

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

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
**ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
КОМПЛЕКСОВ РОДИЯ В РЕАКЦИЯХ АКТИВАЦИИ СВЯЗИ
ЭЛЕМЕНТ – ВОДОРОД**

1.4.8. «Химия элементоорганических соединений».

Автор: Комарова Алина Алексеевна
Научный руководитель: д.х.н. Перекалин Дмитрий Сергеевич

Москва – 2023

Введение

В работе рассматриваются несколько реакций активации связей элемент – водород, протекающие под действием различных комплексов родия. Под этим названием были объединены реакция С-Н активации оксима ацетофенона с алкенами и реакции внедрения диазосоединений в связи гетероатом- водород.

Реакции С-Н активации за последние 20 лет произвели революцию в синтезе различных гетероциклов. Они широко применяются в тонком органическом синтезе для получения новых биологически активных веществ и функциональных материалов. Исследование новых путей улучшения их регио – и стереоселективности по-прежнему остается актуальной задачей.

Реакции внедрения диазосоединений под действием комплексов родия (II) - активно развивающаяся область, в которой идут поиски новых катализаторов, поскольку соединения родия (II) склонны к не всегда предсказуемой селективности. Исследование альтернативных комплексов на основе родия (III) и родия (I), имеющих аналогичную активность, представляет собой интересную задачу.

Целью данной работы было исследование каталитической активности циклопентаденильных соединений родия (III) и хирального диенового комплекса родия (I) в процессах активации связей углерод/бор/кремний/азот – водород. Параллельно была проведена теоретическая оценка экономической целесообразности применения комплексов платиновых металлов в реакциях С-Н активации.

Теоретическое исследование влияния стоимости металлов на общую стоимость процесса С-Н активации

Одним из заметных трендов в исследованиях процессов С-Н активации является замена платиновых катализаторов на их альтернативы на основе металлов 3d ряда. Аргументы для подобной замены выдвигаются следующие:

1. 3d-металлы менее токсичны
2. Добыча платиновых металлов сопровождается большим количеством выбросов CO_2 , вследствие необходимости концентрирования руды
3. Истощение запасов платиновых металлов
4. 3d-металлы дешевле платиновых металлов.

Кратко разберем первые три тезиса.

Потенциальное истощение ресурсов благородных металлов. Согласно данным геологической службы США мировые запасы платиновых металлов оцениваются не менее чем в 100 тыс. т. [1] При среднем производстве около 500 тонн в год тонн (из которых около 150 тонн получают за счет переработки автомобильных конвертеров) [2] запасы платиновых металлов исчерпаются ещё нескоро. В связи же с малым количеством их добычи, вклад от нее в глобальные антропогенные выбросы углекислого газа составляет менее 0.02% от обще годовых выбросов. [3,4] Сложно предсказать как может повлиять полная замена благородных металлов во всех каталитических процессах на проблему глобального потепления, возможно, эффект окажется маленьким или даже наоборот со знаком «минус».

Утверждение, что тяжелые металлы токсичнее легких металлов, было опровергнуто недавним анализом, проведенный Егоровой и Ананиковым. Они ясно показали, что свойство «общая токсичность» металла не существует. Токсические свойства металлического комплекса зависят от степени окисления металла, лигандов, пути попадания в организм, и т.д. Таким образом, некоторые соединения платины и палладия могут оказаться значительно менее токсичными, чем соответствующие соединения, например, никеля (для сравнения: $LD_{50}(\text{PdCl}_2) = 2700$ мг/кг, $LD_{50}(\text{NiCl}_2) = 100\text{--}700$ мг/кг, $LD_{50}(\text{Ni}(\text{CO})_4) < 20$ мг/кг). [5]

Наконец, довольно очевидная причина замены — дороговизна благородных металлов, которую трудно отрицать. Однако фактическое влияние цен металлов на общую стоимость тонкого органического синтеза редко анализировалось академическими исследователями (несмотря на то, что некоторые специализированные инструменты были разработаны для индустрии). Чтобы убрать эту лауну, мы решили проанализировать стоимость получения 3,4-дифенилизохинолона несколькими различными методами. Существует много методов его получения, органических и посредством С-Н активации, что делает 3,4-дифенилизохинолон удобным объектом для сравнения.

Для анализа мы ограничились шестью синтезами, использующими одинаковые стартовые вещества — бензойную кислоту и дифенилацетилен. (схема 1)

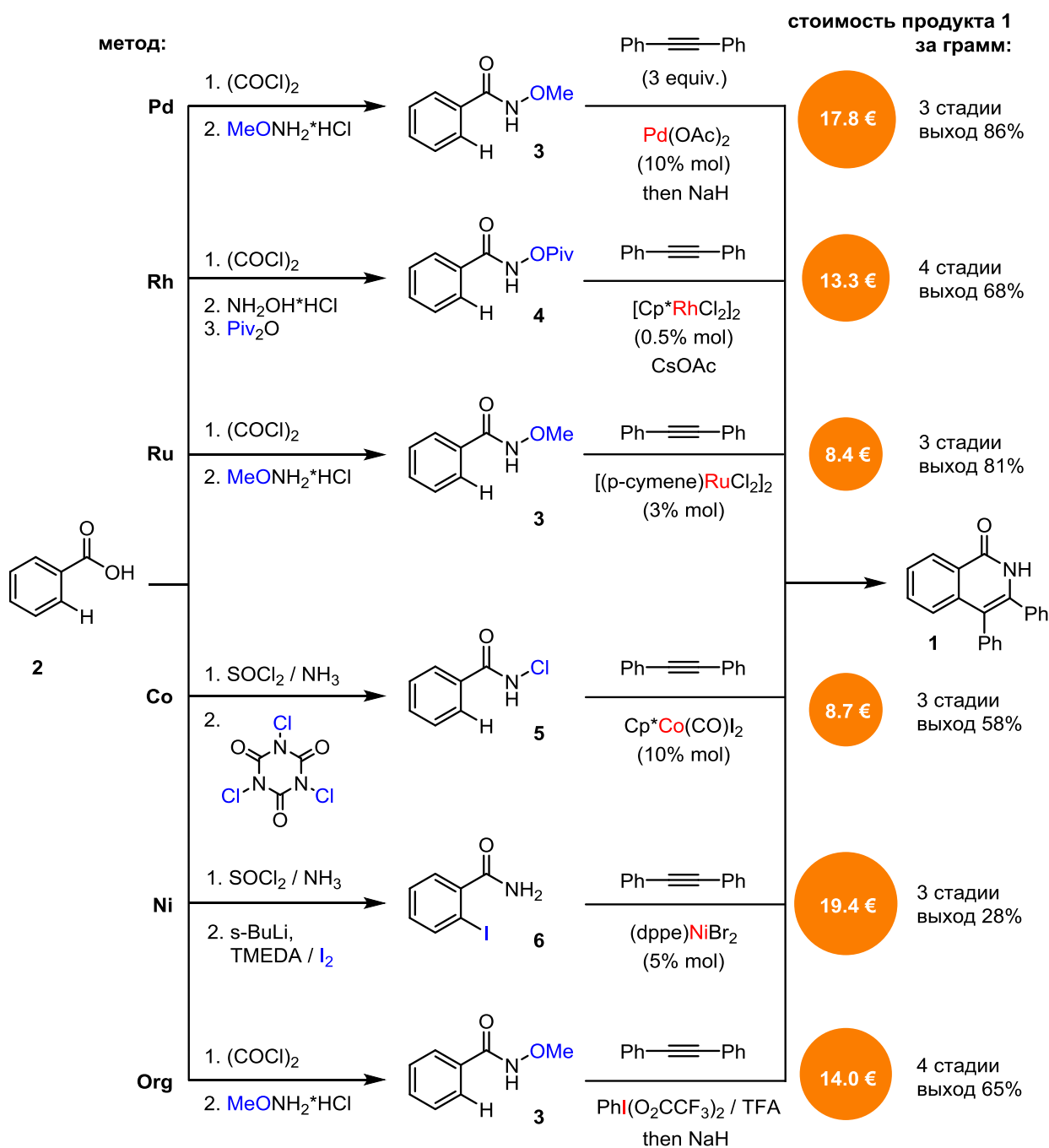


Схема 1. Методы синтеза 3,4-дифенилизохинолона

Четыре метода (**Pd**, **Rh**, **Ru**, **Co**) основаны на получении производных бензамида с последующей C-H активацией под действием Pd(OAc)₂ [6], [Cp*RhCl₂]₂ [7], [(p-cymene)RuCl₂]₂ [8], Cp*Co(CO)I₂ [9] соответственно. Они были выбраны, поскольку обеспечивают высокие выходы для широкого спектра функционализированных продуктов при использовании низких загрузок легкодоступных катализаторов. Подходы C-H активации часто требуют некоторой модификации направляющих групп. В данном случае в качестве промежуточных соединений необходимо использовать производные бензамида **3-5**, а не сам бензамид, так как последний реагирует с алкинами только в жестких условиях, требует более высоких загрузок катализатора и часто не дает целевого соединения.

Методы **Pd**, **Rh**, **Ru** и **Co** сравнивались с методами **Ni** и **Org**, которые не используют каталитическую C-H активацию. **Ni** основан на начальном синтезе орто-иодбензамида путем направленного литирования, с последующим сочетанием с дифенилацетиленом,

катализируемым никелем [10]. Метод **Org** не использует металлы и основан на реакции N-метоксибензамида с дифенилацетиленом в присутствии стехиометрических количеств бис-(трифторацетокси)иодбензола в трифторуксусной кислоте (TFA) [11]. Этот способ, как и способ **Pd**, дает N-метоксиизохинолон вместо **1** и поэтому требует последующего удаления метоксигруппы посредством NaH. Известно большое количество других синтетических подходов к изохинолонам, но они имеют более ограниченный спектр субстратов.

Стоимость каждого метода была оценена на основе цен Sigma-Aldrich на реагенты, необходимые для синтеза изохинолона, согласно цитируемым работам. Для расчетов использовались самые дешевые упаковки реагентов (т.е. самые большие упаковки с наименьшей чистотой, обычно 100-1000 г, 95-99%). В расчеты включены синтезы катализаторов из прекурсоров металлов и лигандов. Стоимость растворителей не была включена, поскольку их количество не было оптимизировано в исследовательских работах, и их цены могут значительно различаться в зависимости от чистоты и поставщика. Стоимость рабочей силы также не учитывалась по той же причине большого разброса в зависимости от квалификации и страны. Результаты расчетов представлены нормированными на стоимость 1 г продукта, хотя они справедливы для масштаба синтеза 10-1000 г.

Такой подход к расчету затрат несколько условен, поскольку цены на реагенты могут сильно варьироваться в зависимости от рынка, страны, поставщика, масштабов закупки и т. д. Однако относительно друг друга цены на реагенты меняются менее существенно. В частности, при рассмотрении посредством SciFinder самых дешевых цен на реагенты от разных поставщиков общая стоимость методов снизилась в 2–6 раз, но относительный вклад реагентов сильно изменился только для Pd(OAc)₂, MeONH₂ и TFA, поэтому основные выводы нашего анализа остаются обоснованными.

Следует отметить, что методы C-H активации обычно разрабатываются для малотоннажного синтеза (0,1-100 г), например, для синтеза набора соединений для фармацевтических скрининговых исследований. В менее вероятном случае крупномасштабного применения (>10 кг) оптовые цены на органические реагенты могут стать значительно ниже. С другой стороны, введение любого необычного заместителя (например, использование ди(фторфенил)ацетилена вместо дифенилацетилена) значительно удорожает исходные органические молекулы.

Результаты анализа и вклад основных реагентов в общую стоимость синтеза представлены на диаграмме 1.

Изохинолон, полученный **Rh**-методом (13,3 €/г), всего на 50% дороже, чем полученный **Co**-методом (8,7 €/г), несмотря на то, что металлический родий примерно в 8000 раз дороже металлического кобальта. Это связано с тем, что прекурсоры металлов используются в каталитических количествах и обычно составляют лишь 10-30% от общих затрат. Основные затраты связаны со стехиометрическими органическими реагентами и добавками, в первую очередь с дифенилацетиленом. Это наблюдение ставит под вопрос распространенное предположение о том, что замена катализаторов из драгоценных металлов их аналогами из 3d-металлов сделает реакции в несколько раз дешевле. На самом деле использование более дешевых стехиометрических реагентов и добавок может иметь гораздо большее влияние на общую стоимость без необходимости детальной оптимизации процесса. Это можно проиллюстрировать простой и осуществимой заменой CsOAc на NaOAc в **Rh**-методе, что само по себе делает его дешевле, чем **Co**-метод.

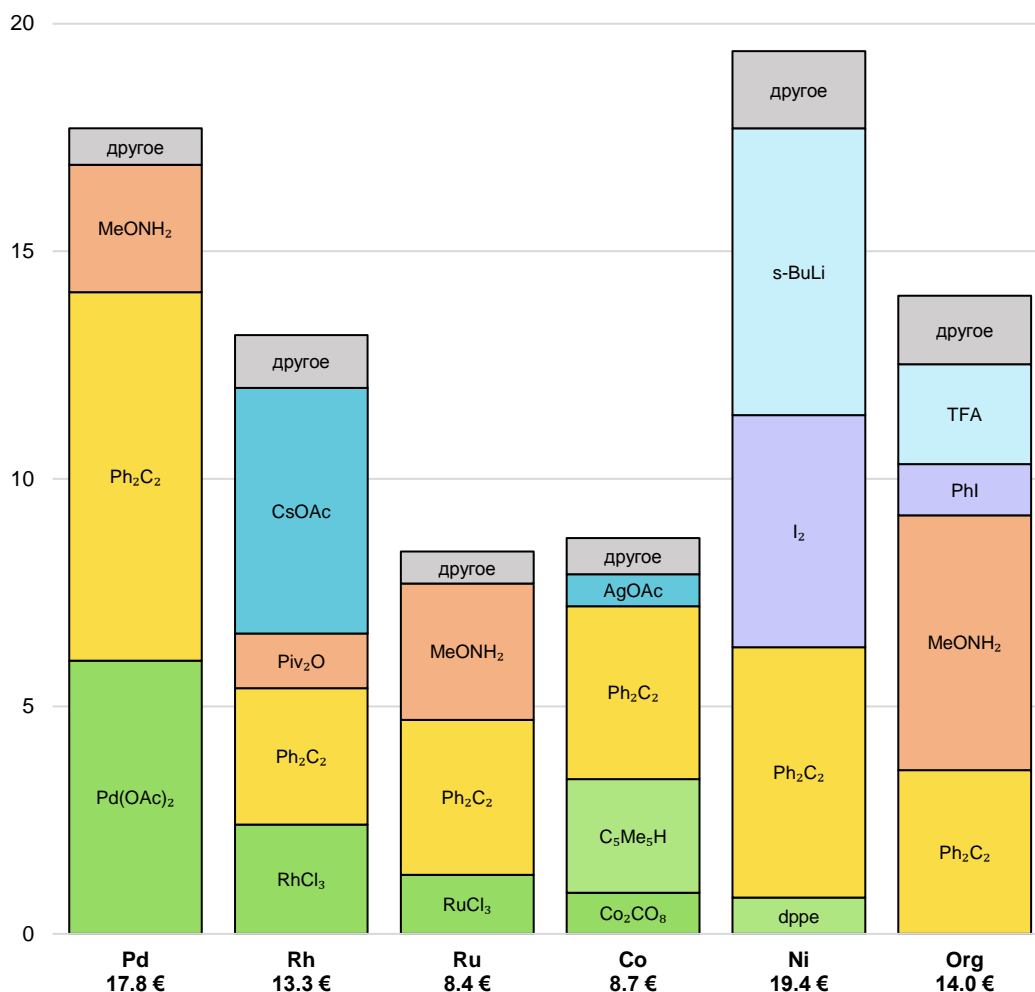


Диаграмма 1. Вклад реагентов в общие затраты на синтез изохинолона **1** различными методами (в евро за 1 г). Зеленый - прекурсоры катализаторов, желтый - дифенилацетилен, красный - реагенты для модификации направляющих групп, бирюзовый - добавки.

Стоимость кобальтового катализатора $\text{Cr}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ (3,4 €) делится на лиганд Cr^*H (2,5 €) и на источник металла $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (0,9 €). В отсутствие дорогих лигандов $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ можно было бы использовать даже при 100 мол. % загрузки, и Co-метод все равно был бы дешевле, чем **Pd**-метод. Это наблюдение позволяет предположить, что применение комплексов 3d-металлов в органическом синтезе в качестве стехиометрических реагентов (таких, как реактив Коллмана), является незаслуженно заброшенной областью исследований. Однако стоимость удаления и утилизации стехиометрических количеств металлосодержащих побочных продуктов может снизить привлекательность таких синтетических подходов.

Методы **Ni** и **Org**, в которых не используются драгоценные металлы, дороже, чем методы C-H активации с использованием родиевых и рутениевых катализаторов. В случае **Ni**-метода основные затраты связаны с использованием избытка I_2 (5,1 €) и втор-BuLi (6,3 €) для синтеза исходной 2-иодбензойной кислоты. Если использовать коммерчески доступную 2-иодбензойную кислоту, метод становится намного дешевле (9,2 € за 1 г продукта, аналогично методам **Ru** и **Co**). Но этот подход ограничивает разнообразие заместителей в ароматическом кольце, поскольку соответствующие замещенные иодбензойные кислоты коммерчески менее доступны. В случае метода **Org** MeONH_2 (5,6 €)

и TFA (2,2 €) вносят основной вклад в общую стоимость. Избыточные количества этих реагентов делают их более дорогими, чем катализаторы на основе благородных металлов, и, в отличие от них, эти органические реагенты не подлежат повторному использованию. Более того, если для расчета стоимости использовать коммерчески доступный бис(трифторацетокси)иодбензол вместо его прекурсоров, то метод **Org** становится наиболее дорогим.

Все анализируемые методы состоят из нескольких стадий синтеза, поэтому для постановки реакций и выделения продуктов потребуется около 5–10 ч. Принимая во внимание, что 5–10 €/ч является минимальной заработной платой в развитых странах, затраты на рабочую силу и содержание лаборатории будут основными составляющими общих затрат на синтез в масштабе менее 10 г. Поэтому для исследовательских целей более подходящими могут считаться самые быстрые методы без сложных процедур очистки, независимо от стоимости катализаторов.

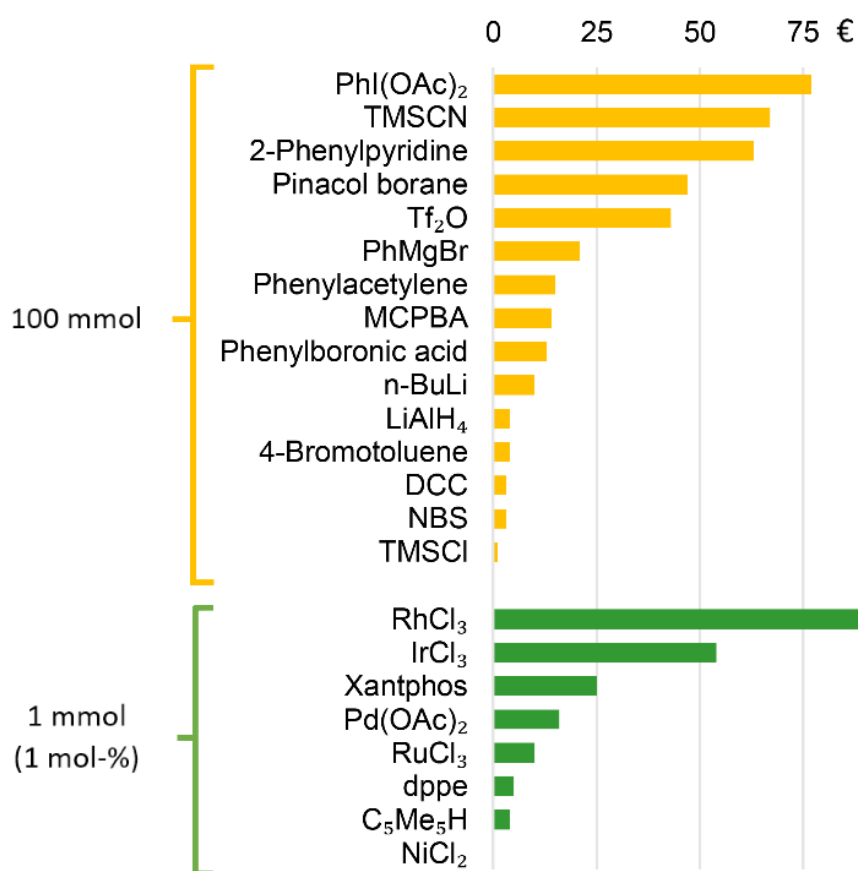


Диаграмма 2. Сравнение цен на некоторые распространенные органические реагенты (за 100 моль, показано желтым цветом) с ценами на прекурсоры катализаторов (за 1 ммоль = загрузка 1 моль %, показано зеленым).

Возникает вопрос, справедлив ли приведенный выше анализ для других гомогенных каталитических превращений в тонком органическом синтезе. Чтобы получить предположительный ответ на этот вопрос, мы сравнили цены на некоторые реагенты и прекурсоры катализаторов на диаграмме 2. Стоимость реагентов указана в масштабе 100 ммоль, а стоимость прекурсоров катализаторов указана в расчете на 1 ммоль, т.е. при 1 мол. % загрузки. Результаты ясно показывают, что разница в ценах на платиновые металлы настолько значительна, что замена родиевых катализаторов рутениевыми будет иметь гораздо больший экономический эффект, чем замена рутениевых катализаторов

кобальтовыми аналогами. Кроме того, заметно, что многие распространенные органические субстраты, такие как 2-фенилпиридин или фенилацетилен, дороже каталитических количеств RuCl_3 или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Таким образом, замена рутениевых или палладиевых катализаторов аналогичными комплексами 3d-металлов не обязательно сделает процесс значительно более рентабельным, если он сопровождается использованием большого количества дорогостоящих органических реагентов. Это особенно верно для реакций функционализации на поздних стадиях, в которых субстраты уже впитали в себя стоимость нескольких предыдущих стадий.

Следует также учитывать, что многие сложные лиганды (например, необычные хиральные фосфины) могут быть дороже платиновых металлов. Использование 3d-металлов часто требует увеличения загрузки катализатора (включая загрузку лиганда) и, следовательно, может привести к удорожанию процесса.

В целом, этот анализ затрат показывает, что многие типичные субстраты и стехиометрические реагенты, которые используются в тонком органическом синтезе, могут быть такими же дорогими, как каталитические количества благородных металлов. Поэтому замена катализаторов из благородных металлов их аналогами из 3d ряда не обязательно будет иметь существенный экономический эффект. Этот вывод не должен мешать кому-либо разрабатывать новые каталитические реакции с использованием комплексов платиновых или 3d-металлов. Более того, анализ затрат показывает, что даже стехиометрическое использование 3d-металлических реагентов в органическом синтезе может быть вполне оправданным для сложных субстратов. Однако нецелесообразно ссылаться на цены на металлы как на единственную причину разработки новых методов и катализаторов, если не ожидается их широкомасштабного применения.

Реакция С-Н активации оксима ацетофенона с алкенами под действием комплекса родия (III)

Параллельно теоретической работе о влиянии металлов на стоимость процессов С-Н активации проводились экспериментальные исследования реакций активации связи элемент – водород.

Первой из таких реакций было взаимодействие оксима ацетофенона **8** с алкенами под действием комплекса $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ в присутствии основания K_2CO_3 .

№ опыта	Катализатор	Растворитель	Выход
1	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	MeOH	<2%
2	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	ТГФ	<2%
3	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	ДХЭ	<2%
4	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	MeCN	25%
5	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	MeCN + HFIP (10%)	82%
6	$[\text{Cp}^*\text{CoCl}_2]_2$	MeCN + HFIP (10%)	<2%

7	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	MeCN + HFIP (10%)	<2%
8	$\text{RhCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	MeCN + HFIP (10%)	<2%

Табл.1. Оптимизация условий взаимодействия ацетофенона со стиролом

Мы начали исследование с оптимизации условий реакции (табл.1). Она выявила неожиданную зависимость от растворителя. В частности, реакция протекала только в MeCN (табл. 1, опыт 4); продукт **9** не был обнаружен в более полярном (MeOH) или менее полярных (ДХЭ, ТГФ) растворителях. При этом добавление 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (HFIP) заметно увеличивало скорость реакции (опыт 5). Подобный положительный эффект фторированных спиртов наблюдался ранее [12]. Кобальтовые и иридиевые катализаторы $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ (M = Co, Ir) (опыты 6 и 7), а также простой $\text{RhCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (опыт 8) оказались неактивными в этой реакции. В целом, в оптимизированных условиях с катализатором $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2.5 мол.%) в смеси растворителей MeCN– HFIP = 10:1, оксим ацетофенона реагирует со стиролом с выходом 82% целевого продукта **9**. Примечательно, что образовывался исключительно 3-замещенный региоизомер.

Далее были исследованы реакции **8** с алифатическими алкенами (схема 2). Они оказались менее реакционноспособными, чем стирол, и для достижения полной конверсии субстрата за разумное время (1–3 дня) требовалось от двух до пяти эквивалентов алкена и нагревание до 70 °С. В этих условиях дец-1-ен, гекса-1,5-диен и *i*-Pr₃Si-защищенный гекс-5-ен-1-ол давали соответствующие дигидроизохинолины **9b-g** с выходами 53–75%. В отличие от стирола продукты образуются в виде смесей 3- и 4-замещенных региоизомеров в соотношении от 2:1 до 4:1. Их разделяли колоночной хроматографией. Образование преимущественно 4-замещенных изомеров можно объяснить необходимостью избежать стерического отталкивания между алкильной группой алкена и лигандом Cp* во время стадии внедрения алкена в каталитическом цикле.

Напряженные циклические алкены, такие как 2,5-дигидрофуран, норборнен и норборнадиен оказались более активными и давали соответствующие продукты **9e-g** с выходами 50–99%, легко реагируя при комнатной температуре.

Несмотря на эти положительные результаты, многие распространенные алкены не давали ожидаемых продуктов. Часть из них, такие как 3,3-диметилбут-1-ен или циклогексен, вероятно, не реагировала с **8** из-за стерических затруднений. Функционализированные алкены, такие как аллилбромид, аллиловый спирт, N-тозилаллиламин образовывали сложные смеси продуктов в течение нескольких дней реакции.

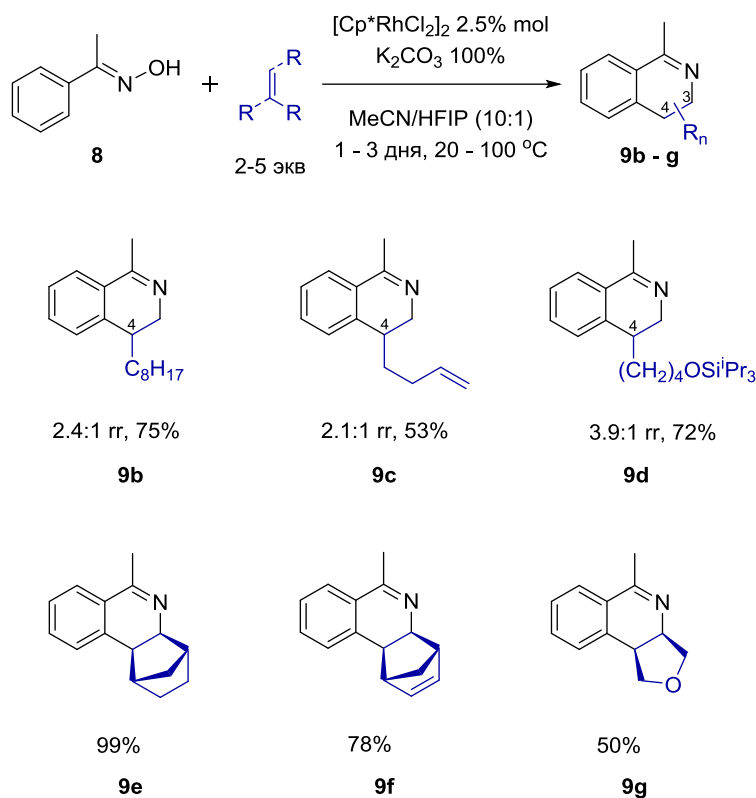
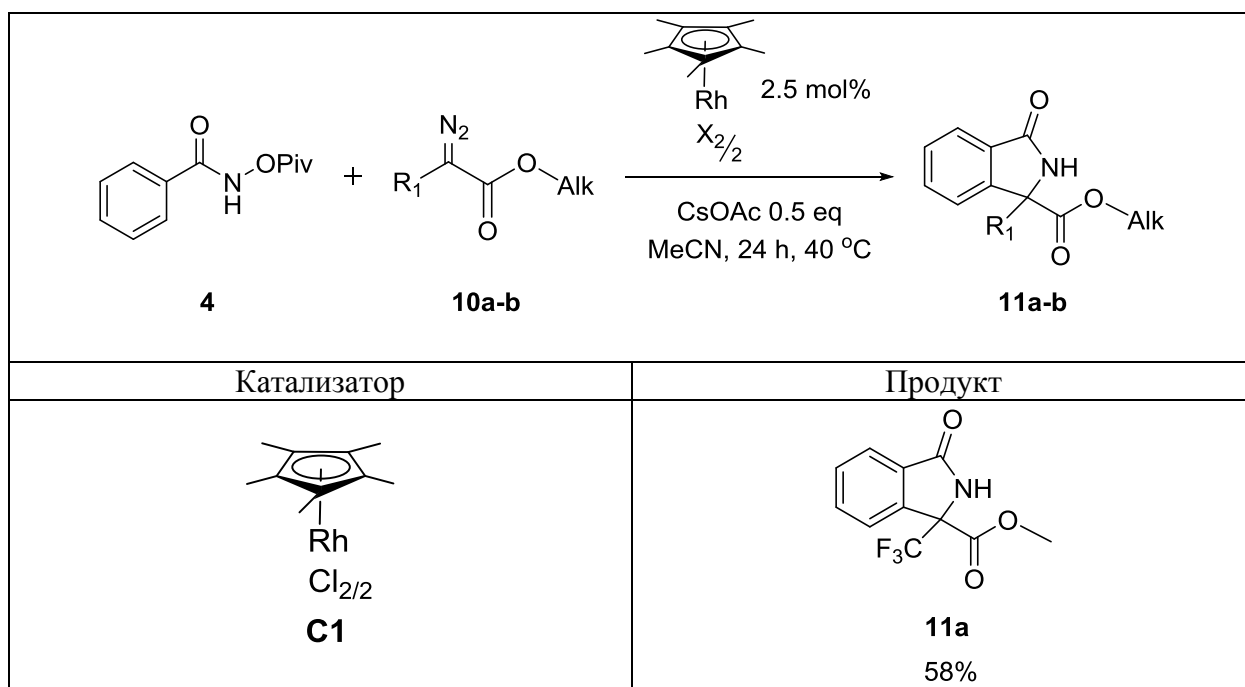


Схема 2. Реакции оксима ацетофенона с алкенами, rr – соотношение региоизомеров, 4-замещенного к 3-замещенному

Реакция внедрения метилфенилдиазоацетата в связи элемент – водород под действием циклопентадиенильных комплексов родия (III)

В поисках более активных субстратов мы обратились к взаимодействию О-пивалоил бензогидраксамовой кислоты с диазосоединениями. Мы попытались провести реакции хирально, используя катализаторы, разработанные в нашей лаборатории. Здесь нас постигла неудача, поскольку, в основном, энантиомерное соотношение было мало или реакции не шли.



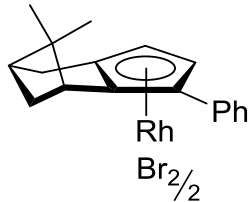
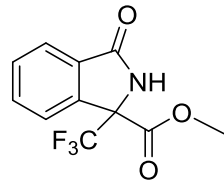
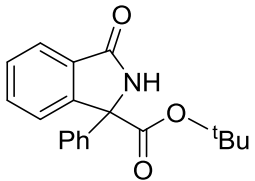
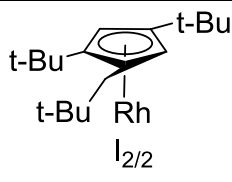
 <p style="text-align: center;">C2</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>11a 50%, ee 28%</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>11b 70%, ee 0%</p> </div> </div>
 <p style="text-align: center;">C3</p>	<p>n/d</p>

Таблица 2. Взаимодействие О-пивалоил бензогидроксамовой кислоты с диазосоединениями

Однако при попытках оптимизации условий реакции было отмечено, что в отсутствие CsOAc также есть конверсия диазосоединения. Как выяснилось, продуктом реакции оказался азин **13**. Это означало, что О-пивалоил бензогидроксамовая кислота **4** не вступала в реакцию, а происходила димеризация метилфенилдиазоацетата, вследствие образования карбенового комплекса $\text{Cp}^*\text{RhI}_2=\text{C}(\text{Ph})\text{COOMe}$ из $[\text{Cp}^*\text{RhI}_2]_2$ и его предполагаемого взаимодействия со второй молекулой метилфенилдиазоацетата (схема 3). Описание структур подобных соединений есть в работах Fürstner et al [13, 14]. Однако их реакционная способность изучена мало. Предположив, что из-за высокой степени окисления родия карбеноидные интермедиаты циклопентадиенильных комплексов должны быть более электрофильны, чем их аналоги на основе Rh (II) и Rh (I), мы решили исследовать их каталитическую активность.

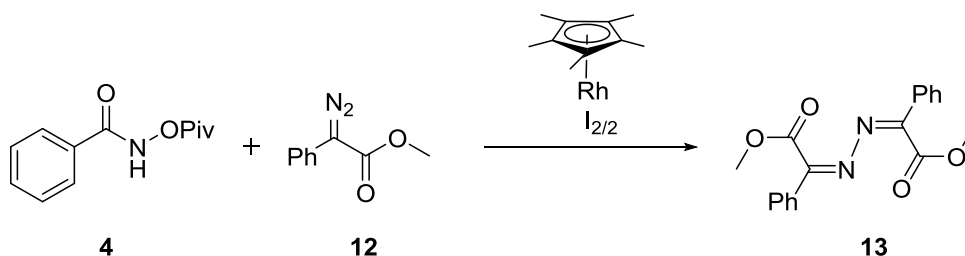


Схема 3. Взаимодействие О-пивалоил бензогидроксамовой кислоты с метилфенилдиазоацетатом

Мы выбрали несколько субстратов, содержащих связь элемент-водород. Внедрение метилфенилдиазоацетата под действием различных комплексов $[\text{Cp}^*\text{L}^{\text{M}}\text{X}_2]_2$ происходило в E-H связи триэтиламиноборана, триэтилсилана, морфолина и бензамида. (схема 4)

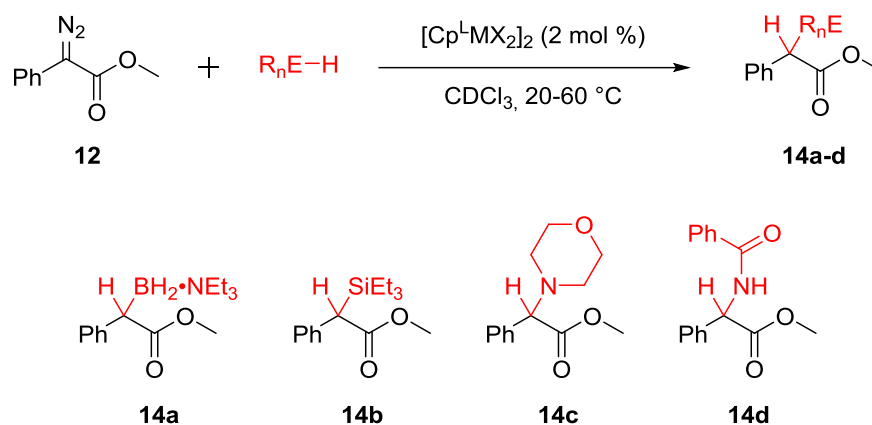


Схема 4. Внедрение метилфенилдиазоацетата в связь элемент – водород.

Использованные катализаторы можно поделить три группы. (схема 5) В первой группе варьировался атом металла (C4 (Co), C1 (Rh), C5 (Ir)), во второй – галогенид-ион в родиевом катализаторе (Cl vs I, C1 vs C7), в третьей – лиганд Cp^L в родиевом катализаторе (Cp^L = Cp, Cp*, C₅H₂^tBu₂CH₂^tBu, C6, C7 и C3 соответственно).

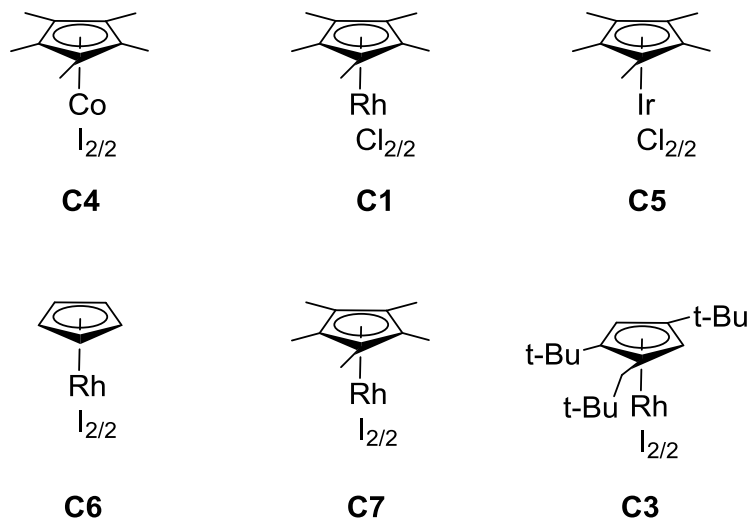


Схема 5. Исследуемые катализаторы

Сравнение катализаторов, содержащих различные металлы, показало, что [Cp*RhCl₂]₂ (C1) эффективнее своих кобальтового и иридиевого аналогов, давая продукты 14a-c. Внедрение происходило со средним выходом около 50%. Комплекс иридия [Cp*IrCl₂]₂ оказался неожиданно неэффективным для введения триэтиламинборана, вероятно, из-за его быстрого превращения в гидридные комплексы иридия. Бензамид не реагировал в присутствии любого катализатора из первой группы.

Сравнение хлорида [Cp*RhCl₂]₂ (C1) и иодида [Cp*RhI₂]₂ (C7) явно показало более высокую эффективность последнего. Только C7 был способен катализировать включение фенилдиазоацетата в связь N-H бензамида (продукт 14d).

Катализатор	Формула	Выход 14a	Выход 14b	Выход 14c	Выход 14d
C4	[Cp*CoI ₂] ₂	25%	44%	0%	0%
C1	[Cp*RhCl ₂] ₂	56%	53%	47%	0%
C5	[Cp*IrCl ₂] ₂	0%	47%	85%	0%

C6	$[\text{CpRhI}_2]_2$	52%	50%	42%	78%
C7	$[\text{Cp}^*\text{RhI}_2]_2$	46%	83%	70%	89%
C3	$[(\text{C}_5\text{H}_2^t\text{Bu}_2\text{CH}_2^t\text{Bu})\text{RhI}_2]_2$	28%	82%	64%	69%

Табл.3. ЯМР-выходы продуктов внедрения **14a-d** в присутствии различных катализаторов

Это соответствует данным Fürstner et al [13, 14]. Было установлено, что взаимодействие комплексов $[\text{Cp}^*\text{RhX}_2]_2$ с арилдиазоацетатом приводит к высокоактивному карбеноиду родия. Реакция хлоридного комплекса $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ сопровождается миграцией хлорида к электрофильному атому карбена с образованием α -хлоренолятного комплекса. В соответствии с разным строением интермедиатов $[\text{Cp}^*\text{RhI}_2]_2$ оказался более эффективным катализатором, чем $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$. (схема 6)

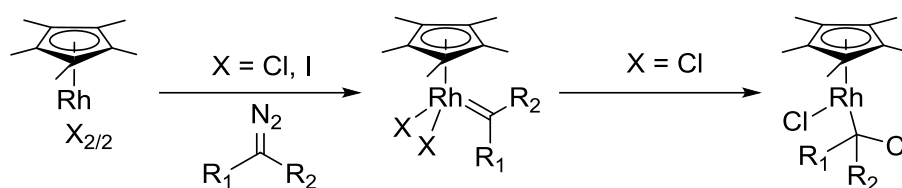


Схема 6. Структура карбеноидов родия

Сравнение внутри третьей группы катализаторов (**C6**, **C7**, **C3**) показало, что незамещенный комплекс $[\text{CpRhI}_2]_2$ обычно дает меньшие выходы, чем аналогичные комплексы с лигандами C_5Me_5 и $\text{C}_5\text{H}_2^t\text{Bu}_2\text{CH}_2^t\text{Bu}$. Это может быть связано с более высокой активностью $[\text{CpRhI}_2]_2$, что приводит к более низкой селективности процесса внедрения. В частности, в реакциях с триэтиламинобораном и триэтилсиланом отмечено образование метилфенилацетата в качестве побочного продукта. С другой стороны, катализатор с объемным плоским хиральным циклопентадиенильным лигандом имел лишь немного меньшую активность, чем **C7**. (табл.3)

Иодидные комплексы **C7** и **C3**, продемонстрировавшие высокую активность, были использованы для внедрения метилфенилдиазоацетата в достаточно реакционноспособные связи углерод – водород 1,4-циклогексадиена и циклогептатриена. (схема 7) Однако даже в чистых олефинах, используемых в качестве растворителей, эти реакции не протекали, а снова образовывался азин **13** как и вышеописанном случае с *O*-пивалоил бензогидраксамовой кислотой. По-видимому, несмотря на высокую формальную степень окисления, карбеноиды Rh (III) менее активны, чем их аналоги Rh(II) и Rh(I). Более низкая электрофильность таких карбеноидов, предположительно, может быть объяснена донорной способностью анионных циклопентадиенильных и иодидных лигандов.

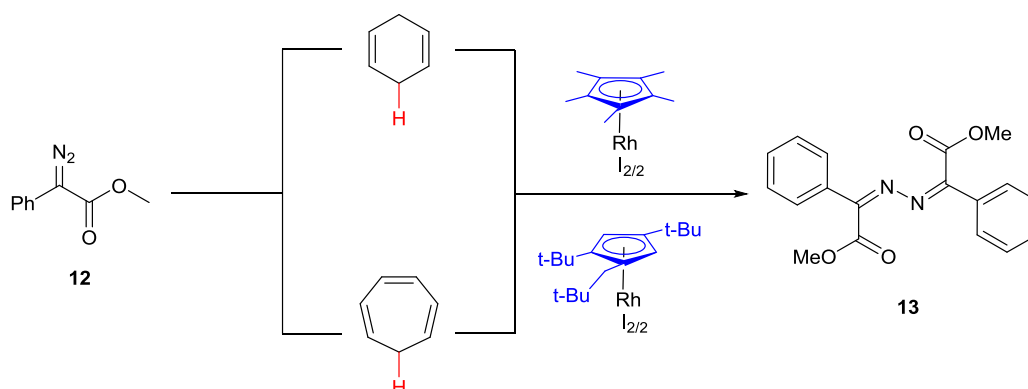


Схема 7. Попытка внедрения метилфенилдиазоацетата в связи C-H.

Асимметрическое внедрение диазосоединений в связь бор – водород под действием комплексов родия

Ранее в нашей лаборатории были проведены исследования реакций внедрения в связь элемент – водород в присутствии хирального диенового комплекса родия (I) [15]. Высокая эффективность этих катализаторов при получении асимметрического атома углерода сподвигла нас проверить его аналог в реакциях получения асимметрического атома бора.

Источником бора послужили N-гетероциклические карбен-бораны. Первой стадией было внедрение метилдiazоацетата под действием каталитических количеств брома в NHC-бораны **15a-c**. (схема 8)

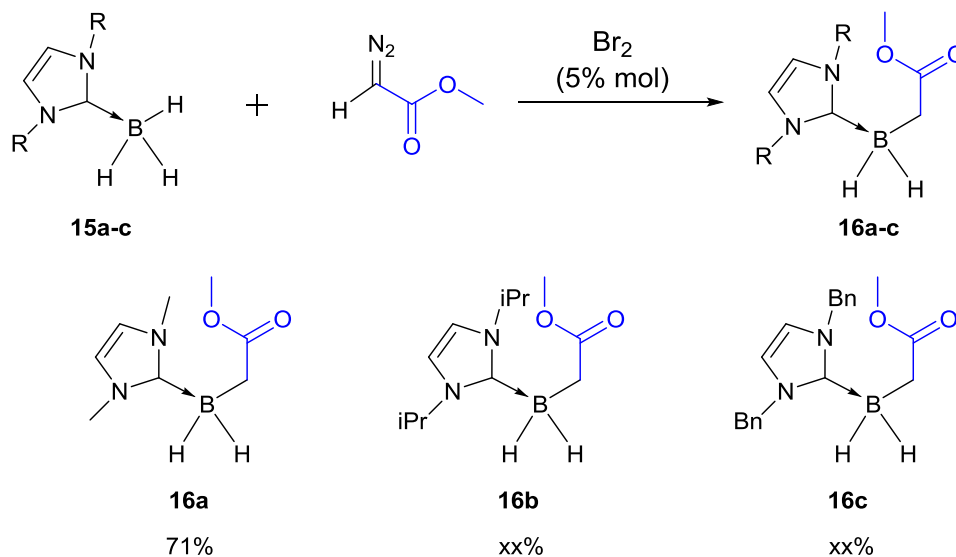


Схема 8. Внедрение метилдiazоацетата в NHC-бораны.

На второй стадии происходило внедрение арилдiazосоединений в полученные бораны **16a-c**. Для этого были использованы два типа катализаторов, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ и **C8**, содержащий стерически нагруженный хиральный диен. В случае ацетата родия (II) реакции шли при комнатной температуре в течение суток, давая смесь диастереомеров в соотношении 1:1. При использовании **C8** реакции протекали при 60°C в течение суток, и соотношение диастереомеров сдвигалось примерно к 2-4:1. (схема 9)

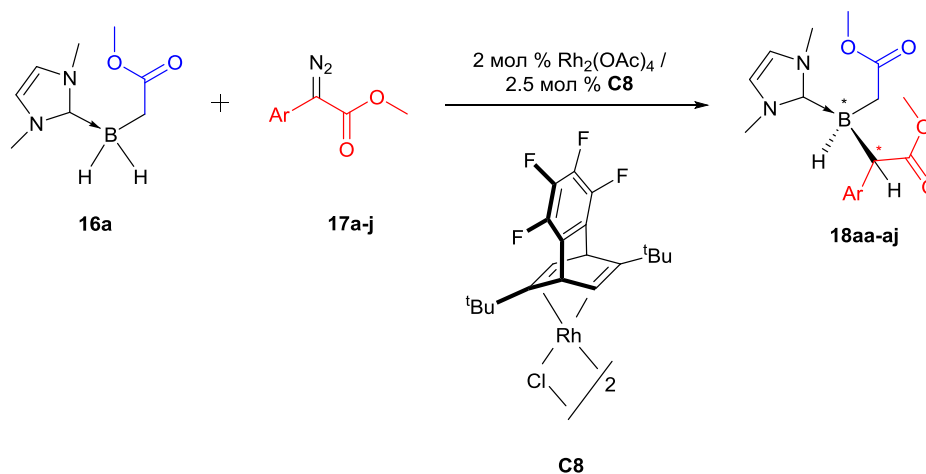


Схема 9. Получение соединений **18**. Условия реакций: для $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$: комнатная температура, Ar, 24 часа; для **C8**: 60°C , Ar, 24 часа

В первую очередь мы варьировали заместители в бензольном кольце диазосоединения. В большинстве случаев реакция под действием обоих катализаторов протекала гладко, и только в нескольких случаях выходы упали ниже 60%. Предположительно, что в случае пара-метокси – заместителя (**18af**) это связано с разложением на колонке, а в случае орто-заместителей (**18ai**, **18aj**), в присутствии которых реакция не идет совсем, – со стерической затрудненностью, Пара-нитрогруппа (**18ah**) слишком сильно стабилизирует диазосоединение, и оно, возможно, не вступает в реакцию из-за более слабой способности образовывать карбен. Энантиомерная чистота отдельного взятого изомера была высокая (84 – 96%). (схема 10)

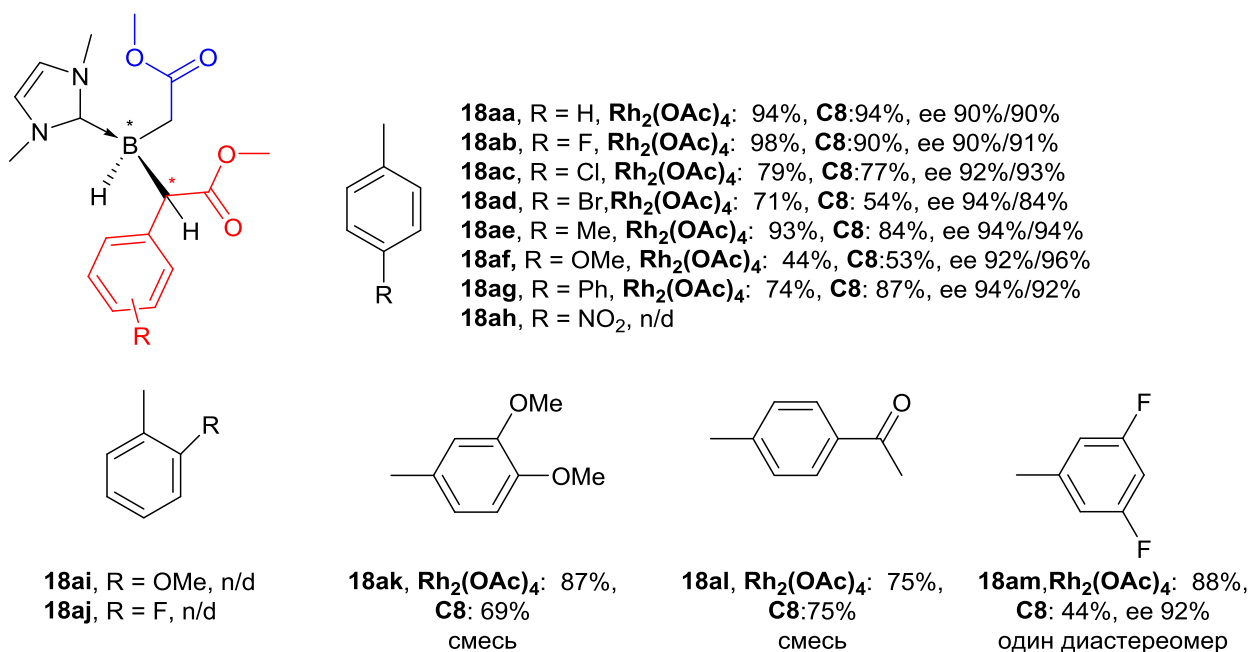


Схема 10. Продукты внедрения арилдазосоединений в ННС-боран **16a** под действием катализатора **C8**.

При варьировании диазосоединения, которое внедрялось на первом этапе было выяснено, что реакции хорошо идут в присутствии эфирных групп, но амидная препятствует протеканию процесса. Заместители же в ННС – боране не оказали влияния на соотношение диастереомеров. (схема 11)

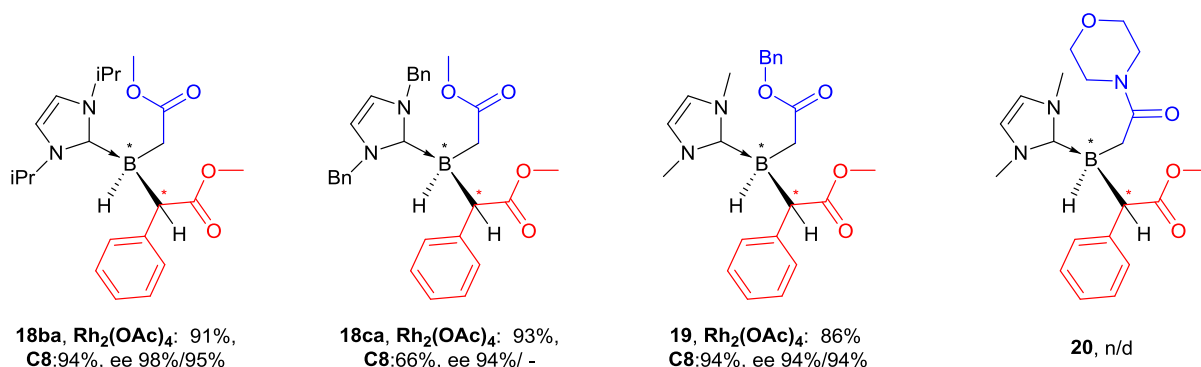


Схема 11. Варьирование заместителей в ННС-боране и варьирование первого диазосоединения.

Выводы

1. Влияние катализатора на стоимость тонкого органического синтеза преувеличено – субстраты и реагенты часто оказываются дороже, чем каталитические количества платиновых металлов.
2. Замена платиновых металлов может привести к удорожанию процесса за счет более низких выходов продуктов и/или более высоких загрузок реагентов и дорогих лигандов.
3. Цена металла не должна быть единственным аргументом для проведения фундаментальных научных исследований.
4. Реакцию оксима ацетотофенона с алкенами можно использовать для получения замещенных дигидроизохинолинов.
5. Циклопентадиенильные комплексы Rh (III) оказались менее эффективны в реакциях внедрения диазосоединений, чем комплексы Rh (I) или Rh (II), но $[\text{Cp}^*\text{RhI}_2]_2$ и $[\text{Cp}^{\text{tBu}}\text{RhI}_2]_2$ можно использовать для внедрения диазосоединений в связи Si–H и N–H.
6. Под действием хирального комплекса родия (I) возможно получение асимметрического атома бора в реакции внедрения диазосоединений в NHC-боран
7. Заместители в NHC – боране не влияют на соотношение диастереомеров, и реакция, предположительно, чувствительна к стерике бензольного кольца диазосоединения.

Список публикаций

1. Evgeniya A. Trifonova, Alina A. Komarova, Denis Chusov, Dmitry S. Perekalin. Variability of Rhodium(III)-Catalyzed Reactions of Aromatic Oximes with Alkenes // *Synlett* **2020**, 31, 1117
2. Alina A. Komarova, Dmitry M. Muratov, Dmitry S. Perekalin. Cyclopentadienyl rhodium(III) complexes as catalysts for the insertion of phenyldiazoacetate into E–H bonds // *Mendeleev Communications*, **2022**, 32, 482
3. Alina A. Komarova and Dmitry S. Perekalin. Noble Metal versus Abundant Metal Catalysts in Fine Organic Synthesis: Cost Comparison of C–H Activation Methods // *Organometallics* **2023**, 42, 1433
4. Komarova A.A., Perekalin D.S. Cyclopentadienyl rhodium(III) catalysts for transformation of diazo compounds // VI International Symposium "The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems". St Petersburg, 06-10 September, 2021. Book of Abstracts, p.63.
5. Комарова А.А., Перекалин Д.С. Стоимость органического синтеза: каково влияние катализатора? // Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии». Санкт-Петербург. 3–6 июля 2023 г. Сборник тезисов. СПб.: изд-во ВВМ, 2023, 57 с

Список литературы

1. US Geological Survey. Platinum-Group Metals, Mineral Commodity Summaries; 2022. <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2022/mcs2022-platinum.pdf>.
2. Zupanc, A.; Install, J.; Jereb, M.; Repo, T. Sustainable and Selective Modern Methods of Noble Metal Recycling. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62 (5).

- Nuss, P.; Eckelman, M. J. Life Cycle Assessment of Metals: A Scientific Synthesis. *PLoS One* 2014, 9 (7).
- Liu, Z.; Deng, Z.; Davis, S.; Ciais, P. Monitoring Global Carbon Emissions in 2022. *Nat. Rev. Earth Environ.* 2023, 4 (4), 205–206.
- Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics* 2017, 36 (21), 4071–4090.
- Lu, S.; Lin, Y.; Zhong, H.; Zhao, K.; Huang, J. A Practical One-Pot Procedure for the Synthesis of N–H Isoquinolones. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54 (15), 2001–2005.
- Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. Rhodium(III)-Catalyzed Heterocycle Synthesis Using an Internal Oxidant: Improved Reactivity and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133 (16), 6449–6457.
- Li, B.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. Ruthenium-Catalyzed Isoquinolone Synthesis through C–H Activation Using an Oxidizing Directing Group. *Chem. Eur. J.* 2011, 17 (45), 12573–12577.
- Yu, X.; Chen, K.; Guo, S.; Shi, P.; Song, C.; Zhu, J. Direct Access to Cobaltacycles via C–H Activation: N-Chloroamide-Enabled Room-Temperature Synthesis of Heterocycles. *Org. Lett.* 2017, 19 (19), 5348–5351.
- Liu, C.-C.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. Synthesis of Highly Substituted Isoquinolone Derivatives by Nickel-Catalyzed Annulation of 2-Halobenzamides with Alkynes. *Org. Lett.* 2010, 12 (15), 3518–3521.
- Chen, Z.-W.; Zhu, Y.-Z.; Ou, J.-W.; Wang, Y.-P.; Zheng, J.-Y. Metal-Free Iodine(III)-Promoted Synthesis of Isoquinolones. *J. Org. Chem.* 2014, 79 (22), 10988–10998.
- Sanjosé-Orduna, J.; Sarria Toro, J. M.; Pérez-Temprano, M. H. HFIP-Assisted C–H Functionalization by Cp*CoIII: Access to Key Reactive Cobaltacycles and Implication in Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57 (35), 11369 – 11373.
- C. Werlé, R. Goddard, P. Philipps, C. Farès and A. Fürstner. Structures of Reactive Donor/Acceptor and Donor/Donor Rhodium Carbenes in the Solid State and Their Implications for Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 3797 – 3805.
- D. J. Tindall, C. Werlé, R. Goddard, P. Philipps, C. Farès and A. Fürstner. Structure and Reactivity of Half-Sandwich Rh(+3) and Ir(+3) Carbene Complexes. Catalytic Metathesis of Azobenzene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140, 1884 – 1893.
- N. M. Ankudinov, D.A. Chusov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Synthesis of Rhodium Complexes with Chiral Diene Ligands via Diastereoselective Coordination and Their Application in the Asymmetric Insertion of Diazo Compounds into E–H Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60 (34), 18712 – 18720.