

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации 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 Лаборатории Стереохимии Металлоорганических Соединений ИНЭОС РАН.
Официальные оппоненты:	Магдесиева Татьяна Владимировна Доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
	Бирин Кирилл Петрович Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита диссертации состоится «21» ноября 2023 г в 13 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН по адресу: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан « » 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.01

кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Амины представляют собой один из важнейших классов 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. 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 баланса между активностью и селективностью.

Отдельной задачей является восстановительное аминирование стерически затрудненных карбонильных соединений. Так, восстановительное аминирование терпеноидов – камфоры и фенхона – практически невозможно провести с помощью стандартных систем для восстановительного аминирования. Универсального подхода не существует, и почти в каждой работе описан какой-то конкретный протокол, отличный от других.

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 CO требуют загрузок катализатора порядка 0.5 мольн. %. 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.

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 диметилформамида 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 докладах на конференциях.

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.

Основное содержание диссертационной работы

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

В **литературном обзоре** проведен сравнительный анализ применения рутениевых катализаторов со связями Ru-Cl и Ru-I в органическом катализе.

Раздел **обсуждение результатов** состоит из трех глав. В первой дано описание исследования активации рутениевого катализатора реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода добавкой иодида калия. Во второй изложены результаты работы по расширению субстратной специфичности реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода на стерически затрудненные кетоны, такие, как камфора и фенхон. В заключительной продемонстрирован потенциал гипофосфита натрия как восстановительного реагента для реакции восстановительного аминирования.

1. Активация рутениевого катализатора иодид-ионом в реакции восстановительного аминирования

Как было отмечено во введении, недостатками традиционных методов восстановительного аминирования являются ограниченная селективность ($H_2/кат.$) 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 1). Рутений является важным металлом для каталитических реакций, так как это самый дешевый благородный металл с высокой активностью в каталитических превращениях. 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. Это обстоятельство побудило нас к поиску метода активации катализатора, который позволил бы снизить достаточную для проведения реакции загрузку металла.

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 2).

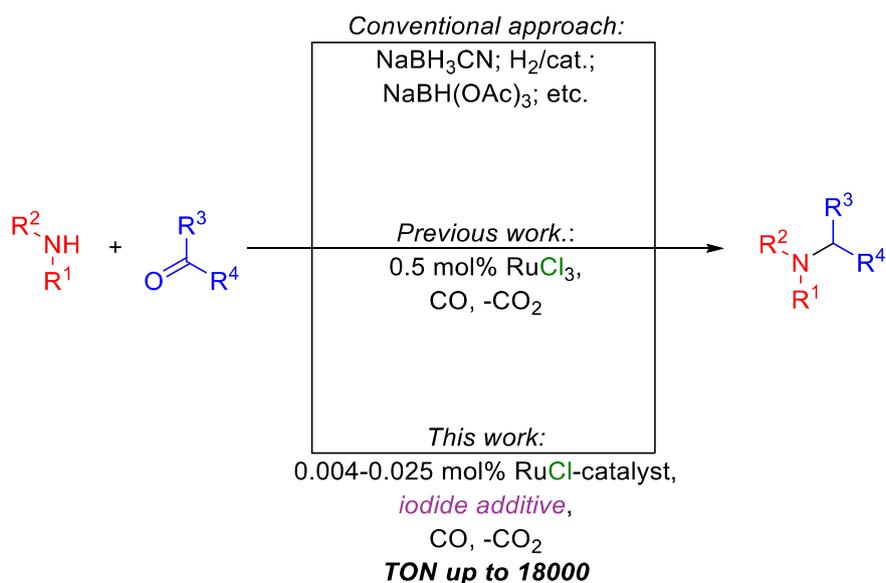
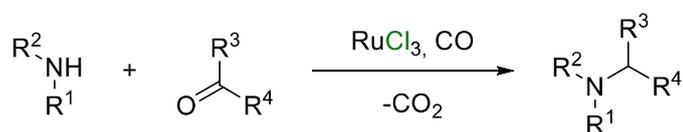


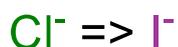
Схема 1. Различные методы восстановительного аминирования



Catalytically active specie: L_nRuCl_m

L = 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 2. Подход к активации рутениевого катализатора

В качестве отправной точки для исследования мы выбрали ранее разработанную в нашей группе систему с катализатором RuCl₃. В процессе оптимизации, однако, от хлорида рутения отказались в пользу комплекса [(p-cymene)RuCl₂]₂: это соединение не склонно обводняться на воздухе и имеет постоянные структуру и состав, чего нельзя сказать о RuCl₃, особенности строения и поведения которого не позволяли достичь приемлемой воспроизводимости результатов на малых загрузках катализатора. В результате оптимизации в качестве оптимальных были выбраны условия: 1 мольн. % KI, 0.0075 мольн. % [(p-cymene)RuCl₂]₂, тетрагидрофуран в качестве растворителя, температура 180 °С. В этих условиях на оптимизационном субстрате удавалось

достичь выхода 85 % за 20 часов (Схема 3).

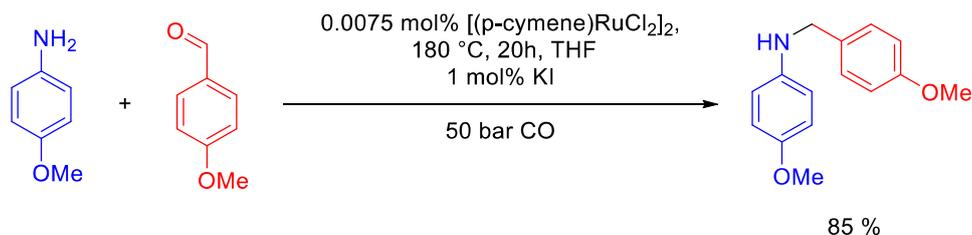
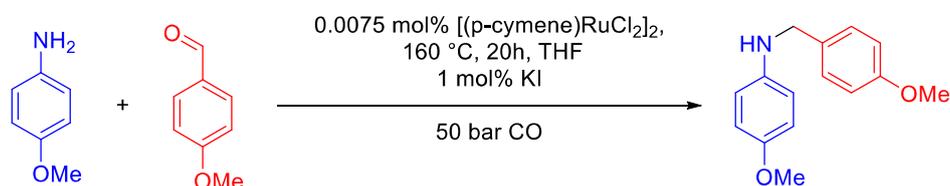


Схема 3. Найденные оптимальные условия реакции

Следует особо оговорить, что, согласно литературным данным, при проведении реакции в автоклавах в присутствии галогенидов вероятно вымывание материала автоклава в реакционную среду. 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 1). Установлено, что материал автоклава не влияет на исход реакции, однако стеклянная вкладка важна для изоляции реакционной смеси от поверхности металла, которая, по-видимому, дезактивирует катализатор.

Таблица 1. Влияние материала автоклава.



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

Получив оптимальные условия и убедившись в том, что материал автоклава не вымывается в реакционную среду, мы перешли к изучению субстратной специфичности реакции (Схема 4). Разработанный подход может быть применен к различным сочетаниям аминов и карбонильных соединений, включая алифати-

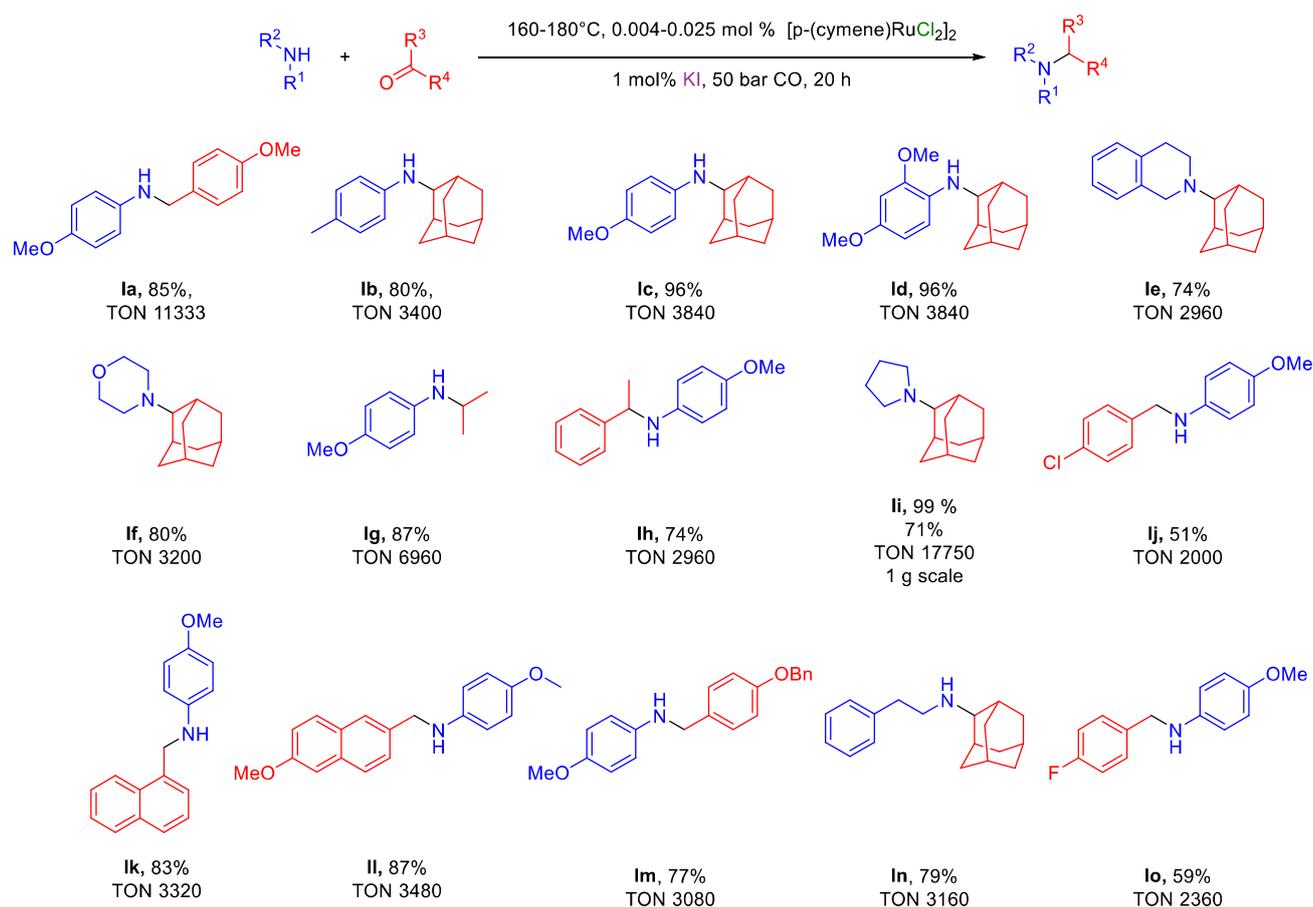


Схема 4. Изучение субстратной специфичности реакции.

ческие и ароматические первичные и вторичные амины, альдегиды и кетоны. Для большинства субстратов препаративные выходы могут быть достигнуты при использовании загрузки катализатора в 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.

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. оптимизацию). Возможно, это связано с необходимостью замены

всех хлоридов на иодиды в структуре $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$. Для решения этого вопроса был получен $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$ в чистом виде и испытан на проблемных субстратах. Результаты приведены на схеме ниже (Схема 5). Установлено, что $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$ более эффективен в отношении галогенсодержащих соединений (**Ij**, **Io**). В случае **Ij** также наблюдалось значительное увеличение выхода, связанное с добавкой $\text{P}(n\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl})_3$, 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 $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{KI}$, что свидетельствует о высокой эффективности этого катализатора. Примечатель-

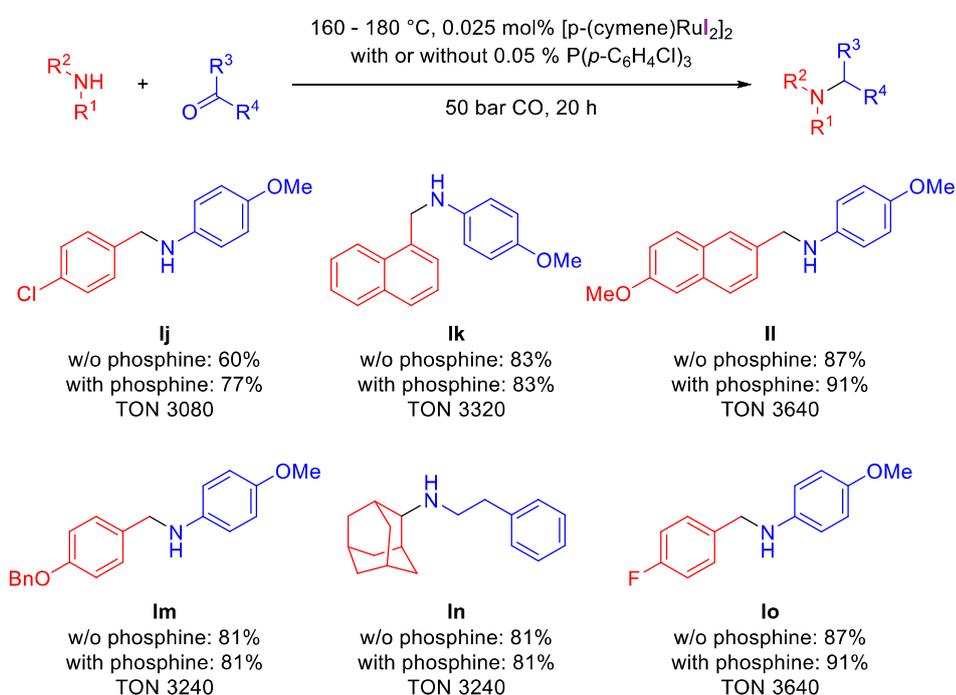


Схема 5. Влияние добавок фосфина в восстановительном аминировании с использованием $[(p\text{-cymene})\text{RuI}_2]_2$

но, что в этих условиях сохранялись хлоридные (**Ij**) и бензилоксигруппы (**Im**). Такие группы могут быть нестабильны в восстановительных условиях, например, в присутствии каталитических систем с водородом.

Затем мы проверили разработанную каталитическую систему в восстановительном аминировании камфоры. Прямое восстановительное аминирование таких затрудненных карбонильных соединений является сложной

задачей. Насколько нам известно, единственный способ получить продукт непосредственно из камфоры в одностадийном протоколе – использование монооксида углерода. Ранее в нашей группе удавалось получить субстрат **Ip** с использованием 0.7 моль % ацетата родия в качестве катализатора, причем образовывался исключительно *экзо*-изомер. 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)RuI₂]₂ (Схема 6). В сочетании с сильно различающейся ценой родия и рутения это позволяет снизить цену катализатора примерно в 35 раз. Примечательно, однако, что попытки ввести камфору в реакцию с алифатическими аминами в этих условиях потерпели неудачу: камфора оставалась неизменной в реакционной смеси.

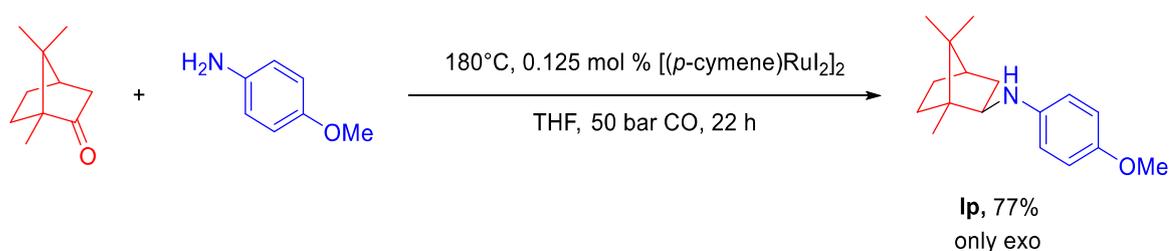


Схема 6. Восстановительное аминирование камфоры.

Для выяснения природы активации катализатора иодидом были проведены некоторые механистические исследования и контрольные эксперименты. В результате этих экспериментов было установлено, что [(*p*-сумене)RuI₂]₂ образует иодид-карбонильный комплекс [Ru(CO)₃I₃]⁻ в условиях реакции. Выяснено, что как хлоридный, так и иодидный комплексы дают смесь карбонилгалогенидов рутения с терминальными и мостиковыми молекулами CO. Однако в случае иодидного комплекса рутения полученная смесь менее сложна и состоит в основном из [Ru(CO)₃I₃]⁻, который мы рассматриваем как основной прекатализатор.

На основании этих наблюдений был предложен возможный каталитический цикл (Схема 7). Сначала молекула прекатализатора превращается в [Ru(CO)₃I₃]⁻ в присутствии иодида и монооксида углерода. 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 проявляют каталитическую активность. 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.

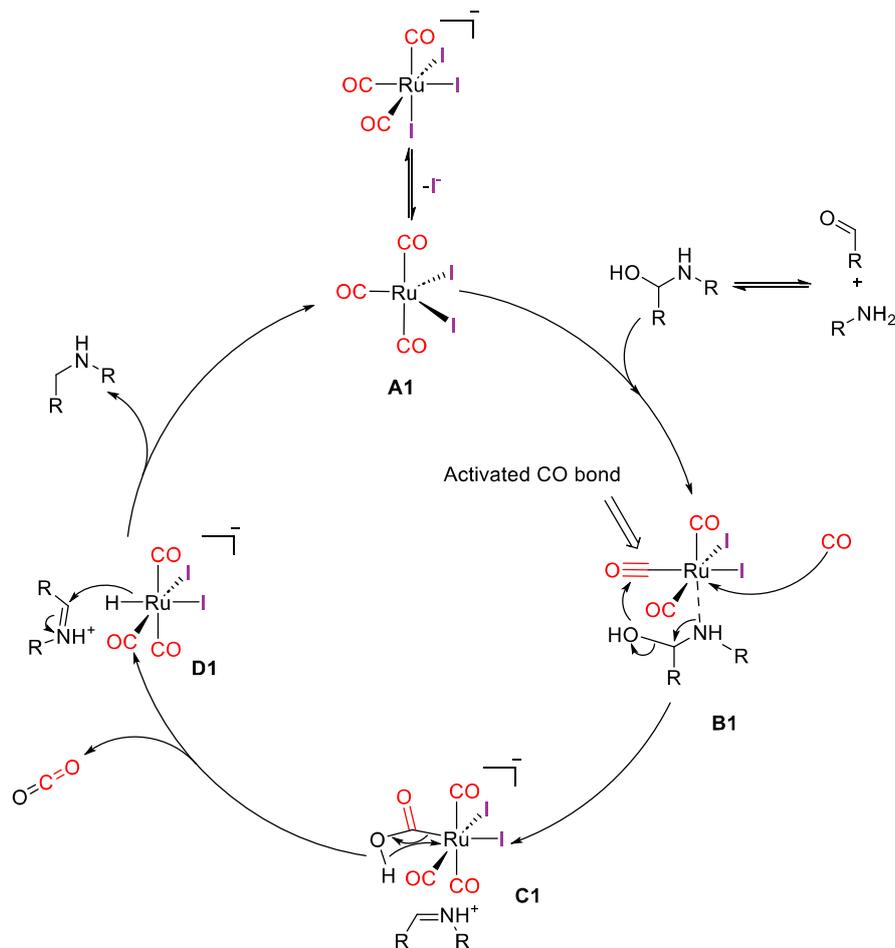


Схема 7. Предполагаемый механизм реакции.

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. Проведенные механистические исследования позволили установить возможную причину такой активации.

Как было отмечено выше, в данную реакцию удалось ввести камфору с аниридином 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.

2. Восстановительное аминирование камфоры и фенхона в присутствии карбонила железа

Найденные в предыдущем разделе условия, позволившие провести реакцию восстановительного аминирования камфоры анизином, оказались неприменимы в случае алифатических аминов: ввиду высокой нуклеофильности последних, процесс формилирования аминогруппы СО идет слишком быстро, и конверсия камфоры оказывается близка к нулю. В данном разделе излагается подход к решению этой проблемы путем использования вместо СО его синтетического эквивалента.

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.

Для изучения эффективности пентакарбонила железа в восстановительном аминировании камфоры был исследован широкий набор аминов. Результаты представлены ниже (Схема 8). 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 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.

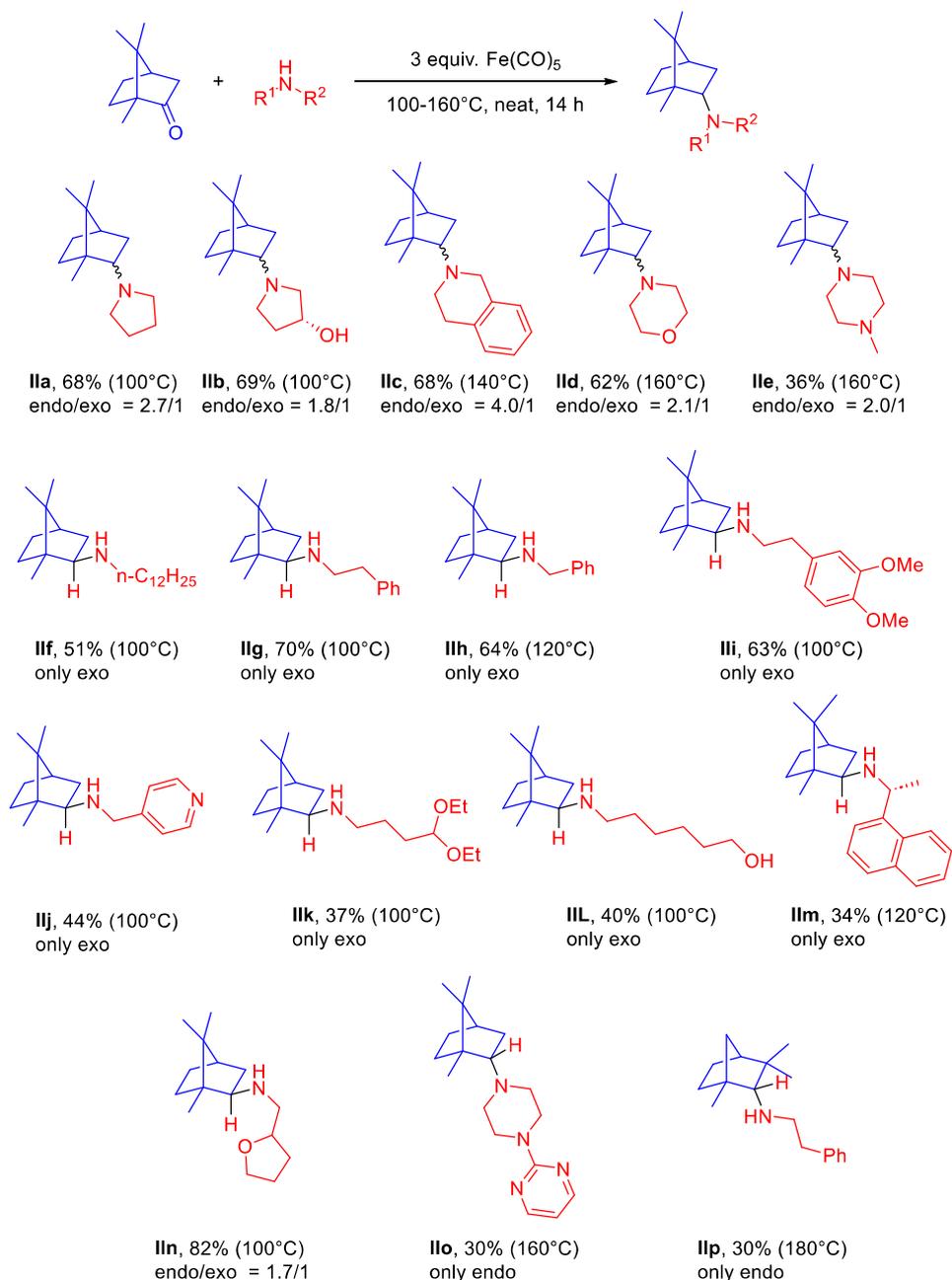


Схема 8. Исследование восстановительного аминирования камфоры с помощью карбонила железа.

В случае первичных алифатических аминов при повышенных температурах был отмечен процесс побочного трансаминирования (Схема 9). 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 **IIs** (возможный механизм представлен ниже). Аммиак реагирует с камфорой в восстановительных условиях, давая соответствующий первичный амин, который также подвергается формилированию, приводя к

формамиду **IIr**. Степень протекания этого процесса незначительна при температуре 100°C, но повышение температуры увеличивает его роль. При 160 °C соотношение **IIr:IIq** достигает 1:1 и выше.

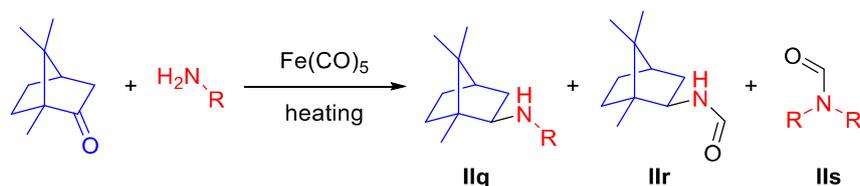


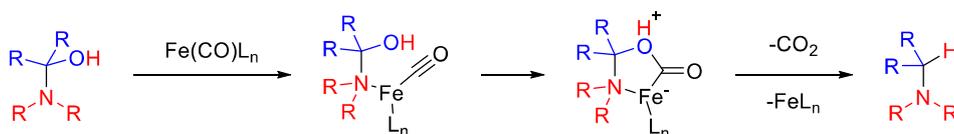
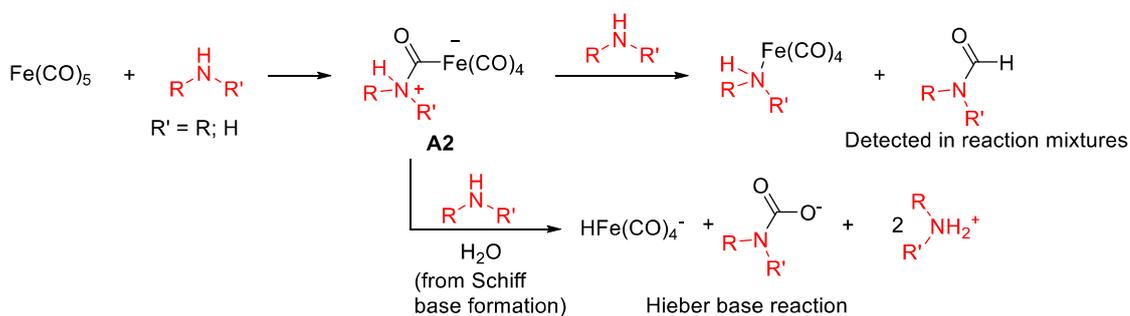
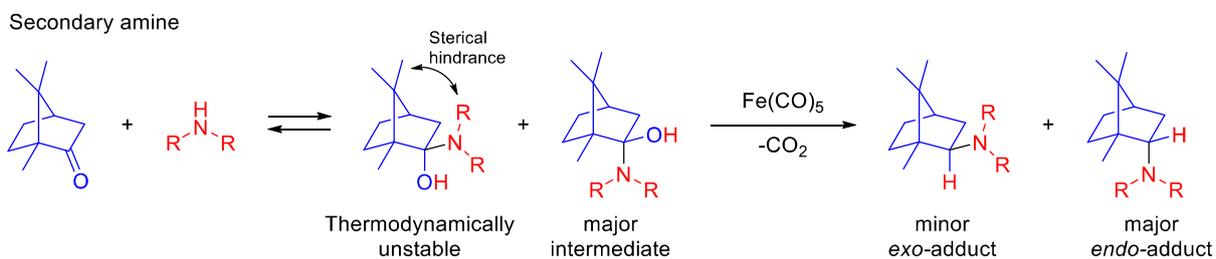
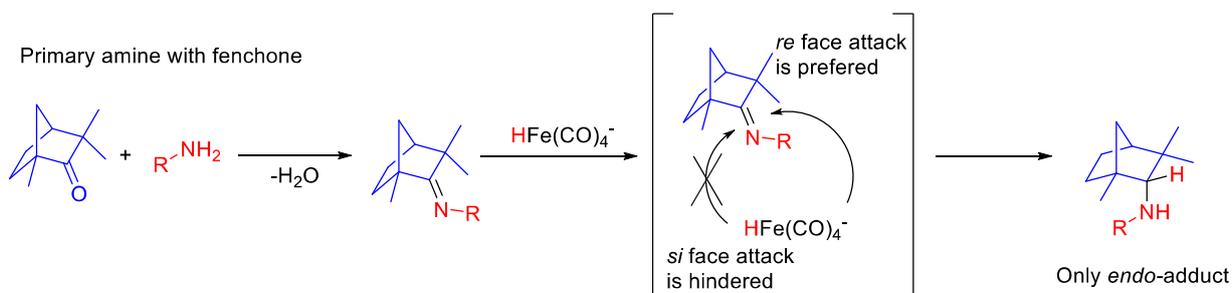
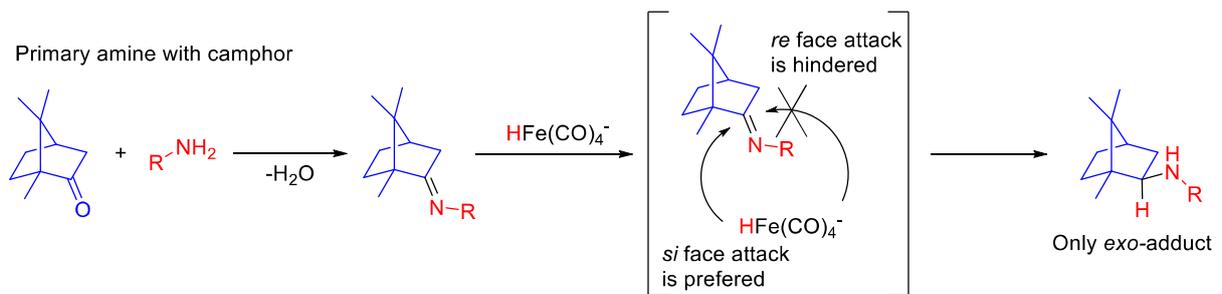
Схема 9. Побочное трансаминирование первичных аминов.

Температуры 100 °C достаточно для аминирования большинства первичных алифатических аминов (**IIg**, **IIh**, **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. 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, при этом продукт образуется с низким выходом (**IIp**). 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 (**IIn**) или ацетальная группа (**IIk**) 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 (**IIl** против **IIg**). Однако реакция с 3-гидроксипирролидином приводит к практически такому же выходу, как и с пирролидином (**IIa** против **IIb**). 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. Анализ корреляционных спектров ЯМР для всех выделенных продуктов показал, что аддукты, образующиеся в результате реакции первичных аминов с камфорой, имеют *экзо*-конфигурацию. 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 **По**).

Этот факт указывает на то, что, вероятно, существуют два различных пути восстановительного аминирования с первичными и вторичными аминами. Мы предполагаем, что, как в случае вторичных, так и первичных аминов вначале карбонил железа реагирует с амином (Схема 10), приводя к промежуточному образованию соединения **A2**. В отсутствие воды оно разлагается на железо-карбонил-аминный комплекс и соответствующий формамид. Образовавшийся комплекс и служит деоксигенирующим агентом для полуаминала. В присутствии воды (которая образуется как побочный продукт образования основания Шиффа в случае первичных аминов) **A2** превращается в тетракарбонилгидридоферрат, который и восстанавливает основание Шиффа. Атаке с *re*-стороны препятствуют две метильные группы в камфорильном фрагменте, поэтому предпочтительна атака с *si*-стороны, что приводит к селективному образованию *экзо*-аддукта.



L = CO, NHR₂, etc.

Схема 10. Вероятные механизмы восстановительного аминирования камфоры и фенхона на карбониле железа.

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 деоксигенирование 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.

Таким образом, в ходе работы было исследовано прямое восстановительное аминирование камфоры и фенхона с использованием карбонила железа в качестве восстановителя. В реакцию удалось ввести чрезвычайно затрудненный стерически субстрат – фенхон, хотя и с невысоким выходом. Разработанный протокол позволяет вводить в реакцию с камфорой алифатические первичные и циклические вторичные амины, 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.

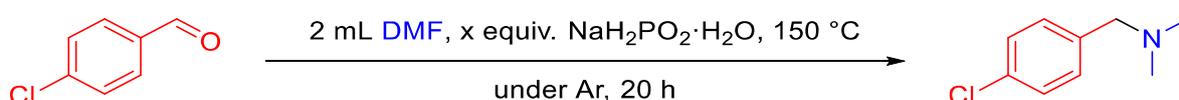
3. Восстановительное аминирование диметилформамидом в присутствии гипофосфита натрия

После успешного завершения части, посвященной исследованию восстановительного аминирования камфоры, мы обратили внимание на получение соединений с диметиламиногруппой. Многие такие соединения имеют прикладное значение. При этом, применение стандартных протоколов восстановительного аминирования в их случае может быть неудобно в лаборатории ввиду необходимости использовать газообразный диметиламин. Один из напрашивающихся путей решения этой проблемы – поиск удобного синтетического эквивалента диметиламина. В качестве такого эквивалента можно предложить диметилформамид – недорогое, широкодоступное соединение. Тем не менее, лишь в последние годы появились сообщения 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. По этой причине мы решили разработать более безопасное дополнение к существующим методам. В качестве реагента выбрали дешевый и нетоксичный гипофосфит натрия.

В ходе оптимизации условий реакции были установлены два любопытных факта: во-первых, наибольшие выходы целевого продукта удалось получить на субстехиометрической загрузке гипофосфита натрия – реакция приводила к 91 %-му выходу желаемого продукта в присутствии 0.26 экв. $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Таблица 2, Опыт 3). Во-вторых, было установлено, что результат реакции сильно зависит от количества воды в системе. При этом в контрольных экспериментах с добавлением воды без гипофосфита натрия выходы реакции оказывались во много раз ниже, чем в его присутствии.

Таблица 2. Влияние 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

На основании этих фактов можно предположить следующий механизм реакции (Схема 11): вначале происходит гидролиз ДМФА. Затем диметиламин с молекулой карбонильного соединения образует иминиевую соль **A3**. Эта соль может восстанавливаться молекулой гипофосфита натрия **B3**. Кроме того, можно предположить, что образующийся ион фосфита **C3** 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. таблицу выше).

Это однозначно свидетельствует о том, что в системе работает еще какой-то восстановитель. Наиболее вероятным претендентом на роль такого восстановителя кажется муравьиная кислота **D3**, образующаяся при гидролизе исходного формамида. Для того, чтобы прояснить относительный вклад гипофосфита и формамида в восстановление, был проведен эксперимент в дейтерированном ДМФА, после чего соотношения количеств дейтерированного и недейтерированного продуктов оценивали с помощью ЯМР и ГХ-МС (Схема 12). 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 активирует формиат в реакции восстановления иминиевого катиона. Природу этой активации еще предстоит установить.

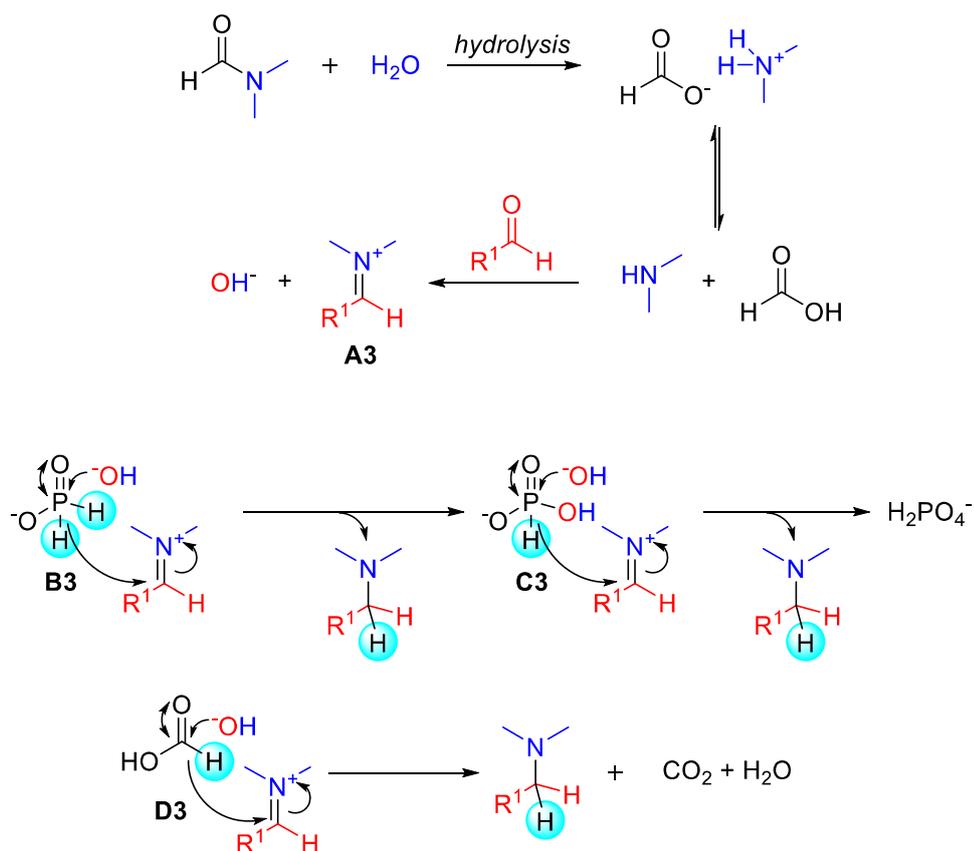


Схема 11. Предполагаемый механизм реакции.

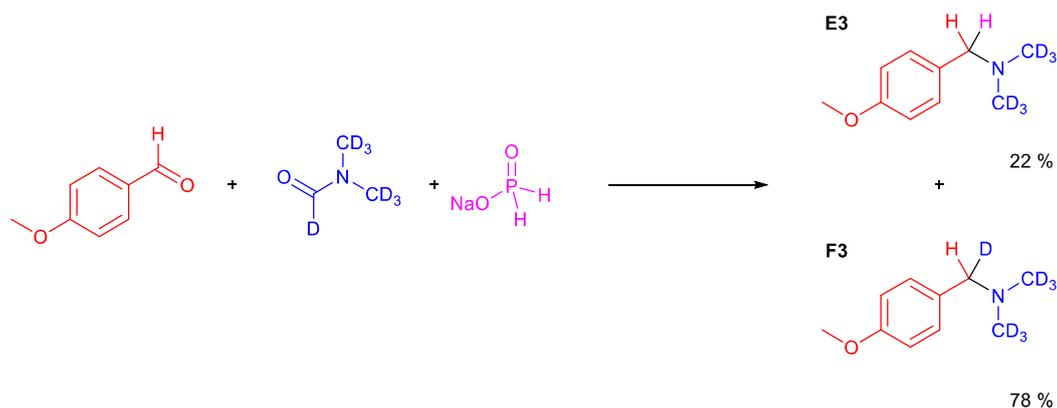


Схема 12. Эксперимент в ДМФА-d7.

После проведения описанных механистических экспериментов мы перешли к изучению субстратной специфичности реакции. Продукты выделяли путем экстракции, без хроматографической очистки. Результаты показаны ниже (Схема 13). Субстраты, содержащие галогены (включая иод) в ароматическом кольце реагировали с хорошими выходами (**IIIa-d**). Объемный 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-формилиндолом и 5-гидрокси-метилфурфуролом не удалось, приведя к образованию сложных смесей продуктов (ГХ-МС). Ароматический кетон тоже можно ввести в реакцию с хорошим выходом в немного более жестких условиях (**IIIm**).

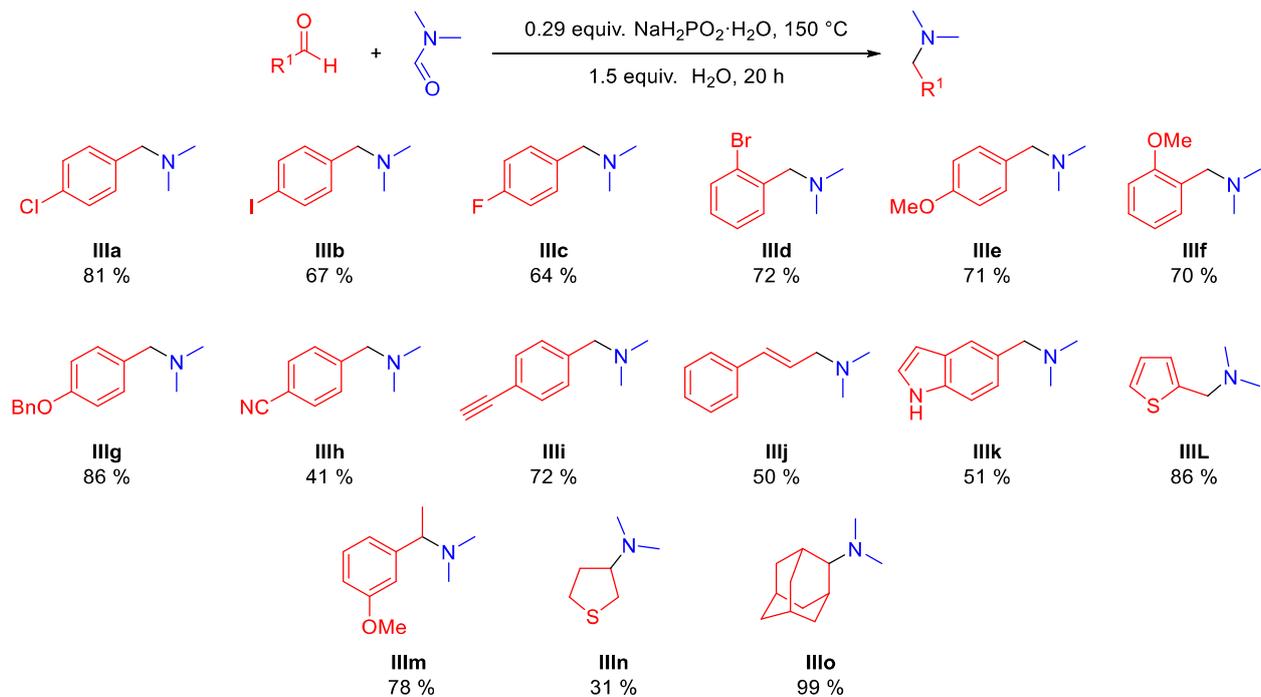


Схема 13. Субстратная специфичность реакции.

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 **IIIh** 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.

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 являются 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.

4. Результаты и выводы:

1) Проведено экспериментальное исследование восстановительных систем на основе монооксида углерода с катализаторами $\text{RuCl}_3 + \text{KI}$, $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{KI}$, 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 в сотни раз, что открывает теоретическую возможность применения разработанной каталитической системы в промышленности.

2) Показано, что система $[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2 + \text{KI}$ превосходит все известные на сегодняшний день катализаторы восстановительного аминирования без внешнего источника водорода по значению достигаемых ТОН. В реакцию с ароматическими аминами удалось ввести с препаративным выходом даже такой стерически затрудненный 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. 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.

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.