

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова  
Российской академии наук

*на правах рукописи*



Чусов  
Денис Александрович

**СЕЛЕКТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО  
ПРИСОЕДИНЕНИЯ ВОДОРОД-СОДЕРЖАЩИХ  
НУКЛЕОФИЛОВ К КАРБОНИЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ НА  
ОСНОВЕ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Москва – 2020

Работа выполнена в группе эффективного катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

Официальные оппоненты:

**Вацадзе Сергей Зурабович**

Доктор химических наук, профессор РАН, Заместитель декана по научно-организационной работе химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова"

**Терентьев Александр Олегович**

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, заведующий лабораторией исследования гомолитических реакций, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**Ямпольский Илья Викторович**

Доктор химических наук, заведующий лабораторией химии метаболических путей, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского"

Защита диссертации состоится 15 октября 2020 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН

Автореферат разослан \_\_\_ июля 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д 002.250.01 при ИНЭОС РАН  
кандидат химических наук

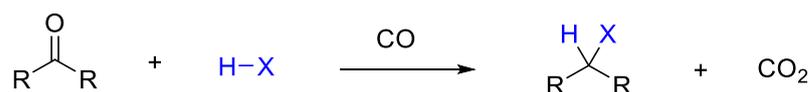


Ольшевская В. А.

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Современные концепции развития промышленной химии (концепция экономии атомов, экономии стадий, редокс экономии) требуют получения веществ с ценными свойствами в минимальное количество стадий, без использования избытка реагентов, реагентов с большой молекулярной массой и защитных групп, с использованием в качестве реагентов отходов производств или реагентов, которые могут быть получены в промышленности в минимальное число стадий.

Процессы восстановления являются незаменимыми как в химической промышленности, так и в лабораторной практике. Для таких процессов используют молекулярный водород или гидриды. Однако для таких восстановителей зачастую возникают существенные ограничения, связанные со снижением селективности процесса в связи с нежелательным гидрированием исходных реагентов или функциональных групп в целевом продукте реакции. В связи с этим актуальной задачей является создание методов восстановительного присоединения без использования внешнего источника водорода. В настоящей работе предложен подход к процессам такого типа, при этом в качестве источника водорода выступает водород-содержащий нуклеофил. В качестве восстановителя выступает монооксид углерода, который связывает атом кислорода субстрата.



Учитывая современные концепции развития химии, крайне востребованной выглядит необходимость использования отходов многотоннажных производств как реагентов в других промышленных схемах. Угарный газ является отходом многих производственных процессов. Только в сталелитейной промышленности, объем которой превышает 1.5 миллиарда тонн в год, он является одним из основных побочных продуктов, которые необходимо утилизировать. Использование таких газовых смесей, содержащих угарный газ в качестве восстановителя позволит не только упростить проблему его утилизации, но также позволит сэкономить ресурсы, необходимые для создания других восстановителей, таких как водород или гидриды.

**Цель работы.** Создание концепции восстановительного присоединения к карбонильным соединениям без внешнего источника водорода с использованием монооксида углерода в качестве агента, удаляющего кислород (деоксигенирующего агента). Исследование возможностей применения нового подхода для различных типов нуклеофилов; изучение преимуществ и ограничений подхода. Использование разработанных методов для получения веществ, представляющих научную и практическую ценность.

**Научная новизна и практическая значимость.** Классические восстановительные процессы, используемые в современной химии, предполагают использование молекулярного водорода или гидридов. Научная новизна данной работы заключается в создании концепции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода. В качестве источника водорода выступает один из реагентов. Данная концепция предполагает разрыв связи водород-элемент, а также образование двух новых связей – углерод-водород и углерод-элемент. В качестве восстановителя (деоксигенирующего агента) эффективно работает монооксид углерода или пентакарбонил железа.

Был разработан новый общий подход к реакции восстановительного аминирования. Было установлено, что в реакцию вступают различные комбинации альдегидов, кетонов и аминов. На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов был предложен механизм новой реакции и определены факторы влияющие на скорость её протекания.

Было обнаружено, что реакции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода также эффективны при использовании C-N кислот, карбоновых кислот, кетонов и амидов в качестве водород-содержащих нуклеофилов. Были установлены преимущества и недостатки новых систем.

Впервые был разработан общий метод синтеза третичных стерически затрудненных аминов.

Практическая ценность работы определяется предложенными в ней новыми общими методами синтеза разнообразных классов органических соединений, которые могут быть использованы в синтезе практически значимых продуктов, органокатализе, полном синтезе природных соединений или биохимических исследованиях. В рамках предложенной концепции был разработан новый подход к синтезу лекарственных препаратов ладастен и прегабалин и также модификации семейства рацетамовых препаратов на примере пирацетама.

**Личный вклад автора.** Выбор темы, постановка задач исследования, обобщение полученных результатов и формулировка научных выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат лично автору настоящей работы. Все работы, связанные с синтезом, а также исследованием каталитической активности соединений, описанные в диссертации, выполнены автором в сотрудничестве с коллегами, аспирантами и стажерами группы эффективного катализа ИНЭОС РАН. Исследования полученных соединений методами спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа проведены в рамках сотрудничества с профильными лабораториями ИНЭОС РАН. По тематике представленной работы под руководством автора были успешно защищены три диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены автором лично на Международных конференциях Advances in Synthesis and Complexing (Москва, 2017), SSC-2018: Green technologies and infrastructure to enhance urban ecosystem services (Москва, 2018), Frontiers in Chemistry (Ереван, 2018), European Symposium on Organic Chemistry (Вена, 2019), а также на конкурсе научных работ ИНЭОС РАН (Москва, 2016).

**Публикации.** Основное содержание диссертационной работы изложено в 25 научных статьях в международных журналах и 5 патентах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обсуждения результатов, заключения, выводов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы (172 ссылки). Материал диссертации изложен на 334 страницах и включает 41 таблицу и 106 рисунков.

## Основное содержание работы

### Глава 1. Реакция восстановительного аминирования без внешнего источника водорода

#### 1.1 Изучение принципиальной возможности проведения процесса

Для доказательства принципиальной возможности реализации концепции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода с использованием оксида углерода(II) в качестве восстановителя критичным моментом был выбор модельной реакции. Реагент H-X должен обладать высокой нуклеофильностью, при этом он не должен быть редким и мало востребованным. В качестве первого примера предложенной в диссертационной работе концепции была выбрана реакция восстановительного аминирования (Рисунок 1).

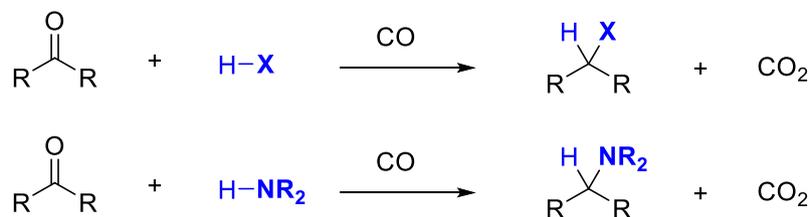


Рисунок 1.

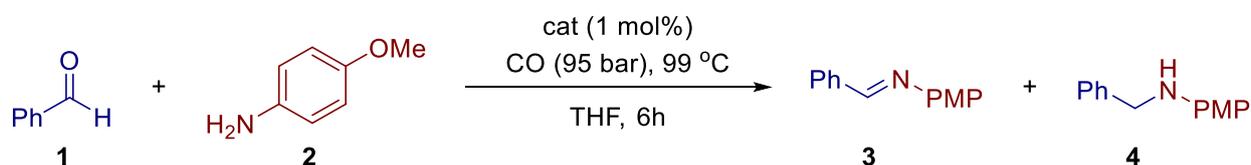
Восстановительное аминирование широко используется в органической химии. Согласно литературным данным в медицинской химии она используется так же часто, как все остальные восстановительные процессы вместе взятые. Однако традиционные методы имеют ряд недостатков. Часто для восстановительного аминирования используется двухстадийный процесс, включающий образование и очистку имина и его последующее восстановление. Другим недостатком является невысокая селективность реакции, в результате чего происходит не только восстановление функциональных групп, но и восстановление исходного альдегида или кетона, в результате чего оказывается невозможным использовать такой подход для синтеза ряда соединений.

В качестве модельных реагентов было решено исследовать бензальдегид и *l*-анизидин, поскольку получаемые из них реакционные смеси удобно характеризовать по спектрам  $^1\text{H}$  ЯМР (Таблица 1). Среди протестированных катализаторов наименее перспективными показали себя соединения палладия и платины (Таблица 1. №1-4). Комплексы рутения привели к следовым

количествам целевого продукта **4** (№5-6), тогда как ацетат родия сразу же показал высокую активность (№7).

Изучение каталитической активности родиевых комплексов показало, что самыми неактивными являются катализатор Вилкинсона и карбонил родия. Мы предполагаем, что в процессе реакции может образовываться реальная каталитическая частица, содержащая фрагмент Rh-H, но даже гидрид тетракистрифенилфосфинродия проявил меньшую эффективность по сравнению с ацетатом родия. Была проведена оптимизация условий реакции и изучена субстратная специфичность (Рисунок 2).

Таблица 1. Исследование активности катализаторов в модельной реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.

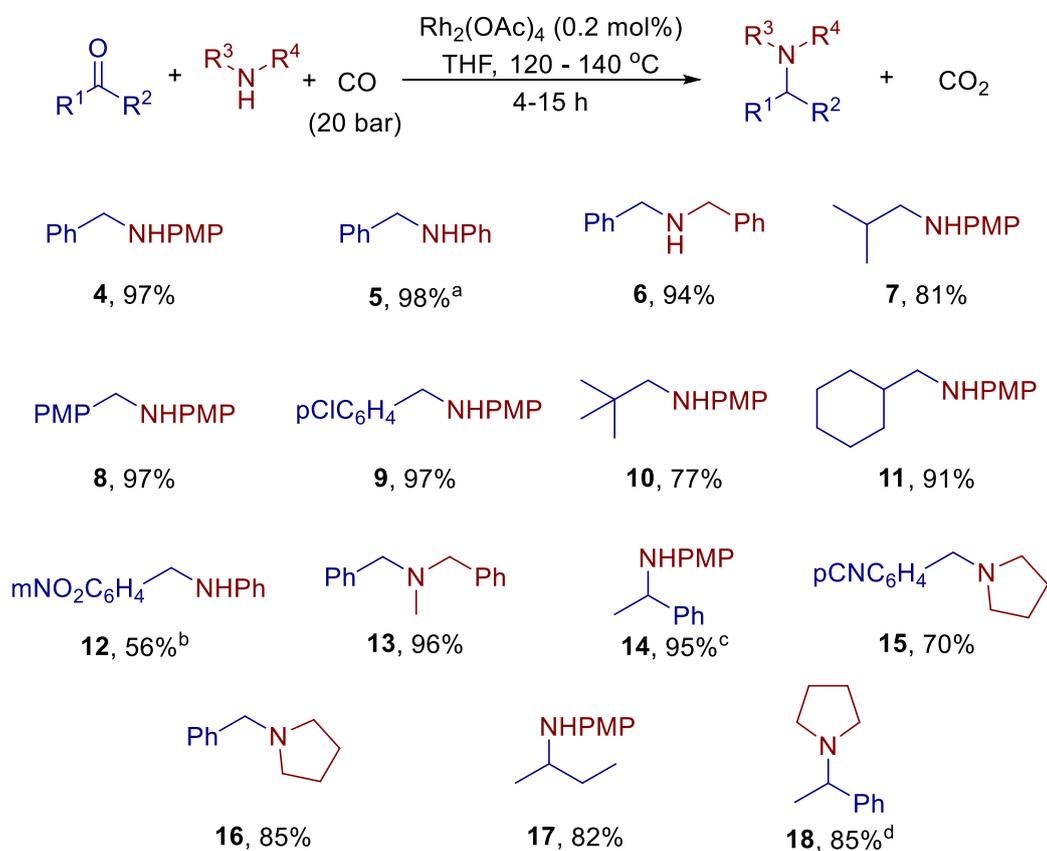


| № | Катализатор  | Выход, % |          |
|---|--|----------|----------|
|   |  | <b>3</b> | <b>4</b> |
| 1 | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | 99       | 0        |
| 2 | PdCl <sub>2</sub>                                  | 79       | 0        |
| 3 | Pd/C   | >99      | 0        |
| 4 | Pt/C   | 98       | 0        |
| 5 | RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | 98       | 1        |
| 6 | Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub>                 | 97       | 2        |
| 7 | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>                 | 24       | 76       |

PMP = п-метоксифенил

Мы показали, что в реакцию вступают различные комбинации аминов и карбонильных соединений: ароматические и алифатические альдегиды, ароматические и алифатические кетоны, ароматические и алифатические амины, причем как первичные, так и вторичные. Ароматические альдегиды могут содержать как акцепторные, так и донорные группы. Отдельно стоит отметить возможность проведения реакции без восстановления крайне чувствительной к гидрированию ароматической нитро-группы, которое как правило происходит даже при использовании крайне мягких восстановительных агентов. Характерным примером является реакция Зинина, когда восстановление осуществляют сульфидом натрия. Реакционная

способность ароматических кетонов намного ниже, чем алифатических. Для проведения реакции с ароматическими кетонами последние можно активировать кислотами, но более эффективным оказалось увеличение температуры или количества катализатора. В случае реакции алифатических альдегидов с аминами, особенно алифатическими, возникает возможность конкуренции с альдольной реакцией. Два алифатических альдегида вступают в альдольную реакцию и в дальнейшем в кротоновую конденсацию при катализе аминами. Если такая проблема возникает, то влияние побочного процесса можно уменьшить, проводя реакцию в толуоле при низкой концентрации реагентов. Однако, как можно видеть ниже (Рисунок 2), целевые продукты в данном случае можно получать с высокими выходами даже при использовании стандартных условий.



<sup>a</sup> 38 ч <sup>b</sup> 1 мол% катализатора, 14 ч, 20 бар, 120 °С <sup>c</sup> 1 мол% катализатора, 15 ч, 100 бар, 120 °С <sup>d</sup> 1 мол% катализатора, 20 ч, 85 бар, 100 °С.

Рисунок 2.

Таким образом, была принципиально подтверждена работоспособность концепции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода.

## 1.2 Изучение механизма реакции

Чтобы иметь возможность прогнозирования характера поведения восстановительной системы на основе монооксида углерода в реакции восстановительного аминирования, а также других аналогичных реакций, необходимо иметь рабочую гипотезу о механизме процесса. Самой близкой реакцией, в которой монооксид углерода реагирует с водород-содержащим нуклеофилом, является реакция сдвига водяного газа. В качестве первой модели было решено выбрать именно эту реакцию (Рисунок 3).

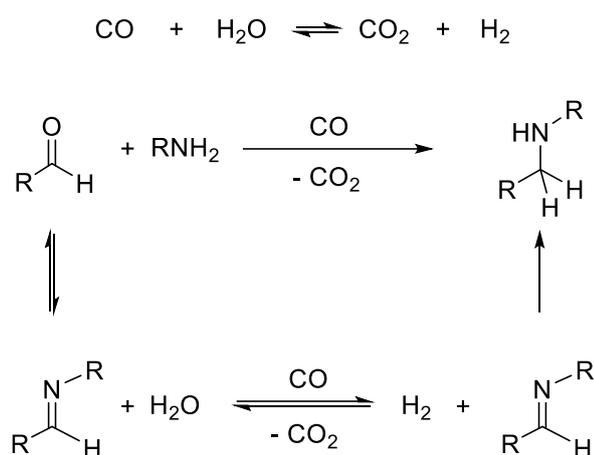


Рисунок 3.

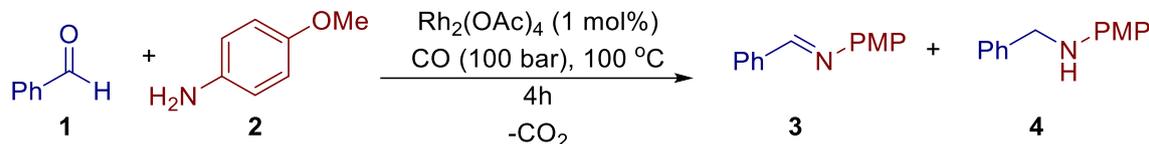
В случае, если целевая реакция проходит с участием реакции сдвига водяного газа, то увеличение количества воды в реакционной смеси должно приводить к увеличению скорости процесса. Для проверки данного предположения были проведены эксперименты с добавлением существенного количества воды в реакционные среды (Таблица 2). В качестве контрольных экспериментов были протестированы толуол, тетрагидрофуран, диоксан и изопропанол без добавления существенных количеств воды. Оказалось, что во всех случаях добавление воды приводило к снижению выхода целевого продукта.

Эти эксперименты не могут полностью исключить возможность реакции сдвига водяного газа, но существенно снижают достоверность выдвинутой гипотезы.

Кроме того, были проведены опыты с использованием дейтериевых меток. По результатам этих экспериментов оказывается, что даже прямое добавление до начала реакции молекулярного водорода приводит к его внедрению только на 11%. Это означает, что, если даже в исследуемом нами случае скорость лимитирующая стадия не связана с реакцией сдвига водяного

газа ( $k_3$ ), а связана с гидрированием основания Шиффа ( $k_4$  или  $k'_4$ ), то вклад реакции сдвига водяного газа не превышает 11% (Рисунок 4).

Таблица 2. Изучение влияния воды на протекание реакции восстановительного аминирования.



| Растворитель | Количество воды | Выход, % |    |    |
|--------------|-----------------|----------|----|----|
|              |                 | 1        | 3  | 4  |
| Толуол       | 60.0 ppm        | 6        | 75 | 19 |
| Толуол       | 25%             | 2        | 87 | 11 |
| Диоксан      | 162.4 ppm       | 5        | 68 | 27 |
| Диоксан      | 25%             | <1       | 84 | 15 |
| iPrOH        | 898.8 ppm       | 3        | 70 | 27 |
| iPrOH        | 25%             | <0.1     | 84 | 16 |
| ТГФ          | 64.9 ppm        | 2        | 39 | 59 |
| ТГФ          | 25%             | <1       | 93 | 6  |

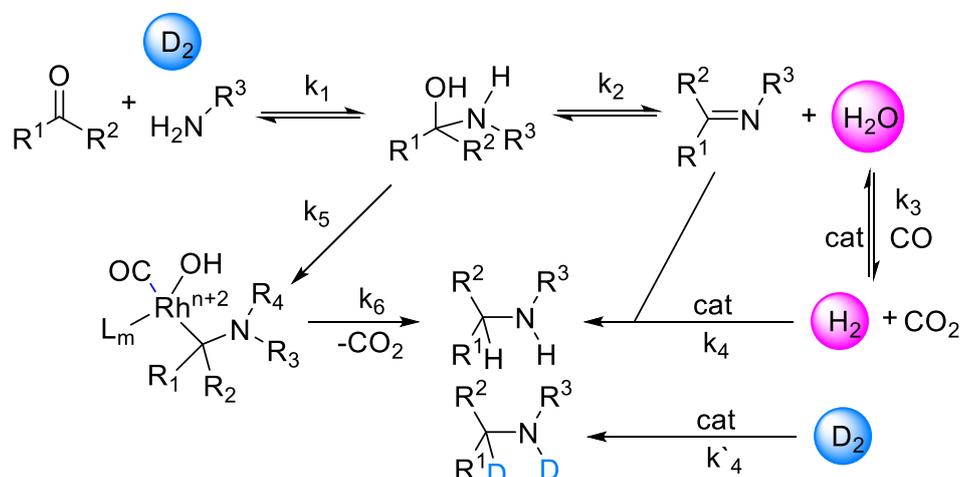
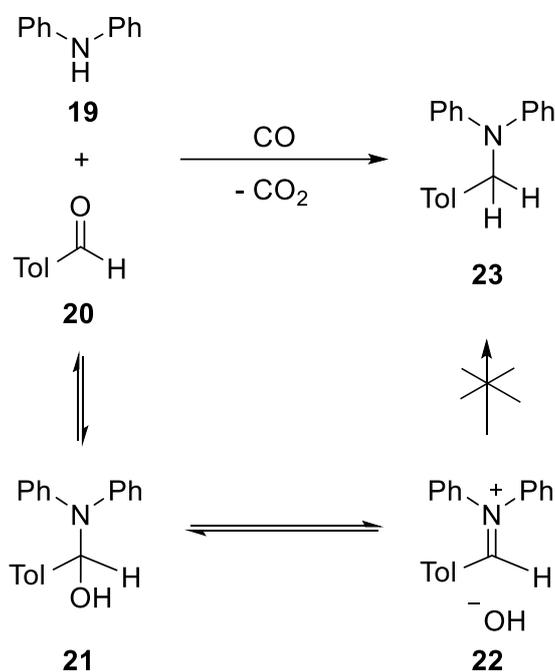


Рисунок 4.

В качестве второй модели было решено рассмотреть вариант, в котором реакция сдвига водяного газа идет не по классическому пути, то есть не через образование молекулярного водорода. В случае прохождения реакции по такому пути, у метода возникают ограничения. Если в качестве субстрата взять карбонильное соединение, не имеющее атома водорода в альфа положении, например, любой ароматический альдегид, и вторичный амин также без

альфа-водорода, например, дифениламин **19** (Рисунок 5), то реакция не сможет привести к образованию целевого амина **23**. Для подтверждения данной гипотезы было решено провести процесс в безводных условиях между альдегидом **20** и дифениламином **19**. Отсутствие продукта **23** подтверждало бы, что реакция проходит через механизм реакции сдвига водяного газа, в то время как наличие в реакционной смеси продукта **23**, привело бы к необходимости поиска альтернативного механизма. Оказалось, что реакция проходит с препаративными выходами **23** даже на граммовых количествах реагентов, что полностью исключает возможность протекания реакции сдвига водяного газа.



Вода не может образовываться => реакция сдвига водяного газа невозможна

Рисунок 5.

В качестве альтернативного механизма мы предлагаем принципиально новый вариант, удовлетворяющий вышеописанным наблюдениям (Рисунок 6).

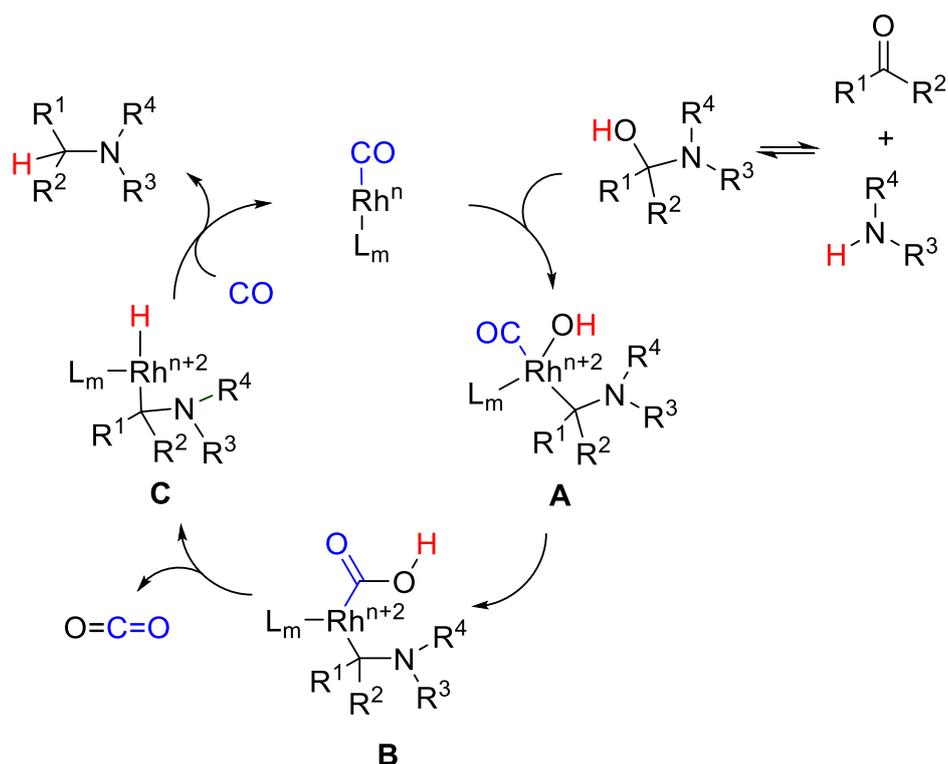


Рисунок 6.

На начальном этапе происходит образование полуаминала, окислительное присоединение родиевого комплекса по связи C-O с образованием частицы **A**. Затем идёт внутримолекулярная атака гидроксигруппы по карбонилу с образованием частицы **B**. После чего в результате элиминирования молекулы углекислого газа образуется гидрид **C**. Дальнейшее восстановительное элиминирование приводит к образованию продукта и регенерации катализатора. Для подтверждения механизма был проведен ЯМР мониторинг реакции с  $^{13}\text{CO}$ . Было зафиксировано образование полуаминала, координация  $^{13}\text{CO}$  на родий, образование  $^{13}\text{CO}_2$ , при этом показано отсутствие молекулярного водорода ( $\text{H}_2$ ). При проведении реакции в ЯМР ампуле при повышенном давлении был обнаружен гидрид родия. Кроме того, были проведены эксперименты, в которых реакцию останавливали до достижения полной конверсии, и пробу газовой смеси исследовали на газовом хроматографе. Количество образовавшегося углекислого газа совпадало с количеством целевого продукта. Более того, ни разу не было зафиксировано даже следов молекулярного водорода в газовой смеси.

### 1.3 Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода на рутениевых катализаторах

Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода на родиевых катализаторах показало себя общим и перспективным методом синтеза аминов. Для расширения границ применимости данного подхода было проведено исследование данного процесса при катализе соединениями других металлов.

Несмотря на все свои достоинства, предложенный нами подход, конечно, не лишен недостатков. Одним из таких недостатков является стоимость родия. Цены на металлы за прошедшие десять лет меняются очень сильно, и часто оказывается, что родий (22-125 \$ за грамм; интервал указан за прошедшие десять лет) стоит меньше, чем палладий (10-58\$), иридий (15-54\$), платина (28-68\$) и золото (32-68\$), однако эта стоимость весьма велика. Несмотря на это в промышленности большинство терминальных спиртов (за исключением этанола), алифатических альдегидов (до C8), уксусную кислоту и многие другие широко распространенные реагенты и растворители получают в процессах, катализируемых гомогенными комплексами родия. Однако поиск активной каталитической частицы на основе более доступного металла выглядит крайне востребованным. В платиновой группе отдельной строкой стоит рутений, стоимость которого как минимум на порядок ниже (1.4-9\$), чем остальных металлов, обсуждавшихся выше. Поэтому следующим этапом работы стало изучение закономерностей протекания реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода при катализе производными рутения. Как было установлено на начальных этапах исследования (Таблица 1), катализаторы на основе рутения, а именно  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  и  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ , проявляли низкую активность и позволили получить только следовые количества целевого продукта. Карбонил рутения, по всей видимости, малоактивен в связи со стабильностью кластера. Исходя из уже полученных данных по механизму, для реакции с участием рутения требуется его стабилизация в низких степенях окисления, которая обеспечит возможность переходов  $\text{Ru}^n \rightarrow \text{Ru}^{n+2}$  в каталитическом цикле. Наиболее вероятными казались переходы  $\text{Ru}^0 \rightarrow \text{Ru}^{+2}$  и  $\text{Ru}^{+1} \rightarrow \text{Ru}^{+3}$ . Поскольку угарный газ обладает восстановительными свойствами, то сложно предсказать какова реальная степень окисления каталитической частицы. Если реальная каталитическая частица содержит рутений в низких степенях окисления, то фосфины могут ее стабилизировать. Следовательно,

варьирование различных фосфиновых лигандов может привести к созданию эффективного катализатора на основе рутения.

При использовании хлорида рутения в смеси с трифенилфосфином, 1,2-дифенилфосфиноэтаном и 1,3-дифенилфосфинопропаном целевой продукт был обнаружен во всех трех случаях, но наиболее перспективным проявил себя трифенилфосфин. Мы предположили, что увеличение количества трифенилфосфина приведет к увеличению выхода целевого продукта, поскольку увеличит количество комплексов рутения, стабилизированного фосфиновым лигандом. Однако, эксперимент показал обратную зависимость (Рисунок 7). С увеличением количества трифенилфосфина с 10 до 15 и 20 мол% выход продукта уменьшился с 22 до 2 и 1% соответственно. Более того, дальнейшее снижение количества фосфина привело к сильному увеличению выхода продукта. Как только фосфины занимают три координационных места на рутении, то активность такого катализатора снижается практически до нуля. Наиболее активным катализатором оказался хлорид рутения без использования фосфинов. В этом случае выход целевого продукта составил 81%.

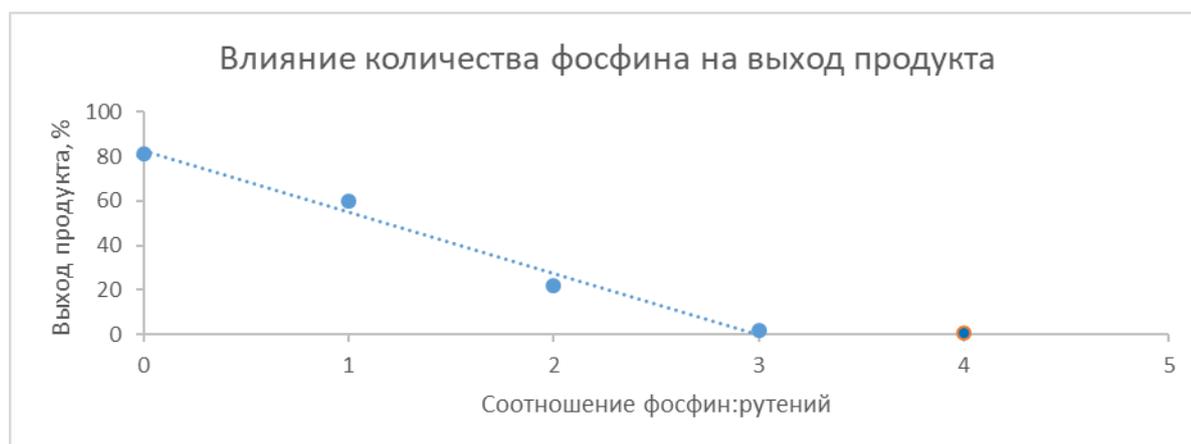
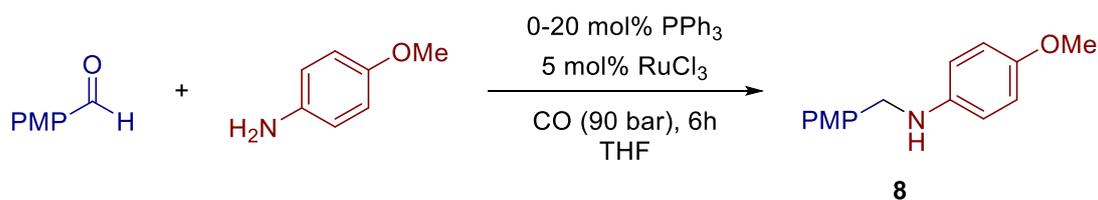


Рисунок 7.

Из полученных данных следует, что для максимальной эффективности каталитической системы необходимо наличие трех вакантных мест на атоме металла. Это подтверждает механизм реакции (Рисунок 8), а также позволяет сделать вывод о том, что в эффективном катализаторе атом металла должен

быть связан с тремя слабыми лигандами, что должно облегчить образование частицы типа **A1**.

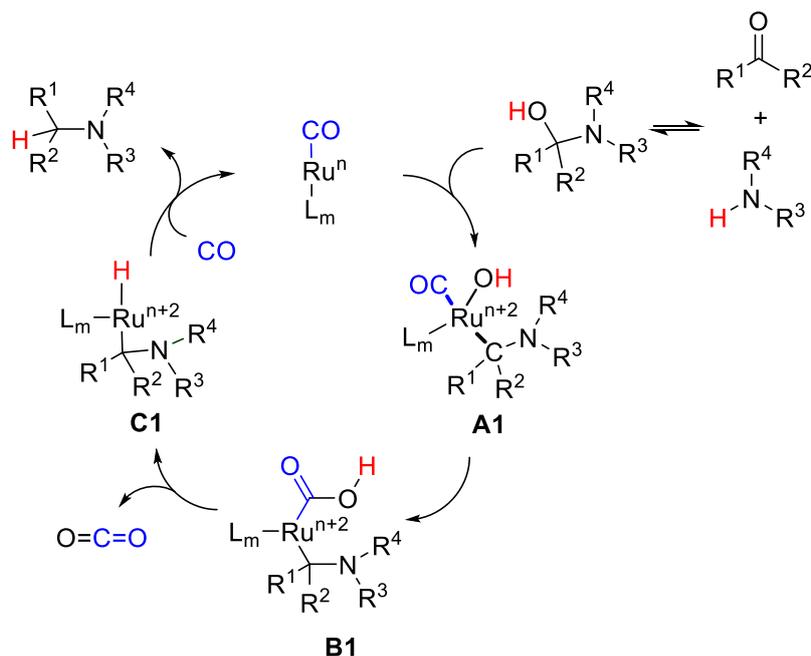


Рисунок 8.

Оптимизация условий показала, что для эффективного проведения реакции лучше всего использовать хлорид рутения в ацетонитриле. Каталитическая частица является достаточно стабильной. Так, эксперимент показал, что количество циклов катализатора может превышать 2400 TON (Рисунок 9).

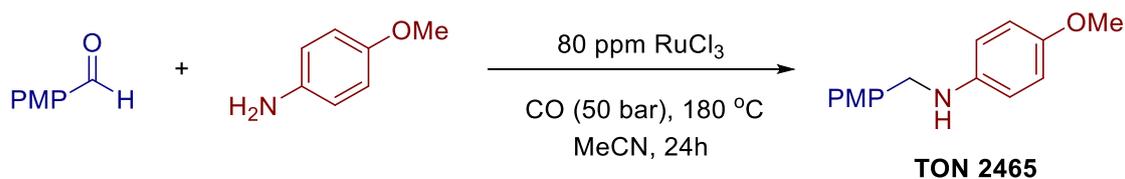
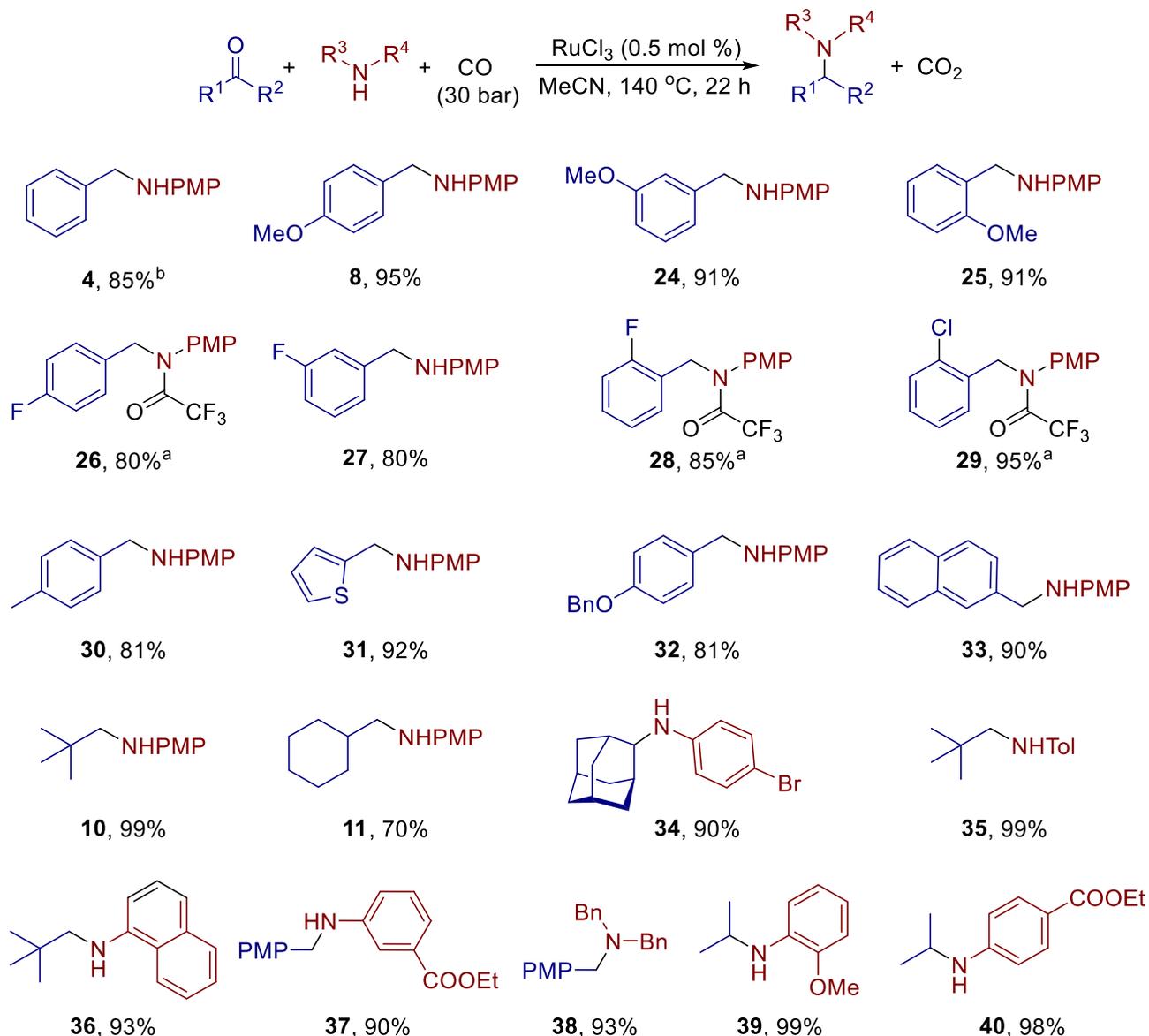


Рисунок 9.

Изучение субстратной специфичности показало, что разница в поведении субстратов, имеющих заместители в орто-, мета- или пара-положении к альдегидной группе не наблюдается (**8**, **24**, **25**; **26-28**). Наличие как электронодонорных, так и электроноакцепторных групп в субстратах не снижает активности каталитической системы (**28**, **8**, **32**). В реакцию вступают ароматические (**24-33**), гетероароматические (**31**) и алифатические альдегиды (**10-11**, **35**). Использование кетонов также приводит к образованию соответствующих продуктов с высокими выходами 93-99% (**34**, **39-40**). Даже

снижение нуклеофильности аминов не приводит к снижению выходов (**40**). Новая каталитическая система была использована для синтеза лекарственного препарата ладастен (**34**).



<sup>a</sup> Продукт был выделен в виде трифторацетамидного производного. <sup>b</sup> 1 мол% RuCl<sub>3</sub>.

Рисунок 10.

#### 1.4 Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода на иридиевых катализаторах

Высокая активность катализаторов на основе родия дает возможность предположить, что соединения элемента, находящегося в таблице Менделеева под родиём, тоже могут проявлять активность в целевом процессе, поэтому было решено изучить активность производных иридия в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.

Были протестированы комплексы иридия(I) и иридия(III) с разнообразными  $\sigma$ - и  $\pi$ -лигандами с различным типом координации ( $\eta$ -1,  $\eta$ -2,  $\eta$ -3,  $\eta$ -5,  $\eta$ -6). Было обнаружено, что димерные комплексы иридия(III), содержащие мостиковые атомы галогенов, существенно более активны, чем катионные мономерные частицы (Таблица 3, №8-11 vs. №1-4). Использование комплексов иридия(I) приводит к посредственным результатам. Наилучшие результаты были получены для комплексов иридия(III), связанного с циклопентадиенильным лигандом и атомами галогенов (№8-10). Циклопентадиенил иридия(III) ( $[\text{CpIrI}_2]_2$  (**51**)) показал наилучший среди исследованных комплексов иридия результат (№11).

По всей видимости, активность иридиевых комплексов зависит от типа галогенового лиганда. Для проверки данной гипотезы были проведены каталитические эксперименты с использованием хлорида иридия(III) и смеси хлорида иридия(III) с тремя эквивалентами йодида натрия. При использовании добавки йодида натрия активность возросла в полтора раза (№12-13).

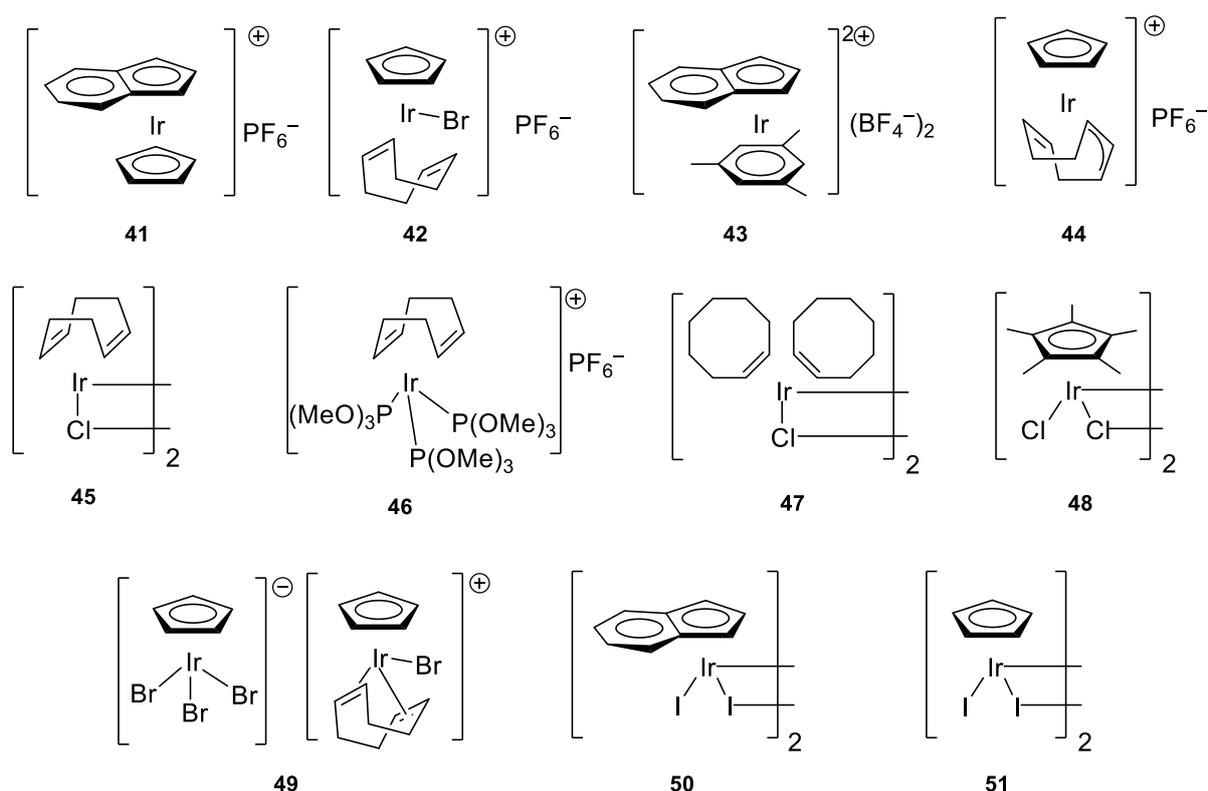
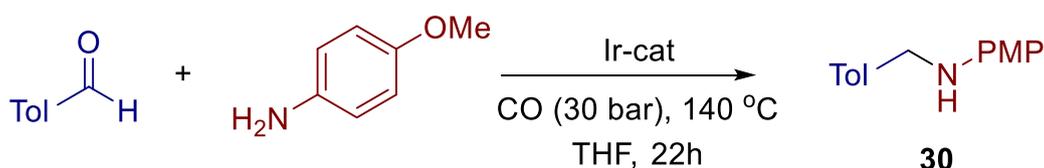


Рисунок 11.

Влияние заместителей в субстратах оказалось более существенным, чем при проведении реакции с катализаторами на основе родия и рутения. В целом амины с электронно-акцепторными заместителями приводили к более

высокому выходу целевого продукта по сравнению с более донорными аминами (Рисунок 12, **57 vs. 30 vs. 52, 55, 56, 64**). Алифатические амины реагируют хуже, чем ароматические, что также подтверждает влияние нуклеофильности в аминах.

Таблица 3. Изучение активности комплексов на основе иридия в реакции восстановительного аминирования



| №  | Катализатор             | Кол-во катализатора, мол% | Выход <b>30</b> , % |
|----|-------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1  | <b>41</b>               | 1.0                       | 5                   |
| 2  | <b>42</b>               | 1.0                       | 8                   |
| 3  | <b>43</b>               | 1.0                       | 8                   |
| 4  | <b>44</b>               | 1.0                       | 12                  |
| 5  | <b>45</b>               | 0.5                       | 14                  |
| 6  | <b>46</b>               | 1.0                       | 25                  |
| 7  | <b>47</b>               | 0.5                       | 29                  |
| 8  | <b>48</b>               | 0.5                       | 28                  |
| 9  | <b>49</b>               | 1.0                       | 21                  |
| 10 | <b>50</b>               | 0.5                       | 39                  |
| 11 | <b>51</b>               | 0.5                       | 57                  |
| 12 | IrCl <sub>3</sub>       | 1.0                       | 33                  |
| 13 | IrCl <sub>3</sub> +3NaI | 1.0                       | 47                  |

Удивительно, но кетоны при использовании данного катализатора реагируют лучше, чем альдегиды (**30, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 64 vs. 53, 54, 59, 62, 65**). Средний выход для альдегидов 67%, а для кетонов 87%. Ограничением метода является использование γ-дикетонов, например, 2,5-гександиона. В этом случае получают пирролы (**63**). Поскольку реакция их образования, в отличие от получения оснований Шиффа необратима, то получить соответствующий пирролидин не представляется возможным.

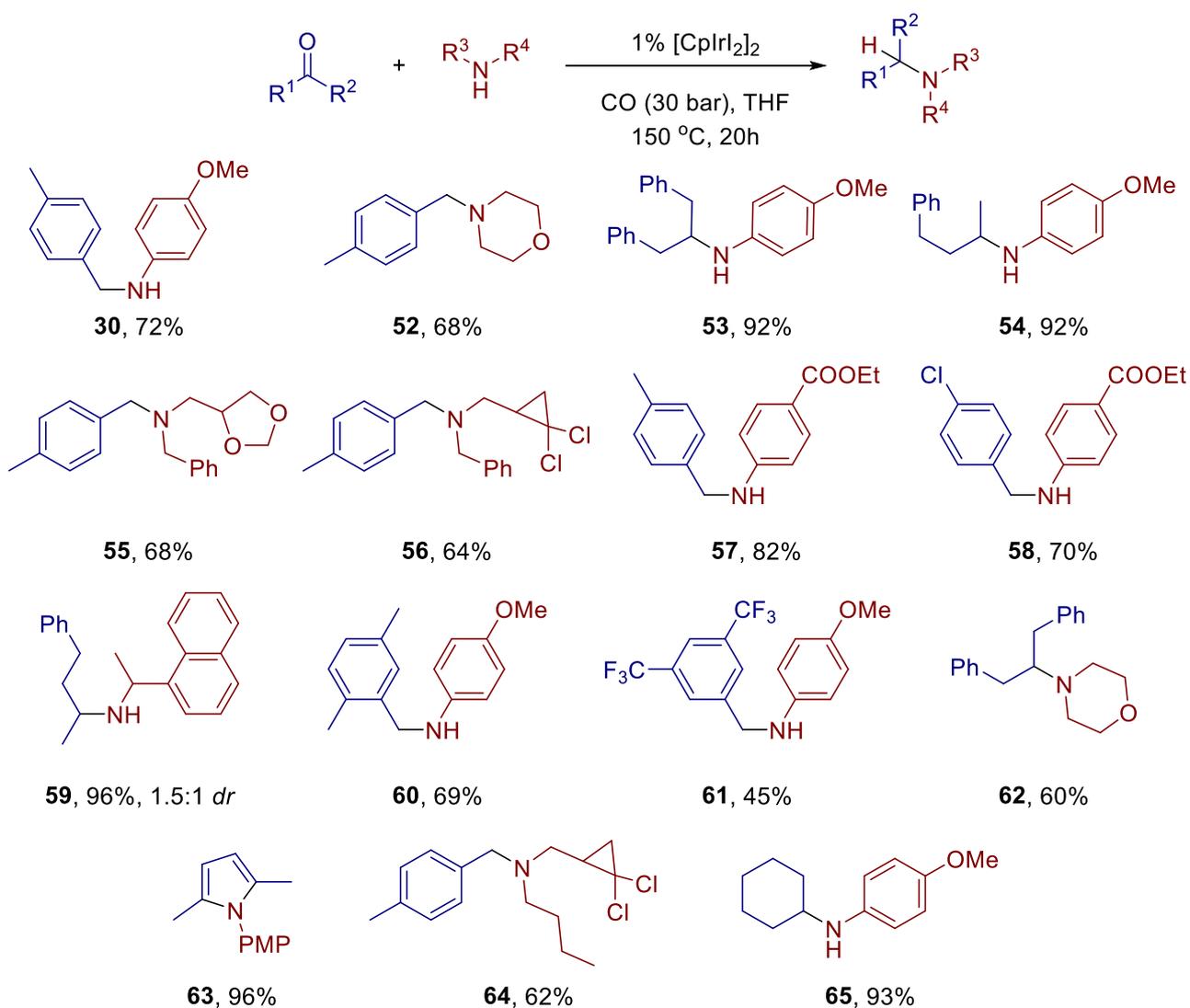
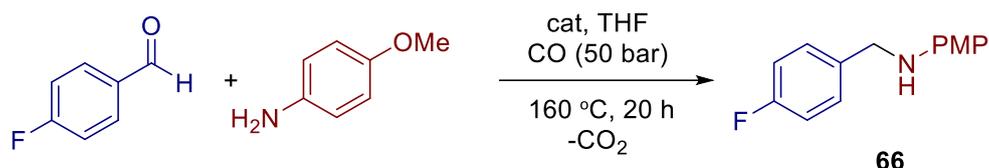


Рисунок 12.

### 1.5 Восстановительное аминирование без внешнего источника водорода на гетерогенных катализаторах

Как было указано выше, большинство терминальных спиртов (за исключением этанола), алифатических альдегидов (до C8), уксусную кислоту и многие другие широко распространенные реагенты и растворители получают при катализе гомогенными комплексами родия. Однако промышленность по возможности предпочитает использовать гетерогенный катализ. Поэтому мы изучили возможность использования гетерогенных катализаторов для рассматриваемого подхода. Поскольку даже едва заметные вариации условий при приготовлении гетерогенных катализаторов оказывают крайне большое влияние на эффективность каталитических процессов, было принято решение исследовать только коммерческие образцы. Было установлено, что катализаторы на основе рутения существенно менее активны по сравнению с катализаторами на основе родия (Таблица 4, №2, 5 vs. 3-4, 6-8).

Таблица 4. Изучение активности гетерогенных катализаторов в реакции восстановительного аминирования



| №  | Катализатор                         | Кол-во катализатора, мол% | Выход <b>66</b> , % |
|----|-------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1  | Активированный уголь                | 0.25                      | 0                   |
| 2  | Ru на активированном угле           | 0.25                      | 5                   |
| 3  | Rh на активированном угле           | 0.25                      | 3                   |
| 4  | Rh/C                                | 0.25                      | 10                  |
| 5  | Ru на окиси алюминия                | 0.25                      | 6                   |
| 6  | Rh на активированной окиси алюминия | 0.25                      | 4                   |
| 7  | Rh на алюминиевой матрице           | 0.25                      | 10                  |
| 8  | Rh на углеродной матрице            | 0.25                      | 37                  |
| 9  | Rh на углеродной матрице            | 0.5                       | 42                  |
| 10 | Rh на углеродной матрице            | 1.0                       | 82                  |

5 массовых % металла на подложке.

Наиболее эффективным катализатором оказался родий на углеродной матрице производства компании Degussa (№8). Увеличение загрузки по катализатору с 0.25 до 0.5 мол% (№8-9) не привело к существенному изменению активности, в то время как дальнейшее увеличение до 1 мол% катализатора привело к резкому увеличению выхода реакции (№10). Повторное использование катализатора затрудняется тем, что обработка реакционной смеси на воздухе приводит к снижению активности катализатора. Тем не менее, возможно повторное использование катализатора с суммарной активностью свыше 2400 TON за два рецикла (Рисунок 13).

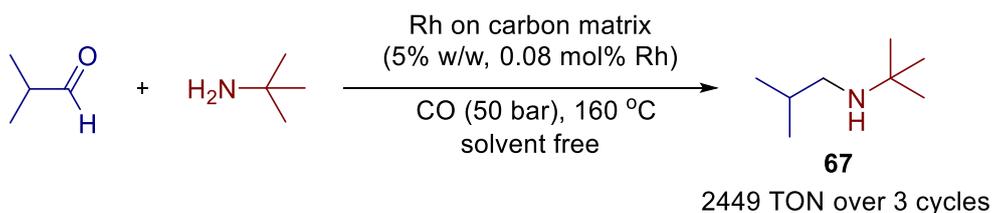


Рисунок 13.

## 1.6 Изучение влияния различных факторов на активность катализаторов в восстановительном аминировании без внешнего источника водорода.

Одним из нерешенных недостатков новых каталитических систем остаются достаточно жесткие условия: давление 20-90 бар монооксида углерода и температура 120-180 °С. Несмотря на то, что такие условия позволяют вводить в реакцию даже алифатические альдегиды без образования заметных количеств побочных продуктов альдольной реакции, существенным ограничением метода является необходимость использования автоклавов. Для промышленности это не является проблемой. Преимущества образования продукта окисления в виде газа значительно превосходят влияние указанного недостатка. Однако использование реакции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода в лабораторной практике может быть существенно ограничено этим фактором. Решение данной проблемы может быть достигнуто путем разработки высокоактивного катализатора, позволяющего проводить реакцию при низком давлении, совместимым со стеклянной посудой. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что катализаторы на основе родия наиболее эффективны. Наличие сильных лигандов приводит к деактивации катализатора. С другой стороны, наличие только слабых лигандов должно приводить к агрегации частиц, образованию кластеров и вновь к низкой активности комплексов. Таким образом, комплекс с наибольшей каталитической активностью должен с одной стороны быть закрытым стабильным лигандом, а с другой стороны у него должен быть лабильный лиганд, занимающий три координационных места. Циклобутадиеновый комплекс родия(I) **68** (Рисунок 14) подходил под все наши представления об активном катализаторе для реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. С одной стороны, родий в его структуре закрыт циклобутадиенильным лигандом, а с другой стороны, у него есть лабильный ксилольный фрагмент, позволяющий легко освобождать три координационных места для связывания монооксида углерода и реагентов.

При 140 °С и 1 мол% комплекса **68** не было обнаружено сколько-нибудь заметного влияния давления на выход продукта **30** (Таблица 5, №1) в интервале 10-50 бар. Дальнейшее снижение давления до 5 и 2 бар привело к резкому снижению выхода до 36 и 14% соответственно (№2-3). Мы предположили возможность увеличения выхода продукта **30** за счет увеличения температуры реакции. Неожиданно, увеличение температуры со

140 до 160 °С привело к потере активности (№2, 4). Напротив, снижение температуры реакционной смеси до 120 и 100 °С привело к увеличению выхода целевого продукта до 73 и 87% (№5-6). Дальнейшее снижение температуры показало, что при 90 и 100 °С выход практически одинаковый, а при 75 °С вновь происходит падение выхода до 63% (№6-8). Такое изменение активности катализатора можно объяснить образованием карбонильных кластеров при высокой температуре в связи с замещением циклобутадиенильного фрагмента, которое не происходит при температуре до 100 °С. Дальнейшее снижение давления до 3 бар при температуре 90 °С приводит к небольшому снижению выхода продукта **30** (№7, 9). При комнатной температуре продукт **30** не образуется в детектируемых количествах даже за 48 часов.

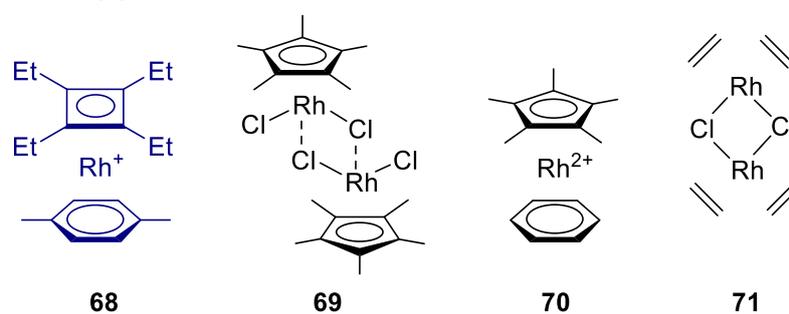
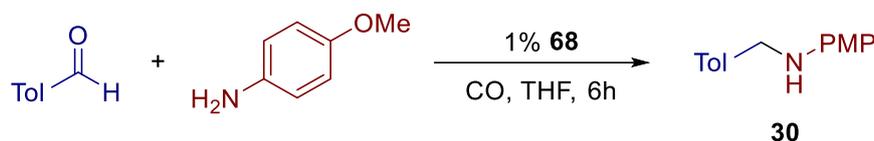


Рисунок 14.

Таблица 5. Влияние температуры и давления на эффективность катализа реакции восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода комплексом **68**

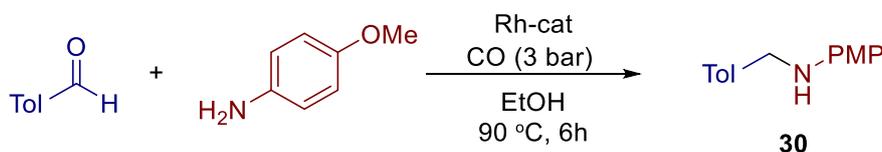


| № | Давление, бар | Температура, °С | Выход <b>30</b> , %     |
|---|---------------|-----------------|-------------------------|
| 1 | 10-50         | 140             | 88-93                   |
| 2 | 5             | 140             | 36                      |
| 3 | 2             | 140             | 14                      |
| 4 | 5             | 160             | Следы                   |
| 5 | 5             | 120             | 73                      |
| 6 | 5             | 100             | 87                      |
| 7 | 5             | 90              | 84                      |
| 8 | 5             | 75              | 63                      |
| 9 | 3             | 90              | 77 <sup>б</sup> (71-83) |

<sup>а</sup> 100 мол% п-толилальдегида, 120 мол% п-анизидина. <sup>б</sup> среднее значение от трех экспериментов.

Для сравнения эффективности нового катализатора была также изучена активность классических родиевых производных **69-71**. Оказалось, что при давлении 3 бар и загрузке 0.5 мол% атомов родия практически все протестированные комплексы оказались неактивны (Таблица 6, №1, 2, 4, 5). При использовании бисэтиленового комплекса родия был достигнут выход в 6%. Низкая активность последнего может быть объяснена лабильностью этиленовых фрагментов и последующей агрегацией родиевых частиц. Ацетат родия привел к образованию продукта с выходом 35%. В это же время циклобутаденильный комплекс родия **68** привел к выходу продукта **30** с 74% выходом. Стоит отдельно отметить, что добавление хлорид аниона в количестве один эквивалент по отношению к родию приводит к падению выхода целевого продукта с 74 до 10% (№7-8). Это можно объяснить тем фактом, что, хлорид анион замещает ксилол. Таким образом, на атоме родия оказывается не три, а две координационные вакансии, в этом случае активность практически полностью пропадает.

Таблица 6. Изучение влияния растворителя и катализатора при давлении 3 бар CO



| №               | Кол-во катализатора, мол%   | Давление, бар | Выход <b>30</b> , % |       |
|-----------------|---|---------------|---------------------|-------|
| 1               | <b>69</b> [Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>                              | 0.25          | 3                   | Следы |
| 2               | <b>70</b> Cp*Rh(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sup>2+</sup>               | 0.5           | 3                   | Следы |
| 3               | <b>71</b> [(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> RhCl] <sub>2</sub> | 0.25          | 3                   | 6     |
| 4               | [(COD)RhCl] <sub>2</sub>  | 0.25          | 3                   | Следы |
| 5               | (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> RhCl                                       | 0.5           | 3                   | Следы |
| 6               | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>  | 0.25          | 3                   | 35    |
| 7               | <b>68</b> +ТЭБАХ  | 0.5           | 3                   | 10    |
| 8               | <b>68</b>   | 0.5           | 3                   | 74    |
| 9 <sup>b</sup>  | <b>68</b>   | 0.1 (100 ч)   | 3                   | >99   |
| 10 <sup>b</sup> | <b>68</b>   | 0.05 (100 ч)  | 3                   | 67    |

<sup>a</sup> 100 мол% п-толилальдегида, 120 мол% п-аниидина. <sup>b</sup> вместо п-аниидина был использован в качестве реагента дибензиламин.

Стабильность каталитической частицы оказывается достаточно высокой. Так, например, при увеличении времени реакции можно получить продукт с выходом 93% при загрузке катализатора 0.1 мол%. При загрузке катализатора в 0.05 мол% за то же время удается получить 67% продукта, что составляет 1340 TON. Реакция может проводиться даже при атмосферном давлении монооксида углерода, но для этого надо использовать 5 мол% катализатора. В этом случае в модельной реакции удается достигнуть выхода 91% за 24 часа (Рисунок 15).

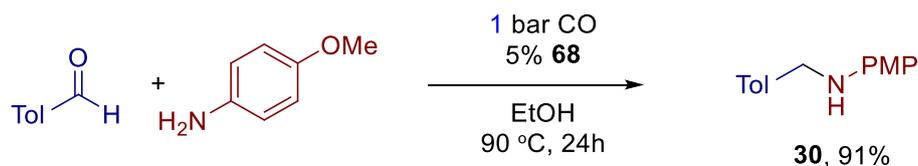


Рисунок 15.

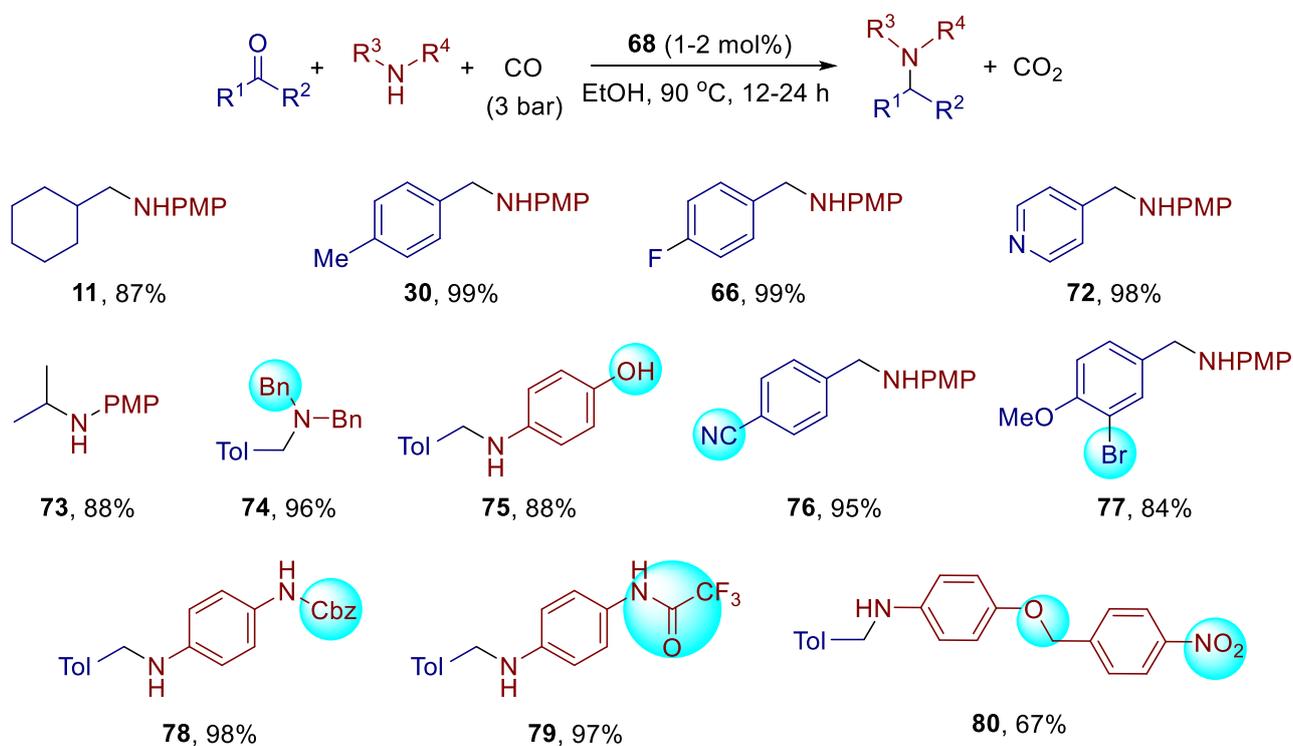


Рисунок 16.

Изучение субстратной специфичности показало (Рисунок 16), что в таких мягких условиях в реакцию вступают ароматические, гетероароматические и алифатические альдегиды и кетоны. Наличие фенольной группы не мешает прохождению целевой реакции. Были протестированы субстраты с функциональными группами, которые могут подвергаться гидрированию при использовании классических реагентов (Рисунок 16). В найденных нами условиях не затрагиваются такие группы как N-бензил, O-бензил, циано,

ароматический бром, трифторацетамидная группа, карбоксибензильная (cbz, Кбз) и даже ароматическая нитро-группа. Сниженный выход (67%) целевого продукта **80** связан с выпадением осадка соответствующего основания Шиффа. Нитро-группа при этом остается не затронутой.

Основываясь на литературных данных, можно сравнить селективность различных широко используемых восстановителей с предлагаемой системой на основе монооксида углерода (Таблица 7) на примере устойчивости различных функциональных групп в условиях реакции восстановления. Так, водород на никеле является наиболее сильным восстановителем, при использовании которого подвергаются гидрированию все рассмотренные группы. Водород на родии и литий алюминий гидрид имеют свои ограничения, но даже такой мягкий восстановитель, как боргидрид натрия не позволяет проводить реакцию с сохранением ряда функциональных групп.

Таблица 7. Сравнение толерантности к функциональным группам различных восстановительных систем

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

± означает, что в литературе можно найти примеры как с сохранением, так и с восстановлением данной группы

Боргидрид натрия не является самым селективным реагентом среди известных. Сравнение следовало дополнить использованием цианоборгидрида натрия. Этот восстановитель широко используется в лабораторной практике. Безусловно, он имеет ряд серьезных недостатков. Так, например, его не используют при масштабировании при промышленном производстве. Цианоборгидрид натрия очень чувствителен к pH реакционной смеси. При низких значениях pH начинает образовываться синильная кислота. Было решено провести сравнение с цианоборгидридом натрия. Было выбрано 4 случайных примера (**73**, **74**, **78**, **79**). Неожиданно оказалось, что во всех случаях

селективность системы на основе монооксида углерода выше (Рисунок 17). Интересным оказался тот факт, что для прямого восстановительного аминирования цианоборгидрид натрия оказался не только не селективным, но в реакционной смеси даже при комнатной температуре наблюдали частичное восстановление исходного альдегида до соответствующего спирта, в то время как при использовании монооксида углерода в реакционной смеси остаются только исходные реагенты или основание Шиффа, что позволяет проводить реакции количественно, увеличив время реакции.

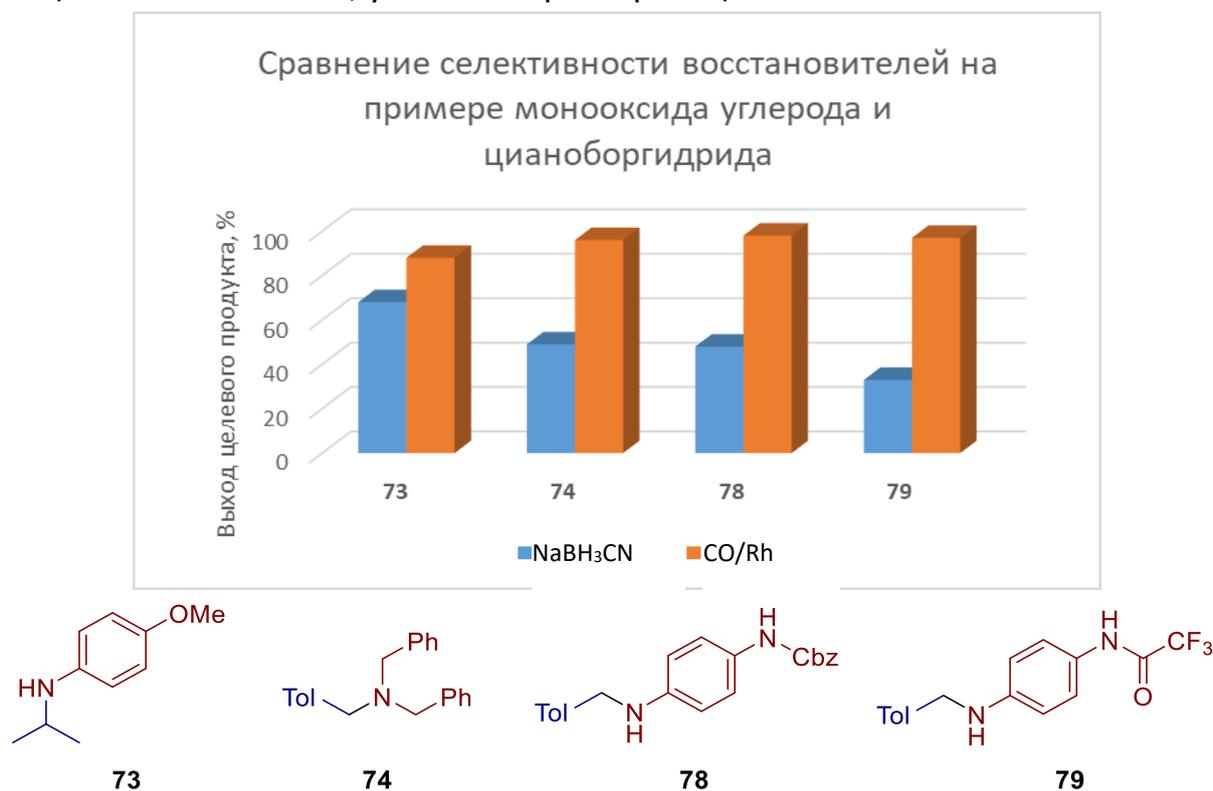


Рисунок 17.

На этом фоне новая система на основе монооксида углерода выглядит значительно более толерантной к наличию функциональных и защитных групп.

### 1.7. Восстановительное аминирование для получения веществ с ценными прикладными свойствами

После изучения поведения каталитической системы для реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода было проведено исследование возможного применения подхода для решения задач по получению аминов с заданными свойствами и сравнению классического подхода с разработанным. В качестве первого примера был проведен синтез

салановых лигандов (**83**). Недостатком классического подхода является не только необходимость синтеза в две стадии (Рисунок 18), но и то, что соединения типа **82** необходимо получать с количественным выходом, так как далеко не для всех таких лигандов возможна очистка. В связи с этим разработка одностадийного подхода к синтезу лигандов типа **83** позволяет существенно упростить получение серии салановых лигандов, а также приводит к существенной экономии времени и трудозатрат.

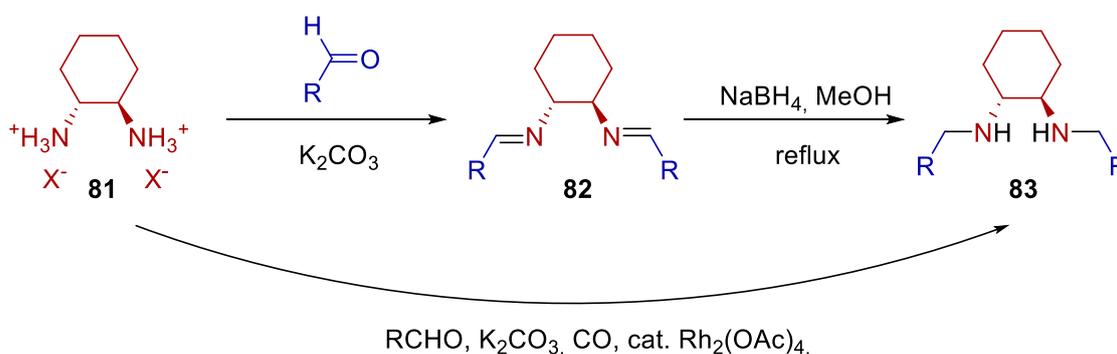


Рисунок 18.

В результате был разработан одностадийный метод получения салановых лигандов, которые также были применены как хиральные органокатализаторы и как лиганды для получения хиральных металлокомплексных катализаторов.

Другой существенной проблемой является синтез стерически затрудненных третичных аминов. Такие амины хорошо зарекомендовали себя как в органическом синтезе и катализе, например, «разочарованные» пары Льюиса (Frustrated Lewis pairs) и основание Хьюнига, так и в медицинской химии (например, лекарственный препарат Толтеродин). До нашей работы не существовало общего подхода к синтезу таких соединений, поэтому для каждой структуры необходимо было проверять различные способы. Более того, даже многостадийные подходы не всегда давали возможность получать определенные амины с высокой стерической нагрузкой. Поэтому было решено исследовать возможность применения подхода восстановительного аминирования без внешнего источника водорода для получения третичных стерически затрудненных аминов.

Был разработан общий метод получения третичных несимметричных стерически затрудненных аминов. Было установлено, что при использовании высоконуклеофильных исходных аминов лучше применять катализаторы на основе родия, в то время как при необходимости введения в реакцию слабонуклеофильных аминов эффективнее использовать катализаторы на основе рутения. Удалось даже провести *one-pot* синтез третичного

несимметричного амина из первичного амина. Эта возможность была продемонстрирована на примере получения N-изопропил-N-циклогексил-п-анизида **84** (Рисунок 19).

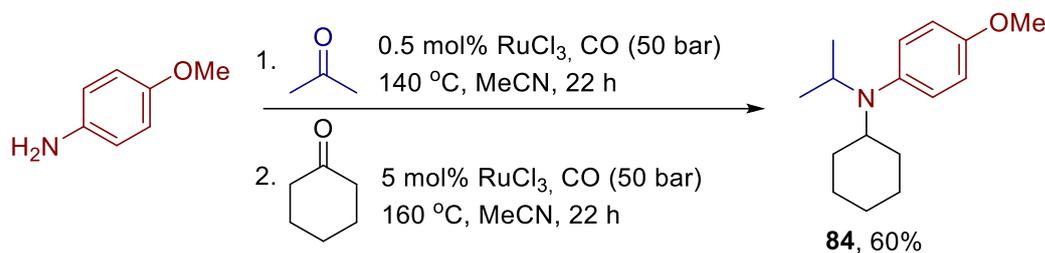
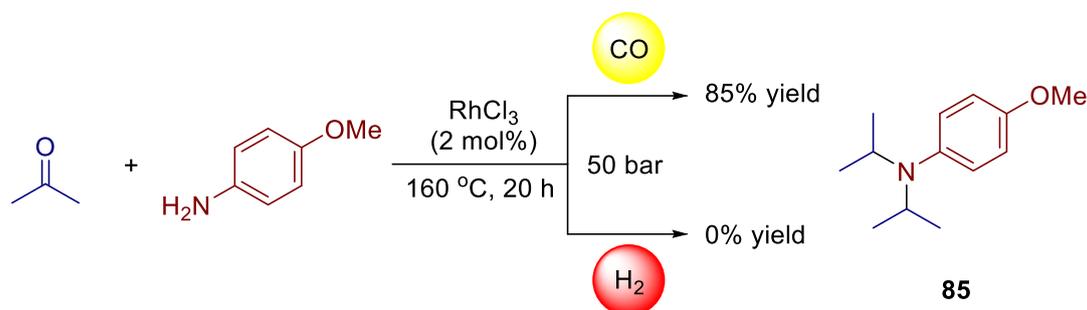


Рисунок 19.

Была также проведена попытка получить третичный стерически затрудненный амин классическим способом с помощью молекулярного водорода (Рисунок 20). Оказалось, что при использовании молекулярного водорода целевой продукт **85** отсутствует. Анализ реакционной смеси позволил выявить некоторые побочные продукты. Оказалось, что при использовании классической системы с молекулярным водородом с большей скоростью происходит разрушение ароматичности и полное гидрирование бензольного кольца, а не образование целевого стерически затрудненного амина.



Побочные продукты при использовании молекулярного водорода:

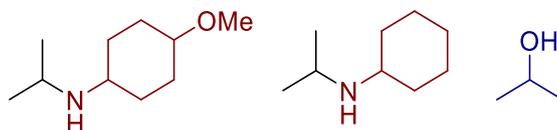


Рисунок 20.

## 1.8 Особенности реакций циклопропил-содержащих карбонильных соединений

В последнее время широко развивается химия донорно-акцепторных циклопропанов. Это неудивительно, если рассмотреть к каким неожиданным превращениям могут приводить такие соединения. Возможность таких превращений обусловлена тем, что донорная и акцепторная группы поляризуют связь в циклопропановом кольце. Однако достоинство такой

структуры циклопропанового субстрата одновременно является и его недостатком. Необходимость одновременного наличия и донорного, и акцепторного фрагмента накладывает ограничение на субстраты, которые можно использовать в таких процессах. С другой стороны, водород тоже является донором. Возможно ли использовать циклопропаны только с акцепторным заместителем для обнаружения новых превращений? В качестве модельного субстрата был выбран промышленно доступный метилциклопропилкетон. Исходя из ранее описанных результатов (субстраты **37**, **48**), циклопропильный фрагмент обычно не затрагивается при проведении восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Внимательный анализ реакционных смесей в реакции метилциклопропилкетона с анизидином показал наличие побочного продукта, которому можно приписать структуру соответствующего пирролидина (Рисунок 21). Подробное исследование позволило создать два ортогональных подхода для получения как классического продукта восстановительного аминирования **87**, так и соответствующего пирролидина **86**.

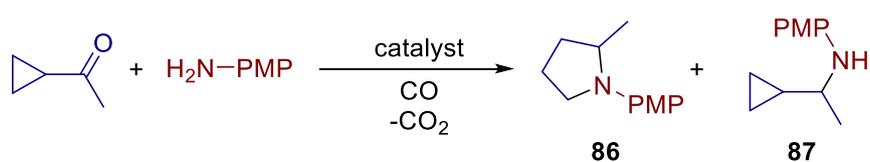
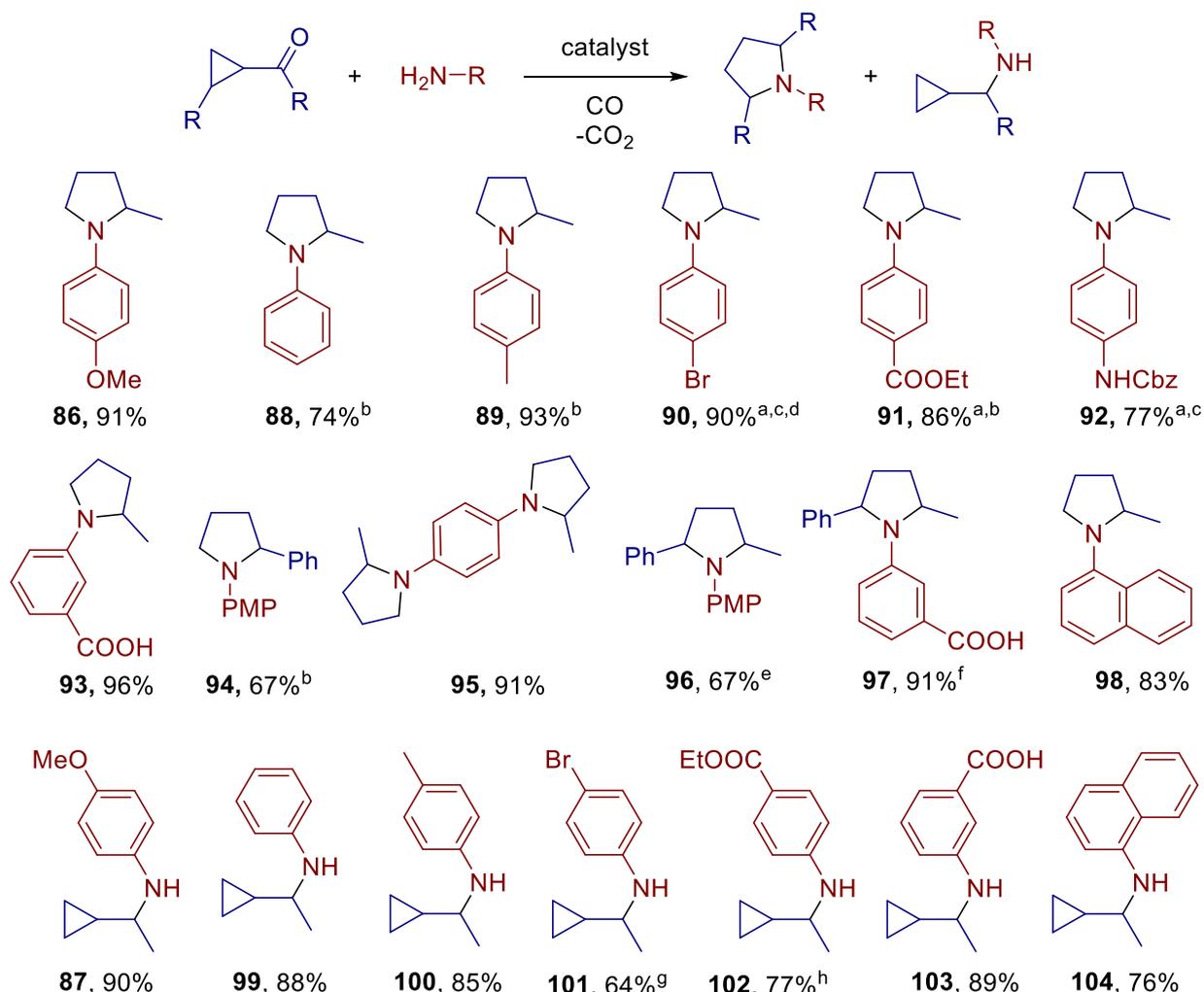


Рисунок 21.

Тестирование 30 различных катализаторов на основе родия, рутения, иридия, марганца, рения и молибдена показало, что для получения классического продукта восстановительного аминирования **87** лучше всего использовать ацетат родия, в то время как для получения пирролидина **86** лучше всего подходят циклобутадиенильные комплексы родия и хлорид рутения. Важно отметить тот факт, что при катализе хлоридом рутения реакция лучше всего протекает в сухом ТГФ или в воде. При использовании неосушенного тетрагидрофурана активность резко падает. Это позволяет сделать вывод о том, что в этих растворителях реакция может проходить по разным механизмам.

В реакцию можно вводить субстраты с различными заместителями, например, сложные эфиры, карбоновые кислоты, ароматические бромиды, cbz-защищенные амины (Рисунок 22). В результате исследования субстратной специфичности четко видна зависимость легкости протекания процесса от нуклеофильности амина. Так, для использования менее нуклеофильных

аминов необходимо повышать температуру реакции и/или увеличивать количества катализатора (**86 vs. 88 vs. 91**; **87 vs. 102**).



Для синтеза пирролидинов: 100 мол% амина, 150 мол% кетона, 1 мол%  $\text{RuCl}_3$ , вода, 30 бар  $\text{CO}$ , 160 °C, 22 ч. Для синтеза циклопропиламинов: 100 мол% амина, 150 мол% кетона, 2 мол%  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , диоксан, 30 бар  $\text{CO}$ , 130 °C, 24 ч. <sup>a</sup> ТГФ был использован в качестве растворителя. <sup>b</sup> 2 мол%  $\text{RuCl}_3$ . <sup>c</sup> 4 мол%  $\text{RuCl}_3$ . <sup>d</sup> 110 °C. <sup>e</sup> dr 2.5:1. <sup>f</sup> dr 1.4:1. <sup>g</sup> 110 °C, 48 ч. <sup>h</sup> 160 °C, 48 ч.

Рисунок 22.

Другим важным наблюдением является то, что ацетат и трифторацетат родия показали противоположную селективность (Рисунок 23).

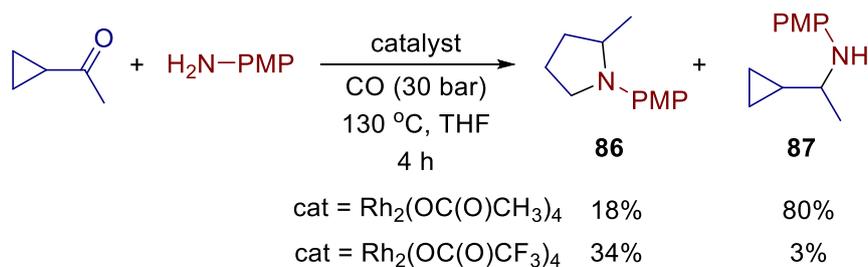
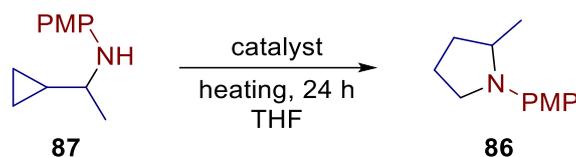


Рисунок 23.

Логично предположить, что механизмы образования пирролидина **86** и циклопропиламина **87** отличаются. Можно выдвинуть несколько предположений о пути получения пирролидинов. Одним из них является возможность перегруппировки циклопропиламинов типа **87** в пирролидины **86** (Таблица 8). Для проверки данного предположения было проведено дополнительное исследование. Поскольку монооксид углерода не должен участвовать в данной перегруппировке, в качестве газа был выбран инертный молекулярный азот, который позволяет избежать возможных побочных процессов, связанных с окислением. Субстрат **87** остался неизменным в присутствии наиболее активных катализаторов (№1-3). Поскольку ранее было показано, что более высокая кислотность катализаторов по Льюису приводит к получению пирролидина, было решено проверить такие кислоты Льюиса как хлорид алюминия и хлорид магния (№4-5). Однако даже при использовании 10 мол% кислоты Льюиса и 130 °С были обнаружены только следы пирролидина. Если же субстрат **87** вводить в реакцию в самых жестких условиях, испытанных ранее (4 мол% катализатора RuCl<sub>3</sub>, 160 °С, 30 бар CO), то наблюдается продукт перегруппировки с выходом 61%. Использование хлорида алюминия в таких условиях приводит к сложной смеси продуктов. Неожиданно хлорид магния также может проводить такую перегруппировку, причем выход при использовании монооксида углерода выше по сравнению с молекулярным азотом (№10-11). В случае же использования комплекса бензол рутений хлорид, наблюдается обратная тенденция. При использовании комплекса **105** под давлением молекулярного азота образуется сложная смесь продуктов, а под давлением монооксида углерода – целевой пирролидин с выходом 33%. Возможным объяснением такого влияния CO может быть то, что он в условиях реакции переходит в сверхкритическое состояние и становится растворителем.

Таким образом, можно сделать вывод, что в реакции циклопропилкетонов с аминами пирролидин образуется в основном не по механизму, включающему перегруппировку циклопропиламинов. В пользу этого говорит тот факт, что в аналогичных условиях выход пирролидина из амина и метилциклопропилкетона выше, чем из соответствующего циклопропиламина. С другой стороны, при температуре 160 °С пирролидин может образовываться двумя путями: через перегруппировку циклопропиламина или напрямую.

Таблица 8. Изучение возможности перегруппировки циклопропиламинов в пирролидины



| №  | Катализатор  | Количество катализатора, мол% | T, °C | Газ (давление)          | Выход <b>86</b> , % |
|----|--|-------------------------------|-------|-------------------------|---------------------|
| 1  | RuCl <sub>3</sub>  | 2                             | 130   | N <sub>2</sub> (2 бар)  | следы               |
| 2  | [(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )Ru(пирен)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub><br><b>105</b> | 2                             | 130   | N <sub>2</sub> (2 бар)  | следы               |
| 3  | [(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>                        | 2                             | 130   | N <sub>2</sub> (2 бар)  | следы               |
| 4  | AlCl <sub>3</sub>  | 10                            | 130   | N <sub>2</sub> (2 бар)  | следы               |
| 5  | MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O   | 10                            | 130   | N <sub>2</sub> (2 бар)  | следы               |
| 6  | -  | -                             | 130   | N <sub>2</sub> (2 бар)  | 0                   |
| 7  | RuCl <sub>3</sub>  | 4                             | 160   | CO (30 бар)             | 61                  |
| 8  | AlCl <sub>3</sub>  | 10                            | 160   | CO (30 бар)             | Сложная смесь       |
| 9  | AlCl <sub>3</sub>  | 10                            | 160   | N <sub>2</sub> (30 бар) | Сложная смесь       |
| 10 | MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O   | 10                            | 160   | CO (30 бар)             | 13                  |
| 11 | MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O   | 10                            | 160   | N <sub>2</sub> (30 бар) | 6                   |
| 12 | [(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )Ru(пирен)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub><br><b>105</b> | 2                             | 160   | CO (30 бар)             | 33                  |
| 13 | [(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )Ru(пирен)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub><br><b>105</b> | 2                             | 160   | N <sub>2</sub> (30 бар) | Сложная смесь       |
| 14 | [(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>                        | 1                             | 160   | CO (30 бар)             | 14                  |
| 15 | [(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>                        | 1                             | 160   | N <sub>2</sub> (30 бар) | 27                  |

Резюмируя данную часть исследований, можно сделать вывод о том, что возможна дихотомия взаимодействия циклопропилкетонс с аминами. Для получения продуктов классического восстановительного аминирования с сохранением циклопропанового кольца лучше всего использовать ацетат родия в диоксане. Для получения пирролидинов наиболее оптимальной системой является хлорид рутения и вода или сухой тетрагидрофуран. Была показана возможность новой перегруппировки циклопропилметиламинов в пирролидины.

## Глава 2. Восстановительное алкилирование без внешнего источника водорода с образованием связи С-С.

### 2.1 Восстановительное алкилирование С-Н кислот карбонильными соединениями

В предыдущем разделе были продемонстрированы различные возможности восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Однако для понимания того, может ли предложенный подход восстановительного присоединения без внешнего источника водорода являться общим, необходимо изучить возможность его применения для других типов водород-содержащих нуклеофилов. В первую очередь, было проведено исследование реакции восстановительного присоединения С-Н кислот (Рисунок 24).

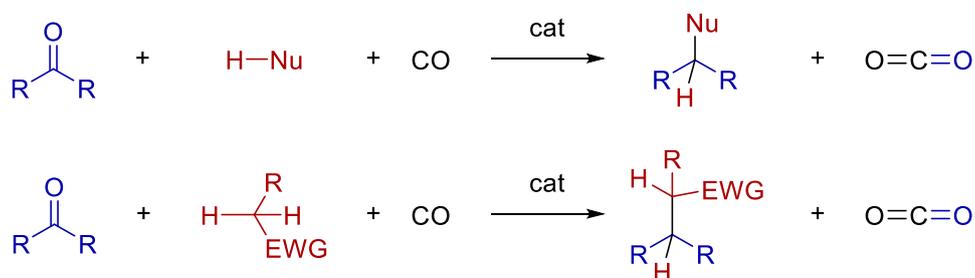


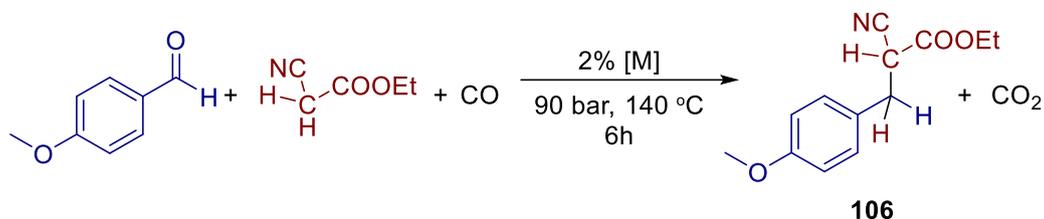
Рисунок 24.

В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие этилцианоацетата с п-метоксибензальдегидом (Таблица 9). Соединения на основе палладия, рутения, платины и иридия показали себя менее перспективными, чем производные родия. Соединения родия(III) с циклопентаденильным лигандом также оказались неактивными. Было решено сосредоточить усилия на ацетате родия, поскольку он является одним из самых доступных производных родия и хорошо зарекомендовал себя в реакциях восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.

Изучение субстратной специфичности показало, что разница при введении в реакцию орто-, мета- или пара-замещенных альдегидов практически отсутствует (Рисунок 25, **115-117**). Карбонильные соединения с электроноакцепторными заместителями немного более активны, чем с электронодонорными (**117-118 vs. 106**). Однако сравнение усложняется

растворимостью побочного продукта реакции Кневенагеля, который, выпадая в осадок, может смещать равновесие и снижать выход.

Таблица 9. Изучение влияния катализатора и растворителя на эффективность реакции восстановительного алкилирования этил цианоацетата п-анисовым альдегидом



| №  | Катализатор   | Растворитель | Выход <b>106</b> , % |
|----|---|--------------|----------------------|
| 1  | Pd(OAc) <sub>2</sub>  | ТГФ          | следы                |
| 2  | PdCl <sub>2</sub>   | ТГФ          | следы                |
| 3  | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>   | ТГФ          | следы                |
| 4  | Pd/C, 10 масс%  | ТГФ          | следы                |
| 5  | Ru/C, 5 масс%   | ТГФ          | следы                |
| 6  | CpRu(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub>  | ТГФ          | следы                |
| 7  | [Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | ТГФ          | следы                |
| 8  | [(cod)IrCl] <sub>2</sub>  | ТГФ          | следы                |
| 9  | CpRh(CO)I <sub>2</sub>  | ТГФ          | следы                |
| 10 | [(cod)RhCl] <sub>2</sub>  | ТГФ          | 19                   |
| 11 | [Rh(CO) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub>   | ТГФ          | 21                   |
| 12 | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>  | ТГФ          | 36                   |
| 13 | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>  | Этанол       | 50                   |

Алифатические альдегиды, которые могут вступать в альдольную реакцию/кратоновую конденсацию сами с собой в данном случае оказываются более активными по сравнению с ароматическими аналогами (**106-119** vs. **120-123**). В реакцию также вступают и кетоны, хотя эффективность снижается (**124-125**). Бензилоксигруппа и хлор подвержены восстановлению в условиях классического гидрирования с использованием молекулярного водорода, но при использовании монооксида углерода продуктов восстановления не наблюдается (**119, 114**). Умеренный выход в случае бензилокси производного связан с низкой растворимостью соответствующего побочного продукта реакции Кневенагеля. Загрузки по реагентам варьировали в интервале от 0.4 до 20 ммоль, что говорит о хорошей масштабируемости процесса. Предложенный

нами подход был успешно применен для синтеза лекарственного препарата прегабалин и ингибитора ренина.

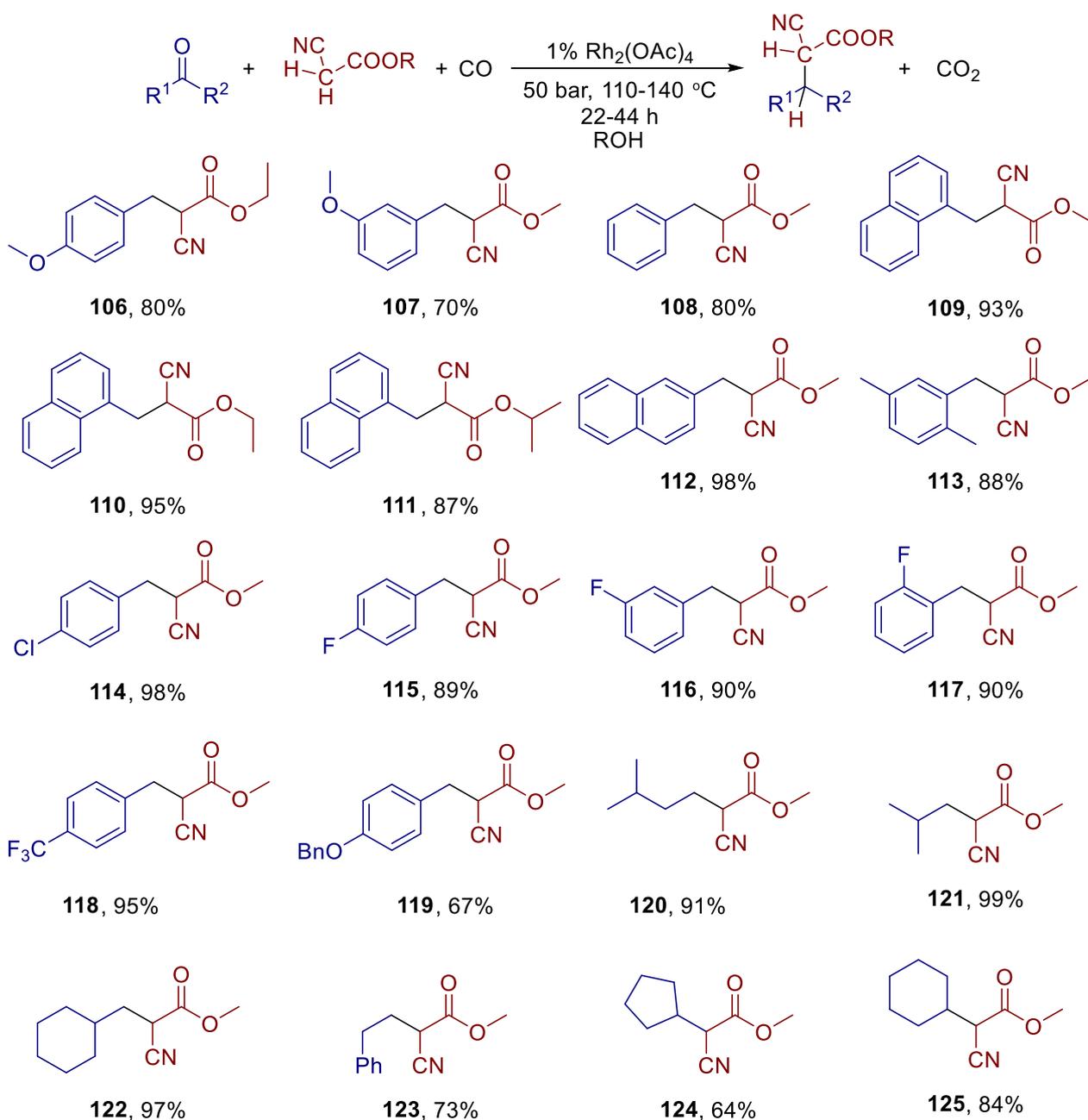


Рисунок 25.

## 2.2. Тандемные процессы с использованием восстановительного алкилирования без внешнего источника водорода

Другим направлением развития реакции восстановительного алкилирования без внешнего источника водорода является тандемная реакция восстановительного присоединения – гидролиза – декарбоксилирования (Рисунок 26). В этом случае необходимо добавление как минимум 1 эквивалента воды для проведения гидролиза. При использовании цианоацетамида в качестве субстрата возможна конкуренция между

реакциями восстановительного алкилирования C-H кислоты и восстановительного аминирования аммиаком, который должен получаться в результате гидролиза цианоацетамида или промежуточного продукта. Однако целевой нитрил был выделен с препаративным выходом, что говорит о высокой скорости реакции восстановительного алкилирования. Однако цианоацетамид намного менее распространенный реагент, чем цианоацетаты, поэтому нами были изучены возможности использования аналогичного тандемного процесса при использовании метилцианоацетата.

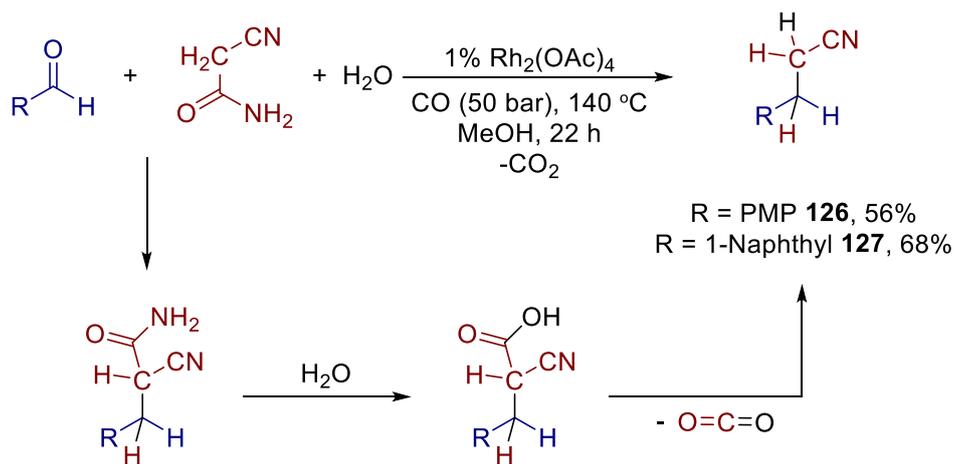
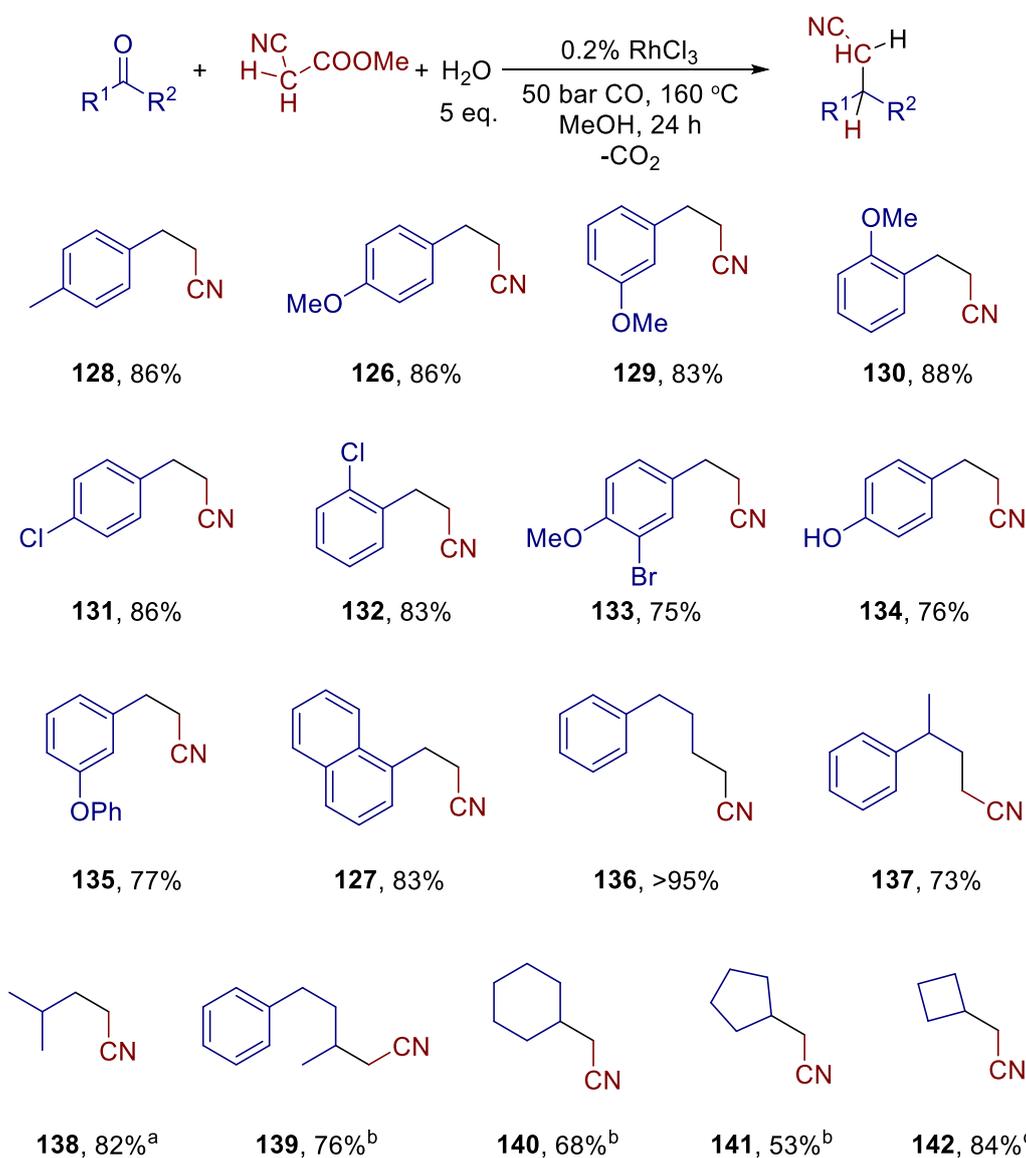


Рисунок 26.

Была проведена оптимизация тандемного процесса (Рисунок 27). Изучение субстратной специфичности показало, что наличие заместителей в орто-, мета- и пара- положении ароматических альдегидов практически не влияют на эффективность процесса. Более низкие выходы (75—83%) наблюдаются при использовании заместителей в мета-положении ароматического кольца **129**, **133**, **135** или свободного фенольного фрагмента **134**. Реакция значительно хуже протекает при использовании кетонов **140-142**. Нам не удалось обнаружить зависимости выхода от размера цикла кетона и оптимального количества воды. Использование алифатических альдегидов при температуре 160 °C может приводить к побочным процессам, связанным с альдольно-кетоновой конденсацией. В реальности выходы целевых нитрилов **136-138** были высокими (73-95%). Катализатор не теряет активность после нескольких сотен циклов, поэтому была предпринята попытка использования еще меньших количеств катализатора (0.02 мол%). При использовании в качестве субстрата изомаляного альдегида даже при катализе 200 ppm хлорида родия, возможно получить продукт **138** с выходом 82%.



<sup>a</sup> 200 ppm RhCl<sub>3</sub>, <sup>b</sup>150 мол% метилцианоацетата, 100 мол% воды, 2 мол% RhCl<sub>3</sub>, <sup>c</sup>150 мол% метилцианоацетата, 200 мол% воды, 2 мол% RhCl<sub>3</sub>

Рисунок 27.

Поскольку промышленность заинтересована в использовании гетерогенных катализаторов для восстановительного алкилирования было решено также разработать и такой вариант проведения реакции. Так же как и в случае восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода, существует огромное влияние подложки на активность каталитической системы. Родий на углеродной матрице сохраняет активность в течение достаточно большого количества каталитических циклов. Так, в случае использования изомасляного альдегида была показана активность в 2350 TON для родия на углеродной матрице. В случае использования гомогенного катализа активность еще выше и достигает 5600 TON.

### Глава 3. Восстановительное амидирование без внешнего источника водорода.

В рамках поиска новых водород-содержащих нуклеофилов, была изучена реакция восстановительного амидирования (Рисунок 28).

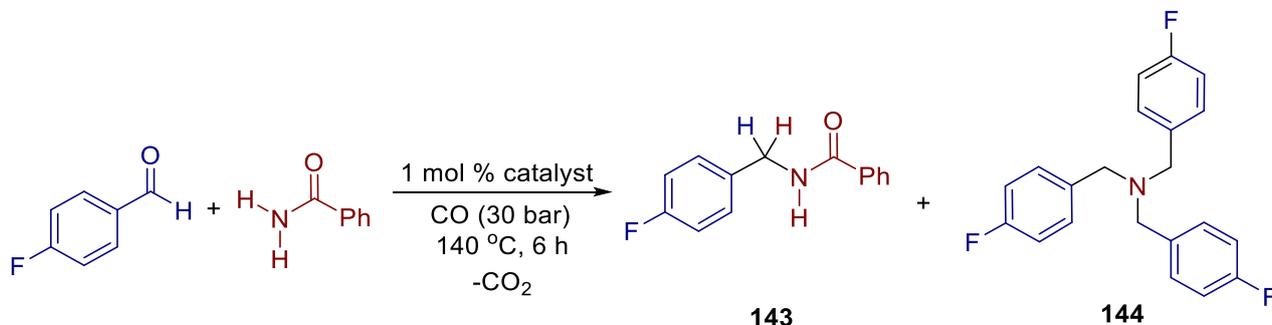
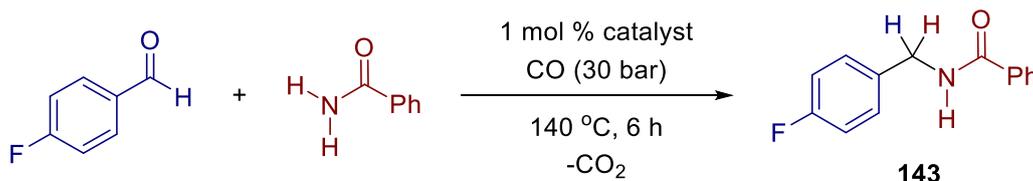


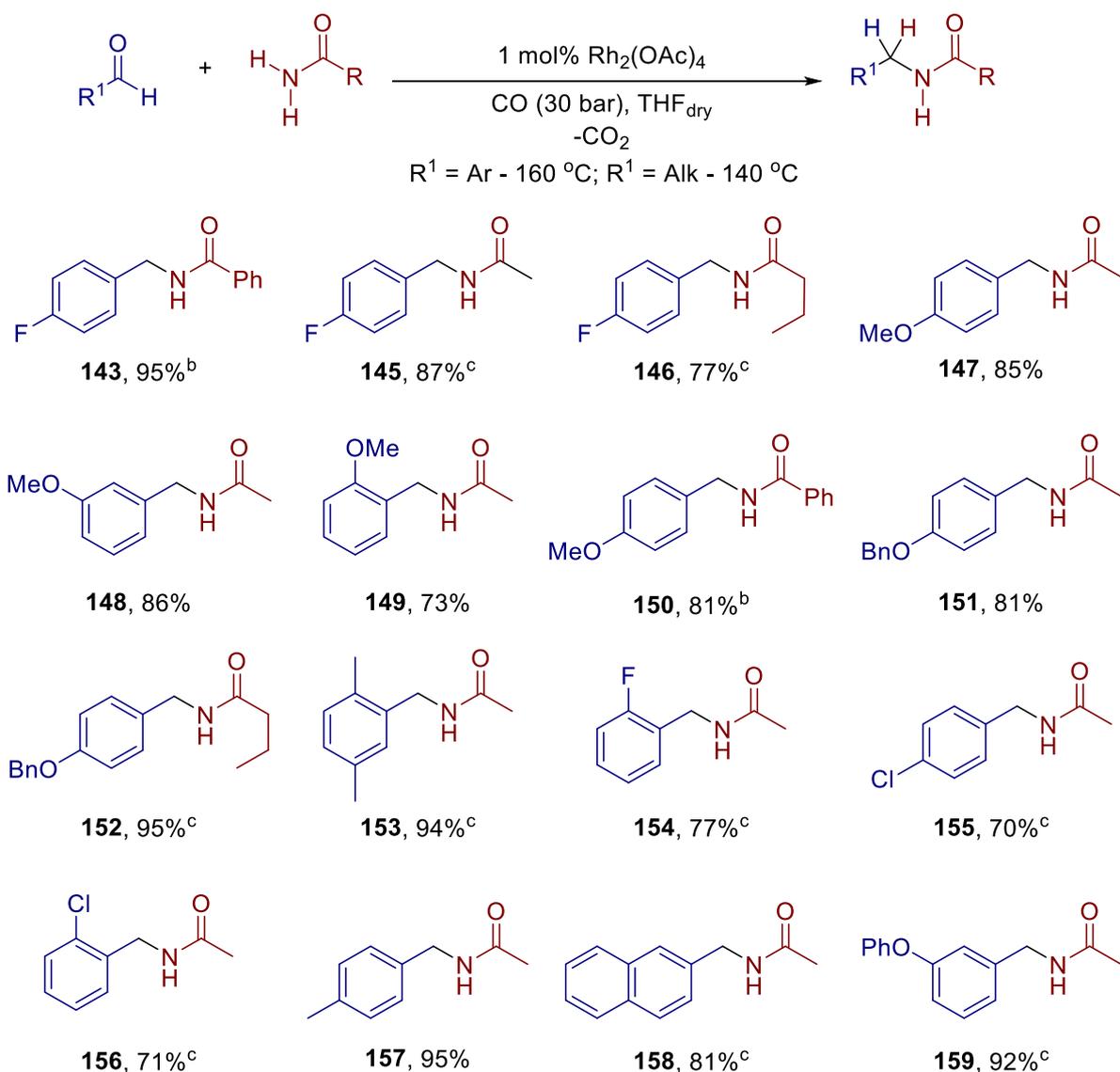
Рисунок 28.

Таблица 10. Изучение влияния катализатора и растворителя на реакцию восстановительного амидирования.



| №              | Катализатор                           | Растворитель       | Выход <b>143</b> , % |
|----------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------|
| 1              | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>    | ТГФ <sup>b</sup>   | 82                   |
| 2              | CpRh(CO)I <sub>2</sub>                | ТГФ <sup>b</sup>   | 32                   |
| 3              | [Rh(CO) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub> | ТГФ <sup>b</sup>   | 60                   |
| 4              | [(cod)RhCl] <sub>2</sub>              | ТГФ <sup>b</sup>   | 79                   |
| 5              | RhCl <sub>3</sub>                     | ТГФ <sup>b</sup>   | <5                   |
| 6              | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>    | EtOAc              | 60                   |
| 7              | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>    | EtOAc <sup>b</sup> | 75                   |
| 8 <sup>a</sup> | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>    | ТГФ                | 50                   |

<sup>a</sup> коммерчески доступные растворители использовали без дополнительной осушки <sup>b</sup> были использованы сухие растворители. 87 м.д. воды в ТГФ, 48 м.д. воды в этилацетате



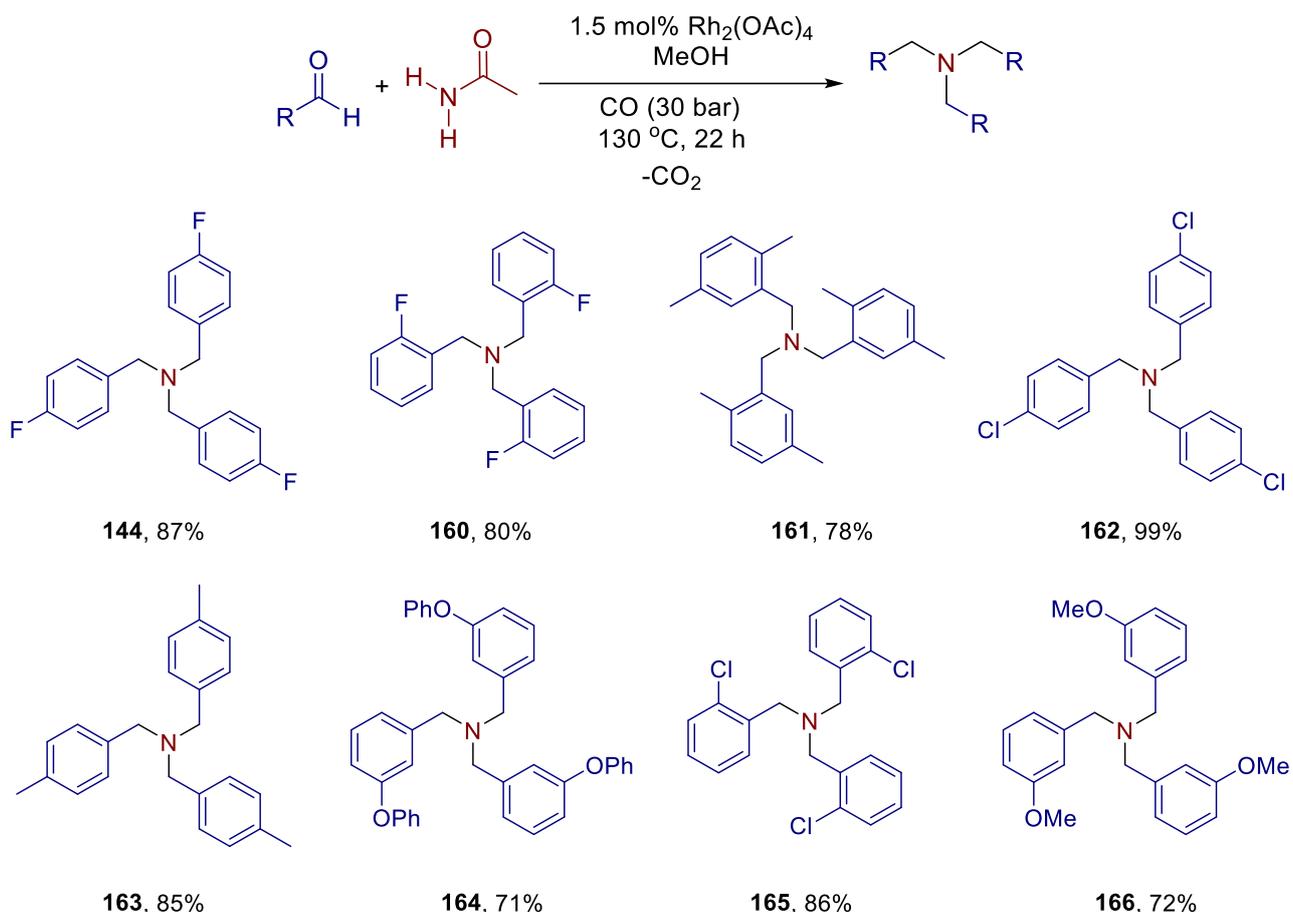
<sup>a</sup> 100 мол% альдегида, 100 мол% амида, 22 ч, 140 °С. <sup>b</sup> 160 °С. <sup>c</sup> было использовано 150 мол% амида.

Рисунок 29.

Как и в других процессах оказалось, что родий(III) с циклопентадиенильным лигандом проявляет себя неэффективно (Таблица 10, №2), а хлорид родия(III) (№5) работает существенно хуже ацетата родия(II) (№1). Соединения родия(I) эффективны, но наличие нескольких сильных лигандов в комплексе, таких, как CO, несколько снижают активность (№3). Наилучшими растворителями зарекомендовали себя тетрагидрофуран, этилацетат и дихлорметан. Важным обстоятельством, которое следует учитывать при выборе растворителя, является количество воды в нём. Детальный анализ показал образование третичного амина **144**. Образование третичного амина **144** возможно в случае сольволиза бензамида или амида **143** и последующих реакций восстановительного аминирования. Такой сольволиз

может происходить как протонными растворителями (спирты и вода), так и водой, содержащейся в апротонных растворителях (№1 vs. 8).

Изучение субстратной специфичности (Рисунок 29) показало, что крайне важным обстоятельством является чистота реагентов. Так, наличие влаги в амидах приводит к их частичному гидролизу как при хранении, так и в реакции. В результате чего значительно снижается выход целевого амида. В целом наблюдается тенденция снижения выхода до 71-77% при введении в орто-положение заместителя (**149**, **154**, **156**). Исключением является метильный фрагмент, который не создает существенных стерических препятствий, достаточных, чтобы снижать эффективность каталитической системы. Введение в реакцию ароматических альдегидов с донорными группами также снижает выход до 70-85% (**147**, **150**, **151**, **155**). В случае использования различных амидов разница в выходах варьируется, в первую очередь, в зависимости от нуклеофильности и чистоты. Ограничением и одновременно преимуществом метода является то, что в данных условиях не вступают в реакцию вторичные амиды и кетоны, что позволяет селективно проводить реакцию в их присутствии.



<sup>a</sup> 300 мол% альдегида, 100 мол% ацетамида, 1.5 мол% Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, метанол, 30 бар CO, 130 °C, 22 ч.

Рисунок 30.

Отдельно была изучена возможность получения третичных симметричных аминов. Реакция проходит для различных амидов, но решено было использовать ацетамид в силу его доступности, более мягких условий реакции, более высокой атом-экономичности и меньшего количества твердых отходов. Реакция эффективно проходит в метаноле, который позволяет проводить сольволиз соответствующего амида и последующее восстановительное аминирование. Выходы в реакции варьируются в интервале 71-99%. Снижение выхода наблюдали при введении в орто-положение заместителей **160 vs. 161 vs. 165** (Рисунок 30). Салициловый альдегид не удастся ввести в реакцию, вероятно, в силу образования стабильного комплекса целевого продукта с родием и деактивацией каталитической частицы.

### **3.1 Альтернативные варианты использования монооксида углерода для лабораторного применения**

Существенными ограничениями подхода восстановительного присоединения с использованием монооксида углерода являлось сразу несколько параметров:

1. Необходимость использования драгоценных металлов в качестве катализаторов.
2. Необходимость использования автоклавов.
3. Необходимость использования газообразного монооксида углерода.

В рамках диссертационного исследования несколько из этих ограничений были сняты. Так, например, стоимость иридия и родия, действительно высока и сравнима с ценами на платину и палладий. Применение же рутения сложно назвать использованием драгоценного металла, поскольку его стоимость существенно ниже стоимости многих органических лигандов, поэтому применение хлорида рутения практически полностью снимает данное ограничение. Использование автоклавов удобно, но требуется наличие самих автоклавов. Данная проблема была решена снижением давления и использованием стеклянной посуды, например, сосудов Шлёнка. Основная проблема — это наличие баллона с газообразным монооксидом углерода. Данный вопрос можно было решать двумя путями: а) генерация угарного газа в лабораторных условиях и б) использование карбониллов металлов в стехиометрических количествах. Путь а) широко развивается в современной химии. Помимо классического варианта использования смеси серной и

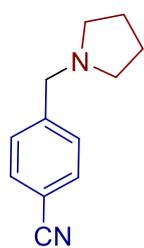
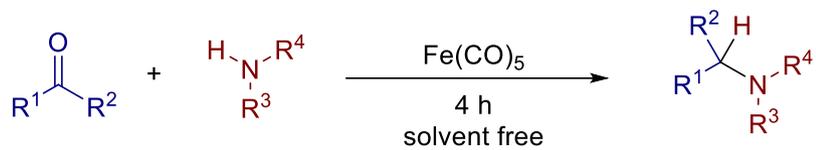
муравьиной кислот, было разработано достаточное количество альтернативных методик, не использующих такие коррозионные реагенты. Поэтому путь б) представлялся более интересным. Во всех предложенных механизмах активная каталитическая частица содержала связь металл-карбонил. Следовательно, рациональным решением был бы поиск карбонила металла, который был бы широко распространен, стоимость которого была бы крайне низкой, а активность и селективность высокой. Исследование карбониллов металлов в качестве катализаторов было крайне неэффективным, вероятнее всего, в силу высокой устойчивости кластеров. Было решено, в первую очередь, исследовать карбонилы металлов, которые представляют собой моноядерные частицы. Среди рассмотренных нами карбониллов металлов выделялся пентакарбонил железа. Он является широкодоступным реагентом, поскольку практически всё чистое железо(0) получают через пентакарбонил железа. Его мировое производство составляет десятки тысяч тонн в год, поэтому его стоимость сравнима со стоимостью редких растворителей. Даже если сравнивать цены с одним из самых дорогих каталогов (сигма-алдрид), стоимость пентакарбонила железа составляет 23 цента за грамм. Цена на другие карбонилы металлов превышает эту стоимость как минимум на порядок. Другим существенным преимуществом является его агрегатное состояние при стандартных условиях. То, что пентакарбонил железа является жидкостью, открывает широкие возможности по проведению реакций без растворителя. Более того, температура кипения в 103 °С позволяет легко избавляться от него путем перегонки на роторном испарителе при пониженном давлении. Недостатком пентакарбонила железа является его токсичность, однако она ниже чем у малонодинитрила, азиды натрия и многих других реагентов, которые широко применяются в органической химии.

Таким образом, для альтернативного лабораторного применения концепции восстановительного присоединения без внешнего источника водорода было решено сосредоточиться на использовании пентакарбонила железа.

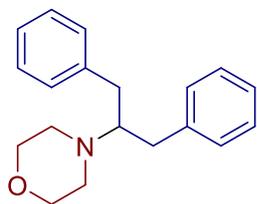
Была проведена оптимизация условий целевого процесса. Оказалось, что реакцию можно проводить без растворителя. Исследование субстратной специфичности показало сильную зависимость необходимой температуры проведения реакции от нуклеофильности амина (Рисунок 31). Так, при использовании ароматических аминов температуру реакции приходится повышать до 180 °С. С другой стороны, в случае использования пирролидина

реакцию можно проводить при комнатной температуре. Ввиду отсутствия внешнего источника водорода в реакции так же, как и при использовании монооксида углерода, происходит сохранение функциональных групп, которые подвергаются гидрированию при использовании классических восстановителей (бензилокси, ароматический бромид, ароматический нитрил **173**, **174**, **15**). В реакцию можно вводить даже производные стирола **170**, которые не только могут подвергаться гидрированию, но и резко снижать эффективность и селективность процесса ввиду олиго- и полимеризации стирольного фрагмента. В реакцию можно вводить и алифатические альдегиды **167**, не опасаясь побочной альдольной реакции, которая катализируется алифатическими аминами. В реакцию можно вводить как алифатические, так и ароматические кетоны. Даже бензофенон, который обладает крайне низкой реакционной способностью, вступает в реакцию с выходом 69% без дополнительной оптимизации (**169**).

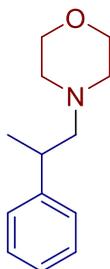
Реакция легко масштабируется. Так, например, реакция адамантанона и пирролидина **177** была проведена за 2 часа при комнатной температуре и продукт был выделен в чистом виде в количестве 1.7 грамма (89%) через 4 часа после смешения реагентов (Рисунок 32). Из этого можно сделать вывод о том, что метод удобен как для лабораторного, так и для промышленного применения прямого восстановительного аминирования карбонильных соединений алифатическими аминами. Метод особенно удобен при необходимости использовать кетоны. Так, использование стерически затрудненных или ароматических кетонов является серьезным ограничением при использовании классических восстановителей, не только боргидрида натрия, но даже цианоборгидрида натрия и трис(ацетокси)боргидрида натрия.



15, 72%<sup>b</sup>



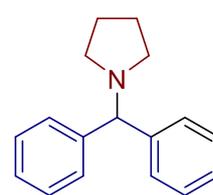
62, 75%



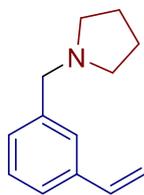
168, 92%



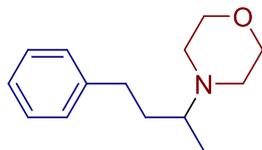
169, 88%



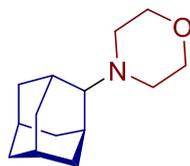
170, 69%<sup>a</sup>



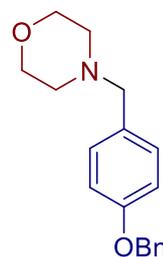
171, 70%<sup>b</sup>



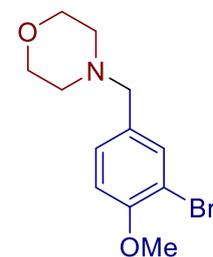
172, 75%



173, 85%



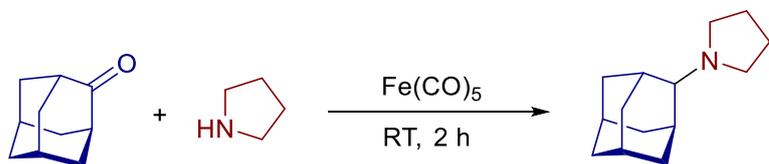
174, 70%



175, 77%

3 эквивалента  $Fe(CO)_5$ , 3 эквивалента амина, 130 °С. <sup>a</sup> 90 °С. 12 часов. <sup>b</sup> Комнатная температура. 12 часов.

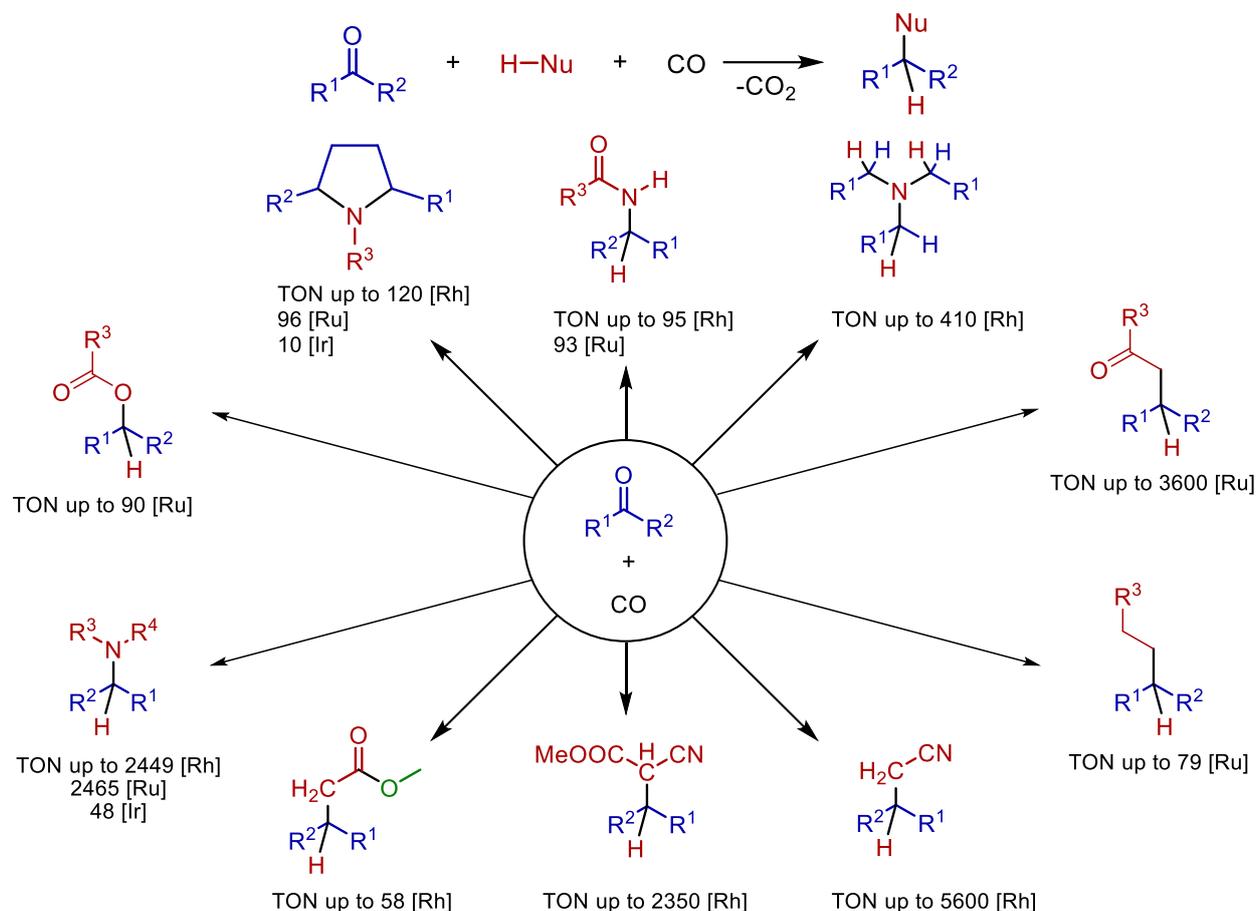
Рисунок 31.



176, 1.7 g (89%)

Рисунок 32.

## Выводы



1. Предложена и реализована концепция восстановительного присоединения водород-содержащих нуклеофилов к карбонильным соединениям без внешнего источника водорода. Такой подход позволяет проводить исследуемые реакции с сохранением функциональных и защитных групп. Показано, что предложенный подход является общим методом синтеза широкого круга органических соединений, которые не удастся получить с использованием традиционных внешних источников водорода в тех случаях, когда возможно гидрирование исходных субстратов.

2. Показано, что с использованием предложенной концепции можно проводить реакции восстановительного аминирования, амидирования, алкилирования СН-кислот карбонильными соединениями. В том числе, впервые проведены реакции: (а) восстановительного присоединения СН-кислот к карбонильным соединениям без внешнего источника водорода; (б) восстановительной этерификации альдегидов и кетонов; (в) получения

пирролидинов из аминов и циклопропилкетонов; (г) восстановительного алкилирования кетонов альдегидами; (д) перегруппировка циклопропиметиламинов в пирролидины.

3. Проведен сравнительный анализ методов восстановительного аминирования. Установлено, что даже самые мягкие реагенты, такие как боргидриды, цианоборгидриды и трисацетоксиборгидриды приводят к побочной реакции восстановления исходных альдегидов до спиртов. В случае использования монооксида углерода в безводных средах такой побочной реакции не происходит.

4. На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов предложен механизм реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода.

5. Изучена активность различных катализаторов на основе комплексов платиновых металлов в реакциях восстановительного аминирования, амидирования и C-H алкилирования с использованием монооксида углерода. Активность катализаторов увеличивается в ряду  $\text{Ir} < \text{Ru} \leq \text{Rh}$ .

6. Предложен альтернативный лабораторный вариант восстановительного присоединения без внешнего источника водорода с использованием пентакарбонила железа вместо монооксида углерода.

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

1. D. Chusov, B. List. Reductive Amination without an External Hydrogen Source. // *Angewandte Chemie - International Edition*. — 2014. — Vol. 53. — P. 5199–5201.
2. P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, E. A. Barablina, V. I. Maleev, D. Chusov. Atom- and Step-Economical Preparation of Reduced Knoevenagel Adducts Using CO as a Deoxygenative Agent. // *Organic Letters*. — 2014. — Vol. 16, no. 19. — P. 5068–5071.
3. P. N. Kolesnikov, N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov, V. I. Maleev, D. Chusov. Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source. // *Organic Letters*. — 2015. — Vol. 17, no. 2. — P. 173–175.
4. N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov, A. P. Moskovets, N. D. Kagramanov, V. I. Maleev, D. Chusov. Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent. // *ChemCatChem*. — 2015. — Vol. 7, no. 17. — P. 2590–2593.
5. N. Z. Yagafarov, P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, V. V. Novikov, Y. V. Nelyubina, D. Chusov. The synthesis of sterically hindered amines by a direct reductive amination of ketones. // *Chemical Communications*. — 2016. — Vol. 52, no. 7. — P. 1397–1400.
6. O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. S. Perekalin, N. V. Shvydkiy, V. I. Maleev, A. R. Kudinov, D. Chusov. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination. // *ACS catalysis*. — 2016. — Vol. 6, no. 3. — P. 2043–2046.
7. N. V. Shvydkiy, E. A. Trifonova, A. M. Shved, Y. V. Nelyubina, D. Chusov, D. S. Perekalin, A. R. Kudinov. Cyclobutadiene Arene Complexes of Rhodium and Iridium. // *Organometallics*. — 2016. — Vol. 35, no. 17. — P. 3025–3031.
8. O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. Chusov. Dichotomy of Reductive Addition of Amines to Cyclopropyl Ketones vs Pyrrolidine Synthesis. // *Organic Letters*. — 2016. — Vol. 18, no. 22. — P. 5968–5970.
9. A. A. Tsygankov, M.-S. Chun, A. D. Samoylova, S. Kwon, Y. M. Kreschenova, S. Kim, E. Shin, J. Oh, T. V. Strelkova, V. S. Kolesov, F. I. Zubkov, S. E. Semenov, I. V. Fedyanin, D. Chusov. Synthesis of N,N'-Dialkylated Cyclohexane-1,2-diamines and Their Application as Asymmetric Ligands and Organocatalysts

- for the Synthesis of Alcohols. // *Synlett*. — 2017. — Vol. 28, no. 05. — P. 615–619.
10. R. A. Pototskiy, O. I. Afanasyev, Y. V. Nelyubina, D. Chusov, A. R. Kudinov, D. S. Perekalin. Synthesis of the cyclopentadienone rhodium complexes and investigation of their catalytic activity in the reductive amination of aldehydes in the presence of carbon monoxide. // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2017. — Vol. 835. — P. 6–11.
11. O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. S. Perekalin, A. D. Samoylova, D. Chusov. Some Aspects of Reductive Amination in the Presence of Carbon Monoxide: Cyclopropyl Ketones as Bifunctional Electrophiles. // *Synthesis*. — 2017. — Vol. 49, no. 12. — P. 2640–2651. Feature article.
12. A. P. Moskovets, D. L. Usanov, O. I. Afanasyev, V. A. Fastovskiy, A. P. Molotkov, K. M. Muratov, G. L. Denisov, S. S. Zlotskii, A. F. Smol'yakov, D. A. Loginov, D. Chusov. Reductive amination catalyzed by iridium complexes using carbon monoxide as a reducing agent. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2017. — Vol. 15, no. 30. — P. 6384–6387.
13. A. P. Molotkov, M. M. Vinogradov, A. P. Moskovets, O. Chusova, S. V. Timofeev, V. A. Fastovskiy, Y. V. Nelyubina, A. A. Pavlov, D. A. Chusov, D. Loginov. Iridium halide complexes  $[1,1-X_2-8-SMe_2-1,2,8-IrC_2B_9H_{10}]_2$  (X = Cl, Br, I): Synthesis, reactivity and catalytic activity. // *European Journal of Inorganic Chemistry*. — 2017. — no. 38-39. — P. 4635–4644.
14. P. N. Kolesnikov, K. M. Muratov, D. L. Usanov, D. Chusov. Dichotomy of Atom-Economical Hydrogen-Free Reductive Amidation vs Exhaustive Reductive Amination. // *Organic Letters*. — 2017. — Vol. 19, no. 20. — P. 5657–5660.
15. O. I. Afanasyev, D. L. Usanov, D. Chusov. Hydrogen-Free Reductive Amination Using Iron Pentacarbonyl as a Reducing Agent. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2017. — Vol. 15. — P. 10164–10166.
16. N. Z. Yagafarov; K. Muratov; K. Biriukov; D. Usanov; O. Chusova; D. S. Perekalin; D. Chusov. Ruthenium-catalyzed reductive amidation without an external hydrogen source. // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — P. 557–563.
17. A. A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov. Carbon monoxide as a selective reducing agent in organic chemistry. // *Mendeleev Communications*. — 2018. — Vol. 28, no. 2. — P. 113–122.
18. V. B. Kharitonov, M. Makarova, M. A. Arsenov, Y. V. Nelyubina, O. Chusova, A. S. Peregudov, S. S. Zlotskii, D. Chusov, D. A. Loginov. Indenyl Rhodium

- Complexes with Arene Ligands: Synthesis and Application for Reductive Amination. // *Organometallics*. — 2018. — Vol. 37, no. 15. — P. 2553–2562. .
19. K. M. Muratov, E. A. Kuchuk, S. Vellalath, O. I. Afanasyev, A. P. Moskovets, G. L. Denisov, D. Chusov. Formal reductive addition of acetonitrile to aldehydes and ketones. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2018. — Vol. 16. — P. 7693–7701.
20. S. A. Runikhina, D. L. Usanov, A. O. Chizhov, D. Chusov. Atom- and Step-Economical Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Esters from Aldehydes or Ketones and Carboxylic Acids. // *Organic Letters*. — 2018. — Vol. 20, no. 24. — P. 7856–7859.
21. O. I. Afanasyev, A. Zarochintsev, T. Petrushina, A. Cherkasova, G. Denisov, I. Cherkashchenko, O. Chusova, J. Oh, M.-S. Chun, D. L. Usanov, S. E. Semenov, D. Chusov. Synthesis of Nitriles from Aldehydes with Elongation of the Molecule with Two Carbon Atoms. // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 2019, no. 1. — P. 32–35.
22. K. Muratov, O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, S. Runikhina, D. Chusov. One-Pot Synthesis of Symmetrical Tertiary and Secondary Amines from Carbonyl Compounds, Ammonium Carbonate and Carbon Monoxide as a Reductant. // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — Vol. 2019, no. 38. — P. 6557–6560.
23. E. A. Kuchuk, K. M. Muratov, D. S. Perekalin, D. Chusov. Anthracene rhodium complexes with metal coordination at the central ring – a new class of catalysts for reductive amination. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2019. — Vol. 17. — P. 83–87.
24. S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, K. Biriukov, D. S. Perekalin, M. Klussmann, D. Chusov. Aldehydes as alkylating agents for ketones. // *Chemistry—A European Journal*. — 2019. — Vol. 25, no. 71. — P. 16225–16229.
25. O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals. // *Chemical Reviews*. — 2019. — Vol. 119, no. 23. — P. 11857–11911.

## Патенты

- 26.D. Chusov, B. List. Process for preparing amines. // European Patent EP2743250 (A1) — 2014. Japan 2015546976; Canada 2892575; Australia 2013357433; Republic of Korea 1020157018673; United States of America 14651066.
- 27.V. I. Maleev, D. Chusov, P. V. Kolesnikov. Method of producing (S)-3-aminomethyl-5-methylhexanoic acid (pregabalin). // Ru2544859, 2015.
28. V. I. Maleev, D. Chusov, P. V. Kolesnikov. Method of obtaining N-(4-bromophenyl)-N-(2- adamantyl)amine (bromantane). // Ru2547141, 2015.
- 29.D. A. Chusov, P. N. Kolesnikov, O. I. Afanasyev, V. I. Maleev. Method of amides obtaining from carbonyl compounds. // Ru2620269, 2017.
- 30.D. A. Chusov, S. A. Runichina. Method of preparation of carbonyl compound and carboxylic acid esters. // Ru2658019, 2018.

## Тезисы конференций

- 31.Д. А. Чусов, Д. С. Перекалин, О. И. Афанасьев, А. А. Цыганков, А.П. Московец, Н. З. Ягафаров, П. Н. Колесников, С. А. Рунихина, Монооксид углерода как селективный восстановитель для органических реакций. // Открытая конференция-конкурс научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров. ИНЭОС OPEN (Москва, Россия). 22-23 ноября 2016 года. Устный доклад.
- 32.Д.А. Чусов, О.И. Афанасьев, С.А. Рунихина, А.А. Цыганков, Н.З. Ягафаров, Д.С. Перекалин. Уникальные возможности для синтеза аминов, нитрилов, карбоновых кислот и их эфиров с сохранением функциональных и защитных групп. // Фундаментальные химические исследования XXI-го века (Москва, Россия). 20-24 ноября 2016 года. Устный доклад.
- 33.D. Chusov, O.I. Afanasyev, N.Z. Yagafarov, S. Runikhina, A. Tsygankov. The Selective C-N, C-C, C-O bond formation with tolerance to functional groups. // Fourth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Moscow, Russia). 24-28 April 2017. Oral presentation.
- 34.D. Chusov. Can organic synthesis prevent climate change? // SSC-2018: Green technologies and infrastructure to enhance urban ecosystem services. Moscow, Russia 23-25 May 2018. Invited lecture.
- 35.D. Chusov, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov. Strategy for selective reductive addition. // European Symposium on Organic Chemistry 14-18 July 2019. Vienna. Austria. Invited lecture.



