

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

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ СВЯЗИ С–N В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ И РЕДОКС-НЕЙТРАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ**

1.4.3. – Органическая химия

Автор: Козлов Андрей Сергеевич
Научный руководитель: д.х.н. Чусов Денис Александрович

Москва – 2024

Среди различных соединений, содержащих связь C–N, наиболее распространены амины и амиды. Они широко используются при создании материалов и фармацевтических субстанций, однако известные методы получения данных соединений не лишены недостатков. В этой связи актуальными задачами современной органической химии являются разработка и развитие эффективных методов получения данных соединений.

Так, в последние годы динамично развивается метод синтеза аминов по реакции заимствования водорода (Рисунок 1).

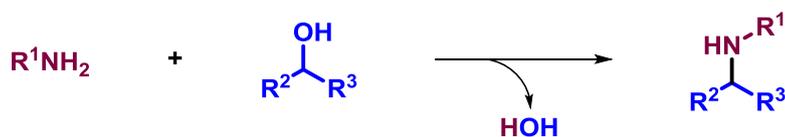


Рисунок 1. Алкилирование амина спиртом по реакции заимствования водорода

На сегодняшний день известны тысячи катализаторов на основе переходных металлов для проведения реакции, однако лишь единицы из них позволяют осуществлять процесс в мягких условиях. Подавляющее большинство проявляют активность лишь в присутствии основания при высокой температуре (Рисунок 2). Кроме того, многие из предложенных соединений переходных металлов не устойчивы к действию компонентов воздуха, что обуславливает необходимость проведения синтеза в инертной атмосфере. Отдельно следует отметить, что в большинстве работ активность очередного катализатора изучается лишь на очень простых субстратах, таких как анилин и бензиловый спирт.

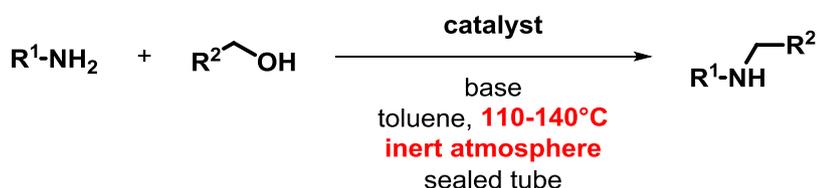


Рисунок 2. Общие условия проведения реакции заимствования водорода

В то же время, отдельные сообщения свидетельствуют о возможности протекания реакции на воздухе без катализатора (Рисунок 3). Однако такой некаталитический вариант реакции остаётся практически не изученным. Мы решили тщательно изучить некаталитическую реакцию, в частности, её ограничения, и понять, когда можно обойтись без использования катализатора.

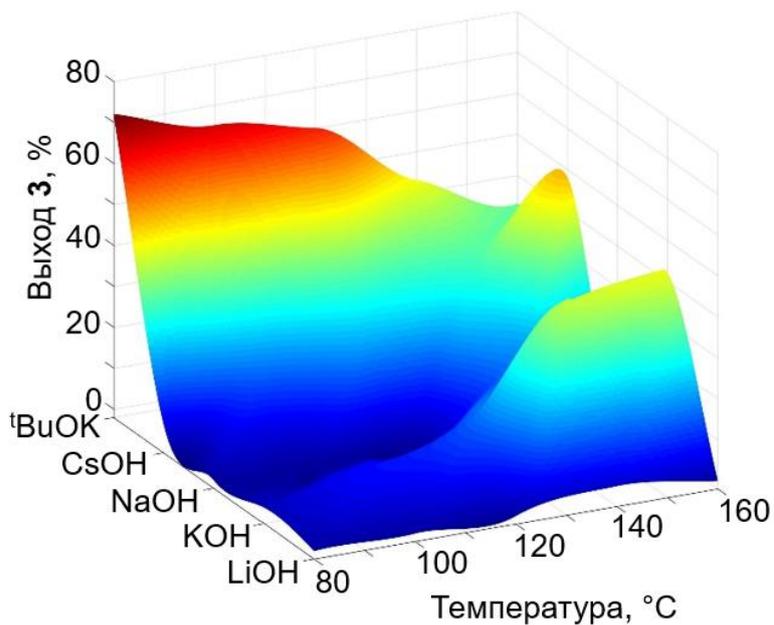


Рисунок 3. Общие условия осуществления некаталитической реакции заимствования водорода

В ходе оптимизации было исследовано влияние на некаталитическую реакцию самых разных параметров, среди них наиболее важным оказался выбор основания (

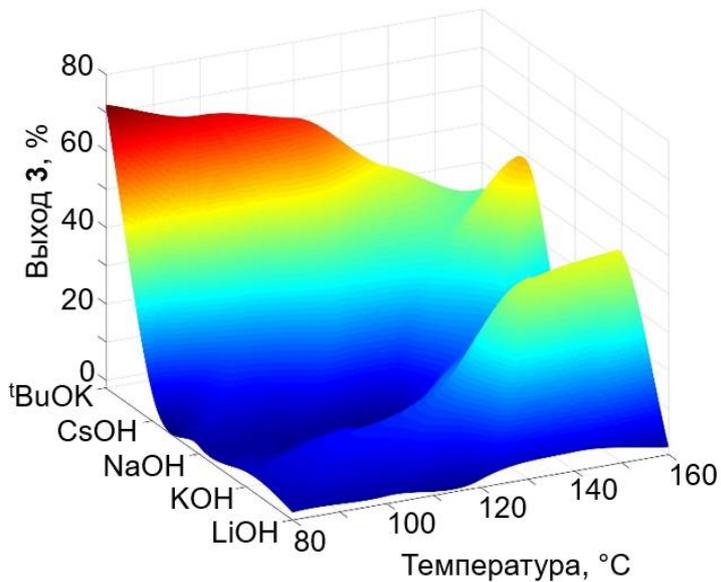


Рисунок 4). В присутствии трет-бутоксид калия желаемый продукт образовывался с высоким выходом уже при 80°C, однако другие основания требовали более высокого нагревания.

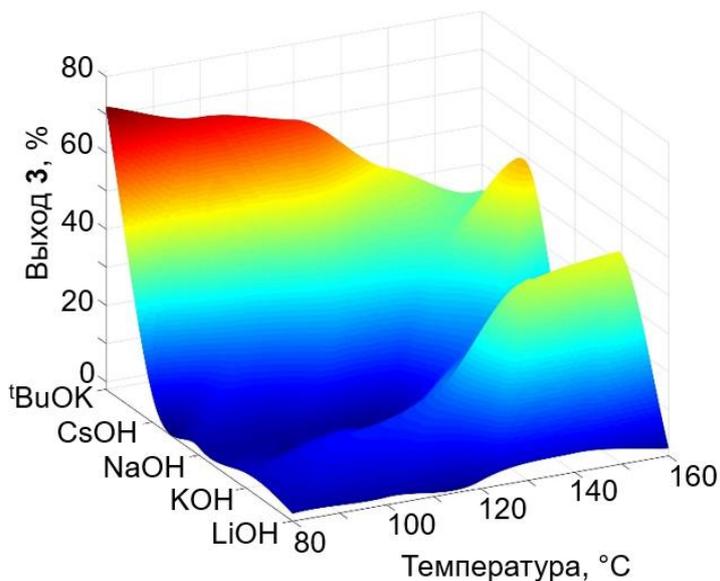
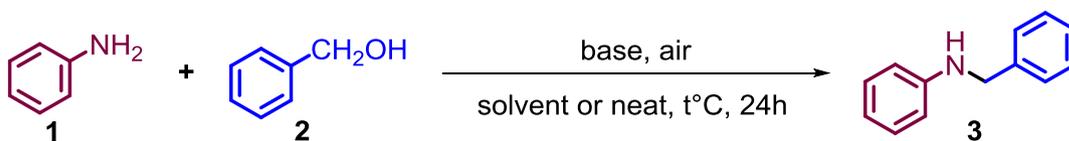


Рисунок 4. Изучение влияния выбора основания на выход амина

Не менее важным параметром является объём закрытого в реакционной системе воздуха (Рисунок 5). Причём существует определённый диапазон отношений объёма воздуха к реакционной смеси, при котором желаемый процесс протекает с высокой эффективностью. При избытке воздуха образуется преимущественно побочный продукт. Конверсия исходных соединений падает при малом объёме воздуха.

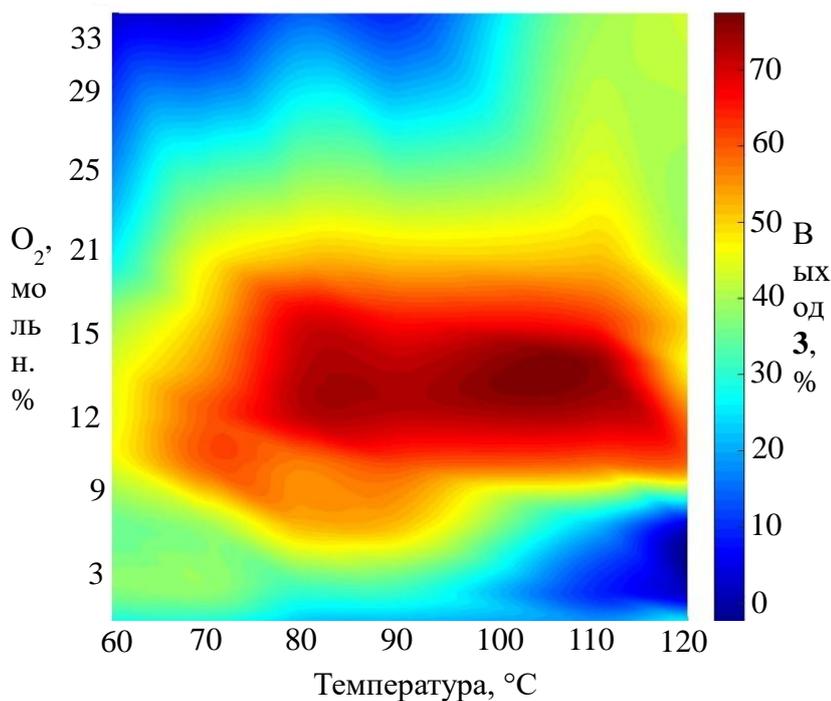


Рисунок 5. Изучение влияния объёма воздуха в реакционной системе на выход амина

Наконец, было показано, что реакция может протекать в самых разных растворителях от апротонных неполярных до протонных (Рисунок 6). Единственным параметром, объединяющим «хорошие» растворители, является диэлектрическая проницаемость среды— она должна быть низкой.

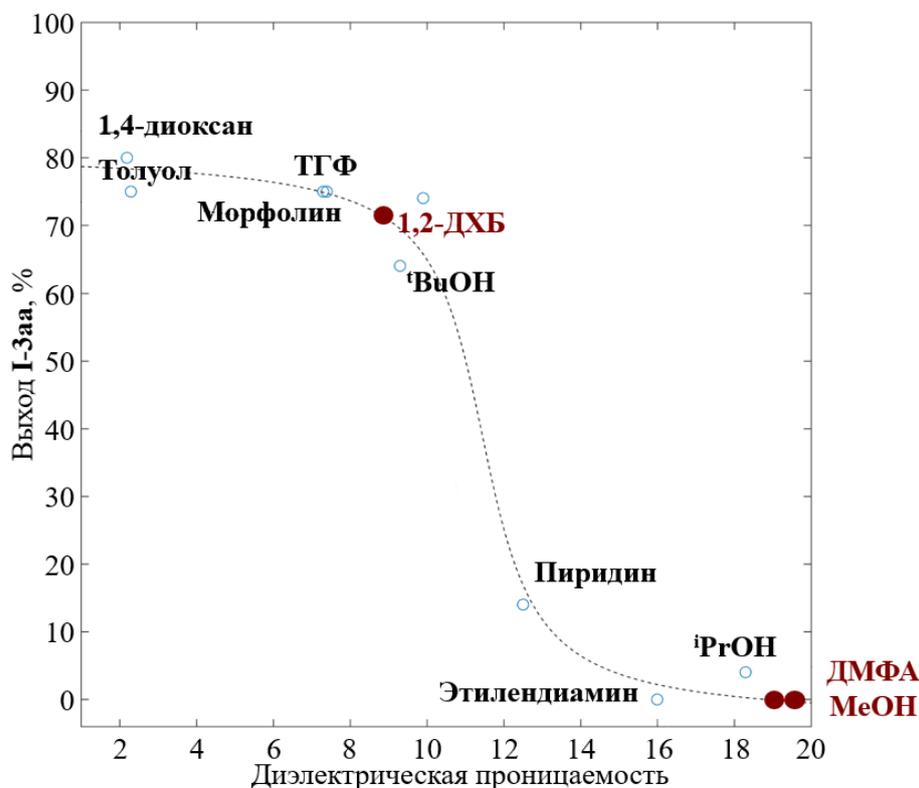
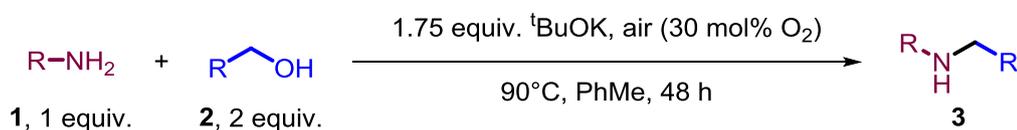


Рисунок 6. Осуществление реакции в других растворителях

В оптимальных условиях амин взаимодействует с избытком спирта и основания в присутствии определённого количества воздуха в толуоле при 90°C.

В представленных условиях из производных и гетероциклических аналогов анилина с одной стороны и бензиловых спиртов – с другой, был получен ряд продуктов, который можно назвать стандартным для большинства каталитических работ (Рисунок 7).

Удалось получить продукт из бензгидрилового спирта, а также из тозиламида.



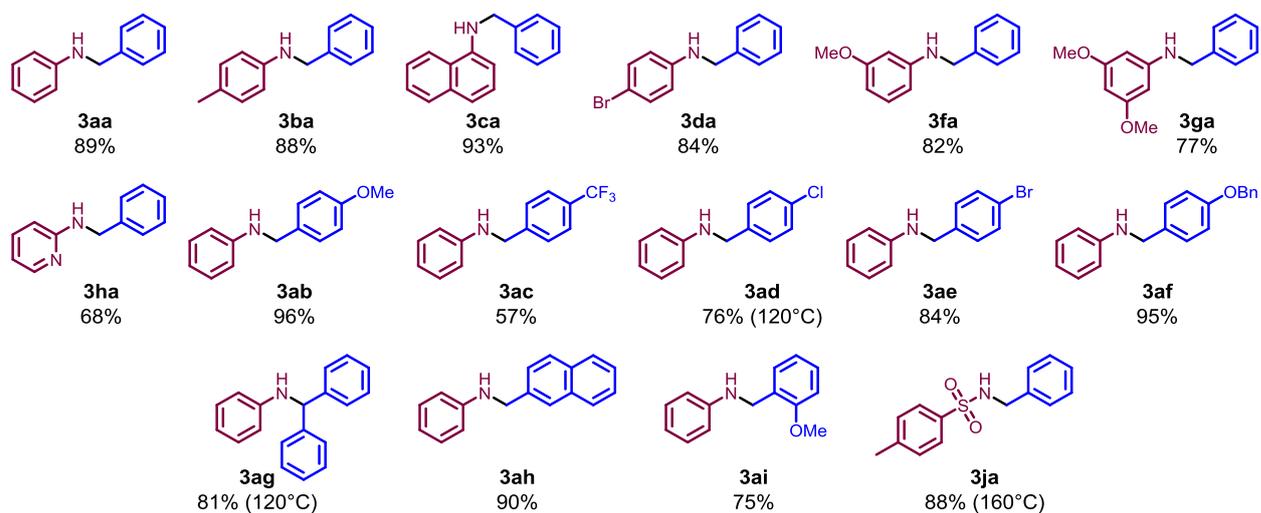


Рисунок 7. Субстратная специфичность некаталитической реакции

Любопытно, что необходимая для протекания реакции температура коррелировала с кислотностью субстратов по шкале Бордуэлла (Рисунок 8). Так, анилин взаимодействовал уже при 90°C, а для алкилирования более кислого тозиламида требовалось нагревание до 160°C.

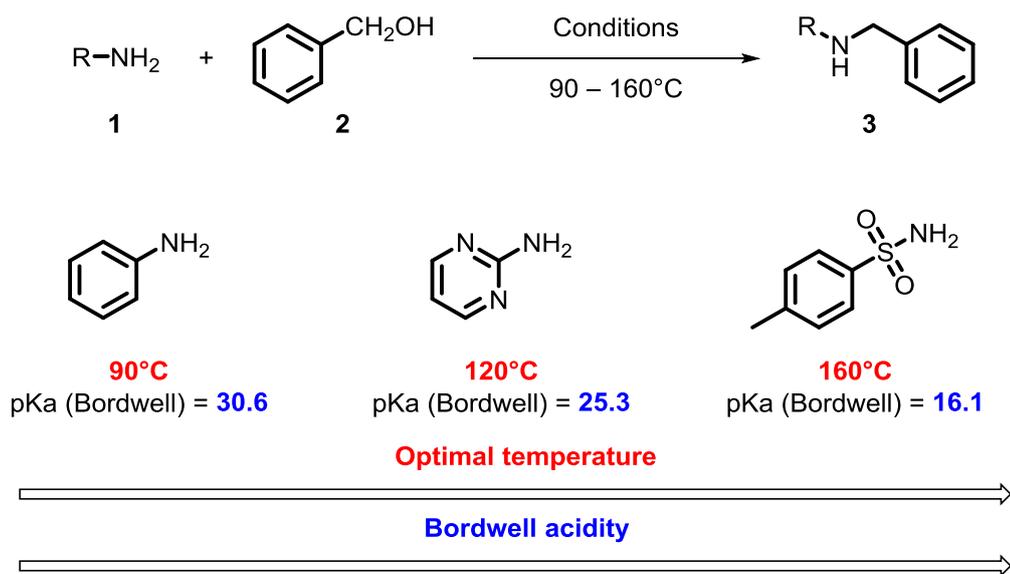


Рисунок 8. Корреляция кислотности исходного амина по шкале Бордуэлла с оптимальной температурой синтеза

С целью подтвердить обнаруженную корреляцию, был определён набор субстратов с известной кислотностью по Бордуэллу (Рисунок 9). С каждым из этих субстратов провели реакции в одинаковых условиях в широком диапазоне температур.

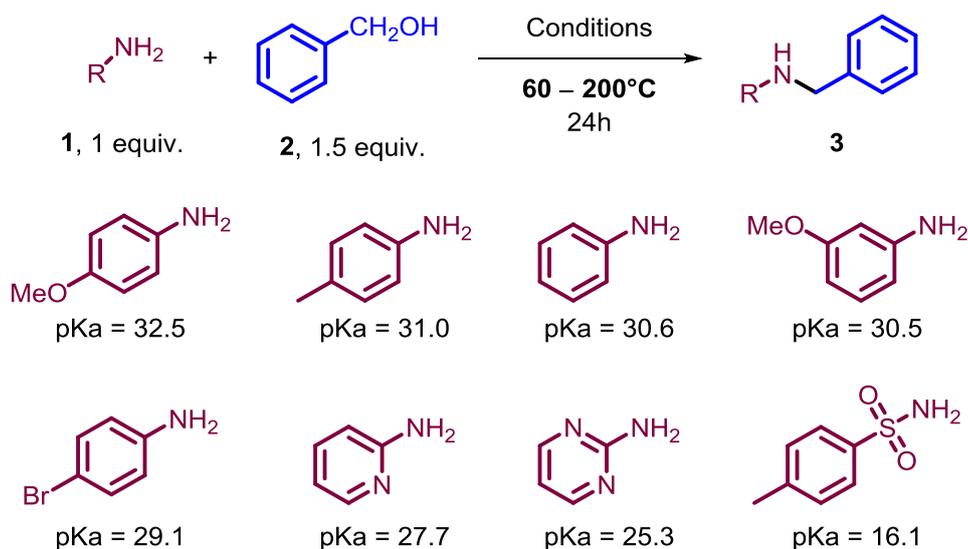


Рисунок 9. Набор субстратов для исследования корреляции кислотности с оптимальной температурой

Полученные результаты представлены на трёхмерной диаграмме зависимости выхода продукта от кислотности субстрата и температуры проведения синтеза (Рисунок 10). Согласно диаграмме, производные анилина вступают в реакцию при 100 – 120°C, гетероциклические амины реагируют при 120 – 140°C, а тозиламид вступает в реакцию лишь при 140°C. Для проведения реакций при более низких температурах необходимо использовать катализатор.

Далее мы решили проверить, обладает ли обнаруженная зависимость предсказательной силой. Для этого требовалось найти соединение с кислотностью Бордуэлла, лежащей между кислотностью тозиламида и гетероароматических аминов.

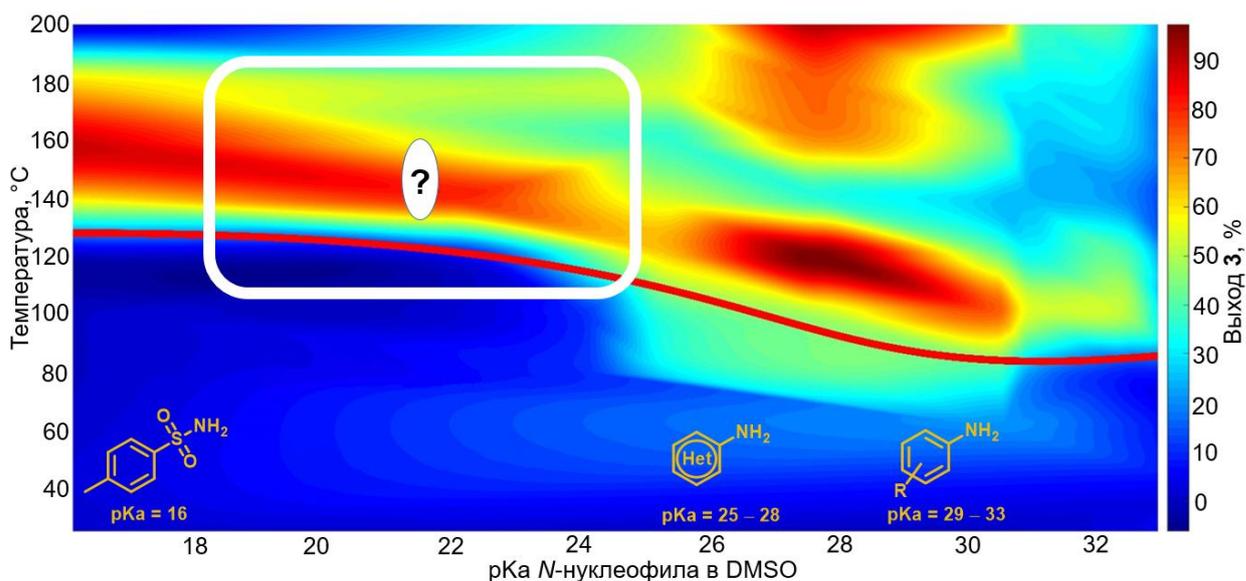


Рисунок 10. Диаграмма зависимости выхода вторичного амина от кислотности амина исходного и температуры проведения синтеза

Известно очень мало соединений с такой кислотностью. Одним из них является мезиламид. Он чуть менее кислый, чем тозиламид и, согласно диаграмме, должен

вступать в реакцию также при 140°C (Рисунок 11). Экспериментальные данные подтвердили этот прогноз: в самом деле, мезиламид начинает реагировать при 140°C, а максимальный выход достигнут при 180°C.

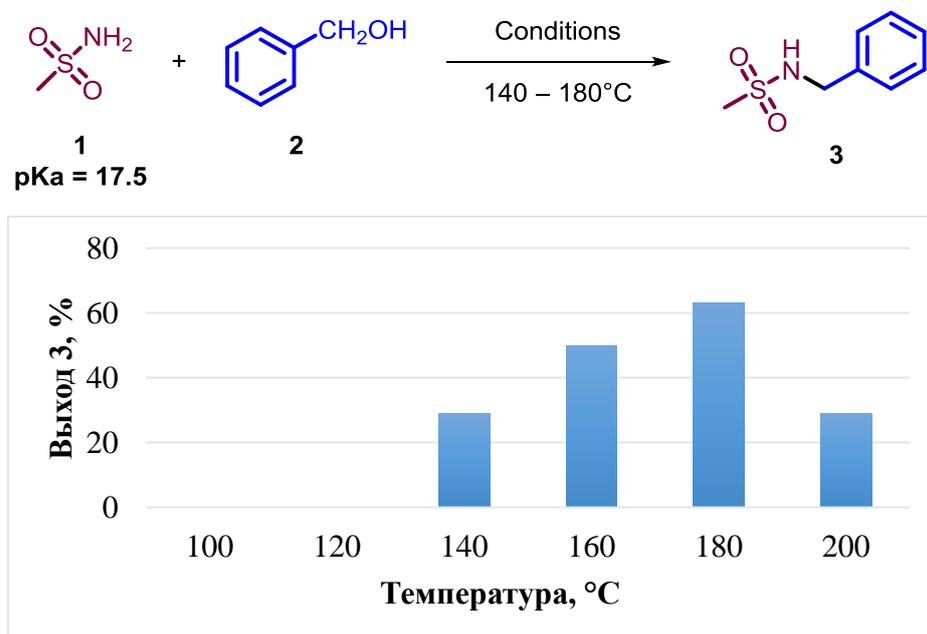


Рисунок 11. Зависимость выхода продукта бензилирования мезиламида от температуры реакции

Следует обратить внимание, что на обсуждавшейся ранее диаграмме ароматическим и гетероароматическим аминам соответствует два температурных максимума: один при 100 – 140°C и второй ближе к 200°C (Рисунок 12). Наличие двух максимумов может быть связано со сменой механизма при повышении температуры.

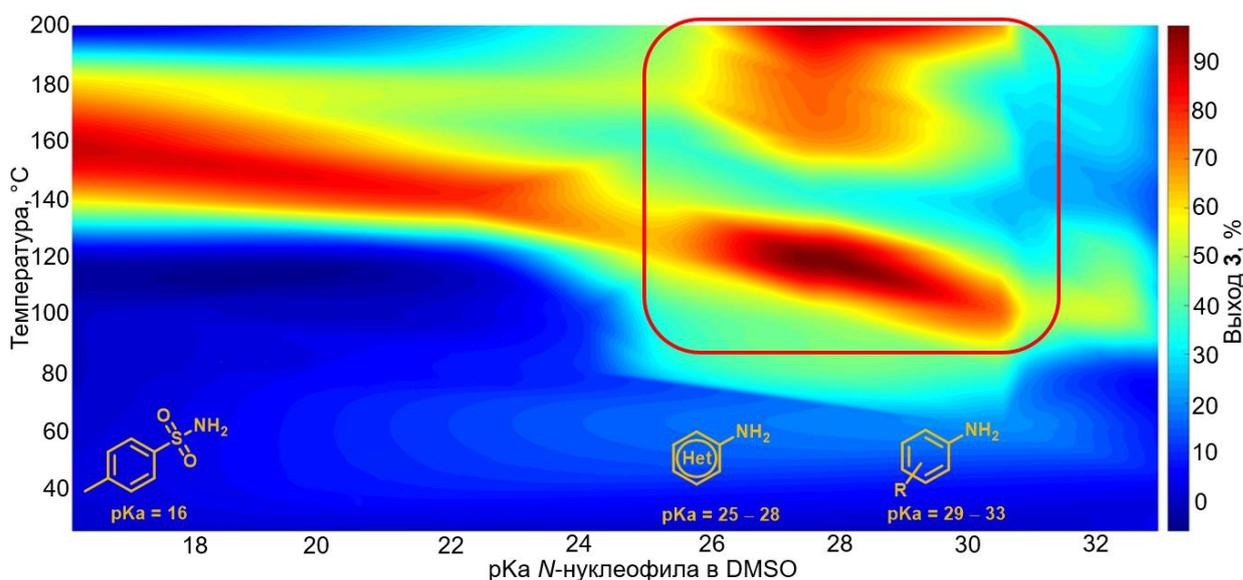


Рисунок 12. Наличие двух температурных максимумов на трёхмерной диаграмме для реакции бензилового спирта с ароматическими и гетероароматическими аминами

Мы провели ряд дополнительных экспериментов и, на основании полученных результатов и литературных данных, предлагаем следующий вероятный механизм

реакции (Рисунок 13).

На первой стадии спирт под действием кислорода воздуха окисляется до альдегида. Далее альдегид в присутствии амина конденсируется, образуя имин, который затем взаимодействует с новой молекулой спирта, приводя к желаемому продукту. В ходе этого процесса спирт окисляется до альдегида, таким образом замыкая каталитический цикл.

По-видимому, в определённый момент в реакционной среде концентрация альдегида становится довольно высокой, в результате чего становится возможным более глубокое окисление по реакции Канниццаро.

При более высоких температурах становится возможным анаэробный путь реакции. Согласно нашему предположению, продукт в данном случае образуется в результате нуклеофильного замещения.

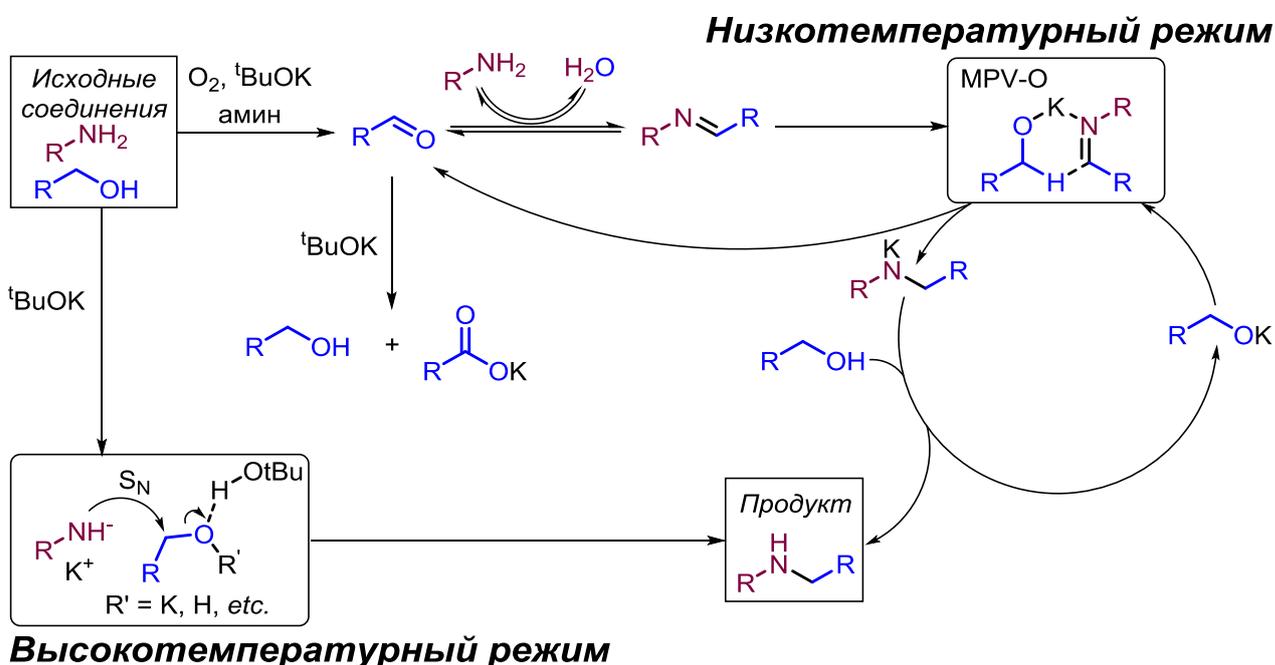


Рисунок 13. Вероятный механизм некаталитической реакции заимствования водорода

Ни при высокой, ни при низкой температурах нам не удалось осуществить реакцию с алифатическими и вторичными аминами (Рисунок 14). Кроме того, была обнаружена неустойчивость некоторых функциональных групп в условиях реакции. Среди них, главным образом, группы, неустойчивые к действию оснований или восстановителей. К таким группам, в том числе, относится амидный фрагмент. Получить или модифицировать амиды по некаталитической реакции заимствования водорода не представляется возможным.

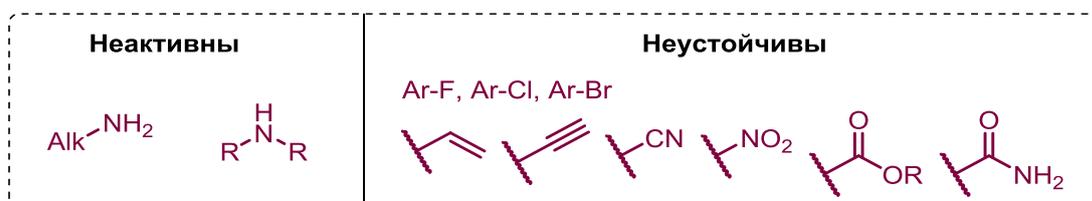


Рисунок 14. Ограничения некаталитической реакции заимствования водорода

Классические методы получения амидов основаны на взаимодействии карбоновых кислот или их более активных производных с аминами (Рисунок 15).

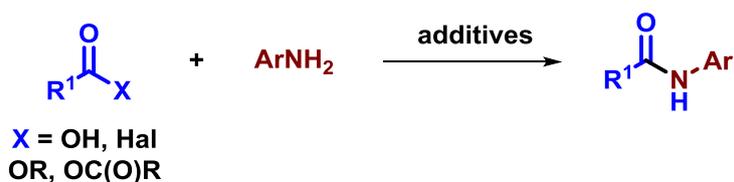


Рисунок 15. Классические способы получения амидов

Однако ввиду высокой реакционной способности аминов, они могут вступать в побочные процессы, снижающие выход желаемых продуктов.

В отличие от ароматических аминов, соответствующие нитросоединения обладают меньшей активностью и в побочные процессы вступать не должны. К тому же, они намного дешевле, поскольку служат промышленным сырьём для синтеза аминов. В связи с чем представляет интерес разработка метода синтеза амидов напрямую из нитросоединений. Мы предположили, что такая реакция может быть осуществлена с использованием CO как восстановителя (Рисунок 16).

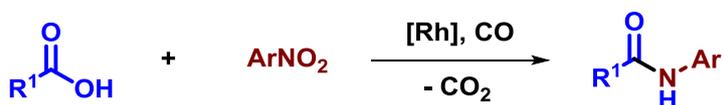


Рисунок 16. Получение амидов из нитросоединений и карбоновых кислот

Из литературы известно, что наиболее активными катализаторами восстановления нитросоединений в подобных процессах являются комплексы родия (Рисунок 17). Поэтому в условиях реакции была изучена активность около 30 различных соединений родия, предоставленных Логиновым Дмитрием Александровичем. Среди них самыми активными оказались тетрагидрофлуоренильные и инденильные комплексы Rh(I). Высокой активностью обладал ацетат родия.

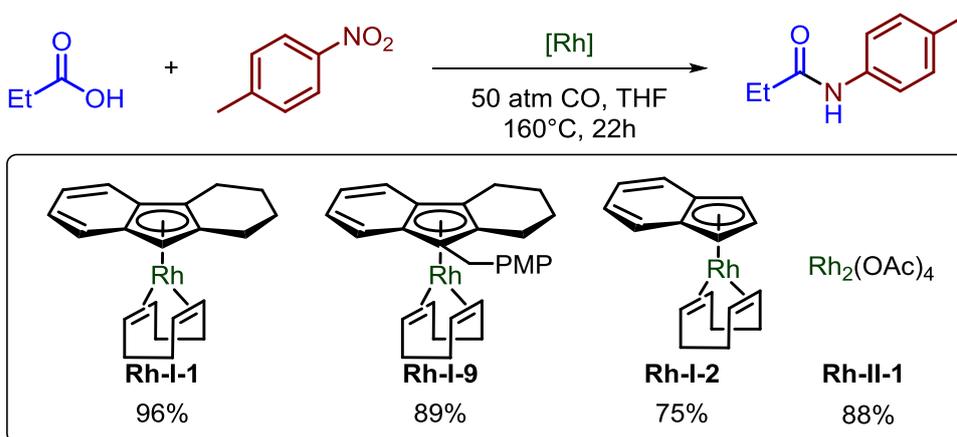


Рисунок 17. Изучение активности катализаторов на основе родия в реакции пропионовой кислоты с *p*-нитротолуолом

В оптимальных условиях была изучена субстратная специфичность реакции (Рисунок 18). Получены продукты взаимодействия нитросоединений с алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами, со слабыми кислотами и с трифторуксусной кислотой. В условиях реакции остаются неизменными ароматические бромиды и интернальные олефины, гетероциклы, следует отметить селективность реакции в присутствии нескольких нитрогрупп.

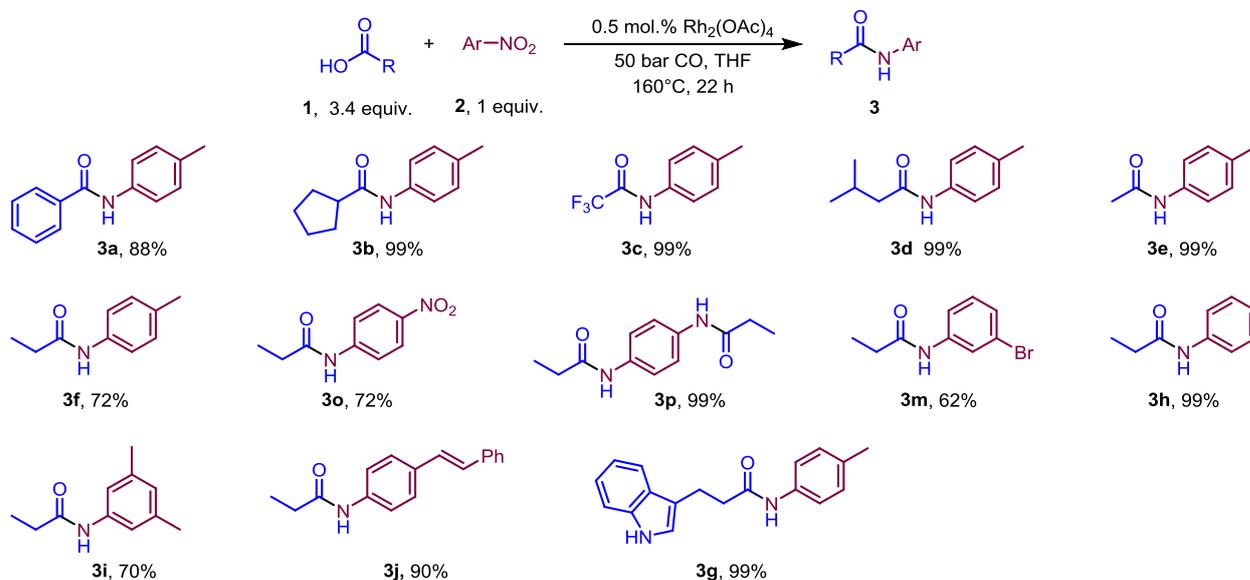


Рисунок 18. Получение серии амидов в оптимальных условиях

Практическая ценность метода была продемонстрирована синтезом активных компонентов лекарственных препаратов и их аналогов (Рисунок 19). Показана возможность применения реакции в тандемных процессах.

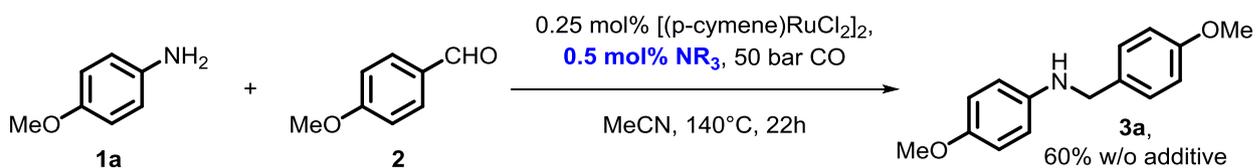


Рисунок 21. Исследование влияния азотсодержащих добавок на реакцию

Были перепробованы ароматические и алифатические амины с различными заместителями и количеством аминогрупп. Однако ни одна из добавок не оказывала влияния на выход модельной реакции.

Единственной активной добавкой стал пиридин, при использовании которого наблюдалась незначительная активация катализатора (Рисунок 22). Максимальный эффект обнаружен при эквивалентном соотношении пиридина и рутения, что свидетельствует о связывании пиридина с металлом. Бидентантные пиридиноподобные лиганды, например, бипиридин, приводили к деактивации.

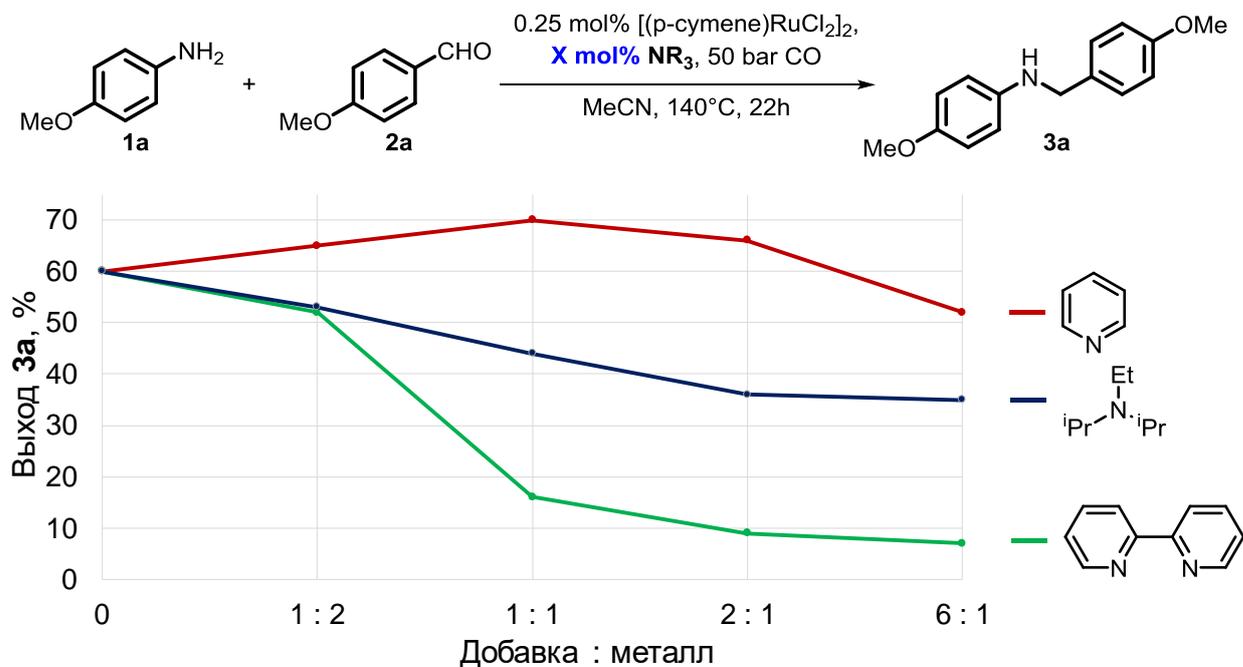


Рисунок 22. Влияние основных типов добавок при различных соотношениях добавка : металл

Далее мы перешли от модельной реакции взаимодействию альдегида с другими субстратами (Рисунок 23). Активация пиридином и дезактивация бипиридином наблюдается не только для ароматических аминов, но также для морфолина. Однако высоконуклеофильный пиперидин реагирует с одинаковой скоростью вне зависимости от типа добавки.

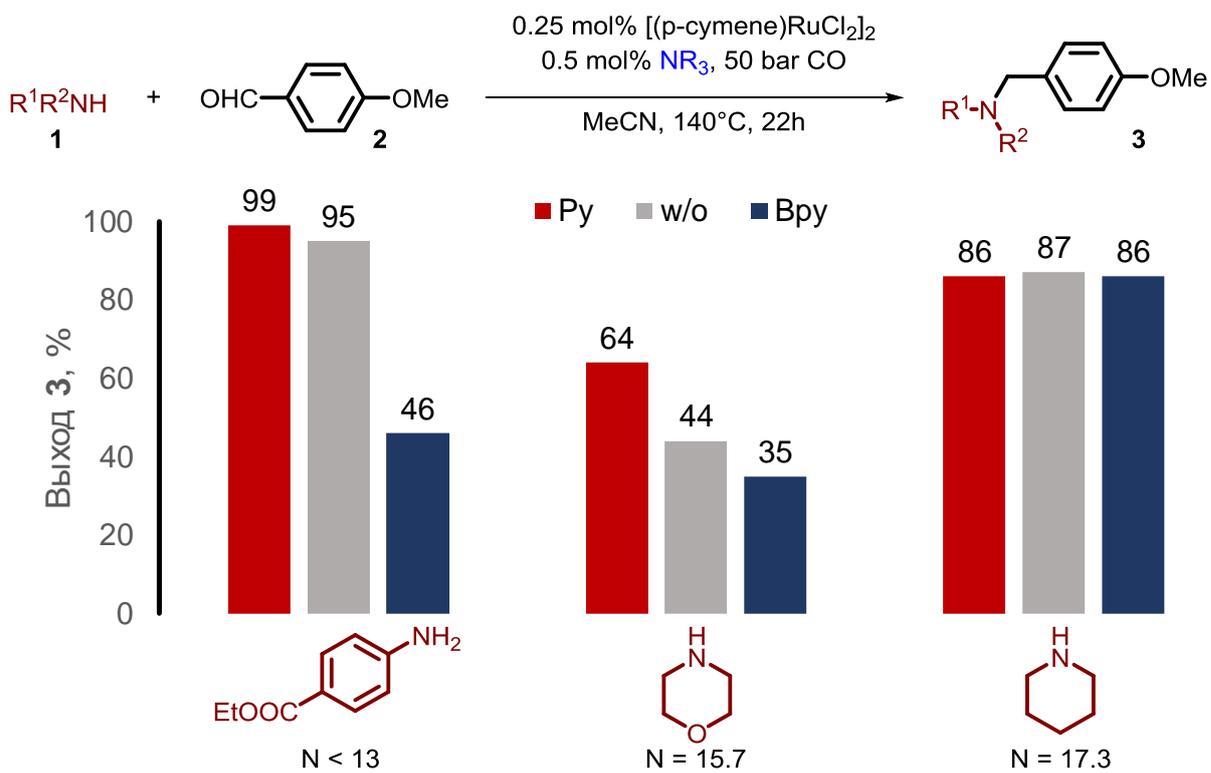


Рисунок 23. Влияние наиболее активных добавок на реакции с другими субстратами

Таким образом, по итогам работы были достигнуты следующие результаты:

- Разработана модель, предсказывающая реакционную способность субстратов в некаталитической реакции заимствования водорода (Рисунок 24).

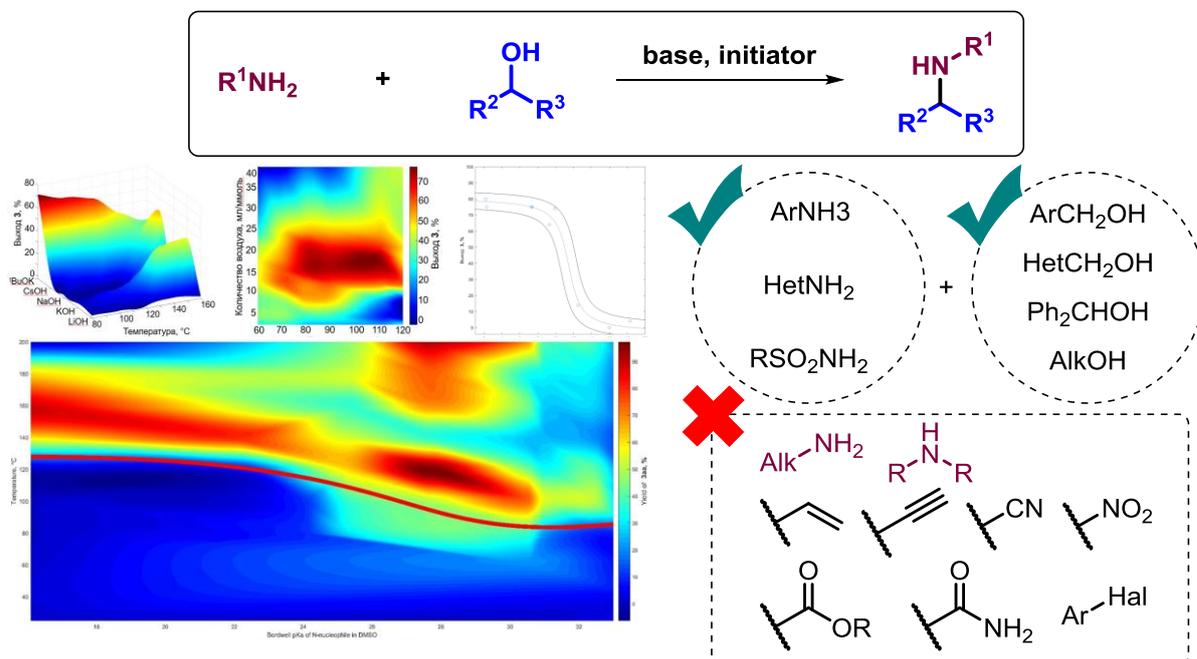


Рисунок 24. Исследование реакции заимствования водорода

- Предложен одностадийный метод синтеза амидов из карбоновых кислот и ароматических нитросоединений (Рисунок 25).

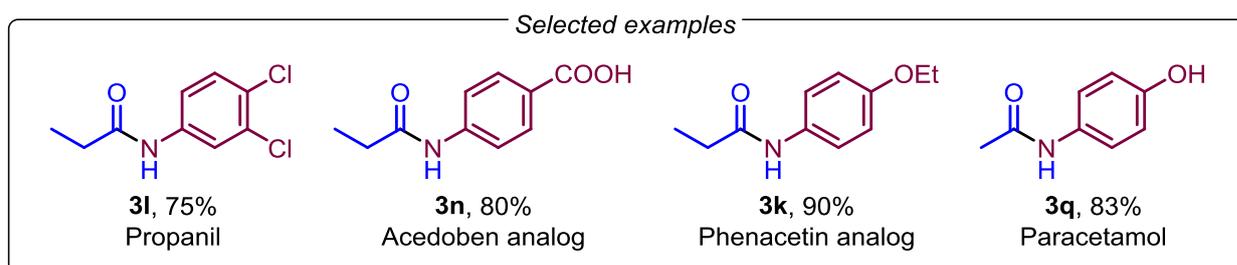
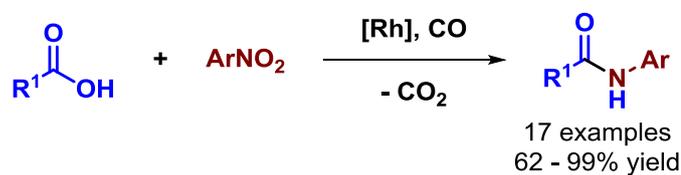
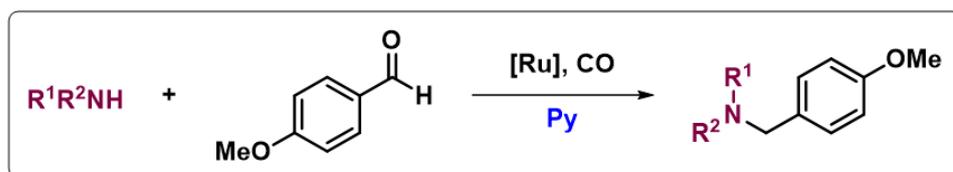
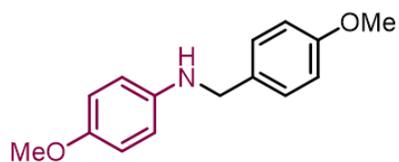


Рисунок 25. Разработанный метод синтеза амидов из нитросоединений и карбоновых кислот

- Изучено влияние *N*-содержащих добавок на Ru-катализируемое восстановительное аминирование с использованием CO (Рисунок 26).

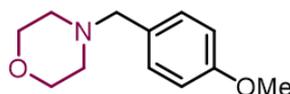


Ароматический субстрат



Без **Py**: 60%
 С **Py**: 70%

Алифатический субстрат



44%
 64%

Рисунок 26. Активация реакции восстановительного аминирования пиридином