

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

На правах рукописи

БИРЮКОВ

Клим Олегович

**ВЛИЯНИЕ ЛИГАНДОВ L- И X- ТИПА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 5d-МЕТАЛЛОВ В РЕАКЦИЯХ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ И
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ CO₂**

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в лаборатории Эффективного катализа №103 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Научный руководитель:

Чусов Денис Александрович

доктор химических наук, заведующий лабораторией Эффективного катализа №103 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Мартынов Александр Германович

член-корреспондент РАН, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Котовщиков Юрий Николаевич

кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «14» октября 2025 г в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН по адресу: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, адрес сайта <https://ineos.ac.ru/> Автореферат разослан « » 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.01

кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы.

В настоящее время значение каталитических процессов сложно переоценить. За последние 25 лет было присуждено пять нобелевских премий по химии в этой области. При помощи каталитических процессов можно получать широкий ряд продуктов с полезными свойствами. Среди катализаторов особое место занимают соединения переходных металлов, показывающие высокую активность и селективность. Основным подходом для повышения каталитической активности катализаторов такого типа является тонкая настройка свойств металлического центра за счет варьирования лиганда. В результате возникает необходимость синтеза лигандов сложной структуры, что делает целевые комплексы малодоступными. В связи с этим задача по упрощению каталитических систем без потери эффективности **является актуальной**. Удачным подходом к созданию более простых систем является настройка свойств металлического центра при помощи простых и доступных активаторов. Таким образом, разработка подходов к активации простых соединений металлов также **является актуальной**.

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время идут разработки путей активации несложных каталитических систем простыми добавками. Так, было обнаружено, что *in situ* использование фторидных добавок для алюминия и некоторых 3d-металлов также приводит к повышению активности. Помимо этого, был показан подход, позволяющий увеличить каталитическую активность доступных рутениевых комплексов при помощи добавления йодидов в систему. Тем не менее подобные закономерности для более тяжелых 5d-металлов практически не изучены.

Для обеспечения широты исследования подходов к активации 5d металлов мы выбрали две принципиально различные реакции: редокс-нейтральную и восстановительную. В качестве редокс-нейтральной реакции мы выбрали активно исследуемую реакцию образования циклических органических карбонатов из эпоксидов и углекислого газа. В качестве восстановительного процесса была выбрана не менее важная реакция – восстановительное аминирование.

Цель и задачи работы.

Целью настоящего исследования является:

- Исследование активации простых соединений 5d-металлов в реакции образования циклических органических карбонатов и восстановительного аминирования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

Синтез циклических карбонатов:

❖ Изучить эффект фторидных активаторов на каталитическую активность соединений гафния.

❖ Исследовать влияние лигандного окружения на устойчивость и активность катализаторов.

❖ Проверить применимость метода для различных субстратов.

Восстановительное аминирование:

❖ Сравнить влияние разных активаторов на каталитическую активность соединений осмия.

❖ Изучить зависимость пути протекания реакции от состава каталитической системы и среды протекания реакции.

❖ Исследовать синтетические возможности метода.

Научная новизна работы. Впервые показана фторидная активация 5d металла в реакции получения циклических органических карбонатов. Впервые показан процесс демеаллирования порфиринового комплекса с сохранением каталитической активности. Впервые изучено влияние азотсодержащих добавок на способность соединений осмия катализировать реакцию восстановительного аминирования с использованием реакции сдвига водяного газа. Впервые показана возможность проведения реакции Эшвайлера-Кларка без использования муравьиной кислоты и других добавок, описаны ограничения метода.

Теоретическая значимость обусловлена обнаружением ряда закономерностей фторидной активации в реакции образования циклических карбонатов. Так, нам удалось распространить данную концепцию на 4d и 5d металлы. Мы показали отсутствие ощутимого влияния порфиринового и фталоцианинового лигандов на протекание процесса, а также обнаружили процесс демеаллирования порфиринового комплекса. Предложенный нами подход может привести к разработке новых простых и эффективных каталитических систем.

Изучение каталитической активности ряда комплексных соединений осмия, отличающихся степенями окисления металла и лигандным окружением, в синтезе аминов при помощи реакции сдвига водяного газа является значимым для фундаментальных исследований. Изучение возможностей предложенного метода способствует дальнейшему развитию подходов к синтезу аминов, а также способствует более глубокому пониманию химии соединений осмия.

Наконец, обнаружение возможности проведения реакции Эшвайлера-Кларка без использования муравьиной кислоты показывает большой потенциал восстановительных свойств формальдегида.

Практическая значимость состоит в разработке простого и эффективного набора методов активации катализаторов. Также практически значимой является возможность создания активных и эффективных каталитических процессов на основе простых солей переходных металлов. Смягчение условий в реакции восстановительного аминирования с использованием реакции сдвига водяного газа относительно процессов, использующих монооксид углерода без внешнего источника водорода, также является практически значимым.

Практически значима разработка одностадийного некаталитического метода метилирования вторичных аминов формальдегидом. На основе метода могут быть разработаны способы получения соединений с ценными прикладными свойствами. Так, в настоящей работе получен действующий компонент лекарственного препарата Бутенафина, а также показана особая хемоселективность данного процесса по отношению к различным ацидофобным группам.

Методология и методы диссертационного исследования включали анализ литературных данных по исследуемым процессам. Были сформулированы недостатки известных методов и выявлены наиболее перспективные подходы к их решению.

В частности, были изучены описанные в литературе подходы к созданию активных катализаторов, используемых в реакции образования циклических карбонатов. Обнаружены недостатки вышеуказанных подходов и предложены способы их решения. На следующем этапе было изучено влияние различных добавок на протекание процесса получения циклических карбонатов. Наконец, исследованы границы применимости метода. Структура и чистота продуктов были подтверждены комплексом физико-химических методов анализа.

Перед переходом к реакции восстановительного аминирования была изучена литература, посвященная осмий-катализируемым восстановительным процессам. Были проанализированы основные подходы к дизайну осмиевых катализаторов. На основании этих данных были выбраны модельные комплексы для реакции восстановительного аминирования. На следующем этапе было изучено влияние различных добавок на протекание реакции, а затем найдены границы применимости метода. Структура и чистота продуктов были подтверждены комплексом физико-химических методов анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- Расширение границ применимости фторидной активации в реакции образования циклических карбонатов.
- Изучение эффективности различных подходов к активации осмиевых катализаторов в реакции восстановительного аминирования.
- Разработка одностадийного метода метилирования вторичных аминов формальдегидом.

Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, постановке задач, в планировании и проведении экспериментов, интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях.

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивалась воспроизведением результатов большинства экспериментов в нескольких повторностях. Состав и структура полученных соединений подтверждены методами ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), масс-спектрометрии MALDI-TOF и УФ-спектроскопии.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на X Молодежной конференции ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2023), XXVII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (Нижний Новгород, 2024), VI Всероссийской конференции по органической химии к 300-летию основания Российской академии наук, 85-летию Отделения химии и наук о материалах и 90-летию Института органической химии (Москва, 2024), конференции «Химия Элементоорганических Соединений и Полимеров — 2024 к

70-летнему юбилею Института и 125-летней годовщине со дня рождения его основателя – Александра Николаевича Несмеянова» (Москва, 2024).

Публикации.

Содержание работы отражено в 8 работах, в том числе четырёх публикациях в рекомендованных ВАК научных журналах и четырёх – в сборниках тезисов к конференциям.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемой литературы (138 наименований) и список научных публикаций автора (8 наименований), содержит 29 рисунков, 46 схем и 30 таблиц.

Основное содержание диссертационной работы

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

Литературный обзор посвящён текущему состоянию методов получения циклических органических карбонатов из эпоксидов и углекислого газа с использованием гомогенных катализаторов. Продемонстрированы системы с наибольшими значениями TON, а также катализаторы, работающие в наиболее мягких условиях. Показаны основные механизмистические представления.

Обсуждение результатов разделено на три подраздела. Первый посвящён изучению фторидной активации в условиях редокс-нейтрального процесса. Второй подраздел посвящён изучению возможности фторидной активации 5d-металла - осмия - в условиях восстановительного процесса. Третий является продолжением второго подраздела и посвящён обсуждению некаталитического метилирования аминов формалином.

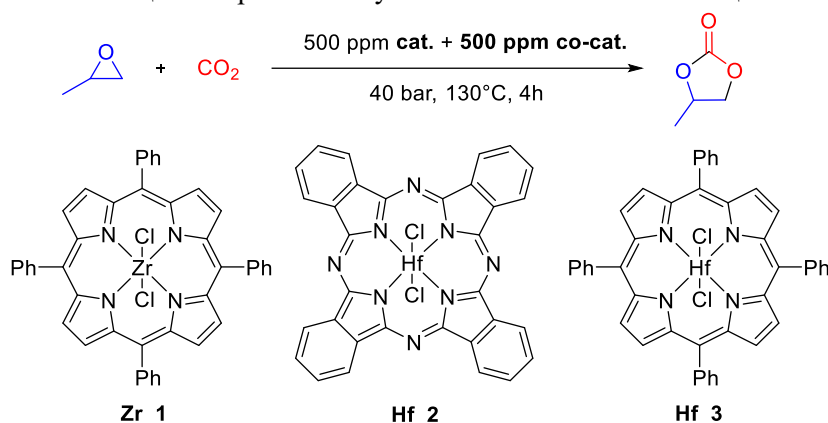
Экспериментальная часть включает детальные методики экспериментов, использованные методы анализа, характеризацию соединений.

Особенности фторидной активации соединений гафния и циркония на примере каталитической реакции получения циклических органических карбонатов из эпоксидов и CO₂

В настоящее время разработка новых более активных катализаторов идет за счет усложнения структуры лиганда, тогда как работ по улучшению каталитических систем за счет настройки металлического центра практически не встречается. Исследований, посвященных активации металлического центра различными добавками *in situ*, практически не встречается. Поэтому в рамках данной работы мы сосредоточились на этом подходе. Среди наглядных иллюстраций эффективности подобного процесса есть более ранняя работа нашей группы, в которой на примере фталоцианинового комплекса алюминия было показано, что использование неактивной в реакции фторидной добавки приводит к значительному росту каталитической активности за счет синергического эффекта компонентов системы. Согласно проведенному обзору образованный *in situ* фторидный комплекс является одним из десяти наиболее активных гомогенных катализаторов.

После успешной активации алюминия (металла третьего периода) в нашей лаборатории, мы проверили возможность применения данного подхода к металлам шестого периода. Фталоцианиновый и порфириновый лиганды были выбраны, так как мы постарались варьировать как можно меньше факторов за один раз, поскольку успешная фторидная активация в реакции синтеза циклических карбонатов была показана на примере фталоцианинового комплекса. В качестве тяжелых переходных металлов мы выбрали цирконий и гафний. Эти соединения были предоставлены к.х.н. С.В. Дудкиным.

Таблица 1. Первичное изучение возможности активации.



Эксп. ^a	Катализатор	Сокатализатор	Активный анион	Выход, %
1	Hf_2	-	-	0
2	Hf_3	-	-	0
3	Zr_1	-	-	0
4	Hf_2	ТВАТ	“F”	60
5	Hf_3	ТВАТ	“F”	65
6	Zr_1	ТВАТ	“F”	28
7	ТВАТ	-	“F”	6
8	Hf_3	ТВАС	Cl	29

^a Катализатор (500 ppm, 2.15 мкмоль), сокатализатор (500 ppm, 2.15 мкмоль), пропилен оксид (300 мкл, 4.3 ммоль), 40 бар CO₂, 130°C, 4 ч. Выходы в экспериментах определяли при помощи ГХ.

В индивидуальном виде все эти комплексы не показали никакой активности в реакции образования пропилен карбоната (Таблица 1, эксперименты 1-3). При добавлении ТВАТ наблюдался значительный рост активности для комплексов **Hf_2**, **Hf_3** и **Zr_1** (Таблица 1, эксперименты 4-6). Стоит отметить, что данный процесс является синергичным, так как активность системы на основе комплексов и ТВАТ значительно превышает сумму вкладов этих компонентов по отдельности. Использование ТВАС вместо ТВАТ в качестве сокатализатора привело к ощутимому снижению активности, что наглядно продемонстрировало важную роль фторид-иона в данном процессе.

Наибольшую активность показал порфириновый комплекс **Hf_3** (Таблица 1, эксперимент 5), поэтому на этом этапе исследования он был выбран оптимальным катализатором. Порфириновый комплекс циркония **Zr_1** показал более низкую активность в условиях активации, из-за этого в дальнейшем мы сосредоточились на соединениях гафния.

Затем были синтезированы фторидные комплексы **Hf_4** и **Hf_5** (Рисунок 1), которые из-за низкой растворимости не проявили каталитической активности.

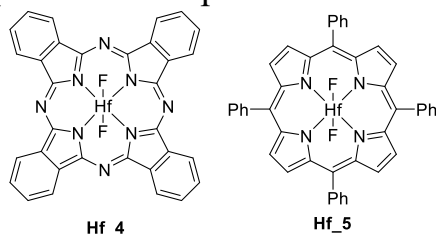


Рисунок 1. Структуры фторидных комплексов.

При более детальном анализе реакционных смесей мы обнаружили разницу в стабильности порфириновых и фталоцианиновых комплексов в условиях реакции (Схема 1).

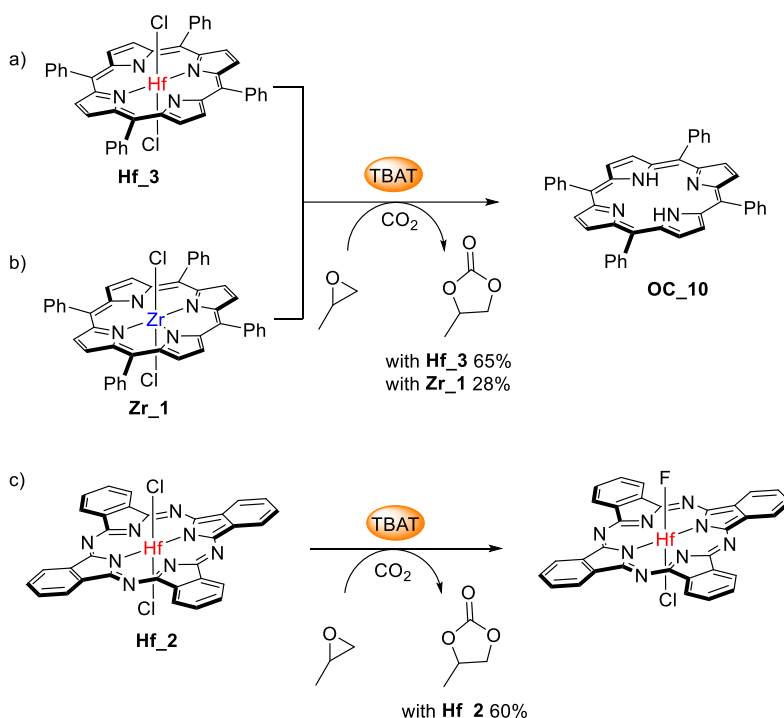
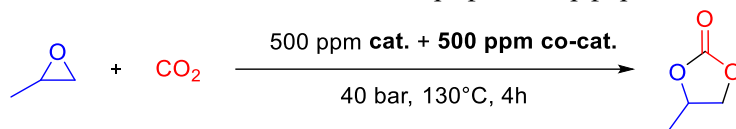


Схема 1. Различие в стабильности комплексов.

Так, порфириновые комплексы **Hf_3** и **Zr_1** подвергались демеаллированию с образованием свободного 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина, тогда как фталоцианиновый комплекс **Hf_2** не подвергался подобной деструкции.

Процесс демеаллирования не оказывал отрицательного влияния на каталитическую активность **Hf_3**, поэтому мы решили изучить активность тетрахлорида гафния и свободного 5,10,15,20-тетрафенилпорфирина (**OC_10**) в условиях фторидной активации (Таблица 2). Сами по себе эти соединения не показали каталитической активности (Таблица 2, эксперименты 1 и 3). Добавление ТВАТ к 5,10,15,20-тетрафенилпорфиру (**OC_10**) привело к незначительному увеличению активности, тогда как в случае тетрахлорида гафния наблюдалась каталитическая активность, сопоставимая с порфириновым комплексом **Hf_3** (Таблица 2, эксперименты 2 и 4). После этого мы выбрали тетрахлорид гафния в качестве оптимального катализатора.

Таблица 2. Изучение каталитической активности тетрафенилпорфирина и хлорида гафния.



Эксперимент ^a	Катализатор	Сокатализатор	Активный анион	Выход, %
1	OC_10	-	-	0
2	OC_10	ТВАТ	“F”	10
3	HfCl ₄ ·2THF	-	-	0
4	HfCl ₄ ·2THF	ТВАТ	“F”	67

^a Кат. (500 ppm, 2.15 мкмоль), сокатализатор (500 ppm, 2.15 мкмоль), пропилен оксид (300 мкл, 4.3 ммоль), 40 бар CO₂, 130°C, 4 ч. Выходы в экспериментах определяли при помощи ГХ.

После оптимизации мы перешли к изучению субстратной специфичности (Схема 2). Нам удалось ввести в реакцию ряд монозамещенных эпоксидов, а также два дизамещенных. Так, алифатические эпоксиды, пропилен оксид (**1.1**), эпихлоргидрин (**1.2**) и 2-этоксиксиран (**1.3**), показали себя хорошими субстратами в данной реакции, превратившись в целевые карбонаты с практически количественными выходами. Производные глицидола (**1.4-1.6**) также позволили получить целевые карбонаты с высокими выходами.

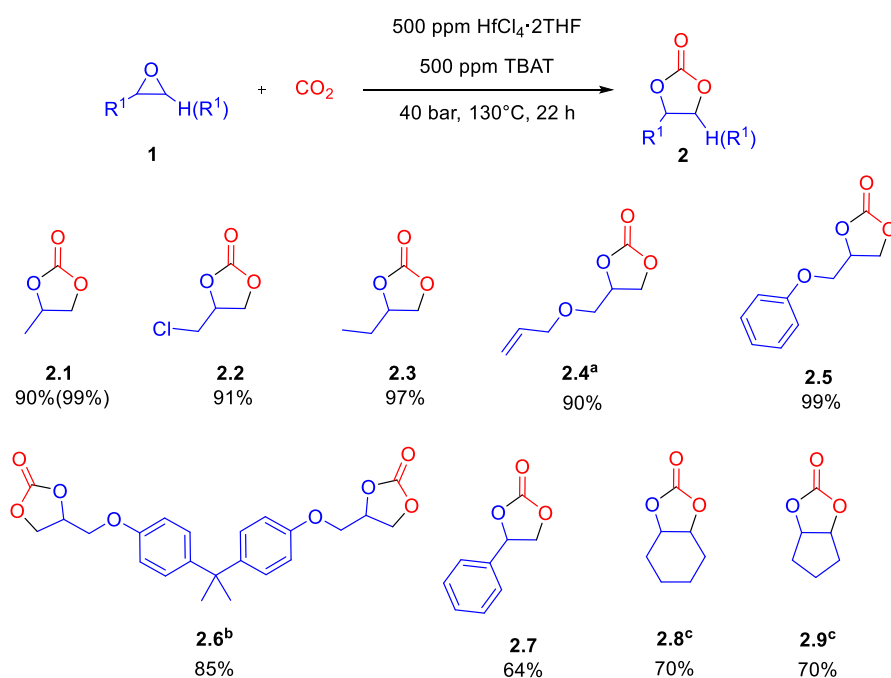


Схема 2. Изучение субстратной специфичности. Выделенные выходы. Выходы, определенные при помощи ГХ, приведены в скобках. ^a 140°C. ^b 1000 ppm HfCl₄·2THF и ТВАТ (500 ppm для каждой из эпокси-групп). ^c 2500 ppm HfCl₄·2THF и ТВАТ.

Для субстрата **1.4** было необходимо небольшое повышение температуры до 140°C. Окись стирола (**1.7**) показала более низкую активность, однако все равно позволила получить целевой карбонат с препаративным выходом. Для менее

активных дизамещенных эпоксидов (**1.8** и **1.9**) потребовалось пятикратно увеличить загрузки тетрахлорида гафния и ТВАТ, но тем не менее, нам удалось получить соответствующие продукты (**2.8** и **2.9**) с препаративными выходами. Также нам удалось масштабировать реакцию с пропилен оксидом на мультиграммовую загрузку (2.5 г пропилен оксида (**1.1**), выход продукта **2.1** составил 86%, 3.76 г).

Таким образом, мы показали возможность фторидной активации для тяжелых металлов на примере гафния и циркония. Мы также показали разницу в стабильности порфириновых и фталоцианиновых комплексов. Так, были обнаружены процессы деметаллирования для порфириновых комплексов циркония и гафния. Также нам удалось показать, что в условиях фторидной активации для реакции образования циклических карбонатов может быть достаточно простой соли металла.

Активация соединений осмия в условиях реакции восстановительного аминирования

После успешной демонстрации фторидной активации соединений гафния в редокс-нейтральной реакции мы решили проверить, насколько широко можно применять данную концепцию для 5d-металлов в других типах превращений. В качестве тяжелого металла был выбран осмий. Хотя чаще всего данный металл используется в окислительных процессах, он так же обладает большим потенциалом и в восстановительных процессах. Ранее в нашей лаборатории был разработан метод осмий-катализируемого восстановительного аминирования без внешнего источника водорода. Поскольку в литературе нет данных про каталитические свойства фторидов осмия, мы попробовали улучшить его активность в реакции восстановительно аминирования при помощи фторидной активации.

Мы взяли простую осмиевую соль, гексахлоросмат (IV) натрия, и ввели его в реакцию восстановительного аминирования. В этой реакции осмиевая соль показала довольно низкую активность (Таблица 3, эксперимент 1). Затем в каталитическую систему мы добавили ТВАТ (с соотношением ТВАТ:[Os]=1:1), в результате чего мы наблюдали активацию (Таблица 3, эксперименты 1 и 2), однако выход целевого продукта был низок, поэтому мы продолжили поиск. Мы перешли на другой источник осмия (**Os_1**), который в одной из прошлых работ нашей группы показал себя как активный катализатор в реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода, однако данный комплекс показал низкую эффективность (Таблица 3, эксперимент 3), что демонстрирует разницу в механизмах реакции сдвига водяного газа и монооксида углерода без внешнего источника водорода. Тогда мы воспользовались другим подходом к активации, ранее описанным в нашей лаборатории, а именно введением атомов йода в структуру катализатора, и запустили в реакцию катализатор **Os_2** (Таблица 3, эксперимент 4). Несмотря на некоторый эффект от добавления йода (эксперимент 4 против 3), каталитическая активность **Os_2** оказалась неудовлетворительной.

Таблица 3. Первые попытки активации галогенидами.

Na_2OsCl_6 **Os_1** **Os_2**

Эксперимент ^a	Катализатор	Сокатализатор	Выход ^б , %
1	Na_2OsCl_6	-	6
2	Na_2OsCl_6	ТВАТ ^б	12
3	Os_1	-	8
4	Os_2	-	13

^a Осмиевый катализатор (0.5 мольн.% [Os]), 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилин, 48.8 мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегид, 400 мкл H_2O , 50 бар CO , 120°C, 22 ч. ^б 0.5 мольн.%, ^в Выходы экспериментов были определены при помощи ГХ.

Активация фторидом и йодидом не принесла желаемых результатов, поэтому мы выбрали новый подход. Мы предположили, что бидентатный лиганд будет способствовать разрушению димерной структуры с образованием заряженной мономерной частицы (Схема 3) в реакции восстановительного аминирования с использованием реакции сдвига водяного газа.

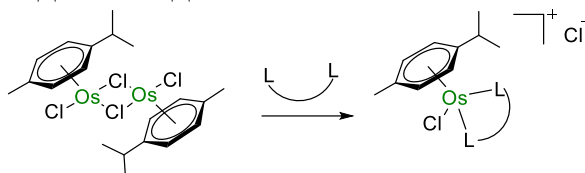


Схема 3. Предполагаемая роль бидентатного лиганда.

Таблица 4. Попытка повышения каталитической активности при помощи бидентатных лигандов

Os_1

Эксперимент ^a	Катализатор	Добавка	Выход ^б , %
1	Os_1	-	23
2	Os_1	2,2'-бипиридин	88
3	Os_1	dppf	8

^a Осмиевый катализатор (0.5 мольн.% [Os]), лиганд (1.5 мольн%), 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилин, 48.8 мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегид, 400 мкл H_2O , 50 бар CO , 140°C, 22 ч. ^б 0.5 мольн.%

^в Выходы экспериментов были определены при помощи ГХ.

В качестве бидентатных лигандов мы взяли доступные 2,2'-бипиридин и dppf (Таблица 4). 2,2'-бипиридин привел к значительному повышению активности (Таблица 4, эксперимент 2), тогда как dppf привел к резкому падению выхода (Таблица 4, эксперимент 3).

Таким образом, нам удалось найти подход к активации осмиевых комплексов, поэтому мы перешли к изучению активности возможных интермедиатов, которые могут образовываться из **Os_1** в ходе реакции (Схема 4).

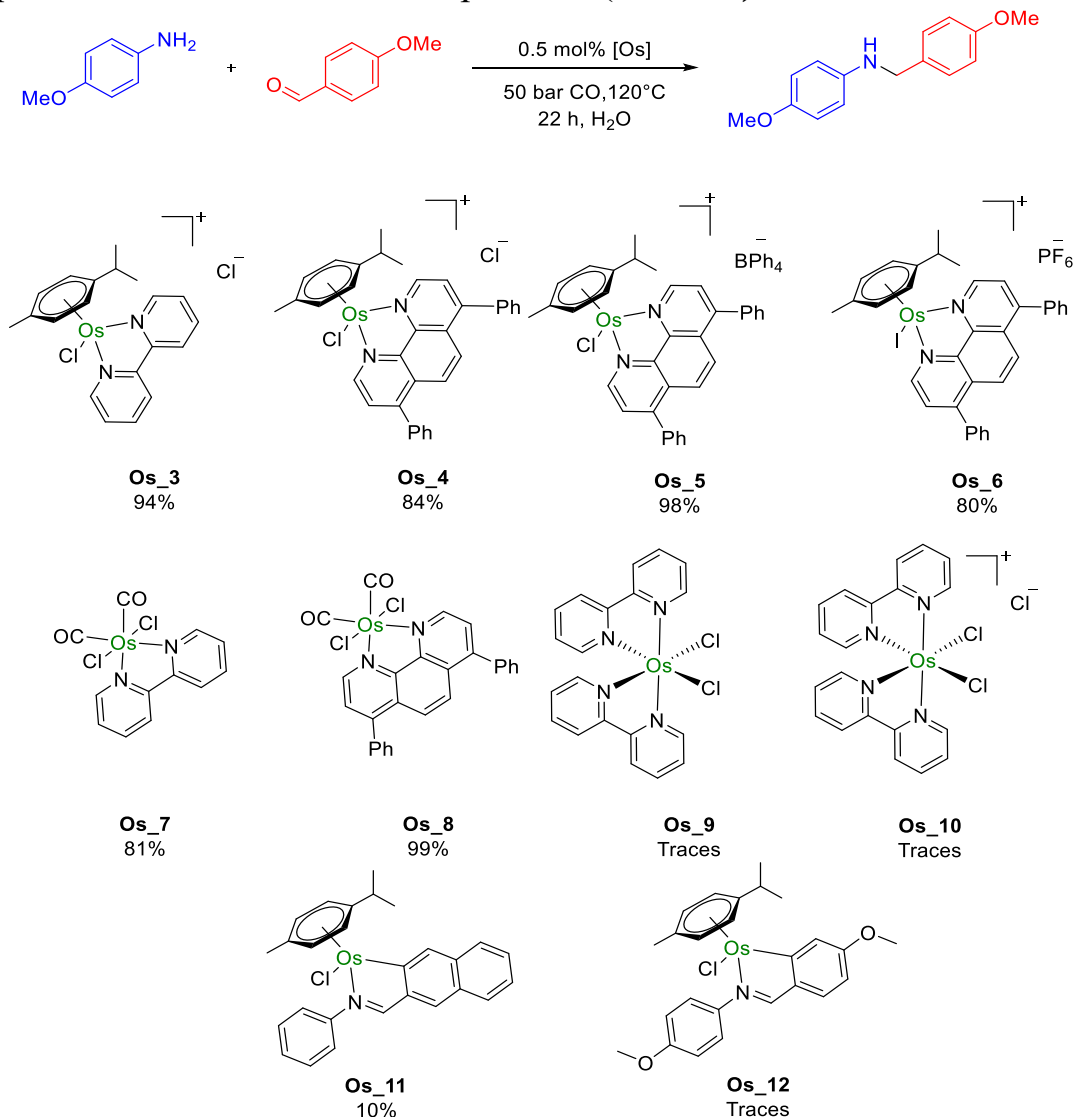


Схема 4. Изучение активности предполагаемых интермедиатов. Осмиевый катализатор (0.5 мольн.% [Os]), 98.8 мг (0.8 ммоль) 4-метоксианилин, 48.8 мкл (0.4 ммоль) 4-метоксибензальдегид, 400 мкл H₂O, 50 бар CO, 120°C, 22 ч. Выходы экспериментов были определены при помощи ГХ. (комплексы синтезированы к.х.н. М.М. Виноградовым).

В первую очередь мы проверили активность комплекса **Os_3**, продукта реакции **Os_1** и 2,2'-бипиридина, а также его аналогов с батофенантролином (**Os_4**-**Os_6**). Данные комплексы показали высокую активность. В нашей системе присутствует монооксид углерода, поэтому разумно ожидать образования карбонильных комплексов. Карбонильные комплексы **Os_7** и **Os_8** также показали высокую активность. Мы проводили первоначальную реакцию с использованием соотношения 2,2'-бипиридин:[Os] = 3:1, поэтому в системе могли

образоваться комплексы с двумя бипиридиновыми лигандами, поэтому мы также проверили эти комплексы (**Os_9** и **Os_10**) в условиях реакции, однако они оказались неактивными. Также мы проверили активность комплексов, содержащих C,N-бидентатные лиганды на основе оснований Шиффа (**Os_11** и **Os_12**), но данные комплексы также оказались не активными.

На основании полученных данных, а также некоторых механистических экспериментов мы предложили механистическую схему процесса (Схема 5). На первом этапе карбонильный комплекс осмия (**A**), содержащий 2,2'-бипиридиновый лиганд, подвергается атаке гидроксид-иона с образованием интермедиата **B**, который превращается в гидридный интермедиат **C** с выделением CO₂. Затем интермедиат **C** взаимодействует с основанием Шиффа с образованием амидного комплекса **D**, который под действием воды и монооксида углерода превращается в интермедиат **A**, выделяя целевой продукт и завершая каталитический цикл.

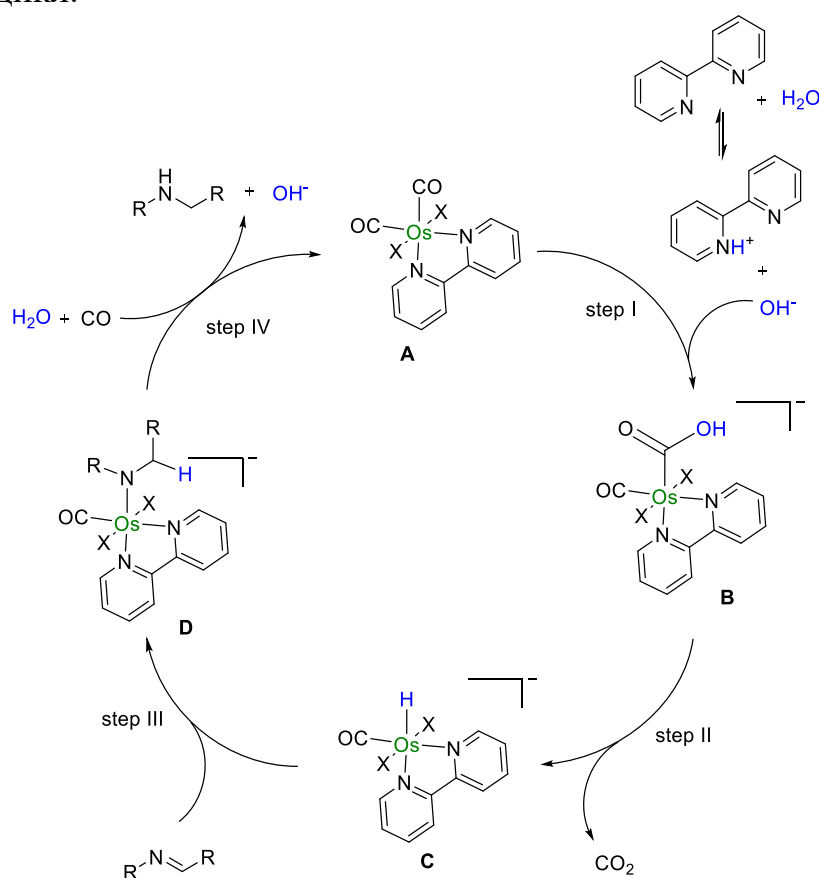


Схема 5. Предполагаемый механизм восстановительного аминирования, протекающего при помощи реакции сдвига водяного газа.

После проведения оптимизации мы изучили влияние загрузки катализатора на активность системы для различных осмиевых комплексов (Рисунок 2) в присутствии или отсутствии 2,2'-бипиридина **L1** в качестве лиганда.

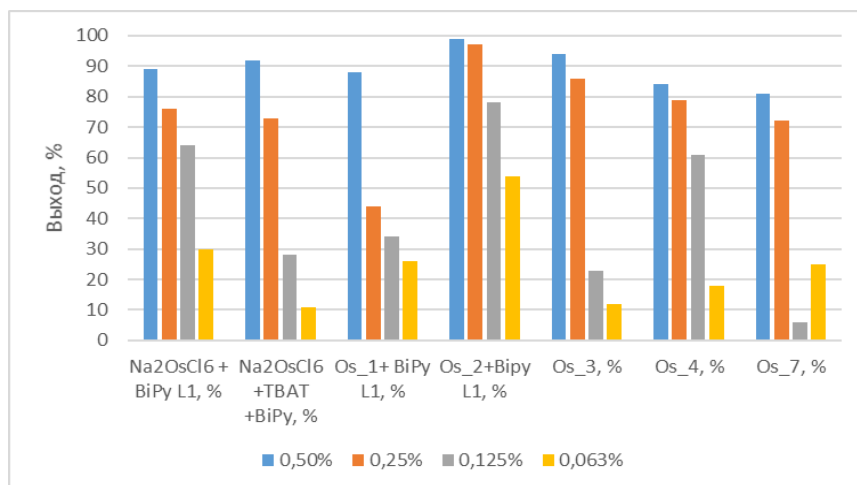


Рисунок 2. Сравнение активности осмиевых комплексов при снижении загрузки.

Интересно, что для комплексов **Os₃**, **Os₄**, **Os₇** и **Os₈** каталитическая активность практически исчезала при снижении загрузки до 0.125 мольн. %. Активность Na₂OsCl₆ ощутимо падала при снижении загрузки. Добавление ТВАТ привело к дезактивации Na₂OsCl₆ при снижении загрузки. Вероятно, это могло произойти из-за образования неактивных фторидных агрегатов. Однако для системы **Os₂** + **L1** данный эффект проявлялся в значительно меньшей степени, позволяя данной системе приводить к препаративному выходу даже при снижении загрузки до 0.0625 мольн. %.

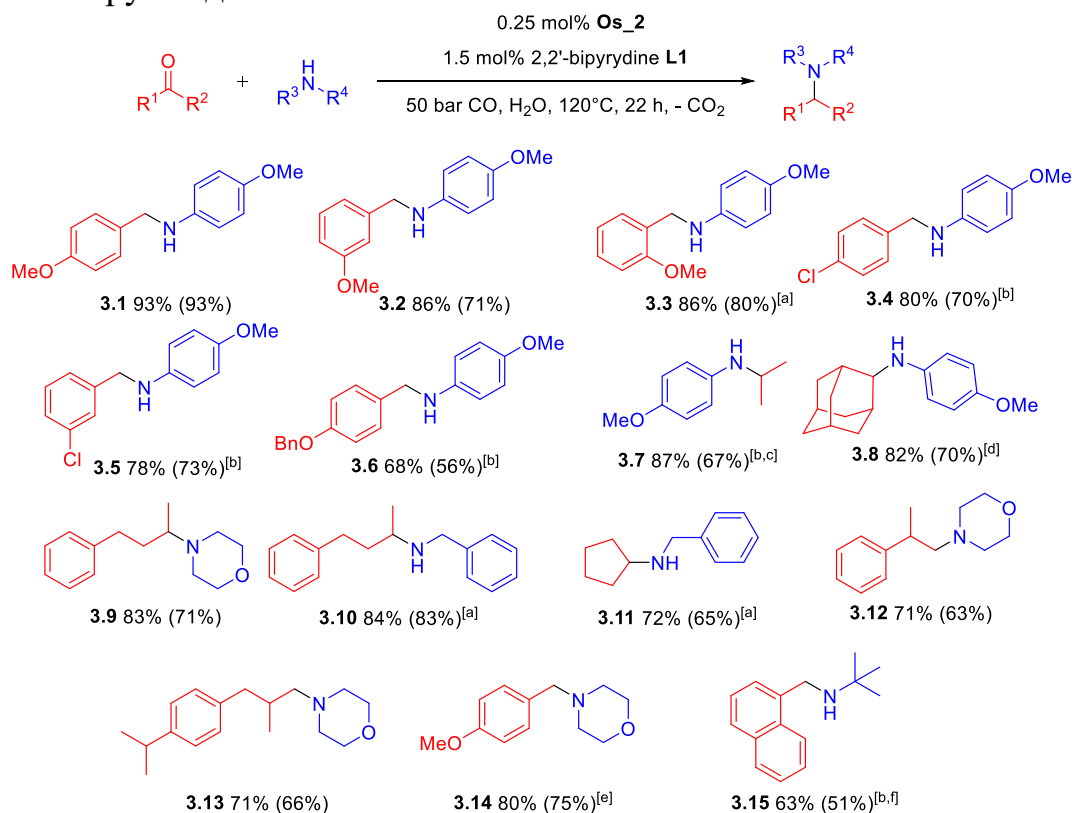


Схема 6. Субстратная специфичность для осмий-катализируемого восстановительного аминирования. ЯМР выходы. Выделенные выходы представлены в скобках. ^a 140°C, ^b 160°C, ^c ацетон 20 экв., ^d 180°C, ^e 0.0625 мольн. % **Os₂**, ^f 5 экв. амина.

Os₂ использовали в качестве оптимального источника осмия для изучения

субстратной специфичности (Схема 6). Разработанный протокол позволяет работать с различными комбинациями ароматических и алифатических аминов, альдегидов и кетонов. Даже алифатические альдегиды, которые могут вступать в реакцию самоконденсации в присутствии аминов, вступают в реакцию восстановительного аминирования. Присутствие орто-заместителя в альдегиде (3.3) не влияет на реакцию. Ароматические хлориды (3.4, 3.5), О-бензил (3.6) и N-бензил фрагменты в продуктах (3.1-3.6), которые могут быть легко восстановлены H_2 на Pd/C при комнатной температуре, также сохраняются в условиях реакции. Каталитическая система также оказалась способна проводить реакцию морфолина с 4-метоксибензальдегидом даже при загрузке катализатора 0.0625 мольн. % с выходом 80% (3.14).

Однако попытки проведения восстановительного аминирования с альдегидами с другими группами, склонными к восстановлению оказались неудачными. Для субстратов с циано- и нитро-группами (Схема 7а) при низкой температуре образовывались только основания Шиффа, тогда как при повышенных температурах наблюдались смеси трудно идентифицируемых продуктов. Это принципиальная проблема восстановительного аминирования с внешним источником водорода в присутствии восстанавливаемых функциональных групп. Этого можно избежать использованием реакции восстановительного аминирования без внешнего источника водорода или разработкой более активных каталитических систем, позволяющих работать в более мягких условиях.

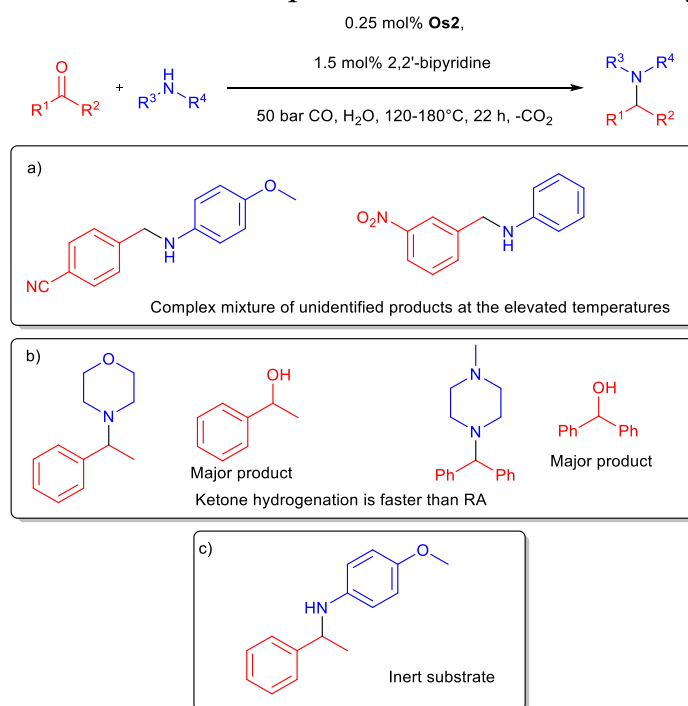


Схема 7. Неудачные субстраты.

Между тем, попытка ввести ароматические кетоны в реакцию восстановительного аминирования не привела к хорошим выходам целевых продуктов (Схема 7b). При использовании алифатических аминов основным процессом стало восстановление кетонов. В случае же реакции между ацетофеноном и п-анизидином (Схема 7с) основным продуктом восстановления

был целевой 4-метокси-N-(1-фенилэтил)анилин (с низким выходом). При этом восстановления ацетофенона с образованием 1-фенилэтанола не наблюдалось. Таким образом, можно сказать, что восстановление кетонов происходит только в присутствии алифатических аминов с высокой основностью. Ароматические амины недостаточно основны, чтобы способствовать этой реакции. Мы считаем, что образование спиртов связано с увеличением восстановительного потенциала системы, основанной на реакции сдвига водяного газа, из-за присутствия промоутеров с высокой основностью.

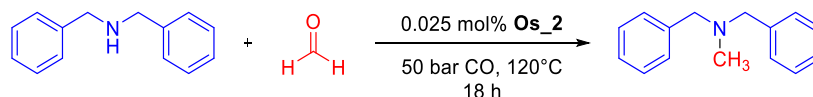
В этой части работы мы показали особенности активации соединений осмия. Фторидная добавка не показала желаемых результатов, тогда как введение йодида позволило снизить загрузку катализатора. Тем не менее, основную роль в увеличении каталитической активности сыграли бидентатные лиганды. Так 2,2'-бипиридин привел к значительному росту каталитической активности, в отличие от dppf, ингибирующего процесс.

На примере реакции осмий-катализируемого восстановительного аминирования с использованием реакции сдвига водяного газа мы показали набор подходов к повышению каталитической активности системы. Также нам удалось показать ограничения реакции, связанные с использованием, так называемого процесса сдвига водяного газа в качестве восстановителя.

Упрощенная версия реакции Эшвайлера-Кларка

Во время изучения субстратной специфичности осмий-катализируемого восстановительного аминирования с использованием реакции сдвига водяного газа мы провели реакцию метилирования дибензиламина формалином (Таблица 5). При использовании 0.025 моль.% **Os_2** в сочетании с 2,2'-бипиридином удалось получить целевой продукт с выходом 48% и значением TON 1920 (Таблица 5, эксперимент 1). После получения такого результата мы провели ряд контрольных экспериментов. Так, **Os_2** сам по себе привел к практически такому же результату (Таблица 5, эксперимент 2).

Таблица 5. Изучение влияния компонентов каталитической системы на реакцию дибензиламина с формалином.



Эксперимент	Катализатор	2,2'-бипиридин L1 , мольн.%	Атмосфера	Выход, %
1 ^a	Os_2	1.5	CO	48
2 ^b	Os_2	-	CO	44
3 ^c	-	-	CO	45
4 ^c	-	-	Воздух	49

^a 76.6 мкл (0.4 ммоль) дибензиламин, 88.5 мкл (1.2 ммоль) формалин (37%), 0.025 мольн. % **Os_2** (0.12 мг, 0.1 мкмоль), 1.5 мольн. % 2,2'-бипиридина 0.96 мг (6.0 мкмоль), 320 мкл H₂O, 50 бар CO, 120°C, 22 ч, выходы экспериментов были определены при помощи ЯМР.

^b без 2,2'-бипиридина, ^c без **Os_2** и 2,2'-бипиридина, ^d без **Os_2**, 2,2'-бипиридина, 1 бар воздуха.

Полученный результат показал, что осмий скорее всего не принимает участия в целевом процессе, поскольку ранее мы показали, что без 2,2'-бипиридина осмиевые комплексы практически не проявляют каталитическую активность в условиях реакции. Для подтверждения этого предположения мы поставили реакцию без **Os_2** и 2,2'-бипиридина и получили целевой продукт с таким же выходом (Таблица 5, эксперимент 3). Также нам удалось установить, что подобная реакция способна протекать и в атмосфере воздуха. Таким образом, мы обнаружили, что для реакции метилирования дибензиламина формальдегидом не нужны дополнительные реагенты. Этот процесс нас очень заинтересовал, так как он позволяет избавиться от катализатора и внешнего восстановителя, поэтому мы его решили изучить детальнее.

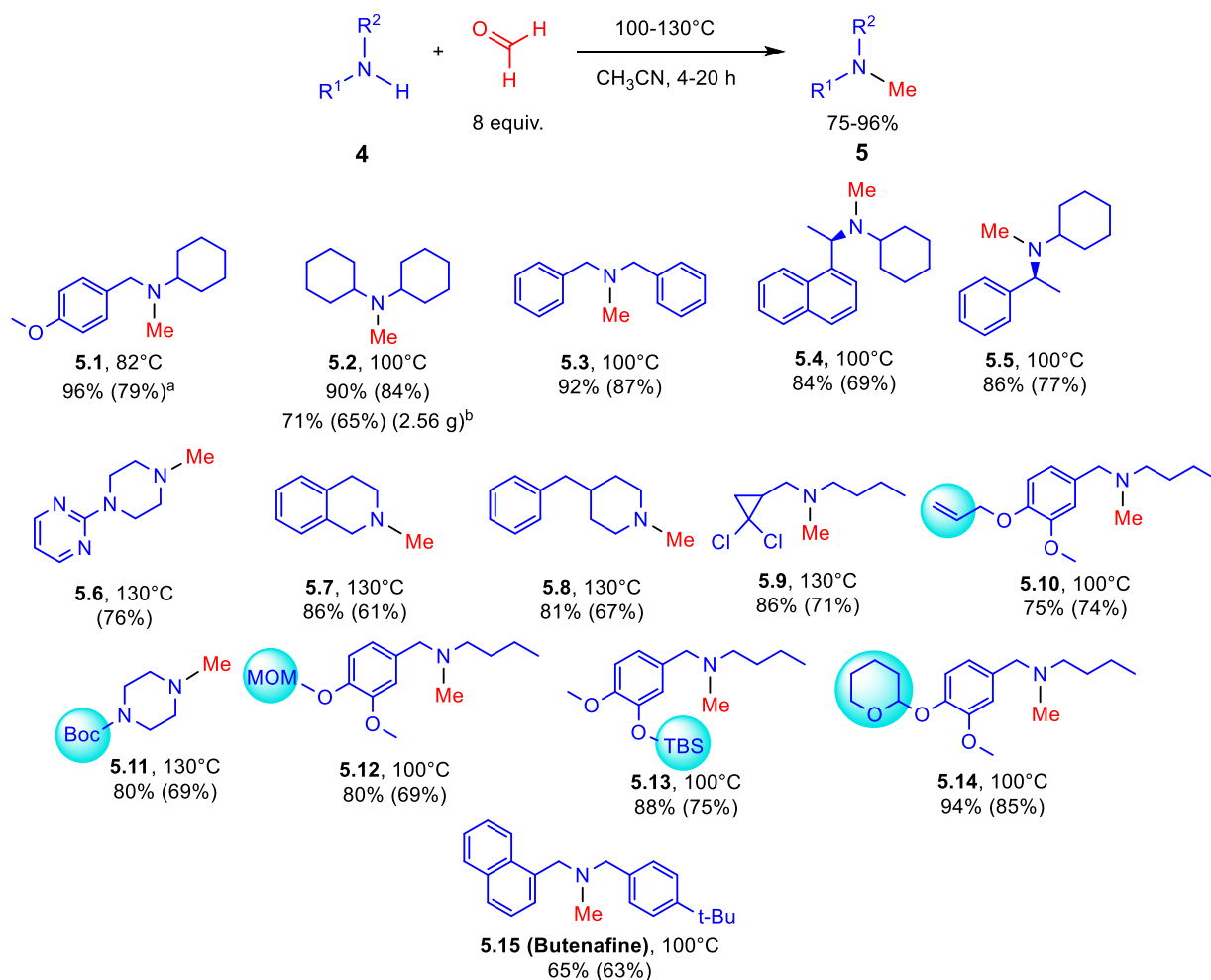


Схема 8. Изучение субстратной специфичности. 0.1-20 ммоль амина, 8 эквивалентов формальдегида, нагрев герметично закрытой пробирки в течение 4-20 ч. Более подробная информация содержится в экспериментальной части диссертации. Выходы были определены при помощи ЯМР. Выделенные выходы указаны в скобках. ^aкипячение в колбе с обратным холодильником, 4 ч, открытая система. ^b20 ммоль.

После нахождения оптимальных условий мы перешли к изучению субстратной специфичности (Схема 8), а также сравнили наш метод с классическим подходом. Нам удалось ввести в реакцию метилирования при помощи формальдегида ряд разнообразных вторичных аминов. Модельный субстрат **5.1** был получен с высоким выходом (79%) как при кипячении в колбе с обратным холодильником,

так и в герметично закрытой пробирке при 100 °С. Метилирование стерически загруженного дициклогексиламина **4.2** (20 ммоль) при 100°С в герметично закрытой пробирке без растворителя прошло с выходом 65% (масштабировано на 2.56 г). При проведении реакции в ацетонитриле вышеупомянутый амин был получен с выходом 84% (**5.2**). Хиральные амины, (R)-нафтил-этилциклогексиламин **4.4** и (S)-фенил-этилциклогексиламин **4.5**, легко вступили в реакцию, приведя к образованию продуктов с выходами 69% (**5.4**) и 77% (**5.5**). Также мы проиллюстрировали применимость разработанного подхода на примере синтеза противогрибковой субстанции бутенафина (**5.15**).

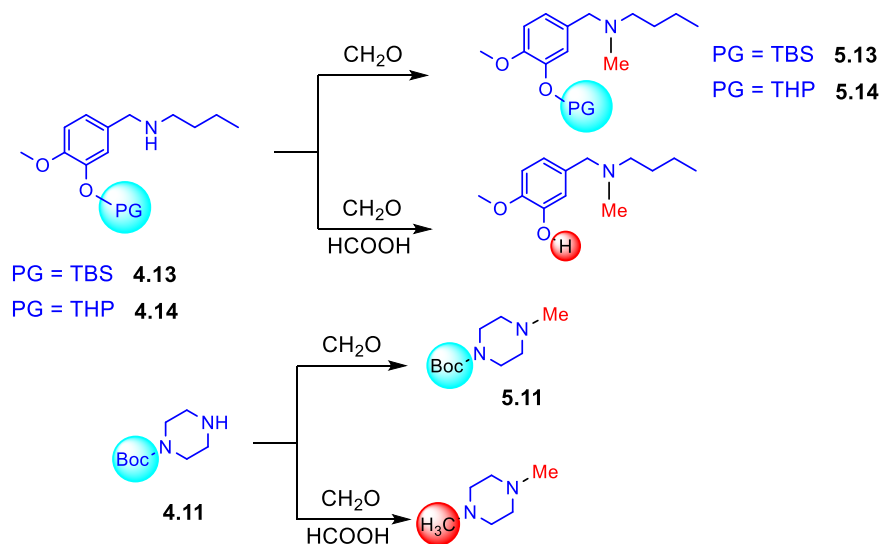


Схема 9 Сравнение нашего подхода с классическим методом Эшвайлера-Кларка.

Нам удалось ввести в реакцию метилирования при помощи формальдегида ряд разнообразных вторичных аминов с ацидофобными группами, которые в условиях классической реакции подвергаются деструкции (Схема 9). Также нам удалось выяснить, что субстрат **4.6**, содержащий пиримидиновый фрагмент, в классических условиях Эшвайлера-Кларка подвергается дополнительному алкилированию, тогда как в наших условиях подобный процесс не наблюдается (Схема 10).

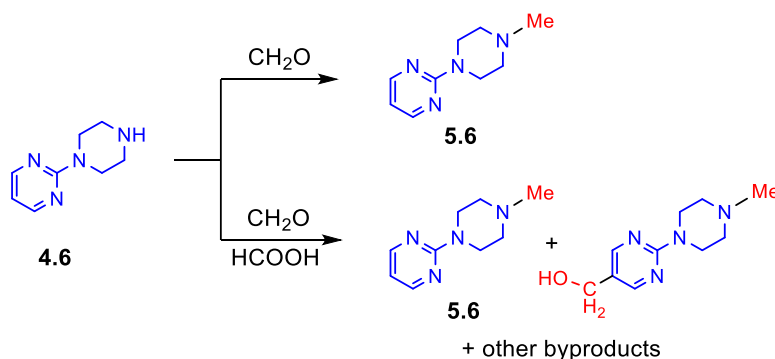


Схема 10. Сравнение нашего подхода с классическим методом Эшвайлера-Кларка.

Мы обнаружили, что чем более стерически затруднен вторичный амин, тем быстрее протекает реакция (Схема 11).

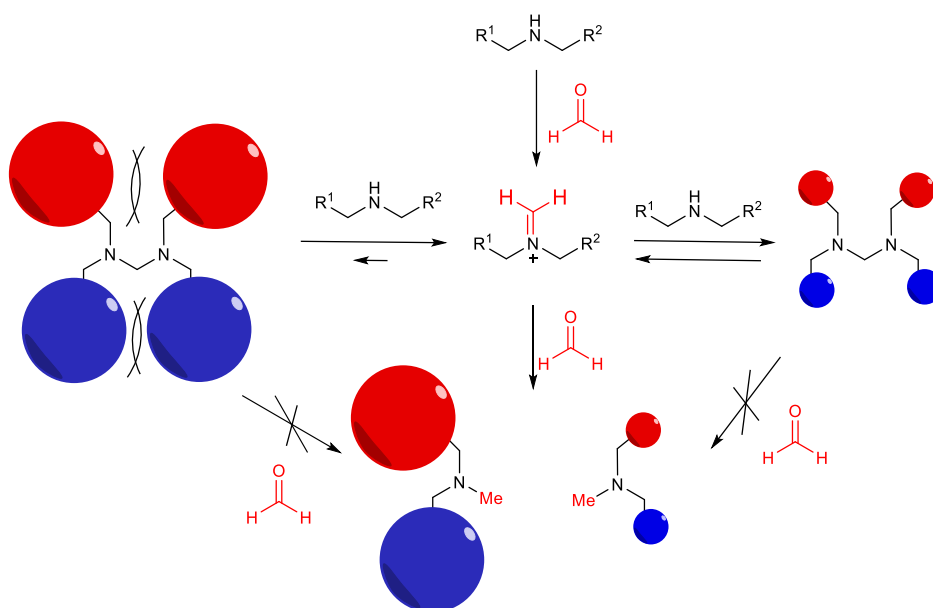


Схема 11. Предположение о причине различного поведения аминов с различной стерической загруженностью.

Мы предполагаем, что такое различие может быть вызвано различной скоростью образования аминалей формальдегида. Данный процесс является побочным и не приводит к образованию продукта. Для успешного протекания процесса необходим иминиевый катион, который может либо превращаться в аминаль, либо восстанавливаться. В случае со стерически загруженными аминами образование аминаля менее выгодно, поэтому реакция быстрее протекает в прямом направлении. В случае с менее стерически загруженными аминами ситуация обратная.

После введения в реакцию различных вторичных аминов мы решили изучить поведение первичных аминов. Так, при введении (S)-фенилэтиламина в реакцию мы обнаружили образование 1,3,5-диоксазина в качестве основного продукта, что является существенным ограничением нашего подхода. (Схема 12).

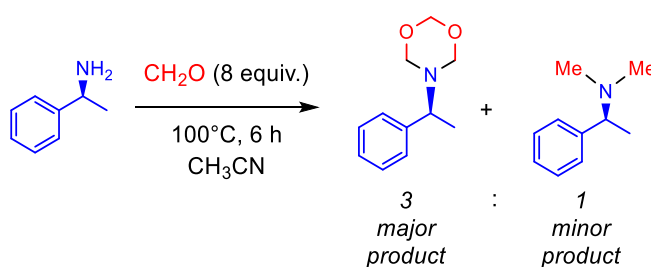


Схема 12. Метилирование (S)-фенилэтиламина.

Таким образом, мы разработали некаталитический метод для восстановительного метилирования вторичных аминов при помощи формальдегида. Нам удалось показать толерантность данного подхода к различным ацидофобным группам, а также показать ограничения такого подхода.

Результаты и выводы:

1. Результаты диссертационного исследования представляют подходы к активации тяжелых металлов для создания простых и активных каталитических систем для реакций образования C-O и C-N связей.

2. Показаны границы применимости фторидной активации для редокс-нейтральных и восстановительных процессов, катализируемых тяжелыми металлами.

3. Обнаружен процесс деметаллирования порфириновых комплексов при сохранении каталитической активности системы в реакции образования циклических карбонатов.

4. На примере реакции осмий-катализируемого восстановительного аминирования показаны различные активирующие и дезактивирующие добавки. Обнаружен сильный активирующий эффект от бидентатных азотных лигандов, а также показан стабилизирующий эффект йодида, позволяющий существенно снижать загрузку катализатора.

5. Показаны различия между восстановительными системами на основе СО без внешнего источника водорода и реакции сдвига водяного газа.

6. Разработан метод некаталитического метилирования аминов при помощи формальдегида. Показано, что реакцию Эшвайлера-Кларка можно проводить без использования муравьиной кислоты. Практическая ценность метода подтверждена синтезом фармацевтической субстанции, а также демонстрацией уникальной толерантности по отношению к ацидофобным группам.

Перспективы дальнейшего развития темы диссертации охватывают развитие каталитических методов, с учётом трендов, найденных в рамках диссертационного исследования, а также применение разработанных методов для получения веществ с ценными прикладными свойствами.

Представленный подход к дизайну катализаторов для реакции получения циклических карбонатов может позволить новые более активные каталитические системы на основе простых солей металлов. Обнаруженные нами тенденции в поведении порфириновых комплексов могут помочь исследователям более осмысленно подходить к дизайну новых соединений.

Показанный нами набор подходов к повышению активности соединений осмия в реакции восстановительного аминирования может быть применен к другим аналогичным процессам с использованием других переходных металлов.

Кроме того, найденная некаталитическая реакция между вторичными аминами и формальдегидом представляет интерес в качестве селективного синтетического метода для модификации различных соединений, обладающих ценными свойствами, подходящего как для лабораторного использования, так и для промышленных применений. В то же время обнаруженные ограничения данного процесса могут стать отправной точкой для разработки новых систем.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Список публикаций автора:

Публикации в журналах:

1. Peculiarities of fluoride activation of porphyrin and phthalocyanine catalysts by the example of zirconium and hafnium in the production of cyclic carbonates / **К. О. Biriukov**, S. A. Belova, S. V Dudkin, O. I. Afanasyev, M. Godovikova, D. Chusov // *Molecular Catalysis*. – 2023. – Vol. 549. – № May. – P. 113432.
2. Carbon monoxide-driven osmium catalyzed reductive amination harvesting WGS power / **К. О. Biriukov**, M. M. Vinogradov, O. I. Afanasyev, , D. V. Vasilyev; A. A. Tsygankov, M. I. Godovikova, Y. V. Nelyubina, D. A. Loginov, D. Chusov // *Catalysis Science and Technology*. – 2021. – Vol. 11. – № 14. – P. 4922-4930.
3. Осмий-катализируемые восстановительные процессы / **К. О. Бирюков**, О. И. Афанасьев, М. И. Годовикова, Д. А. Логинов, Д. А. Чусов // *Успехи Химии*. – 2022. – Т. 91. – № 9. – С. 1-34.
4. Simplified Version of the Eschweiler-Clarke Reaction / **К. О. Biriukov**, E. Podyacheva, I. Tarabrin, O. I. Afanasyev, D. Chusov // *Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 89. – № 5. – P. 3580-3584.

Тезисы конференций:

1. К. О. Бирюков Осмий-катализируемое восстановительное аминирование с использованием реакции сдвига водяного газа / К.О. Бирюков, Д. А. Чусов // X Молодежная конференция ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – Москва, Россия, 29 – 31 мая 2023. – С. 20.
2. К.О. Бирюков Особенности активации фторид-ионом катализаторов на основе циркония и гафния / К.О. Бирюков, С.А. Белова, С.В. Дудкин, Д.А. Чусов // XXVII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков – Нижний Новгород, Россия, 16-18 апреля, 2024. – С 32
3. К.О. Бирюков Упрощенная версия реакции Эшвайлера-Кларка / К.О. Бирюков, Е.С. Подъячева, И.Р. Тарабрин, О.И. Афанасьев, Д.А. Чусов // VI Всероссийская конференция по органической химии к 300-летию основания Российской академии наук, 85-летию Отделения химии и наук о материалах и 90-летию Института органической химии – Москва, Россия, 23-24 сентября, 2024. – С. 98.
4. К. Biriukov Simplified version of the Eschweiler-Clarke reaction / К. Biriukov, E. Podyacheva, I. Tarabrin, O. Afanasyev, D. Chusov // *Химия Элементоорганических Соединений и Полимеров — 2024 к 70-летию юбилею Института и 125-летней годовщине со дня рождения его основателя – Александра Николаевича Несмеянова* – Москва, Россия, 18-22 ноября, 2024. – С. 112.