схема 11**).

Проведение химических превращений в водной среде представляет интерес с точки зрения зеленой химии. Восстановление в водной среде кетоэфиров было успешно осуществлено Ли (*Li*) и соавторами[50]. Процесс идет с хорошими конверсией и энантиоселективностью. Интересно, что для ускорения реакции авторы добавляют иодид натрия в стократном избытке по отношению к рутению (**Схема 12**).

Таким образом, видно, что в реакциях гидрирования связей C=O в большинстве случаев природа галогена не оказывает существенного влияния на активность и стереоселективность катализатора. В единственном случае[30], где зависимость оказалась существенной, на нее сильно (оборачивая в прямо противоположную сторону) влияет природа других лигандов. Выбор между хлоридными и аналогичными иодидными комплексами диктуется в основном их относительной доступностью

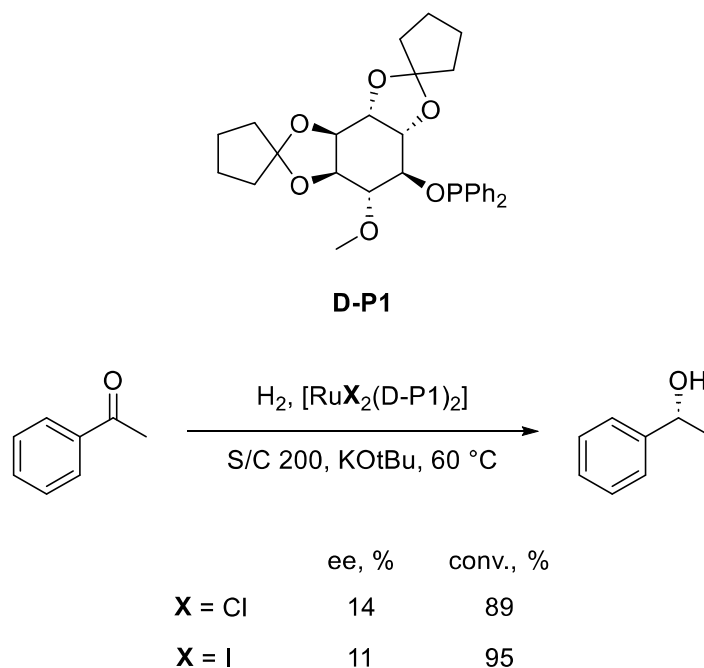


Схема 11. Сравнение хлоридного и иодидного комплексов с лигандом на основе инозита.

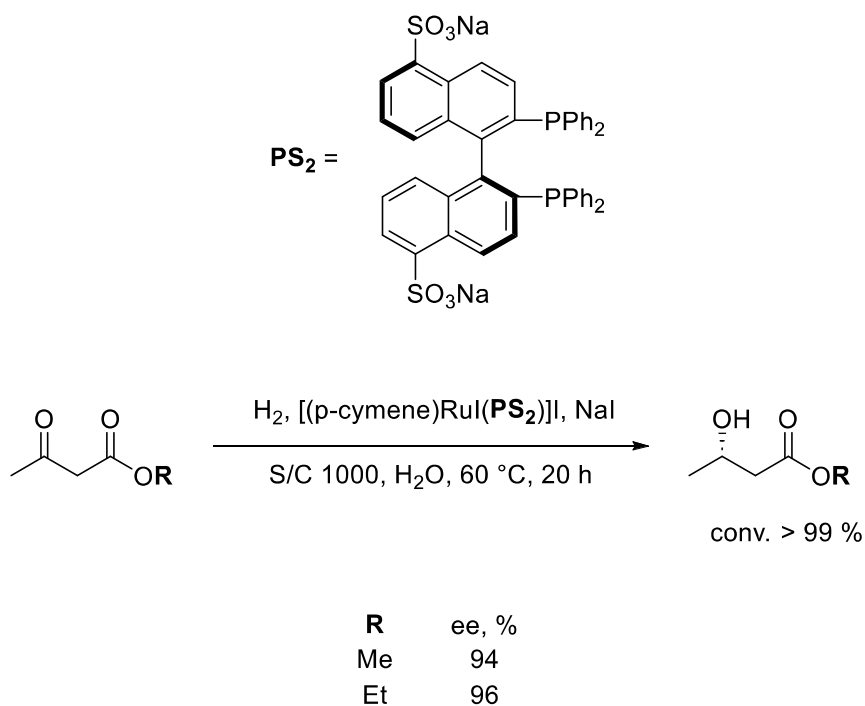


Схема 12. Энантиоселективное восстановление кетоэфиров в водной среде.

3.2.2 Восстановление кетонов путем переноса водорода

Восстановление кетонов путем переноса водорода с помощью катализаторов со связью Ru-I также широко представлено в литературе.

Обычно реакцию проводят в изопропаноле в присутствии сильного основания при температуре 60 - 80 °С.

В 2008 г. Цзэн и Ю (*Zeng, Yu*)[51] разработали пинцерные комплексы с N-гетероциклическими лигандами и проверили их активность в реакции переноса водорода (**Схема 13**). Реакция идет с выходами 83 – 99 % на многих ароматических субстратах. Исключением оказался *o*-бромацетофенон, с которым реакция за 12 часов привела к выходу продукта лишь в 16 %. В реакцию также удалось ввести простые алифатические кетоны (циклогексанон и циклопентанон, *n*-гексилметилкетон) и получить продукты с выходами более 95 % за 1.5 – 5 часов.

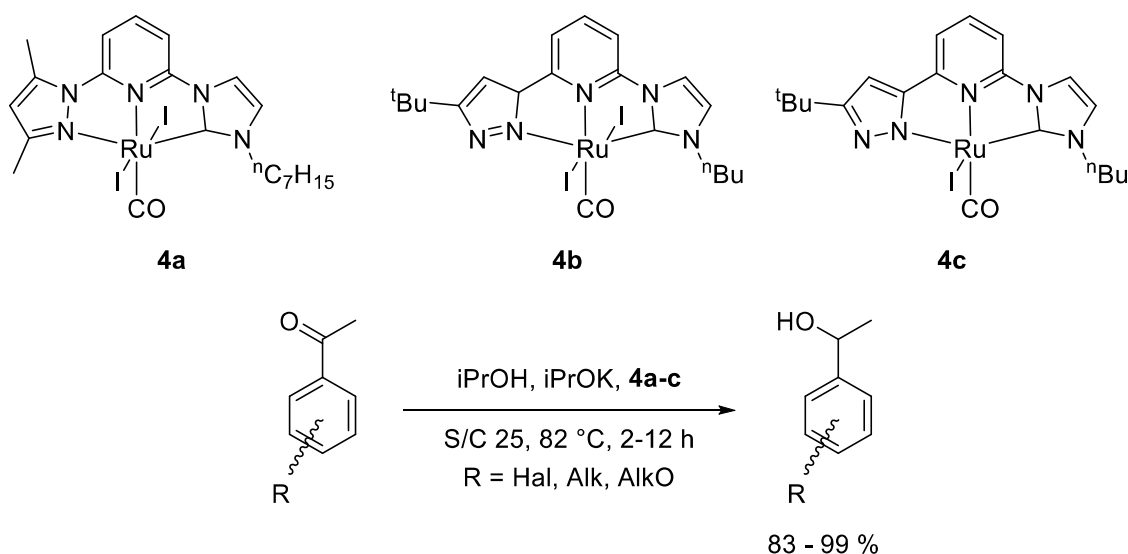


Схема 13. Восстановление кетонов переносом водорода на пинцерных комплексах рутения.

В 2011 г. Ли (*Li*) с соавторами[52] сравнили комплексы **5a** и **5b** в реакции восстановления ацетофенона (**Схема 14**). Было установлено, что реакция в присутствии комплекса с более стерически загруженным лигандом (**5b**) идет несколько быстрее. Авторы объясняют это координационной насыщенностью комплексов **5a-b**, вследствие которой реакция должна идти по диссоциативному механизму: введение стерически затрудненной изопропильной группы увеличивает длины связей между металлом и

лигандами (подтверждено данными РСА), что способствует диссоциации последних.

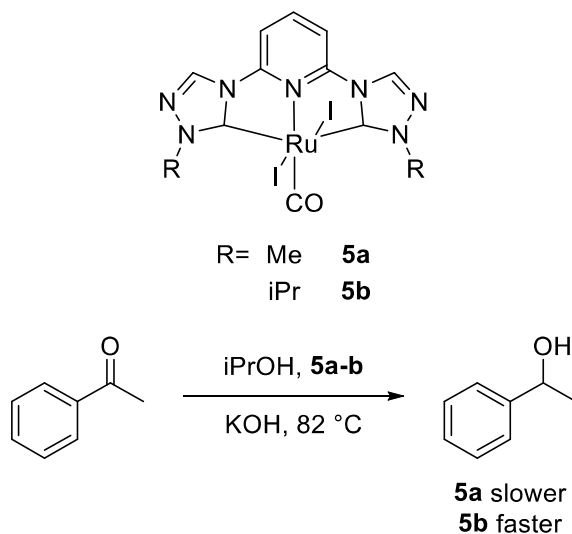
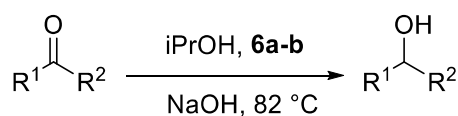
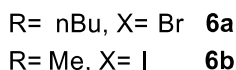
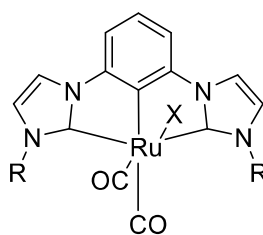


Схема 14. Влияние стерической загруженности лиганда на скорость реакции

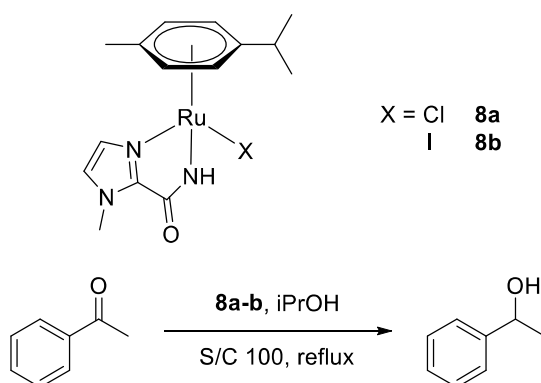
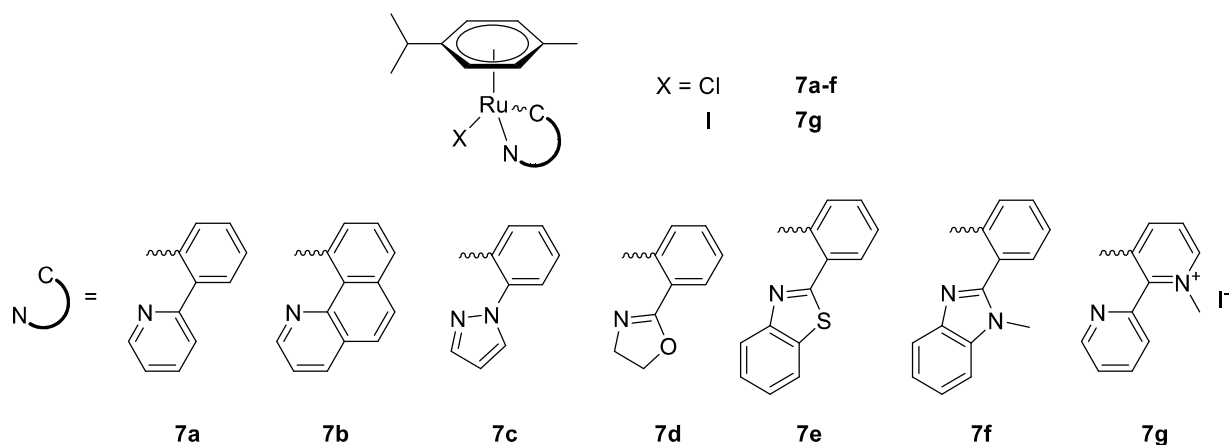
Интересно, что Назируддин (*Naziruddin*) и соавторы[53], изучая каталитическую активность похожих комплексов, наоборот, наблюдали более высокую активность менее затрудненного комплекса **6b** по сравнению с **6a**. На схеме ниже (**Схема 15**) видно, что реакция в присутствии **6b** идет быстрее, особенно на ацетофеноне. Это можно объяснить тем, что один из СО-лигандов находится в *транс*-положении к галогену: выраженный транс-эффект иода лучше облегчает отщепление СО от комплекса, чем аналогичный эффект от брома, усиленный стерическим влиянием бутильной группы.



	Cyclohexanone		Ph-C(=O)-Me		Ph-C(=O)-Ph	
	3h	5h	3h	5h	3h	5h
6a , Br	90		48	88	53	90
6b , I	93		56	94	58	92

Схема 15. Транс-эффект иодидного лиганда оказывается важнее стерического эффекта бутильной группы. В таблице приведен выход реакции в процентах.

Самуэльсон (*Samuelson*) и соавторы изучили в реакции переноса водорода полусэндвичевые комплексы (**Схема 16**, комплексы **7a-f**)[54]. Иодидный комплекс **7g** продемонстрировал более низкую активность, чем прочие, в то время как между соединениями **7a-f** существенной разницы в активности не наблюдалось. Это натолкнуло авторов на мысль о возможном разрушении этих комплексов в условиях реакции. В статье доказывалось, что катализатором являются образующиеся из комплексов в присутствии основания *in situ* наночастицы. В качестве аргументов приводятся кинетика реакции (с выраженным индукционным периодом), быстрое изменение цвета реакционной смеси, отравление катализатора фенантролином и сероуглеродом, восстановление в условиях реакции ароматических нитрогрупп, а также резкое падение активности при попытке повторно использовать катализатор. Присутствие наночастиц в реакционной смеси доказано методами ПЭМ и ДРС. Более низкая по сравнению с остальными комплексами активность иодидного **7g** объясняется его более низкой растворимостью.



	Yield, %				
	1h	3h	8h	20h	
7a-f , Cl			100		}
7g , I			85		
8a , Cl	12	36		~90	}
8b , I	19	45		~90	

Схема 16. Катализ полусэндвичевыми комплексами. В таблице приведены ЯМР-выходы продукта в процентах.

В то же время, в случае похожих полусэндвичевых комплексов, изучавшихся в работе Ситта (*Citta*, **Схема 16**, комплексы **8a-b**) [55], наиболее вероятен гомогенный катализ: в пользу этого говорят сохранение ароматических нитрогрупп в условиях реакции, значительно меньшее, чем в случае изображенных выше (**Схема 16**, комплексы **7a-g**) комплексов, влияние фенантролина на активность катализатора (как упомянуто выше, в [54] показано, что в случае катализа этой реакции наночастицами наблюдается отравление катализатора фенантролином). При этом найдено, что при временах реакции до трех часов иодидный катализатор работает быстрее

хлоридного, однако в дальнейшем различие в выходах несущественно. Предполагается, что иодидный катализатор более активен и менее стабилен за счет более быстрой диссоциации иодида по сравнению с хлоридом[56,57].

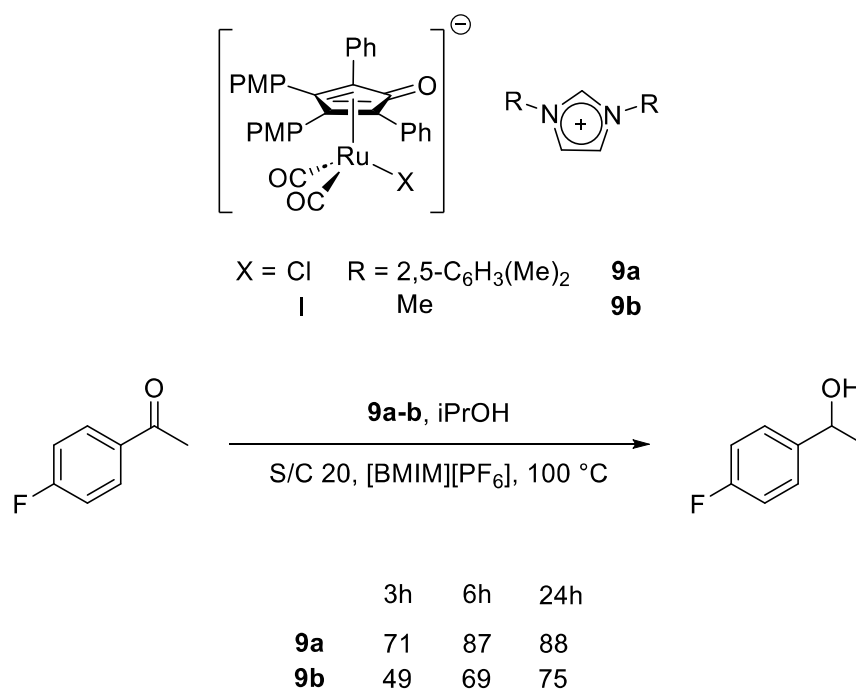


Схема 17. Восстановление кетонов переносом водорода в ионных жидкостях. В таблице указаны ЯМР-конверсии

Восстановление кетонов переносом водорода в ионных жидкостях изучали Цезари (*Cesari*) и соавторы (**Схема 17**)[58]. Авторы отмечают, что стерика катиона и природа иона X^- не имеют большого значения для каталитической активности. Тем не менее, на схеме видно, что хлоридный катализатор работает несколько лучше иодидного.

Обобщая изложенное, можно отметить, что определяющее значение имеет скорость отщепления лиганда от исходного комплекса. Замена хлора на иод приводит к ускорению реакции в случае, если она облегчает диссоциацию одного из лигандов.

3.2.3 Прочие реакции восстановления кетонов

Реакция восстановления кетонов, описанная Вирбулом (*Virboul*), и соавторами интересна тем, что проводится в водной среде с использованием в качестве донора водорода формиата натрия[59]. Реакцию удалось провести с хорошими выходами и энантиоселективностью (**Схема 18**). Выбор в качестве лиганда иодида вместо хлорида мотивирован большей синтетической доступностью комплекса **10** по сравнению с его хлоридным аналогом.

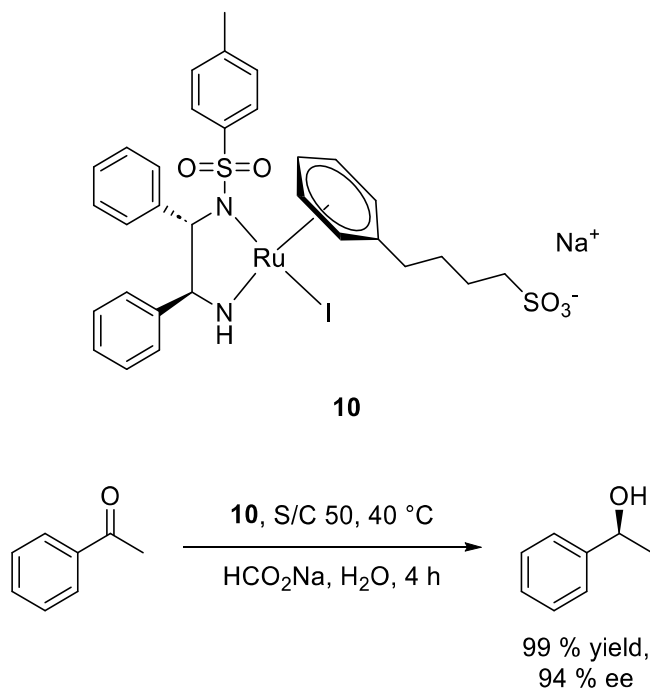


Схема 18. Восстановление ацетофенона формиатом

Интересный пример изменения селективности при добавлении к реакционной смеси ковалентного иодида продемонстрирован в работе Плиткера (*Plietker*) и соавторов. Исходным прекатализатором является [RuCl₂(PPh₃)₃][60]. В зависимости от условий реакции *in situ* образуются комплексы **11a-c**, которые проявляют разную селективность в реакциях восстановления и C-H-активации: **11a** катализирует восстановление алкинов, а **11b** – карбонильных групп; **11a** работает в C(sp³)- и C(sp²)-H активации, а **11c** – только в C(sp²)-H активации (**Схема 19**).

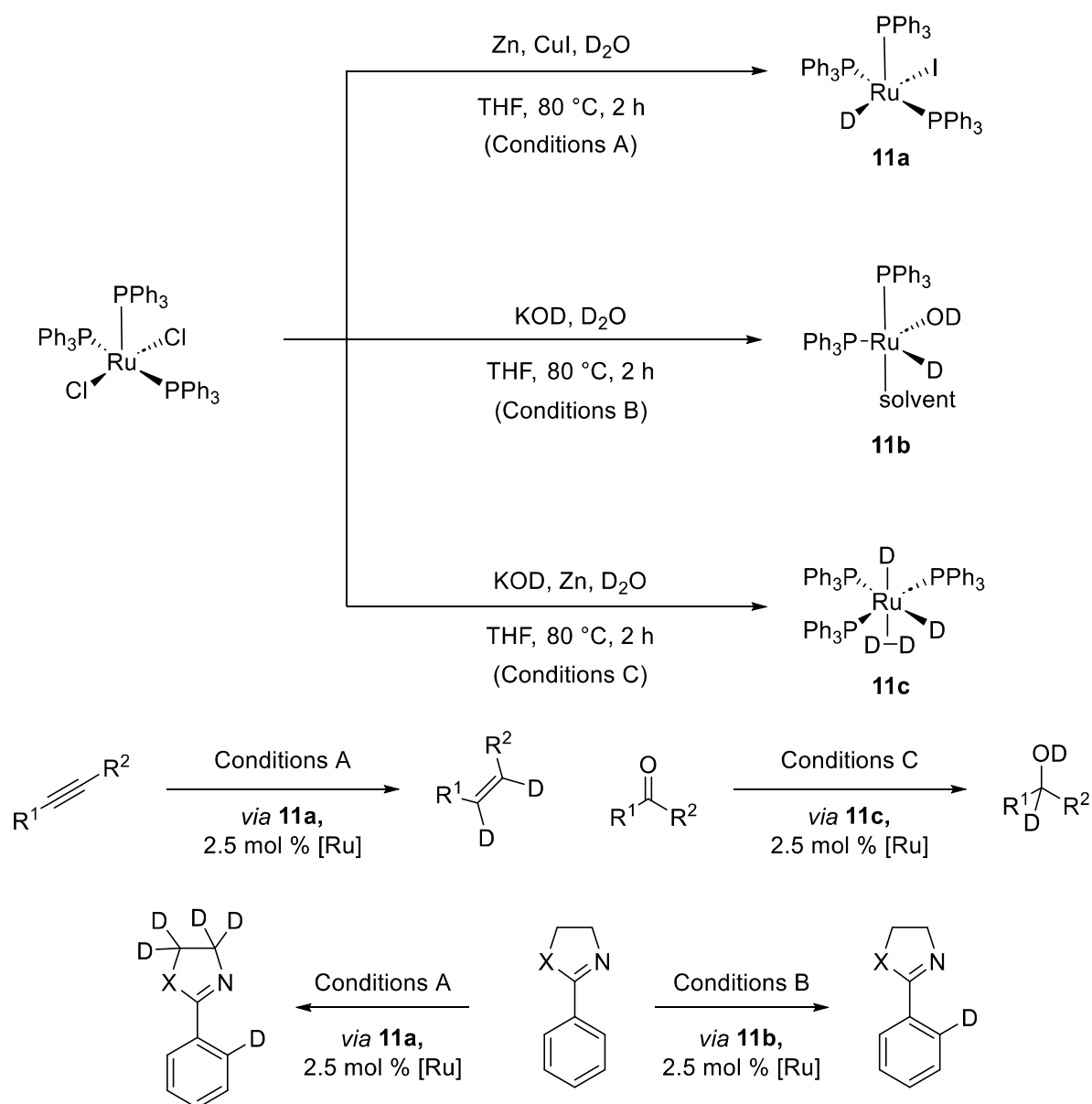


Схема 19. Изменение селективности восстановления за счет образования *in situ* разных каталитических частиц.

* * *

Анализируя приведенные литературные данные, можно прийти к выводу, что часто определяющей стадией процесса является отщепление лигандов от исходного комплекса. Замена хлора на иод может приводить к увеличению активности катализатора, если она облегчает диссоциацию связи металл-лиганд – например диссоциацию лиганда в *транс*-положении к иоду

(за счет сильного транс-эффекта иода), либо за счет более легкой диссоциации самого иода (Схема 20). Эта закономерность явно прослеживается в реакциях восстановления карбонильных соединений путем переноса водорода. В случае же каталитического гидрирования карбонильной группы роль других факторов часто превалирует над эффектом замены галогена, приводя к несущественной, либо немонотонной зависимости активности и селективности от природы координированного с металлом атома галогена.

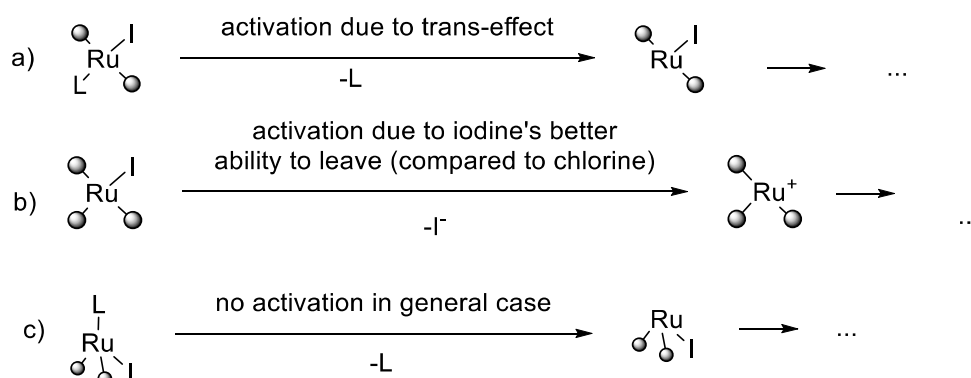


Схема 20. Некоторые модели каталитических процессов, проходящих через диссоциативный механизм. Катализатор с иодом может показывать лучшие результаты, чем его хлоро- и бромоналоги, если галоген активирует отрыв уходящего лиганда L, к примеру, за счет транс-эффекта (а). Также активация может наблюдаться, если уходящим лигандом является сам иод, так как иодид уходит лучше других галогенидов за счет большей стабильности иодида в апротонных растворителях (б). В случае, если галоген не является уходящим лигандом и не может эффективно активировать его диссоциацию (с), влияние замены других галогенов на иод в общем случае неопределенно.

3.3 Восстановление кратных углерод-углеродных связей

Восстановление кратных связей углерод – углерод в присутствии катализаторов со связью Ru – I представлено в основном гидрированием этих связей. В большинстве работ целью ставится достижение высокой энантио- либо диастереоселективности процесса. Субстратами в большинстве случаев являются активированные (сопряженные с мезомерными акцепторами) алкены. Кроме гидрирования алкенов, сообщалось о восстановлении формиатов, а также о восстановлении алкинов водородом до *E*-алкенов.

Начнем рассмотрение с гидрогенирования олефинов. В ряде работ возможность восстановления связей C=C изучалась параллельно с

восстановлением связей C=O в похожих условиях – например, в упомянутых в предыдущей главе работах [27–29,44–46]. Так, с использованием комплекса **1c** (см. **Схема 3**) удавалось с хорошей энантиоселективностью и полной конверсией гидрировать гераниол и α,β -ненасыщенные кислоты. В частности, было получено НПВС напроксен (**Схема 21**).

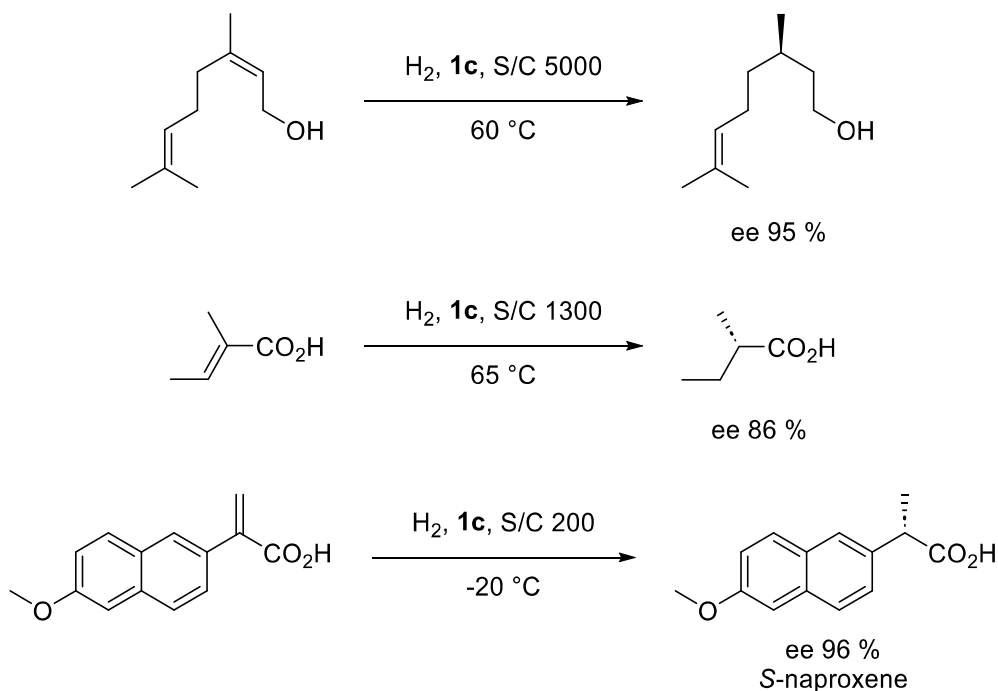


Схема 21. Гидрирование C=C связей на комплексе **1c**[27,61]

Сравнение хлоридного и иодидного источников рутения можно обнаружить в работе [44] (**Схема 22**). Видно, что лучшая энантиоселективность достигается в случае, когда в качестве прекурсора катализатора используется хлорид рутения. Авторы отмечают сильное влияние природы прекурсора, но не комментируют возможные причины такого влияния.

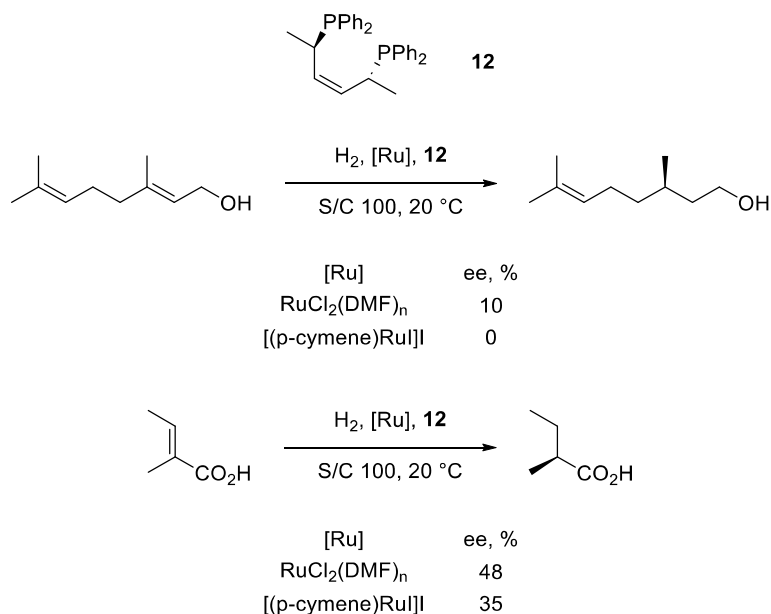


Схема 22. Зависимость результатов восстановления прохиральных алкенов от прекурсора катализатора в работе [44].

Среди других работ с фосфиновыми лигандами можно отметить, например, работу Йошикава (*Yoshikawa*) [62] и соавторов. Замена лиганда на более донорный (-PPh₂ на -PCy₂) приводит к резкому падению выхода, как и в случае восстановления С=О связей (см. главу 1.1) (**Схема 23**).

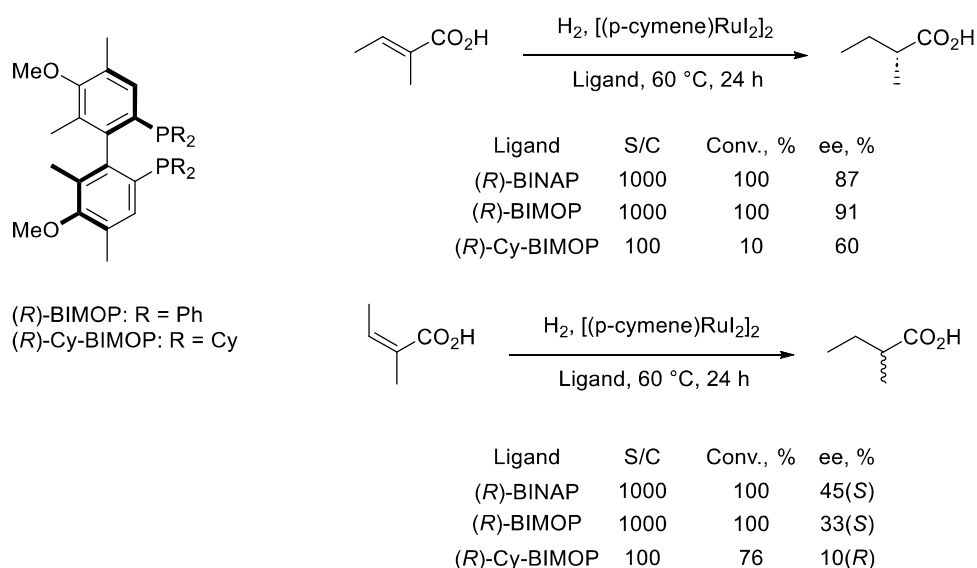


Схема 23. Гидрирование алкенов с помощью BIMOP-лигандов

Другие похожие работы в этом направлении были выполнены Бенинкори (*Benincori*) и соавторами [63,64].

Лейтнер (*Leitner*) и соавторы сообщают о диастереоселективном гидрировании активированного алкена в условиях межфазного катализа[65]. Преимуществом является удобство выделения целевого продукта: продукт остается в виде натриевой соли в водной фазе, а катализатор – в органической, из которой выпадает в осадок при подкислении. (Схема 24).

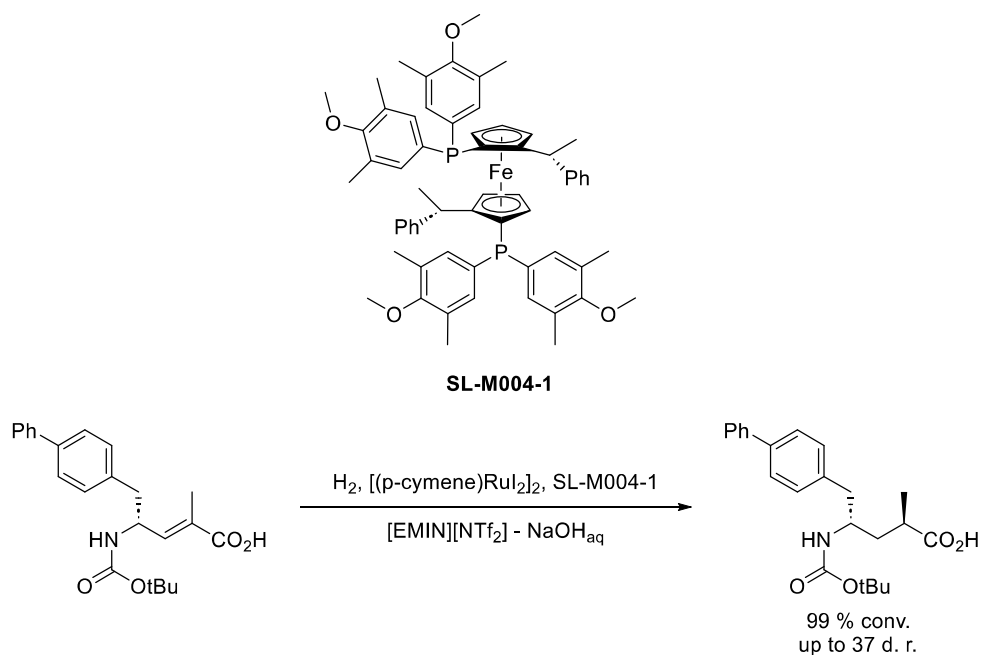


Схема 24. Гидрирование алкена в условиях межфазного катализа

Пример гидрирования формально неактивированной двойной связи приведен Охта (*Ohta*) и соавторами[66]. При попытке гидрогенирования экзометиленовой связи на разных катализаторах наблюдались два конкурирующих процесса – восстановление двойной связи и ее миграция в кольцо (Схема 25). При использовании иодидного комплекса наблюдалась селективность в пользу изомеризации. Хлоридный комплекс приводил к смеси продуктов. Добиться селективности в пользу гидрирования удалось на ацетате рутения. При этом авторы отмечают, что изомеризация не связана с потенциальным образованием в реакционной системе кислоты, а протекает с участием образующихся гидридных частиц.

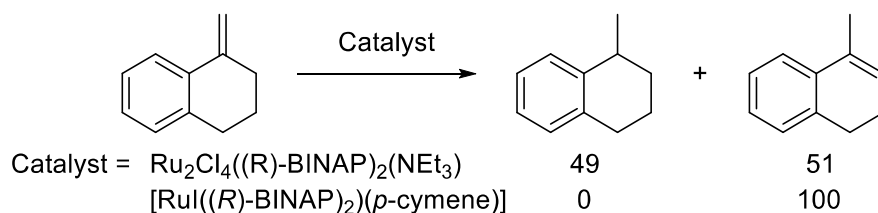


Схема 25. Гидрирование экзометиленовой связи

Попытка провести гидрирование алкенов путем переноса водорода с помощью катализатора со связью рутений – иод была предпринята Боляньо (Boiaño) и соавторами[67]. Как видно из схемы (Схема 26), изменение галогена с хлора на иод не приводит к существенному изменению результатов, хотя можно предположить, что иод обеспечивает несколько лучшую селективность. Особенно хорошую селективность на кетонах продемонстрировал комплекс $[\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PTA})_2]$. Интересно, что при попытке использовать тот же катализатор для восстановления коричневого альдегида наблюдалось неселективное восстановление $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ связей. К сожалению, аналогичный иодидный комплекс $[\text{Cp}^*\text{RuI}(\text{PTA})_2]$ получен и испытан авторами не был.

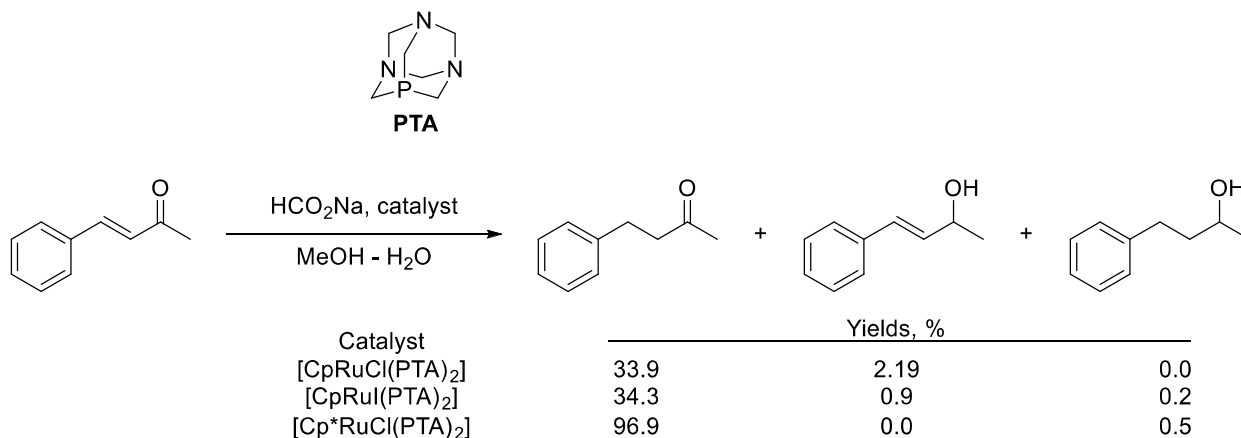


Схема 26. Восстановление алкенов путем заимствования водорода.

Работа Ядава (Yadav) и соавторов посвящена неполному гидрированию алкинов до алкенов[68]. Особый интерес разработанный авторами протокол представляет для гидрирования интернальных алкинов, так как в этом случае с хорошей селективностью получаются (*E*)-изомеры алкенов, что

нехарактерно для реакций каталитического гидрирования; некоторые примеры продуктов приведены на схеме (Схема 27). В работе показано также, что в (*Z*)-алкены в условиях реакции изомеризуются в (*E*)-алкены. На основании этого факта, а также ряда кинетических исследований, авторы предполагают, что в системе работают два каталитических цикла: сначала происходит восстановление алкина до (*Z*)-алкена, а тот, в свою очередь, изомеризуется в (*E*)-олефин путем гидрирования – проворота вокруг С – С связи – дегидрирования.

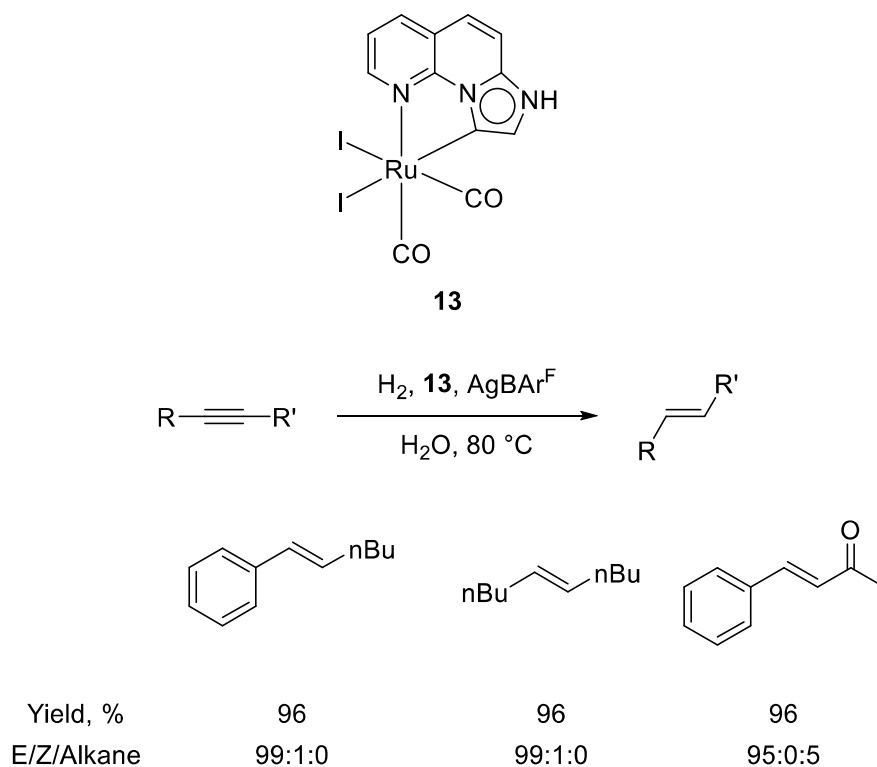


Схема 27. Гидрирование алкинов до *E*-алкенов

* * *

Таким образом, использование катализаторов со связью Ru – I для восстановления углерод-углеродных связей представлено преимущественно гидрированием алкенов. При этом круг субстратов в большинстве случаев ограничен и представлен почти исключительно алкенами, сопряженными с сильными акцепторами. В случае неактивированных субстратов даже на такой относительно лабильной двойной связи, как экзометиленовая, наблюдается конкуренция восстановления и изомеризации, причем замена галогена с хлора

на иод в этом случае приводит к практически селективной изомеризации положения двойной связи.

3.4 Восстановление гетероциклов и оснований Шиффа

Все рассмотренные в этой главе работы на эту тему были выполнены Чжоу (*Zhou*) и соавторами. Формально восстановление выглядит как гидрирование, но реализуется через заимствование водорода у органического восстановителя с последующей его регенерацией гидрированием.

В первой из таких (2011 г.) работ изучалось восстановление хиноксалинов (Схема 28) [69]. Авторы показывают, что процесс идет в две стадии: сначала происходит восстановление исходного субстрата водородом до дигидропроизводного, которое затем, в присутствии катализатора (хиральной протонной кислоты), диспропорционирует до исходного соединения и целевого продукта.

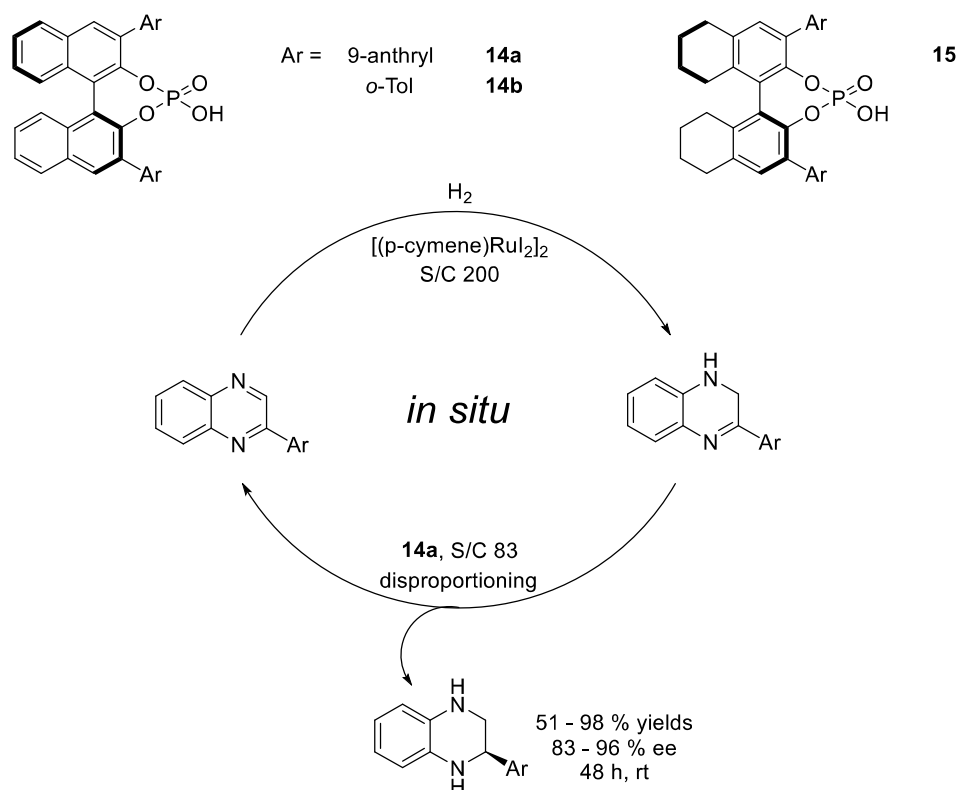


Схема 28. Восстановление хиноксалинов. Кислота **14a** катализирует перенос водорода с одной молекулы дигидрохиноксалина на другую, в результате чего образуются молекула целевого продукта и молекула исходного соединения, которое снова восстанавливается водородом до дигидропроизводного.

В том же году был разработан протокол восстановления бензоксазинонов с использованием в качестве восстановителя эфира Ганча (Схема 29) [70].

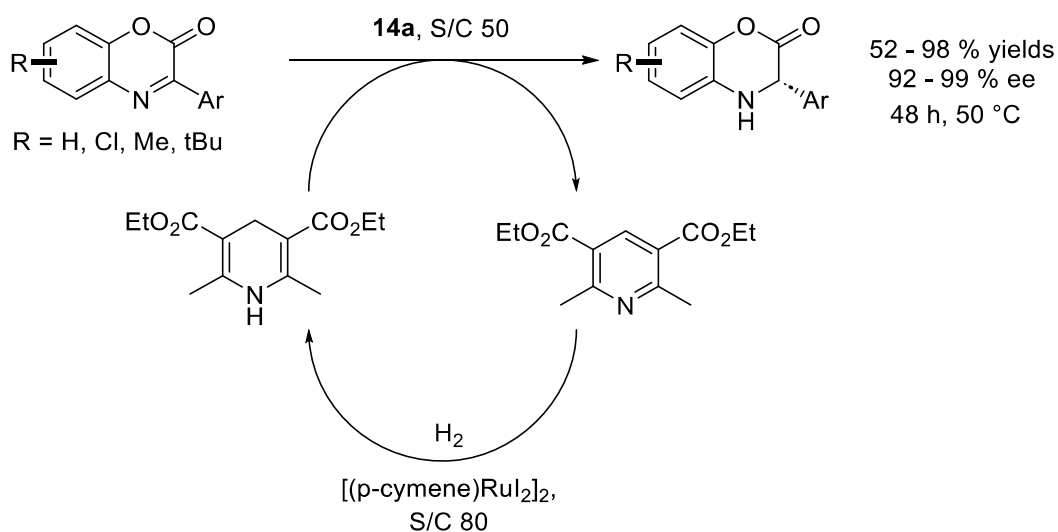


Схема 29. Восстановление бензоксазинонов. Как и в предыдущем случае, в системе работают два катализатора: кислота катализирует перенос водорода эфир Ганча - субстрат, а комплекс рутения - регенерацию эфира Ганча.

Дальнейшим развитием этой работы стала замена переносчика водорода с эфира Ганча на фенантридин (Схема 30) [71]. Такая замена позволила смягчить условия реакции (проводить ее при комнатной температуре, а не при 50°C) и расширить круг подходящих субстратов с некоторым улучшением толерантности к функциональным группам. Примечательно, что переход к фенантридину привел также к инверсии энантиоселективности реакции. Были опубликованы также синтез тетрагидрохинолинов [72] и восстановление циклических оснований Шиффа [73] с применением описанного подхода.

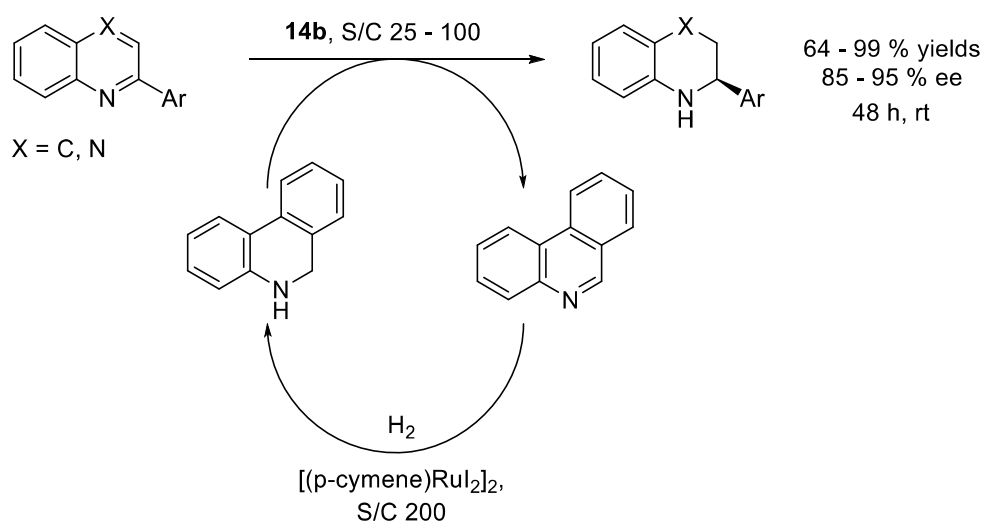
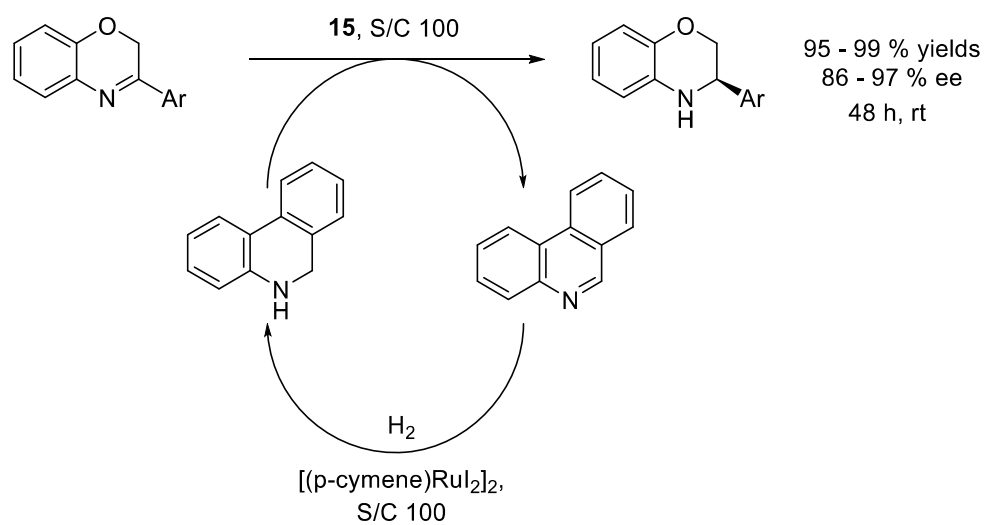
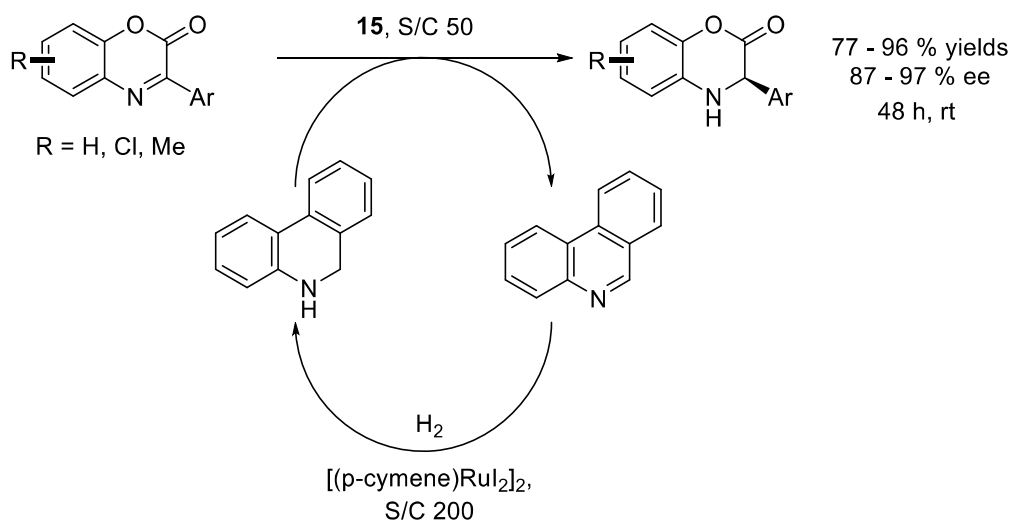


Схема 30. Восстановление гетероциклов с фенантридином в качестве переносчика водорода.

Рассмотренные выше реакции можно обобщить следующей схемой (Схема 31, а). Переносчик водорода в восстановленной форме восстанавливает субстрат в присутствии хиральной кислоты, в результате образуется хиральный продукт. Восстановленная форма переносчика регенерируется гидрированием на рутениевом катализаторе.

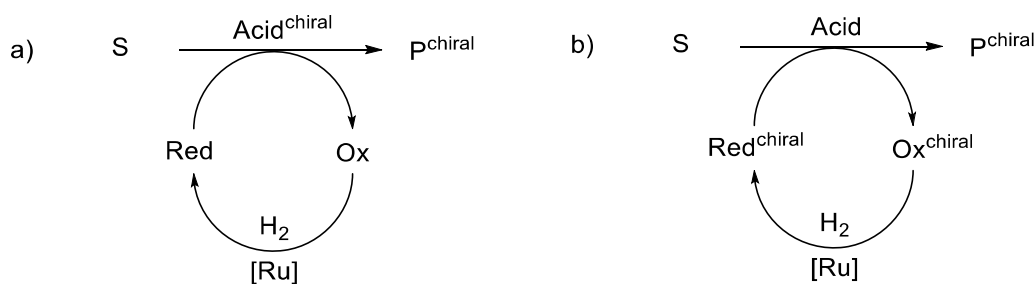


Схема 31. Источники хиральности в восстановлении органических соединений путем переноса водорода. Таким источником может быть как кислотный катализатор переноса водорода (а), так и сама молекула-переносчик (б).

В то же время, можно представить и другой вариант, при котором в качестве катализатора используется ахиральная кислота, а энантиоселективность осуществляется за счет применения хирального переносчика водорода (Схема 31, б). Такая модель реализована в работах, о которых пойдет речь ниже.

Так, применяя производное ферроцена с планарной хиральностью, на простых кислотах Льюиса удалось провести восстановление кумаринов и бензоксазинонов с хорошими выходами и энантиоселективностями (Схема 32) [74]. Выходы и энантиомерные избытки в большинстве случаев превышали 80 %, но снижались при введении алифатических заместителей в гетероцикл. Для бензоксазинонов эта проблема была решена в следующей работе, где вместо льюисовых кислот применялись протонные фосфорные кислоты. С их помощью также удалось восстанавливать и хиноксалиноны (Схема 33) [75]. Подобные протоколы были разработаны также для хиназолинонов[76], хинолинов[77], инденонов[78], восстановительного алкилирования флавоноидов[79].

Все рассмотренные выше работы были выполнены для гетероциклических субстратов. Возникает вопрос, возможно ли аналогичным путем восстанавливать ациклические соединения. Примером применения протокола к ациклическим субстратам может служить восстановление оснований Шиффа, сопряженных с тройной связью (Схема 34)[80]. Тройная связь не затрагивается в условиях процесса, однако реакция оказывается весьма чувствительной к строению субстрата: так, замена перфторалкильной группы на сложноэфирную влечет сильное падение выхода и энантиоселективности.

Таким образом, восстановлению гетероциклов посвящена серия работ, которые представляют интерес как примеры имитации процессов восстановления в биоорганической химии: напрашивается аналогия между переносчиками водорода в вышеописанных работах и такими кофакторами, как НАД и ФАД в биологических системах. Однако рутениевый катализ здесь выполняет лишь вспомогательную роль, регенерируя восстановленную форму молекулы – переносчика водорода.

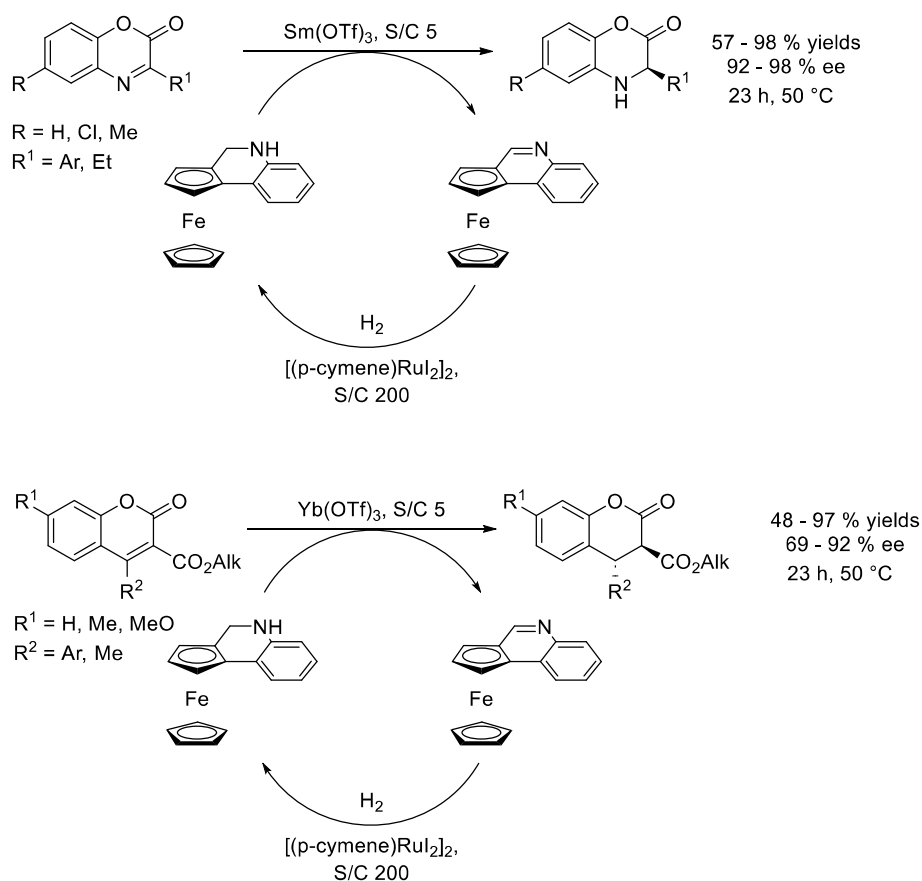


Схема 32. Эnantioselectивное восстановление гетероциклов на простых кислотах Льюиса с применением хирального переносчика водорода.

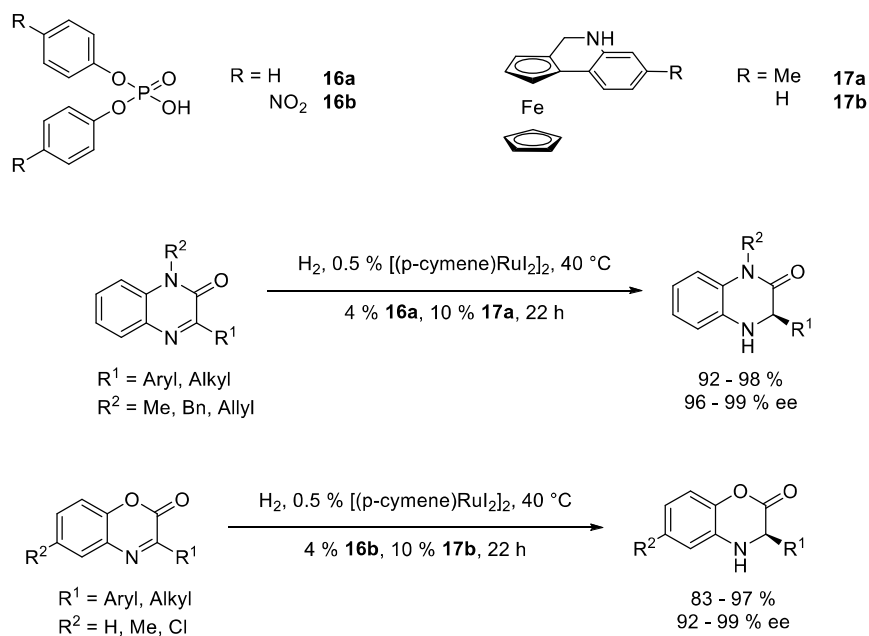


Схема 33. Эnantioselectивное восстановление гетероциклов на ахиральных протонных кислотах с применением хирального переносчика водорода.

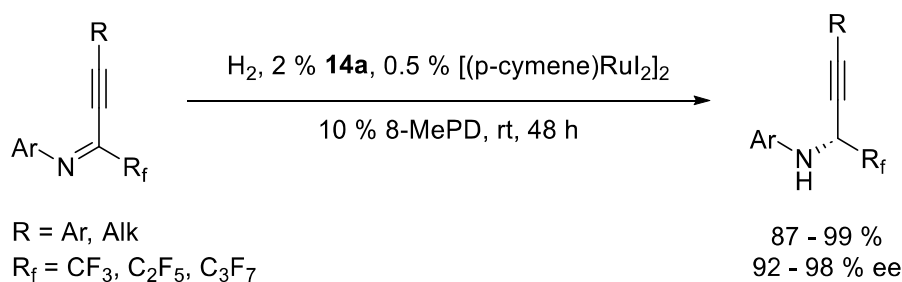


Схема 34. Восстановление ациклических иминов.

3.5 Восстановительное создание связей C-N

Среди работ этого типа, выполненных на катализаторах со связью Ru – I, есть примеры восстановления оснований Шиффа с помощью водорода, метилирование аминов с использованием формальдегида одновременно как C₁-синтона и восстановителя, восстановительное аминирование без внешних источников водорода. Кроме того, каталитические реакции C-N-сочетания спирт-амин, хотя формально и не являются окислительно-восстановительными, проходят через окислительно-восстановительные стадии, поэтому такие превращения также описаны в этой главе.

Ван дер Ваальс (*van der Waals*) с соавторами разработали метод метилирования аминов параформом в воде (**Схема 35**) [81]. Было установлено, что иодидный комплекс рутения обеспечивает более быстрое протекание реакции, чем его иодидный аналог. Реакция хорошо проходит с алифатическими первичными и вторичными (в том числе циклическими) аминами.

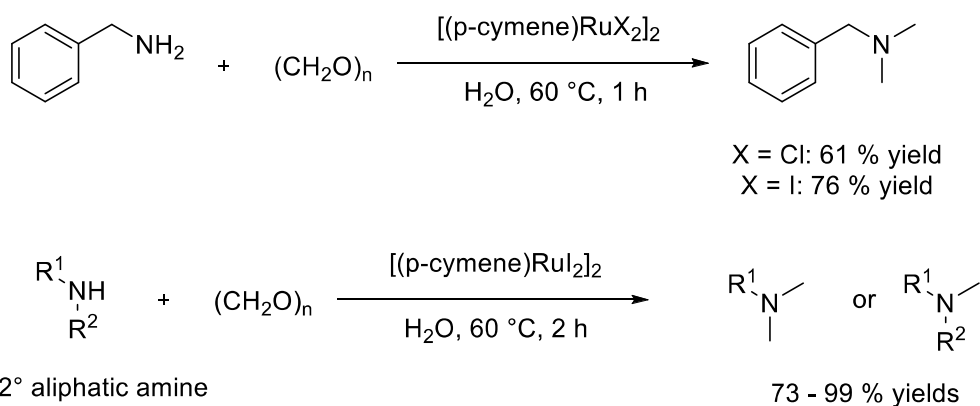


Схема 35. Восстановительное аминирование алифатических аминов параформом в воде.

Чудхури (*Choudhury*) с соавторами разработали катализатор, который в зависимости от условий находится в одной из двух возможных форм (**Схема 36, а**) и ускоряет реакцию либо восстановления основания Шиффа водородом (**Схема 36, b**), либо сочетание двух молекул амина с дегидрированием, приводящее к основанию Шиффа (**Схема 36, с**), причем в первом случае более активен **18b**, а во втором – **18a**[82]. Так, в реакции, изображенной на **Схеме 37, b**, одинаковых результатов удавалось добиться либо с **18b**, либо с той же загрузкой **18a** и добавкой триэтиламина. Аналогично, в случае сочетания с дегидрированием (**Схема 36, с**) схожие результаты могли быть получены как на **18a**, так и на **18b** с добавлением трифторуксусной кислоты. При этом переходы **18a** \leftrightarrow **18b** при добавлении основания/кислоты были подтверждены УФ-видимой спектроскопией. Авторы далее продемонстрировали возможность применения такой системы для двухстадийного one-pot синтеза симметричных аминов: вначале из бензиламина было получено основание Шиффа с помощью катализатора **18a**. Затем, «переключив» катализатор в состояние **18b** добавлением триэтиламина, авторы восстановили полученный аддукт водородом до целевого амина с хорошим выходом (**Схема 36, d**).

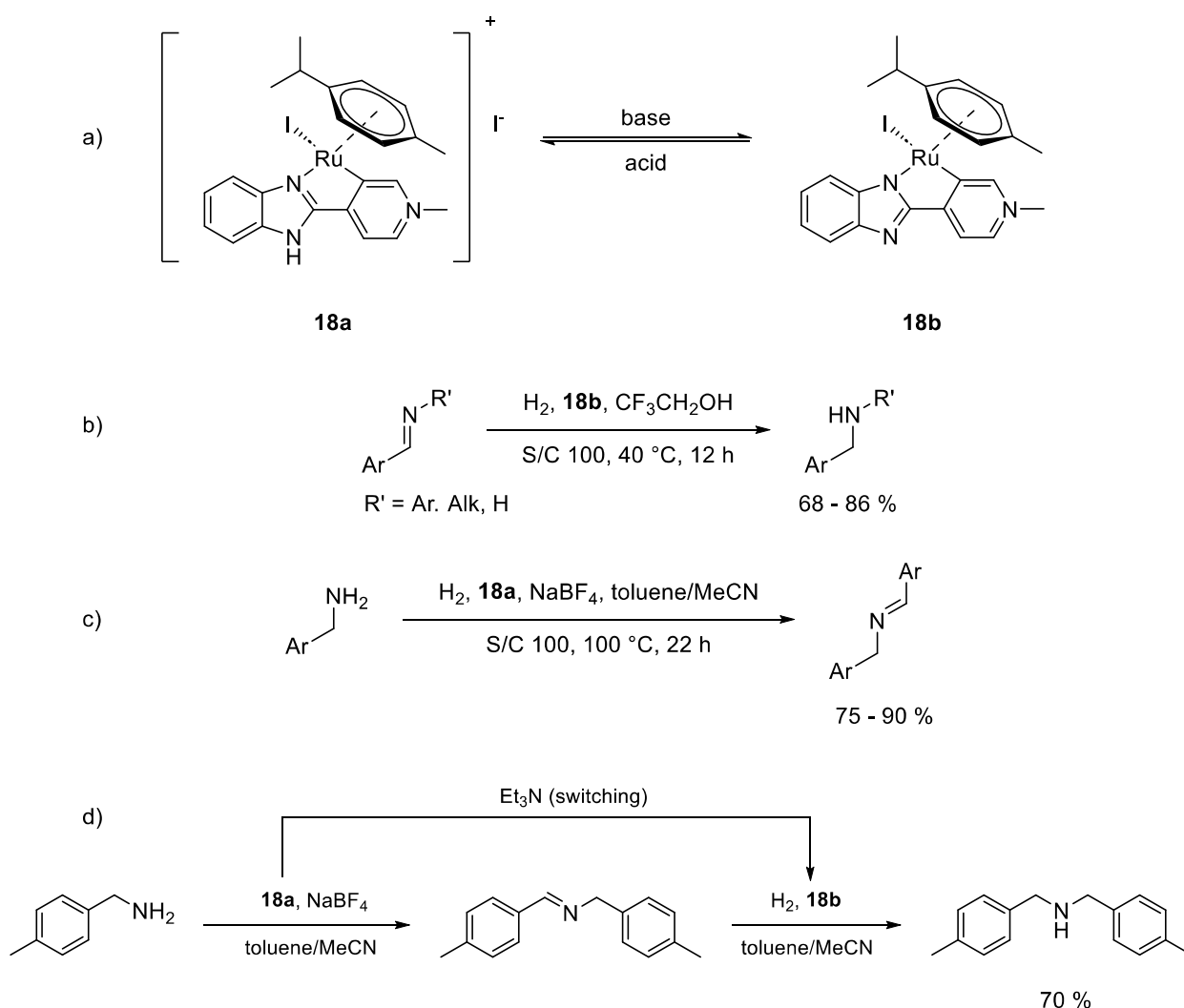


Схема 36. Комплексы **18a-b** могут переходить друг в друга при добавлении кислоты либо основания. **18a-b** пригодны для катализа восстановления основания Шиффа (b) либо окислительного сочетания амин-амин (c). Был приведен пример one-pot превращения, в котором после получения основания Шиффа на катализаторе **18a** добавлением основания катализатор был «переключен» в состояние **18b**, с помощью которого основание Шиффа было восстановлено до симметричного амина с хорошим выходом (d).

Повышение активности при переходе от хлора к иоду наблюдали также МакГовэн (*McGowan*) с соавторами в реакции заимствования водорода (**Схема 37**) [83]. Мономерный пиридинный комплекс рутения с иодидом уже за три часа обеспечивал протекание реакции на 88 %, тогда как его хлоридный аналог доводил выход продукта до такого значения только через девять часов протекания реакции.

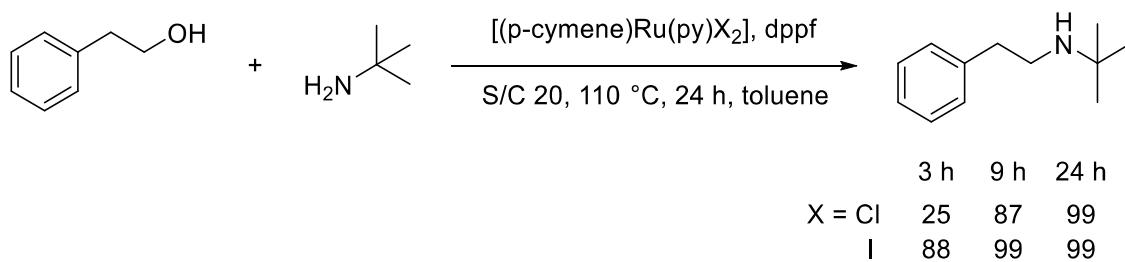


Схема 37. Реакция C-N сочетания через автоперенос водорода.

Интересно, что в другом примере реакции заимствования водорода, который изучали Риго (*Rigo*) и соавторы, наблюдалось обратное – высокая конверсия на хлоридном комплексе при почти полной неактивности иодидного (**Схема 38**) [84]. Вероятной причиной такой инверсии можно предположить замену растворителя с толуола на метанол: в полярном протонном растворителе отрыв аниона сильно облегчен по сравнению с толуолом, вследствие чего разница между иодидом и хлоридом в этом смысле может быть нивелирована, уступая место другим факторам, определяющим каталитическую активность.

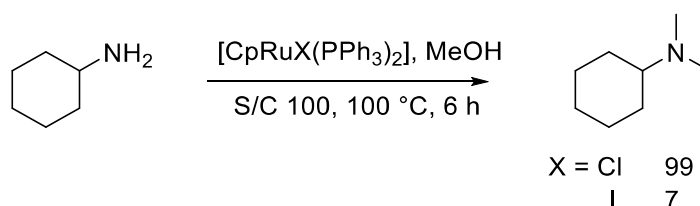


Схема 38. Метилирование циклогексиламина путем заимствования водорода.

* * *

Таким образом, можно подвести итог, что, несмотря на разнообразие путей и механизмов C – N сочетания, в большинстве случаев, в соответствии с представлением о диссоциативном механизме замещения лиганда в каталитической частице, замена хлорида на более легко уходящий иод приводит к увеличению (иногда кратному) активности катализатора.

3.6 Реакции окисления

Окислительные реакции, осуществляемые на катализаторах со связью Ru – I, представляют из себя дегидрирование связей C – O. Их можно классифицировать следующим образом:

- 1) Реакции, в которых атомы водорода уходят в виде молекулярного водорода;
- 2) Реакции, в которых водород связывается с помощью молекулярного окислителя;

Примером превращения первого типа, то есть окисления с отрывом молекулярного водорода, является реакция получения карбоновых кислот путем дегидрирования первичных спиртов, изученная Верпуртом (*Verpoort*) и соавторами (Схема 39) [85]. Преимуществом предложенного протокола по сравнению с более ранними является очень

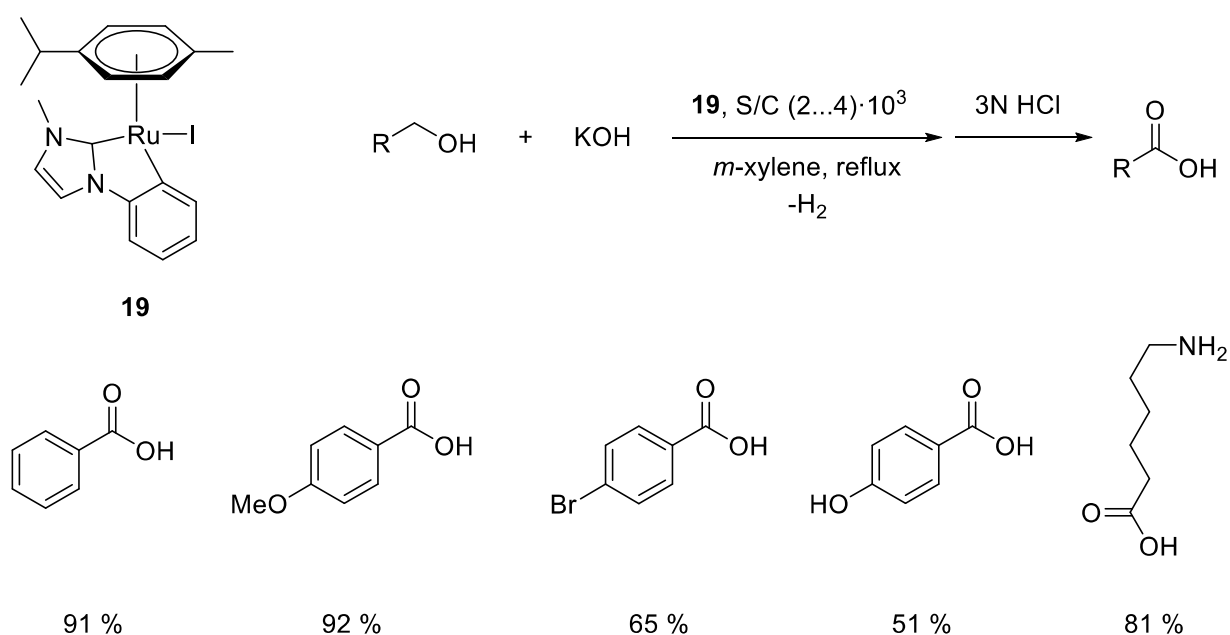


Схема 39. Получение карбоновых кислот дегидрированием первичных спиртов.

высокая активность катализатора: на некоторых субстратах удалось достигнуть ТОН до 32800. Предполагается, однако, что рост активности в данном случае связан скорее с применением бидентатного карбенового лиганда. Дальнейшее развитие работы путем модификации **19** позволило еще более снизить загрузку катализатора на граммовых загрузках [86].

Другим примером C – O дегидрирования является дегидрирование циангидринов, разработанное Хон (*Hong*) и соавторами [87]. Одним из побочных процессов являлось децианирование (**Схема 40**). Здесь хлоридный комплекс оказался существенно лучше своего иодидного аналога несмотря на то, что предполагаемой первой стадией механизма является замена галогенида в координационной сфере металла на алкоголята. При этом успешными оказались только ароматические субстраты. Выходы очень сильно зависят от природы введенного в ароматическое кольцо заместителя.

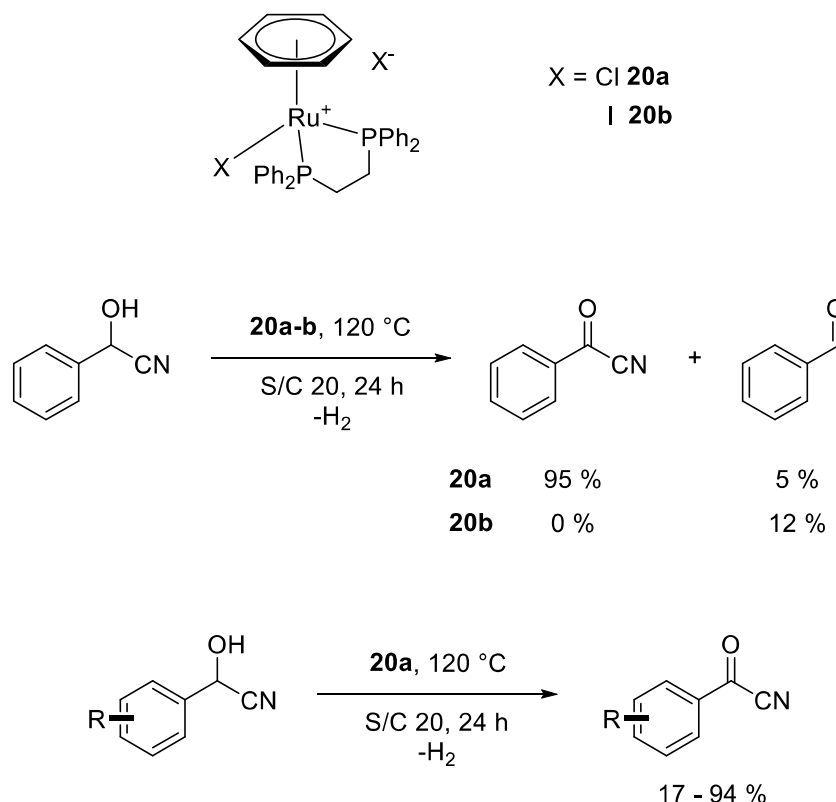


Схема 40. Дегидрирование циангидринов.

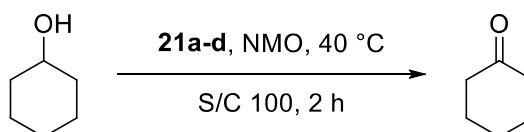
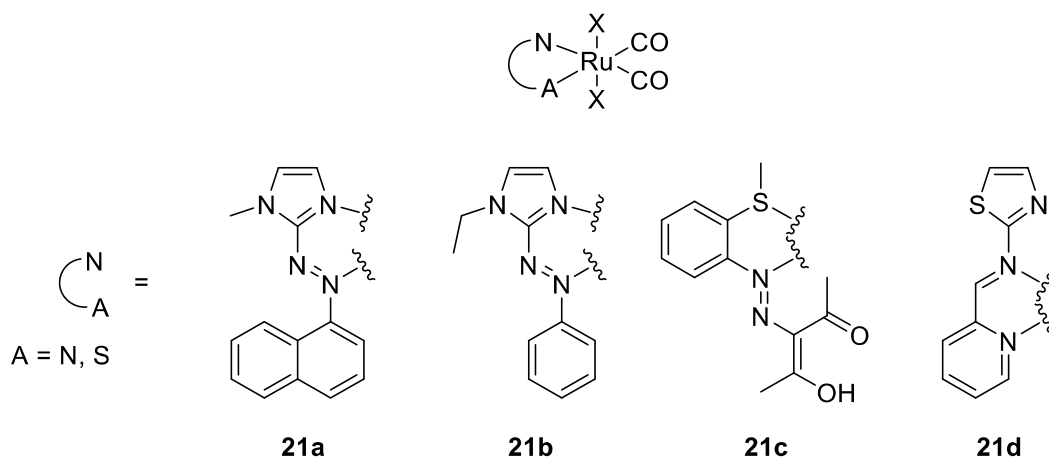
Примером каталитической реакции окисления спиртов с помощью молекулярного окислителя является окисление N-метилморфолиноксидом. В ходе тщательного изучения свойств некоторых рутениевых комплексов Синха, Мондалом (*Sinha, Mondal*) и их соавторы регистрировали электрохимические параметры комплексов, анализировали их граничные орбитали и исследовали каталитическую активность. Результаты представлены ниже (**Схема 41**). Видно, что в случае комплексов **21a-b**

большую активность проявляют соединения с хлором в координационной сфере рутения, в то время как для **21c-d** более активными оказываются иодидные аналоги. Согласно данным ИК-спектроскопии, реакция идет через образование оксорутениевых частиц, содержащих связь Ru=O, на основании чего авторы делают вывод, что большая активность иодидных комплексов обусловлена меньшими потенциалами их окисления (измерены методом ЦВА) и, как следствие, более легким образованием оксочастиц. Понижение же активности иодидных комплексов **21a-b** авторы объясняют вероятным расходом части NMO на окисление иодида, скоординированного по рутению[25,88–91].

Пример применения иодидных комплексов рутения в электрохимическом окислении представлен в работе Макэлви-Вайт (McElwee-White) и соавторов[92]. Пленки Nafion с комплексами рутения сорбировались на стеклянных либо стеклоуглеродных электродах. Модифицированные таким образом электроды оказывались пригодны для окисления этанола до ацетальдегида либо уксусной кислоты.

* * *

Таким образом, в литературе описаны примеры использования рутениевых систем в качестве как катализаторов дегидрирования, так и межмолекулярного окисления спиртов. Во втором случае сравнение хлоридных и иодидных комплексов позволяет сделать вывод, что эффективность систем зависит от соотношения окислительной лабильности рутениевого центра (выше в случае иода) и окислительной стабильности лигандного окружения (выше в случае хлора).



	21a	21b	21c	21d
X = Cl	84	96	68	73
I	70	83	74	81

Схема 41. Окисление спиртов с использованием NMO в качестве окислителя. В таблице приведены выходы в процентах.

3.7 Реакции метатезиса

Катализаторы со связью рутений – иод находят применение в реакциях метатезиса. Влияние природы галогена в координационной сфере рутения в общем случае обсуждается в одной из работ Граббса (*Grubbs*) и соавторов[93]. Они приводят изображенную ниже механистическую схему (**Схема 42**) и отмечают, что замена галогена X с хлора на иод приводит к более легкому иницированию реакции, так как отрыв трифенилфосфина на первой стадии облегчен в иодидном комплексе, по-видимому, за счет стерических эффектов. В то же время, в целом иодидные катализаторы работают примерно так же, как хлоридные, или даже хуже[94], так как отношение k_{-1}/k_2 при переходе от хлора к иоду увеличивается примерно в 100 раз. В работе сообщается, что природа этого увеличения неясна, и предлагается объяснение, что координация алкена

требует транс-цис-изомеризации галогенов, которая в случае иода затруднена по стерическим причинам.

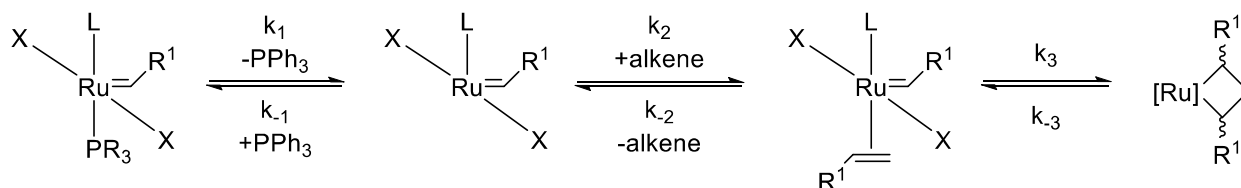


Схема 42. Метатезис алкенов.

Представленные в литературе реакции можно классифицировать следующим образом:

- 1) Реакции с раскрытием кольца – кросс-метатезисом;
- 2) Реакции полимеризации с раскрытием кольца;
- 3) Реакции с замыканием кольца.

В посвященных этим темам работах ставятся задачи повышения селективности (например, замыкания кольца против полимеризации). Некоторые работы по метатезису с замыканием циклов предлагают энантиоселективные протоколы проведения реакций. Ниже приводится разбор имеющихся в литературе данных по этим подклассам реакций.

3.7.1 Реакции с раскрытием кольца – кросс-метатезисом

Изучение активности комплексов со связью рутений-иод в литературе представлено тремя работами Ховейда (*Hoveyda*) и соавторов [95–98], в которых были разработаны каталитические системы, приведен пример их применения в полном синтезе, проведены исследования механизма перегруппировки стереоизомеров рутениевых комплексов с хиральностью на атоме металла. Результаты сравнения аналогичных комплексов с хлоридными и иодидными лигандами приведены на схеме (Схема 43). Видно, что, в то время как оба соединения **22a-b** являются подходящими катализаторами для проведения реакции, комплекс с иодидами в координационной сфере рутения обеспечивает получение продуктов с более высоким выходом и энантиоселективностью. Увеличение стереоселективности при переходе от

хлора к иоду можно объяснить большей стерической загруженностью иодидного комплекса, а повышение выхода – большей стабильностью самого катализатора. Отмечается также, что как хлоридные, так и иодидные комплексы, получаемые в реакционной смеси *in situ*, работают в этой реакции столь же хорошо, как и приготовленные предварительно. Авторы также отмечают, что иодидный комплекс **22b** устойчив на воздухе и в условиях колоночной хроматографии, в отличие от его хлоридного аналога **22a**.

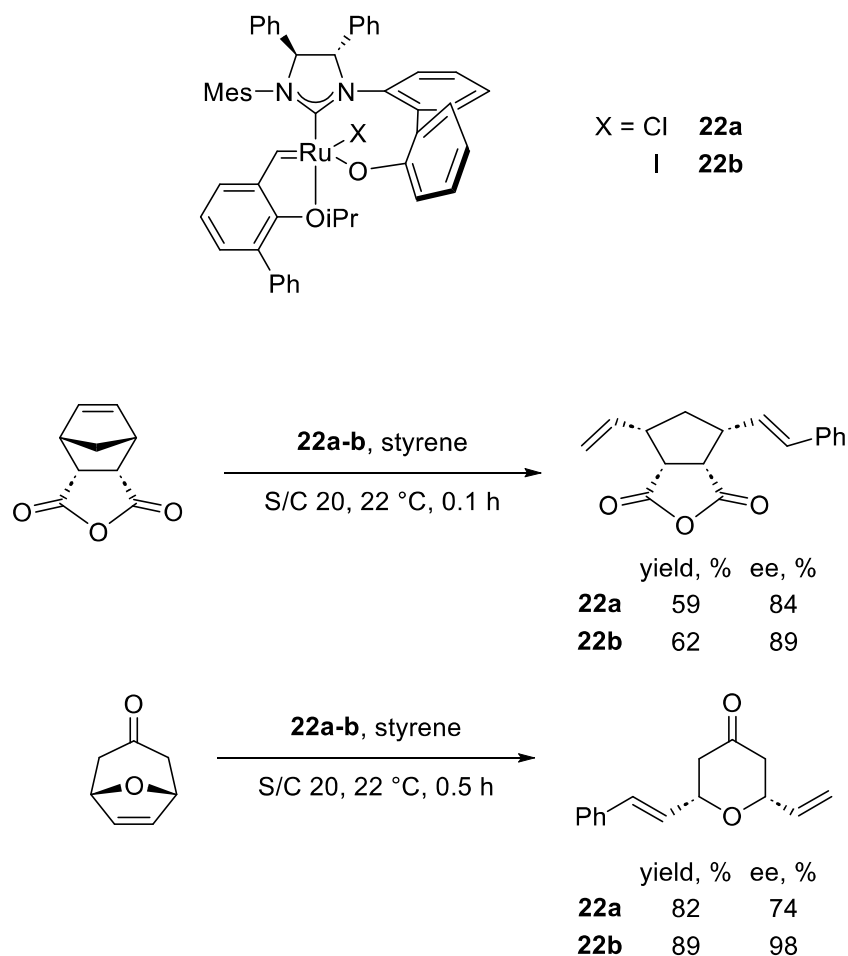


Схема 43. Кросс-метатезис с раскрытием цикла.

3.7.2 Реакции полимеризации с раскрытием кольца

Один из ранних примеров, иллюстрирующих относительную активность аналогичных хлоридных и иодидных комплексов в реакции метатезиса с раскрытием цикла, приведен в работе Слуговца (*Slugovc*) и соавторов[99]. Результаты приведены на схеме (Схема 44). Видно, что хлоридный

катализатор намного активнее иодидного и инициирует полимеризацию циклического олефина уже при комнатной температуре, в то время как его иодидный аналог в этих условиях практически не катализирует реакцию, активируется только при 85 °С, но и при такой температуре полная конверсия не достигается даже через почти 12 часов. Меньшее в случае иодида значение M_n говорит о том, что отношение скорости роста цепи к скорости ее инициирования в случае иодида ниже.

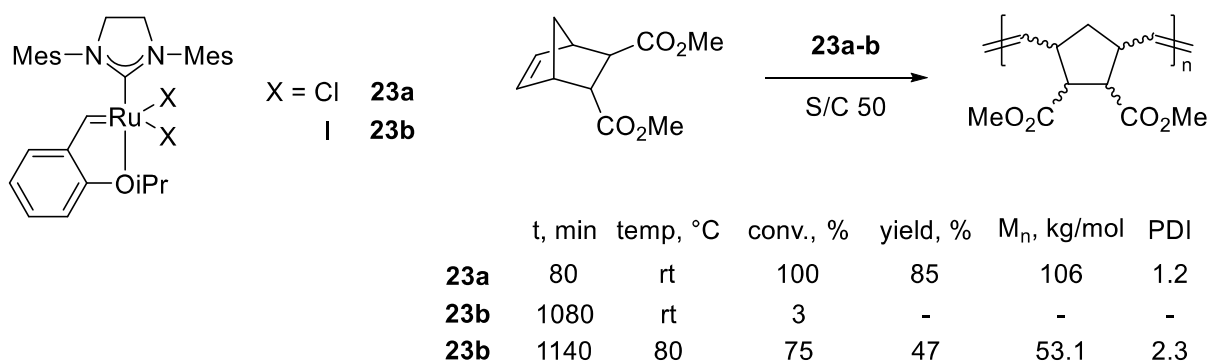


Схема 44. Сравнение активности хлоридного и иодидного катализаторов в реакции полимеризации с раскрытием кольца.

В целом, данное наблюдение соотносится с отмеченным в начале главы 3.7 представлением о большей активности хлоридных комплекса в реакциях метатезиса за счет меньшего отношения k_2/k_{-1} (Схема 42). Особенностью реакций полимеризации является то, что бывает удобно иметь возможность смешать все реагенты и катализатор в условиях, при которых реакция не идет, эффективно гомогенизировать смесь, а затем активировать катализатор, изменив условия. Из приведенного выше (Схема 44) примера видно, что сделать это можно, взяв катализатор с иодидами вместо хлорида и используя тепловую активацию. Именно так и поступили Граббс и соавторы, создавшие систему, которая совершенно инертна при комнатной температуре, но обеспечивает полную конверсию субстрата всего за 2 часа при нагревании до 85 °С (Схема 45) [100].

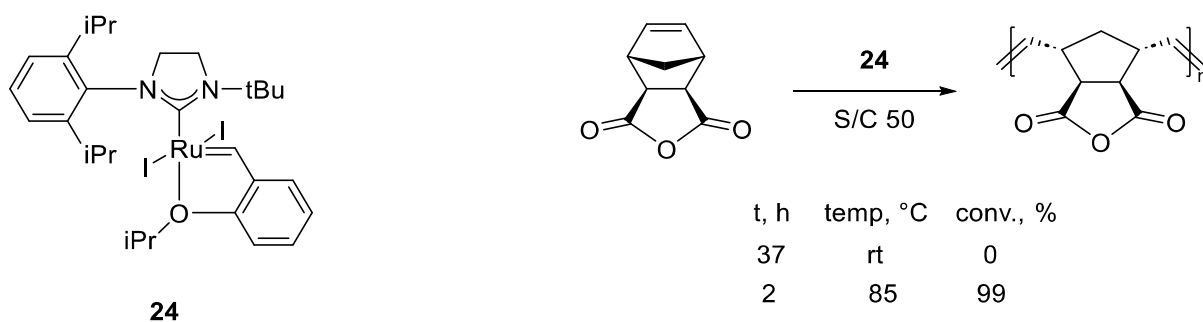


Схема 45. Термически активируемая каталитическая система для полимеризации метатезисом с раскрытием цикла.

В работе, посвященной разработке катализаторов для селективного получения синдиотактического полимера, хлоридный и иодидный комплексы не продемонстрировали существенной разницы в селективности[101].

Лемков (*Lemcoff*) с соавторами также предложили латентную при стандартных условиях систему, но активируемую не термически, а зеленым (510 нм) светом (**Схема 46**)[102]. Активация достигается за счет происходящего под действием света *in situ* обмена иодида в лигандном окружении рутения на хлор из Cl-BODIPY, а также изменения положения галогенидов в координационной сфере рутения с *транс*- на *цис*- конфигурацию.

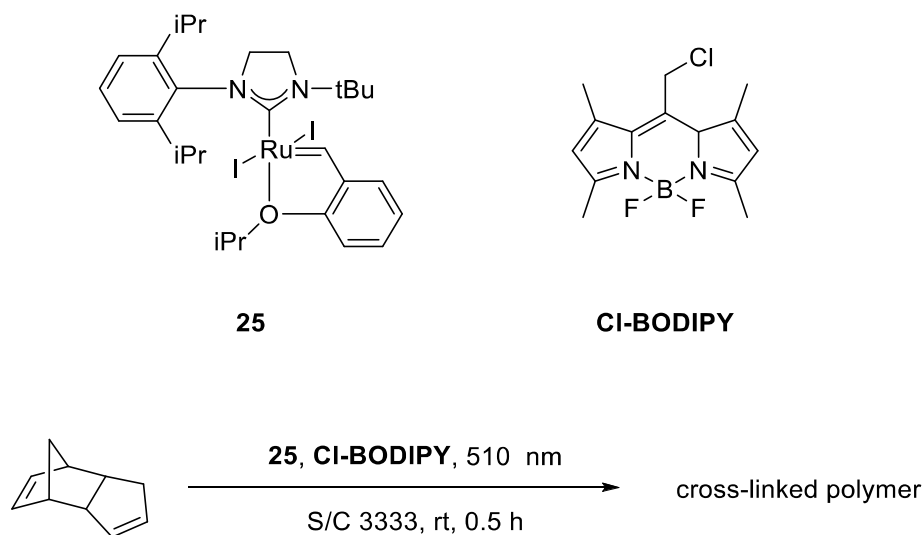


Схема 46. Система для полимеризации, активируемая светом. Активация происходит за счет *in situ* обмена иода на хлор и *транс-цис*-изомеризации.

Таким образом, при разработке каталитических систем для полимеризации метатезисом можно использовать иодидные комплексы для создания латентных при стандартных условиях каталитических систем.

3.7.3 Реакции с замыканием цикла

Так же, как и в случае с описанными выше реакциями полимеризации, для реакций с замыканием цикла можно создавать латентные катализаторы со связью рутений-иод с целью повышения удобства их хранения.

Так, в работе Грела (*Grela*) и соавторов был получен комплекс **26a** (Схема 47), который сам по себе не активен в реакциях метатезиса, зато может месяцами храниться в недегазированном растворе и может быть легко превращен в активный катализатор **26b** добавлением одного эквивалента хлороводорода в эфире[103]. Проводилось также сравнение **26b** с его «чисто хлоридным» аналогом **26c**. Как и можно ожидать на основании вышеизложенных общих соображений (см. начало главы 3.7) и данных по рассмотренным в разделах 1.6.(1-2) реакциям, **26c** работает несколько эффективнее аналога с атомом иода.

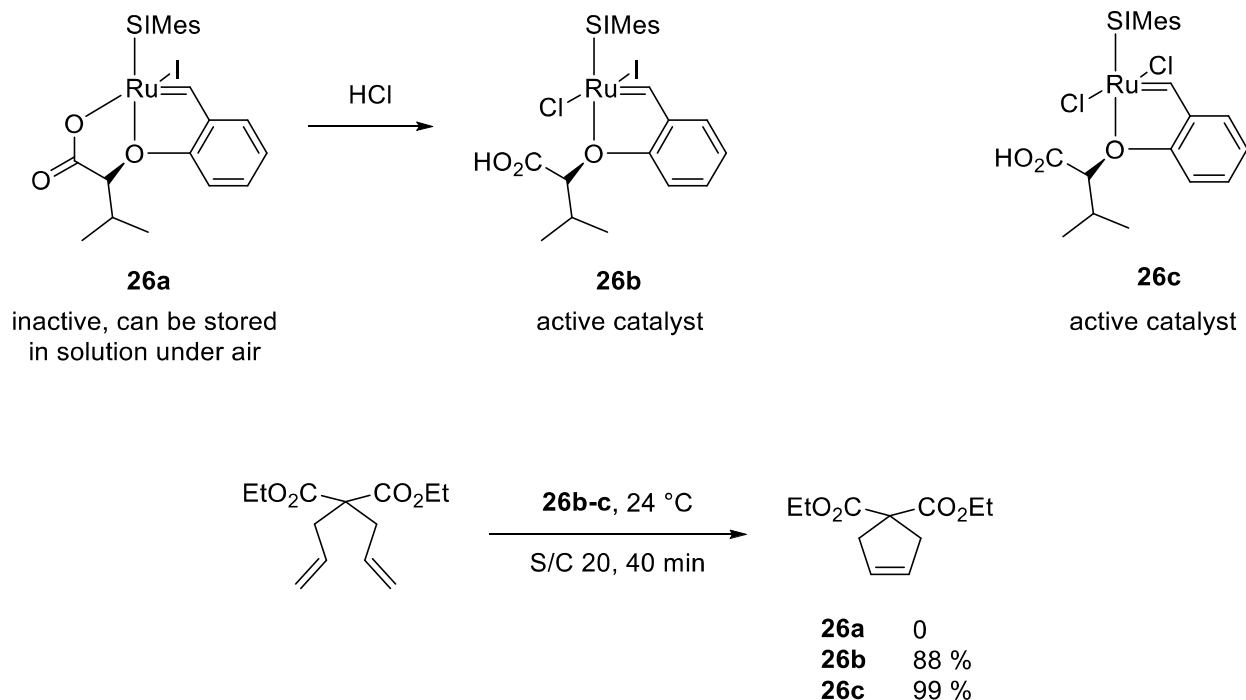


Схема 47. Латентные катализаторы метатезиса с закрытием цикла.

В той же научной группе был предложен схожий по строению катализатор, в структуру которого был введен четвертичный бензимидазолиевый фрагмент для упрощения процедуры очистки продукта от катализатора[104].

Иногда иодидный аналог может показывать лучшие результаты по сравнению с хлоридным за счет его более высокой устойчивости в реакционной смеси. Так, в работе Сковерски (*Skowerski*) и соавторов из двух нитро-катализаторов Грела **27a-b** более активен хлоридный комплекс **27a**, обеспечивающий на третьей минуте реакции вдвое большую конверсию исходного соединения, чем иодидный **27b**. Однако при больших временах реакции лидирует более стабильный **27b**, выводящий конверсию за 90 % (Схема 48)[105].

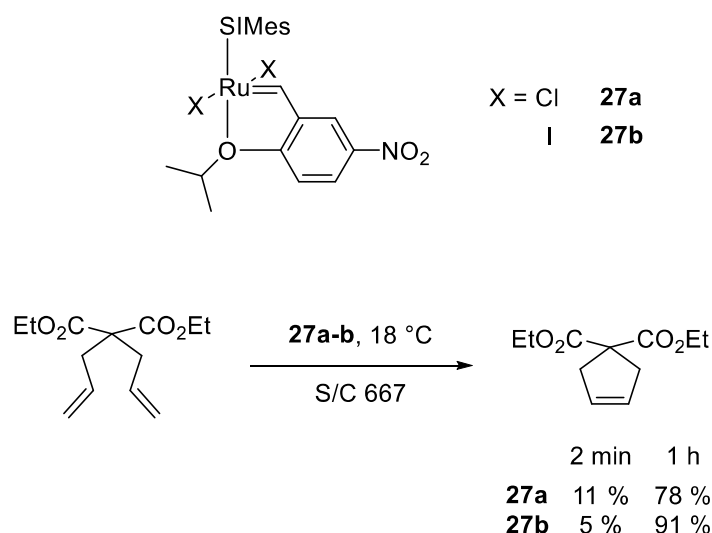


Схема 48. Пример более высокой эффективности иодидного катализатора за счет устойчивости в реакционной смеси.

В работах Лемкова [106–108] рассматриваются катализаторы – тиоаналоги катализаторов Граббса – Ховейда. Иодидные соединения требуют термической либо световой активации для перехода в активную *транс*-форму (Схема 49). Отмечается, что катализаторы вида **28** в условиях реакции не катализируют полимеризацию циклических алкенов. Предложен также протокол синтеза макроциклических эфиров с их помощью.

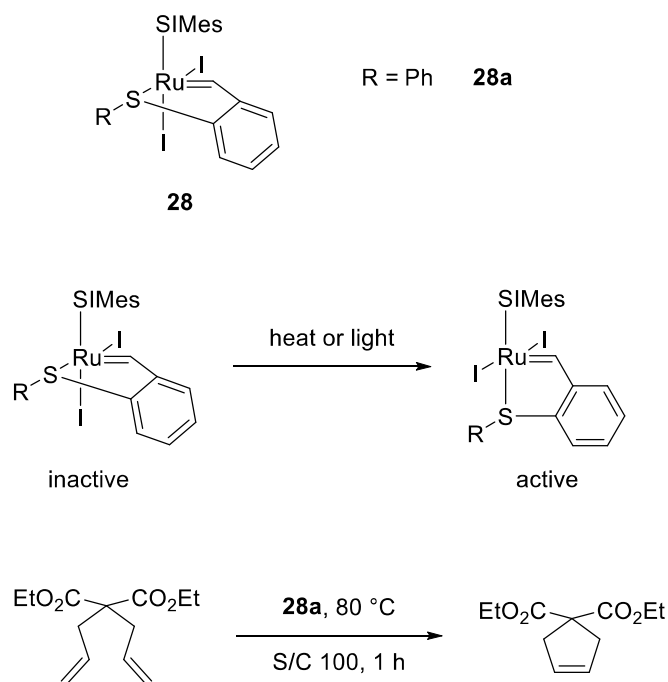
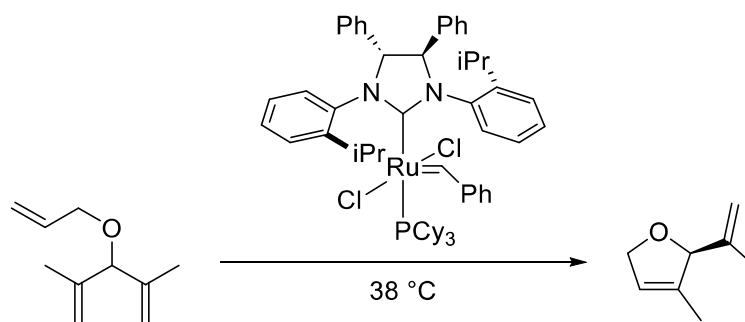
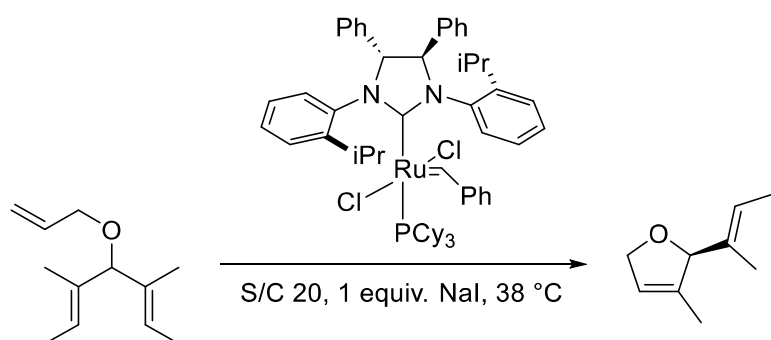


Схема 49. Тиоаналоги катализаторов Граббса – Ховейда.

Пример энантиоселективного замыкания цикла путем реакции метатезиса приведен в работе Граббса и соавторов (**Схема 50**) [109]. Добавление иодида *in situ* приводит, в согласии с вышеописанными закономерностями, к понижению конверсии исходного материала, однако увеличивает энантиоселективность за счет возросших стерических препятствий. Результат реакции сильно зависит от природы алкена.



	conv., %	ee, %
S/C 40, no I	96	23
S/C 20, 1 equiv. NaI	20	39



	conv., %	ee, %
	82	99

Схема 50. Энантиоселективное замыкание цикла реакциями метатезиса.

Пример сборки макроциклических эфиров приведен в работе Фогг (*Fogg*) и соавторов[110]. Иодидный катализатор приводит к более высокому выходу продукта, чем его хлоридный аналог, за счет своей более высокой устойчивости (**Схема 51**). Получение макроциклических эфиров представляет практический интерес, однако масштабирования реакций метатезиса сталкивается с проблемой присутствия в реакционной смеси большого количества этилена, который трудно эффективно отводить из большого реакционного объема. Этилен вызывает нежелательные побочные реакции кросс-метатезиса, дестабилизирует катализатор, образуя комплекс с метиленовым звеном, координированным по рутению. Решить проблему

отведения этилена и организовать непрерывный процесс метатезиса удалось Джэмисону, Био (*Jamison, Bio*) и соавторам[111]. Как и в предыдущем примере, большая устойчивость иодидного катализатора обеспечивает более высокий выход получаемого на нем продукта (**Схема 52**).

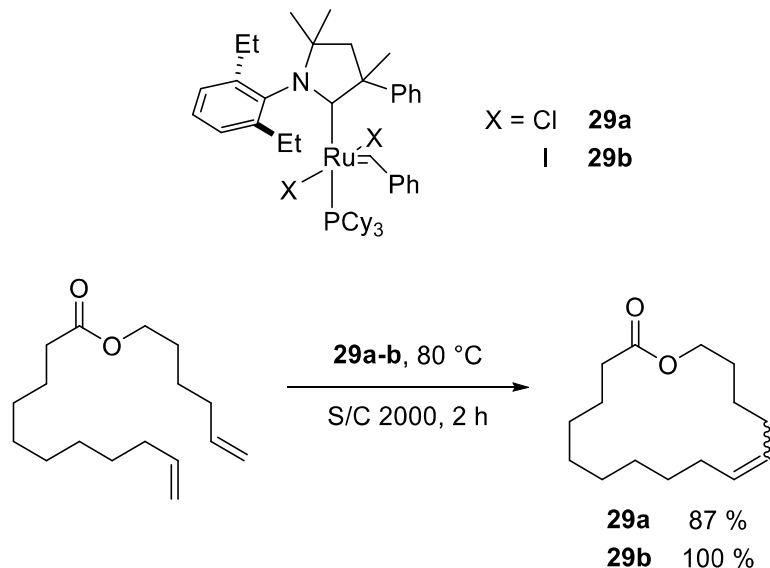


Схема 51. Сборка макроциклического эфира.

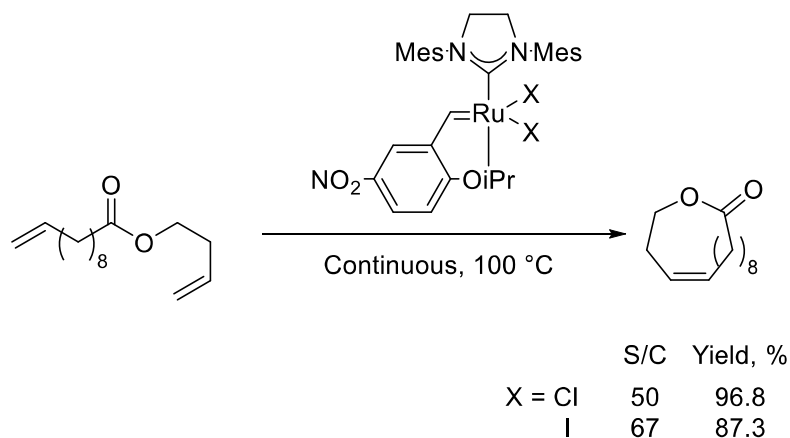


Схема 52. Непрерывный процесс метатезиса с замыканием макроцикла.

* * *

Обобщая изложенное в трех разделах, можно заметить, что замена хлоридов в лигандном окружении рутения на иодиды, как правило, приводит к уменьшению выходов по причине, изложенной в начале главы – затруднение координации с алкеном, вероятно, из-за заторможенной в случае иодида

транс-цис изомеризации комплекса. В то же время, примеры систем, в которых решающее значение имеет устойчивость катализатора (и, как следствие, иодидные комплексы демонстрируют лучшие результаты), также не единичны.

В случаях, когда имеет смысл говорить о стереоселективности, иодидные комплексы оказываются обычно селективнее хлоридных.

3.8 Реакции изомеризации спиртов

В работах, посвященных изомеризации спиртов на катализаторах со связью рутений-иод, изучаются либо превращение аллиловых спиртов в кетоны, либо рацемизация оптически активных спиртов. Рассмотрим эти два типа реакций.

3.8.1 Изомеризация аллиловых спиртов в кетоны

Франкос (*Francos*) и соавторы описывают реакцию перегруппировки аллиловых спиртов, которая быстро проходит как в случае использования хлоридного, так и иодидного комплексов рутения (**Схема 53**)[112]. Из этого авторы делают вывод, что отрыв галогена, вероятно, не играет решающего значения в механизме реакции.

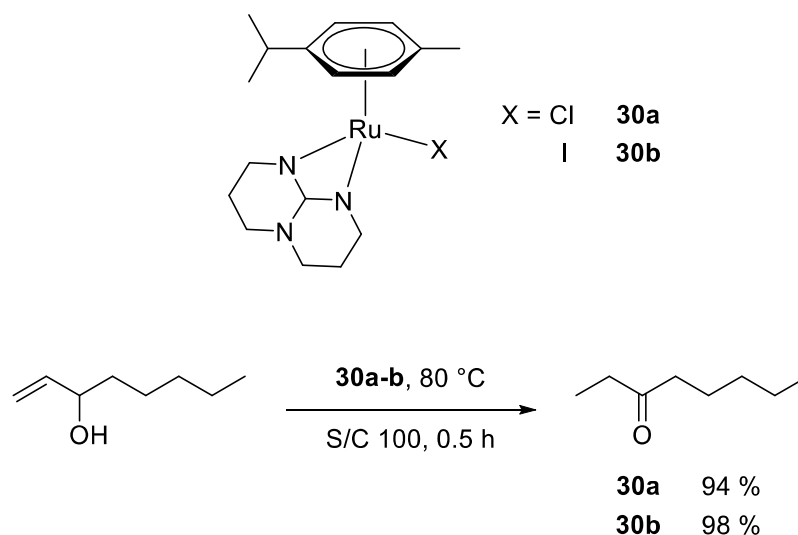


Схема 53. Изомеризация аллилового спирта.

С другой стороны, Гимено (Gimeno) с соавторами провели в водной среде аналогичное превращение, в котором природа координированных с рутением атомов сильно влияет на протекание реакции (**Схема 54**)[113]. Здесь положительно заряженный хлоридный комплекс с иодидным противоионом **31b** оказывается малоактивен из-за обмена хлоридов в координационной сфере рутения на иодиды с образованием малоактивного в водной среде иодидного комплекса, и лишь 15 % целевого продукта удастся получить в оптимальных условиях немногим менее чем за три часа. Решением проблемы является использование некоординирующего противоиона SbF_6^- , который не замещает атомы хлора в координационной сфере рутения, и хлоридный комплекс дает практически количественный выход целевого продукта менее чем за два часа в тех же условиях.

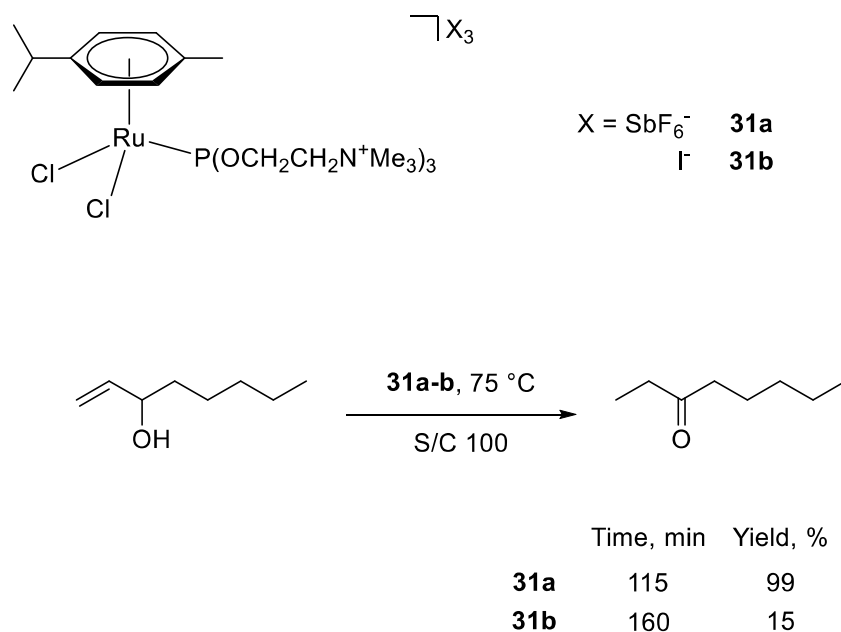


Схема 54. Влияние природы противоиона на результат реакции.

Наблюдаемое различие во влиянии природы галогена на протекание реакций на Схемах 53-54 можно объяснить лучшей сольватацией аниона в воде, чем в органическом растворителе, вследствие чего в водной среде разрыв связи рутений-хлор может происходить легче, чем для связи рутений-иод.

3.8.2 Рацемизация спиртов

Реакции рацемизации спиртов могут быть полезны в случаях, когда нужно получить из рацемата один определенный энантиомер. Примером применения реакции рацемизации спиртов для получения из рацемата нужного энантиомера является динамическое кинетическое расщепление: если с помощью катализатора удастся добиться быстрого установления равновесия между двумя энантиомерами спирта, то с помощью, например, фермента можно получать его оптически чистые производные (**Схема 55**).

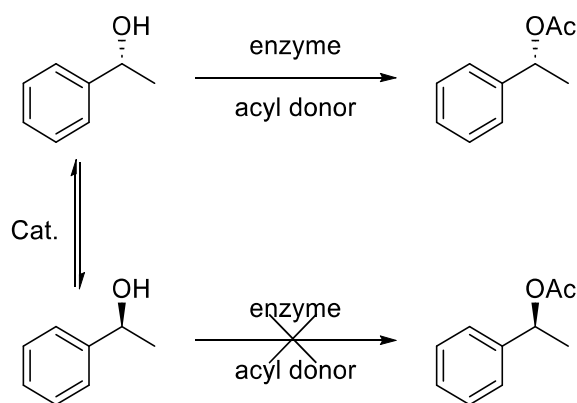


Схема 55. Динамическое кинетическое расщепление.

В литературе удалось найти два примера проведения такой рацемизации с помощью катализаторов со связью рутений – иод. Бэквалл (Bäckvall) и соавторы провели такую реакцию как показано на схеме ниже (Схема 56). Хотя данные на схеме не демонстрируют различия в активности между хлоридным и иодидным комплексами, авторы сообщают, что хлоридный работает несколько быстрее, обеспечивая полную рацемизацию за десять минут[114].

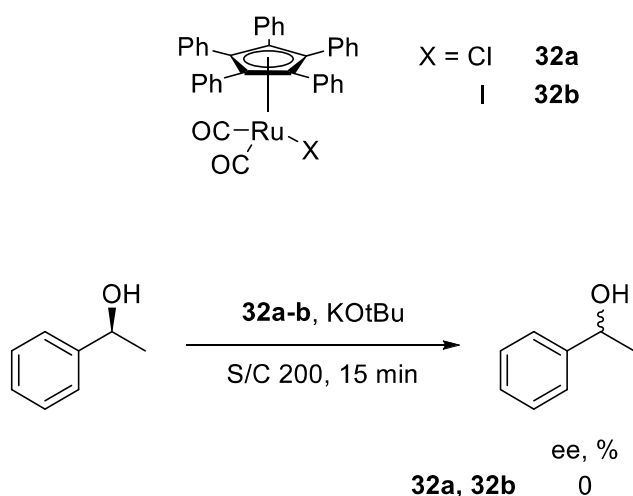


Схема 56. Рацемизация спиртов. Оба комплекса **32a** и **32b** приводят к полной рацемизации фенолэтанола в течение 15 минут.

Провести аналогичную реакцию на воздухе удалось Парку (*Park*) и соавторам. Катализаторы с иодом и бромом в координационной сфере рутения работают несколько хуже, чем их хлоридный аналог (Схема 57). В качестве заместителя R- в структуре катализатора (см. схему) мог также выступать

остаток полимера, что позволило провести эту же реакцию в условиях гетерогенного катализа[115].

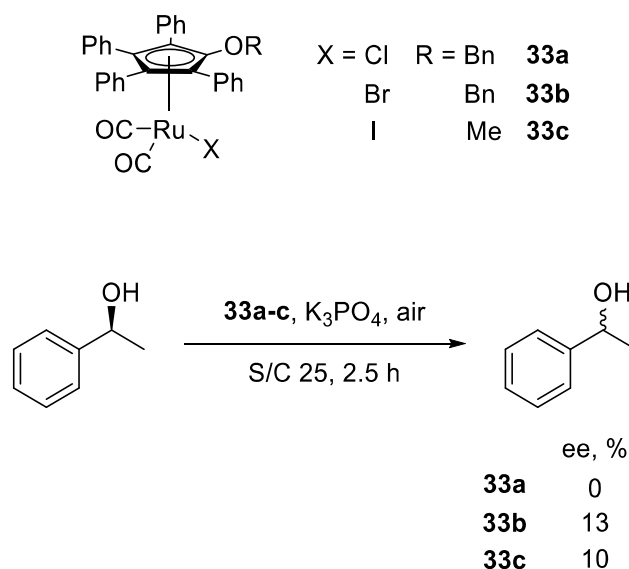


Схема 57. Рацемизация спиртов на воздухе.

* * *

Таким образом, можно видеть, что в реакциях изомеризации алифатических спиртов, как правило, хлоридные комплексы показывают такие же или лучшие результаты, чем их иодидные аналоги.

3.9 Синтез амидов из аминов и спиртов

В литературе нашлось два примера применения катализаторов со связью рутений-иод для синтеза амидов из спиртов и аминов. В обоих случаях иодидные катализаторы работают не лучше своих хлоридных аналогов.

Так, в работе Хон (*Hong*) и соавторов исследовали активность карбеновых комплексов рутения (Схема 58). Было найдено, что иодидные комплексы работают либо хуже (**34a-b**), либо так же, как и их хлоридные аналоги[116].

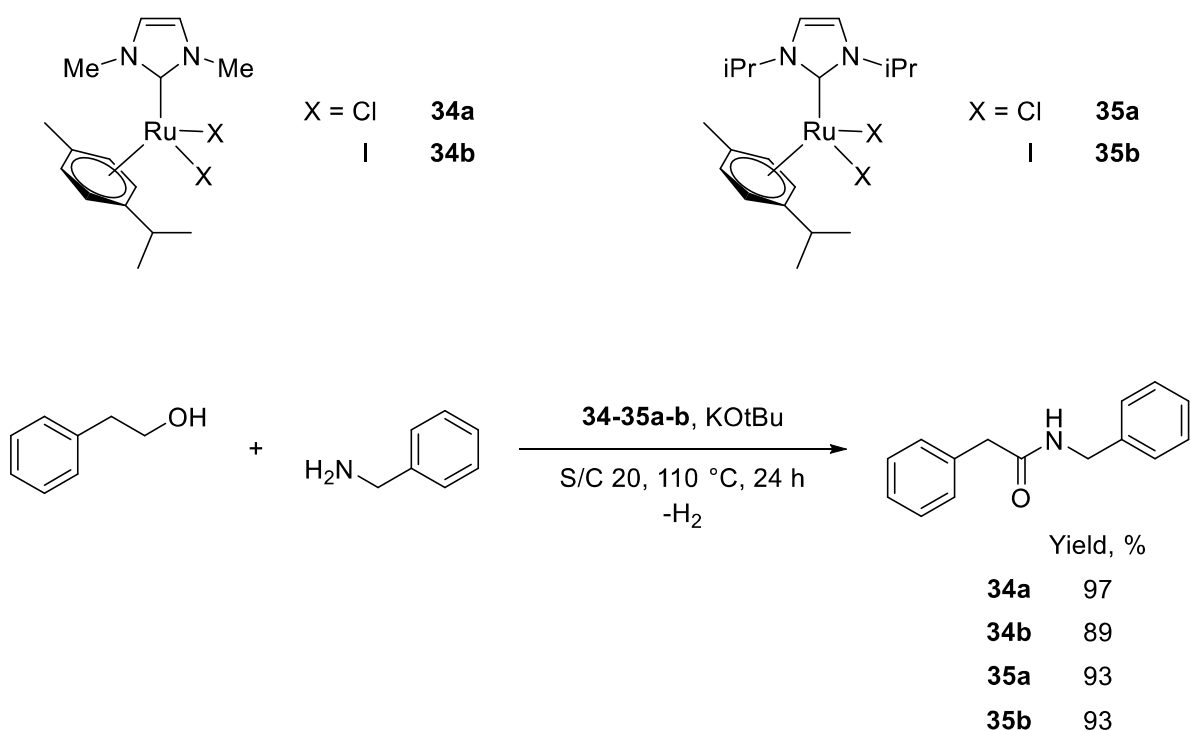


Схема 58. Синтез амидов из аминов и спиртов.

Эта закономерность еще более выражена при добавлении в каталитическую систему фосфинов, как было сделано Мэдсенем (*Madsen*) и соавторами (**Схема 59**). Здесь хлоридный комплекс приводит к практически количественному выходу целевого продукта за сутки, в то время как иодидный дает лишь 50 % продукта. При проведении реакции в течение трех часов выход на хлоридном катализаторе почти втрое превышает это значение для иодидного[117].

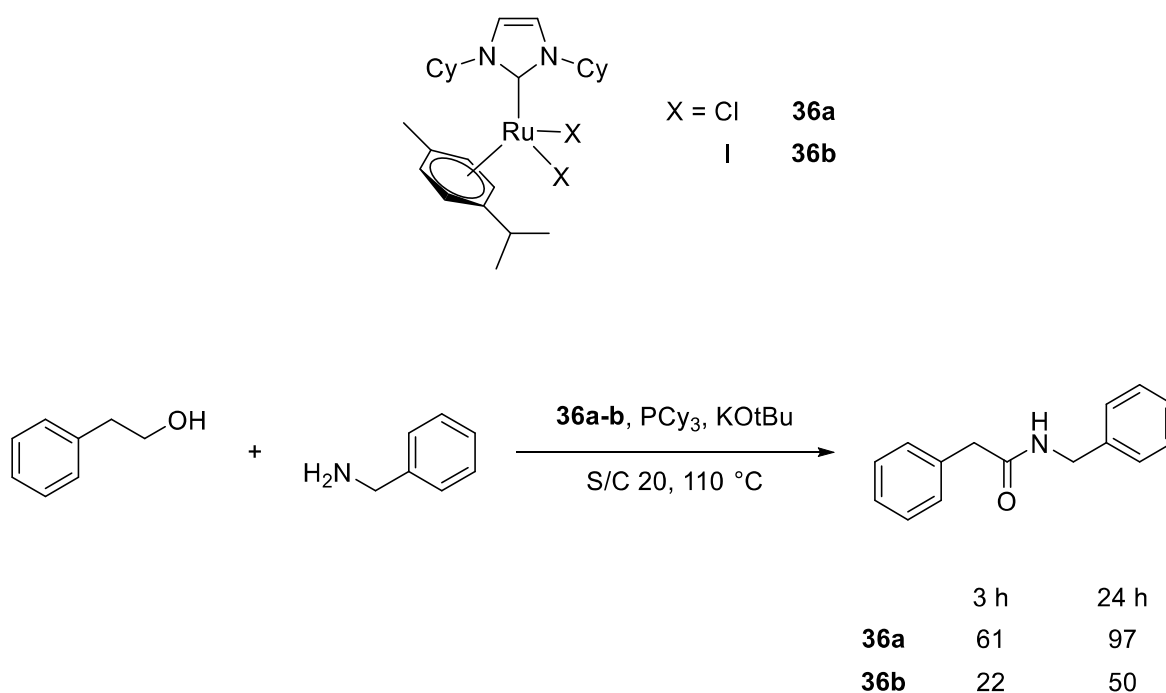


Схема 59. Синтез амидов из аминов и спиртов с добавлением трициклогексилфосфина.

3.10 Реакции С-Н активации

Реакции С-Н активации, протекающие в присутствии катализаторов со связью рутений – иод, можно разделить на две группы:

- 1) С-Н активация *гем*-водорода в алифатических спиртах с присоединением к кратным связям;
- 2) С-Н активация водородов в ароматическом кольце.

Рассмотрим реакции обоих типов.

3.10.1 С-Н активация алифатических спиртов

Данный тип реакций изучался Крише (*Krische*) и соавторами. Особенный интерес в контексте темы обзора представляет работа [118], так как в ней изучены структуры комплексов с разными галогенами и сделаны выводы о влиянии природы галогена на селективность и активность катализаторов. Комплекс катализирует реакцию (**Схема 60**) присоединения спирта по тройной связи с получением соответствующего гомоаллилового

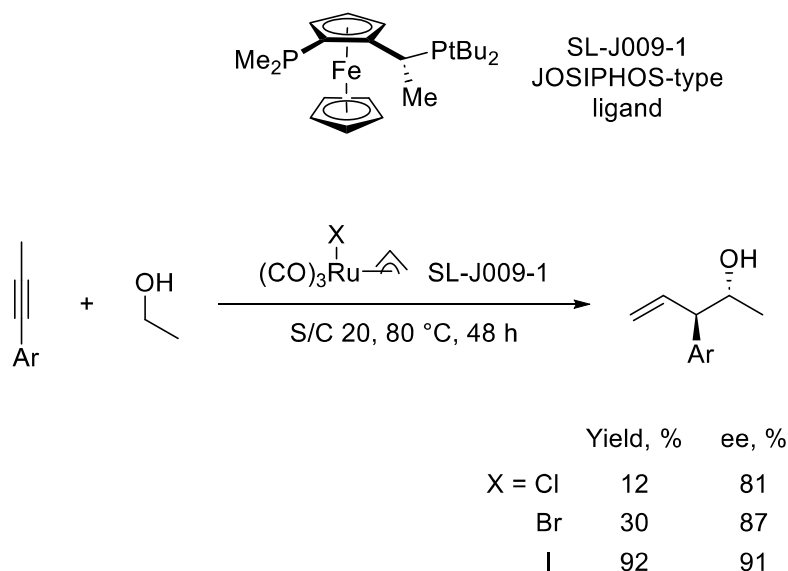


Схема 60. C-H активация алифатических спиртов.

продукта, при этом энантиоселективность катализаторов увеличивается в ряду Cl – Br – I. Для выхода продукта в том же ряду наблюдается еще более сильный рост. Авторам удалось выделить предполагаемые каталитические частицы во всех трех случаях и, изучив их методом РСА, сделать предположения о причинах наблюдаемой закономерности (**Схема 61**). Видно, что иодидный комплекс имеет наиболее определенную структуру среди прочих: иодид строго занимает «южное» положение, а аллильный лиганд направлен средним атомом вверх. Определенность структуры может быть причиной более высокой стереоселективности процесса в случае применения иодидного ком-

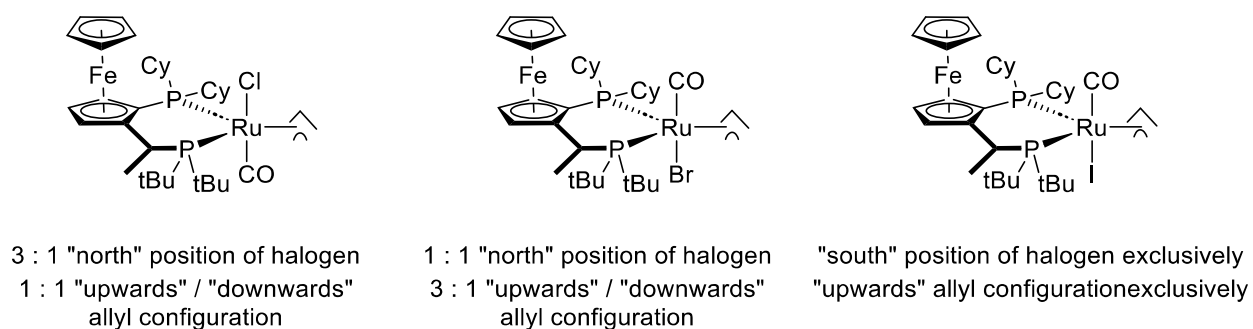


Схема 61. Структурные различия хлоридной, бромидной и иодидной каталитических частиц.

плекса. Более высокий выход, получаемый на иодидном катализаторе, авторы объясняют стерическими причинами, а также стабилизацией переходного состояния неклассической водородной связью между атомом иода и

альдегидным атомом водорода (Схема 62). Существование такой связи подтверждается квантовохимическими расчетами.

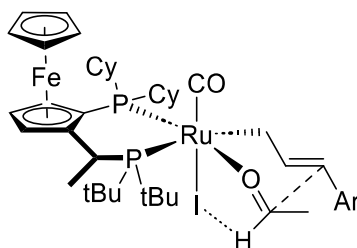


Схема 62. Стабилизация переходного состояния за счет неклассической водородной связи с иодом в качестве акцептора (показана пунктиром).

В других работах той же группы изучались реакции C-H активации спиртов и их присоединения к диенам, кумуленам и алкинам[119–121]. Во всех случаях, где проводилось сравнение, наиболее эффективным как в смысле активности, так и селективности оказывался иодидный катализатор.

3.10.2 C-H активация в ароматическом кольце

Превращение данного типа, осуществляемое на рутений-иодидном катализаторе, изучалось в работе Клавиера (*Clavier*) и соавторов (Схема 63). Реакция оказалась чрезвычайно чувствительна к природе галогена в субстрате: если с хлорбензолом реакция протекает селективно с высоким выходом, то с иодбензолом дает смесь продуктов моно- и дизамещения общим количеством менее 10%. Авторы пишут, что это связано с замещением хлоридов на иодиды в координационной сфере рутения, что, по их мнению, повышает устойчивость комплексов[122]. В то же время, из их же результатов видно, что на иодидном комплексе **38b** фенилиодидный субстрат реагирует лучше, чем на его хлоридном аналоге. Кроме того, выше (См. главу 3.2.2) мы видели, что в комплексах подобного типа часто иодид диссоциирует от металла легче, чем хлорид. Таким образом, объяснение наблюдаемой зависимости эффективности реакции от субстрата требует дальнейшего изучения.

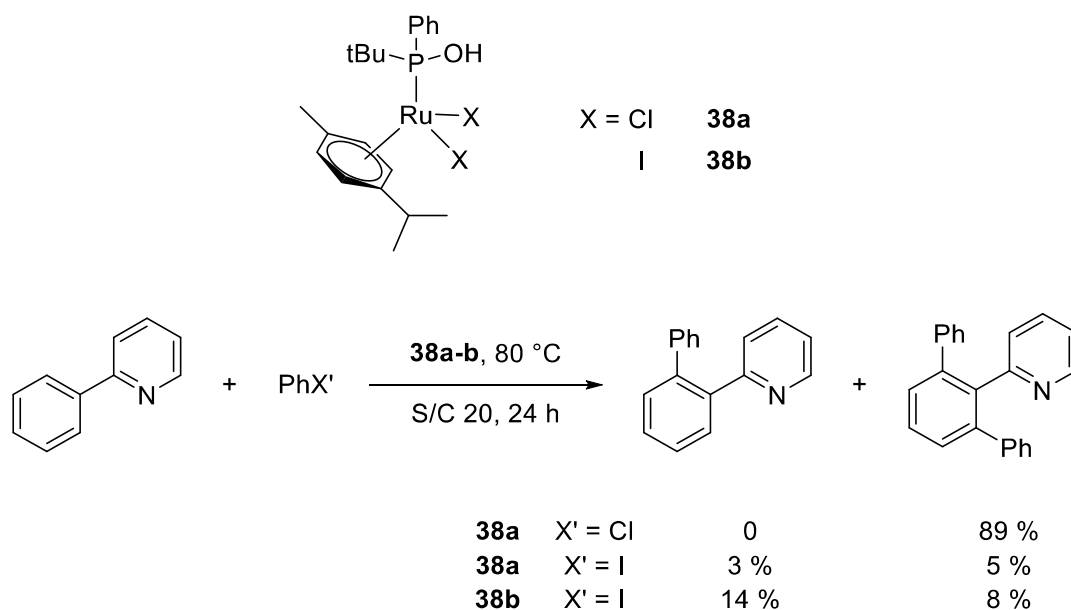


Схема 63. С-Н активация в ароматическом кольце.

* * *

Подводя итог, можно заметить, что в случае с семейством галогенокарбонильных комплексов рутения в присутствии JOSIPHOS лигандов наблюдается явно выраженная предпочтительность иодидных комплексов по сравнению с хлоридными, как в смысле селективности, так и активности катализатора, что объясняется большей определенностью структуры образующихся каталитических частиц и образованием водородных связей. В случае приведенного выше примера С-Н-активации в ароматическом кольце иодидный катализатор также показывает несколько более высокую эффективность по сравнению с хлоридным, хотя замена галогена в субстрате с хлора на иод драматически ухудшает активность и селективность системы.

3.11 Реакции, протекающие через карбеноподобные интермедиаты

В этом разделе рассмотрены примеры осуществления циклопропанирования, циклизации через активацию аллильного положения, функционализации 7-азаиндолы по пиридиновому азоту на катализаторах со связью рутений – иод. Рассмотрим эти примеры.

[2+1] циклоприсоединение изучалось в работе Нисияма (*Nishiyama*) и соавторов (**Схема 64**). Видно, что переход от хлора к бромю и особенно к иоду ведет к ухудшению как активности, так и селективности действия каталитической системы[123].

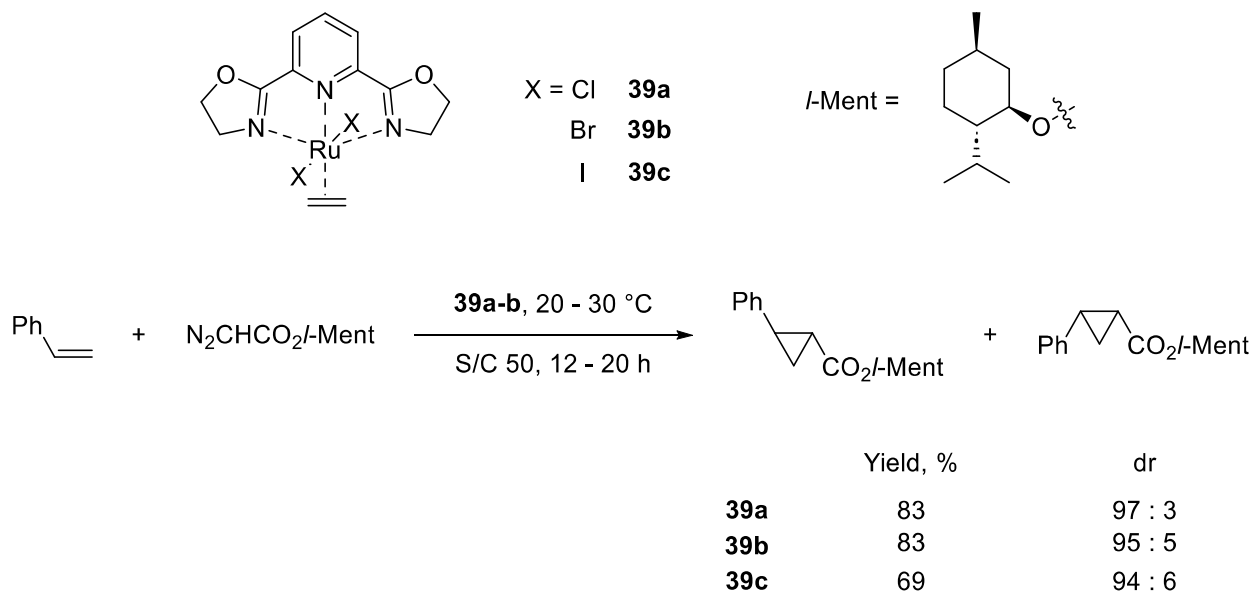


Схема 64. Эффект природы галогена на реакцию циклопропанирования.

В работе Чжу (*Zhu*) и соавторов решалась задача контроля селективности между реакциями циклопропанирования и С-Н активации аллильного положения (**Схема 65**). Замена хлора на иод в данном случае подавляет протекание циклопропанирования и склоняет селективность реакции в сторону продукта С-Н активации[124].

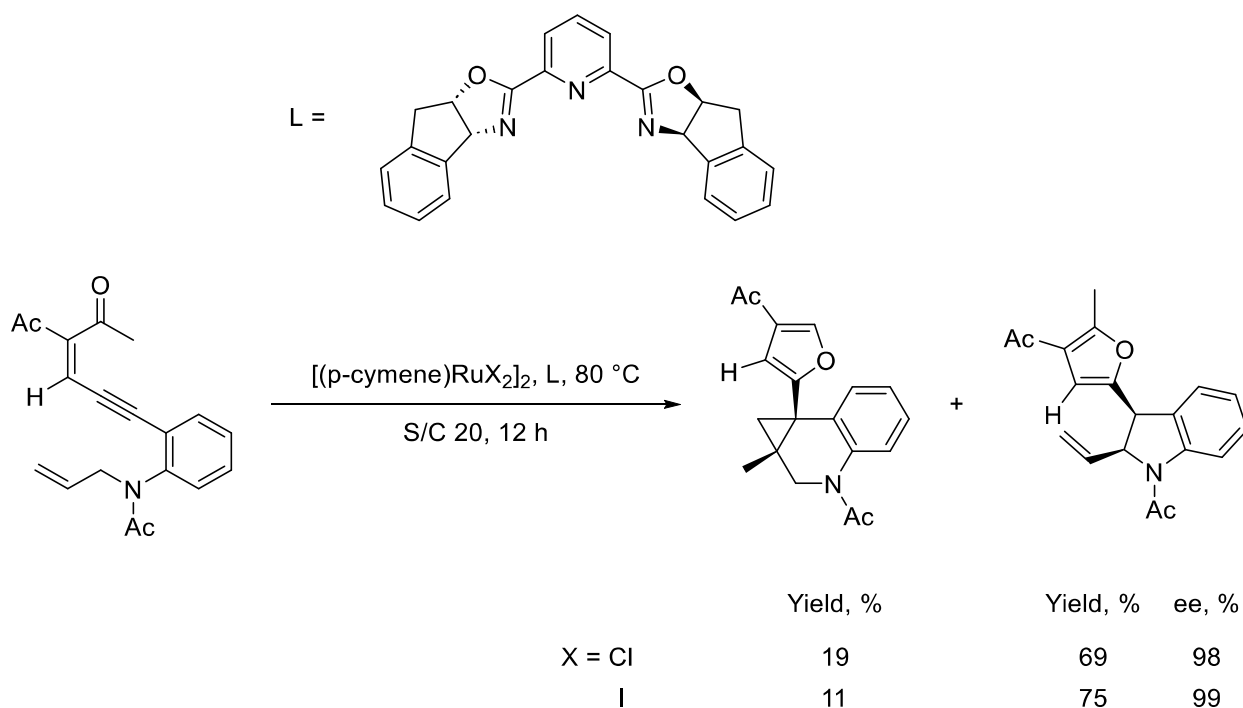


Схема 65. Селективность хлоридного и иодидного комплексов рутения в реакциях циклопропанирования и С-Н активации.

Функционализацию 7-азаиндолов по пиридиновому азоту осуществили Сунь (*Sun*) и соавторы (**Схема 66**). Здесь можно видеть, что переход от хлора к иоду при прочих одинаковых условиях приводит к увеличению выхода продукта более чем в четыре раза, с 10 до 45 %. В ходе дальнейшей оптимизации на иодидном катализаторе удалось довести выход целевого продукта до 82 % [125].

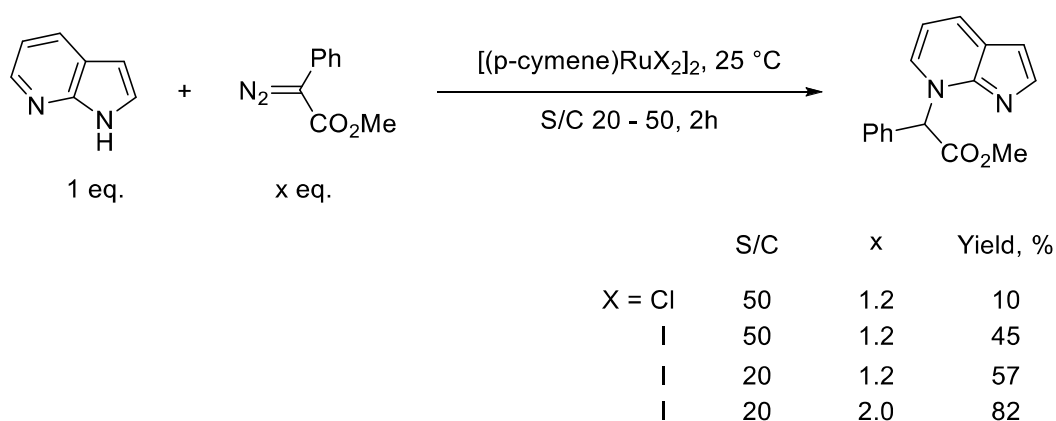


Схема 66. Функционализация 7-азаиндолов по пиридиновому азоту.

* * *

Принимая во внимание изложенное в этом разделе, можно, исходя из результатов Нисияма и Чжу, предположить, что реакции циклопропанирования протекают хуже в случае применения иодидных катализаторов. Однако общность данного вывода можно поставить под сомнения, имея в виду небольшое количество примеров и отсутствие подходящего объяснения наблюдаемой закономерности.

3.12 Прочие реакции

В данном разделе сведены реакции, по которым нашлось мало литературных примеров и/или объяснений наблюдаемых относительных активностей катализаторов с разными галогенами.

Реакции гидросилилирования пропаргиловых спиртов в присутствии разных, в том числе рутений-иодидных катализаторов, изучались в работе Фюрстнера (*Furstner*) и соавторов[126]. Хлоридный катализатор обеспечивал несколько больший общий выход продукта по сравнению с иодидным, но ценой невысокой региоселективности (**Схема 67**).

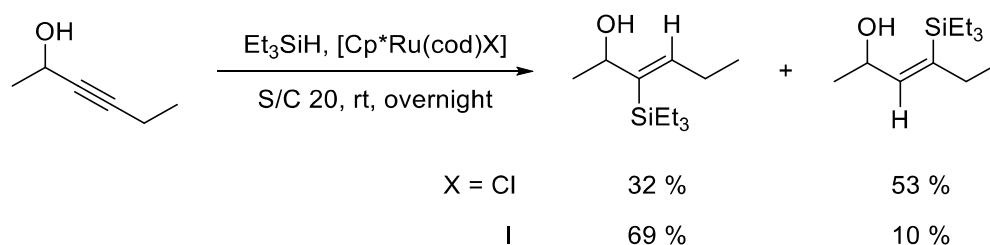
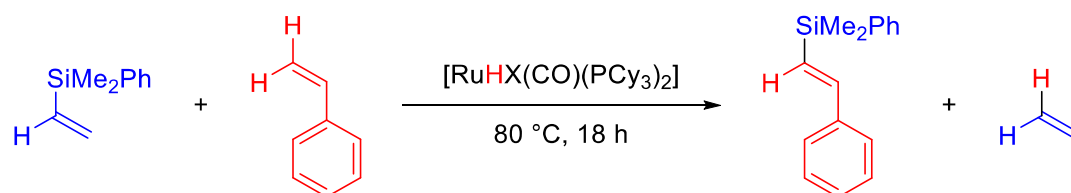


Схема 67. Гидросилилирование пропаргиловых спиртов.

Об интересной реакции силилирования стиролов винилсиланом сообщили Марцинек (*Marciniak*) и соавторы[127]. В данном случае хлор и иод показали хорошую активность на однопроцентной загрузке катализатора, приводя к количественным выходам продукта. Для хлора загрузка была снижена в двадцать раз с небольшим падением выхода (**Схема 68**).



	S/C	Yield, %
X = Cl	100	99
Cl	2000	84
I	100	99

Схема 68. Силилирование стирола винилсиланом.

Зависимость протекания реакции активации пропаргильного положения от природы скоординированного по рутению галогена изучалась в работе Нисибаяси (*Nishibayashi*) и соавторов (Схема 69)[128]. Очевидно, что переход от хлора к брому и иоду сильно уменьшает каталитическую активность системы. При этом авторы отмечают, что в то время, как на ЦВА хлоридных комплексов наблюдаются обратимые пики, для бромидных и иодидных соединений регистрируется необратимое окисление, что может быть результатом неустойчивости окисленной формы каталитических частиц, которая и приводит к снижению активности катализаторов.

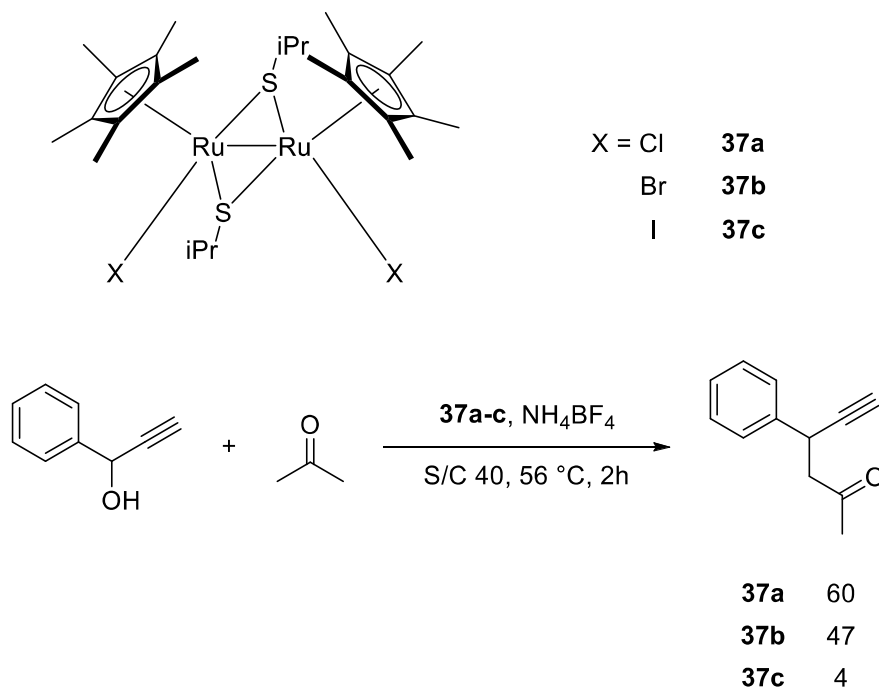


Схема 69. Пропаргильная активация.

Реакция сборки производного хинолина из двух молекул о-этиниланилина на биядерных рутениево-золотых катализаторах была изучена МакЭлви – Уайт (*McElwee - White*) и соавторами [129]. В случае иодидного катализатора активность оказалась вдвое выше, чем в случае хлоридного, однако достичь удалось все же лишь умеренных выходов (**Схема 70**).

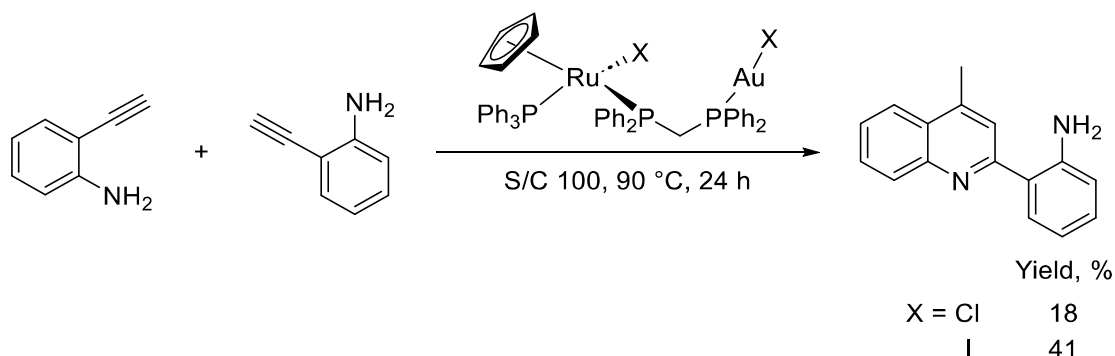


Схема 70. Сборка хинолина из о-этиниланилина.

Большой интерес представляют каталитические реакции, в которых доступные молекулы оксидов углерода используются в качестве C1-синтонов. Примеры проведения таких реакций на рутениевом катализаторе в условиях иодидной активации представлены в работе Хидай (*Hidai*) и соавторов (**Схема 71**) [130]. В случае ионных солей иода селектив-

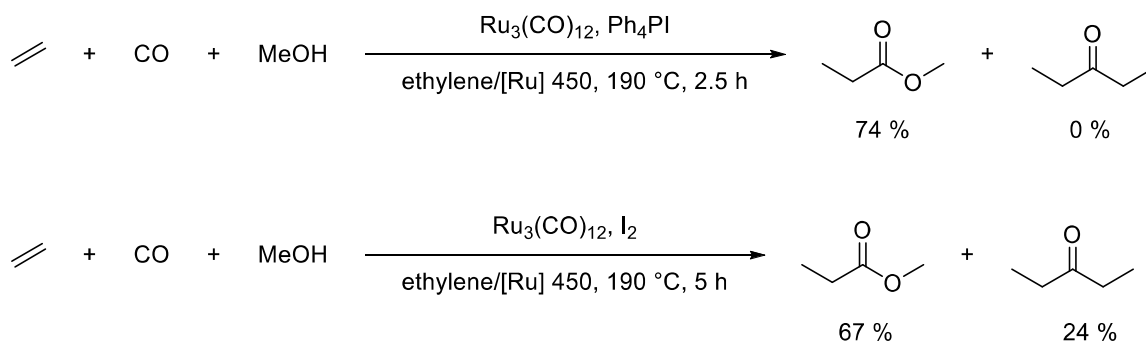


Схема 71. Реакция CO с этиленом и метанолом на рутениевом катализаторе в присутствии ионного (Ph_4PI) и ковалентного (I_2) соединений иода.

но образовывался сложный эфир, в то время как в присутствии ковалентных соединений иода (MeI , PhI , I_2) образовывалась смесь продуктов – сложного эфира и диэтилкетона. Авторы делают предположение о вероятном протекании процесса с участием частиц $[\text{HRu}_3(\text{CO})_{11}]^-$ и $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$, ссылаясь

на работу Домбека (*Dombek*), в которой похожие каталитические системы применялись для гидрирования CO₂ в этиленгликоль [131].

В группе Триведи (*Trivedi*) удалось провести восстановление CO₂ водородом до метанола в присутствии галогенидных комплексов рутения с ПТА-лигандом (Схема 72).

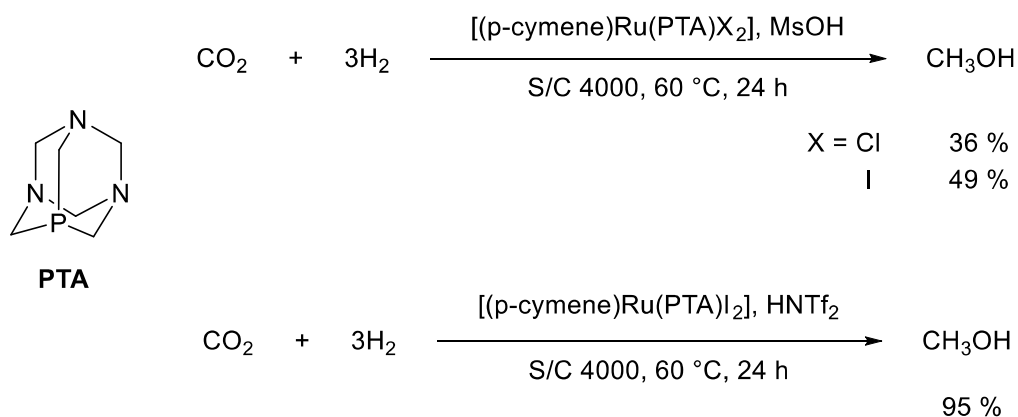


Схема 72. Восстановление CO₂ до спирта на Ru-ПТА комплексах: сравнение хлоридных и иодидных комплексов (вверху) и найденные оптимальные условия проведения процесса (внизу).

Иодидный комплекс оказался заметно активнее своего хлоридного аналога. В ходе оптимизации удалось достичь 95 %-го превращения углекислого газа в метанол[132].

Применение комплексов вида [(p-cymene)RuX₂] (X = Cl, I) для присоединения декаборана к ацетиленам изучали в группе Снэддона (*Sneddon*) [133,134]. Для хлоридного и иодидного комплексов наблюдалась различная региоселективность реакции: в случае хлоридного декаборан присоединялся к терминальному, а в случае иодидного – к интернальному углероду тройной связи (Схема 73, а). Авторы предполагают, что процесс в случае этих двух катализаторов идет по разным механизмам: реакция цимол-рутений хлорида начинается с окислительного присоединения с образованием гидридного комплекса, а цимол-рутений-иодида – с диссоциации иодид-иона с последующей координацией алкина с образующейся катионной частицей (Схема 73, б). С подобным объяснением согласуется и сделанный нами ранее

вывод о большей склонности иодидных комплексов рутения к реакциям, протекающим по диссоциативному механизму.

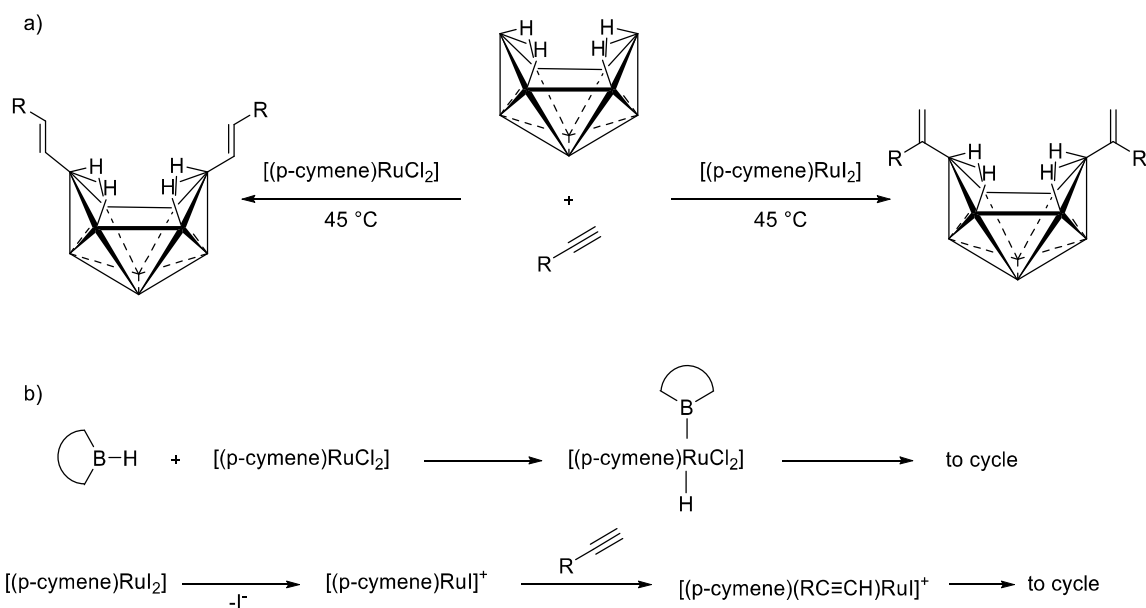


Схема 73. Региоселективность (а) присоединения декаборана к алкинам в присутствии хлоридного и иодидного комплексов рутения. На основании ЯМР-экспериментов сделано предположение о возможном различии в механизмах реакций с хлоридным и иодидным катализаторами.

3.13 Заключение

Обобщая вышенаписанное, приходится заметить, что универсальной закономерности, которая позволяла бы предсказать эффект замены в окружении металла хлора на иод на активность и селективность произвольного рутениевого катализатора, нет. Тем не менее, в пределах отдельных типов реакций, удается проследить некоторые тенденции, и объяснить их, и сформулировать некоторые факторы, которые могут обуславливать изменение свойств каталитической системы при замене галогена.

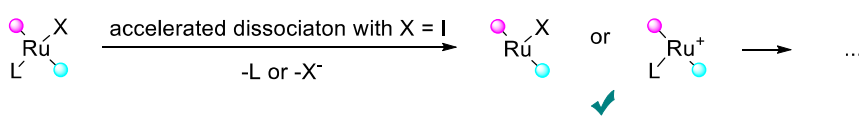
Во многих случаях, когда реакции замещения лиганда в координационной сфере комплекса идут по диссоциативному механизму, решающее значение имеет легкость отрыва лиганда. В таком случае иодидный катализатор может иметь более высокую активность – либо за счет более легкого отрыва самого иода, либо за счет активации другого лиганда из-за транс-эффекта и стерических затруднений (и то, и другое сильнее выражено в случае иода по сравнению с хлором, **Схема 74, а**). Примеры подобного поведения часто наблюдаются в случае реакций восстановления с переносом водорода. Облегчение инициирования реакции метатезиса также обусловлено похожим эффектом. В то же время, для активности катализаторов других реакций, например, восстановления кратных связей водородом, эти эффекты, похоже, не имеют большого значения.

Для катализаторов реакций окисления вопрос относительной активности катализаторов с хлоридом и иодидом в координационной сфере рутения является вопросом соотношения, с одной стороны, большей окислительно-восстановительной лабильности рутениевого центра, координированного с иодидами, а с другой – с меньшей устойчивостью к окислению самих иодидных лигандов (**Схема 74, б**). В зависимости от структуры комплекса, каждый из этих факторов может оказаться преобладающим.

В реакциях метатезиса, хотя инициирование (отрыв лиганда от катализатора) в случае иодида облегчено, следующая стадия реакции – координация алкена – затруднена, предположительно, в силу стерических причин (Схема 74, с). Последний эффект, как правило, преобладает. Это обстоятельство может быть использовано для получения латентных каталитических систем, активируемых нагреванием, облучением, и т. п., а в случае использования реакций метатезиса для полимеризации позволяет получать полимеры с небольшой молекулярной массой. В то же время, существуют примеры, когда к большему выходу в реакции метатезиса приводит иодидный катализатор за счет более высокой устойчивости. За счет большей пространственной загруженности иодидных катализаторов, они обычно демонстрируют лучшую стереоселективность в реакциях метатезиса.

Примером, когда фактор определенности структуры катализатора играет ключевую роль для стереоселективности, являются реакции С-Н-активации спиртов, в которых иодидный катализатор дает намного более высокую стереоселективность, чем его хлоридный аналог, который, по сути, представляет собой смесь стереоизомеров (Схема 74, d). В этих же реакциях проявляется эффект образования неклассического межатомного взаимодействия, стабилизирующего структуру переходного состояния.

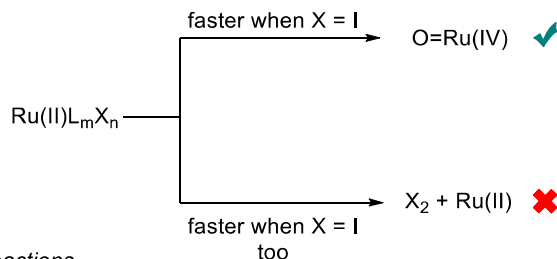
a) Reactions proceeding via dissociation of precatalyst



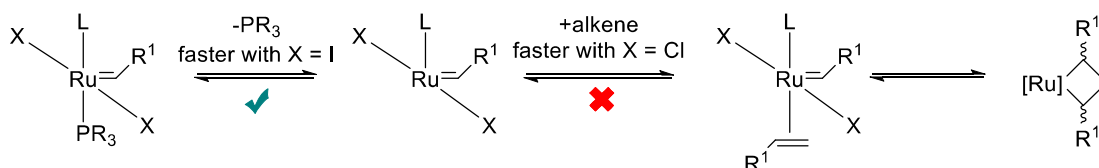
Legend

- ✓ Target process is faster with iodine
- ✗ Target process is slower with iodine

b) Oxidations



c) Metathesis reactions



d) A well-defined structure of a catalyst is usually desirable

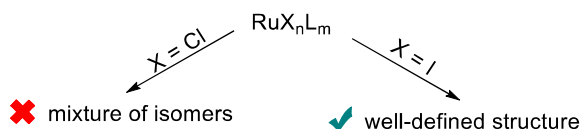


Схема 74. Некоторые причины различия в поведении аналогичных каталитических систем с хлоридами и иодидами в координационном окружении металла. Реакции, в которых замещение лиганда происходит по диссоциативному механизму, могут идти в случае иодида быстрее за счет транс-эффекта и стерических эффектов (а). Неоднозначное влияние замены хлора на иод для каталитических реакций окисления обусловлено тем, что, с одной стороны, из иодидного комплекса легче получается активная оксочастица рутения (IV), с другой – сами иодидные лиганды могут окисляться в условиях реакции (b). На активность катализаторов в реакциях метатезиса (c) влияют легкость диссоциации связи металл-галоген (повышена для иодида) и скорость координирования молекулы алкена (понижена для иодида); второй эффект обычно превалирует. Наконец, в случаях, когда комплекс с одним галогеном имеет хорошо определенную структуру, а с другим – представляет собой смесь из нескольких стереоизомеров(d), это тоже может оказывать влияние на активность и особенно селективность протекания процесса.

4. Постановка задачи

В качестве базовой системы восстановительного аминирования для повышения ее эффективности путем замены галогена в координационной сфере металла была выбрана система на основе хлорида рутения[8]. Рутений – наименее дорогой среди платиновых металлов, поэтому именно повышение активности катализаторов, основанных на рутении, представляется наиболее многообещающим с практической точки зрения [135].

В качестве еще одной задачи нашей работы мы видели расширение множества субстратов (карбонильных соединений), которые можно вводить в реакцию восстановительного аминирования. Так как в более ранних работах было показано, что в присутствии катализатора с помощью СО удается вводить в реакцию даже такой стерически затрудненный субстрат, как камфора[4], мы решили более полно исследовать потенциал монооксида углерода и его синтетических эквивалентов в этой реакции, и разработать методы, которые позволили бы в одну стадию получать камфориламины.

Наконец, в продолжение темы расширения субстратной специфичности, принимая во внимание большое значение соединений с диметиламиногруппой и учитывая, что использование диметиламина в синтезе напрямую затруднено его агрегатным состоянием, мы задались целью разработать методику получения таких соединений из альдегидов/кетонов и диметилформамида с использованием гипофосфита натрия в качестве восстановительного агента. Выбор последнего обусловлен соображениями доступности и безопасности (см. ниже), а также успехом применения этого соединения в нашей группе для восстановительного аминирования карбонильных соединений при помощи аминов *per se*[136].

5. Обсуждение результатов

Работа включала в себя три смысловые части: исследование активации рутениевого катализатора иодидом, разработка системы для одностадийного аминирования стерически затрудненных камфоры и фенхона, восстановительное аминирование карбонильных соединений диметилформамидом в присутствии гипофосфита натрия.

5.1 Активация рутениевого катализатора иодид-ионом в реакции восстановительного аминирования

Как было отмечено во введении, недостатками традиционных методов восстановительного аминирования являются ограниченная селективность (H_2/cat) и невысокая атомная экономичность (борогидридные реагенты). Одним из вариантов решения этих проблем может быть применение реакции без внешнего источника водорода с CO в качестве восстановителя. Ранее в нашей группе было установлено, что наиболее эффективными катализаторами этой реакции являются соединения родия и рутения. Однако стандартная загрузка катализатора для достижения препаративных выходов продукта составляет 0.4–0.5 мольн. % металла (**Схема 75**)[7,8]. Рутений является важным металлом для каталитических реакций, так как это самый дешевый благородный металл с высокой активностью в каталитических превращениях[135]. Тем не менее, 0.5 мольн. % рутения – слишком высокая загрузка для промышленного применения, особенно в фармацевтической промышленности с ее ограничениями по содержанию металла в конечном продукте[137]. Это обстоятельство побудило нас к поиску метода активации катализатора, который позволил бы снизить достаточную для проведения реакции загрузку металла.

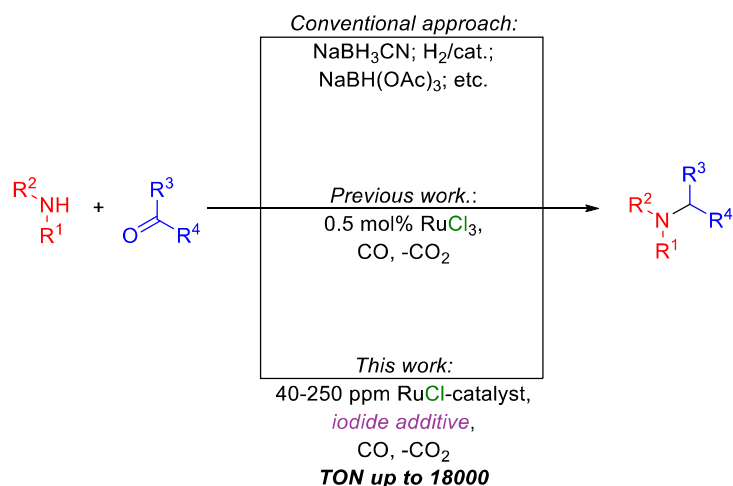
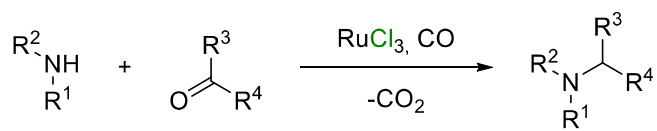


Схема 75. Различные методы восстановительного аминирования.

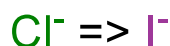
Наша идея основывалась на предположении, что хлорид рутения в реакционной смеси превращается в галогенсодержащий комплекс общей формулы L_nRuCl_m . Его активность можно регулировать путем замены хлоридного лиганда на другой анионный лиганд, такой как I^- (Схема 76).



Catalytically active specie: L_nRuCl_m

$\text{L} = \text{CO}$, solvent, etc.

Catalyst activation:



Increases:

- Nucleophilicity of Ru center
- σ -bond donation from halogen
- Trans-effect

Decreases:

- Sterical availability of Ru
- π -donation from halogen

Схема 76. Подход к активации рутениевого катализатора.

Иодидный лиганд, по сравнению с хлоридным, характеризуется увеличенным радиусом, повышенной донорностью σ -связи. Иодидный лиганд также обладает более сильным транс-эффектом и образует более прочные связи с поздними переходными металлами[23]. Этот лиганд повышает стабильность и нуклеофильность рутениевого центра[24]. Однако иодид больше хлорида, поэтому он может снизить скорость реакции за счет стерической блокировки металлического центра. Кроме того, иодид-анион

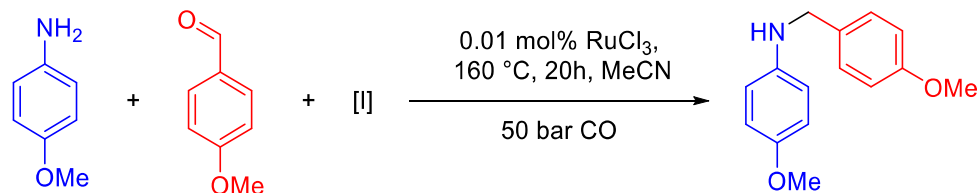
может ускорять реакцию за счет взаимодействия с карбонильным соединением, как это происходит в процессе Monsanto для производства уксусной кислоты[138].

Разработанная ранее в нашей группе процедура восстановительного аминирования, катализируемого рутением, предполагает загрузку рутениевого катализатора в количестве 0.5 мол. %, а оптимальными катализатором и растворителем для проведения этой реакции являются хлорид рутения (III) и ацетонитрил, соответственно[8]. Мы выбрали эту систему в качестве отправной точки для настоящей работы и изучали различные подходы к повышению каталитической активности. Сначала сравнивали влияние добавления разных иодидов (**Таблица 3**). Установлено, что добавление 1 мольн. % KI увеличивает выход реакции примерно в 11 раз (Опыт 2 против Опыт 1). Другие ионные иодиды менее заметно влияют на выход реакции (Опыты 3-5), что может объясняться их повышенной по сравнению с иодидом калия гигроскопичностью. Добавление ковалентного источника иода (Опыт 6) не приводит к улучшению выходов. Скрининг растворителей выявил три ведущих растворителя, которые можно использовать в этой реакции: этанол, ацетонитрил и ТГФ. Использование других растворителей приводит к меньшему выходу продуктов при аналогичных условиях (**Таблица 4**, Опыт 1, 3-5, 8-9). Таким образом, эффективность растворителя в данной реакции не связана однозначно с его полярностью и протонностью/апротонностью.

Работать с низкими загрузками хлорида рутения оказалось неудобно из-за гигроскопичности RuCl_3 . Он не имеет определенной структуры, поэтому различные партии хлорида рутения могут иметь разный состав, что приводит к низкой воспроизводимости результатов от партии к партии. По этой причине мы отказались от RuCl_3 и выбрали $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$ в качестве источника рутения для дальнейших экспериментов. Это легкодоступный комплекс рутения с четко определенной структурой, который можно должным образом

охарактеризовать обычными методами. Выходы, достигаемые с этим прекатализатором в экспериментах по скринингу растворителей, оказались практически такими же, как с использованием RuCl_3 (Таблица 5, Опыт 1 и Таблица 3, Опыт 2). Интересно, что реакция в этаноле, похоже, оказалась чувствительна к содержанию воды в растворителе: наибольший выход достигался при содержании воды в районе 1 масс. % (Таблица 5, Опыт 2-5). Кроме того, был проведен скрининг по загрузке иодида (Таблица 6). Мы обнаружили, что для активации катализатора достаточно 1 мольн. % иодида (Опыт 5), дальнейшее увеличение загрузки иода не влияет на эффективность системы (Опыты 6-7). Температурный скрининг показал, что при 160°C и 180°C можно достичь приемлемых выходов при самой низкой загрузке катализатора (Таблица 7). В результате изучения влияния загрузки катализатора найдено, что препаративные выходы можно получать начиная с количества катализатора в 0.0075 мольн. % (Таблица 8, Опыт 2).

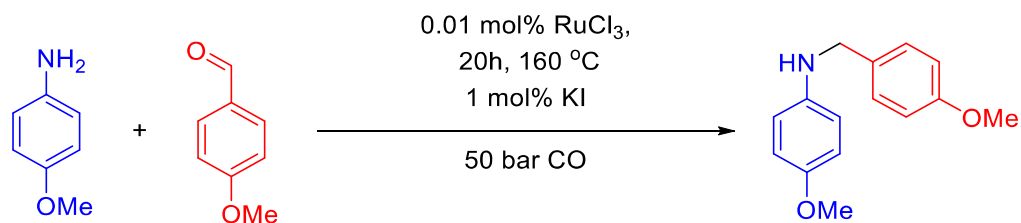
Таблица 3. Влияние природы источника иодида на активацию катализатора.



Опыт	Растворитель	Источник иодида	Выход, %
1	MeCN	-	3
2	MeCN	KI	36
3	MeCN	NaI	14
4	MeCN	NH ₄ I	12
5	MeCN	Bu ₄ NI	28
6	MeCN	I ₂	3
7	EtOH	KI	33
8	ТГФ	KI	44

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 100 мкл раствора катализатора (0.6 мг в 5 мл MeCN), 1 мольн. % иодида.

Таблица 4. Влияние растворителей.

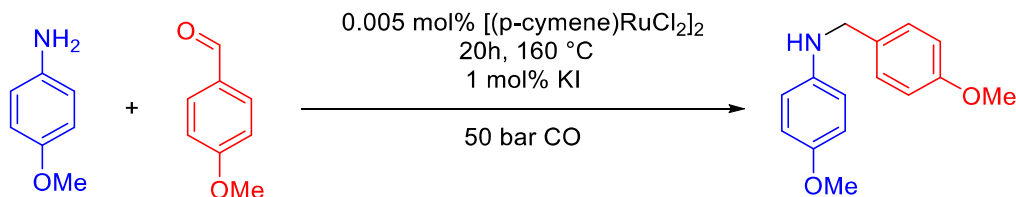


Опыт	Растворитель	Выход, %
1	MeOH	22
2	EtOH	33
3	iPrOH	<5
4	tBuOH	10
5	H ₂ O	14
6	ТГФ	44
7	MeCN	36
8	PhMe	20
9	EtOAc	< 5

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 100 мкл раствора катализатора (0.6 мг в 5 мл MeCN), 0.82 мг (1 мольн. %) иодида калия.

Одним из нежелательных процессов, вероятных при проведении реакции в автоклавах в присутствии галогенидов, является вымывание материала автоклава в реакционную среду [139] [140]. Чтобы его исключить, мы сравнили эффективность реакции в различных автоклавах, в частности, в автоклавах из титана и нержавеющей стали со стеклянной вкладкой и без нее (Таблица 9). Установлено, что материал автоклава не влияет на исход реакции, однако стеклянная вкладка важна для изоляции реакционной смеси от поверхности металла, поскольку она, по-видимому, дезактивирует катализатор. Наблюдаемая дезактивация может быть объяснена вероятной сорбцией рутениевых комплексов на поверхности металла и затруднением координации молекулы субстрата по рутению, сорбированному на титане.

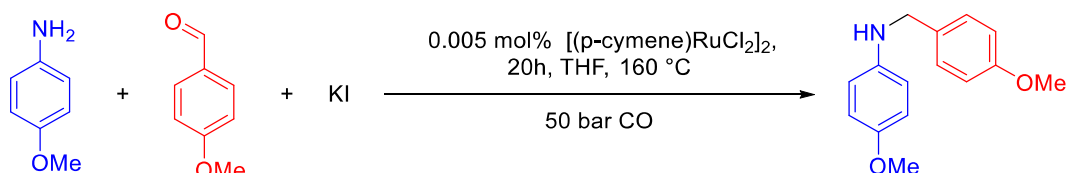
Таблица 5. Влияние растворителей, катализатор [(p-cymene)RuCl₂]₂.



Опыт	Растворитель	Выход, %
1	MeCN	36
2	EtOH 0.06% H ₂ O	33
3	EtOH 0.6% H ₂ O	33
4	EtOH 1.3% H₂O	40
5	EtOH 2.8% H ₂ O	22
6	PhH	29
7	ТГФ	44
8	MeOH	10
9	EtOAc	30

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 14 мкл раствора катализатора (1 мг в 1 мл MeCN), 0.82 мг (1 мольн. %) иодида калия.

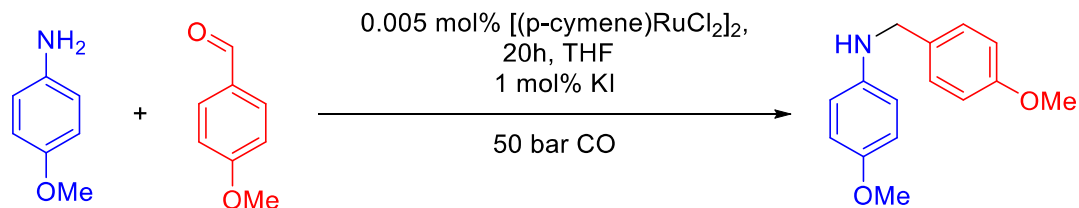
Таблица 6. Влияние загрузки иодида.



Опыт	Загрузка иодида, мольн. %	Выход, %
1	0.01	13
2	0.02	11
3	0.1	7
4	0.2	39
5	1	44
6	5	43
7	10	45

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 14 мкл раствора катализатора (1 мг в 1 мл MeCN), иодид калия.

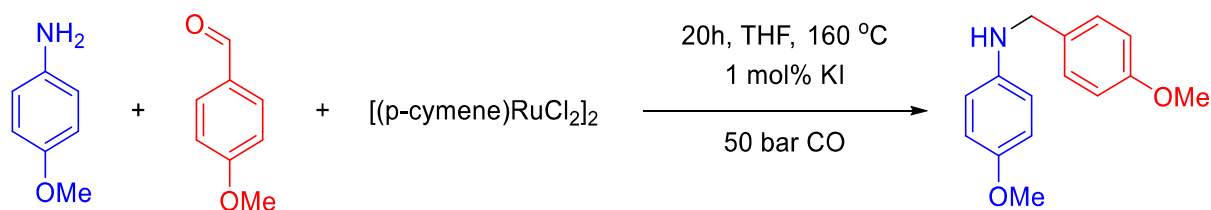
Таблица 7. Влияние температуры.



Опыт	Температура, °С	Выход с иодидом, %	Выход без иодида, %
1	140	17	2
2	160	44	3
3	180	58	4

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 14 мкл раствора катализатора (1 мг в 1 мл MeCN), 0.82 мг (1 мольн. %) иодида калия.

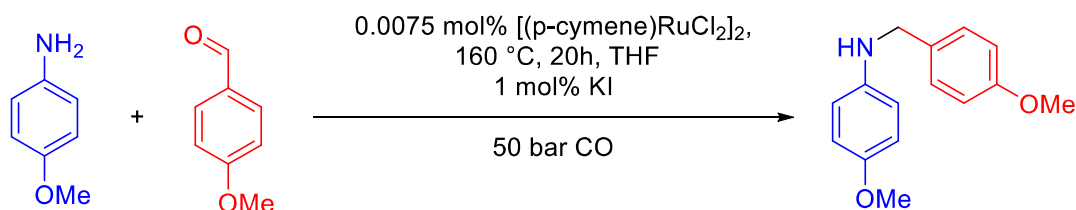
Таблица 8. Влияние загрузки катализатора.



Опыт	Загрузка катализатора, мольн. %	Выход, %
1	0.005	44
2	0.0075	60
3	0.01	71
4	0.015	71
5	0.025	90
6	0.25	100

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, аликвота катализатора, 0.82 мг (1 мольн. %) иодида калия.

Таблица 9. Влияние материала автоклава.



Опыт	Материал автоклава	Выход, %
1	Сталь	40
2	Сталь, стеклянная вкладка	60
3	Титан	39
4	Титан, стеклянная вкладка	55

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизидина, 0.49 ммоль *of para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 14 мкл раствора катализатора (1 мг в 1 мл MeCN), иодид калия.

Наконец, мы достигли выхода 60%, используя иодид в качестве активатора рутениевого катализатора, используя всего 0.0075 мольн. % катализатора (Таблица 8, Опыт 2). Повышение температуры до 180°C позволяет достичь выхода целевого продукта 85%, что приемлемо для практического использования.

Получив таким образом оптимальные условия реакции, мы перешли к исследованию ее субстратной специфичности (Схема 77). Разработанный подход может быть применен к различным сочетаниям аминов и карбонильных соединений, включая алифатические и ароматические первичные и вторичные амины, альдегиды и кетоны. Для большинства субстратов препаративные выходы могут быть достигнуты при использовании катализатора в концентрации 0.005-0.025 мольн. %. Заместители в *орто*-положении в структуре амина не влияют на эффективность реакции (Ic против Id). Вторичные и первичные алифатические амины могут быть введены в эту реакцию с хорошими и очень хорошими выходами (Ie, If, Ii, In). В реакцию вступают даже ароматические кетоны (Ih). Соединение Ii было синтезировано в граммовом масштабе без хроматографического выделения продукта с использованием 0.004 мольн. % катализатора, было достигнуто TON 17750. Таким образом продемонстрировано, что масштабирование загрузки

органических субстратов при неизменном количестве катализатора также может приводить к увеличению эффективности данной реакции.

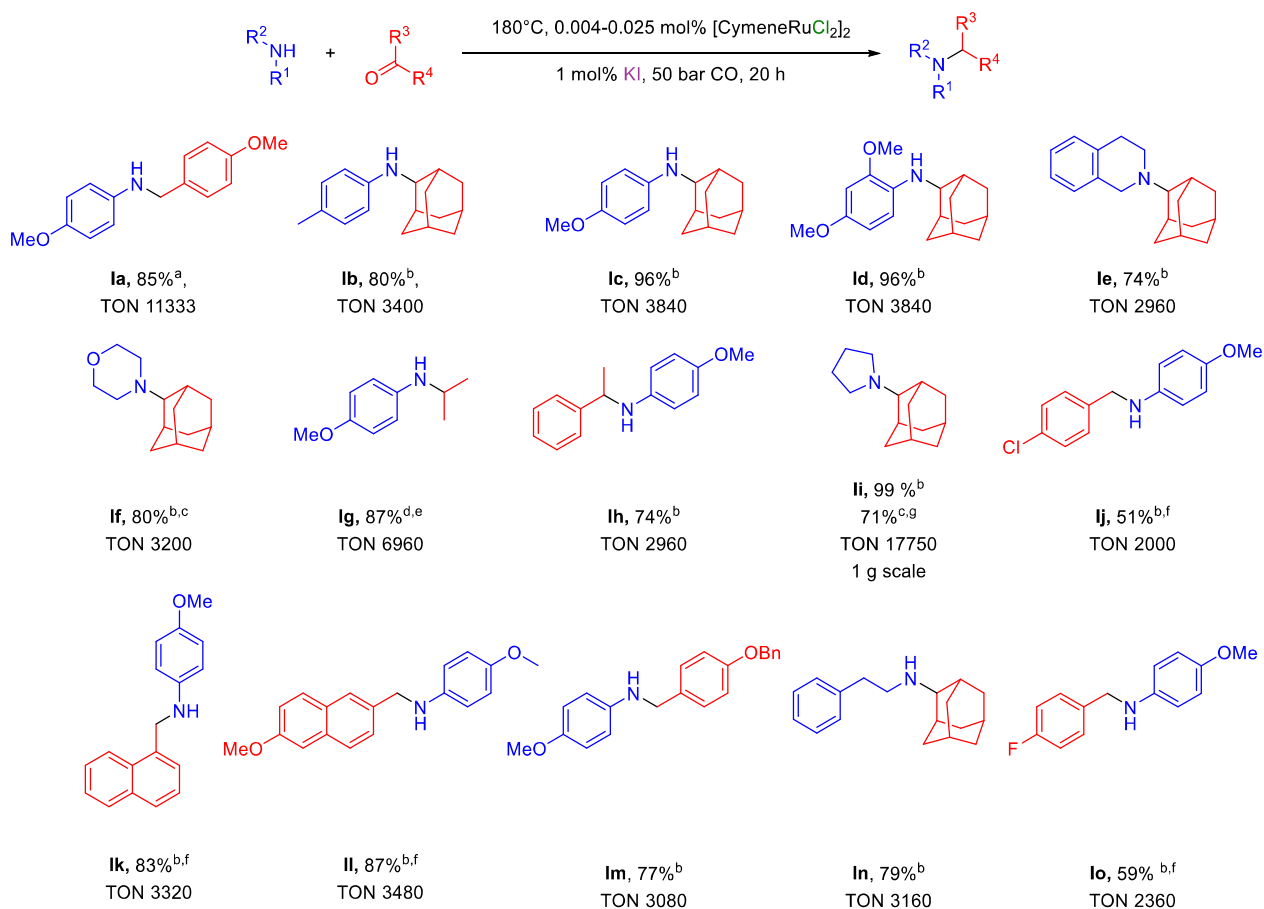
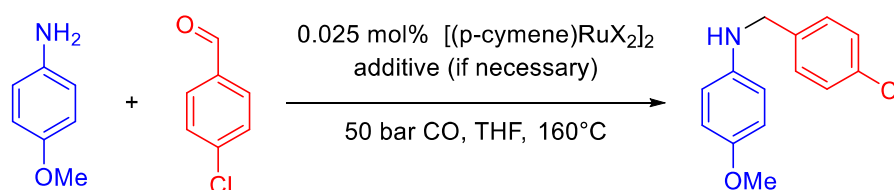


Схема 77. Исследование субстратной специфичности реакции. Условия реакции: 2 экв. амина, 1 экв. карбонильного соединения, 1 мольн.% KI, 180 °С, 22 ч. ЯМР-выходы, выделенные выходы - см. экспериментальную часть. ^a0.0075 мольн.% катализатора; ^b0.025 мольн.% катализатора; ^c3 экв. амина; ^d0.0125 мольн. % катализатора; ^e20 экв. ацетона; ^f160 °С; ^g0.004 мольн. % катализатора.

Несмотря на высокую эффективность разработанной системы на множестве субстратов, некоторые из них продемонстрировали умеренные выходы (**Ij**, **Io**). Мы предположили, что это может быть связано с наличием избытка иодида в реакционной смеси. Однако для этой реакции важно высокое соотношение иодида к рутению (см. **Таблица 6**). Возможно, это связано с необходимостью замены всех хлоридов на иодиды в структуре [(p-cymene)RuCl₂]₂. Для решения этого вопроса был приготовлен [(p-cymene)RuI₂]₂ в чистом виде, а каталитическая активность полученного комплекса проверена на одном из неудачных примеров – **Ij** (Схема 77). Кроме

того, в этих условиях было проверено добавление фосфинового лиганда, трис(*p*-хлорфенил)фосфина, который ранее показал себя как наиболее эффективный лиганд в таких процессах: с одной стороны, он может образовывать комплексы с рутением (в отличие от стерически затрудненных фосфинов), с другой – образующиеся комплексы достаточно лабильны для того, чтобы участвовать в каталитическом цикле (в отличие от комплексов с электронодонорными фосфинами) [141]. Установлено (**Таблица 10**), что в случае субстрата **Ij** [(*p*-сумене)RuI₂]₂ обладает большей эффективностью по сравнению с каталитической системой [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ + KI. Более того, добавление фосфина позволило еще больше повысить эффективность системы и достичь 77% выхода **Ij**.

Таблица 10. Сравнение систем [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ + KI и [(*p*-сумене)RuI₂]₂.



Опыт	Катализатор	Выход, %
1	[(<i>p</i> -сумене)RuCl ₂] ₂	7
2	[(<i>p</i> -сумене)RuCl ₂] ₂ + KI	51
3	[(<i>p</i> -сумене)RuI ₂] ₂	60
4	[(<i>p</i> -сумене)RuI ₂] ₂ + P(<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl) ₃	77
5	[(<i>p</i> -сумене)RuCl ₂] ₂ + P(<i>p</i> -C ₆ H ₄ Cl) ₃	23

Условия реакции: 0.97 ммоль *para*-анизида, 0.49 ммоль *of para*-анизальдегида, 200 мкл растворителя, 14 мкл раствора катализатора (1 мг в 1 мл MeCN). Загрузки добавок: KI – 1 мольн. %, P(*p*-C₆H₄Cl)₃ – 0.05 мольн. %.

Затем мы протестировали системы [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ + KI, [(*p*-сумене)RuI₂]₂ и [(*p*-сумене)RuI₂]₂ + P(*p*-C₆H₄Cl)₃ на тех субстратах из Схемы 78, которые показали невысокие выходы, а также на некоторых других соединениях, чтобы получить релевантное сравнение (**Схема 78**). Установлено, что [(*p*-сумене)RuI₂]₂ более эффективен в отношении

галогенсодержащих соединений (**Io**, **Ij**). В случае **Ij** также наблюдалось значительное увеличение выхода, связанное с добавкой $P(C_6H_4Cl)_3$, в то время как остальные субстраты продемонстрировали практически одинаковые выходы с добавкой фосфина и без нее. Более того, эти соединения (**Im**, **In**, **Ik**, **Il**) были получены практически с теми же выходами, что и на исходной каталитической системе $[(p\text{-cymene})RuCl_2]_2 + KI$, что свидетельствует о высокой эффективности этого катализатора. Примечательно, что в этих условиях сохранялись хлоридные (**Ij**) и бензилоксигруппы (**Im**). Такие группы могут быть нестабильны в восстановительных условиях, например, в присутствии водорода на катализаторе [4,142]. Таким образом, разработанный протокол может быть применен для получения таких соединений, содержащих восстанавливаемые функциональные группы.

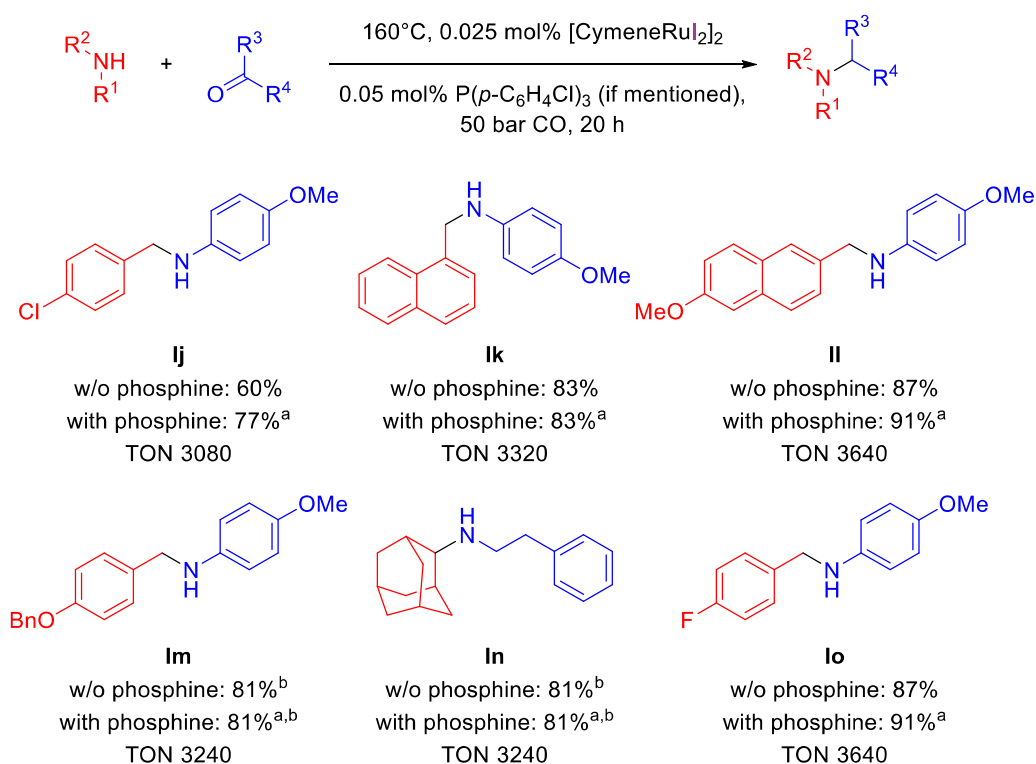


Схема 78. Восстановительное аминирование с использованием $[(p\text{-cymene})RuI_2]$. Условия реакции: 2 экв. амина, 1 экв. карбонильного соединения, $160^\circ C$, 20 ч. ЯМР-выходы, выделенные выходы - см. экспериментальную часть. ^aс добавкой 0.05 мольн. % *трис*-(*пара*-хлорфенил)фосфина; ^b $180^\circ C$.

Затем мы проверили разработанную каталитическую систему в восстановительном аминировании камфоры. Прямое восстановительное

аминирование таких затрудненных карбонильных соединений является сложной задачей [143]. Насколько нам известно, единственный способ получить продукт непосредственно из камфоры в одностадийном протоколе – использование монооксида углерода [4]. Ранее в нашей группе удавалось получить субстрат **Ip** с использованием 0.7 моль % ацетата родия в качестве катализатора, при этом получался только *экзо*-аддукт [4]. В данной работе мы продемонстрировали, что наш подход к активации катализатора позволяет получить этот продукт с препаративным выходом, используя всего 0.125 мольн. % [(*p*-сумене) RuI_2] $_2$ (Схема 79). В сочетании с сильно различающейся ценой родия и рутения это позволяет снизить цену катализатора примерно в 35 раз [144]. Однако попытка перенести данную методику на алифатические амины не привела к успеху: из реакционных смесей были извлечены формамиды алифатических аминов и камфора, которая вовсе не вступила в реакцию

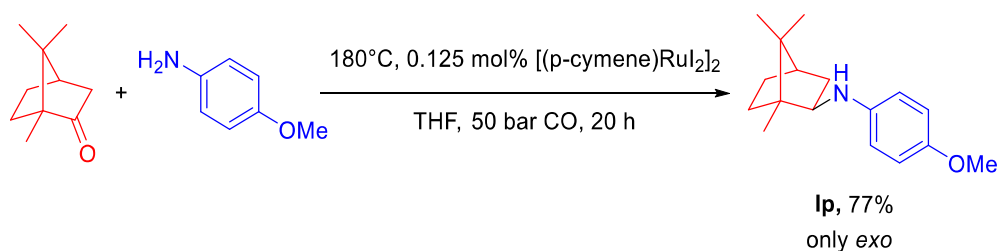
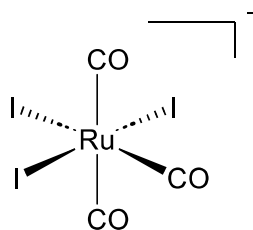


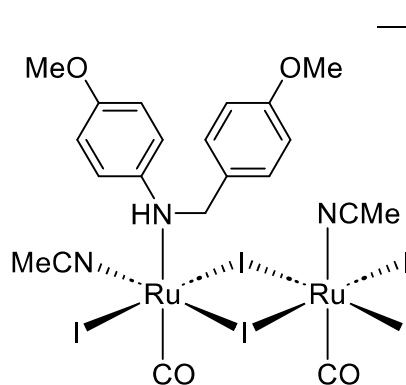
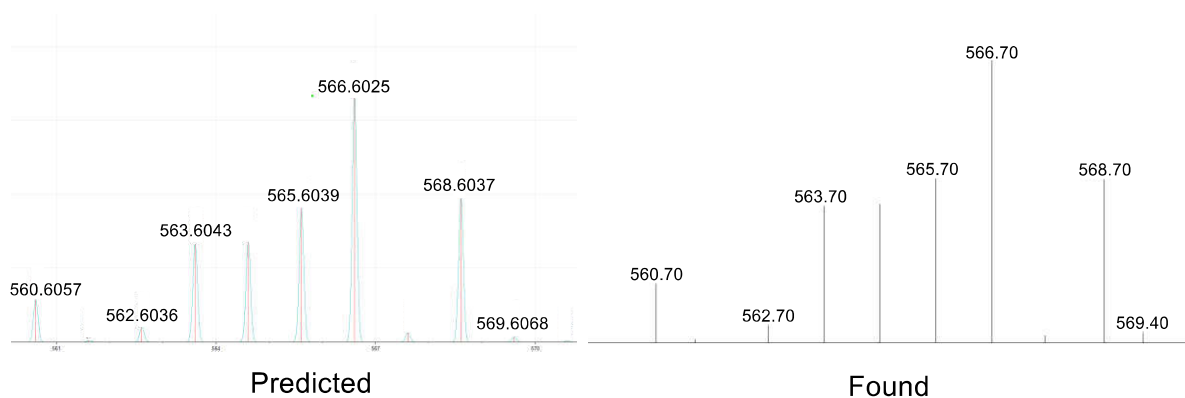
Схема 79. Восстановительное аминирование камфоры.

Для выяснения природы активации катализатора иодидом были проведены некоторые механистические исследования и контрольные эксперименты. Сначала был проведен ЯМР-эксперимент для выявления каталитически активных частиц. [(*p*-сумене) RuI_2] $_2$ образует иодид-карбонильный комплекс $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$ в условиях реакции. Расходование исходного прекатализатора наблюдали с помощью ЯМР, а образующийся карбонильный комплекс был определен с помощью ЖХ-МС (**Рисунок 1**). Кроме того, были зарегистрированы ИК-Фурье спектры систем с [(*p*-сумене) RuCl_2] $_2$ (**Рисунок 2**) и [(*p*-сумене) RuI_2] $_2$ (**Рисунок 3**) с CO в условиях реакции и после реакции. Оба комплекса дают смесь карбонилгалогенидов

рутения с терминальными и мостиковыми молекулами CO [145]. Однако в случае иодида рутения полученная смесь менее сложна и состоит в основном из $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$, который мы рассматриваем как основной прекатализатор.



Chemical Formula: $\text{C}_3\text{I}_3\text{O}_3\text{Ru}$



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Ru}_2$

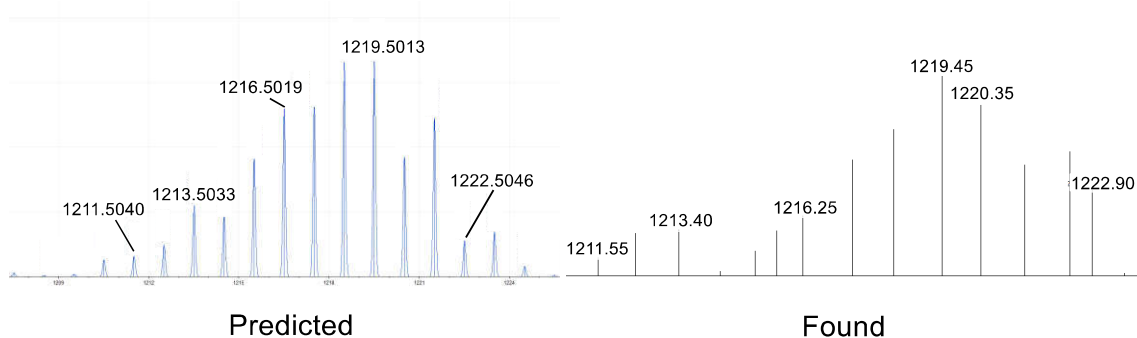


Рисунок 1. Рассчитанные и зарегистрированные масс-спектры рутений-карбонильных частиц.

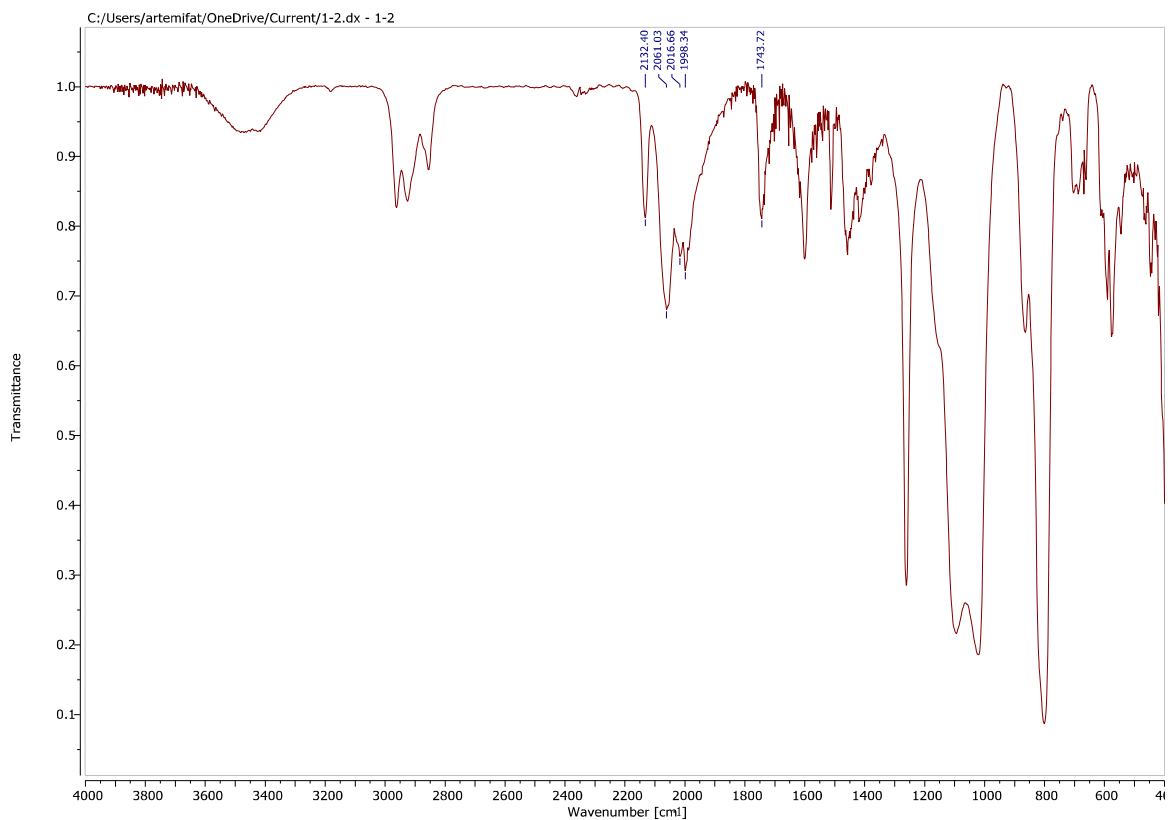


Рисунок 2. ИК-спектр реакционной системы с [(p-сумене)RuCl₂]₂. Колебания при 2132 см⁻¹, 2061 см⁻¹, 2016 см⁻¹ и 1988 см⁻¹ отвечают терминальным карбонилам, а при 1744 см⁻¹ – мостиковому.

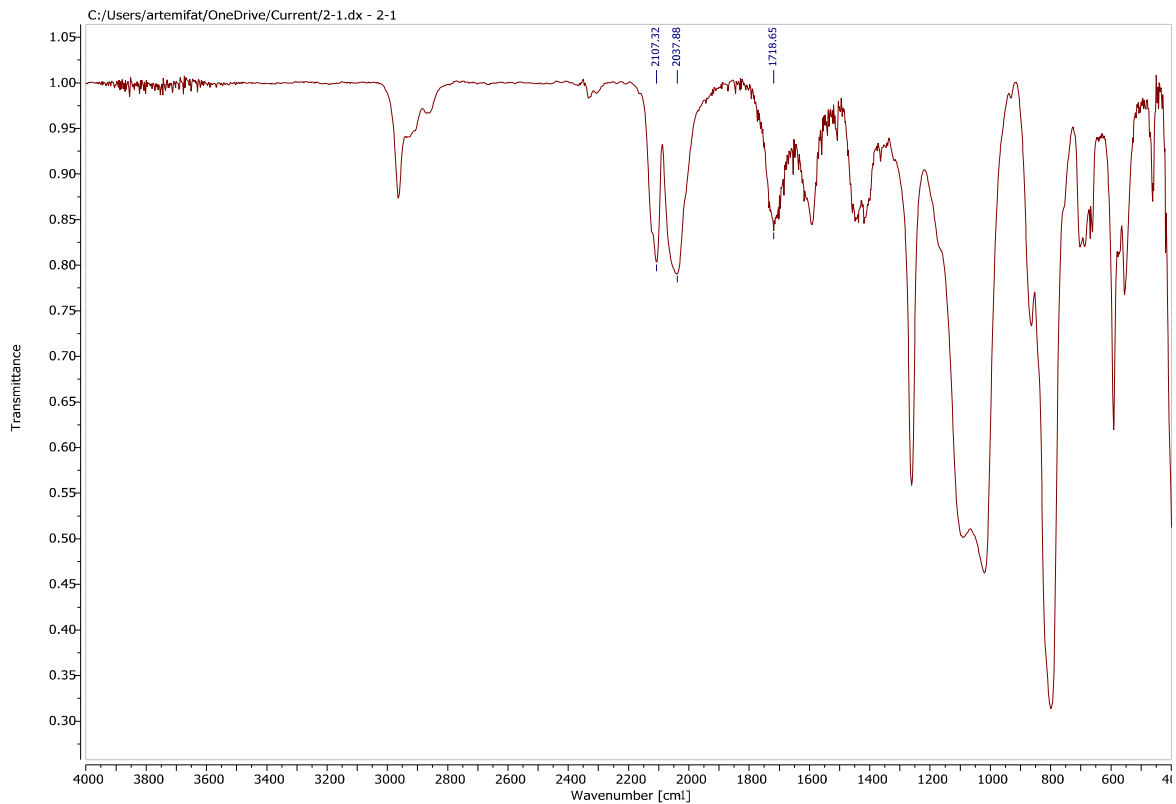


Рисунок 3. ИК-спектр реакционной системы с [(p-сумене)RuI₂]₂. Сигналы карбониллов при 2107 см⁻¹, 2038 см⁻¹ and 1719 см⁻¹.

На основании этих наблюдений был предложен возможный каталитический цикл (**Схема 80**). Сначала молекула прекатализатора превращается в $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$ в присутствии иодида и монооксида углерода. Отдельный эксперимент с $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, стабильным источником $\text{Ru}(0)$ в качестве прекатализатора [146], был проведен для проверки правдоподобности предположения об активности карбонильных комплексов рутения. Было установлено, что активность системы $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12} + \text{KI}$ довольно близка к активности $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{KI}$. Так как карбонильный комплекс $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$ заряжен отрицательно, нуклеофильная атака по нему маловероятна. Для получения каталитически активной частицы должна произойти потеря анионного лиганда I^- . Это приводит к образованию нейтрального и каталитически активного 16e-комплекса $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_2$ **A1**. По электронным причинам три галогенида оказываются в *гран*-расположении в структурах $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$ и $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$. Как было установлено в ходе обзора литературы, диссоциация иодидного комплекса с образованием $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_2$ протекает легче, чем аналогичный процесс для его хлоридного аналога. Потеря хлорида из соответствующего комплекса $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$ происходит медленнее. Этот вывод подтверждается квантовохимическим расчетом: разница в энергиях диссоциации галогенидов от комплексов $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{I}_3]^-$ и $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_3]^-$ в ТГФ оценены в -50 кДж/моль (M06L/def2-TZVP). Кроме того, такие частицы, как $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2$ нестабильны и склонны к образованию димерных и полимерных структур. Таким образом, использование иодидов вместо хлоридов в качестве лигандов приводит к увеличению концентрации частиц $\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Hal}_2$, которые, по нашему предположению, и являются катализатором. В дальнейшем этот комплекс координирует полуаминаль, образованный из амина и альдегида, с получением промежуточного продукта **B1**. Следующим шагом является атака группы OH^- на молекулу CO , координированную рутением. Дальнейшее декарбоксилирование приводит к образованию гидрида **D1**, который восстанавливает катион иминия с

получением продукта и регенерирует исходный комплекс **A1**. Следует отметить, что могут действовать и другие механизмы, например, катализ сложными агрегатами, которые трудно обнаружить обычными методами, и для однозначного подтверждения механизма необходимы дальнейшие механистические исследования и расчеты.

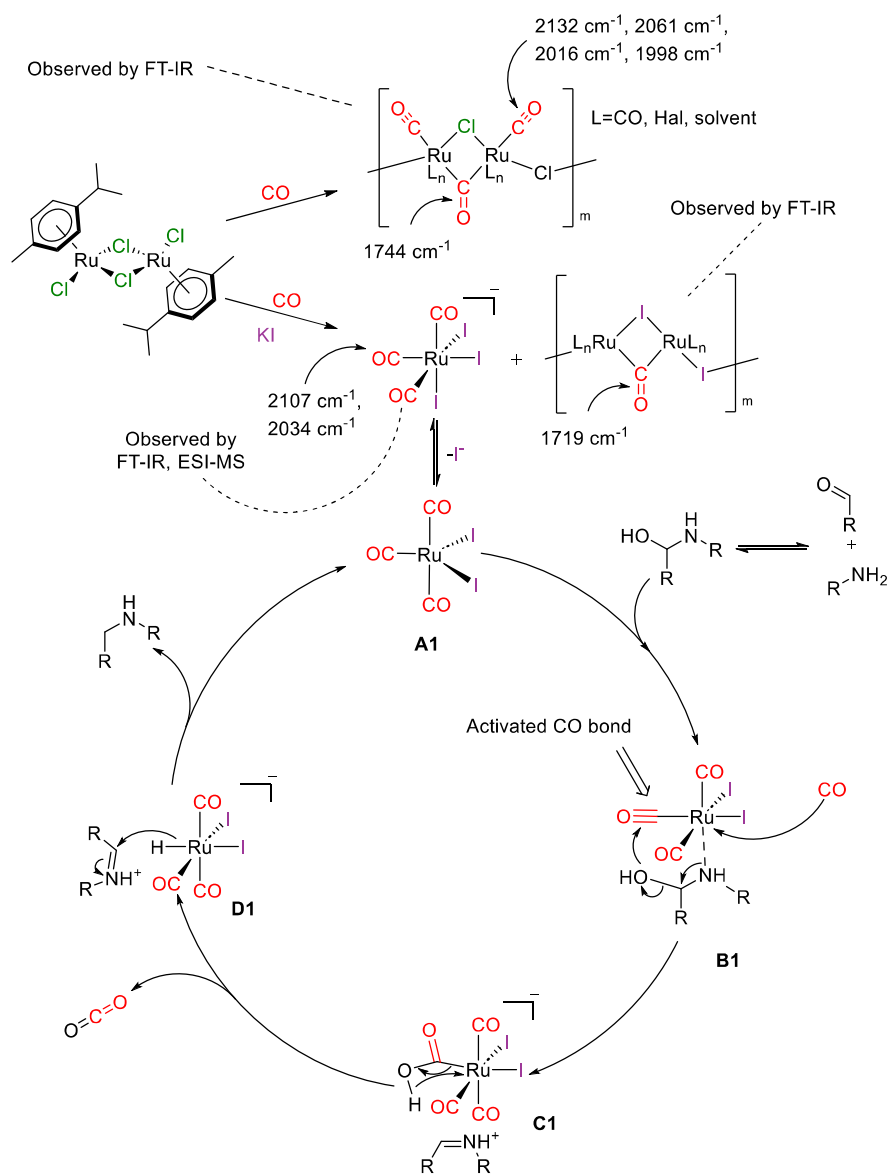


Схема 80. Предполагаемый каталитический цикл.

Таким образом, в результате выполнения этой части работы разработан эффективный способ активации рутениевого катализатора в восстановительном аминировании без внешнего источника водорода.

Добавление иодистого калия позволяет увеличить каталитическую активность рутения примерно в 10-15 раз, что позволяет получать вторичные и третичные амины при использовании загрузки катализатора на уровне миллионных долей. Некоторые механистические исследования позволили установить возможную причину такой активации. Выгоды от использования монооксида углерода в качестве восстановителя (низкая цена и удобное удаление побочных продуктов реакции из реакционной смеси при высокой массовой эффективности реакции) в сочетании с низкой загрузкой дешевого катализатора делают разработанный процесс очень привлекательным для промышленного и лабораторного применения.

Как было отмечено выше, в данную реакцию удалось ввести камфору с анизидином и получить целевой продукт с высоким выходом. Однако попытки синтезировать таким образом алифатические камфориламины не увенчались успехом. Принимая во внимание большую потенциальную значимость этих соединений, мы решили разработать метод их получения и перешли к следующей части нашей работы.

5.2 Восстановительное аминирование камфоры и фенхона в присутствии карбонила железа

Найденные в предыдущем разделе условия, позволившие провести реакцию восстановительного аминирования камфоры анизидином, оказались неприменимы в случае алифатических аминов: ввиду высокой нуклеофильности последних, процесс формилирования аминогруппы СО идет слишком быстро, и конверсия камфоры оказывается близка к нулю (**Схема 81**). В данном разделе излагается способ обойти эту проблему путем использования вместо СО его синтетического эквивалента – пентакарбонила железа.

Прежде, чем разрабатывать новую методику для восстановительного аминирования камфоры, мы решили изучить действие на этот субстрат классической системы с боргидридами в качестве восстановителей. Результаты приведены на схеме (Схема 82).

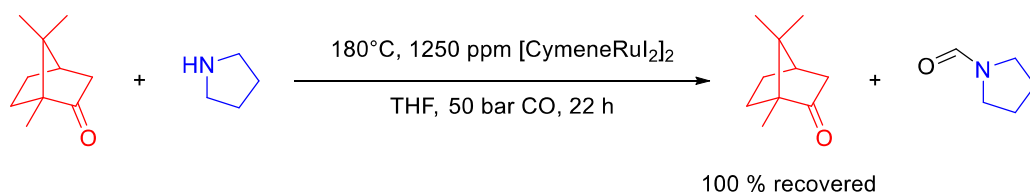


Схема 81. Побочная реакция формилирования аминов затрудняет восстановительное аминирование камфоры алифатическими аминами.

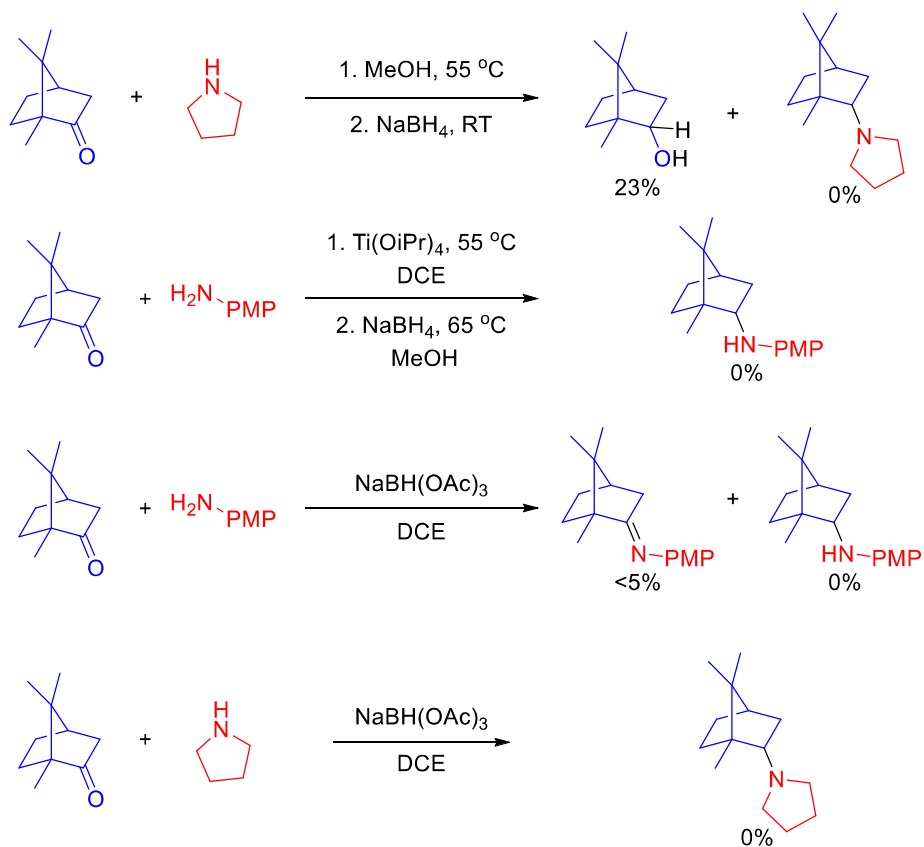


Схема 82. Попытки восстановительного аминирования камфоры с помощью борогидридных восстановителей.

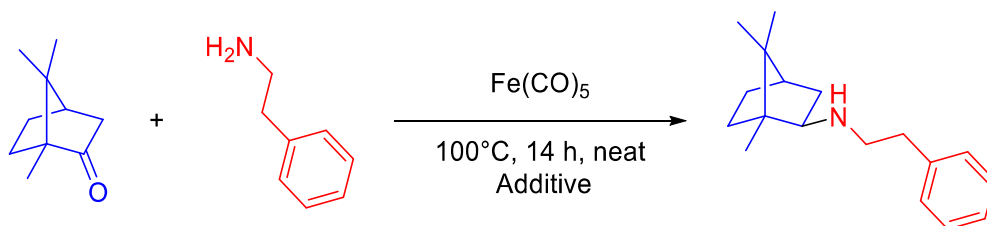
Мы попробовали применить борогидрид натрия и триацетоксиборогидрид натрия для прямого восстановительного аминирования камфоры. Однако желаемого продукта не было обнаружено даже в случае, когда камфора и амин были предварительно смешаны и

нагреты с изопропилоксидом титана(IV). Единственным продуктом этого процесса был камфорилловый спирт. Поскольку триацетоксиборогидрид является более селективным реагентом, мы надеялись, что в его присутствии удастся избежать превращения камфоры в спирт. Однако, когда реакция была проведена с *пара*-анизидином, в реакционной смеси было обнаружено основание Шиффа, но не было даже следов желаемого амина. Реакция с пирролидином также не привела к желаемому продукту в этих условиях.

В поиске компромисса между эффективностью восстановительного аминирования стерически затрудненных кетонов и удобством синтетических протоколов, мы выбрали в качестве восстановительного реагента пентакарбонил железа. Пентакарбонил железа - это продукт крупнотоннажного химического производства, используемый для получения карбонильного железа. Его цена сопоставима с ценой некоторых растворителей для ВЭЖХ, и он легко доступен во всем мире. Применимость пентакарбонила железа для восстановительной модификации карбонильных соединений была ранее продемонстрирована нашей группой: так, было установлено, что пентакарбонил железа является очень эффективным восстановителем при восстановительном аминировании высокоинертных кетонов, таких как бензофенон[147]. Таким образом мы пришли к выводу, что пентакарбонил железа может оказаться эффективным реагентом для восстановительного аминирования камфоры.

Так как восстановительное аминирование на пентакарбониле железа уже изучалось в нашей группе в упомянутой работе [147], мы взяли предложенные в ней условия реакции за основу и провели дополнительную оптимизацию под камфору. Ниже приведены некоторые результаты оптимизации (**Таблица 11**).

Таблица 11. Некоторые результаты оптимизации [147].



Опыт	Загрузка Fe(CO) ₅ , экв.	Добавка	Выход, %
1	3	-	71
2	2	-	57
3	1	-	50
4	2	2 экв. PPh ₃	14
5	1	1 экв. PPh ₃	19
6	1	1 экв. Et ₃ N	44
7	3	MS 4Å	65

Видно, что для достижения хороших выходов необходим избыток карбонила железа (Опыт 1-3). Добавки фосфинов ухудшают (Опыт 4-5), а органических оснований - не изменяют существенно (Опыт 6) выход реакции. Попытки повысить эффективность за счет добавления водоотнимающего агента (молекулярных сит) не приводят к улучшению (Опыт 7).

Выбрав в качестве оптимальных условий три эквивалента пентакарбонила железа, без растворителя, при температуре более 100 °С, мы перешли к изучению поведения этой системы по отношению к камфоре. Был исследован широкий набор аминов. Результаты представлены на схеме (Схема 83). Разработанный протокол может быть применен для восстановительного аминирования камфоры с различными первичными и вторичными алифатическими аминами. Было отмечено принципиальное различие в реакционной способности вторичных и первичных аминов. Циклические вторичные амины реагируют с камфорой, приводя к целевым молекулам, и в большинстве случаев конверсия камфоры практически совпадает с выходом продукта. Менее нуклеофильные амины требуют более

высокой температуры реакции: пирролидин (**IIa**) и гидроксипирролидин (**IIb**)
реагируют уже при

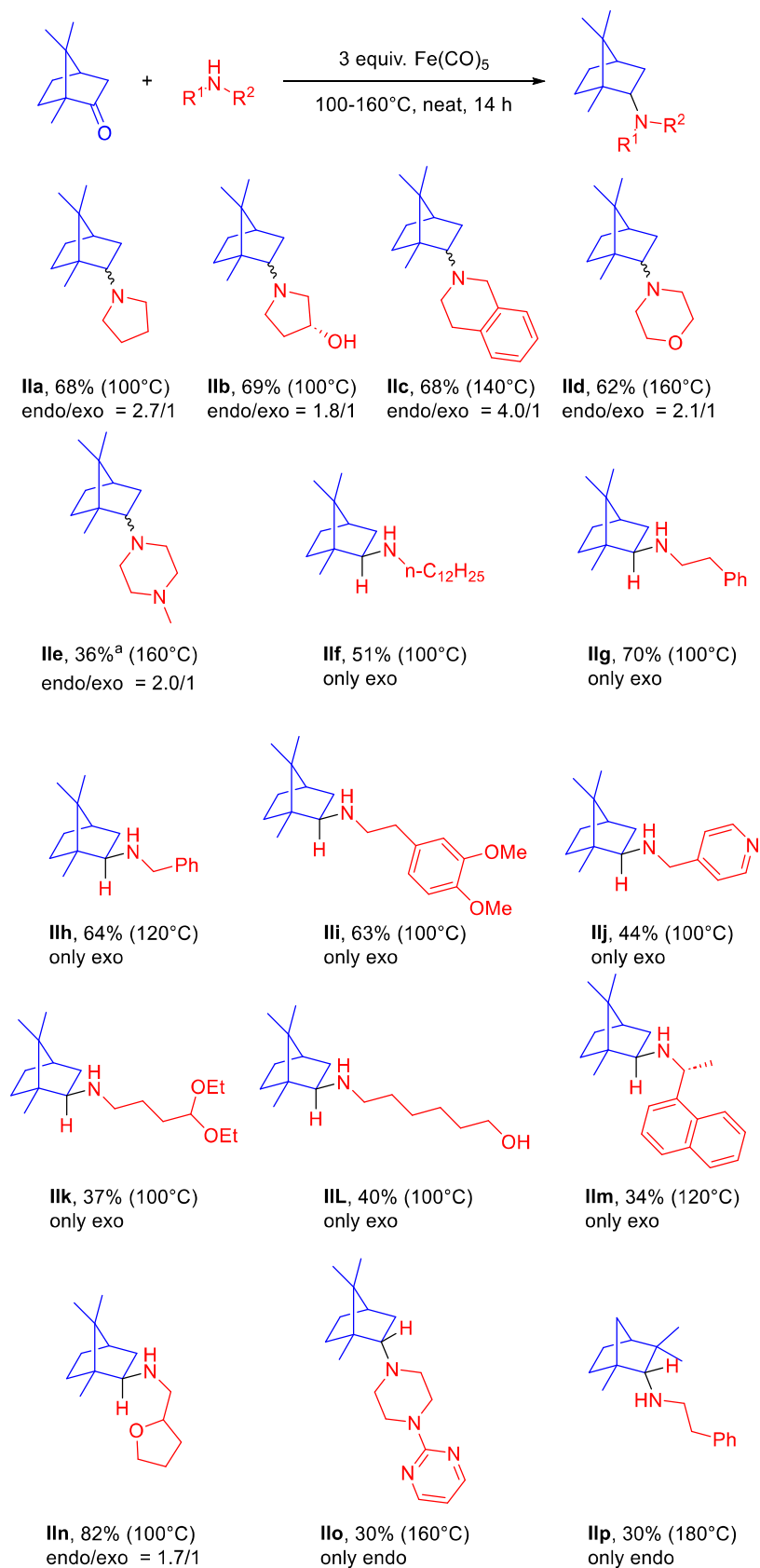


Схема 83. Исследование восстановительного аминирования камфоры в присутствии карбонила железа. ^aВыход по ГХ.

100 °С, тогда как менее нуклеофильный тетрагидроизохинолин вступает в реакцию только при 140 °С (**IIc**), а морфолин требует нагревания до 160 °С (**IId**). Реакция морфолина при 140 °С приводит к **IId** только с 40 % выходом против 62 % при 160°С.

В случае первичных алифатических аминов при повышенных температурах был отмечен процесс побочного трансаминирования (**Схема 84**). Две молекулы амина реагируют друг с другом, в результате образуются симметричный вторичный амин и аммиак. Этот вторичный амин реагирует с карбонилем железа, что приводит к формамиду **IIr** (возможный механизм представлен ниже). Аммиак реагирует с камфорой в восстановительных условиях, давая соответствующий первичный амин, который также подвергается формилированию, приводя к формамиду **IIq**. Степень протекания этого процесса незначительна при температуре 100°С, но повышение температуры увеличивает его роль. При 160°С соотношение **IIr:IIq** достигает 1:1 и выше.

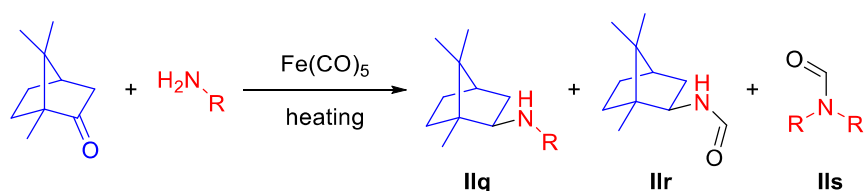


Схема 84. Побочное трансаминирование первичных аминов.

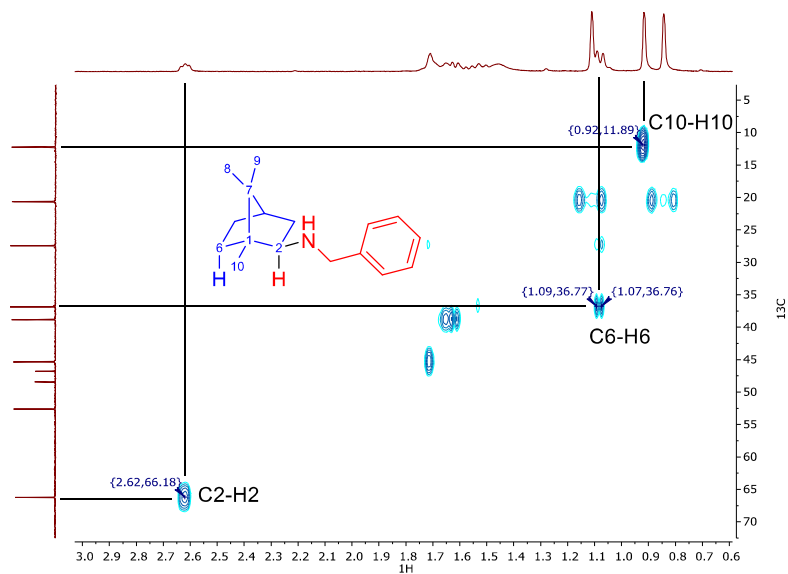
Температуры 100°С достаточно для аминирования большинства первичных алифатических аминов (**IIf**, **IIg**, **IIi**, **IIj**, **IIk**, **IIl**, **IIn**). В некоторых случаях, при наличии сильных стерических препятствий, требуется более высокая температура (**IIh**, **IIm**). Для бензиламина удается получить целевой продукт с выходом 64 % (**IIh**), в то время как 1-нафтилэтиламин реагирует только с 34 % выходом при тех же условиях, что говорит о существенном влиянии даже дальней стерики на эффективность процесса. Дальнейшее повышение температуры приводит к переаминированию исходного амина, поэтому не улучшает выход целевого продукта. Увеличение стерической

загруженности для кетонов приводит к значительному снижению выхода. Например, фенхон может быть использован в качестве карбонильного компонента только при повышенных температурах и с низким выходом (**Pr**). Тем не менее, насколько нам известно, это единственный пример прямого восстановительного аминирования фенхона.

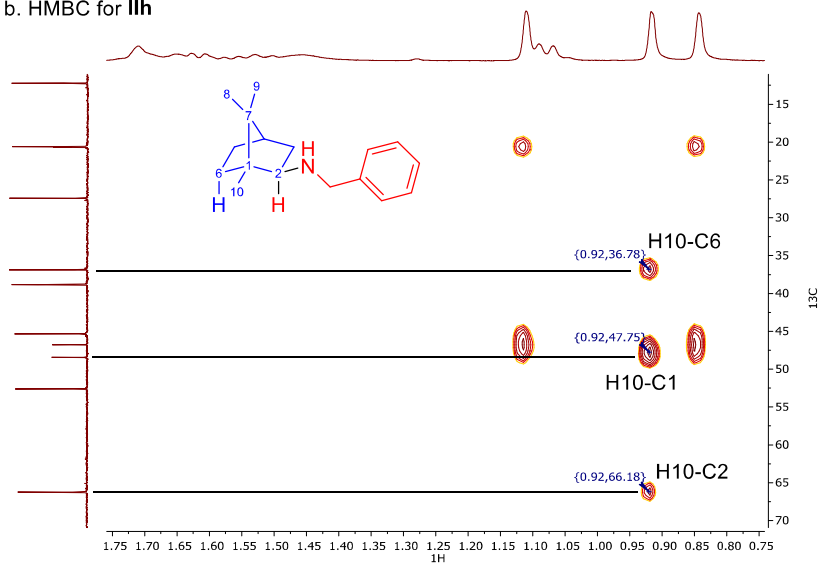
Примечательно, что эти условия реакции позволяют использовать различные функциональные группы, которые могут быть нестабильными в сильноокислых условиях, используемых в классическом подходе. Например, гетероцикл (**Prn**) или ацетальная группа (**Prk**) сохраняются в условиях процесса. Допускается также наличие ω -гидроксильной группы в структуре алкиламина, хотя это несколько снижает выход по сравнению с аналогичным субстратом без такой группы (**PrL** против **Prf**). Однако реакция с 3-гидроксипирролидином приводит к практически такому же выходу, как и с пирролидином (**Prа** против **Prb**). В качестве вероятного объяснения можно предложить образование комплекса железа с амином в качестве N,O-бидентатного лиганда: в случае гидроксипирролидина комплексообразование гораздо менее вероятно, чем для с 6-аминогексан-1-ола, поэтому восстановительное аминирование с последним проходит менее эффективно.

Все испытанные первичные амины реагируют с селективным образованием единственного диастереомера, в то время как циклические вторичные амины обычно приводят к образованию смеси двух аддуктов с соотношением от 4:1 до 1.8:1. Для определения структуры этих продуктов были зарегистрированы спектры HMBC, HSQC и NOESY для синтезированных соединений. Все данные по характеристикам приведены в качестве примера здесь описано установление структуры **Prh**. Согласно спектрам HSQC и HMBC (**Рисунок 4, а, б**), можно выделить сигналы метильных групп: CH₃ (C10) соответствует сигналам при 0.92 ppm в спектре ¹H и 11.89 ppm в спектре ¹³C. Согласно HMBC, эта метильная группа имеет кросс-пики со следующими сигналами в спектре ¹³C: 36.78 ppm, 47.45 ppm и

a. HSQC for **IIIh**



b. HMBC for **IIIh**



c. NOESY for **IIIh**

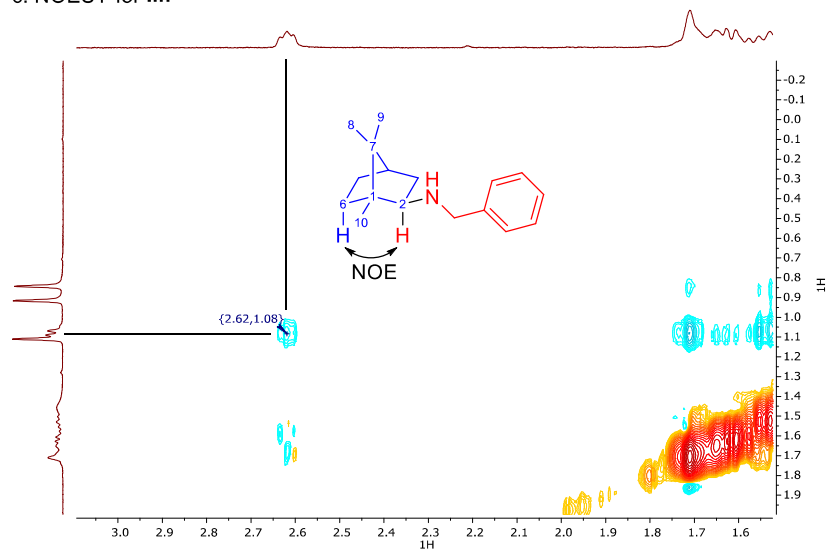


Рисунок 4. Отнесение стереоизомеров продуктов на примере **IIIh**.

68.18 ppm. Последний соответствует C2, который имеет кросс-пик с мультиплетом при 2.62 ppm в спектре ^1H . Сигнал при 47.45 ppm имеет меньшую интенсивность по сравнению с другими сигналами ^{13}C , поэтому он должен быть четвертичным углеродом C1. Следовательно, сигнал при 36.78 ppm соответствует C6. Этот резонанс имеет перекрестный пик в спектре HSQC с мультиплетом при 1.08 ppm. Поскольку в спектре NOESY мы видим определенный кросс-пик между сигналами при 1.08 и 2.62 ppm (рис. 1, с), мы делаем вывод, что конфигурация **III** – *экзо*-. Анализ корреляционных спектров ЯМР для всех выделенных продуктов показал, что первичные амины реагируют с камфорой с образованием исключительно *экзо*-аддуктов. Фенхон реагирует с фенилэтиламином с образованием *эндо*-аддукта. Вторичные амины приводят к образованию смеси *эндо*- (основные продукты) и *экзо*- (побочные продукты) изомеров. Существует только одно исключение: селективное образование *эндо*-аддукта в случае 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (продукт **IV**).

Этот факт указывает на то, что, вероятно, существуют два различных пути восстановительного аминирования с первичными и вторичными аминами (**Схема 85**). Так, первичные амины могут реагировать с камфорой через образование основания Шиффа с выделением воды. Затем образовавшийся интермедиат подвергается восстановлению карбонилгидридным комплексом железа. Атаке с *re*-стороны препятствуют две метильные группы в камфорильном фрагменте, поэтому предпочтительна атака с *si*-стороны, что приводит к селективному образованию *экзо*-аддукта.

Аминирование фенхона имеет противоположную селективность. Атаке с *si*-стороны препятствует фрагмент $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, в то время как атака с *re*-стороны предпочтительна, так как эта сторона защищена только одной группой $-\text{CH}_2-$. Поэтому наблюдается селективное образование *эндо*-аддукта.

В случае вторичных аминов возможно образование двух промежуточных полуаминальных соединений, обратимо получающихся из

камфоры и амина. *Экзо*-полуаминаль менее стабилен из-за стерических препятствий, поэтому основным промежуточным продуктом является *эндо*-полуаминаль. Его дезоксигенирование карбонилем железа приводит к предпочтительному образованию *эндо*-аддукта. В случае реакции с затрудненным вторичным амином 2-(пиперазин-1-ил)пиримидином стерические препятствия очень велики, и *экзо*-аддукт не образуется в каких-либо обнаруживаемых количествах.

Мы предполагаем, что как в случае вторичных, так и первичных аминов вначале карбонил железа реагирует с амином (**Схема 85**). Такие превращения описаны в работах Булкина и др [148–150]. Согласно их сообщениям, амин реагирует с карбонилем железа, приводя к промежуточному образованию соединения **A2**. В отсутствие воды оно разлагается на железо-карбонил-аминный комплекс и соответствующий формамид. Образовавшийся комплекс и служит дезоксигенирующим агентом для полуаминаля. В присутствии воды (побочный продукт образования основания Шиффа в случае первичных аминов) **A2** превращается в тетракарбонилгидридоферрат (в отсутствие неорганических гидроксидов этот процесс был описан Булкиным (*Bulkin*) и др. [148–150] или Ямашитой (*Yamashita*) и др. [151]; в присутствии NaOH или KOH это превращение известно как реакция Гибера), способность которого восстанавливать основания Шиффа до аминов хорошо известна[152].

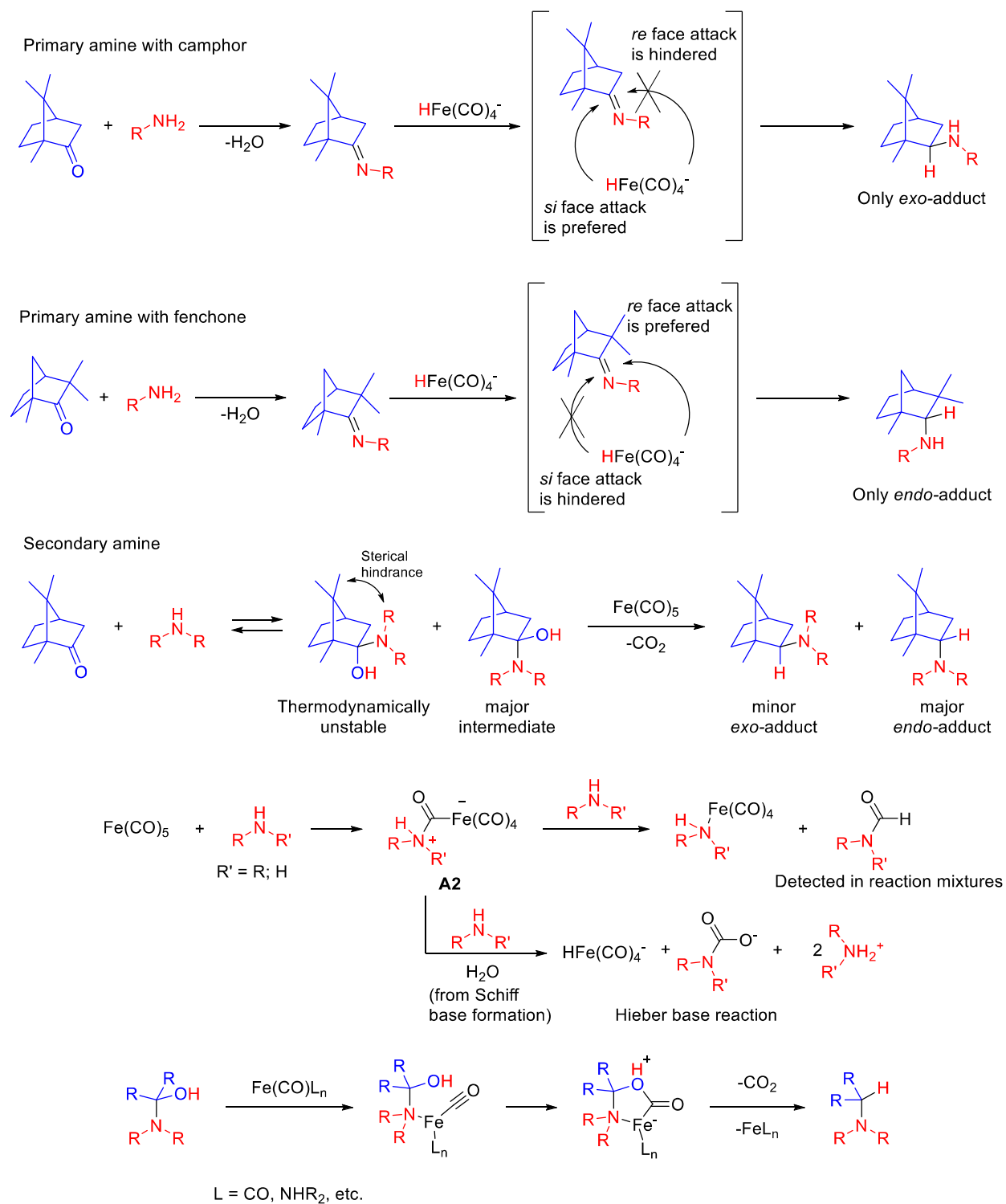


Схема 85. Вероятные механизмы восстановительного аминирования камфоры и фенхона на карбониле железа.

Однако разработанный протокол имеет некоторые ограничения (**Схема 86**). Он не может быть применен для ароматических аминов, в том числе содержащих электронодонорные группы: продукт **III** образовывался с очень низким выходом даже при нагревании до 200°C. Вероятной причиной можно

назвать пониженную нуклеофильность этих соединений. Другой тип аминов, которые не удалось ввести в эту реакцию - вторичные ациклические амины. Диэтиламин и метилбензиламин не реагируют с камфорой в условиях методики (IIu, IIv): из реакционных смесей была регенерирована камфора. Очень высокая стерическая загруженность амина также препятствует протеканию реакции: *трет*-бутиламин не реагирует с камфорой в стандартных условиях. Восстановительное аминирование аммиаком и его синтетическими аналогами также невозможно в этих условиях. Ни газообразный аммиак сам по себе, ни образующийся *in situ* при разложении карбоната аммония не реагируют с камфорой.

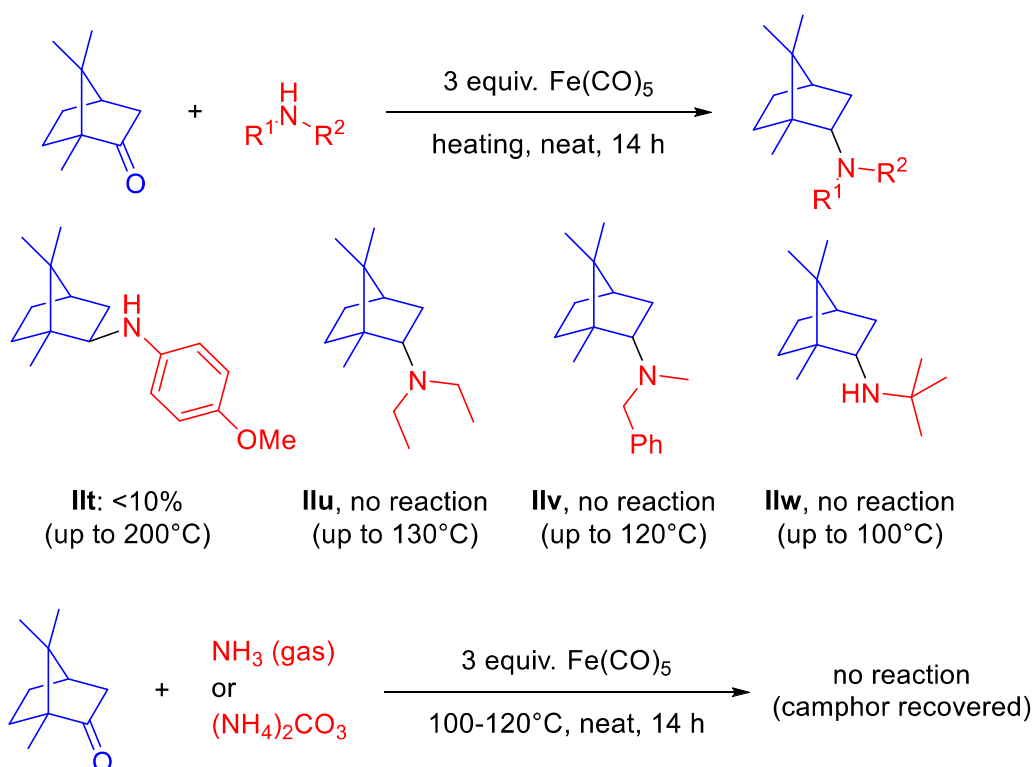


Схема 86. Ограничения метода.

Таким образом, в ходе работы было исследовано прямое восстановительное аминирование камфоры и фенхона с использованием карбонила железа в качестве восстановителя. Были описаны возможности и ограничения этого подхода, подтверждена стереохимия образующихся продуктов. В реакцию удалось ввести чрезвычайно затрудненный стерически субстрат – фенхон, хотя и с невысоким выходом. Разработанный протокол

позволяет проводить восстановительное аминирование с алифатическими первичными и циклическими вторичными аминами, что приводит к образованию камфориламинов с умеренными или хорошими выходами. В случае вторичных аминов образуется смесь диастереомеров с *эндо*-изомером в качестве основного, в то время как первичные алифатические амины приводят к селективному образованию *экзо*-изомеров.

5.3 Восстановительное аминирование диметилформамидом в присутствии гипофосфита натрия

После успешного завершения части, посвященной исследованию восстановительного аминирования камфоры, мы обратили внимание на получение соединений с диметиламиногруппой. Многие такие соединения имеют прикладное значение¹. При этом, применение стандартных протоколов восстановительного аминирования в их случае может быть неудобно в лаборатории ввиду необходимости использовать газообразный диметиламин (Схема 87, а). Один из напрашивающихся путей решения этой проблемы – найти удобный синтетический эквивалент диметиламина. В качестве такого эквивалента можно предложить диметилформамид – недорогое, широкодоступное соединение. Тем не менее, лишь в последние годы появились сообщения [14,15] о методах, позволяющих проводить восстановительное аминирование карбонильных соединений диметилформамидом с препаративными выходами. Недостатками этих методов являются необходимость применять коррозивные реагенты (TfOH), либо умеренно токсичные соли переходных металлов (Схема 87, b). По этой

¹ Так, диметиламиновый фрагмент содержится в структурах ривастигмина (н-холиномиметик), циталопрама (антидепрессант), суматриптана (серотонинэргическое средство).

причине мы решили разработать более безопасное дополнение к существующим методам.

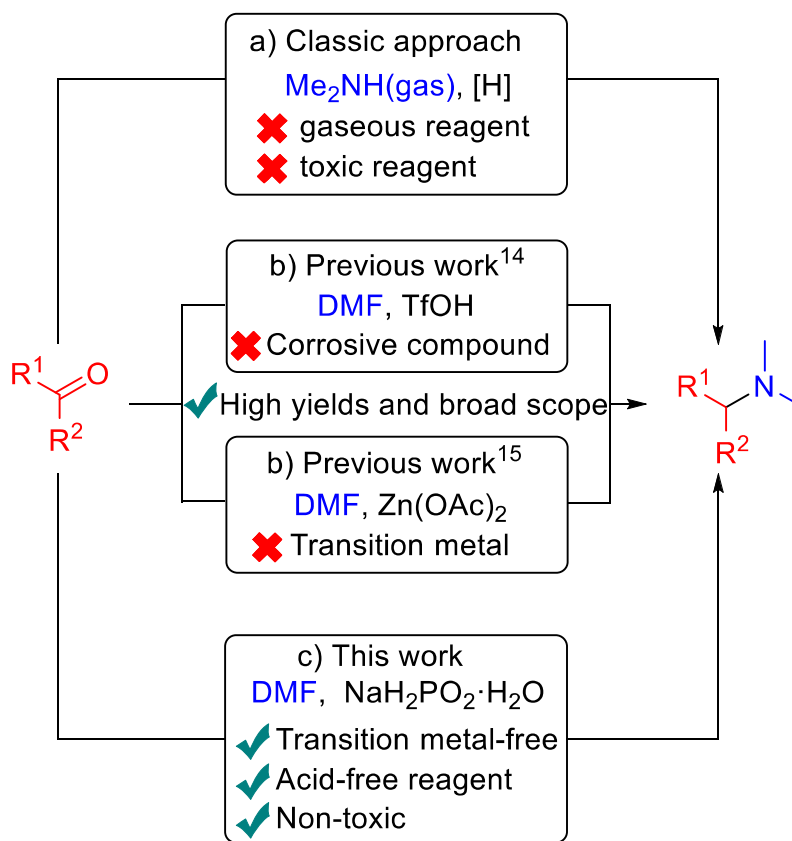


Схема 87. Подходы к получению соединений с диметиламиногруппой путем восстановительного аминирования.

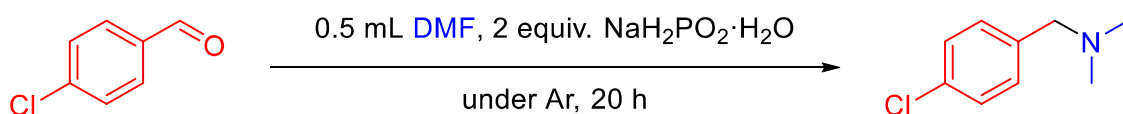
Гипофосфит натрия - дешевый, нетоксичный²[153,154], легкодоступный восстановитель, способный осуществлять различные восстановительные превращения, не оставляя опасных отходов, превращаясь в ходе окислительно-восстановительной реакции в безвредные фосфаты[155–160]. Недавно в нашей группе был разработан удобный протокол восстановительного аминирования карбонильных соединений аминами с использованием в качестве восстановителя гипофосфита натрия[136]. В данной работе мы разработали метод восстановительного

² Пероральная LD₅₀ у крыс для гипофосфита натрия оценивается выше 5000 мг/кг. Соответствующее значение для дигидрата ацетата цинка составляет 794 мг/кг.

аминирования карбонильных соединений с ДМФА и другими амидами с использованием $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве восстановителя без применения сильных кислот или соединений переходных металлов (Схема 87, с).

Мы начали исследование со скрининга температуры реакции (Таблица 12). Было обнаружено, что целевой продукт образуется в значительных количествах только при 150 °С (Опыт 1). При той же температуре достигалась и полная конверсия исходного альдегида, что делало попытки дальнейшего повышения температуры нецелесообразными. Далее было решено проверить зависимость выхода продукта от степени разбавления системы, то есть от количества растворителя при фиксированной загрузке реагентов. Оказалось, что увеличение объема ДМФА до 2 мл (то есть снижение молярности до 0.14 М) позволяет поднять выход до 62 % (Таблица 13, Опыт 1-4).

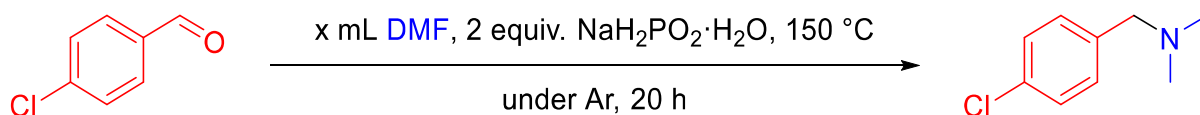
Таблица 12. Оптимизация температуры реакции.



Опыт	Температура, °С	Выход, %
1	150	53
2	130	11
3	110	следы
4	90	следы
5	70	следы

Условия реакции: 0.285 ммоль *para*-хлорбензальдегида, 0.594 ммоль $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.5 мл ДМФА.

Таблица 13. Оптимизация объема растворителя.

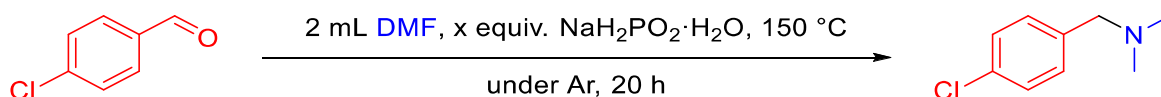


Опыт	Объем растворителя, мл	Концентрация, М	Выход, %
1	0.25	1.13	33
2	0.5	0.58	53
3	1	0.29	55
4	2	0.14	62
5	5	0.057	62
6	10	0.029	69

Условия реакции: 0.285 ммоль *para*-хлорбензальдегида, 0.594 ммоль $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 150 °С.

Неожиданные результаты были получены при оптимизации загрузки гипофосфита натрия. Уменьшение количества гипофосфита с двух до одного эквивалента не привело к снижению выхода. Более того, дальнейшее снижение его загрузки привело к существенному росту эффективности реакции; в итоге было найдено, что оптимальный выход (91 %) получается при количестве гипофосфита в 0.26 экв (Таблица 14).

Таблица 14. Оптимизация загрузки гипофосфита.

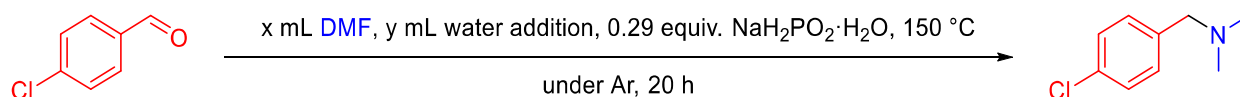


Опыт	Загрузка гипофосфита, экв.	Выход, %
1	0	16
2	0.13	45
3	0.26	91
4	0.53	75
5	1	64
6	2	62

Условия реакции: 0.285 ммоль *para*-хлорбензальдегида, 150 °С.

С целью большего удобства выделения и характеристики продуктов при исследовании субстратной специфичности, мы решили отмасштабировать реакцию на большие загрузки. Однако увеличение количества всех реагентов и растворителя в 2.5 раза привело к падению выхода до 58 %. Принимая во внимание, что ДМФА содержит воду, мы решили проверить влияние ее количества на результат реакции. Результаты приведены ниже (Таблица 15). Видно, что увеличение содержания воды в системе ведет к росту выхода реакции (Опыты 1-4). Более того, можно снизить объем растворителя и почти не потерять в выходе продукта, если добавить такое количество воды, чтобы ее общее содержание в системе осталось на уровне около 2 экв. (Опыт 6). Такие условия и были выбраны нами в качестве оптимальных. В качестве объяснения изменения выхода при масштабировании в 2.5 раза можно предложить изменение доли воды на стенках сосуда в реакционной смеси.

Таблица 15. Оптимизация количества воды.



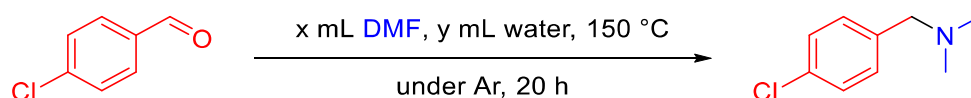
Опыт	Объем ДМФА, мл	Объем воды, мкл	Общее количество воды, ммоль ^а	Общее количество воды, экв. ^а	Выход, %
1	5	0	0.99	1.4	58
2	5	2	1.1	1.5	71
3	5	4	1.2	1.7	73
4	5	6	1.3	1.8	95
5	5	8	1.4	2.0	94
6	2	14	1.5	2.1	91

Условия реакции: 0.711 ммоль *para*-хлорбензальдегида, 0.208 ммоль NaH₂PO₂·H₂O.

^аПриведенные в столбце цифры отражают полное содержание воды в системе, включая воду из растворителя (определена по Фишеру), воду из NaH₂PO₂·H₂O и добавленную в систему.

Однако, прежде чем перейти к изучению субстратной специфичности реакции, мы сочли целесообразным прояснить некоторые факты, касающиеся её механизма. В первую очередь, требовалось убедиться, что $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ действительно играет существенную роль в протекании реакции. Для этого мы провели ряд экспериментов в оптимальных и близких к оптимальным условиям, но без гипофосфита (**Таблица 16**). Видно, что выходы реакции в данном случае кратно ниже, чем для аналогичных условий с гипофосфитом (**Таблица 15**). Запустить реакцию с препаративным выходом без гипофосфита удастся лишь при существенно большей температуре (Опыт 7).

Таблица 16. Контрольные эксперименты без гипофосфита.



Опыт	Объем ДМФА, мл	Объем воды, мл	Общее количество воды, экв. ^a	Выход, %
1	0.5	0.014	1.2	24
2	1	0.014	1.3	23
3	2	0.014	1.5	11
4	5	0	1.1	5
5	5	0.008	1.7	8
6	2	0.012	1.4	18
7 ^b	2	0.014	1.5	72

Условия реакции: 0.711 ммоль *para*-хлорбензальдегида. ^aПриведенные в столбце цифры отражают полное содержание воды в системе, включая воду из растворителя (определена по Фишеру) и добавленную в систему. ^b180 °C.

Таким образом, к этому моменту мы узнали о реакции три факта:

- 1) Она лучше всего идет при субстехиометрических загрузках гипофосфита;
- 2) При этом наличие гипофосфита критично для ее эффективного протекания;
- 3) Содержание воды в системе имеет большое значение для реакции.

Исходя из этого можно предположить следующий механизм реакции (Схема 88): вначале происходит гидролиз ДМФА. Затем диметиламин с молекулой карбонильного соединения образует иминиевую соль. Эта соль может восстанавливаться молекулой гипофосфита натрия. Кроме того, можно предположить, что образующийся ион фосфита может восстановить еще один иминиевый ион. Однако, даже если это предположение верно, загрузка $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 0.26 экв не должна приводить к выходу более чем $2 * 0.26 = 52\%$, в то время как на практике мы наблюдаем выходы более 90% (см. таблицы выше). Это однозначно свидетельствует о том, что в системе работает еще какой-то восстановитель. Наиболее вероятным претендентом на роль такого восстановителя кажется муравьиная кислота, образующаяся при гидролизе исходного формамида.

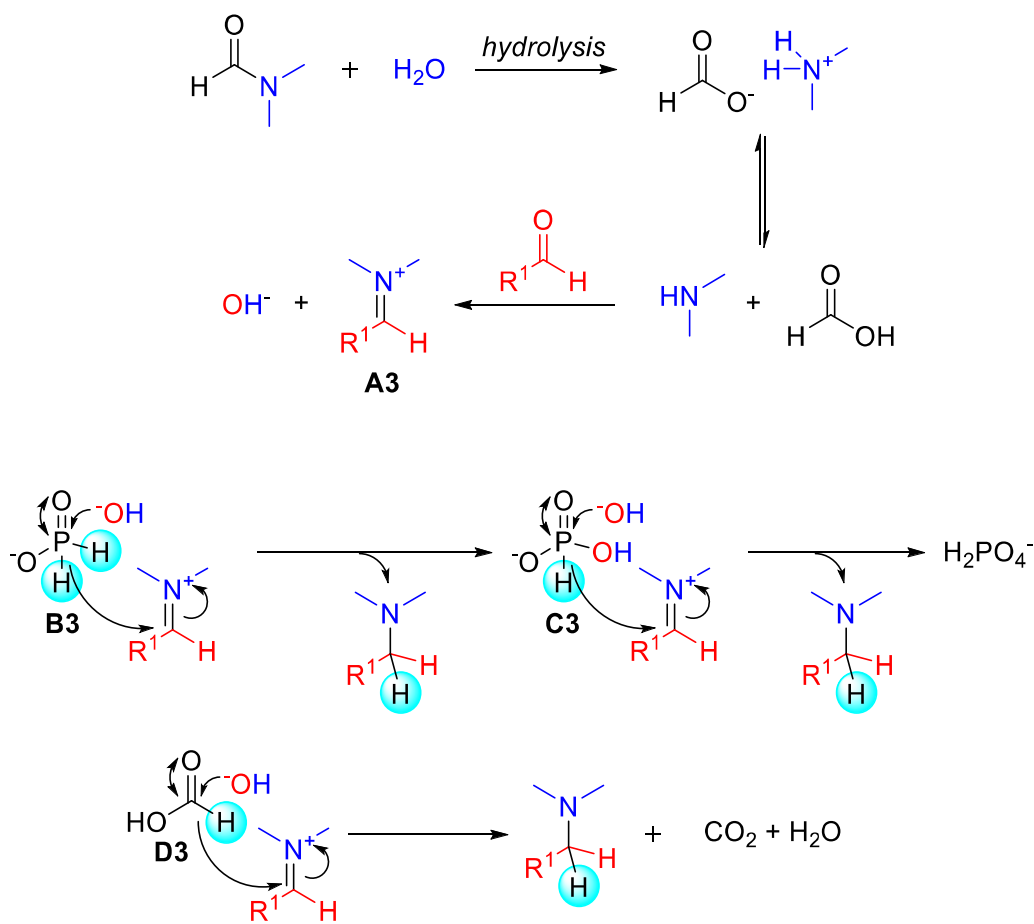


Схема 88. Предполагаемый механизм реакции.

Для того, чтобы прояснить относительный вклад гипохлорита и формамида в восстановление, был проведен эксперимент в дейтерированном ДМФА. Для этого реакцию отмасштабировали на 0.107 ммоль исходного альдегида и поставили с *para*-анизальдегидом в ЯМР-ампуле в ДМФА-d7 при оптимальных условиях (Схема 89). После завершения реакции ампулу остудили и зарегистрировали ЯМР-спектр. Результат приведен на рисунке (Рисунок 5).

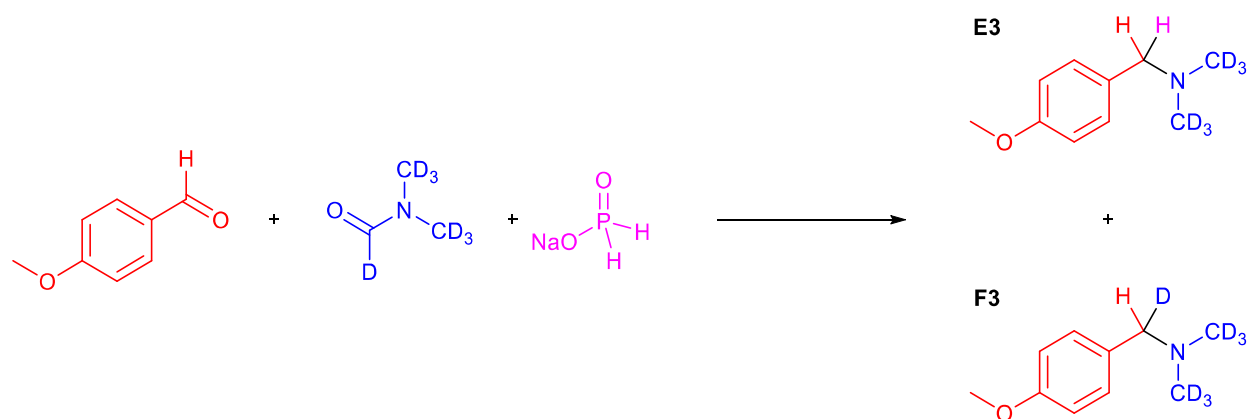


Схема 89. Эксперимент в ДМФА-d7.

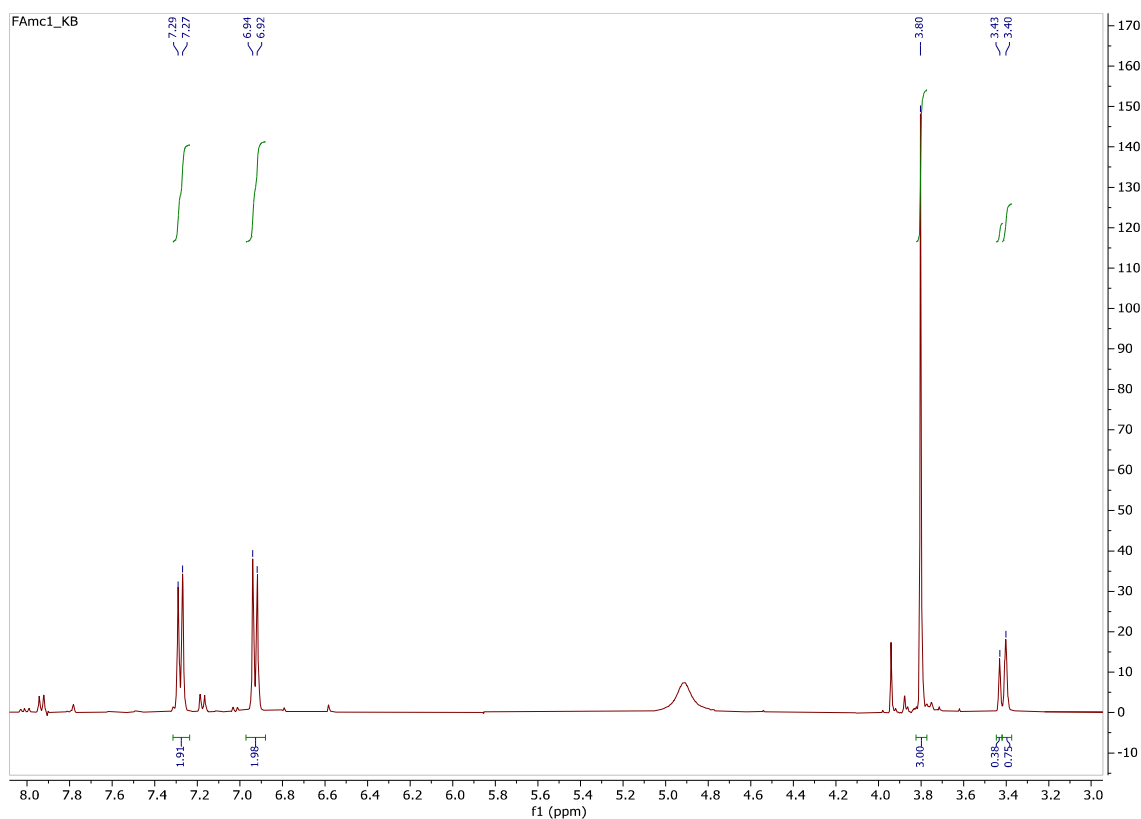


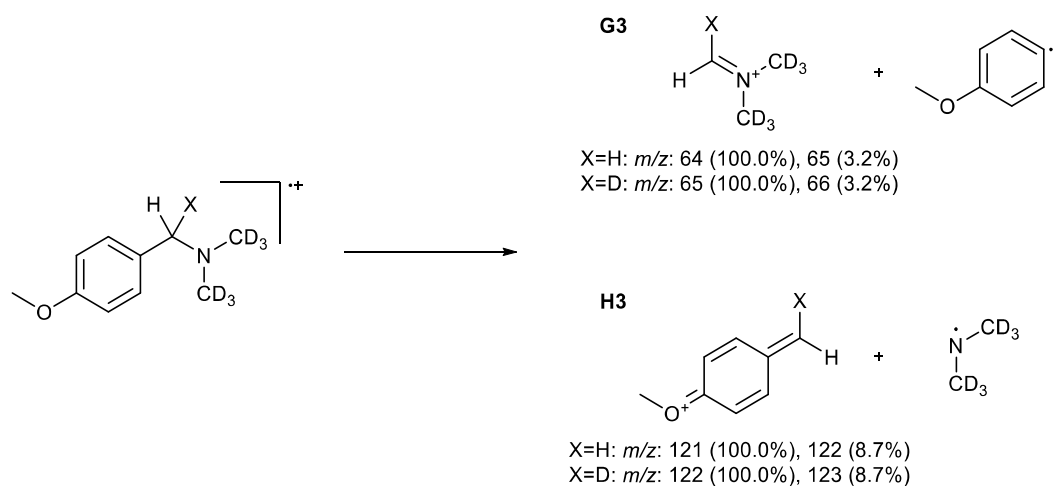
Рисунок 5. ЯМР-спектр реакционной смеси с ДМФА-d7 после реакции.

В спектре образовавшегося продукта присутствуют два сигнала, соответствующие бензильным водородам при 3.43 и 3.40 ppm, их интенсивности соотносятся как 1 : 2. Из этого следует, что продукты **E3** и **F3** образуются либо в соотношении 1 : 1 (если пик 3.43 соответствует **F3**, 3.40 – **E3**), либо в соотношении 1 : 4 (в противном случае).

Затем содержимое ЯМР-ампулы переносили в ГХ-виалу и разбавляли ДХМ до 1 мл. 200 мкл раствора переносили в другую пробирку ГХ и разбавляли ДХМ до 1 мл. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС. Хроматограмма содержала основной пик продукта и минорный пик исходного альдегида. Анализ молекулярных ионов **E3** и **F3** был затруднен быстрым отрывом водородного радикала от молекулярного катиона-радикала, приводящим к сильному пику $[M-1]^+$. В случае **F3** картина еще более осложнялась конкуренцией между отрывом радикалов протия и дейтерия. Поэтому мы анализировали не молекулярные, а основные фрагментные ионы (Схема 90). Доли недейтерированных ионов **G3** и **H3** рассчитывались с помощью следующих выражений ($I_{m/z}$ означает интенсивность m/z иона в спектре):

$$\chi_H(\mathbf{G3}) = \frac{I_{64} * 100 \%}{(I_{65} - 0.032 * I_{64}) + I_{64}};$$

$$\chi_H(\mathbf{H3}) = \frac{I_{121} * 100 \%}{(I_{122} - 0.087 * I_{121}) + I_{121}}$$



m/z	Abundance
64	2989344.25
65	9242329
121	8719294.00
122	33882320.00

Схема 90. Фрагментация катион-радикалов продукта с протием и дейтерием в бензильном положении и интенсивности сигналов наблюдаемых фрагментов.

Таким образом, были получены следующие оценки для доли недейтерированного продукта (**Таблица 17**):

Таблица 17. Результаты оценки доли недейтерированного продукта.

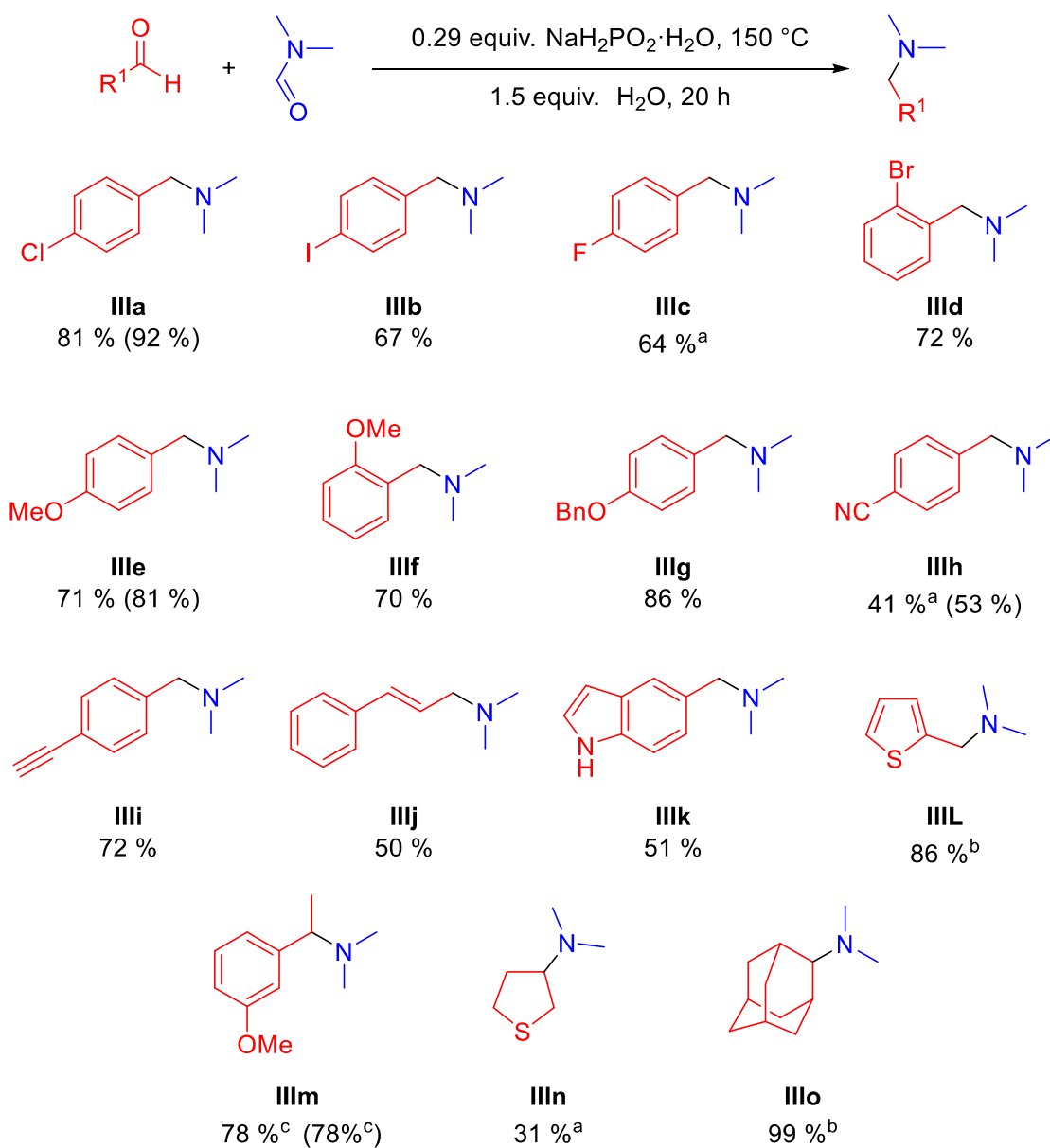
Способ оценки	$\nu(\mathbf{E3})/(\nu(\mathbf{E3})+\nu(\mathbf{F3})), \%$
По ЯМР	20
По пикам G3 в масс-спектре	25
По пикам H3 в масс-спектре	21
Среднее	22

Полученные данные свидетельствуют о том, что лишь примерно одна молекула иминиевой соли из четырех восстанавливается гипофосфитом – в остальных случаях источником водорода служит ДМФА. В то же время, кратное понижение эффективности системы в отсутствие $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, по-видимому, означает, что гипофосфит каким-то образом активирует формиат в реакции восстановления иминиевого катиона. Природу этой активации еще предстоит установить.

После проведения описанных механистических экспериментов мы перешли к изучению субстратной специфичности реакции. Продукты выделяли путем экстракции, без хроматографической очистки. Результаты показаны на схеме (Схема 91). Субстраты, содержащие галогены (включая иод) в ароматическом кольце реагировали с хорошими выходами (IIIa-d). Громоздкий заместитель в *орто*-положении к альдегидной группе не снижал эффективность реакции (IIId). Ароматические альдегиды с ЭДГ реагировали хорошо (IIIe-g), в то время как альдегид с ЭАГ давал целевой продукт только с умеренным выходом (IIIh), и реакционная смесь содержала значительное количество соответствующего спирта. Реакция совместима с двойными и тройными С-С связями, даже с терминальной тройной связью (IIIi) и α,β -еноном (IIIj). IIIj оказался единственным продуктом, который потребовал хроматографической очистки, так как в качестве побочного продукта образовывался соответствующий насыщенный амин, отделиться от которого экстракцией не удалось. Интересно, что продукт присоединения по Михаэлю вообще не наблюдался (ЯМР, ГХ-МС) для этого субстрата. Некоторые гетероциклические альдегиды, такие как 5-формилиндол и 2-формилтиофен, привели к аминам IIIk и IIIl с умеренным и хорошим выходами, соответственно. Однако попытки провести реакцию с 3-формилиндролом и 5-гидроксиметилфурфуролом не удалось, приведя к образованию сложных смесей продуктов (ГХ-МС). Ароматический кетон удалось проаминировать в более жестких условиях с хорошим выходом (IIIm).

Попытки ввести в реакцию алифатические карбонильные соединения (циклогексанон, циклогексилкарбальдегид) не увенчались успехом: в условиях реакции образовывались сложные смеси (ГХ-МС). Тем не менее, нам удалось выделить продукт IIIn с выходом 31 %. Приятным исключением в этом смысле оказался адамантанон, для которого удалось получить целевой продукт с количественным выходом (IIIo). Мы предполагаем, что это связано

с тем, что адамантанон, как и ароматические альдегиды, не способен к енолизации, поэтому возможные побочные конденсации исключены.



=====

Unsuccessful examples - complex mixtures formed:

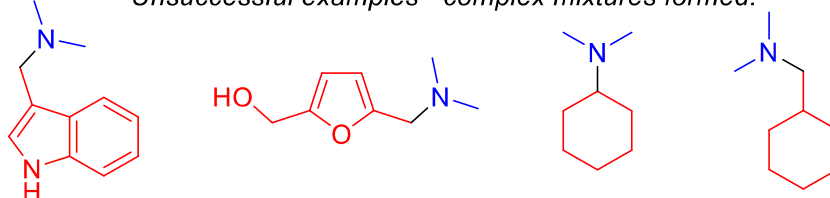


Схема 91. Субстратная специфичность реакции. Выделенные выходы, в скобках приведены выходы по ГХ. ^aМасштабирование на 2 г карбонильного соединения; ^bПродукт выделен в виде гидрохлорида; ^c180 °С.

Затем мы решили исследовать активность различных формамидов в данной реакции. В реакцию с *para*-анизальдегидом был введен легкодоступный N,N-диэтилформамид - однако выход получился гораздо меньше, чем для ДМФА при аналогичных условиях (Схема 92, Ше и Шр). Несколько формамидов, отличных от ДМФА, были испытаны для аминирования адамантана. В результате наблюдалась закономерность, которая хорошо согласуется с представлениями об относительной реакционной способности соответствующих аминов: амиды диметиламина и высоконуклеофильных циклических аминов приводили к продуктам с высокими выходами, тогда как формамид менее нуклеофильного диэтиламина давал гораздо меньший выход целевого амина (Схема 92, Шо, Шq-t).

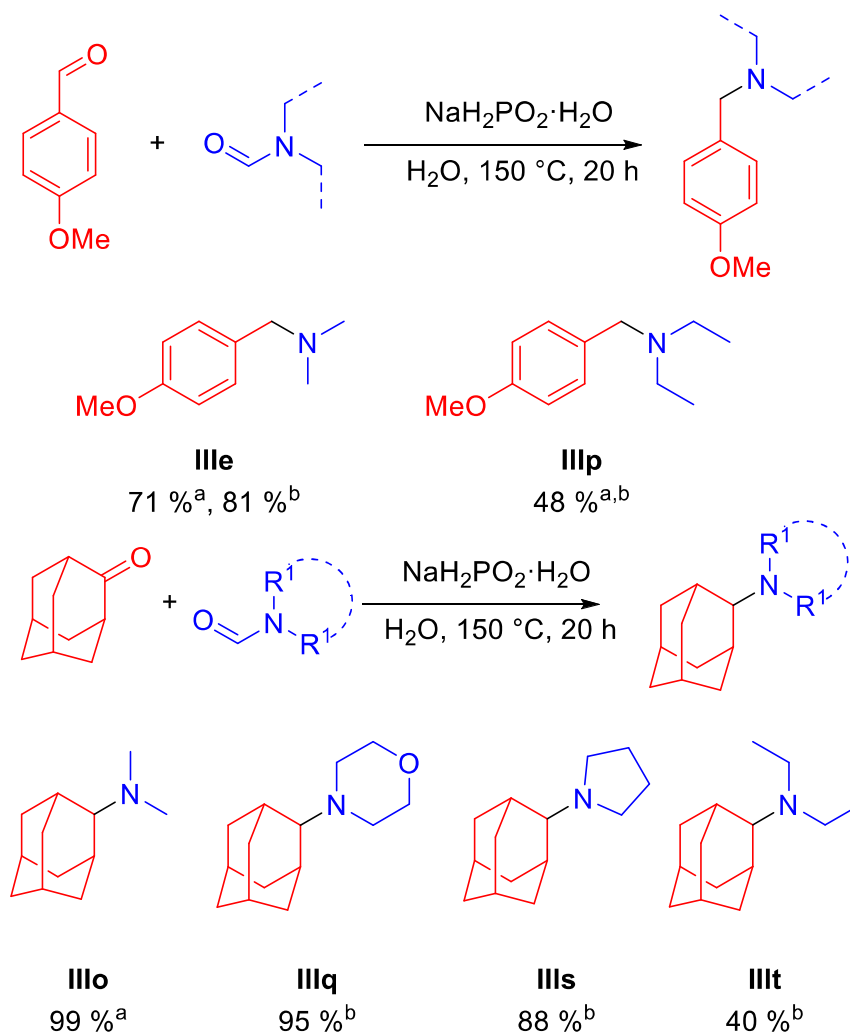


Схема 92. Изучение активности различных формамидов. ^aВыделенный выход; ^bВыход по ГХ.

Подводя итог этой части работы, можно сказать, что в результате был разработан перспективный подход к синтезу аминов с использованием ДМФА и гипофосфита натрия в качестве восстановителя. В условиях реакции не затрагивается ряд функциональных групп. Все продукты, кроме одного, были выделены экстракцией без колоночной хроматографии. В разработанном методе используются недорогие и легкодоступные реагенты, не требуется применение кислот или соединений, содержащих переходные металлы. Низкая токсичность гипофосфита натрия и продуктов его окисления является сильным преимуществом метода. Также был изучен потенциал гипофосфита в реакции карбонильных соединений с формамидами, отличными от ДМФА. Результаты оказались в согласии с общим представлением о нуклеофильности атома азота соответствующих аминов.

6. Экспериментальная часть

6.1 Оборудование

Спектры ^1H , ^{13}C и ^{19}F регистрировали в CDCl_3 на спектрометрах Bruker Avance 300, Bruker Avance 400 или Varian Inova 400. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно CHCl_3 (7.26 и 77.16 ppm для спектров на ядрах ^1H и ^{13}C , соответственно). Для обозначения кратности химического сдвига использовались следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, т = триплет, кв = квартет, септ - септет, м = мультиплет. Выходы ЯМР определялись по соотношению сигналов продукта с сигналами внутреннего стандарта (диметилформамида).

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-30SHP-JP-F0012. Другие подробности хроматографических процедур приведены ниже в описаниях получения конкретных соединений.

МС-спектр для $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$ регистрировали на приборе LCMS-2020 (Shimadzu). Напряжение на капилляре составляло 4500 В; диапазон сканируемых масс m/z 50-2000. В качестве сухого газа (15 л/мин) и газа небулайзера (1.5 л/мин) использовали азот; температура интерфейса: 150 °С, температура теплового блока 150 °С, скорость потока 0.1 мл/мин (элюент - ацетонитрил, прямое соединение модулей ЖХ и МС без колонки).

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировались на масс-спектрометре TripleTOF 5600+ AM Sciex с использованием ионизации электроспреем (ESI). Напряжение на капилляре составляло 5500 В в режиме регистрации положительных ионов, 4500 В в режиме регистрации отрицательных ионов; диапазон сканируемых масс m/z 50-1000. Поток газа

источника ионов составлял 15 арб, сухого газа - 25 арб. Ввод пробы осуществлялся с помощью инфузионного насоса.

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. Прибор был оснащён капиллярными колонками Chromatec CR-5 и Chromatec CR-5MS (30 м). Настройки ГХ для определения выхода с использованием ПИД и колонки CR5: Температура порта ввода 250 °С, деление потока 50:1 в момент ввода пробы, температура ПИД 250 °С. Температурная программа колоночного отделения: 100°С в течение 2 мин, 100°С → 280°С со скоростью 30°С/мин, 280°С в течение 3 мин. Скорость потока 2 мл/мин, колонка CR-5 или CR-5MS. Температура порта ввода составляла 250 °С, деление потока 75:1 в момент ввода пробы. Температурная программа колоночного отсека: 60°С в течение 4 мин, 60°С → 250°С со скоростью 30°С/мин, 250°С в течение 12 мин. Скорость потока 1 мл/мин. Параметры MSD: температура источника ионов 200°С, температура переходной линии 230°С.

ИК-спектры были получены на спектрометре Shimadzu модели IRPrestige21 в гранулах KBr.

Реакции под давлением СО проводили в автоклавах, изготовленных из нержавеющей стали или титана. Материал автоклава не оказывал влияния на ход реакций.

Реакции с пентакарбонилем железа либо гипофосфитом натрия проводились в стеклянных сосудах Шленка с завинчивающейся крышкой и боковым отводом.

6.2 Материалы и реагенты

Если не указано иное, все реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Все альдегиды, жидкие при стандартных условиях, перед введением в реакцию пропускались через небольшой слой силикагеля. ТГФ перегоняли над натрием в присутствии бензофенона. В ряде случаев выполняли абсолютирование спиртов над оксидом кальция, диметилформамида над молекулярными ситами по методикам, изложенным в [161]. Методика получения комплекса [(*p*-сумене)RuI₂]₂ описана в разделе 6.3.

6.3 Активация рутениевого катализатора иодид-ионом в реакции восстановительного аминирования

6.3.1 Получение *пара*-цимол рутения иодида

RuCl₃ * xH₂O (1 г, 4.4 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл). К раствору небольшими порциями добавляли 4 мл α-фелландрена (0.846 г/мл, 24.8 ммоль). Раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч.

36 г KI перемешивали в водном этаноле (1:1, 40 мл) в течение 30 мин. После фильтрования от нерастворившегося иодида калия полученный насыщенный раствор KI по каплям добавляли к описанной выше реакционной смеси. Затем систему перемешивали в течение 24 ч.

Полученный раствор помещали в делительную воронку. Нерастворившееся масло из реакционной смеси переносили туда с помощью ДХМ. После многократных экстракций ДХМ (итоговый объем 150 мл) органическую фракцию сушили 10 ложками Na₂SO₄, фильтровали, затем полностью упаривали. Остаток растворяли в 200 мл кипящего этанола и оставляли при перемешивании до охлаждения до комнатной температуры, затем помещали в холодильник на 20 мин. Выпавший осадок

отфильтровывали и сушили на фильтре в течение 1 ч. Темно-фиолетовые кристаллы, выход 1.01 г (47 %).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5.54 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 5.44 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.00 (септ, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.35 (с, 1H), 1.24 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-*d*) δ 104.5, 97.8, 82.7, 82.2, 31.6, 22.9, 20.4.

Масс-спектр (ЖХ-МС): 852 [(*p*-сумене) $_2$ Ru $_2$ I $_3$] $^+$, 445 [(*p*-сумене)Ru(MeCN) $_2$ I] $^+$, 404 [(*p*-сумене)Ru(MeCN)I] $^+$.

6.3.2 Общие методы

Общий протокол экспериментов по оптимизации. В автоклав объемом 10 мл путем прямого взвешивания загружали сокатализатор (1% KI). В автоклав помещали аликвоту 0.005-0.0075 моль% катализатора в ацетонитриле или ДХМ (ДХМ затем упаривали на воздухе), затем добавляли 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *p*-анизидина и 200 мкл ТГФ. После добавления 59 мкл (66 мг, 1 экв., 0.487 ммоль) *n*-анизальдегида автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, загружали 50 атм СО и нагревали на масляной бане в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление, реакцию смесь переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход определяли с помощью ГХ по внешней калибровке.

6.3.3 Механистические эксперименты

Эксперименты в ЯМР-ампуле высокого давления. В ЯМР-ампулу высокого давления помещали 400 мкл насыщенного раствора [(*p*-сумене)RuI $_2$] $_2$ в MeCN- d_3 , трижды продували 5 атм СО, затем нагнетали 5 бар

CO, герметизировали ампулу и нагревали в бане с силиконовым маслом до 160 °C в течение 20 ч. После регистрации спектра ^1H ЯМР ампулу разгерметизировали и зарегистрировали ESI-MS спектр из раствора. В спектре ЯМР ^1H сигналы $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$ после завершения реакции сильно уменьшились, вместо них появились пики, которые можно отнести к парацимолу (7.13-7.08 м. д., м, 4H; 2.85 м. д., септ, $J = 6.9$ Гц, 1H; 2.28 м. д., с, 3H; 1.19 м. д., д, $J = 6.9$ Гц, 6H). В спектре ЖХМС наблюдался отрицательный ион с m/z 566, который можно отнести к $[\text{RuI}_3(\text{CO})_3]^-$.

10 мг (1 экв., 0.081 ммоль) *n*-анизидина, 9.9 мкл (1 экв., 11.06 мг, 0.081 ммоль) *n*-анизальдегида растворяли в 400 мкл насыщенного раствора $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$ в MeCN-d_3 и помещали в ЯМР-ампулу высокого давления. Ампулу трижды продували 5 атм CO, затем нагнетали 5 бар CO, герметизировали и нагревали в бане с силиконовым маслом до 160 °C в течение 20 ч. После регистрации спектра ЯМР ^1H ампулу разгерметизировали и зарегистрировали спектр ЖХМС из раствора реакционной смеси. В спектре ЯМР ^1H вновь присутствовали все сигналы, наблюдавшиеся в предыдущем эксперименте. В спектре ESI-MS наблюдался ион с m/z 539, который можно было отнести к $[\text{RuI}_3(\text{CO})_2]^-$.

ИК и ЖХМС эксперименты. 10 мг (1 экв., 0.081 ммоль) *p*-анизидина, 9.9 мкл (1 экв., 11.06 мг, 0.081 ммоль) *p*-анизальдегида, 40 мг (1 экв., 0.081 ммоль) $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$, 400 мкл MeCN помещали в автоклав объемом 10 мл. Автоклав трижды продували 10 атм CO, затем нагнетали 50 бар CO, герметизировали и нагревали в бане с силиконовым маслом до 160 °C в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры, разгерметизировали и регистрировали ESI-MS спектр из раствора. В спектре ESI-MS наблюдался отрицательный ион с m/z 1219, предполагаемая структура которого представлена ниже.

Следующие два эксперимента были поставлены в автоклавах объемом 10 мл:

- a) 7.5 мг (0.012 ммоль) [(p-cymene)RuCl₂]₂, затем 200 мкл ТГФ помещали в автоклав. Автоклав трижды продували 10 атм СО, затем нагнетали 50 бар СО, герметизировали и нагревали в бане с силиконовым маслом до 160 °С в течение 20 ч;
- b) Аналогично (а), но вместо [(p-cymene)RuCl₂]₂ использовали 11.91 мг (0.012 ммоль) [(p-cymene)RuI₂]₂.

Затем автоклавы (а) и (b) разгерметизировали, полученные реакционные смеси перенесли в стеклянные вials с помощью ДХМ, упарили на роторном испарителе и высушили *in vacuo*. Для каждой смеси были зарегистрированы ИК-Фурье спектры.

В случае (а) пики, соответствующие терминальным карбонилам, наблюдались при 2132 см⁻¹, 2061 см⁻¹, 2016 см⁻¹ и 1988 см⁻¹. В спектре также присутствовало колебание при 1744 см⁻¹, которое можно отнести к мостиковому СО.

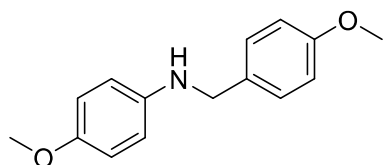
В случае (b) карбонильные пики были смещены в область более низких частот по сравнению с соответствующими пиками (а) и наблюдались при 2107 см⁻¹, 2038 см⁻¹ и 1719 см⁻¹.

Контрольный эксперимент с Ru₃(CO)₁₂. 15.6 мкг (0.005 мольн. %) Ru₃(CO)₁₂ помещали в автоклав объемом 10 мл в виде аликвоты в ДХМ (8.9 мкл раствора 1.75 мг в 1 мл). После испарения ДХМ добавили 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 200 мкл ТГФ. После добавления 59 мкл (66 мг, 1 экв., 0.487 ммоль) *n*-анизальдегида автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, нагнетали 50 бар СО и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Целевой амин был получен с выходом 25 % (ГХ). При проведении аналогичного эксперимента с добавлением 0.8 мг (1 мол. %) KI продукт образовался с выходом 77 % (ГХ). Таким образом, ТОН по рутению для эксперимента с иодидом составляет 5133.

Использование [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ в тех же условиях при загрузке 0.015 мольн. % Ru в присутствии иодида приводит к выходу 85%, что соответствует ТОН 5666. Таким образом, оба катализатора демонстрируют сопоставимую активность. С этими результатами согласуется предположение о том, что Ru(CO)₃I₂ является основной каталитической частицей в реакции.

6.3.4 Субстратная специфичность

4-метокси-N-(4-метоксибензил)анилин (Ia)



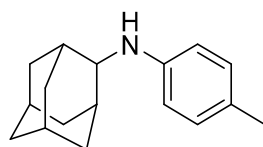
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвоту 22 мкг (0.0075 мол. %, 36 мкмоль) [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ (13.7 мкл раствора 1.6 мг в 1 мл). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1 %, 0.0049 ммоль) KI, 120 мг (2 эквив., 0.974 ммоль) *p*-анизидина, 200 мкл ТГФ. После добавления 59 мкл (66 мг, 1 экв., 0.487 ммоль) *n*-анизальдегида автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, доводили давление СО до 50 бар и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 85% по ГХ. Продукт очищали на аппарате Interchim PuriFlash градиентным элюированием в системе гексан – этилацетат, градиент от 4% до 18% EtOAc (*R_f* = 0.33 в 5 : 1 гексан - этилацетат). Желтовато-белые кристаллы, т. пл. 95-97 °С (лит. т. пл. 94-96 °С [162]), 95 мг (80 %).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7.30 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.79 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.62 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.22 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.75 – 3.65 (уш. с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 158.8, 152.2, 142.6, 131.8, 128.9, 115.0, 114.2, 114.1, 55.9, 55.4, 48.8.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[141].

N-(адамантан-2-ил)-4-толуидин (Ib)



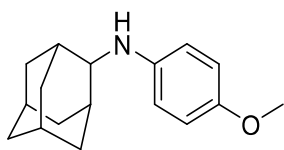
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвоту 74 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) [(*p*-супене) RuCl_2] $_2$ в ДХМ (21 мкл раствора 1.8 мг в 0.5 мл). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1%, 0.0049 ммоль) KI, 104 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-толуидина, 73 мг (1 экв., 0.487 ммоль) адамантанона и 200 мкл ТГФ. Автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм CO, доводили давление CO до 50 бар и нагревали до 180 °C на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 80 % ЯМР. Продукт очищали на установке MPLC InterChim PuriFlash, градиентное элюирование 1 : 1 гексан-ДХМ - ДХМ ($R_f = 0.69$ в ДХМ). Белые иглы, т. пл. 55-57 °C (лит. т. пл. 50-52 °C [163]), 89 мг (выход 75 %).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6.98 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.53 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.85 (с, 1H), 3.57 – 3.48 (м, 1H), 2.24 (с, 3H), 2.09 – 1.98 (м, 2H), 1.98 – 1.70 (м, 10H), 1.65 – 1.54 (м как д, $J = 12.8$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 145.2, 130.0, 126.0, 113.4, 57.1, 37.9, 37.6, 31.7, 27.6, 27.5, 20.5.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242.1903.
Найдено: 242.1909.

N-(адамантан-2-ил)-4-анизидин (Ic)



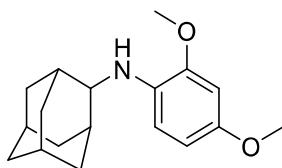
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвотой 74 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) $[(p\text{-супене})\text{RuCl}_2]_2$ в ДХМ (21 мкл 1.8 мг в 0.5 мл раствора). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1%, 0.0049 ммоль) KI, 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 73 мг (1 экв., 0.487 ммоль) адамантанона и 200 мкл ТГФ. Автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм CO, доводили давление CO до 50 бар и нагревали до 180 °C на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 96 % ЯМР. Продукт очищали с помощью аппарата Interchim PuriFlash в ДХМ ($R_f = 0.38$ в ДХМ). Коричневое твердое вещество, т. пл. 106-109 °C (лит. т. пл. 100-102 °C [8]), 115 мг (выход 92 %).

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.58 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.81-3.60 (уш. с, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.45-3.50 (м, 1H), 2.06 – 1.97 (м, 2H), 1.97 – 1.70 (м, 10H), 1.54 – 1.64 (м как д, $J = 12.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 151.7, 141.7, 115.0, 114.6, 57.8, 56.0, 37.8, 37.6, 31.7, 31.6, 27.6, 27.4.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[8].

N--(адамантан-2-ил)--2.4-диметоксианилин (Id)



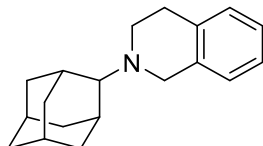
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвотой 74 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) [(p-супене)RuCl₂]₂ в ДХМ (21 мкл 1.8 мг в 0.5 мл раствора). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1%, 0.0049 ммоль) KI, 149 мг (2 экв., 0.974 ммоль) 2.4-диметоксианилина, 73 мг (1 экв., 0.487 ммоль) адамантанона, затем 200 мкл ТГФ. Затем автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, доводили давление СО до 50 бар и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и снимали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 96 % ЯМР. Продукт очищали с помощью аппарата IntarChim PuriFlash в ДХМ (R_f = 0.35 в ДХМ). Серые иглы, т. пл. 67-71 °С, 117 мг (выход 84 %).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6.51 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 6.46 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 6.39 (дд, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 4.40-4.20 (уш. с, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.55 – 3.44 (м, 1H), 2.05 – 1.99 (м, 2H), 1.99 – 1.70 (м, 10H), 1.64 – 1.52 (м как д, J = 12.5 Hz, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 151.4, 148.1, 131.7, 110.8, 104.0, 99.4, 57.3, 55.9, 55.6, 37.9, 37.7, 31.8, 27.7, 27.5.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $C_{18}H_{26}NO_2^+$ $[M+H]^+$ 288.1958. Найдено: 288.1964.

2-(адамантан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Ie)



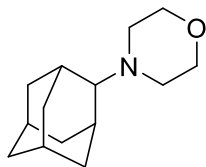
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвотой 74 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) $[(p\text{-супене})RuCl_2]_2$ в ДХМ (21 мкл 1.8 мг в 0.5 мл раствора). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1 %, 0.0049 ммоль) KI, 73 мг (1 эквив., 0.487 ммоль) адамантанона и 200 мкл ТГФ. После добавления 123 мкл (2 экв., 130 мг, 0.974 ммоль) 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина автоклав герметизировали, трижды промыли CO, заполнили 50 атм CO и нагрели до 180 °C на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 74 % ЯМР. Продукт очищали с помощью аппарата Interchim PuriFlash в ДХМ ($R_f = 0.46$ в ДХМ). Бледно-желтое твердое вещество, т. пл. 68-71 °C, 91 мг (выход 70 %).

1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.18 – 7.06 (м, 3H), 7.06 – 7.00 (м, 1H), 3.68 (с, 2H), 2.87 (т, $J = 5.8$ Гц, 2H), 2.76 (т, $J = 5.8$ Гц, 2H), 2.34 – 2.03 (м, 5H), 1.97 – 1.62 (м, 8H), 1.51 – 1.35 (м как д, $J = 12.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 135.9, 135.2, 128.6, 127.0, 125.9, 125.5, 67.3, 53.0, 46.9, 38.0, 37.5, 31.6, 29.5, 27.7, 27.6.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $C_{19}H_{26}N^+$ $[M+H]^+$ 268.2060.
Найдено: 268.2065.

N-адамантилморфолин (If)



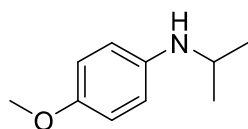
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвотой 74 мкг (0.025 мольн. %, 0.00121 ммоль) $[(p\text{-сyтeнe})RuCl_2]_2$ в ДХМ (21 мкл 1.8 мг в 0.5 мл раствора). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1 %, 0.0049 ммоль) KI, 73 мг (1 эквив., 0.487 ммоль) адамантанона и 200 мкл ТГФ. После добавления 126 мкл (3 экв., 127 мг, 1.461 ммоль) морфолина автоклав герметизировали, трижды промыли CO, довели давление CO до 50 атм и нагрели до 180 °C на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 80 % ЯМР. Продукт очищали на установке MPLC PuriFlash градиентным элюированием в системе ДХМ - метанол, от 0 % до 10 % MeOH ($R_f = 0.82$ в 5 : 1 ДХМ - MeOH, визуализация ТСХ в иоде). Желтое масло, 81 мг (выход 75%).

1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 3.72 (м как т, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.51 – 2.26 (м, 4H), 2.12 – 1.94 (м, 5H), 1.91 – 1.73 (м, 4H), 1.73 – 1.50 (м, 4H), 1.47 – 1.24 (м как д, $J = 11.6$ Hz, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 68.1, 67.7, 50.3, 37.9, 37.3, 31.4, 28.7, 27.7, 27.5.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[147].

N-изопропил-4-анизидин (Ig)



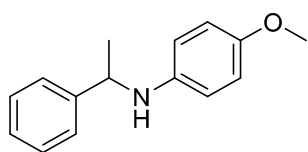
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвотой 74 мкг (0.0125 мол. %, 0.00121 ммоль) [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ в ДХМ (21 мкл 1.8 мг в 0.5 мл раствора). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1 %, 0.0049 ммоль) KI, 120 мг (1 экв., 0.487 ммоль) *n*-анизидина, 722 мкл (20 экв., 566 мг, 9.76 ммоль) ацетона. Автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, заполнили 50 атм СО и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 87 % ЯМР. Продукт очищали на установке MPLC InterChim PuriFlash градиентным элюированием в системе гексан - этилацетат, от 0 до 100 % EtOAc ($R_f = 0.38$ в 5 : 1 гексан - этилацетат). Желтоватое масло, 107 мг (выход 66 %).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 6.78 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 6.57 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.54 (септ, J = 6.3 Гц, 1H), 3.31 – 2.86 (уш. с, 1H), 1.19 (д, J = 6.3 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-*d*) δ 152.0, 141.7, 115.0, 114.9, 55.7, 45.3, 23.0.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[141].

N-(1-фенилэтил)-4-анизидин (Ih)



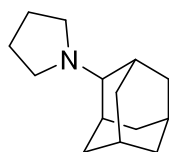
В автоклав емкостью 10 мл добавили аликвотой 74 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) [(p-сyтене)RuCl₂]₂ в ДХМ (21 мкл 1.8 мг в 0.5 мл раствора). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (1 %, 0.0049 ммоль) KI, 120 мг (2 эквив., 0.974 ммоль) п-анизидина, 200 мкл ТГФ. После добавления 57 мкл (2 экв., 59 мг, 0.487 моль) ацетофенона автоклав герметизировали, трижды промыли СО, доводили давление СО до 50 бар и нагрели до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 74 % ЯМР. Продукт очищали с помощью установки InterChim PuriFlash в системе 4 : 1 ДХМ - гексан (R_f = 0.48 в ДХМ). Коричневое твердое вещество, т. пл. 62-64 °С (лит. т. пл. 65-66 °С [164]), 75 мг (выход 68 %).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7.40 – 7.07 (м, 5H), 6.64 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 6.42 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 4.36 (кв, J = 6.7 Гц, 1H), 3.91-3.44 (уш. с, 1H), 3.64 (с, 3H), 1.44 (д, J = 6.7 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 152.0, 145.6, 141.7, 128.7, 126.9, 126.0, 114.8, 114.6, 55.8, 54.3, 25.3.

Полученные спектры соответствуют литературным данным [165].

1-(adamantan-2-yl)pyrrolidine (Ii)



В автоклав объемом 100 мл поместили 0.16 мг (0.004 мол. %, 0.00026 ммоль) $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$, 11 мг (1 %, 0.066 ммоль) KI, 1 г (6.65 ммоль) адамантана, 1.64 мл (1.42 г, 19.95 ммоль) пирролидина и 8 мл ТГФ. Затем автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм CO, заполняли 70 атм CO и нагревали до 180 °C в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Выход 71 % по ГХ. С помощью роторного испарителя объем растворителя уменьшили до ~10 мл и по каплям добавили 3 мл трифторуксусного ангидрида. Растворитель и избыток ангидрида полностью упарили, затем проводили флэш-хроматографию, используя в качестве элюента сначала ДХМ, затем метанол. К метанольной фракции добавляли раствор NaOH-H₂O, затем фракцию промывали ДХМ (5 * 15 мл). Полученную органическую фракцию упаривали, в результате получали 780 мг (57 %) темно-коричневого масла, $R_f = 0.15$ (5 : 1 ДХМ - метанол), визуализация ТСХ в иоде.

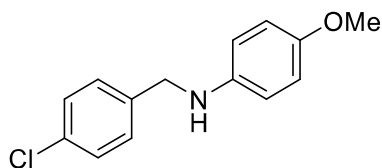
Продукт также может быть выделен перегонкой *in vacuo* (bp 90-95 °C, 1 торр) с большой потерей веса (530 мг, выход 45 %) в виде бесцветного прозрачного твердого вещества, т. пл. 36-39 °C (лит. т. пл. 31-32 °C [166]).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.62 – 2.33 (м как с, 4H), 2.24 – 1.58 (м, 17H), 1.52 – 1.26 (м как д, J = 11.0 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 70.4, 51.6, 38.2, 37.4, 31.74, 31.70, 27.8, 27.7, 23.6.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[147].

N-(4-хлоробензил)-4-метоксианилин (Ij)



В автоклав объемом 10 мл поместили 118 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) [(*p*-сумене) RuI_2] $_2$ и 89 мкг (0.05 мол. %, 0.00242 ммоль) трис-*p*-хлорфенилфосфина в виде аликвот в ДХМ (17 мкл раствора 3.5 мг в 0.5 мл, 15 мкл раствора 2.9 мг в 0.5 мл, соответственно). После испарения ДХМ добавили 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 68 мг (1 экв., 0.487 ммоль) *p*-хлорбензальдегида, 200 мкл ТГФ. Автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, заполнили 50 бар СО и нагревали до 160 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 77 % ЯМР. Продукт очищали колоночной хроматографией, гексан-этилацетат 20:1 ($R_f = 0.38$ в 5 : 1 гексан - этилацетат). Желтое твердое вещество, т. пл. 67-70 °С (лит. т. пл. 70-72°С [167]), 87 мг (выход 73 %).

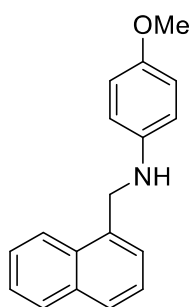
В качестве альтернативы продукт можно получить без добавления трис-*p*-хлорфенилфосфина, используя 0.025 моль% [(*p*-сумене) RuCl_2] $_2$ и 1% KI или 0.025 моль% [(*p*-сумене) RuI_2] $_2$ с выходом 51% или 60% по ЯМР, соответственно. Добавление 0.05 мольн. % трис-*p*-хлорфенилфосфина к 0.025 мольн. % [(*p*-сумене) RuCl_2] $_2$ не улучшило выход реакции по сравнению с простой системой 0.025 мольн. % [(*p*-сумене) RuCl_2] $_2$ (23 % и 24 % ЯМР, соответственно).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.31 (с, 4H), 6.78 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.58 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.27 (с, 2H), 3.91 – 3.78 (уш. с, 1H), 3.74 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 152.4, 142.2, 138.4, 132.8, 128.8, 128.8, 115.0, 114.2, 55.8, 48.5.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[168].

4-метокси-N-(нафт-1-илметил)анилин (Iк)



В автоклав объемом 10 мл поместили 118 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) $[(p\text{-сyмeнe})\text{RuI}_2]_2$ в виде аликвоты в ДХМ (17 мкл раствора 3.5 мг в 0.5 мл). После упаривания ДХМ добавили 120 мг (2 эквив., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 200 мкл ТГФ. После добавления 66 мкл (1 экв., 76 мг, 0.487 моль) 1-нафтальдегида автоклав герметизировали, трижды промыли CO , заполнили 50 атм CO и нагревали до 160 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 83 % ЯМР. Продукт очищали колоночной хроматографией, гексан-этилацетат 10:1 ($R_f = 0.42$ в 5 : 1 гексан - этилацетат). Серое твердое вещество, т. пл. 68-70 °С, 104 мг (выход 81 %).

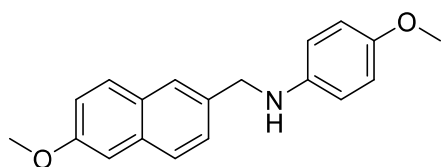
Такой же выход по ЯМР можно получить, используя 0.025 мольн. % $[(p\text{-сyмeнe})\text{RuCl}_2]_2$ и 1% KI. Добавление 0.05 мольн. % *трис-n*-хлорфенилфосфина к $[(p\text{-сyмeнe})\text{RuI}_2]$ не повлияло на выход.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8.16 – 8.04 (м, 1H), 7.96 – 7.86 (м, 1H), 7.83 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.62 – 7.49 (м, 3H), 7.45 (дд, $J_1 = J_2 = 7.6$ Гц, 1H), 6.84 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.67 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.71 (с, 2H), 3.78 (с, 4H(-OMe + -NH-)).

^{13}C ЯМР (75 МГц, Хлороформ-d) δ 152.2, 142.7, 134.7, 133.9, 131.6, 128.8, 128.1, 126.3, 126.0, 125.9, 125.6, 123.7, 115.0, 114.0, 55.9, 47.3.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[169].

4-метокси-N-((6-метоксинафт-2-ил)метил)анилин (II)



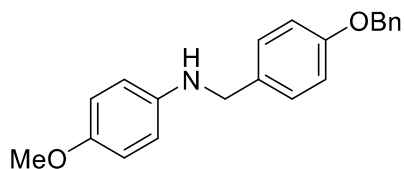
В автоклав емкостью 10 мл добавили 118 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) [(*p*-супене) RuI_2] $_2$ в виде аликвоты в ДХМ (17 мкл раствора 3.5 мг в 0.5 мл). После упаривания ДХМ добавили 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 91 мг (1 экв., 0.487 ммоль) 6-метокси-2-нафталальдегида, 200 мкл ТГФ. Затем автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм CO , заполнили 50 бар CO и нагревали до 160 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 87 % ЯМР. Продукт очищали колоночной хроматографией, 8 : 1 гексан - этилацетат. Значительная часть искомого продукта была загрязнена анизидином, поэтому для этой фракции была проведена повторная очистка с использованием системы 3 : 2 ДХМ - толуол ($R_f = 0.42$ в ДХМ). Общий выход 113 мг (79 %), желтовато-белое твердое вещество, т. пл. 150-153 °С.

Продукт может быть получен с тем же ЯМР-выходом при использовании 0.025 мольн. % [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ и 1% KI. Добавление 0.05 мольн. % трис-*p*-хлорфенилфосфина к [(*p*-сумене)RuI₂]₂ не оказало существенного влияния на выход (91 % ЯМР).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.85 – 7.60 (м, 3H), 7.46 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.19 – 7.04 (м, 2H), 6.79 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.65 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 4.41 (с, 2H), 4.06 – 3.53 (уш. с, 1H), 3.92 (с, 3H), 3.74 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-*d*) δ 157.6, 152.3, 142.6, 134.9, 133.9, 129.3, 129.0, 127.3, 126.5, 126.0, 119.0, 115.0, 114.3, 105.8, 55.9, 55.4, 49.5.

N-(4-(бензилокси)бензил)-4-метоксианилин (Im)



В автоклав объемом 10 мл поместили 118 мкг (0.025 мол. %, 0.00121 ммоль) [(*p*-сумене)RuI₂]₂ и 89 мкг (0.05 мол. %, 0.00242 ммоль) трис-*p*-хлорфенилфосфина в виде аликвот в ДХМ (17 мкл раствора 3.5 мг в 0.5 мл, 15 мкл раствора 2.9 мг в 0.5 мл, соответственно). После испарения ДХМ добавили 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 103 мг (1 экв., 0.487 ммоль) 4-бензилоксибензальдегида, 200 мкл ТГФ. Автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, подавали 50 бар СО и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 81 % ЯМР. Продукт очищали колоночной

хроматографией, гексан-этилацетат 20:1 ($R_f = 0.33$ в 5 : 1 гексан - этилацетат). Белое твердое вещество, т. пл. 101-105 °С (лит. т. пл. 100-102 °С [8]), 108 мг (выход 70 %).

Продукт также можно получить без трис-*p*-хлорфенилфосфина с тем же ЯМР-выходом, или используя 0.025 мольн. % [(*p*-сумене) RuCl_2] $_2$ и 1% KI с ЯМР-выходом 77 %.

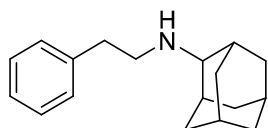
^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.50 – 7.32 (м, 5H), 7.30 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.96 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.79 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.61 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.07 (с, 2H), 4.21 (с, 2H), 3.75 (с, 4H (-OMe + -NH-)).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-*d*) δ 158.1, 152.2, 142.6, 137.1, 132.1, 128.7, 128.1, 127.6, 115.04, 114.99, 114.2, 70.1, 55.9, 48.8.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1645. Найдено: 320.1643.

Полученные спектры соответствуют литературным данным [8].

N-фенэтиладамантан-2-амин (In)



В автоклав объемом 10 мл поместили 118 мкг (0.025 мольн. %, 0.00121 ммоль) [(*p*-сумене) RuI_2] $_2$ и 89 мкг (0.05 мольн. %, 0.00242 ммоль) трис-*p*-хлорфенилфосфина в виде аликвот в ДХМ (17 мкл раствора 3.5 мг в 0.5 мл, 15 мкл раствора 2.9 мг в 0.5 мл, соответственно). После испарения ДХМ добавили

73 мг (1 экв., 0.487 ммоль) адамантана и 200 мкл ТГФ. После добавления 123 мкл (2 экв., 118 мг, 0.974 ммоль) 2-фенилэтиламина автоклав герметизировали, трижды промыли СО, заполнили 50 атм СО и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 81 % ЯМР. Продукт очищали колоночной хроматографией, гексан-этилацетат 8:1 ($R_f = 0.25$ в 5 : 1 гексан - этилацетат). Желтое масло, 91 мг (выход 73 %).

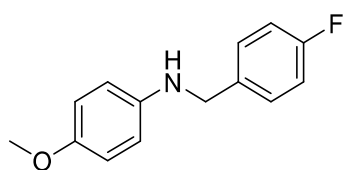
Продукт также можно получить без трис-п-хлорфенилфосфина с тем же ЯМР-выходом, или используя 0.025 мольн. % [(*p*-сумене)RuCl₂]₂ и 1% KI с ЯМР-выходом 79 %.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.38 – 7.15 (м, 5H), 2.92 – 2.77 (м, 4H), 2.77-2.72 (м как с, 1H), 1.91 – 1.76 (м, 7H), 1.76 – 1.59 (м, 5H), 1.55 – 1.37 (м как д, *J* = 13.2 Гц, 2H), 1.35 – 1.02 (уш. с, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-*d*) δ 140.6, 128.8, 128.5, 126.1, 61.7, 48.4, 38.1, 37.7, 37.0, 32.1, 31.4, 28.0, 27.7.

HRMS (ESI (+), acetonitrile; *m/z*): рассчитано для C₁₈H₂₆N⁺ [M+H]⁺ 256.2060. Найдено: 256.2061.

N-(4-фторбензил)-4-анизидин (1o)



В автоклав объемом 10 мл поместили 118 мкг (0.025 мольн. %, 0.00121 ммоль) $[(p\text{-сyмeнe})\text{RuI}_2]_2$, добавленного в виде аликвоты в ДХМ (17 мкл раствора 3.5 мг в 0.5 мл). После упаривания ДХМ добавили 120 мг (2 эквив., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 200 мкл ТГФ. После добавления 52 мкл (1 экв., 60 мг, 0.487 моль) 4-фторбензальдегида автоклав герметизировали, трижды промыли СО, заполнили 50 атм СО и нагревали до 160 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охладили до комнатной температуры и сбросили давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 87 % ЯМР. Продукт очищали колоночной хроматографией, гексан-этилацетат 20:1 ($R_f = 0.42$ в гексан-этилацетате 5:1). Коричневое масло, 87 мг (выход 77 %).

Продукт можно также получить, используя 0.025 мольн. % $[(p\text{-сyмeнe})\text{RuCl}_2]_2$ и 1% KI с выходом 59 % ЯМР. Добавление трис-*p*-хлорфенилфосфина к $[(p\text{-сyмeнe})\text{RuI}_2]_2$ не оказало существенного влияния на выход (91 % ЯМР).

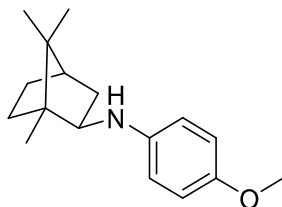
^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.41 – 7.28 (м, 2H), 7.10 – 6.96 (м, 2H), 6.79 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.60 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.26 (с, 2H), 3.75 (с, 4H(-OMe + -NH-)).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-*d*) δ 162.1 (д, $J = 244.6$ Гц), 152.4, 142.3, 135.5 (д, $J = 3.2$ Гц), 129.1 (д, $J = 8.0$ Гц), 115.5 (д, $J = 21.4$ Гц), 115.0, 114.2, 55.8, 48.6.

^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*) δ -115.73.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[170].

***экзо-N*-(4-метоксифенил)-1.7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (Iр)**



В автоклав емкостью 10 мл загрузили 373 мкг (0.0006 ммоль, 0.125 мольн. %) [(*p*-сумене)RuI₂]₂ в виде аликвоты в ДХМ (22 мкл раствора 8.34 мг в 0.5 мл). После испарения ДХМ добавили 0.8 мг (0.0048 ммоль, 1 мольн. %), 74 мг (1 экв., 0.487 ммоль) камфоры, 120 мг (2 экв., 0.974 ммоль) *n*-анизидина, 200 мкл ТГФ. Автоклав герметизировали, трижды продували 10 атм СО, заполнили 50 атм СО и нагревали до 180 °С на бане с силиконовым маслом в течение 20 ч. Затем автоклав охлаждали до комнатной температуры и сбрасывали давление. Содержимое автоклава переносили в колбу с помощью ДХМ. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Выход 77 % по ГХ. Продукт очищали на установке MPLC InterChim PuriFlash с использованием градиентной системы гексан-этилацетат 60:1 - 10 : 1 ($R_f = 0.67$ в 5 : 1 гексан - этилацетат). Желтоватое масло, 83 мг (выход 66 %).

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6.76 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.53 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.48 (уш. с, 1H), 3.31 – 3.08 (м, 1H), 1.95 – 1.50 (м, 5H), 1.33 – 1.08 (м, 2H), 1.02 (с, 3H), 0.92 (с, 3H), 0.85 (с, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, Хлороформ-d) δ 151.5, 142.7, 115.0, 113.9, 62.5, 56.0, 48.9, 47.3, 45.3, 40.9, 36.9, 27.5, 20.6 (2C), 12.5.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[4].

6.4 Восстановительное аминирование камфоры и фенхона в присутствии карбонила железа

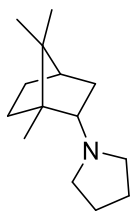
6.4.1 Общие методы

Методика восстановительного аминирования с использованием пентакарбонила железа. Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой трижды промывали аргоном. Добавляли рассчитанные количества амина и карбонильного соединения, затем добавляли пентакарбонил железа. Пробирку Шленка герметично закрывали и помещали в предварительно нагретую масляную баню. Реакции с первичными аминами обычно проводили при 100-120°C, а со вторичными - при 140-160°C. Нагрев продолжался 12-14 ч. После этого пробирку Шленка открывали на воздух, а реакционную смесь переносили в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Для разрушения железосодержащего комплекса желаемого продукта добавляли избыток триэтиламина, после чего сушили реакционную смесь в вакууме. Затем продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Так как большинство получаемых соединений не поглощает УФ-излучение, применяли иодную визуализацию TLC.

6.4.2 Субстратная специфичность

1-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пирролидин (IIa)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. В пробирку добавили камфору (100 мг, 100 мольн. %, 0.66 ммоль), пирролидин (162 мкл, 300 мольн. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мольн. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка остудили, открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавили 1 мл триэтиламина и снова удалили летучие компоненты. По данным ГХ, получены два изомера с соотношением основного и минорного 2.7:1. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.4 (экзо-изомер, минорный) и 0.35 (эндо-изомер, основной) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ. Было выделено 63 мг смеси и 30 мг чистого эндо-изомера, что соответствует 68%-ному выходу восстановительного аминирования.

Эндо-изомер (основной):

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.50 – 2.40 (м, 4H), 2.23 – 2.14 (м, 1H), 2.06 – 1.97 (м, 1H), 1.96 – 1.87 (м, 1H), 1.80 – 1.62 (м, 5H), 1.54 (дд, *J* = 4.5, 4.5 Гц, 1H), 1.31 – 1.19 (м, 2H), 1.11 (дд, *J* = 12.4, 4.0 Гц, 1H), 0.92 (с, 3H), 0.87 (с, 3H), 0.82 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 72.4, 54.7, 50.0, 49.0, 44.4, 36.9, 28.7, 27.9, 23.3, 20.2, 18.8, 16.4.

HRMS: рассчитано для C₁₄H₂₅N: 208.2060 ([M+H]⁺); Найдено: 208.2060

¹³C спектр *эндо*-изомера соответствует литературным данным[171].

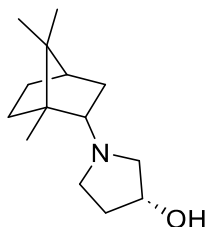
Экзо-изомер (побочный):

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.58 – 2.40 (м, 4H), 2.09 (дд, $J = 8.6, 5.7$ Гц, 1H), 1.89 – 1.83 (м, 1H), 1.70 – 1.59 (м, 5H), 1.57 (дд, $J = 4.4$ Гц, 1H), 1.48 – 1.34 (м, 2H), 1.29 – 1.19 (м, 1H), 1.08 – 1.03 (м, 1H), 1.02 (с, 3H), 0.94 (с, 3H), 0.77 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 75.6, 54.1, 49.8, 47.1, 45.2, 37.4, 36.9, 27.5, 23.5, 20.9, 20.1, 15.3.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}$: 208.2060 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 208.2058

(R)-1-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пирролидин-3-ол (IIb)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мольн. %, 0.66 ммоль), R-гидроксипирролидин (172 мг, 300 мольн. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мольн. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. R_f 0.2 (экзо-изомер, минорный) и 0.15 (эндо-изомер, основной) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация TLC. Было выделено 101 мг смеси двух изомеров, соотношение основного и минорного 1.8:1. Эта смесь была повторно очищена для

получения чистого *экзо*-изомера для определения его характеристик. Общий выход восстановительного аминирования составил 69%.

Эндо-изомер (основной):

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4.26 – 4.18 (м, 1H), 2.91 – 2.82 (м, 2H), 2.79 – 2.70 (м, 1H), 2.41 (дд, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.30 – 2.11 (м, 3H), 2.07 – 1.97 (м, 1H), 1.92 – 1.83 (м, 1H), 1.76 – 1.62 (м, 2H), 1.55 (дд, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.30 – 1.18 (м, 2H), 1.10 – 1.03 (м, 1H), 0.91 (с, 3H), 0.85 (с, 3H), 0.82 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 71.1, 70.6, 63.7, 52.5, 49.8, 48.9, 44.6, 37.5, 35.1, 28.9, 27.8, 20.2, 18.8, 16.2.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2009

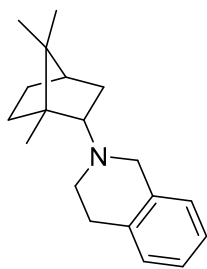
Экзо-изомер (побочный):

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4.25 – 4.17 (м, 1H), 3.04 – 2.91 (м, 2H), 2.26 – 2.11 (м, 3H), 2.09 – 1.96 (м, 1H), 1.94 – 1.83 (м, 1H), 1.74 – 1.56 (м, 3H), 1.52 – 1.36 (м, 2H), 1.11 – 1.00 (м, 2H), 1.03 (с, 3H), 0.97 (с, 3H), 0.80 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 74.2, 71.8, 63.7, 50.8, 49.8, 47.3, 45.2, 37.3, 36.4, 33.8, 27.5, 20.8, 20.0, 15.4.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2009

2-((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIc)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), тетрагидроизохиналин (238 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 140 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавили 1 мл триэтиламина и снова удалили летучие компоненты. По данным ГХ, получены два изомера с соотношением основного и минорного 4.0:1. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.6 (экзо-изомер, минорный) и 0.5 (эндо-изомер, основной) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ. Было выделено 35 мг чистого экзо-изомера, 75 мг смеси и 10 мг эндо-изомера, что соответствует 68%-ному выходу восстановительного аминирования.

Эндо-изомер (основной):

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.15 – 7.07 (м, 3H), 7.06 – 7.00 (м, 1H), 3.76 (д, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.60 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 2.99 – 2.77 (м, 3H), 2.70 – 2.63 (м, 1H), 2.48 – 2.42 (м, 1H), 2.22 – 2.12 (м, 1H), 2.07 – 1.97 (м, 1H), 1.80 – 1.68 (м, 1H), 1.61 (дд, $J = 4.7$ Гц, 1H), 1.37 – 1.26 (м, 2H), 1.20 (дд, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.09 (с, 3H), 0.92 (с, 3H), 0.87 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 135.4, 134.8, 128.7, 126.8, 126.1, 125.6, 70.7, 56.6, 50.5, 50.4, 48.6, 44.4, 37.6, 29.1, 29.0, 27.4, 20.3, 18.9, 17.4.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}$ 270.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 270.2208

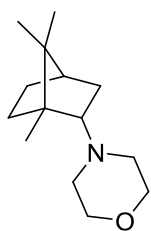
Экзо-изомер (побочный):

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.15 – 7.06 (м, 3H), 7.02 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 3.83 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H), 3.61 (с, 1H), 2.98 – 2.85 (м, 2H), 2.76 – 2.64 (м, 1H), 2.63 – 2.54 (м, 1H), 2.34 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 2.06 (дд, $J = 12.7, 6.7$ Гц, 1H), 1.77 – 1.56 (м, 2H), 1.54 – 1.42 (м, 2H), 1.16 – 1.01 (м, 2H), 1.05 (с, 3H), 0.93 (с, 3H), 0.81 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 136.2, 135.6, 128.6, 127.0, 125.9, 125.5, 72.5, 54.8, 51.3, 49.7, 47.3, 45.1, 37.3, 34.1, 29.5, 27.5, 20.9, 19.9, 14.4.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}$ 270.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 270.2208

N-((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)морфолин (IIId)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), морфолин (170 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакционную смесь в круглодонную колбу. Летучие

компоненты упаривали в вакууме. Добавили 1 мл триэтиламина и снова удалили летучие компоненты. По данным ГХ, получены два изомера с соотношением основного и минорного 2.1:1. Поскольку остаток был значительно загрязнен соединениями железа, потребовалась двухступенчатая очистка методом колоночной хроматографии. На первой стадии для удаления загрязнений в качестве элюента использовали 2% Et₃N в ДХМ. Вторая стадия с использованием ДХМ в качестве элюента позволила получить 11 мг чистого экзо-изомера, 32 мг смеси и 47 мг эндо-изомера, что соответствует 62%-ному выходу восстановительного аминирования, R_f 0.7 (экзо-изомер, минорный) и 0.6 (эндо-изомер, основной) в ДХМ:MeOH = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ.

Эндо-изомер (основной):

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3.69 (кв, *J* = 4.3 Гц, 4H), 2.44 (с, 4H), 2.22 (ддд, *J* = 9.8, 4.0, 1.7 Гц, 1H), 2.06 – 1.80 (м, 2H), 1.71 (тт, *J* = 13.7, 4.4 Гц, 1H), 1.56 (т, *J* = 4.6 Гц, 1H), 1.29 – 1.19 (м, 2H), 1.06 – 0.97 (м, 1H), 0.95 (с, 3H), 0.86 (с, 3H), 0.82 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 71.3, 67.2, 54.0, 50.4, 48.3, 44.3, 36.8, 29.0, 27.4, 20.2, 18.8, 17.2.

HRMS: рассчитано для C₁₄H₂₅NO: 224.2009 ([M+H]⁺); Найдено: 224.2011

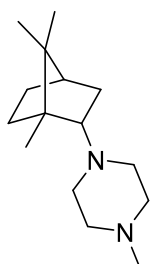
Экзо-изомер (побочный):

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3.65 (д, *J* = 21.3 Гц, 4H), 2.46 (с, 4H), 2.11 (дд, *J* = 8.8, 6.1 Гц, 1H), 1.74 – 1.56 (м, 3H), 1.52 – 1.37 (м, 1H), 1.32 (дд, *J* = 12.6, 8.8 Гц, 1H), 1.04 (кв, *J* = 8.5, 7.2 Гц, 2H), 0.96 (с, 3H), 0.91 (с, 3H), 0.79 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 73.2, 67.7, 53.5, 49.7, 47.1, 45.0, 37.3, 33.2, 27.4, 20.8, 19.8, 14.7.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}$: 224.2009 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 224.2009

1-метил-4-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин (IIe)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), N-метилпиперазин (219 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавили 1 мл триэтиламина и снова удалили летучие компоненты. По данным ГХ, получены два изомера с соотношением основного и минорного 2.0:1. Выход по ГХ 36%. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.4 (*экзо*-изомер, минорный) и 0.35 (*эндо*-изомер, основной) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ. Выделено 12 мг чистого *эндо*-изомера и 10 мг смеси, что соответствует 14%-ному выходу.

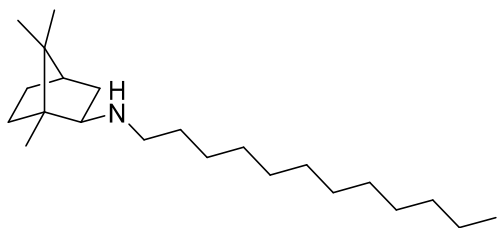
Эндо-изомер:

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.71 – 2.35 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.55 (dd, $J = 4.6$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 3H), 1.04 (dd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 71.1, 55.1, 53.0, 50.5, 48.4, 45.9, 44.3, 37.2, 29.0, 27.4, 20.3, 18.9, 17.2.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2$: 237.2325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 237.2325

Экзо-(1S,2R,4R)-N-додецил-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (IIf)



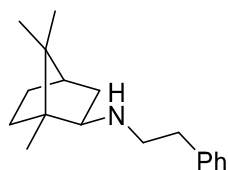
Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), додециламин (365 мг, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакционную смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.3 (образовался только экзо-изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ. Выделено 108 мг продукта, что соответствует 51%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.57 – 2.36 (м, 3H), 1.73 – 1.59 (м, 2H), 1.58 – 1.35 (м, 5H), 1.35 – 1.16 (м, 18H), 1.10 – 1.02 (м, 2H), 1.00 (с, 3H), 0.92 – 0.82 (м, 6H), 0.79 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 67.06, 49.09, 48.44, 46.77, 45.38, 39.26, 37.14, 32.08, 30.64, 29.83, 29.80 (3C), 29.76, 29.52, 27.68, 27.52, 22.85, 20.75, 20.67, 14.28, 12.33.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}$: 322.3468 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 322.3467

Экзо-(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-фенэтилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (IIg)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), 2-фенилэтиламин (248 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. R_f 0.4 (образовался только экзо-изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ.

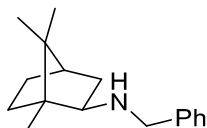
Выделено 119 мг продукта, что соответствует 70%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.32 – 7.25 (м, 2H), 7.24 – 7.17 (м, 3H), 2.89 – 2.68 (м, 4H), 2.54 (дд, $J = 7.6, 5.6$ Гц, 1H), 1.75 – 1.61 (м, 2H), 1.60 – 1.43 (м, 3H), 1.09 – 1.01 (м, 2H), 0.94 (с, 3H), 0.81 (с, 3H), 0.79 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 140.7, 128.9, 128.4, 126.1, 66.6, 50.2, 48.5, 46.8, 45.3, 39.1, 37.1, 36.8, 27.5, 20.7, 20.5, 12.3.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$: 258.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 258.2218

**Экзо-(1S,2R,4R)-N-бензил-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин
(IIIh)**



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), бензиламин (215 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакционную смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.7 (образовался только экзо-изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v).

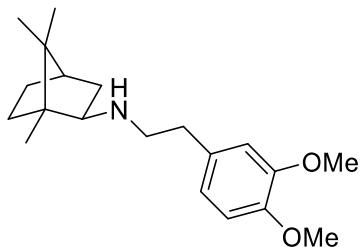
Использовалась иодная визуализация ТСХ. Выделено 103 мг продукта, что соответствует 64%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.38 – 7.20 (м, 5H), 3.79 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 3.61 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.60 (дд, $J = 7.9, 4.9$ Гц, 1H), 1.77 – 1.45 (м, 6H), 1.09 (с, 3H), 1.11 – 1.01 (м, 2H), 0.90 (с, 3H), 0.82 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 141.6, 128.4, 128.2, 126.7, 66.4, 52.7, 48.6, 46.9, 45.4, 38.9, 37.0, 27.5, 20.8, 20.7, 12.3.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}$: 244.2060 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 244.2054

Экзо-(1S,2R,4R)-N-(3,4-диметоксифенетил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (III)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), 2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-амин (333 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакционную смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.5 (образовался только экзо-

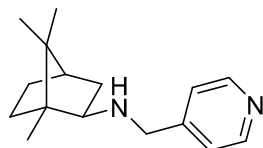
изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация TLC. Выделено 130 мг продукта, что соответствует 63%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6.82 – 6.69 (м, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 2.86 – 2.62 (м, 4H), 2.51 (м как т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 1.74 – 1.40 (м, 5H), 1.08 – 0.99 (м, 2H), 0.94 (с, 3H), 0.80 (с, 3H), 0.77 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 148.8, 147.3, 133.3, 120.7, 112.1, 111.2, 66.7, 56.0, 55.9, 50.3, 48.5, 46.7, 45.3, 39.1, 37.0, 36.3, 27.5, 20.7, 20.6, 12.3.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$: 318.2428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 318.2431

Экзо-(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-(пиридин-4-илметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (IIj)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), пиридин-4-илметанамин (200 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. R_f 0.4 (образовался только экзо-изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ.

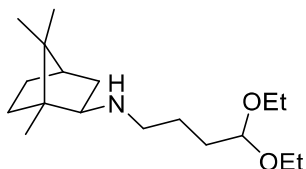
Выделено 70 мг продукта, что соответствует 44%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.55 – 8.50 (м, 2H), 7.28 (дд, $J = 4.9, 3.1$ Гц, 2H), 3.79 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H), 3.65 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H), 2.57 (дд, $J = 7.6, 5.4$ Гц, 1H), 1.75 – 1.47 (м, 5H), 1.09 (с, 3H), 1.09 – 1.01 (м, 2H), 0.91 (с, 3H), 0.83 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 150.6, 149.8, 123.1, 66.4, 51.5, 48.6, 46.9, 45.3, 38.9, 36.9, 27.4, 20.7, 20.6, 12.3.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$: 245.2012 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 245.2003

Экзо-(1S,2R,4R)-N-(4,4-диэтоксипентил)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (Шк)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), 4,4-диэтоксипентан-1-амин (341 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли для доступа воздуха, и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. R_f 0.3 (образовался только экзо-изомер) в

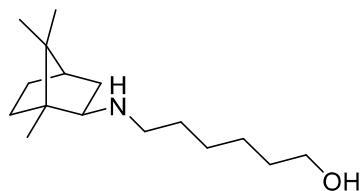
ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация TLC. Выделено 70 мг продукта, что соответствует 37%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4.49 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 3.69 – 3.59 (м, 2H), 3.53 – 3.41 (м, 2H), 2.58 – 2.36 (м, 3H), 1.73 – 1.43 (м, 9H), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H), 1.08 – 1.00 (м, 2H), 1.00 (с, 3H), 0.85 (с, 3H), 0.79 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 103.06, 67.00, 61.09, 61.04, 48.72, 48.45, 46.78, 45.37, 39.17, 37.09, 31.71, 27.50, 25.82, 20.73, 20.67, 15.49, 12.31.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_2$: 298.2741 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 298.2743

**Экзо-6-(((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло
ил)амино)гексан-1-ол (III) [2.2.1]гептан-2-**



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), 6-аминогексан-1-ол (231 мг, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), герметично закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в

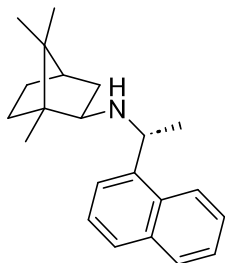
градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.2 (образовался только *экзо*-изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (v/v). Использовалась иодная визуализация ТСХ. Выделено 66 мг продукта, что соответствует 40%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3.59 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.57 – 2.37 (м, 3H), 1.71 – 1.22 (м, 14H), 1.08 – 0.98 (м, 2H), 0.96 (с, 3H), 0.84 (с, 3H), 0.77 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 66.95, 62.85, 48.90, 48.44, 46.74, 45.27, 39.18, 37.12, 32.81, 30.42, 27.43, 27.38, 25.79, 20.69, 20.61, 12.31.

HRMS рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}$: 254.2478 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 254.2485

***Экзо*-(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-((R)-1-(нафталин-1-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (IIm)**



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), (R)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-амин (231 мг, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), герметично закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 120 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакционную смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты.

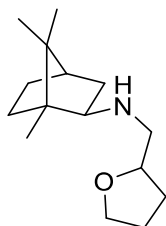
Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в градиентной системе ДХМ-МеОН. Rf 0.6 (образовался только экзо-изомер) в ДХМ. Использовалась иодная визуализация ТСХ. Выделено 66 мг продукта, что соответствует 34%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.25 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.55 – 7.45 (м, 3H), 4.65 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.54 (дд, $J = 8.7, 4.4$ Гц, 1H), 1.69 – 1.26 (м, 9H), 1.06 (с, 3H), 1.04 (с, 3H), 1.01 – 0.91 (м, 2H), 0.83 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 142.8, 134.0, 131.6, 129.0, 127.0, 125.8, 125.6, 125.3, 123.4, 123.3, 65.4, 54.2, 48.8, 47.0, 45.3, 40.6, 36.9, 27.3, 24.1, 20.7, 20.6, 12.4.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}$: 308.2373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 308.2366

Экзо-(1S,2R,4R)-1,7,7-триметил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (III)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавляли камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), (тетрагидрофуран-2-ил)метанамин (203 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль). Пробирку Шленка закрывали и помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Через 14 часов

нагревания пробирку Шленка открывали на воздух и реакционную смесь переносили в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. По данным газовой хроматографии были получены два изомера с соотношением основного и минорного компонентов 1.7:1. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием хроматографа InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ-МеОН. Rf 0.7 (минорный изомер) и 0.6 (основной изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1. Использовали иодную визуализацию ТСХ. Было выделено 20 мг чистого минорного изомера, 81 мг смеси и 27 мг основного изомера, что соответствует выходу восстановительного аминирования 82%.

ЯМР-анализ чистых изомеров показал, что они оба являются *экзо*-изомерами и отличаются конфигурацией третичного углерода в тетрагидрофурурильном кольце.

Первый изомер (*экзо*-)

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3.94 (дд, $J = 7.4, 4.0$ Гц, 1H), 3.88 – 3.80 (м, 1H), 3.78 – 3.68 (м, 1H), 2.61 (дд, $J = 11.8, 4.0$ Гц, 1H), 2.55 – 2.42 (м, 2H), 2.03 – 1.79 (м, 3H), 1.73 – 1.43 (м, 7H), 1.05 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 1.02 (с, 3H), 0.87 (с, 3H), 0.79 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 79.17, 68.07, 67.15, 53.80, 48.59, 46.79, 45.42, 39.02, 37.02, 29.63, 27.54, 25.91, 20.75, 20.65, 12.28.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}$: 238.2165 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 238.2166

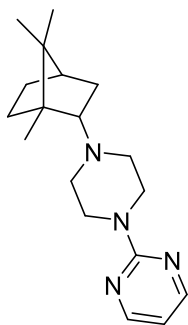
Второй изомер (*экзо*-)

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4.04 – 3.94 (м, 1H), 3.87 – 3.78 (м, 1H), 3.75 – 3.66 (м, 1H), 2.63 – 2.42 (м, 3H), 1.98 – 1.78 (м, 3H), 1.73 – 1.40 (м, 7H), 1.09 – 0.99 (м, 2H), 1.01 (с, 3H), 0.87 (с, 3H), 0.79 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 78.46, 68.30, 66.57, 52.79, 48.47, 46.79, 45.37, 38.84, 37.01, 29.28, 27.52, 26.18, 20.79, 20.64, 12.33.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}$: 238.2165 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 238.2167

Эндо-2-(4-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин (По)



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавляли камфору (100 мг, 100 мол. %, 0.66 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин (324 мг, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль). Пробирку Шленка закрывали и помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 160 °С. Через 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием хроматографа InterChim PuriFlash в градиентной системе гексан-ДХМ-МеОН. R_f 0.3 (образуется только *эндо*-изомер) в ДХМ:МеОН = 10:1 (об./об.). Использовали

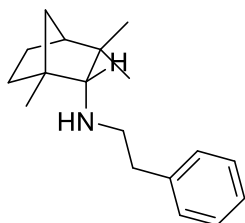
иодную визуализацию ТСХ. Выделено 59 мг продукта, что соответствует 30% выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.29 (д, $J = 4.7$ Гц, 2H), 6.45 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.89 – 3.66 (м, 4H), 2.60 – 2.38 (м, 4H), 2.30 – 2.19 (м, 1H), 2.13 – 1.92 (м, 2H), 1.86 – 1.64 (м, 1H), 1.62 – 1.55 (м, 1H), 1.35 – 1.21 (м, 2H), 1.10 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H), 0.97 (с, 3H), 0.86 (с, 3H), 0.83 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 161.7, 157.8, 109.7, 71.0, 53.2, 50.5, 48.4, 44.4, 43.8, 37.3, 29.0, 27.5, 20.2, 18.9, 17.3.

HRMS: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4$: 301.2387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Найдено: 301.2383

**Эндо-(1S,2R,4S)-1,3,3-триметил-N-фенетилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин
(IIp)**



Сухую пробирку Шленка с магнитной мешалкой продували аргоном. Добавили фенхон (106 мкл, 100 мол. %, 0.66 ммоль), 2-фенилэтиламин (248 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль) и пентакарбонил железа (266 мкл, 300 мол. %, 1.97 ммоль), закрыли пробирку Шленка и поместили в масляную баню, предварительно нагретую до 180 °С. После 14 часов нагревания пробирку Шленка открыли на воздух и перенесли реакцию смесь в круглодонную колбу. Летучие компоненты упаривали в вакууме. Добавляли 1 мл триэтиламина и снова удаляли летучие компоненты. Остаток очищали колоночной хроматографией на хроматографе InterChim PuriFlash в

градиентной системе гексан-этилацетат. Rf 0.7 в Этилацетат : Гексан = 1:10 (v/v) (только эндо-изомер). Использовалась иодная визуализация TLC. Выделено 50 мг продукта, что соответствует 30%-ному выходу восстановительного аминирования.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.33 – 7.16 (м, 5H), 2.94 – 2.73 (м, 4H), 2.18 – 2.14 (м, 1H), 1.64 – 1.56 (м, 2H), 1.51 – 1.23 (м, 3H), 1.16 – 1.05 (м, 2H), 1.03 (с, 3H), 1.00 (с, 3H), 0.98 – 0.91 (м, 1H), 0.83 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 140.6, 128.9, 128.4, 126.1, 73.8, 52.2, 49.2, 49.1, 43.0, 39.4, 37.2, 32.7, 26.6, 26.4, 20.9, 20.6.

HRMS: calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$: 258.2216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 258.2219

6.5 Восстановительное аминирование диметилформамидом в присутствии гипофосфита натрия

6.5.1 Общие методы

Общая процедура типового оптимизационного эксперимента. Реакции проводились в пробирках Шленка объемом 10 мл. Пробирку Шленка подсоединяли к линии Шленка и трижды продували аргоном. Затем в пробирку вносили $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *n*-хлорбензальдегид, воду (если указано), ДМСО (если указано), герметично закрывали и нагревали в течение заданного времени. Затем пробирки охлаждали, открывали и добавляли в пробирку Шленка аликвоту внутреннего стандарта (N,N-диметиланилин) в ДМФА. Затем порцию реакционной смеси анализировали с помощью ГХ-ПИД. Калибровочная кривая (концентрация продукта) - (пик продукта: пик

стандартного отношения) была получена с использованием ЯМР-чистого продукта и N,N-диметиланилина.

6.5.2 Получение формамидов морфолина и пирролидина

Получение формамида морфолина. В бомбу объемом 100 мл поместили 15 мл (0.243 моль, 1.4 экв.) метилформиата, 15 мл (0.173 моль, 1 экв.) морфолина, герметично закрыли под воздухом и нагревали до 150°C в течение 20 ч. Продукт перегонялся при 150°C на мембранном насосе. Чистая фракция содержала 15.7 г (79 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.01 (с, 1H), 3.64 (т, J = 4.8 Гц, 2H), 3.61 (т, J = 4.8 Гц, 2H), 3.50 (т, J = 4.9 Гц, 2H), 3.35 (т, J = 4.9 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 160.8, 67.2, 66.4, 45.7, 40.5.

Спектры согласуются с литературными данными[172].

Получение формамида пирролидина. В бомбу объемом 100 мл поместили 15 мл (0.243 моль, 1.33 экв.) метилформиата, 15 мл (0.183 моль, 1 экв.) пирролидина, герметично закрыли и нагревали до 150 °C в течение 20 ч. Продукт перегоняли при 150 °C на мембранном насосе. Чистая фракция содержала 12.0 г (66 %) продукта в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.22 (с, 1H), 3.46 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 3.38 (т, J = 6.7 Гц, 2H), 2.07 - 1.68 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 160.8, 46.0, 43.0, 24.8, 24.1.

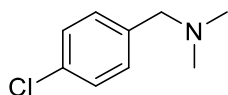
Спектры согласуются с литературными данными[173].

6.5.3 Механистический эксперимент

В ЯМР-ампулу высокого давления помещали 3.3 мг (0.031 ммоль, 0.29 эквив.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 13.6 мкл (14.6 мг, 0.107 ммоль) п-метоксибензальдегида, 2 мкл H_2O , 0.3 мл ДМФА- d_7 , герметизировали и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Затем пробирку охлаждали до комнатной температуры и регистрировали спектр ^1H ЯМР. Затем содержимое ЯМР-ампулы переносили в ГХ-виалу и разбавляли ДХМ до 1 мл. 200 мкл раствора переносили в другую виалу ГХ и снова разбавляли ДХМ до 1 мл. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

6.5.4 Субстратная специфичность

1-(4-хлорфенил)-N,N-диметилметанамин (IIIa)



В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 100 мг (0.711 ммоль) п-хлорбензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, герметично закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли с

помощью роторного испарителя, получали 98 мг (81 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

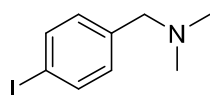
Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 92 %.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.35 – 7.24 (м, 4H), 3.43 (с, 2H), 2.27 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 137.4, 132.8, 130.5, 128.5, 63.6, 45.3.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[174].

1-(4-иодфенил)-N,N-диметилметанамин (Шв)



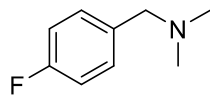
В пробирку Шленка объемом 10 мл помещали 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 166 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) *n*-иодбензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, герметично закрывали на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя и получали 125 мг (67 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.63 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.06 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.35 (с, 2H), 2.21 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 138.7, 137.4, 131.1, 92.5, 63.8, 45.4.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[175].

1-(4-фторфенил)-N,N-диметилметанамин (IIIc)



497 мг (4.69 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.73 мл (2.0 г, 16.1 ммоль, 1 экв.) п-фторбензальдегида, 300 мкл H_2O и 20 мл ДМФА помещали в пробирку Шленка объемом 100 мл, герметично закрывали на воздухе и нагревали до 150°C в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивалось как 24.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 100 мл рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 50 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 50 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промыли водной кислотой (3 * 50 мл, 10% v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединили, промыли эфиром (3 * 50 мл), затем добавили твердый NaOH до pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 * 50 мл). Три эфирные фракции объединили, высушили над Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 1.58 г (64 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

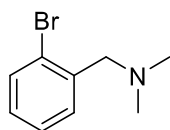
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7.23 (м как т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 6.97 (м как т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.37 (с, 2H), 2.20 (с, 6H).

^{19}F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -115.64.

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 162.1 (д, $J = 244.8$ Гц), 134.6 (д, $J = 3.2$ Гц), 130.7 (д, $J = 8.0$ Гц), 115.1 (д, $J = 21.1$ Гц), 63.6, 45.3.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[176].

1-(2-бромфенил)-N,N-диметилметанами́н (IIIд)



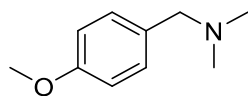
В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 83.4 мкл (132.1 мг, 0.711 ммоль, 1 экв.) *o*-бромбензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, герметично закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промывали водной кислотой (3 * 20 мл, 10 % v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединяли, промывали эфиром (3 * 20 мл), затем добавляли твердый NaOH до pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 * 20 мл). Растворитель был удален с помощью роторного испарителя, получено 110 мг (72 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7.54 (дд, $J = 7.7, 1.3$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.28 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Гц, 1H), 7.11 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 3.52 (с, 2H), 2.30 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, хлороформ-d) δ 138.3, 132.9, 131.1, 128.6, 127.3, 124.9, 63.4, 45.7.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[15].

1-(4-метоксифенил)-N,N-диметилметанамин (Ше)



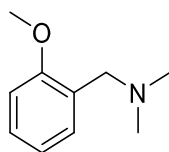
В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 90.8 мкл (97.1 мг, 0.711 ммоль) п-метоксибензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков DMF, сушили над Na_2SO_4 . Растворитель был удален с помощью роторного испарителя, в результате было получено 84 мг (71 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла. Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 81 %.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.21 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.85 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.35 (с, 2H), 2.22 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 158.8, 131.0, 130.3, 113.6, 63.8, 55.3, 45.3.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[174].

1-(2-метоксифенил)-N,N-диметилметанамин (Шф)



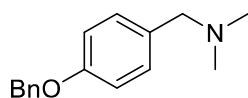
В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 97 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) *o*-метоксибензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, в результате получили 83 мг (выход 70 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.31 - 7.20 (м, 2H), 6.92 (дд, $J = 7.4, 7.4$ Гц, 1H), 6.87 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.45 (с, 2H), 2.27 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 157.9, 131.0, 128.3, 126.7, 120.2, 110.4, 57.9, 55.4, 45.5.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[176].

1-(4-бензилоксифенил)-N,N-диметилметанамин (IIIg)



В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 151 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) *n*-бензилоксибензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и

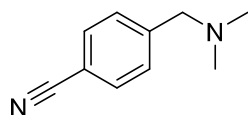
разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя и в результате получали 148 мг (86 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.47 - 7.42 (м, 2H), 7.39 (м как т, J = 7.5 Гц, 2H), 7.36 - 7.29 (м, 1H), 7.23 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.95 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 5.06 (с, 2H), 3.37 (с, 2H), 2.23 (с, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 158.0, 137.2, 131.3, 130.4, 128.6, 128.0, 127.6, 114.6, 70.1, 63.8, 45.3.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[177].

4-((диметиламино)метил)бензонитрил (Шh)



В пробирку Шленка объемом 100 мл поместили 470 мг (4.43 ммоль, 0.29 экв.) NaH₂PO₂·H₂O, 2 г (15.3 ммоль, 1 экв.) *n*-цианобензальдегида, 283 мкл H₂O, 20 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 23.3 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 200 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 50 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 50 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промыли водной кислотой (3 * 50 мл, 10 % v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединили, промыли эфиром (3 * 50 мл), затем добавили твердый NaOH до

pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 * 50 мл). Эфирные фракции объединили, высушили над Na₂SO₄. Растворитель был удален с помощью роторного испарителя и получено 1.0 г (41 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

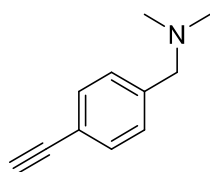
Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 53 %.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7.60 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.43 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 3.48 (с, 2H), 2.25 (с, 6H).

¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 144.6, 132.1, 129.6, 119.0, 110.9, 63.8, 45.4.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[174].

1-(4-этинилфенил)-N,N-диметилметанамин (III)



В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) NaH₂PO₂·H₂O, 93 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) *n*-этинилбензальдегида, 14 мкл H₂O, 2 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °C в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промывали водной кислотой (3 * 20 мл, 10 % v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединили, промыли эфиром (3 * 20 мл), затем добавили твердый NaOH до pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 * 20 мл).

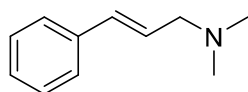
Эти три эфирные фракции объединили, высушили над Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 82 мг (72 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.43 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.27 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 3.42 (с, 2H), 3.06 (с, 1H), 2.24 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 139.8, 132.2, 129.2, 120.9, 83.8, 77.10, 64.1, 45.4.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[178].

(E)-N,N-диметил-3-фенилпроп-2-ен-1-амин (Шj)



В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 89.8 мкл (94.2 мг, 0.711 ммоль, 1 экв.) коричневого альдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150°C в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промывали водной кислотой (3 * 20 мл, 10 % v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединили, промыли эфиром (3 * 20 мл), затем добавили твердый NaOH до pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем полученную эфирную фракцию высушили над Na_2SO_4 . После упаривания растворителя было получено 73 мг неочищенного продукта, представляющего собой смесь 10 : 1 целевого продукта и N,N-диметил-3-

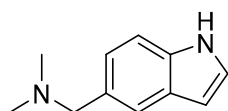
фенилпропанамина. Продукт (58 мг желтоватого масла, выход 50 %) был выделен колоночной хроматографией смеси (силикагель Acros Organic 0.06-0.2 мм, 6 % MeOH-ДХМ, Rf = 0.25).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.43 - 7.35 (м, 2H), 7.31 (м как т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.25 - 7.17 (м, 1H), 6.52 (д, J = 15.8 Гц, 1H), 6.27 (дт, J = 15.8, 6.7 Гц, 1H), 3.08 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 2.28 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 137.0, 133.1, 128.7, 127.7, 126.9, 126.5, 62.1, 45.2.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[15].

1-(1H-индол-5-ил)-N,N-диметилметанамин (IIIк)



В пробирку Шленка объемом 10 мл помещали 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 104 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) 5-формилиндола, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрывали на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промывали рассолом (3 * 20 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промывали водной кислотой (3 * 20 мл, 10 % v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединяли, промывали эфиром (3 * 20 мл), затем добавляли твердый NaOH до pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 *

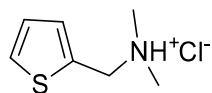
20 мл). Эти три эфирные фракции объединили, высушили над Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 64 мг (51 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.64 (с, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.32 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.21 - 7.14 (м, 2H), 6.52 (с, 1H), 3.58 (с, 2H), 2.30 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 135.4, 129.5, 127.9, 124.7, 123.7, 121.5, 111.1, 102.5, 64.8, 45.2.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[179].

N,N-диметил-1-(тиофен-2-ил)метанамина гидрохлорид (III)



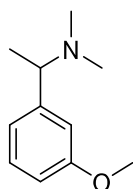
В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 66.8 мкл (80 мг, 0.711 ммоль, 1 экв.) 2-формилтиофена, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150°C в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенные органические фракции промывали рассолом (3 * 20 мл) для удаления остатков ДМФА. Затем добавляли HCl в эфире, эфир упаривали на роторном испарителе и остаток сушили *in vacuo* при 50°C . 115 мг (выход 86 %) продукта были выделены в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.17 (с, 1H), 7.69 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H), 7.40 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 7.13 (дд, $J = 5.0, 3.4$ Гц, 1H), 4.49 (д, $J = 5.0$ Гц, 2H), 2.67 (д, $J = 4.7$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 132.2, 131.0, 129.2, 127.6, 52.8, 40.9.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{SN}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 142.0685.
Найдено: 142.0691.

1-(3-метоксифенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (III_m)



В пробирку Шленка объемом 10 мл помещали 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 100.8 мкл (0.711 ммоль, 1 экв.) *m*-метоксиацетофенона, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрывали на воздухе и нагревали до 180 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивалось в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 30 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, тем самым получили желтоватое масло.

Масло растворили в 10%-ном растворе HCl , промыли эфиром (3 * 10 мл), затем к водному слою добавили твердый NaOH до pH 10. Слой экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 100 мг (78 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

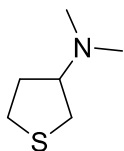
Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 78 %.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.39 - 7.18 (м, 1H), 7.01 - 6.75 (м, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.23 (кв., $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.24 (с, 6H), 1.39 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 159.7, 146.1, 129.2, 120.0, 113.0, 112.3, 66.2, 55.3, 43.5, 20.6.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[180].

N,N-диметилтетрагидроотиофен-3-амин (IIIh)



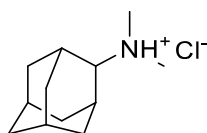
В пробирку Шленка объемом 100 мл поместили 604 мг (5.70 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.75 мл (2.0 г, 19.6 ммоль, 1 экв.) 3-оксотиолана, 365 мкл H_2O , 20 мл ДМФА, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается как 29.1 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 100 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 50 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 50 мл), чтобы избавиться от остатков ДМФА, и промывали водной кислотой (3 * 50 мл, 10 % v/v концентрированной HCl в воде). Кислую фракцию объединили, промыли эфиром (3 * 50 мл), затем добавили твердый NaOH до pH 10. Полученную жидкость экстрагировали эфиром (3 * 50 мл). Три эфирные фракции объединили, высушили над Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 0.83 г (31 %) продукта в виде темно-коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 2.97 - 2.78 (м, 4H), 2.78 - 2.67 (м, 1H), 2.33 (с, 6H), 2.30 - 2.19 (м, 1H), 1.94 - 1.74 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 70.6, 44.3, 33.8, 33.2, 28.6.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{SN}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 132.0841.
Найдено: 132.0841.

N,N-диметиладамантан-2-амин гидрохлорид (Шю)



В пробирку Шленка объемом 10 мл помещали 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 107 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) 2-адамантанона, 14 мкл H_2O , 2 мл ДМФА, закрывали на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенные органические фракции промывали рассолом (3 * 20 мл) для удаления остатков ДМФА. Затем добавляли HCl в эфире, эфир упаривали на роторном испарителе и остаток сушили *in vacuo* при 50 °С. 159 мг (выход 99 %) продукта были выделены в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.94 (с, 1H), 3.20 (м как д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 2.72 (д, $J = 4.8$ Гц, 6H), 2.29 (м как с, 2H), 2.19 (м как д, $J = 13.4$ Гц, 2H), 1.90 - 1.76 (м, 4H), 1.76 - 1.64 (м как с, 4H), 1.50 (м как д, $J = 13.3$ Гц, 2H).

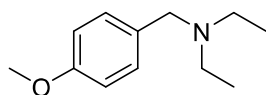
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 3.18 (s, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.29 (s, 2H), 1.90 (м как д, J = 12.7 Гц, 2H), 1.83 - 1.75 (м, 2H), 1.72 - 1.62 (м, 8H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O) δ 71.6, 41.2, 36.13, 36.07, 29.7, 27.7, 25.9, 25.8.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180.1747.

Найдено: 180.1744.

N-этил-N-(4-метоксибензил)этанамин (Шр)



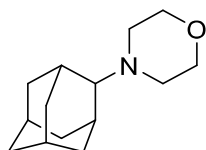
В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 90.8 мкл (97.1 мг, 0.711 ммоль) *p*-метоксибензальдегида, 14 мкл H_2O , 2 мл *N,N*-диэтилформамида, закрыли на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивается в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 40 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 20 мл) и добавили к органической фракции HCl в эфире. Эфир удаляли роторным испарителем, остаток сушили в вакууме при 80 °С в течение 4 ч. Кристаллы растворяли в воде, промывали эфиром (3 * 20 мл), затем в водный слой добавляли твердый NaOH . Слой экстрагировали эфиром (3 * 20 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 68 мг (48 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7.22 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 6.83 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.49 (с, 2H), 2.49 (кв, J = 7.1 Гц, 4H), 1.02 (т, J = 7.1 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 158.6, 131.9, 130.1, 113.6, 56.9, 55.3, 46.6, 11.8.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[181].

4-(адамантан-2-ил)-морфолин (Шq)



В пробирку Шленка объемом 10 мл поместили 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 107 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) 2-адамантана, 14 мкл H_2O , 2 мл N-формилморфолина, закрыли на воздухе и нагревали до $150\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 20 ч. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 30 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя с получением бесцветного масла.

Масло растворили в 10%-ном растворе HCl, промыли эфиром (3 * 10 мл), затем к водному слою добавили твердый NaOH до pH 10. Слой экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 134.1 мг (85%) продукта в виде бесцветного масла.

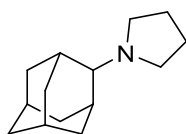
Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 95 %.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.71 (м как т, $J = 4.6$ Гц, 4H), 2.40 (с, 4H), 2.14 - 1.92 (м, 5H), 1.88 - 1.47 (м, 8H), 1.40 (м как д, $J = 12.4$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 68.1, 67.7, 50.3, 37.9, 37.3, 31.4, 28.7, 27.6, 27.5.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[147].

1-(адамантан-2-ил)-пирролидин (Шг)



В пробирку Шленка объемом 10 мл помещали 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 107 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) 2-адамантана, 14 мкл H_2O , 2 мл N-формилпирролидина, герметично закрывали на воздухе и нагревали до 150 °С в течение 20 ч. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 30 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив желтоватое масло.

Масло растворили в 10%-ном растворе HCl , промыли эфиром (3 * 10 мл), затем к водному слою добавили твердый NaOH до pH 10. Слой экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив 45 мг (31 %) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 88 %.

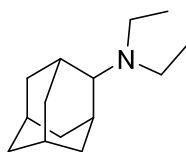
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2.49 (с, 4H), 2.14 (м как д, $J = 12.1$ Гц, 2H), 2.08 (с, 1H), 1.94 (с, 2H), 11.87 - 1.61 (м, 12H), 1.42 (м как д, $J = 12.1$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 70.5, 51.7, 38.2, 37.4, 31.67, 31.62, 27.74, 27.66, 23.6.

Полученные спектры соответствуют литературным данным[147].

Значительное расхождение между препаративными и ГХ-выходами может быть объяснено испарением продукта при удалении растворителя.

N,N-диэтиладамантан-2-амин (IIIc)



В пробирку Шленка объемом 10 мл помещали 22 мг (0.208 ммоль, 0.29 экв.) $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 107 мг (0.711 ммоль, 1 экв.) 2-адамантанона, 14 мкл H_2O , 2 мл N,N-диэтилформамида, закрывали на воздухе и нагревали до 150°C в течение 20 ч. Содержание воды в реакционной смеси оценивалось в 1.5 ммоль. Затем пробирку охлаждали, реакционную смесь помещали в делительную воронку и разбавляли 30 мл водного раствора рассола. Раствор экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили растворитель с помощью роторного испарителя, получив таким образом желтоватое масло. Масло растворили в 10%-ном растворе HCl , промыли эфиром (3 * 10 мл), затем к водному слою добавили твердый NaOH до pH 10. Слой экстрагировали эфиром (3 * 10 мл), затем объединенную органическую фракцию промыли рассолом (3 * 30 мл), эфирную фракцию высушили Na_2SO_4 и удалили

растворитель с помощью роторного испарителя, получив 42.4 мг (31%) продукта в виде прозрачного желтоватого масла.

Была получена внешняя калибровка ГХ. Выход продукта по ГХ - 40 %.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2.64 (q, $J = 7.0$ Гц, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.07 (m app. as d, $J = 12.1$ Гц, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 4H), 1.40 (m app. as d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 63.3, 41.8, 38.1, 37.6, 31.6, 29.7, 27.8, 27.6, 10.9.

HRMS (ESI (+), ацетонитрил; m/z): рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.2060.
Найдено: 208.2061.

7. Заключение

1. Проведено экспериментальное исследование восстановительных систем на основе монооксида углерода с катализаторами RuCl_3+KI , $[(p\text{-сумене})\text{RuCl}_2]_2+\text{KI}$, и их сравнение с аналогичными системами без источника иодида. Установлено, что добавление источника иодида в реакционную систему, либо введение иодида во внутреннюю сферу комплекса позволяет добиться уменьшения загрузки катализатора порядка сотен раз, что открывает теоретическую возможность применения разработанной каталитической системы в промышленности.

2. Показано, что система $[(p\text{-сумене})\text{RuCl}_2]_2+\text{KI}$ превосходит все известные на сегодняшний день катализаторы восстановительного аминирования без внешнего источника водорода в смысле достигаемых ТОН. В реакцию с ароматическими аминами удалось ввести с препаративным выходом даже такой стерически неблагоприятный субстрат, как камфора. Предложены вероятный механизм реакции и объяснение природы активации катализатора иодидом.

3. Изучена активность пентакарбонила железа в реакциях восстановительного аминирования камфоры и фенхона. Выяснено, что данный реагент позволяет получать с препаративными выходами продукты аминирования камфоры алифатическими первичными и циклическими вторичными аминами. Изучена стереохимия протекающего процесса. Предложены некоторые механистические объяснения наблюдаемых результатов. Обнаружено, что ароматические амины в эту реакцию не вступают. В этом смысле протоколы с $\text{CO}/[\text{Ru}]+\text{KI}$ и $\text{Fe}(\text{CO})_5$ комплементарны друг другу: первый позволяет получать ароматические, второй – алифатические камфориламины.

4. Исследована активность гипофосфита натрия в реакции восстановительного аминирования с ДМФА в качестве синтетического

эквивалента диметиламина. Доказана каталитическая роль гипофосфита в данной реакции. Исследованную реакцию можно **рекомендовать** как удобный способ лабораторного получения соединений с диметиламиногруппой.

Перспективы дальнейшего развития темы диссертации заключаются в проведении экспериментальных и расчетных исследований, которые могут подтвердить предлагаемые в данной работе механизмы реакций. В прикладном отношении, представляет интерес изучение биологической (в частности, противовирусной и фунгицидной) активности камфориламинов. Кроме того, разработанный протокол активации рутениевых катализаторов может быть адаптирован для получения высокомаржинальных продуктов в промышленности.

8. Список литературы

1. Irrgang T. Transition-metal-catalyzed reductive amination employing hydrogen / T. Irrgang, R. Kempe // *Chem. Rev.* 2020. Vol. 120, № 17. P. 9583–9674.
2. Murugesan K. Catalytic reductive aminations using molecular hydrogen for synthesis of different kinds of amines / K. Murugesan, T. Senthamarai, V.G. Chandrashekhar, K. Natte, P. Kamer, M. Beller, R.V. Jagadeesh // *Chem. Soc. Rev.* 2020. Vol. 49, № 17. P. 6273–6328.
3. Afanasyev O.I. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals / O.I. Afanasyev, E. Kuchuk, D.L. Usanov, D. Chusov // *Chem. Rev.*, 2019. Vol. 119, № 23. P. 11857–11911.
4. Podyacheva E. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination / E. Podyacheva, O.I. Afanasyev, A.A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov // *Synthesis (Stuttg.)*. 2019. Vol. 51, № 13. P. 2667–2677.
5. Chandrasekhar S. A Single Step Reductive Amination of Carbonyl Compounds with Polymethylhydrosiloxane-Ti(OiPr)₄ / S. Chandrasekhar, C.R. Reddy, M. Ahmed // *Synlett*. 2000. Vol. 2000, № 11. P. 1655–1657.
6. Pelegrí A.S. Unexpected Ring Expansion of an Enantiopure Imidazoline Carbene Ligand / A.S. Pelegrí, M. Elsegood, V. McKee, G.W. Weaver // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8, № 14. P. 3049–3051.
7. Chusov D. Reductive Amination without an External Hydrogen Source / D. Chusov, B. List // *Angewandte Chemie International Edition*. 2014. Vol. 53, № 20. P. 5199–5201.
8. Kolesnikov P.N. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source / P.N. Kolesnikov, N.Z. Yagafarov, D.L. Usanov, V.I. Maleev, D. Chusov // *Org Lett*. 2015. Vol. 17, № 2. P. 173–175.
9. Rische T. One-pot synthesis of pharmacologically active diamines via rhodium-catalysed carbonylative hydroaminomethylation of heterocyclic

- allylic amines / T. Rische, K.S. Müller, P. Eilbracht // *Tetrahedron*. 1999. Vol. 55, № 32. P. 9801–9816.
10. Kovacevic T. An alternative synthesis of the non-small cell lung carcinoma drug afatinib / T. Kovacevic, M. Mesic, A. Avdagic, M. Zegarac // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59, № 47. P. 4180–4182.
 11. Otani T. Construction of dibenzo-fused seven- to nine-membered carbocycles via Brønsted acid-promoted intramolecular Friedel–Crafts-type alkenylation / T. Otani, K. Ueki, K. Cho, K. Kanai, K. Tateno, T. Saito // *Chemical Communications*. 2015. Vol. 51, № 37. P. 7895–7898.
 12. Xu X. Synthesis and characterization of antibacterial dental monomers and composites / X. Xu, Y. Wang, S. Liao, Z.T. Wen, Y. Fan // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2012. Vol. 100B, № 4. P. 1151–1162.
 13. Velazco-de-la-Garza J. Biological properties of novel polysuccinimide derivatives synthesized via quaternary ammonium grafting / J. Velazco-de-la-Garza, L. Averous, G.J. Sosa-Santillan, E. Pollet, A. Zugasti-Cruz, C.A. Sierra-Rivera, N.V. Perez-Aguilar, E. Oyervides-Munoz // *Eur. Polym. J.* 2020. Vol. 131. P. 109705.
 14. Hussein M.A. Synthesis of tertiary amines by direct Brønsted acid catalyzed reductive amination / M.A. Hussein, A.H. Dinh, V.T. Huynh, T.V. Nguyen // *Chemical Communications*. 2020. Vol. 56, № 61. P. 8691–8694.
 15. Yang L. Lewis Acid-Catalyzed Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with N,N-Dimethylformamide as Dimethylamino Source, Reductant and Solvent / L. Yang, J. Lin, L. Kang, W. Zhou, D. Ma // *Adv. Synth. Catal.* 2018. Vol. 360, № 3. P. 485–490.
 16. Hafeez J. Synthesis of ruthenium complexes and their catalytic applications: A review / J. Hafeez, M. Bilal, N. Rasool, U. Hafeez, S. Shah, S. Imran, Z.A. Zakaria // *Arabian Journal of Chemistry*. 2022. Vol. 15, № 11. P. 104165.
 17. Kajetanowicz A. Nitro and Other Electron Withdrawing Group Activated Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis Reactions / A. Kajetanowicz, K.

- Grela // *Angewandte Chemie International Edition*. 2021. Vol. 60, № 25. P. 13738–13756.
18. Monsigny L. Ruthenium Complexes Featuring Unsymmetrical N-Heterocyclic Carbene Ligands—Useful Olefin Metathesis Catalysts for Special Tasks / L. Monsigny, A. Kajetanowicz, K. Grela // *The Chemical Record*. 2021. Vol. 21, № 12. P. 3648–3661.
 19. Duarah G. Recent Advances in Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation and Alkyne Annulation Reactions / G. Duarah, P.P. Kaishap, T. Begum, S. Gogoi // *Adv. Synth. Catal.* 2019. Vol. 361, № 4. P. 654–672.
 20. Zhu H. Ruthenium-Catalyzed C–H Activations for the Synthesis of Indole Derivatives / H. Zhu, S. Zhao, Y. Zhou, C. Li, H. Liu // *Catalysts* 2020, Vol. 10, Page 1253. 2020. Vol. 10, № 11. P. 1253.
 21. Singh P. Ruthenium Catalyzed Intramolecular C–X (X=C, N, O, S) Bond Formation via C–H Functionalization: An Overview / P. Singh, K. Kumar Chouhan, A. Mukherjee // *Chem. Asian J.* 2021. Vol. 16, № 17. P. 2392–2412.
 22. Jose J. Ruthenium-Catalyzed Direct Reductive Amination of Carbonyl Compounds for the Synthesis of Amines: An Overview / J. Jose, E.J. Diana, U.S. Kanchana, T.V. Mathew // *European J. Org. Chem.* 2023. P. e202300035.
 23. Fagnou K. Halide effects in transition metal catalysis / K. Fagnou, M. Lautens // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2002. Vol. 41, № 1. P. 26–47.
 24. Maitlis P.M. Iodide effects in transition metal catalyzed reactions / P.M. Maitlis, A. Haynes, B.R. James, M. Catellani, G.P. Chiusoli // *Dalton Transactions*. 2004. № 21. P. 3409–3419.
 25. Jana S. Ruthenium carbonyl complexes of 3-(2-(methylthio)phenylazo)-4-hydroxy-3-penten-2-one: Synthesis, spectral characterization, electronic structure and catalytic activity / S. Jana, M.S. Jana, D. Sarkar, M.K. Paira, T.K. Mondal // *J. Mol. Struct.* 2013. Vol. 1054–1055. P. 83–88.
 26. Noyori R. Asymmetric Hydrogenation of β -Keto Carboxylic Esters. A Practical, Purely Chemical Access to β -Hydroxy Esters in High Enantiomeric

- Purity / R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. Vol. 109, № 19. P. 5856–5858.
27. Mashima K. Synthesis of new cationic BINAP–ruthenium(II) complexes and their use in asymmetric hydrogenation [BINAP = 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl] / K. Mashima, K. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989. Vol. 9, № 17. P. 1208–1210.
28. Takayya H. New chiral ruthenium complexes for asymmetric catalytic hydrogenations / H. Takayya, T. Ohta, K. Mashima, R. Noyori // *Pure and Applied Chemistry.* 1990. Vol. 62, № 6. P. 1135–1138.
29. Yamamoto N. Synthesis of axially dissymmetric biphenylbiphosphine Ligands, BIMOPs and asymmetric hydrogenations of β -keto ester and α , β -unsaturated carboxylic acid catalyzed by their ruthenium (II) complexes / N. Yamamoto, M. Murata, T. Morimoto, K. Achiwa // *Chem. Pharm. Bull.* 1991. Vol. 39, № 4. P. 1085–1087.
30. Chiba T. BICHEPRu complexes, highly efficient catalysts for asymmetric hydrogenation of carbonyl compounds / T. Chiba, A. Miyashita, H. Nohira, H. Takaya // *Tetrahedron Lett.* 1993. Vol. 34, № 14. P. 2351–2354.
31. Trost B.M. Total synthesis of (-)-pseudolaric acid B / B.M. Trost, J. Waser, A. Meyer // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. Vol. 130, № 48. P. 16424–16434.
32. Benincori T. 2,2',5,5'-tetramethyl-4,4'-bis(diphenylphosphino)-3,3'-bithiophene: A new, very efficient, easily accessible, chiral biheteroaromatic ligand for homogeneous stereoselective catalysis / T. Benincori, E. Cesarotti, O. Piccolo, F. Sannicolo // *Journal of Organic Chemistry.* 2000. Vol. 65, № 7. P. 2043–2047.
33. Xiao L. A straightforward and modular synthesis of enantiopure C2- and C1-symmetrical 2,2''-phosphino-1,1''-biferrocenes / L. Xiao, K. Mereiter, F.

- Spindler, W. Weissensteiner // *Tetrahedron Asymmetry*. 2001. Vol. 12, № 8. P. 1105–1108.
34. Wang Y. Synthesis, coordination behavior, and use in asymmetric hydrogenations of Walphos-type ligands / Y. Wang, T. Sturm, M. Steurer, V.B. Arion, K. Mereiter, F. Spindler, W. Weissensteiner // *Organometallics*. 2008. Vol. 27, № 6. P. 1119–1127.
35. Wang Y. Preparation of C₂-Symmetric Bis[2-(diphenylphosphino)ferrocen-1-yl]-methane and Its Use in Rhodium- and Ruthenium-Catalyzed Hydrogenation / Y. Wang, W. Weissensteiner, K. Mereiter, F. Spindler // *Helv. Chim. Acta*. 2006. Vol. 89, № 8. P. 1772–1782.
36. Spindler F. Modular chiral ligands: the profiling of the Mandyphos and Taniaphos ligand families / F. Spindler, C. Malan, M. Lotz, M. Kesselgruber, U. Pittelkow, A. Rivas-Nass, O. Briel, H. Blaser // *Tetrahedron Asymmetry*. 2004. Vol. 15, № 14. P. 2299–2306.
37. Espino G. Synthesis, coordination behaviour, structural features and use in asymmetric hydrogenations of bifep-type biferrocenes / G. Espino, L. Xiao, M. Puchberger, K. Mereiter, F. Spindler, B.R. Manzano, F.A. Jalon, W. Weissensteiner // *Dalton Transactions*. 2009. № 15. P. 2751–2763.
38. Zirakzadeh A. Biferrocene-based diphosphine ligands: Synthesis and application of walphos analogues in asymmetric hydrogenations / A. Zirakzadeh, M.A. Gross, Y. Wang, K. Mereiter, F. Spindler, W. Weissensteiner // *Organometallics*. 2013. Vol. 32, № 4. P. 1075–1084.
39. Zirakzadeh A. Walphos versus biferrocene-based walphos analogues in the asymmetric hydrogenation of alkenes and ketones / A. Zirakzadeh, M.A. Gross, Y. Wang, K. Mereiter, W. Weissensteiner // *Organometallics*. 2014. Vol. 33, № 8. P. 1945–1952.
40. Madduri A.V.R. Formal synthesis of the anti-angiogenic polyketide (-)-borrelidin under asymmetric catalytic control / A.V.R. Madduri, A.J. Minnaard // *Chemistry - A European Journal*. 2010. Vol. 16, № 38. P. 11726–11731.

41. Sturm T. A Novel Class of Ferrocenyl-Aryl-Based Diphosphine Ligands for Rh- and Ru-Catalysed Enantioselective Hydrogenation / T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler // *Adv. Synth. Catal.* 2003. Vol. 345, № 1–2. P. 160–164.
42. Ma B. A new class of tunable dendritic diphosphine ligands: Synthesis and applications in the Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of functionalized ketones / B. Ma, T. Miao, Y. Sun, Y. He, J. Liu, Y. Feng, H. Chen, Q. Fan // *Chemistry - A European Journal*. 2014. Vol. 20, № 32. P. 9969–9978.
43. Cederbaum F. Synthesis of Substituted Mandelic Acid Derivatives via Enantioselective Hydrogenation: Homogeneous versus Heterogeneous Catalysis / F. Cederbaum, C. Lamberth, C. Malan, F. Naud // *Adv. Synth. Catal.* 2004. Vol. 346, № 7. P. 842–848.
44. Cesarotti E. Chiral 1,4-bis-diphosphine ligands from optically active (*Z*)-olefines / E. Cesarotti, I. Rimoldi, P. Spalluto, F. Demartin // *Tetrahedron Asymmetry*. 2007. Vol. 18, № 11. P. 1278–1283.
45. Kesselgruber M. Solphos: A New Family of Efficient Biaryl Diphosphine Ligands / M. Kesselgruber, M. Lotz, P. Martin, G. Melone, M. Muller, B. Pugin, F. Naud, F. Spindler, M. Thommen, P. Zbinden, H. Blaser // *Chem. Asian J.* 2008. Vol. 3, № 8–9. P. 1384–1389.
46. Spindler F. Modular chiral ligands: The profiling of the Mandyphos and Taniaphos ligand families / F. Spindler, C. Malan, M. Lotz, M. Kesselgruber, U. Pittelkow, A. Rivas-Nass, O. Briel, H. Blaser // *Tetrahedron Asymmetry*. 2004. Vol. 15, № 14. P. 2299–2306.
47. Braun W. Chiral diphosphine ligands based on an arene chromium tricarbonyl scaffold: A modular approach to asymmetric hydrogenation / W. Braun, A. Salzer, F. Spindler, E. Alberico // *Appl. Catal. A Gen.* 2004. Vol. 274, № 1–2. P. 191–203.

48. Nomura K. Ruthenium catalyzed hydrogenation of methyl phenylacetate under low hydrogen pressure / K. Nomura, H. Ogura, Y. Imanishi // *J. Mol. Catal. A Chem.* 2002. Vol. 178, № 1–2. P. 105–114.
49. Slade A.T. Ruthenium and osmium complexes of hemilabile chiral monophosphinite ligands derived from 1D-pinitol or 1D-chiro-inositol as catalysts for asymmetric hydrogenation reactions / A.T. Slade, C. Lensink, A. Falshaw, G.R. Clark, L.J. Wright // *Dalton Transactions.* 2014. Vol. 43, № 45. P. 17163–17171.
50. Jin X. Synthesis and characterization of a high-purity chiral 5,5'-disulfonato-BINAP ligand and its application in asymmetric hydrogenation of β -keto esters / X. Jin, S. Huang, F. Wang, L. Zhu, H. Song, C. Xie, S. Yu, S. Li // *Molecular Catalysis.* 2021. Vol. 507. P. 111562.
51. Zeng F. Ruthenium(II) complexes bearing a pyridyl-supported pyrazolyl-N-heterocyclic carbene (NNC) ligand and their catalytic activity in the transfer hydrogenation of ketones / F. Zeng, Z. Yu // *Organometallics.* 2008. Vol. 27, № 22. P. 6025–6028.
52. Li X.W. Syntheses, structures and catalytic activities of ruthenium (II) carbonyl iodide complexes with CNC-pincer bis (carbene) ligand / X.W. Li, F. Chen, W.F. Xu, Y.Z. Li, X.T. Chen, Z.L. Xue // *Inorg. Chem. Commun.* 2011. Vol. 14, № 10. P. 1673–1676.
53. Naziruddin A.R. Ruthenium(II) carbonyl complexes bearing CCC-pincer bis-(carbene) ligands: synthesis, structures and activities toward recycle transfer hydrogenation reactions / A.R. Naziruddin, Z.J. Huang, W.C. Lai, W.J. Lin, W.S. Hwang // *Dalton Transactions.* 2013. Vol. 42, № 36. P. 13161–13171.
54. Din Reshi N.U. A mechanistic study of transfer hydrogenation catalyzed by cyclometallated ruthenium half-sandwich complexes / N.U. Din Reshi, D. Senthurpandi, A.G. Samuelson // *J. Organomet. Chem.* 2018. Vol. 866. P. 189–199.

55. Citta R.J. Ruthenium(II) Complexes of an Imidazole Carboxamido Ligand for Base-Free Transfer Hydrogenation in Air / R.J. Citta, B.L. Koteles, B. Delgado-Perez, B.C. Chan, S.E. Kalman // *Organometallics*. 2022. Vol. 41, № 21. P. 3004–3013.
56. Falivene L. Energetics of the ruthenium–halide bond in olefin metathesis (pre)catalysts / L. Falivene, A. Poater, C. Cazin, C. Slugovc, L. Cavallo // *Dalton Transactions*. 2013. Vol. 42, № 20. P. 7312–7317.
57. Rafols L. Piano-Stool Ruthenium(II) Complexes with Delayed Cytotoxic Activity: Origin of the Lag Time / L. Rafols, D. Josa, D. Aguila, L.A. Barrios, O. Roubeau, J. Cirera, V. Soto-Cerrato, R. Perez-Tomas, M. Martinez, A. Grabulosa, P. Gamez // *Inorg. Chem*. 2021. Vol. 60, № 11. P. 7974–7990.
58. Cesari C. Imidazolium Salts of Ruthenium Anionic Cyclopentadienone Complexes: Ion Pair for Bifunctional Catalysis in Ionic Liquids / C. Cesari, A. Cingolani, M. Teti, A. Messori, S. Zacchini, V. Zanotti, R. Mazzoni // *Eur. J. Inorg. Chem*. 2020. Vol. 2020, № 11–12. P. 1114–1122.
59. Virboul M.A.N. Incorporation of an n-butylsulfonate functionality to induce aqueous solubility on ruthenium(II) ν 6-arene complexes / M.A.N. Virboul, R.J.M.K. Gebbink // *Organometallics*. 2012. Vol. 31, № 1. P. 85–91.
60. Eisele P. Mild, Selective Ru-Catalyzed Deuteration Using D₂O as a Deuterium Source / P. Eisele, F. Ullwer, S. Scholz, B. Plietker // *Chemistry - A European Journal*. 2019. Vol. 25, № 72. P. 16550–16554.
61. Zhang X. Highly enantioselective hydrogenation of α , β -unsaturated carboxylic acids catalyzed by H₈-BINAP-Ru(II) complexes / X. Zhang, T. Uemura, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, H. Takaya // *Synlett*. 1994. Vol. 1994, № 7. P. 501–503.
62. Yoshikawa K. THE ORIGIN OF THE ENANTIOSELECTION IN THE RUTHENIUM(II)-CATALYZED ASYMMETRIC HYDROGENATION OF α , β -UNSATURATED CARBOXYLIC ACID / K. Yoshikawa, M. Murata, N.

- Yamamoto, K. Inoguchi, K. Achiwa // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1992. Vol. 40, № 4. P. 1072–1074.
63. Benincori T. New Class of Chiral Diphosphine Ligands for Highly Efficient Transition Metal-Catalyzed Stereoselective Reactions: The Bis(diphenylphosphino) Five-membered Biheteroaryls / T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61, № 18. P. 6244–6251.
64. Benincori T. Process-Scale Total Synthesis of Nature-Identical (–)-(S,S)-7-Hydroxycalamenal in High Enantiomeric Purity through Catalytic Enantioselective Hydrogenation / T. Benincori, S. Bruno, G. Celentano, T. Pilati, A. Ponti, S. Rizzo, M. Sada, F. Sannicolo // *Helv. Chim. Acta.* 2005. Vol. 88, № 7. P. 1776–1789.
65. Piscopo C.G. Diastereoselective Synthesis of an Industrially Relevant 4-Aminopentanoic Acid by Asymmetric Catalytic Hydrogenation in a Biphasic System Using Aqueous Sodium Hydroxide as Substrate Phase / C.G. Piscopo, F. Gallou, W. Leitner, G. Francio // *Synthesis (Germany)*. 2017. Vol. 49, № 2. P. 353–357.
66. Ohta T. BINAP-Ru(II) and BINAP-Rh(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins without heteroatom-functionalities / T. Ohta, H. Ikegami, T. Miyake, H. Takaya // *J. Organomet. Chem.* 1995. Vol. 502, № 1–2. P. 169–176.
67. Bolaño S. Water soluble ruthenium cyclopentadienyl and aminocyclopentadienyl PTA complexes as catalysts for selective hydrogenation of α,β -unsaturated substrates (PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) / S. Bolaño, L. Gonsalvi, F. Zanobini, F. Vizza, V. Bertolasi, A. Romerosa, M. Peruzzini // *J. Mol. Catal. A Chem.* 2004. Vol. 224, № 1–2. P. 61–70.
68. Yadav S. An Annelated Mesoionic Carbene (MIC) Based Ru(II) Catalyst for Chemo- And Stereoselective Semihydrogenation of Internal and Terminal

- Alkynes / S. Yadav, I. Dutta, S. Saha, S. Das, S.K. Pati, J. Choudhury, J.K. Bera // *Organometallics*. 2020. Vol. 39, № 17. P. 3212–3223.
69. Chen Q.A. Convergent asymmetric disproportionation reactions: Metal/Brønsted acid relay catalysis for enantioselective reduction of quinoxalines / Q.A. Chen, D.S. Wang, Y.G. Zhou, Y. Duan, H.J. Fan, Y. Yang, Z. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133, № 16. P. 6126–6129.
70. Chen Q.A. Biomimetic asymmetric hydrogenation: In situ regenerable Hantzsch esters for asymmetric hydrogenation of benzoxazinones / Q.A. Chen, M.W. Chen, C.B. Yu, L. Shi, D.S. Wang, Y. Yang, Y.G. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133, № 41. P. 16432–16435.
71. Chen Q.A. Dihydrophenanthridine: A new and easily regenerable NAD(P)H model for biomimetic asymmetric hydrogenation / Q.A. Chen, K. Gao, Y. Duan, Z.S. Ye, L. Shi, Y. Yang, Y.G. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134, № 4. P. 2442–2448.
72. Zhao Z.B. Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinolines via One-Pot Cascade Biomimetic Reduction† / Z.B. Zhao, X. Li, M.W. Chen, B. Wu, Y.G. Zhou // *Chin. J. Chem.* 2020. Vol. 38, № 12. P. 1691–1695.
73. Chen Z.P. 4,5-Dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxalines: A tunable and regenerable biomimetic hydrogen source / Z.P. Chen, M.W. Chen, R.N. Guo, Y.G. Zhou // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16, № 5. P. 1406–1409.
74. Wang J. Catalytic Biomimetic Asymmetric Reduction of Alkenes and Imines Enabled by Chiral and Regenerable NAD(P)H Models / J. Wang, Z.H. Zhu, M.W. Chen, Q.A. Chen, Y.G. Zhou // *Angewandte Chemie International Edition*. 2019. Vol. 58, № 6. P. 1813–1817.
75. Wang J. Chiral and Regenerable NAD(P)H Models Enabled Biomimetic Asymmetric Reduction: Design, Synthesis, Scope, and Mechanistic Studies / J. Wang, Z.B. Zhao, Y. Zhao, G. Luo, Z.H. Zhu, Y. Luo, Y.G. Zhou // *Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 85, № 4. P. 2355–2368.

76. Zhao Z.B. Biomimetic Asymmetric Reduction of Quinazolinones with Chiral and Regenerable NAD(P)H Models / Z.B. Zhao, X. Li, B. Wu, Y.G. Zhou // *Chin. J. Chem.* 2020. Vol. 38, № 7. P. 714–718.
77. Zhao Z.B. Enantioselective Synthesis of 2-Functionalized Tetrahydroquinolines through Biomimetic Reduction / Z.B. Zhao, J. Wang, Z.H. Zhu, M.W. Chen., Y.G. Zhou // *Org. Lett.* 2021. Vol. 23, № 23. P. 9112–9117.
78. Zhu Z.H. Biomimetic Asymmetric Reduction of Tetrasubstituted Olefin 2,3-Disubstituted Inden-1-ones with Chiral and Regenerable NAD(P)H Model CYNAM / Z.H. Zhu, Y.X. Ding, B. Wu, Y.G. Zhou // *Org. Lett.* 2021. Vol. 23, № 18. P. 7166–7170.
79. Zhu Z.H. Design and synthesis of chiral and regenerable [2.2]paracyclophane-based NAD(P)H models and application in biomimetic reduction of flavonoids / Z.H. Zhu, Y.X. Ding, B. Wu, Y.G. Zhou // *Chem. Sci.* 2020. Vol. 11, № 37. P. 10220–10224.
80. Chen M.W. Synthesis of Chiral Fluorinated Propargylamines via Chemoselective Biomimetic Hydrogenation / M.W. Chen, B. Wu, Z.P. Chen, L. Shi, Y.G. Zhou // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18, № 18. P. 4650–4653.
81. van der Waals D. Ruthenium-Catalyzed Methylation of Amines with Paraformaldehyde in Water under Mild Conditions / D. van der Waals, L.E. Heim, C. Gedig, F. Herbrik, S. Vallazza, M. Pechtl // *ChemSusChem.* 2016. Vol. 9, № 17. P. 2343–2347.
82. Semwal S. Switch in Catalyst State: Single Bifunctional Bi-state Catalyst for Two Different Reactions / S. Semwal, J. Choudhury // *Angewandte Chemie - International Edition.* 2017. Vol. 56, № 20. P. 5556–5560.
83. Rodríguez-Bárzano A. Ruthenium halide complexes as N-alkylation catalysts / A. Rodríguez-Bárzano, J. Fonseca, A.J. Blacker, P.C. McGowan // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014. Vol. 2014, № 11. P. 1974–1983.

84. Del Zotto A. Cyclopentadienyl RuII complexes as highly efficient catalysts for the N-methylation of alkylamines by methanol / A. Del Zotto, W. Baratta, M. Sandri, G. Verardo, P. Rigo // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2004. Vol. 2004, № 3. P. 524–529.
85. Wang Z.Q. Highly active bidentate N-heterocyclic carbene/ruthenium complexes performing dehydrogenative coupling of alcohols and hydroxides in open air / Z.Q. Wang, X.S. Tang, Z.Q. Yang, B.Y. Yu, H.J. Wang, W. Sang, Y. Yuan, C. Chen, F. Verpoort // *Chemical Communications*. 2019. Vol. 55, № 59. P. 8591–8594.
86. Wu Z. Gram-scale synthesis of carboxylic acids via catalytic acceptorless dehydrogenative coupling of alcohols and hydroxides at an ultralow Ru loading / Z. Wu, Z.Q. Wang, H. Cheng, Z.H. Zheng, Y. Yuan, C. Chen, F. Verpoort // *Appl. Catal. A Gen.* 2022. Vol. 630. P. 118443.
87. Kim K. Acceptorless and Base-free Dehydrogenation of Cyanohydrin with (η^6 -Arene)halide(Bidentate Phosphine)ruthenium(II) Complex / K. Kim, A. Moeljadi, H. Hirao, S.H. Hong // *Adv. Synth. Catal.* 2017. Vol. 359, № 19. P. 3292–3298.
88. Sarkar S.K. Ru(II)-halide-carbonyl complexes of naphthylazoimidazoles: Synthesis, spectra, electrochemistry, catalytic activity and electronic structure / S.K. Sarkar, M.S. Jana, T.K. Mondal, C. Sinha // *J. Organomet. Chem.* 2012. Vol. 716. P. 129–137.
89. Sarkar S.K. Use of a Ru/Os-CO-diiodide precursor to synthesize heteroleptic 1-alkyl-2-(arylo)imidazole complexes: The structural characterization, electrochemistry and catalytic activity / S.K. Sarkar, M.S. Jana, T.K. Mondal, C. Sinha // *Polyhedron*. 2013. Vol. 50, № 1. P. 246–254.
90. Kundu S. Synthesis, characterization, electronic structure and catalytic activity of new ruthenium carbonyl complexes of N-[(2-pyridyl)methylidene]-2-aminothiazole / S. Kundu, D. Sarkar, M.S. Jana, A.K. Pramanik, S. Jana, T.K.Mondal // *J. Mol. Struct.* 2013. Vol. 1035. P. 277–284.

91. Jana S. Synthesis, electronic structure and catalytic activity of ruthenium-iodo-carbonyl complexes with thioether containing NNS donor ligand / S. Jana, M.S. Jana, S. Biswas, C. Sinha, T.K. Mondal // *J. Mol. Struct.* 2014. Vol. 1065–1066, № 1. P. 52–60.
92. Moghieb A. Electrochemical oxidation of ethanol using Nafion electrodes modified with heterobimetallic catalysts / A. Moghieb, M.C. Correia, L. McElwee-White // *Inorganica Chim. Acta.* 2011. Vol. 369, № 1. P. 159–164.
93. Sandford M.S. Mechanism and activity of ruthenium olefin metathesis catalysts / M.S. Sandford, J.A. Love, R.H. Grubbs // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123, № 27. P. 6543–6554.
94. Dias E.L. Well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts: Mechanism and activity / E.L. Dias, S.B.T. Nguyen, R.H. Grubbs // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119, № 17. P. 3887–3897.
95. Van Veldhuizen J.J. A readily available chiral Ag-based N-heterocyclic carbene complex for use in efficient and highly enantioselective Ru-catalyzed olefin metathesis and Cu-catalyzed allylic alkylation reactions / J.J. Van Veldhuizen, J.E. Campbell, R.E. Giudici, A.H. Hoveyda // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, № 18. P. 6877–6882.
96. Gillingham D.G. Chiral N-Heterocyclic Carbenes in Natural Product Synthesis: Application of Ru-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening/Cross-Metathesis and Cu-Catalyzed Allylic Alkylation to Total Synthesis of Baconipyrone C / D.G. Gillingham, A.H. Hoveyda // *Angewandte Chemie International Edition.* 2007. Vol. 46, № 21. P. 3860–3864.
97. Khan R.K.M. Synthesis, isolation, characterization, and reactivity of high-energy stereogenic-at-Ru carbenes: Stereochemical inversion through olefin metathesis and other pathways / R.K.M. Khan, A.R. Zhugralin, S. Torker, R.V. O'Brien, P.J. Lombardi, A.H. Hoveyda // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134, № 30. P. 12438–12441.

98. Gillingham D.G. Efficient enantioselective synthesis of functionalized tetrahydropyrans by Ru-catalyzed asymmetric ring-opening metathesis/cross-metathesis (AROM/CM) / D.G. Gillingham, O. Kataoka, S.B. Garber, A.H. Hoveyda // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126, № 39. P. 12288–12290.
99. Wappel J. Halide exchanged Hoveyda-type complexes in olefin metathesis / J. Wappel, C.A. Urbina-Blanco, M. Abbas, J.H. Albering, R. Saf, S.P. Nolan, C. Slugovc // *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 6:125. 2010. Vol. 6, № 1. P. 1091–1098.
100. Thomas R.M. Thermally stable, latent olefin metathesis catalysts / R.M. Thomas, A. Fedorov, B.K. Keitz, R.H. Grubbs // *Organometallics*. 2011. Vol. 30, № 24. P. 6713–6717.
101. Rosebrugh L.E. Probing Stereoselectivity in Ring-Opening Metathesis Polymerization Mediated by Cyclometalated Ruthenium-Based Catalysts: A Combined Experimental and Computational Study / L.E. Rosebrugh, T.S. Ahmed, V.M. Marx, J. Hartung, P. Liu, J.G. Lopez, K.N. Houk, R.H. Grubbs // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. Vol. 138, № 4. P. 1394–1405.
102. Nechmad N.B. Reactivity and Selectivity in Ruthenium Sulfur-Chelated Diiodo Catalysts / N.B. Nechmad, V. Kobernik, N. Tarannam, R. Phatake, O. Eivgi, S. Kozuch, N.G. Lemcoff // *Angewandte Chemie International Edition*. 2021. Vol. 60, № 12. P. 6372–6376.
103. Gawin R. Synthesis of Stable Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts with Mixed Anionic Ligands / R. Gawin, K. Grela // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012. Vol. 2012, № 9. P. 1477–1484.
104. Klučiar M. Ruthenium-based complexes containing a benzimidazolium tag covalently connected to N-heterocyclic carbene ligands: environmentally friendly catalysts for olefin metathesis transformations / M. Klučiar, K. Grela, M. Mauduit // *Dalton Transactions*. 2013. Vol. 42, № 20. P. 7354–7358.
105. Tracz A. Nitro-Grela-type complexes containing iodides – robust and selective catalysts for olefin metathesis under challenging conditions / A. Tracz, M.

- Matczak, K. Urbaniak, K. Skowerski // *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 11:198. 2015. Vol. 11, № 1. P. 1823–1832.
106. Nechmad N.B. Unprecedented Selectivity of Ruthenium Iodide Benzylienes in Olefin Metathesis Reactions / N.B. Nechmad, R. Phatake, E. Ivry, A. Poater, N.G. Lemcoff // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2020. Vol. 59, № 9. P. 3539–3543.
107. Ivry E. Influence of Anionic Ligand Exchange in Latent Sulfur-Chelated Ruthenium Precatalysts / E. Ivry, N.B. Nechmad, M. Baranov, I. Goldberg, N.G. Lemcoff // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 24. P. 15592–15599.
108. Phatake R.S. Highly Substrate-Selective Macrocyclic Ring Closing Metathesis / R.S. Phatake, N.B. Nechmad, O. Reany, N.G. Lemcoff // *Adv. Synth. Catal.* 2022. Vol. 364, № 8. P. 1465–1472.
109. Seiders T.J. Enantioselective ruthenium-catalyzed ring-closing metathesis / T.J. Seiders, D.W. Ward, R.H. Grubbs // *Org. Lett.* 2001. Vol. 3, № 20. P. 3225–3228.
110. Blanco C.O. Routes to High-Performing Ruthenium-Iodide Catalysts for Olefin Metathesis: Ligand Lability Is Key to Efficient Halide Exchange / C.O. Blanco, D.L. Nascimento, D.E. Fogg // *Organometallics*. 2021. Vol. 40, № 12. P. 1811-1816
111. Breen C.P. A Scalable Membrane Pervaporation Approach for Continuous Flow Olefin Metathesis / C.P. Breen, C. Parrish, N. Shangguan, S. Majumdar, H. Murnen, T.F. Jamison, M.M. Bio // *Org. Process Res. Dev.* 2020. Vol. 24, № 10. P. 2298–2303.
112. Gámez-Rivera S.A. Mononuclear Ruthenium and Osmium Complexes with a Bicyclic Guanidinate Ligand: Synthesis and Catalytic Behavior in Olefin Isomerization Processes / S.A. Gámez-Rivera, J. Francos, J. Borge, V. Cadierno // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017. Vol. 2017, № 35. P. 4138–4146.
113. Crochet P. Catalytic Isomerization of Allylic Alcohols by (η^6 -p-Cymene)-Ruthenium(II) Complexes in Organic and Aqueous Media: New Recyclable

- and Highly Efficient Catalysts in Water Containing Ammonium-Functionalized Ligands / P. Crochet, J. Diez, M.A. Fernandez-Zumel, J. Gimeno // *Adv. Synth. Catal.* 2006. Vol. 348, № 1–2. P. 93–100.
114. Csajnyik G. New efficient ruthenium catalysts for racemization of alcohols at room temperature / Csajnyik G., Bogár K., Bäckvall J.E. // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45, № 36. P. 6799–6802.
115. Kim N. Air-stable racemization catalyst for dynamic kinetic resolution of secondary alcohols at room temperature / N. Kim, S.B. Ko, M.S. Kwon, M.J. Kim, J. Park // *Org. Lett.* 2005. Vol. 7, № 20. P. 4523–4526.
116. Zhang Y. Well-defined N-heterocyclic carbene based ruthenium catalysts for direct amide synthesis from alcohols and amines / Y. Zhang, C. Chen, S.C. Ghosh, Y. Li, S.H. Hong // *Organometallics.* 2010. Vol. 29, № 6. P. 1374–1378.
117. Dam J.H. Amide synthesis from alcohols and amines catalyzed by ruthenium N-Heterocyclic carbene complexes / J.H. Dam, G. Osztrovszky, L.U. Nordstorm, R. Madsen // *Chemistry - A European Journal.* 2010. Vol. 16, № 23. P. 6820–6827.
118. Ortiz E. Understanding Halide Counterion Effects in Enantioselective Ruthenium-Catalyzed Carbonyl (α -Aryl)allylation: Alkynes as Latent Allenes and Trifluoroethanol-Enhanced Turnover in the Conversion of Ethanol to Higher Alcohols via Hydrogen Auto-transfer / E. Ortiz, J. Z. Shezaf, Y.H. Chang, T.P. Goncalves, K.W. Huang, M.J. Krische // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143, № 40. P. 16709–16717.
119. Ortiz E. Stereo- and Site-Selective Crotylation of Alcohol Proelectrophiles via Ruthenium-Catalyzed Hydrogen Auto-Transfer Mediated by Methylallene and Butadiene / E. Ortiz, B.J. Spinello, Y. Cho, J. Wu, M.J. Krische // *Angewandte Chemie - International Edition.* 2022. Vol. 61, № 49. P. e202212814.
120. Ortiz E. Stereo- and Site-Selective Conversion of Primary Alcohols to Allylic Alcohols via Ruthenium-Catalyzed Hydrogen Auto-Transfer Mediated by 2-

- Butyne / E. Ortiz, Y.H. Chang, J.Z. Shezaf, W. Shen, M.J. Krische // *J. Am. Chem. Soc.* 2022.
121. Saldares C. Asymmetric Ruthenium-Catalyzed Carbonyl Allylations by Gaseous Allene via Hydrogen Auto-Transfer: 1° versus 2° Alcohol Dehydrogenation for Streamlined Polyketide Construction / C. Saldares, E. Ortiz, C.G. Santana, B.J. Spinello, M.J. Krische // *ACS Catal.* 2023. Vol. 13. P. 1662–1668.
122. Graux L.V. [RuCl₂(η⁶-p-cymene)] complexes bearing phosphinous acid ligands: preparation, application in C–H bond functionalization and mechanistic investigations / L.V. Graux, M. Giorgi, G. Buono, H. Clavier // *Dalton Transactions.* 2016. Vol. 45, № 15. P. 6491–6502.
123. Nishiyama H. Chiral Ruthenium(II)–Bis(2-oxazolin-2-yl)pyridine Complexes. Asymmetric Catalytic Cyclopropanation of Olefins and Diazoacetates / H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh // *Bull. Chem. Soc Jpn.* 1995. Vol. 68, № 5. P. 1247–1262.
124. Zhu D. Highly Chemo- and Stereoselective Catalyst-Controlled Allylic C–H Insertion and Cyclopropanation Using Donor/Donor Carbenes / D. Zhu, L. Chen, H. Zhang, Z. Ma, H. Jiang, S. Zhu // *Angewandte Chemie - International Edition.* 2018. Vol. 57, № 38. P. 12405–12409.
125. Liu J. Site-Selective Functionalization of 7-Azaindoles via Carbene Transfer and Isolation of N-Aromatic Zwitterions / J. Liu, G. Xu, S. Tang, Q. Chen, J. Sun // *Org. Lett.* 2020. Vol. 22, № 23. P. 9376–9380.
126. Rummelt S.M. Interligand interactions dictate the regioselectivity of trans-hydrometalations and related reactions catalyzed by [Cp*₂RuCl]. Hydrogen bonding to a chloride ligand as a steering principle in catalysis / S.M. Rummelt, K. Radkowski, D.A. Rosca, A. Furstner // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137, № 16. P. 5506–5519.
127. Itami Y. Novel organosilicon starburst compounds based on ruthenium-catalyzed silylative coupling reactions of 1,3,5-

- tris(dimethylvinylsilyl)benzene / Y. Itami, B. Marciniec, M. Majchrzak, M. Kubicki // *Organometallics*. 2003. Vol. 22, № 9. P. 1835–1842.
128. Tanabe Y. Remarkable effect of halogens on catalytic activities of thiolato-bridged diruthenium complexes in propargylic substitution reactions / Y. Tanabe, K. Kanao, Y. Miyake, Y. Nishibayashi // *Organometallics*. 2009. Vol. 28, № 4. P. 1138–1142.
129. Shelton P.A. Dimerization of ethynylaniline to a quinoline derivative using a ruthenium/gold heterobimetallic catalyst / P.A. Shelton, C.R. Hilliard, M. Swindling, L. McElwee-White // *Arkivoc*. 2010. Vol. 2010, № 8. P. 160–166.
130. Hidai M. Synthesis of ketones and esters from olefins, carbon monoxide and alcohols by using ruthenium-iodide catalysts / M. Hidai, Y. Koyasu, K. Chikanari, Y. Uchida // *Journal of Molecular Catalysis*. 1987. Vol. 40, № 2. P. 243–254.
131. Dombek B.D. Hydrogenation of carbon monoxide by ruthenium complexes with iodide promoters: catalytic and mechanistic investigations // *J. Organomet. Chem*. 1983. Vol. 250, № 1. P. 467–483.
132. Trivedi M. Acid-assisted hydrogenation of CO₂ to methanol using Ru(II) and Rh(III) RAPTA-type catalysts under mild conditions / M. Trivedi, P. Sharma, I.K. Pandey, A. Kumar, N.P. Rath // *Chemical Communications*. 2021. Vol. 57, № 71. P. 8941–8944.
133. Chatterjee S. Metal-Catalyzed decaborane alkyne hydroboration reactions: Efficient routes to alkenyldecaboranes / S. Chatterjee, P.J. Carroll, L.G. Sneddon // *Inorg. Chem*. 2010. Vol. 49, № 7. P. 3095–3097.
134. Chatterjee S. Iridium and ruthenium catalyzed syntheses, hydroborations, and metathesis reactions of alkenyl-decaboranes / S. Chatterjee, P.J. Carroll, L.G. Sneddon // *Inorg. Chem*. 2013. Vol. 52, № 15. P. 9119–9130.
135. Gandeepan P. 3d Transition Metals for C–H Activation / P. Gandeepan, T. Muller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann // *Chem. Rev*. 2019. Vol. 119, № 4. P. 2192–2452.

136. Kliuev F. Sodium Hypophosphite as a Bulk and Environmentally Friendly Reducing Agent in the Reductive Amination / F. Kliuev, A. Kuznetsov, O.I. Afanasyev, S.A. Runikhina, E. Kuchuk, E. Podyacheva, A.A. Tsygankov, D. Chusov // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24, № 42. P. 7717–7721.
137. 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.
138. Haynes A. Direct observation of $\text{MeRh}(\text{CO})_2\text{I}_3^-$, the key intermediate in rhodium-catalyzed methanol carbonylation / A. Haynes, B.E. Mann, D.J. Gulliver, G.E. Morris, P.M. Maitlis // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. Vol. 113, № 22. P. 8567–8569.
139. Ferretti F. Palladium/iodide catalyzed oxidative carbonylation of aniline to diphenylurea: Effect of ppm amounts of iron salts / F. Ferretti, E. Barraco, C. Gatti, D.R. Ramadan, F. Ragaini // *J. Catal.* 2019. Vol. 369. P. 257–266.
140. Gabriele B. Efficient Synthesis of Ureas by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Amines / B. Gabriele, G. Salerno, R. Mancuso, M. Costa // *J. Org. Chem.* 2004. Vol. 69, № 14. P. 4741–4750.
141. Makarova M. Phosphine ligands in the ruthenium-catalyzed reductive amination without an external hydrogen source / M. Makarova, O.I. Afanasyev, F. Kliuev, Y.V. Nelyubina, M. Godovikova, D. Chusov // *J. Organomet. Chem.* 2021. Vol. 941. P. 121806.
142. Aavula S.K. Palladium on carbon–bromobenzene mediated esterification and transesterification / S.K. Aavula, A. Chikkulapalli, N. Hanumanthappa, I. Jyothi, C.H. Vinod Kumar, S.G. Manjunatha // *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54, № 42. P. 5690–5694.
143. Abdel-Magid A.F. A Review on the Use of Sodium Triacetoxyborohydride in the Reductive Amination of Ketones and Aldehydes / A.F. Abdel-Magid, S.J. Mehrman // *Org. Process Res. Dev.* 2006. Vol. 10, № 5. P. 971–1031.
144. [Electronic resource]. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/>.

145. Hill A.F. “Simple” Carbonyls of Ruthenium: New Avenues from the Hieber Base Reaction // *Angewandte Chemie International Edition*. 2000. Vol. 39, № 1. P. 130–133.
146. Zhao Q. Ruthenium(0)-sequential catalysis for the synthesis of sterically hindered amines by C-H arylation/hydrosilylation / Q. Zhao, J. Zhang, M. Szostak // *Chemical Communications*. 2019. Vol. 55, № 61. P. 9003–9006.
147. Afanasyev O.I. Hydrogen-free reductive amination using iron pentacarbonyl as a reducing agent / O.I. Afanasyev, D.L. Usanov, D. Chusov // *Org. Biomol. Chem.* 2017. Vol. 15, № 48. P. 10164–10166.
148. Edgell W.F. The Reaction of Metal Carbonyls and Amines. I. Iron Carbonyl with Piperidine and n-Butylamine. The Initial Stages of the Reaction^{1,2} / W.F. Edgell, M.T. Yang, B.J. Bulkin, R. Bayer, N. Koizumi // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. Vol. 87, № 14. P. 3080–3088.
149. Edgell W.F. The Reaction between Metal Carbonyls and Amines. II. Iron Carbonyl with Pyrrolidine. Initial Stages of the Reaction / W.F. Edgell, B.J. Bulkin // *J. Am. Chem. Soc.* 1966. Vol. 88, № 21. P. 4839–4843.
150. Bulkin B. Amine-Substituted Iron Tetracarbonyl / B. Bulkin, J. Lynch // *Inorg. Chem.* 1968. Vol. 7, № 12. P. 2654–2655.
151. Yamashita M. Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds to the Saturated Alcohols Using Hydridocarbonyliron Complexes / M. Yamashita, K. Miyoshi, Y. Okada, R. Suemitsu // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982. Vol. 55, № 4. P. 1329–1330.
152. Watanabe Y. The selective amination of carbonyl compounds using iron pentacarbonyl / Y. Watanabe, M. Yamashita, T. Mitsudo, M. Tanaka, Y. Takegami // *Tetrahedron Lett.* 1974. Vol. 15, № 22. P. 1879–1880.
153. Sodium hypophosphite | NaO₂P | CID 23675242 - PubChem [Electronic resource]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-hypophosphite#section=Human-Toxicity-Excerpts> (accessed: 12.07.2023).

154. Zinc acetate dihydrate for analysis EMSURE ACS 5970-45-6 [Electronic resource]. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/mm/108802> (accessed: 12.07.2023).
155. Guyon C. Synthetic applications of hypophosphite derivatives in reduction / C. Guyon, E. Metay, F. Popowycz, M. Lemaire // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13, № 29. P. 7879–7906.
156. Chayya S. Selective Reduction of Aromatic Alkynes Catalyzed by Palladium with Formic Acid as the Hydride Source / S. Chayya, M. El-Dakdouki, A. Hijazi, G. Younes, G. Ibrahim, A. Hachem, A. Alaaeddine // *Curr. Organocatal.* 2021. Vol. 8, № 3. P. 353–361.
157. Chakraborty S. Advantage of Using NaH_2PO_2 over Alkali Metal Formates as a Hydrogen Source for Pd-gC₃N₄ Catalyzed Hydro-Dehalogenation of Aryl Halides / S. Chakraborty, A. Bahuguna, Y. Sasson // *ChemistrySelect.* 2021. Vol. 6, № 35. P. 9477–9488.
158. Nishimura S. Transfer hydrogenation of furaldehydes with sodium phosphinate as a hydrogen source using Pd-supported alumina catalyst / S. Nishimura, T. Shimura, K. Ebitani // *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 2017. Vol. 79. P. 97–102.
159. Bahuguna A. NiO–Ni/graphitic carbon nitride as a selective catalyst for transfer hydrogenation of carbonyl compounds using NaH_2PO_2 as a hydrogen source / A. Bahuguna, S. Chakraborty, Y. Sasson // *Int. J. Hydrogen Energy.* 2021. Vol. 46, № 56. P. 28554–28564.
160. Letort S. New insights into the catalytic reduction of aliphatic nitro compounds with hypophosphites under ultrasonic irradiation / S. Letort, M. Lejeune, N. Kardos, E. Metay, F. Popowycz, M. Lemaire, M. Draye // *Green Chemistry.* 2017. Vol. 19, № 19. P. 4583–4590.
161. Armarego W.L.F., Cha C. Purification of Laboratory Chemicals, 6th Edition | W.L.F. Armarego, Christina Chai | ISBN 9780080878249. Butterworth-Heinemann Ltd, 2009. P. 760.

162. Xi Z.W. Visible-Light Photocatalytic Synthesis of Amines from Imines via Transfer Hydrogenation Using Quantum Dots as Catalysts / Z.W. Xi, L. Yang, D.Y. Wang, C.D. Pu, Y.M. Shen, C.D. Wu, X.G. Peng // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83, № 19. P. 11886–11895.
163. Morozov I.S. N-adamantyl derivatives of aromatic amines. Part I. Synthesis and neurotropic activity of N-(adamant-2-yl)anilines / I.S.Morozov, N.V. Klimova, L.N. Lavrova, N.I. Avdyunina, B.M. Pyatin, V.S. Troitskaya, N.P. Bykov // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 1998. Vol. 32, № 1. P. 1–4.
164. Sumerin V. Highly Active Metal-Free Catalysts for Hydrogenation of Unsaturated Nitrogen-Containing Compounds / V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskela, B. Rieger, T. Repo // *Adv. Synth. Catal.* 2011. Vol. 353, № 11–12. P. 2093–2110.
165. Kathuria L. Chiral N-heterocyclic carbene-iridium complexes for asymmetric reduction of prochiral ketimines / L. Kathuria, A.G. Samuelson // *Polyhedron.* 2021. Vol. 195. P. 114976.
166. Lavrova L.N. N-adamantyl derivatives of pyrrolidone and their biological activity / L.N. Lavrova, Y.A. Shalyminova, N.V. Klimova, N.G. Artsimovich // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 1982. Vol. 16, № 10. P. 757–760.
167. Xiao Z.P. Synthesis and evaluation of N-analogs of 1,2-diarylethane as *Helicobacter pylori* urease inhibitors / Z.P. Xiao, W.K. Shi, P.F. Wang, W. Wei, X.T. Zeng, J.R. Zhang, N. Zhu, M. Peng, B. Peng, X.Y. Lin, H. Ouyang, X.C. Peng, G.C. Wang, H.L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23, № 15. P. 4508–4513.
168. Kuchuk E. Anthracene–rhodium complexes with metal coordination at the central ring – a new class of catalysts for reductive amination / E. Kuchuk, K. Muratov, D.S. Perekalin, D. Chusov // *Org. Biomol. Chem.* 2018. Vol. 17, № 1. P. 83–87.

169. Pandey V.K. Catalyst- and solvent-free efficient access to N-alkylated amines via reductive amination using HBpin / V.K. Pandey, S. Bauri, A. Rit // *Org. Biomol. Chem.* 2020. Vol. 18, № 20. P. 3853–3857.
170. Leitch J.A. Dearomative Photocatalytic Construction of Bridged 1,3-Diazepanes / J.A. Leitch, T. Rogova, F. Duarte, D.J. Dixon // *Angewandte Chemie International Edition.* 2020. Vol. 59, № 10. P. 4121–4130.
171. Carlson R. Formic Acid Reduction of Enamines from D-Camphor. A Facile Route to Chiral Bornyl Amines / R. Carlson, A. Nilsson // *Acta Chem. Scand.* 1985. Vol. 39b. P. 181–186.
172. Flynn M.T. Glycolaldehyde as a Bio-Based C1 Building Block for Selective N-Formylation of Secondary Amines / M.T. Flynn, X. Liu, A. Dell'Acqua, J. Rabeah, A. Bruckner, E. Barath, S. Tin, J.G. de Vries // *ChemSusChem.* 2022. Vol. 15, № 20. P. e202201264.
173. Zhang Q. Visible light-promoted synthesis of ureas and formamides from amines and CO₂ / Q. Zhang, J. Hou, Y. Huang, L. Zhan, B. Li // *Chemical Communications.* 2022. Vol. 58, № 29. P. 4599–4602.
174. Hanada S. Practical access to amines by platinum-catalyzed reduction of carboxamides with hydrosilanes: Synergy of dual Si-H groups leads to high efficiency and selectivity / S. Hanada, E. Tsutsumi, Y. Motoyama, H. Nagashima // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131, № 41. P. 15032–15040.
175. Hammerstad T.A. Chemoselective Reduction of Tertiary Amides by 1,3-Diphenyldisiloxane (DPDS) / T.A. Hammerstad, P.V. Hegde, K.J. Wang, C.C. Aldrich // *Synthesis (Stuttg).* 2022. Vol. 54, № 09. P. 2205–2212.
176. Paul B. Direct Synthesis of N,N-Dimethylated and β -Methyl N,N-Dimethylated amines from nitriles using methanol: Experimental and computational studies / B. Paul, S. Shee, D. Panja, K. Chakrabarti, S. Kundu // *ACS Catal.* 2018. Vol. 8, № 4. P. 2890–2896.

177. Sedano C. α -Lithiobenzoyloxy as a Directed Metalation Group in ortho-Lithiation Reactions / C. Sedano, R. Velasco, C. Feberero, S. Suárez-Pantiga, R. Sanz // *Org. Lett.* 2020. Vol. 22, № 16. P. 6365–6369.
178. Sampson P.B. The discovery of polo-like kinase 4 inhibitors: Design and optimization of spiro[cyclopropane-1,3'[3H]indol]-2'(1'H).ones as orally bioavailable antitumor agents / P.B. Sampson, Y. Liu, N.K. Patel, M. Feher, B. Forrest, S.W. Li, L. Edwards, R. Laufer, Y. Lang, F. Ban, D.E. Awrey, G. Mao, O. Plotnikova, G. Leung, R. Hodgson, J. Mason, X. Wei, R. Kiarash, E. Green, W. Qiu, N.Y. Chirgadze, T.W. Mak, G. Pan, H.W. Pauls // *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58, № 1. P. 130–146.
179. Wang L.M. Photocatalytic N-Methylation of Amines over Pd/TiO₂ for the Functionalization of Heterocycles and Pharmaceutical Intermediates / L.M. Wang, K. Jenkinson, A.E.H. Wheatley, K. Kuwata, S. Saito, H. Naka // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018. Vol. 6, № 11. P. 15419–15424.
180. Murai T. Three-component coupling reactions of thioformamides with organolithium and grignard reagents leading to formation of tertiary amines and a thiolating agent / T. Murai, F. Asai // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129, № 4. P. 780–781.
181. Apodaca R. Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones Using Phenylsilane: Catalysis by Dibutyltin Dichloride / R. Apodaca, W. Xiao // *Org. Lett.* 2001. Vol. 3, № 11. P. 1745–1748.

9. Список публикаций автора по теме диссертации

Статьи в журналах:

- 1) Afanasyev O.I. Direct reductive amination of camphor using iron pentacarbonyl as stoichiometric reducing agent: features and limitations / O.I. Afanasyev, A.R. Fatkulin, P.N. Solyev, I. Smirnov, A. Amangeldyev, S. E. Semenov, D. Chusov // European Journal of Organic Chemistry. — 2020. — Vol. 2020, № 39. P. 6289-6294.
- 2) 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.
- 3) Fatkulin A.R. Sodium hypophosphite mediated reductive amination of carbonyl compounds with N,N-dialkylformamides / A.R. Fatkulin, V.A. Korochantsev, O.I. Afanasyev, E.Podyacheva, O. Chusova, D.V.Muratov, M.I.Godovikova, S.Semenov, D.Chusov // New Journal of Chemistry. — 2023. — Vol. 47, № 14. P. 6532-6535.

Тезисы докладов:

- 1) Afanasyev O.I. Reductive addition without an external hydrogen source / O.I. Afanasyev, A.R. Fatkulin, K.O. Biriukov, A.A. Tsygankov, V.S. Ostrovskii, D.A.Chusov // The Sixth North Caucasus Organic Chemistry Symposium: Book of Abstracts, 18 – 22 April 2022, Stavropol, Russia, 2022. P. 60.
- 2) Афанасьев О.И. Активация металлоорганических катализаторов / О.И. Афанасьев, А.Р. Фаткулин, А.А. Цыганков, Ф.С.Клюев, Д.А. Чусов // Современные проблемы органической химии: Сборник тезисов, 26 – 30 июня 2023 г., Новосибирск, Россия, 2023. С. 58.