

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

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Инденильные комплексы родия: синтез и каталитическая активность

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

Автор:

Харитонов Владимир Борисович

Научный руководитель:

д.х.н. Логинов Дмитрий Александрович

Москва – 2025

Введение

Начиная с 70х годов прошлого века металлокомплексный катализ начал вытеснять многие классические методы органического синтеза благодаря своей высокой эффективности, а также стадий и атом экономичности. В частности, реакции кросс-сочетания многократно упростили создание связи углерод-элемент. Тем не менее, эти реакции предусматривают предварительное введение в исходные субстраты уходящих групп, что может значительно усложнять синтез. В свою очередь, методы, позволяющие напрямую активировать связь углерод-водород лишены таких недостатков. Реакции каталитической C-H активации начали развиваться с 90-х годов прошлого века, однако получили мощный толчок к развитию с началом применения в качестве катализаторов циклопентадиенильных комплексов родия (CpRh) (Схема 1). На схеме приведена обобщенная структура CpRh-катализаторов. Ср-лиганд как правило содержит донорные заместители, а на родий дополнительно координирован уходящий лиганд: галоген, арен, молекула растворителя и т.д.

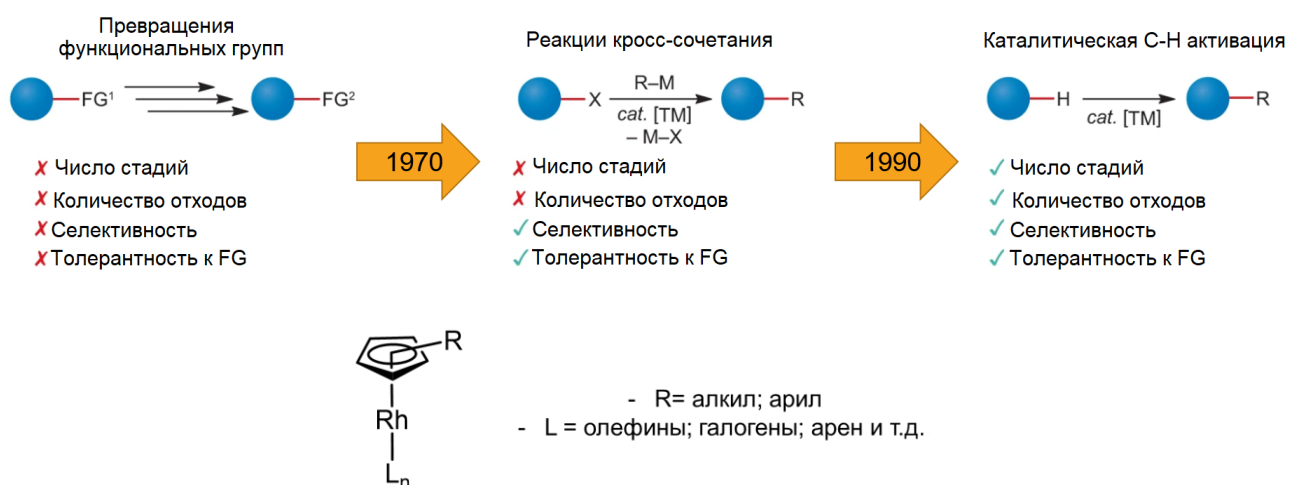


Схема 1. Эволюция синтетических методов, обобщенное строение CpRh-катализаторов.

Если рассмотреть принципиальный механизм C-H активации ароматических соединений, содержащих направляющую группу (Схема 2), то легко заметить, что CpRh фрагмент присутствует на каждой стадии каталитического цикла и, следовательно, влияет на каждую из них. Варьирование заместителей в Ср лиганде - наиболее мощный метод воздействия на каталитическую систему. Настройка катализатора под конкретный каталитический процесс и введение в реакцию различных типов внедряемых субстратов позволяет получать широкий спектр структурных мотивов.

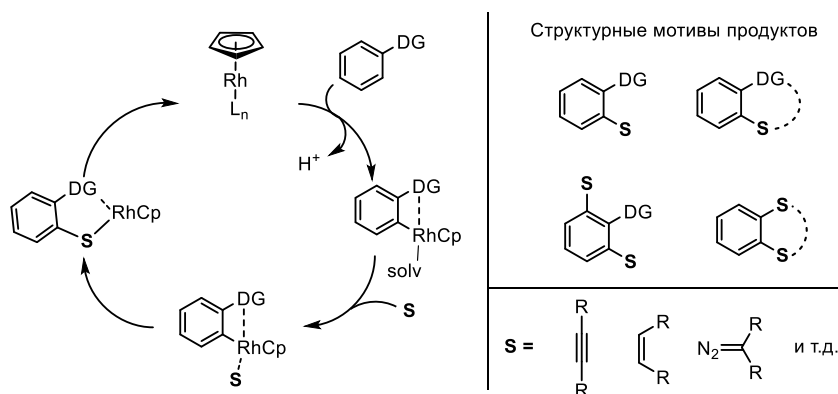


Схема 2. Механизм C-H активации ароматических соединений.

Помимо варьирования заместителей в Sr лиганде, Sr-анион может быть заменен на изoeлектронные лиганды, представленные на Схеме 3: инденильный, дикарболлидный, трикарболлидный, трис(пиразолил)боратный.

Схема 3. Лиганды, изоэлектронные циклопентадиенил-аниону.



Схема 4. Инденильный эффект, гаптотропная перегруппировка инденильного лиганда.

Обсуждение результатов

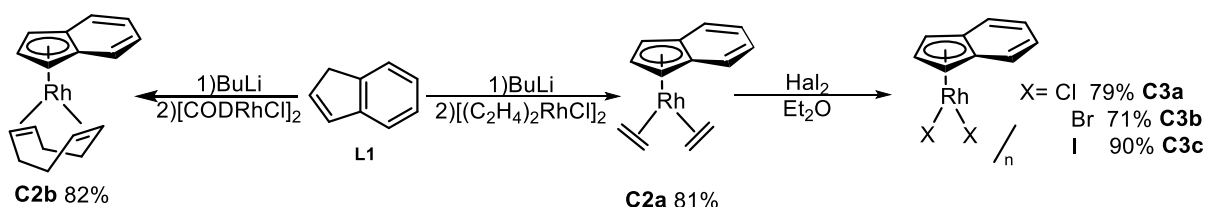


Схема 5. Синтез инденильных комплексов родия с незамещенным инденильным лигандом.

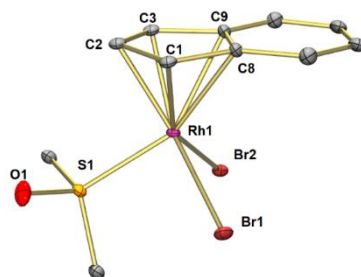


Рисунок 1. Данные РСА для комплекса **C3b·dmsO**.

Для полученных галогенидных комплексов была изучена возможность генерации $[(\text{инденил})\text{Rh}]^{2+}$ частицы на примере синтеза сэндвичевых комплексов с циклопентадиенильным **C4** и дикарболлидными анионами **C5a-C5c** (Схема 5). В качестве исходных реагентов были использованы таллиевые соли соответствующих анионов для содействия в отрыве галогенидных лигандов от атома родия.

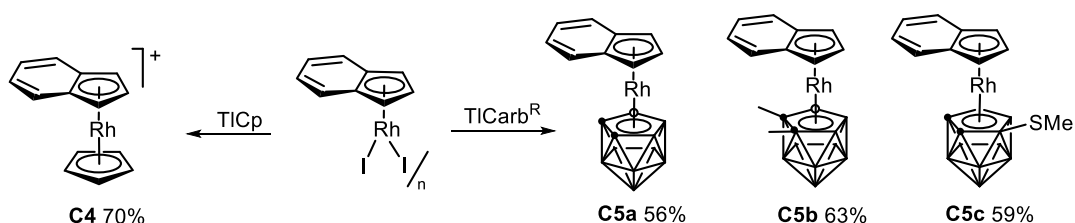


Схема 5. Синтез комплексов **C4** и **C5a-c**.

Кристаллическое строение комплексов **C4** и **C5c** было установлено методом РСА (Рисунок 2).

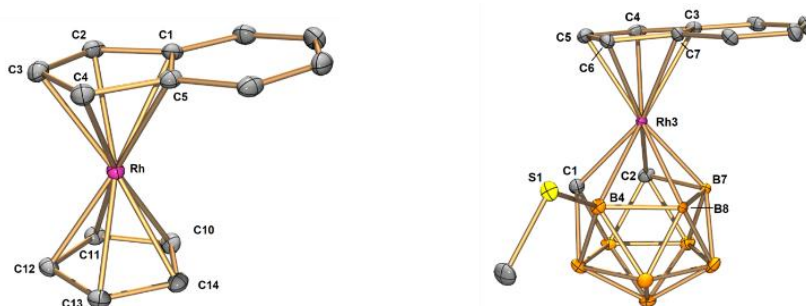


Рисунок 2. Данные РСА для комплексов **C4** и **C5c**.

Также из иодидного производного **C3c**, как наиболее доступного прекурсора фрагмента $[(\text{инденил})\text{Rh}]^{2+}$, была синтезирована серия комплексов с ареновыми лигандами **C6a-e**. Интерес к получению таких соединений вызван тем, что π -координированные арены могут выступать в качестве уходящих лигандов в процессах C-H активации. В качестве акцептора галогена нами была выбран AgSbF_6 . Интересно отметить, что для биарила 1,3-димезитил пропана был получен тетракаationный биметаллический комплекс **C6h**, в то время как для таких полиароматических соединений как флуорен и парациклофан образование биметаллических комплексов не наблюдалось.

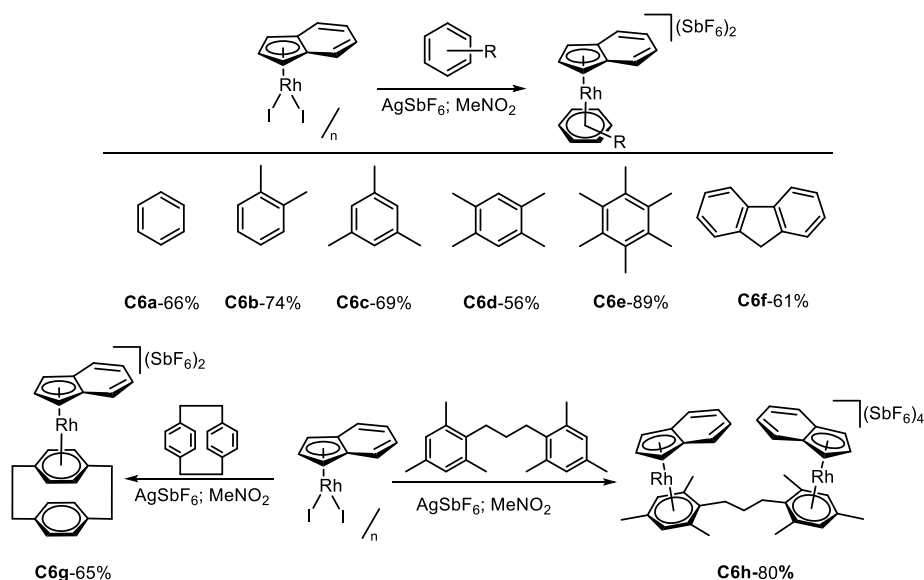


Схема 7. Синтез комплексов **C6a-h**.

Структуры некоторых комплексов были дополнительно подтверждены методом РСА (Рисунок 3).

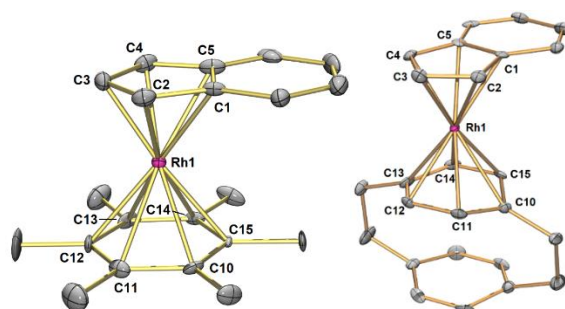


Рисунок 3. Строение комплексов **C6c** и **C6g**.

Для сравнения активности инденильных и циклопентадиенильных комплексов и выявления наличия инденильного эффекта у синтезированных соединений, была проведена реакция обмена арена (Схема 8). Мониторинг реакции проводился по протонным спектрам ЯМР. Из полученных данных следует, что в инденильном комплексе **C6a** за сутки обмен бензола на мезитилен происходит на 71%. В то же время на циклопентадиенильных комплексах, обмен протекает с меньшей конверсией даже за вдвое более длительный срок, что наглядно демонстрирует повышенную активность инденильных комплексов.

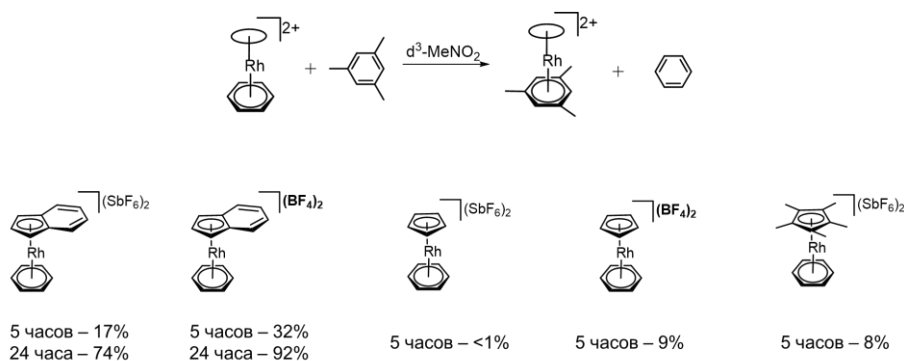


Схема 8. Результаты реакции обмена арена для комплекса **C6a** и циклопентадиенильных аналогов.

После этого мы перешли к исследованию каталитической активности полученных комплексов. В 4х модельных процессах все исследованные комплексы во всех вариантах условий показали крайне низкую активность. Тем не менее, мы обнаружили, что повышение загрузки родия до субэквимольных количеств обеспечивает превосходные выходы целевого продукта. Это наводило нас на мысль о низкой стабильности связи инденил-родий, что не позволяет катализатору выдерживать несколько каталитических циклов (Схема 9).

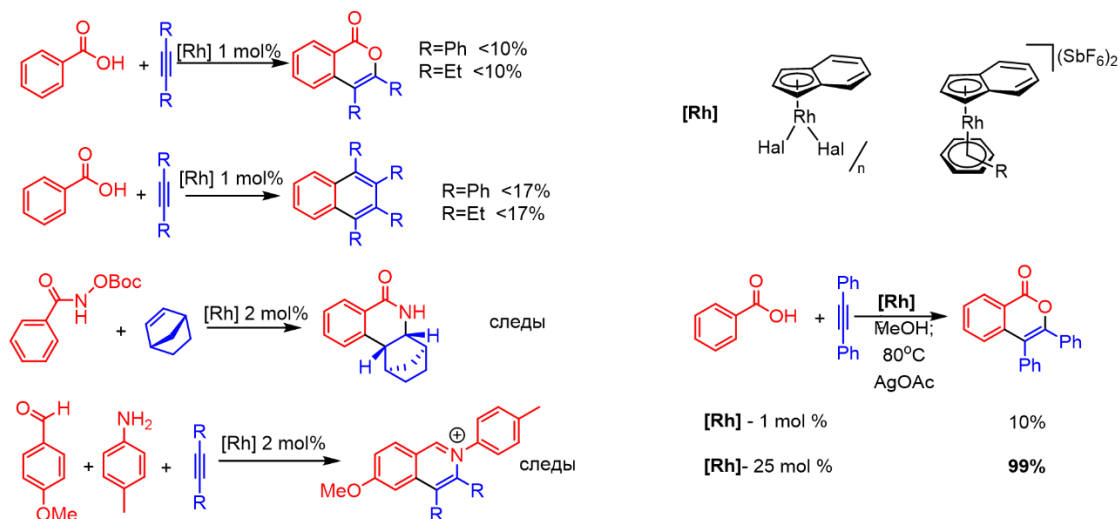
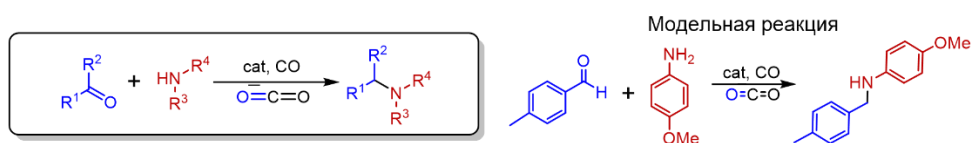


Схема 9. Результаты каталитических испытаний.

Несмотря на невозможность использования инденильных комплексов в качестве катализаторов в реакциях С-Н активации, лабильность инденильного лиганда позволяет использовать его в качестве предкатализатора в других процессах. Лабораторией эффективного катализа было проведено исследование серии наших катализаторов в реакции восстановительного аминирования карбонильных соединений в присутствии монооксида углерода. Комплексы **С3с** и **С6с** продемонстрировали высокую активность (Схема 10). Особенно интересно, что в ряду галогенидных комплексов наибольшую активность проявляет иод-производное **С3с**, вероятно, иодид-ион выполняет роль стабилизирующего лиганда после отрыва инденильного фрагмента.



Оптимальные условия

Растворитель - H₂O

Загрузка катализатора 0.4-1.0 mol%

Давление СО - 30 бар

Температура/время - 120°/4 часа

Опыт	Катализатор	Загрузка	Выход
1	[(Ind)RhI ₂] _n	1%	99%
2	[(Ind)RhI ₂] _n	0.4 %	34%
3	[(Ind)RhBr ₂] _n	1%	87%
4	[(Ind)RhCl ₂] _n	1%	58%
5	[(Ind)Rh(C ₆ H ₃ Me ₃)](SbF ₆) ₂	0.4 %	84%
6	(Ind)Rh(η-C ₂ B ₉ H ₁₁)	1%	следы
7	[(Ind)RhCp]PF ₆	1%	следы

Схема 10. Результаты оптимизации реакции восстановительного аминирования.

Съемка масс-спектров высокого разрешения с реакционной смеси, в которой был использован эквивалент комплекса **С3с**, не выявила в растворе родий-содержащих частиц, содержащих инденильный лиганд. Важно заметить, что инденильные комплексы родия могут быть охарактеризованы методами масс-спектрометрии без разрыва связи инденил-родий. Тем не менее, в спектре были обнаружены частицы, содержащие связь родий-иод (Рисунок 4).

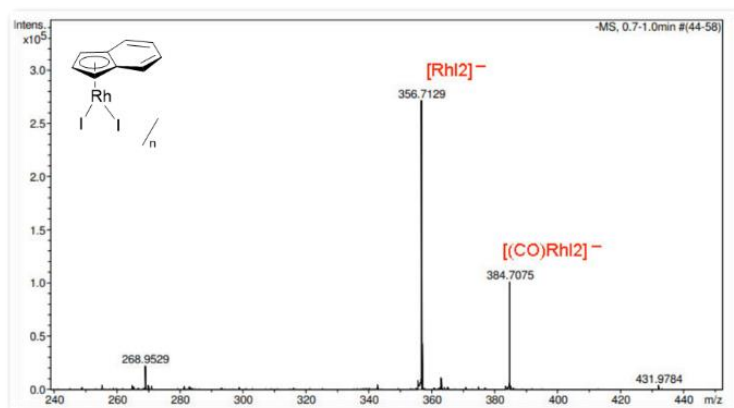


Рисунок 4. Масс-спектр реакционной смеси реакции восстановительного аминирования.

С помощью комплексов **C3c** и **C6c** был синтезирован ряд вторичных и третичных аминов, продемонстрировавший возможность эффективного вовлечения в реакцию кетонов и вторичных аминов, а также толерантность подобранных условий к различным функциональным группам (Схема 11).

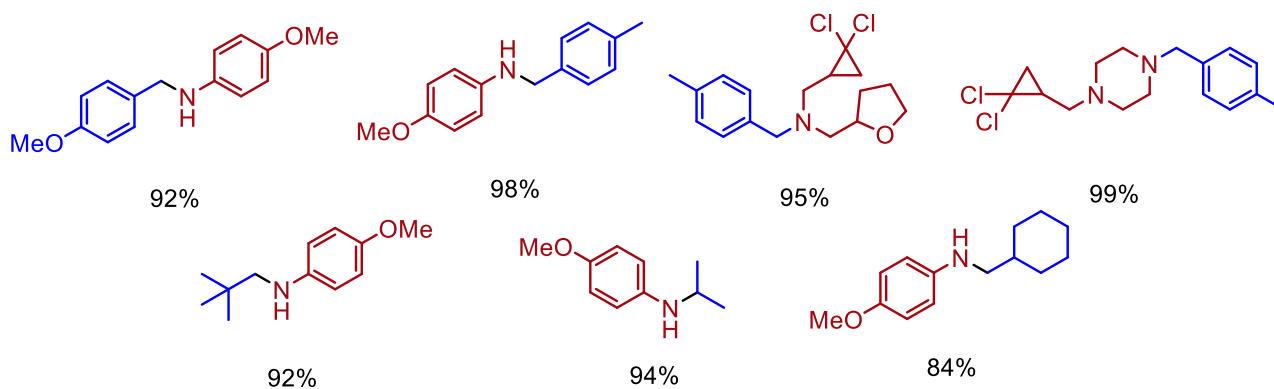


Схема 11. Субстраты, полученные с помощью инденильных комплексов **C3c** и **C6c**.

Важным промежуточным итогом исследования стало обнаружение инденильного эффекта для комплексов родия с незамещенным инденильным лигандом на примере реакции обмена арена, а также выявление низкой прочности связи инденил-родий. Также было обнаружено, что лабильность инденильного лиганда может играть положительную роль, делая комплексы эффективными предкатализаторами в реакции восстановительного аминирования.

Необходимость стабилизировать инденильный лиганд побудила нас синтезировать замещенный инден. Наиболее доступным субстратом нам показался тетрагидрофлуорен **L2** (THFluH), который был получен по реакции Бенкезера из флуорена (Схема 12). Большим преимуществом процесса является его простота и масштабируемость.

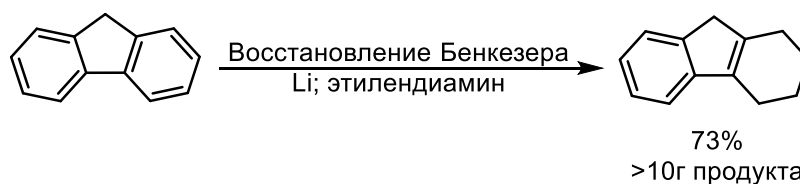


Схема 12. Синтез тетрагидрофлуорена по реакции Бенкезера.

Используя подходы, отработанные на незамещенных инденильных комплексах, нами были синтезированы олефиновые комплексы **C8a**, **C8b** и галогенидные производные **C9a**, **C9b** с тетрагидрофлуоренильным лигандом (Схема 13).

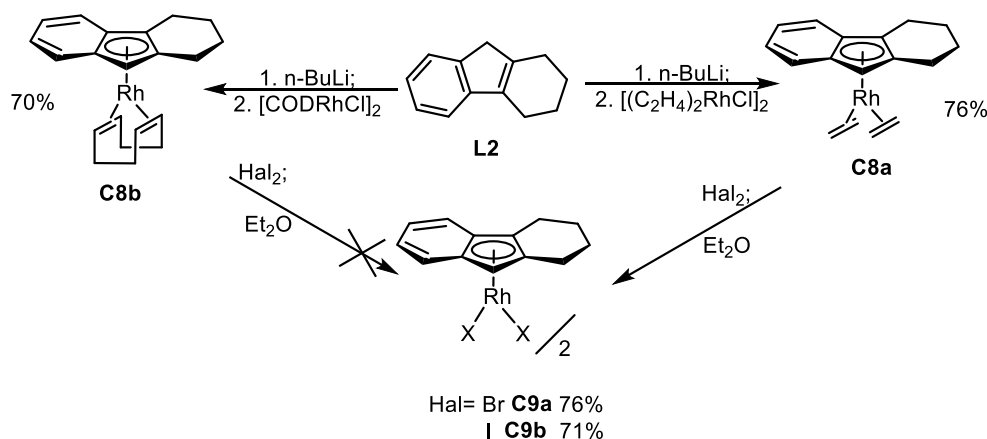


Схема 13. Синтез комплексов **C8a-C9b**.

Структура комплекса **C9b** была дополнительно подтверждена методом РСА. (Рисунок 5).

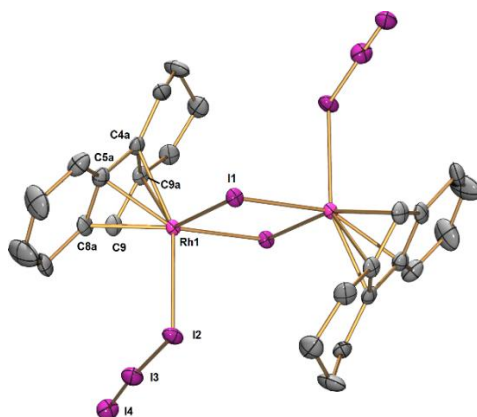


Рисунок 5. Строение комплекса **C9b**.

Полученные галогенидные комплексы были вновь протестированы на ряде модельных реакций С-Н активации. Первая реакция – сочетание арил карбоновой кислоты с интернальным алкином. В зависимости от температуры, используемого при проведении реакции окислителя и катализатора, продуктом может являться либо изокумарин, либо нафталин (Схема 14). Наш катализатор продемонстрировал хорошие и средние выходы с алкинами, содержащими алкильные и арильные заместители (Таблица 1). Важно заметить, наш катализатор **C9b** позволяет селективно получать и изокумарины, и нафталины, в зависимости от условий, что является первым примером бифункциональности родиевого катализатора в данной реакции.

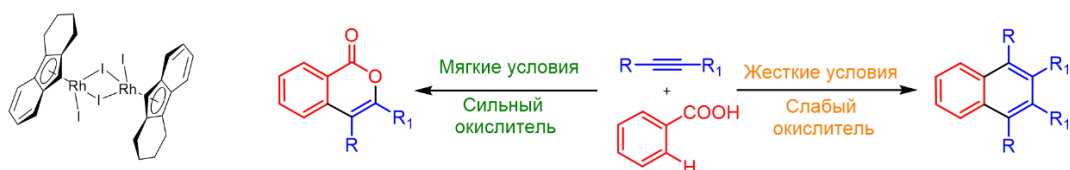


Схема 14. Окислительное сочетание бензойной кислоты с алкином.

Опыт	Условия	R; R ₁	Изокумарин	Нафталин
1	MeOH; AgOAc; 80°C; 8h	Ph; Ph	60%	-
2	MeOH; AgOAc; 80°C; 8h	Me; Ph	82%	-
3	MeOH; AgOAc; 80°C; 8h	Et; Et	91%	-
4	o-xylene; Cu(OAc) ₂ ; 160°C; 8h	Me; Ph	-	99%
5	o-xylene; Cu(OAc) ₂ ; 160°C; 8h	Ph; Ph	-	57%
6	o-xylene; Cu(OAc) ₂ ; 160°C; 8h	Et; Et	31%	65%

Таблица 1. Результаты каталитических испытаний в жестких и мягких условиях.

Иодидный комплекс **C9b**, был также протестирован в реакции синтеза изохинолиниевых катионов из *in situ* генерируемых оснований Шиффа (Схема 15). Была получена серия изохинолиниевых солей **P8**, **P14**, **P15** с хорошими выходами, а также было обнаружено, что при введении в реакцию оснований Шиффа с акцепторными заместителями в альдегидном фрагменте, образуется значительное количество имина инденона **P17**.

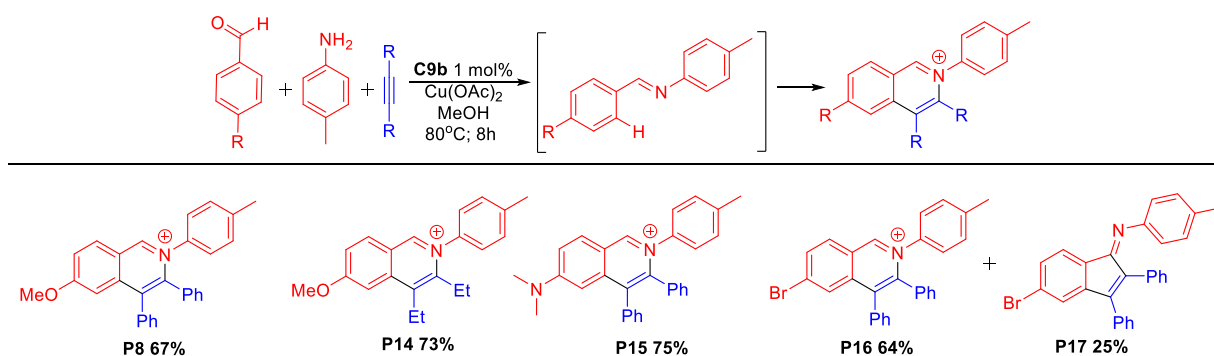


Схема 15. Результаты аннелирования *in situ* генерируемых оснований Шиффа с интернальными алкинами.

Комплекс **C9b** был также использован в реакции синтеза дигидроизохинолинонов **P7** и **P18**, протекающей при комнатной температуре, где продемонстрировал высокую активность (Схема 16).

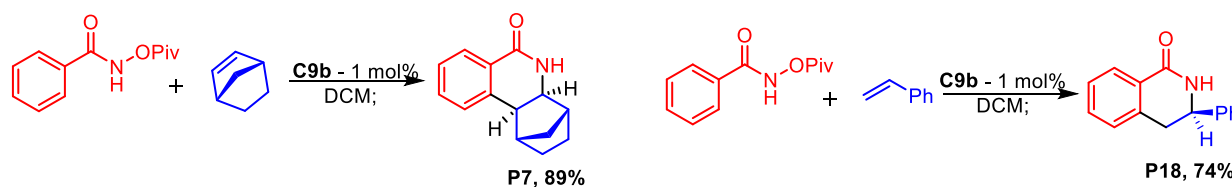


Схема 16. Синтез дигидроизохинолонов **P7**, **P18**.

Для сравнения активности комплексов с тетрагидрофлуоренильным лигандом с их цикlopentadiенильными аналогами для реакции синтеза дигидроизохинолона **P7** из пивалата гидроксамовой кислоты и норборнена был проведен ЯМР-мониторинг. Результат показал, что

комплекс **C9b** позволяет получить продукт за более короткое время по сравнению $[\text{Cp}^*\text{RhI}_2]_2$ (Схема 17).

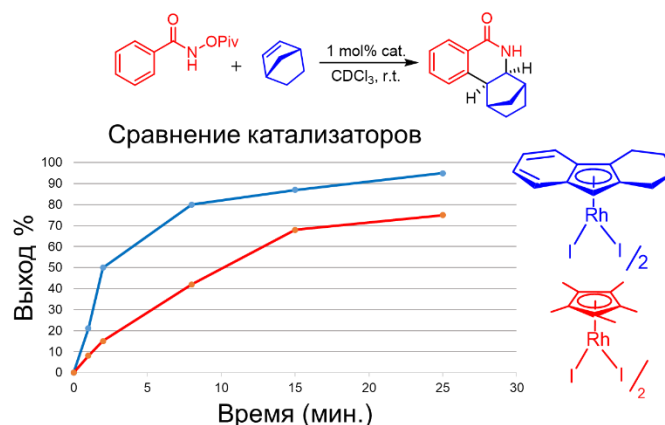


Схема 17. Результаты сравнения активности комплекса **C9b** и $[\text{Cp}^*\text{RhI}_2]_2$.

Несмотря на заметное упрочнение связи инденил-родий в тетрагидрофулоренильных комплексах, они сохранили свою активность в реакции восстановительного аминирования, что было подтверждено синтезом четырех модельных аминов (Схема 18).

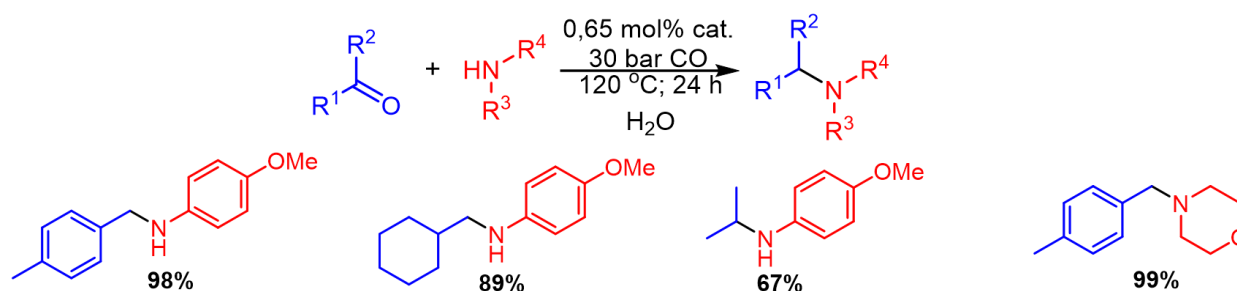


Схема 18. Модельные амины, синтезированные с помощью комплекса **C9b**.

Съемка hrms показала наличие в реакционной смеси тех же частиц, что были ранее детектированы для реакции, катализируемой комплексом **C3c** (Рисунок 6).

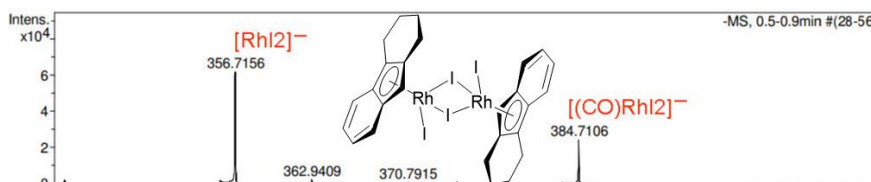


Рисунок 6. Масс-спектр реакционной смеси реакции восстановительного аминирования.

Итогами второго этапа исследований стала разработка простого трех-стадийного пути синтеза комплекса родия с диалкилированным инденильным лигандом, продемонстрировавшего высокую эффективность в реакциях C-H активации и восстановительного аминирования.

Обнаруженный скачок каталитической активности при алкилировании индена привел нас к выводу о необходимости увеличения числа заместителей в инденильном лиганде. Нами была проведена реакция Кневенагеля между анисовым альдегидом и тетрагидрофлуореном с образованием бензофульвена **L3**. Кипячение бензофульвена с хлоридом родия позволило получить хлоридный комплекс **C14a** (Схема 19).

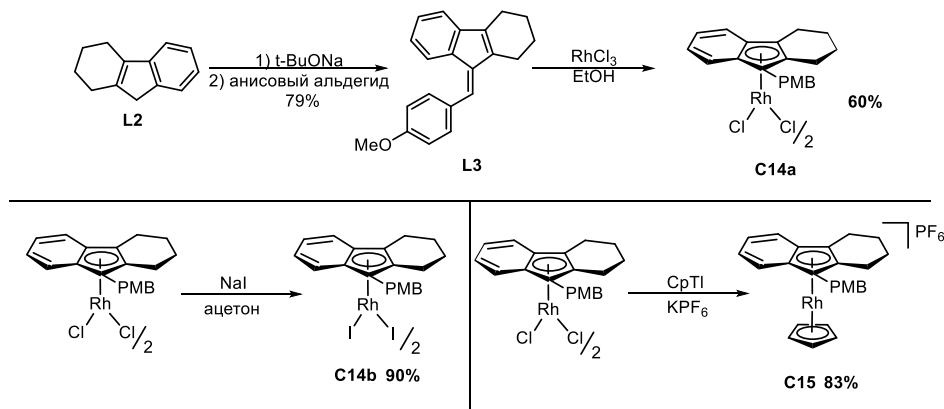


Схема 19. Синтез комплексов родия с тризамещенным инденильным лигандом.

Строение тризамещенного инденильного лиганда было дополнительно подтверждено через синтез сэндвичевого комплекса **C15** с последующей его характеризацией методом РСА (Рисунок 7).

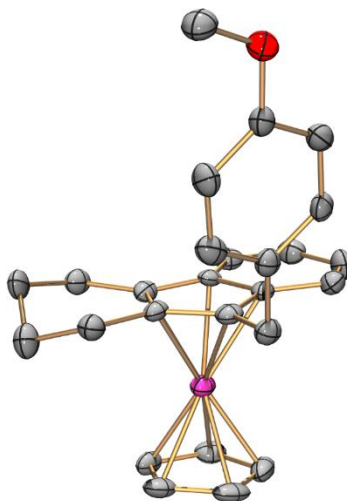


Рисунок 7. Строение комплекса **C15**.

Для корректного сравнения каталитической активности тризамещенных инденильных комплексов с иодидным комплексом **C9b**, из комплекса **C14a** был синтезирован иодидный комплекс **C14b** по реакции обмена галогена. Сравнение комплексов **C9b** и **C14b** проводилось на модельных реакциях образования изокумаринов, нафталинов, дигидроизохинолонов и изохинолиниевых солей (Схема 19). Во всех реакциях комплекс **C14b** позволяет получать

целевые продукты с более высокими выходами чем **C9b**, что, вероятно, связано с более прочной связью инденил-родий. Комплекс демонстрирует исключительную селективность в реакции бензойной кислоты с интернальными алкинами, не давая примеси изокумарина **P2** даже в жестких условиях в отличие от **C9b**.

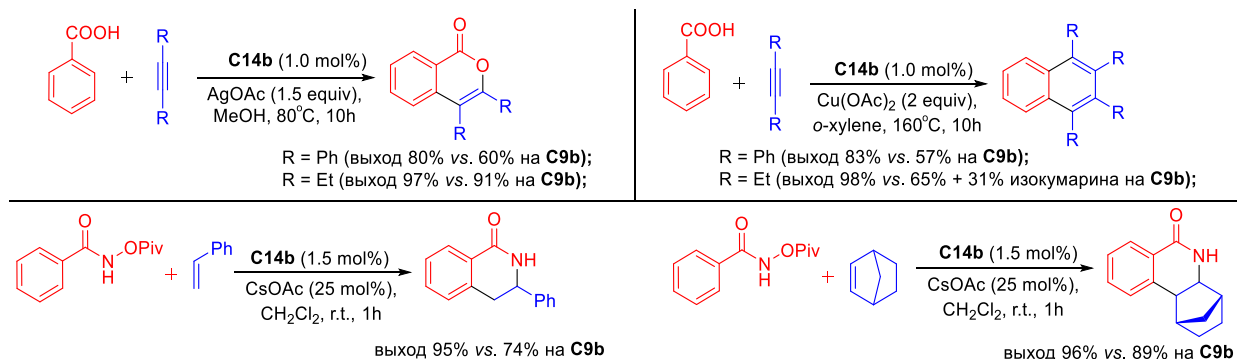


Схема 20. Сравнение комплексов **C9b** и **C14b** на модельных реакциях C-H активации.

Важным достижением этой части исследования стало то, что путем одностадийной модификации была значительно повышена активность инденильного катализатора.

В настоящий момент в периодической литературе описано сравнительно небольшое число хиральных инденильных комплексов родия, применявшихся в катализе. Однако все они имеют серьезные недостатки: низкое асимметрическое наведение, трудоемкое выделение в энантимерно чистой форме, сложный и продолжительный синтез (Схема 21). Ставя своей целью создать максимально доступный и эффективный хиральный инденильный катализатор, мы решили сосредоточить свое внимание на тетрагидрофлуореновом каркасе, как наиболее простом поддерживающим лиганде, обеспечивающим высокую каталитическую активность.

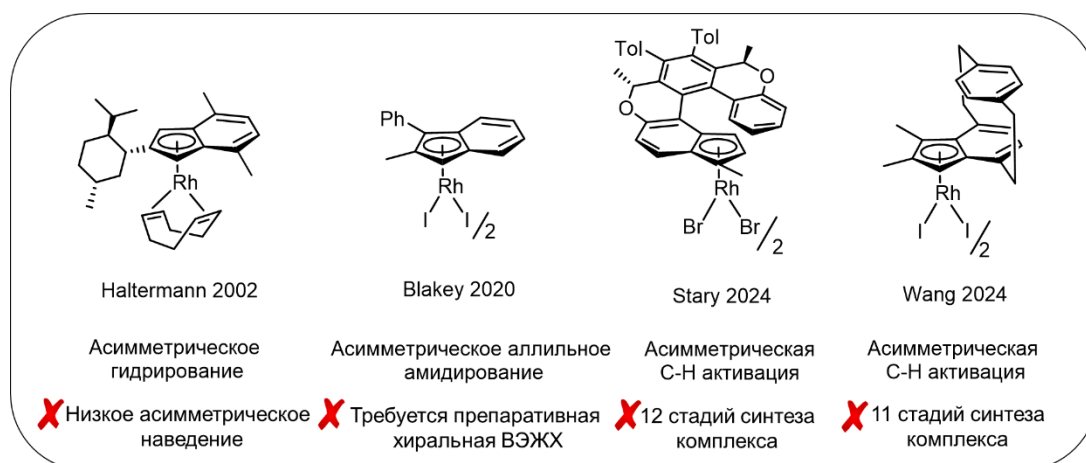


Схема 21. Описанные в литературе хиральные инденильные комплексы родия.

Исходя из коммерчески доступного природного терпена альфа-(S)-пинена, доступного в энантимерно чистой форме, мы синтезировали (S)-вербенон, который был введен в

палладий-катализируемое кросс-сочетание с образование инденона, содержащего тетрагидрофлуореновый каркас **p6L5**. Полученный кетон был трансформирован в бензофульвен **L5'** и затем в инден **L5** (Схема 22).

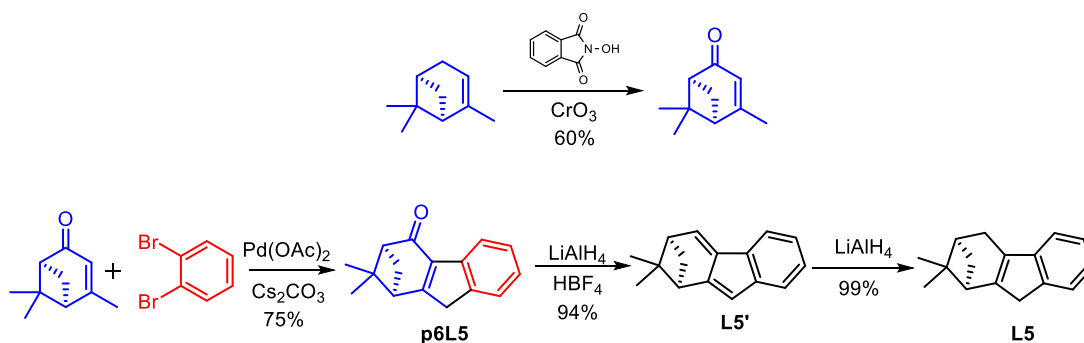


Схема 22. Схема синтеза инденов на основе вербенона.

Очевидно, что три последних соединения потенциально пригодны для комплексообразования, однако, лишь реакция с бензофульвеном **L5'** позволила эффективно синтезировать инденильный комплекс **C22a**. Важно заметить, что координация родия происходит лишь с одной стороны лиганда, что позволяет выделять лишь один изомер комплекса (Схема 23).

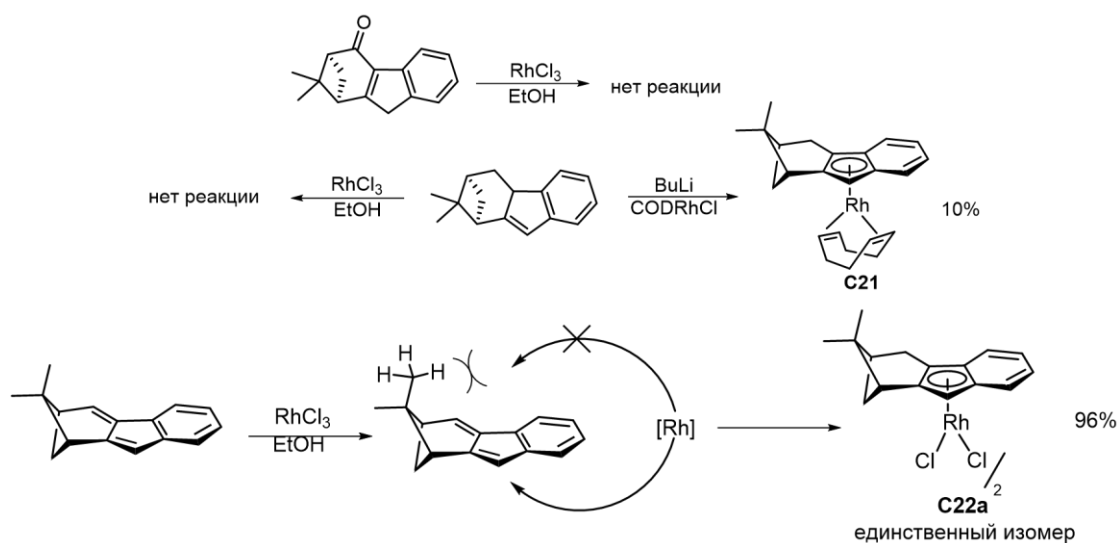


Схема 23. Синтез хирального комплекса родия **C22a** на основе инденильного лиганда.

Из комплекса **C22a** был синтезирован ряд производных (Схема 24), что позволило подтвердить структуру лиганда в комплексе (Рисунок 8). Синтез комплексов **C23** и **C24** позволил удостовериться, что (инденил) Rh^{2+} фрагмент может быть эффективно сгенерирован и перехвачен, а также инденил-родий связь не разрывается в присутствии основания Льюиса.

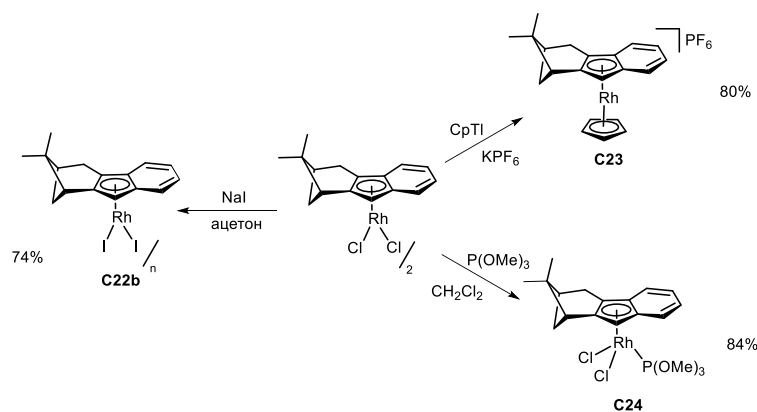


Схема 24. Синтез хиральных комплексов **C22b-C24**.

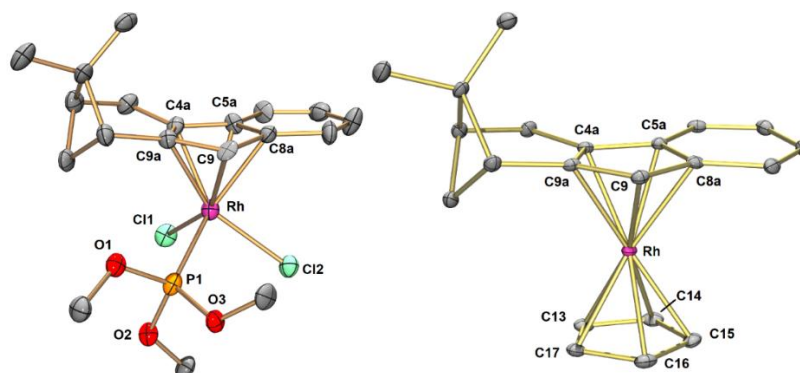


Рисунок 8. Структура комплексов **C24** (слева) и **C23** (справа).

Для проведения каталитических испытаний нами была выбрана реакция синтеза дигидроизохинолонов из гидроксамовых кислот и алкенов. Наиболее активный хлоридный комплекс **C22a** продемонстрировал хорошие выходы продуктов и значения энантиомерного избытка для субстратов с донорными и акцепторными группами, а также для ди- и монозамещенных алкенов и алкенов с гетероатомами в структуре (Схема 25).

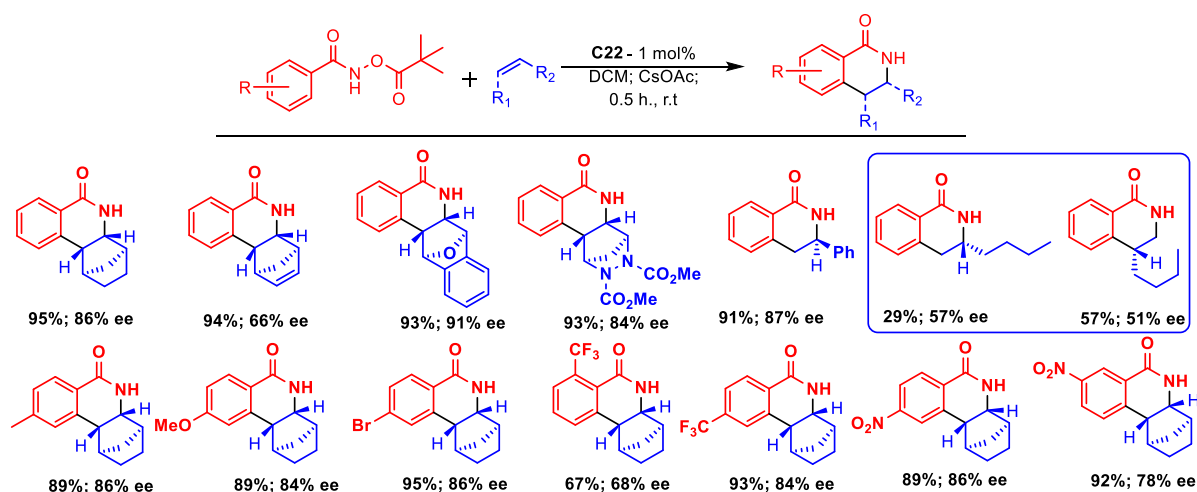


Схема 25. Продукты реакции синтеза дигидроизохинолонов.

На модельном субстрате мы также продемонстрировали, что загрузка комплекса может быть снижена без потери выхода и энантиомерного избытка продукта до 0.4 мольного процента, что является рекордно низким значением для данного процесса. Помимо этого, было проведено сравнение активности комплекса **C22a** с $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$. За идентичный промежуток времени инденильный комплекс обеспечивает выход продукта в 3.5 раза больше по сравнению с циклопентадиенильным катализатором (Схема 26).

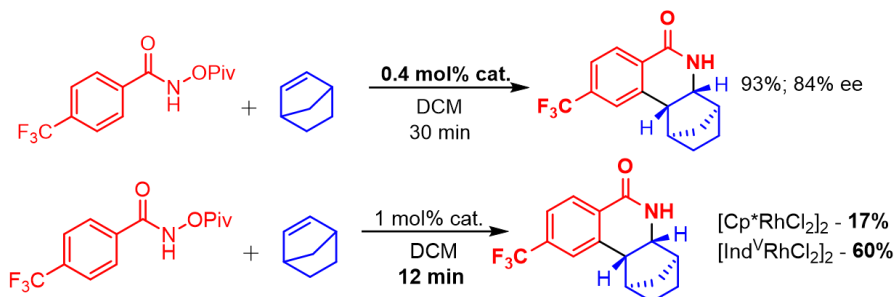


Схема 26. Изучение активности **C22a**.

Итогом данного раздела исследования является разработка 4-х стадийного синтеза хирального инденильного комплекса родия с общим выходом 44% выходом из природного терпена альфа-пинена. Катализатор продемонстрировал хорошие результаты (выходы от 86 до 95%, значение энантиомерного избытка от 51 до 91%), а также была доказана его большая активность по сравнению с циклопентадиенильным аналогом.

Выводы

В результате исследования нами был синтезирован ряд легко доступных родиевых катализаторов, содержащих инденильные лиганды с различным числом функциональных групп. Были изучены химические свойства полученных комплексов. Синтезированные комплексы способны эффективно катализировать широкий спектр реакций аннелирования функционализированных аренов по механизму С-Н активации в ахиральном и асимметрическом варианте, а также катализировать восстановительное аминирование карбонильных соединений в присутствии монооксида углерода.