

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

На правах рукописи

ОСТРОВСКИЙ ВЛАДИМИР СЕРГЕЕВИЧ

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ *O* – И *N* –  
НУКЛЕОФИЛОВ К КАРБОНИЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ**

1.4.3. – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата химических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Лаборатории стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

**Научный руководитель:**

**Чусов Денис Александрович**

доктор химических наук, заведующий лабораторией стереохимии металлоорганических соединений

**Официальные оппоненты:**

**Мартынов Александр Германович**

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

**Новиков Максим Александрович**

кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории химии diaзосоединений

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

**Ведущая организация:**

Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

Защита диссертации состоится 21 ноября 2023 г. в 11 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 ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «    »

2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.01

кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В современной органической химии актуальной задачей является разработка и изучение способов усложнения структуры молекулы. В 1995 году Трост (Trost) сформулировал концепцию атомной экономичности. Согласно которой, способы усложнения структуры молекулы должны быть направлены на максимальное увеличение количества атомов в составе молекулы в минимальное число стадий с образованием как можно меньшего количества побочных продуктов. Из всех способов усложнения молекулы особое место занимают такие, которые приводят к образованию С-О или С-N связей. Связь С-О входит в состав таких химических соединений, как сложные эфиры, применяемые соединения в качестве биотоплива, растворителей, красок, лаков, фармацевтических препаратов, пластмасс, покрытий. Сложные эфиры также могут использоваться в качестве гербицидов и пестицидов. Связи С-N встречаются в составе большого количества биологически активных веществ, в том числе природных соединений и фармацевтических препаратов. Таким образом, разработка эффективных и селективных методов синтеза связей С-О и С-N представляет интерес для органической химии, медицинской химии, агрохимии и других отраслей промышленности.

**Степень разработанности темы исследования.** В качестве восстановителей в реакции восстановительного аминирования используют, как правило, водород или комплексные гидриды, однако водород взрывоопасен и обладает низкой селективностью, взаимодействуя со многими функциональными группами, такими как -CN, -OBn, -Cbz, -NO<sub>2</sub> и т.д. Что касается комплексных гидридов, их использование в качестве восстановителей не согласуется с принципом экономии атомов, поскольку в реакции образуется большое количество побочных продуктов, к тому же борогидриды чувствительны к влаге и кислороду воздуха. Поэтому разработка методов синтеза соединений со связями С-О и С-N с использованием более устойчивых, эффективных и селективных восстановителей представляется актуальной задачей.

С точки зрения экологии, желательно разрабатывать методы, в которых побочные продукты промышленности служат сырьем для производства нужных химических соединений. В частности, одним из крупнотоннажных отходов металлургической промышленности является монооксид углерода, который может выступать в качестве восстановителя (Рисунок 1).

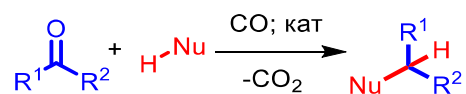


Рисунок 1. Реакция восстановительного нуклеофильного присоединения

**Цель работы.** Целью данного исследования является поиск и оптимизация новых методик синтеза аминов и сложных эфиров. Одной из множества стратегий получения таких соединений является их синтез из карбонильных соединений. Нашими задачами в рамках данной работы стали поиск и разработка способов получения сложных эфиров и аминов из карбонильных соединений на основе существующих методов синтеза этих соединений в присутствии СО как восстановителя. Также нашими задачами стало исследование роли реакции сдвига водяного газа в восстановительной этерификации, катализируемой соединениями родия, фундаментальное исследование каталитической активности трис(пиразолил)боратных комплексов родия в двух восстановительных процессах, восстановительном аминировании и этерификации, а также изучение влияния замены СО на другие газовые смеси в качестве восстановительных агентов в реакции восстановительной этерификации (Рисунок 2).

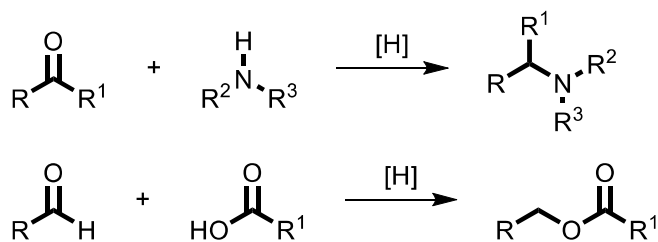


Рисунок 2. Восстановительное присоединение нуклеофилов к карбонильной группе

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.** В качестве теоретической значимости можно отметить, что данная работа вносит вклад в разработку способов синтеза сложных эфиров и аминов путем восстановительных превращений.

Впервые было проанализировано влияние различных параметров на эффективность реакции восстановительной этерификации, катализируемой  $\text{RhCl}_3$ . Было показано, что в реакции восстановительной этерификации наличие функциональных групп, проявляющих сильные электронодонорные свойства или обладающих значительным стерическим эффектом, в ароматических альдегидах приводят к протеканию побочного процесса деоксигенирования с образованием производных толуола. В случае катализа с помощью  $\text{RhCl}_3$  целевой восстановительный процесс более эффективно протекает по механизму с участием реакции сдвига водяного газа, чем по механизму без внешнего источника водорода.

Также впервые была изучена каталитическая активность трис(пиразолил)боратных комплексов родия в восстановительном аминировании и восстановительной этерификации. Разработанная каталитическая система может быть использована для синтеза вторичных и третичных аминов из альдегидов и кетонов в мягких условиях в воде в качестве растворителя с использованием  $\text{CO}$  как восстановителя.

Также впервые было проведено исследование восстановительных свойств синтез-газа в реакции восстановительной этерификации и были показаны преимущества синтез-газа перед газообразным водородом и угарным газом в реакции восстановительной этерификации в присутствии рутениевого катализатора. Были достигнуты ТОН катализатора до 6800. Таким образом, проведение реакции восстановительной этерификации в присутствии синтез-газа вместо  $\text{CO}$  или водорода в индивидуальном виде позволяет получить более эффективную и селективную систему, которая может быть весьма привлекательной как для лабораторных, так и для промышленных применений.

**Методология и методы диссертационного исследования** основаны на анализе литературных данных. В настоящем исследовании использовались такие синтетические методы, как восстановительное присоединение карбоновых кислот к карбонильным соединениям и восстановительное аминирование. Все полученные соединения были охарактеризованы комплексом спектральных методов – ЯМР спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и масс-спектрометрии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

- Оптимизация методики восстановительной этерификации в присутствии монооксида углерода в качестве восстановителя. Синтез ряда сложных эфиров.
- Оптимизация методики восстановительного аминирования в присутствии трис(пиразолил)боратных комплексов родия в качестве катализаторов. Синтез ряда вторичных и третичных аминов из альдегидов и кетонов в мягких условиях.

- Оптимизация методики восстановительной этерификации в присутствии синтез-газа в качестве восстановителя. Синтез ряда сложных эфиров.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач и разработки методов синтеза до выполнения синтетической работы, анализа и публикации результатов.

**Достоверность полученных результатов** обеспечивалась использованием совокупности современных физико-химических методов установления строения и исследования свойств полученных соединений (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) на сертифицированном оборудовании.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на шестой Международной научной конференции "Advances in Synthesis and Complexing" (Москва, 2022), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023), Всероссийском конгрессе по гетероциклической химии КОСТ-2021 (Сочи, 2021).

**Публикации.** Основное содержание работы отражено в 6 публикациях, а именно: 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 3 – в сборниках тезисов докладов научных конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, цели и задачи исследования, обсуждение результатов, и список литературы (312 наименований), содержит 73 рисунка и 14 таблиц.

#### **Основное содержание диссертационной работы**

Во **введении** к диссертации обоснована актуальность научного исследования и определена тематика литературного обзора.

В **литературном обзоре** проведен анализ реакции этерификации, были описаны способы получения сложных эфиров, в том числе этерификация по Фишеру, переэтерификация, реакции кросс-сочетания и ряд более редко используемых синтетических подходов к синтезу сложных эфиров. Раздел обсуждения результатов состоит из трех глав, в которых описаны: 1) результаты синтеза эфиров из карбонильных соединений и карбоновых кислот в присутствии комплексов родия в качестве катализаторов и монооксида углерода в качестве восстановителя; 2) восстановительное аминирование и этерификация в присутствии трис(пиразолил)боратных комплексов родия в качестве катализаторов и монооксида углерода в качестве восстановителя и 3) применение синтез-газа как восстановительного агента в реакциях восстановительной этерификации.

## 1. Синтез эфиров из карбонильных соединений и карбоновых кислот в присутствии комплексов родия в качестве катализаторов и монооксида углерода в качестве восстановителя

На первом этапе нашего исследования мы решили изучить активность родиевых комплексов в реакции восстановительной этерификации. Исследования нашей научной группы показывают, что катализаторы на основе родия могут демонстрировать высокую активность для процессов, протекающих без внешнего источника водорода. Поскольку до настоящего времени не было опубликовано никакой информации о возможности использования родиевого катализа в процессе восстановительной этерификации, мы решили исследовать фундаментальные тенденции протекания данного процесса в присутствии соединений родия с использованием CO в качестве восстановителя.

Для проведения восстановительной этерификации в качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие между уксусной кислотой и п-хлорбензальдегидом в присутствии монооксида углерода в качестве восстановителя (Рисунок 3).

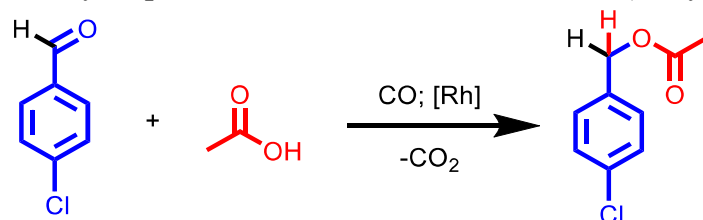


Рисунок 3. Восстановительная этерификация п-хлорбензальдегида уксусной кислотой

При выборе родиевых катализаторов для тестирования мы уделяли внимание комплексам родия, содержащим лиганды различной природы. На начальном этапе были выбраны следующие комплексы:  $\text{RhCl}_3$ ,  $[(\text{COD})\text{RhCl}]_2$ ,  $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{CO}_2)_4$ ,  $\text{Cp}^*\text{RhCl}_2(\text{CO})$  и  $[\text{Rh}(\text{p-Me-C}_6\text{H}_4\text{-Me})(\text{C}_4\text{Et}_4)]\text{PF}_6$ . Анализируя результат модельной реакции, полученный при катализе данными комплексами, мы обнаружили образование целевого продукта только в следовых количествах.

Принимая во внимание возможное изменение механизма процесса при добавлении воды в реакционную смесь, мы исследовали влияние воды на протекание восстановительной этерификации, катализируемой соединениями родия с участием монооксида углерода (Рисунок 4).

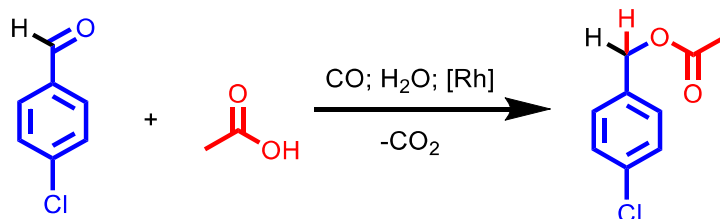


Рисунок 4. Восстановительная этерификация п-хлорбензальдегида уксусной кислотой в присутствии воды

При варьировании различных родиевых катализаторов в присутствии 5 эквивалентов воды было обнаружено, что из всех представленных катализаторов хлорид родия (III) позволяет получить модельный продукт с наиболее высоким выходом (31%) (Рисунок 5). Поэтому в дальнейшем мы использовали хлорид родия в качестве катализатора.

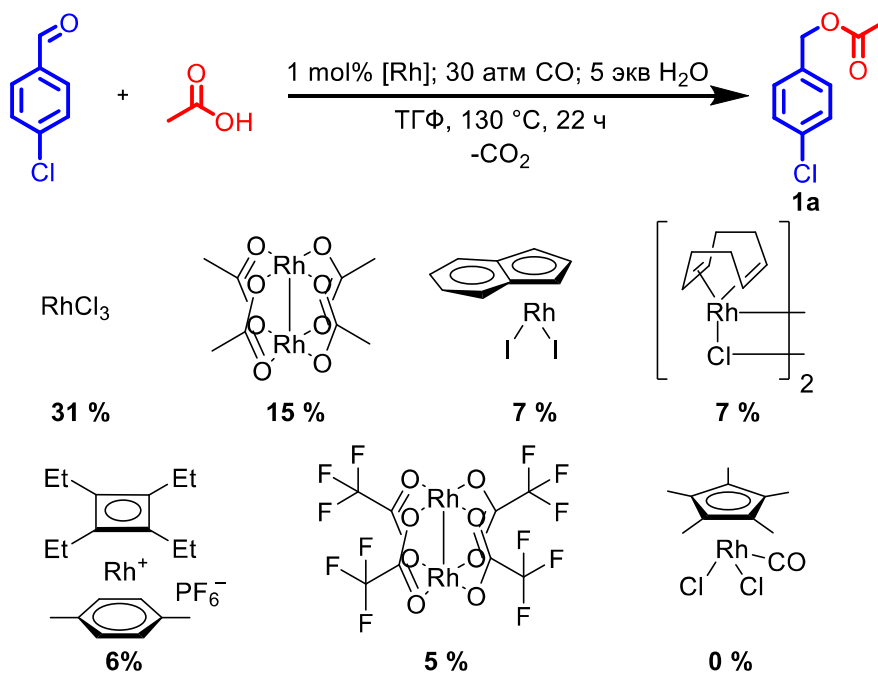


Рисунок 5. Использование различных родиевых катализаторов в присутствии воды в реакции восстановительной этерификации

При определении оптимального соотношения уксусной кислоты и п-хлорбензальдегида было обнаружено, что для эффективного протекания реакции требуется не меньше пяти эквивалентов кислоты (Рисунок 6).

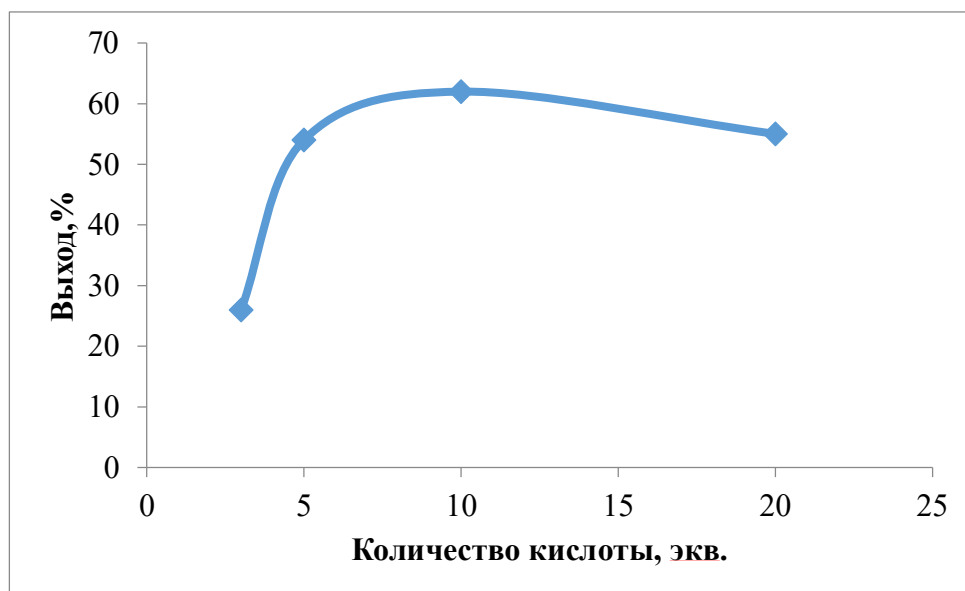
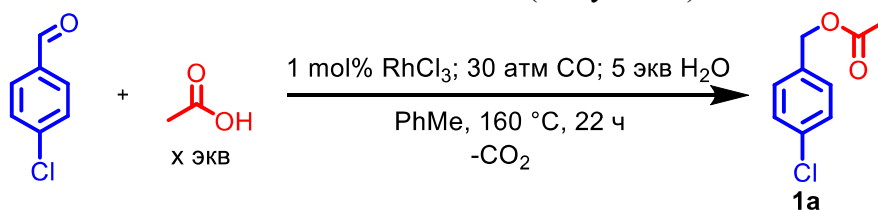


Рисунок 6. Влияние количества уксусной кислоты на выход модельной реакции восстановительной этерификации

Исследование влияния температуры в реакции восстановительной этерификации показало, при повышении температуры от 110 до 160 °C наблюдается увеличение выхода

модельного эфира от 0 до 45%. При дальнейшем увеличении температуры процесса происходит снижение эффективности (Рисунок 7). Основными компонентами реакционной смеси являются продукт (целевой эфир), исходный альдегид (в случае низкой конверсии) и соответствующий толуол, образующийся в результате гидрирования карбонильного соединения (Рисунок 8). Монооксид углерода в сочетании с водой может привести к восстановлению альдегида до спирта с последующим гидрированием с образованием толуола. В случае низкой температуры, реакционная смесь в основном состоит из исходного альдегида. Высокая температура приводит к преимущественному образованию соответствующего толуола. Данный побочный процесс протекает при повышении температуры выше 160°C для модельной реакции. Это говорит об облегчении протекания реакции сдвига водяного газа в условиях родиевого катализа по мере увеличения температуры. Таким образом, 160°C является оптимальной температурой в данном процессе.

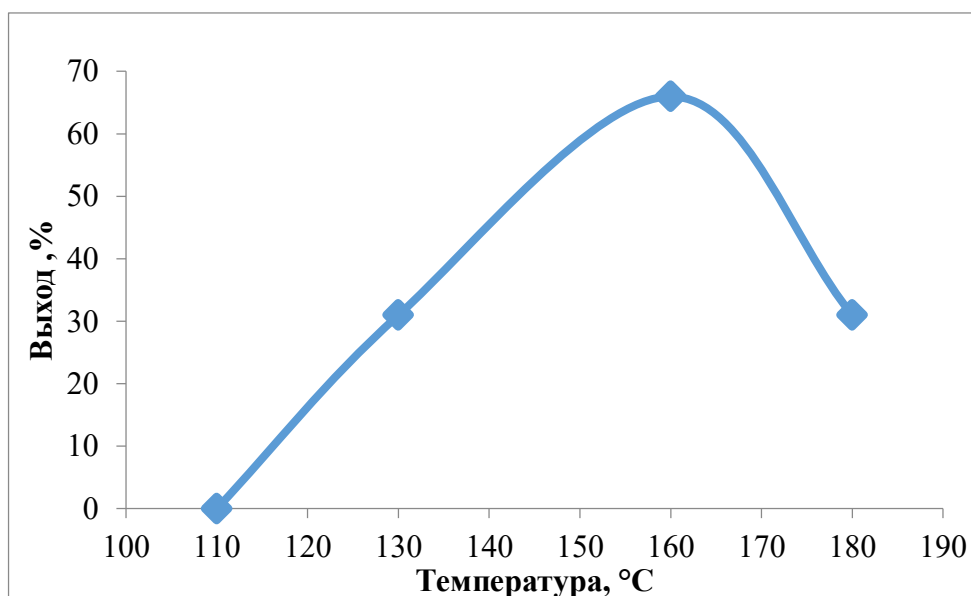
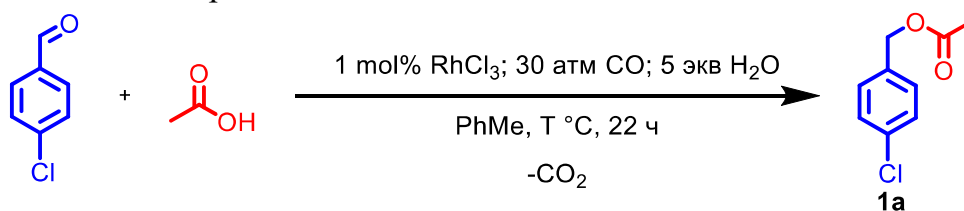


Рисунок 7. Зависимость выхода модельного эфира от температуры

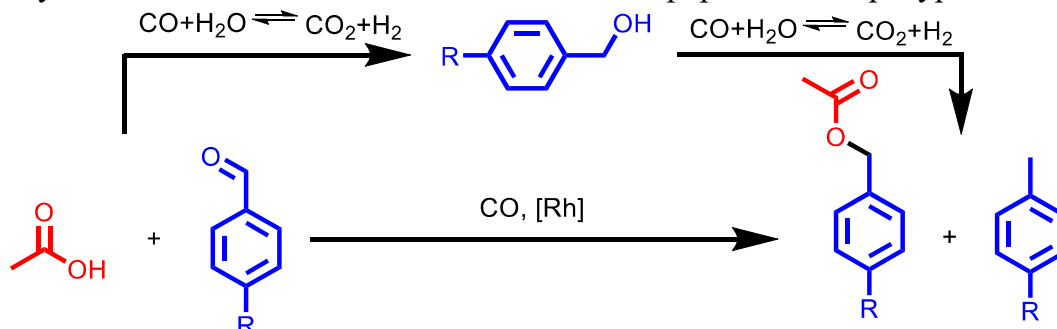


Рисунок 8. Образование побочных продуктов в реакции восстановительной этерификации



При исследовании влияния растворителей на протекание реакции были протестированы протонные и апротонные растворители, а также была проведена реакция без растворителя. Наиболее высокие выходы в модельной реакции были получены в апротонных растворителях, таких как толуол, ТГФ и этилацетат (Рисунок 9).

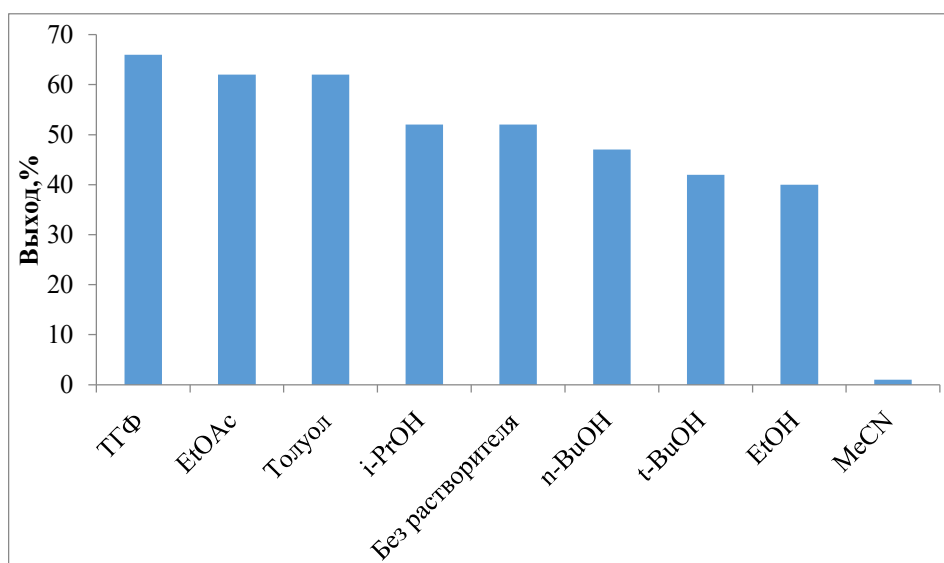
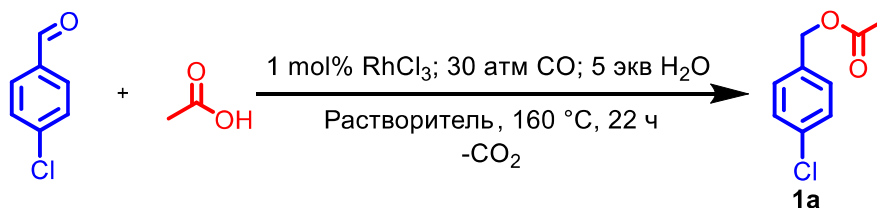


Рисунок 9. Влияние растворителя на выход модельного эфира

При использовании ТГФ выход продукта составил 66%, в то время как использование толуола в качестве растворителя приводило к выходу 62% соответствующего сложного эфира. Однако использование ТГФ в качестве растворителя сопряжено с некоторыми сложностями, связанными с наличием в ТГФ примесей гидроперекисей, отделение от которых требует дополнительной стадии очистки ТГФ. Толуол лишен таких недостатков и его использование не требует дополнительной предварительной подготовки.

При проведении реакции в присутствии различных количеств воды наблюдалась интересная зависимость выхода модельного продукта (Рисунок 10).

На начальном участке кривой при увеличении количества воды выход модельного продукта снижался от 37% без воды до 20% в присутствии 1 эквивалента H<sub>2</sub>O. При дальнейшем увеличении количества воды от 1 до 5 эквивалентов наблюдалось значительное увеличение эффективности восстановительной этерификации от 20% до 62%. Дальнейшее увеличение количества воды до 20 эквивалентов приводило к снижению выхода до 14%. В диапазоне от 5 до 10 эквивалентов воды выход модельного эфира менялся незначительно.

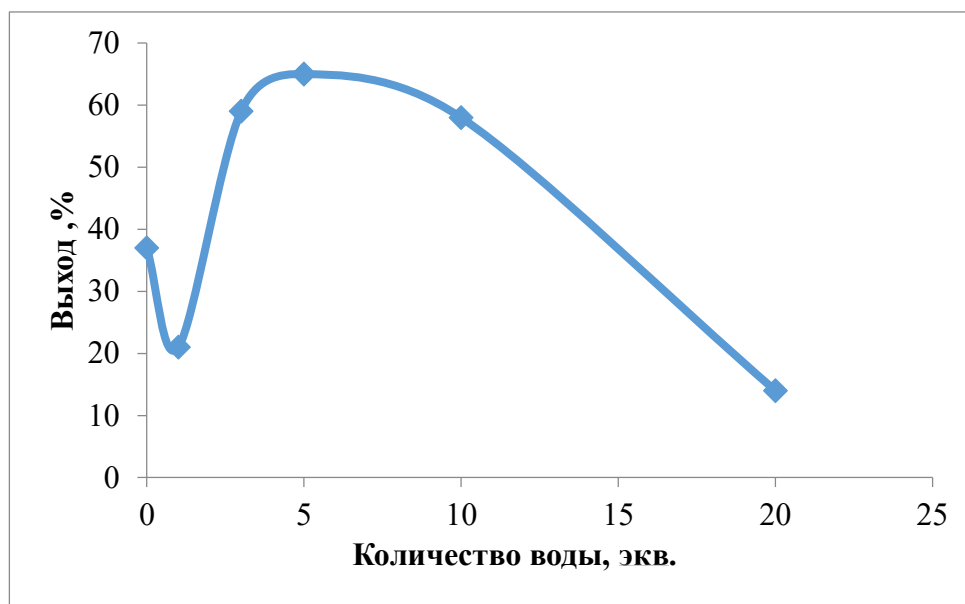


Рисунок 10. Влияние количества воды на выход реакции восстановительной этерификации

В отсутствие воды реакция, вероятно, протекает по механизму восстановительного присоединения без внешнего источника водорода. Можно предположить, что пять эквивалентов воды достаточно, чтобы запустить процесс восстановительной этерификации по механизму сдвига водяного газа. Вероятно, один эквивалент воды нарушает процесс восстановительного присоединения без внешнего источника водорода и не обеспечивает достаточного количества водорода для протекания целевого процесса по механизму сдвига водяного газа, поэтому выход резко падает.

Далее была проведена серия реакций восстановительного присоединения различных карбоновых кислот к альдегидам (Рисунок 11). При этом образовывались сложные эфиры с выходами от 30 до 78%. В реакцию способны вступать как ароматические, так и алифатические альдегиды. При введении в реакцию ароматических альдегидов с донорными заместителями в ароматическом кольце соответствующие сложные эфиры образовывались с более высокими выходами. Также данный метод позволяет вводить в реакцию жирные карбоновые кислоты с удовлетворительным выходом. Так, при взаимодействии стеариновой кислоты с п-хлорбензальдегидом образовался соответствующий эфир с выходом 30%. Ограничением данного метода является невозможность использования кетонов в качестве субстратов.

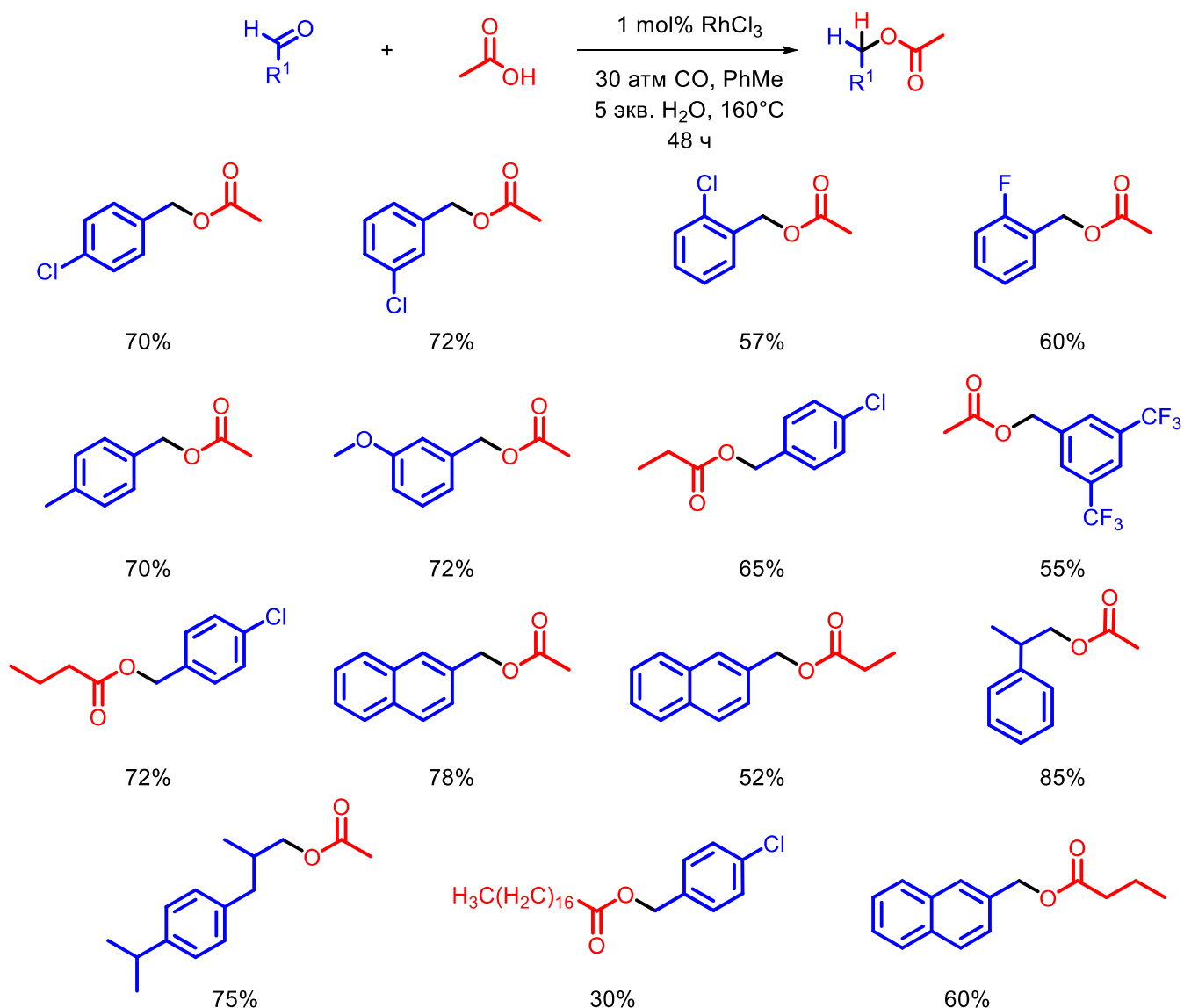


Рисунок 11. Субстратная специфичность процесса восстановительной этерификации с участием монооксида углерода

Таким образом, был разработан новый метод восстановительного присоединения карбоновых кислот к карбонильным соединениям в присутствии хлорида родия в качестве катализатора и синтезирован ряд сложных эфиров.

## 2. Восстановительное аминирование и этерификация в присутствии трис(пиразолил)боратных комплексов родия в качестве катализаторов и монооксида углерода в качестве восстановителя

Первая часть исследования показала, что соли металлов могут служить эффективными катализаторами в реакциях восстановительного присоединения с помощью реакции сдвига водяного газа. Преимуществами данного типа катализаторов является их простота, коммерческая доступность и относительно низкая стоимость по сравнению с более сложными катализаторами, содержащими лиганды сложной структуры. Однако, как правило, такие соединения как соли металлов катализируют процесс при достаточно жестких условиях. Введение различных лигандов в структуру катализатора помогает смягчить условия процесса и ввести в реакцию более лабильные соединения. Полидентатные лиганды склонны к более легкому расщеплению связей металл-лиганд и освобождению координационного места на атоме металла, которое

необходимо для протекания реакции окислительного присоединения. Одним из примеров таких лигандов являются трис(пиразолил)борат-анионы (Tr). Данные лиганды легко подвергаются изомеризации с освобождением свободного координационного участка у атома металла. Таким образом, лиганд Tr может быть координирован в бидентатный или тридентатный лиганд. Предполагая, что такая способность трис(пиразолил)боратных лигандов может повысить каталитическую активность  $\text{RhCl}_3$ , мы решили исследовать комплексы родия с данным типом лигандов в реакциях восстановительного присоединения.

Для тестирования каталитической активности мы также выбрали модельную реакцию восстановительной этерификации между *p*-хлорбензальдегидом и уксусной кислотой. Так, при использовании в качестве катализатора комплекса родия, в котором один атом хлора заменен на трис(пиразолил)борат, выход модельного эфира составил 60%. Введение трис(пиразолил)боратного лиганда позволило снизить загрузку катализатора в 2 раза по сравнению с  $\text{RhCl}_3$  (Рисунок 12).

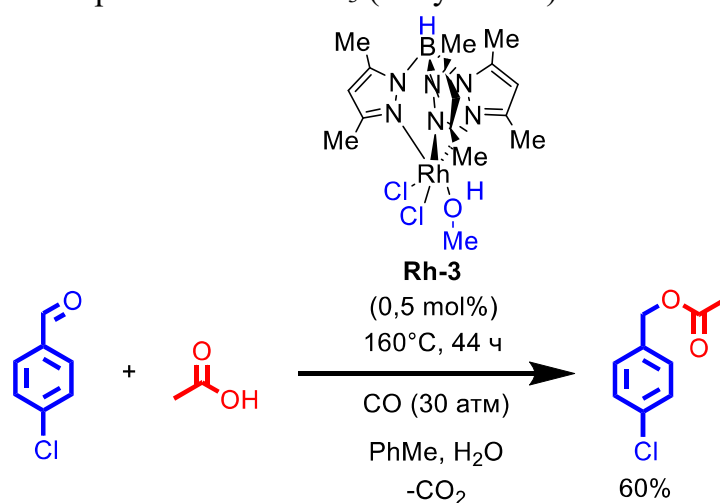


Рисунок 12. Использование трис(пиразолил)боратного комплекса родия в качестве катализатора в реакции восстановительной этерификации

Как обнаружилось, катализаторы на основе Rh(III) не активны или малоактивны в реакциях восстановительного присоединения в присутствии монооксида углерода в качестве восстановителя без внешнего источника водорода. В реакциях с монооксидом углерода и водой, как следует из упомянутых выше данных, целевой процесс более эффективно протекает по механизму со сдвигом водяного газа, чем восстановительная этерификация без внешнего источника водорода. Поэтому далее мы решили протестировать разные комплексы родия (III), содержащие трис(пиразолил)боратные лиганды в еще одном процессе восстановительного присоединения с участием CO и воды в качестве восстановительного агента, восстановительном аминировании.

В качестве модельной реакции восстановительного аминирования была выбрана реакция между *p*-анизином и *p*-метилбензальдегидом. Тестирование пяти трис(пиразолил)боратных комплексов родия показало, что реакцию восстановительного аминирования можно проводить при более низкой температуре (120°C) и за более короткое время (4 ч) по сравнению с реакцией восстановительной этерификации (160°C, 44 ч). Высокие выходы модельного амина наблюдались при наличии в молекуле комплекса в качестве других лигандов CO, Cl, H<sub>2</sub>O и MeOH (Рисунок 13). Комплекс **Rh-3** был выбран в качестве оптимального для исследования субстратной специфичности процесса.

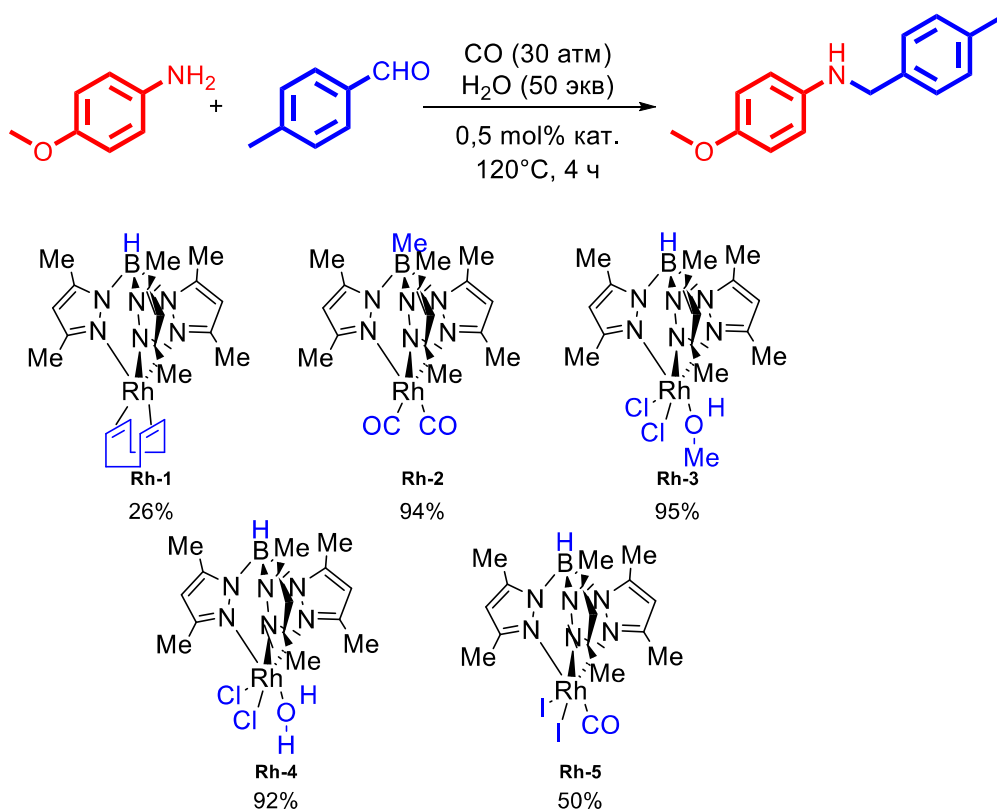


Рисунок 13. Проведение реакции восстановительного аминирования с помощью реакции сдвига водяного газа в присутствии различных трис(пиразолил)боратных катализаторов

Далее была проведена серия реакций восстановительного аминирования (Рисунок 14). При этом образовывались амины с выходами от 59 до 99%. Данный метод позволяет вводить в реакцию как первичные, так и вторичные амины с альдегидами и даже кетонами с высокими выходами. Кетоны обладают более низкой реакционной способностью относительно альдегидов, поэтому для достижения таких же высоких выходов необходимо проводить реакцию с ними в течение более длительного времени. Данная реакция толерантна к наличию циклопропильных фрагментов в молекуле субстрата.

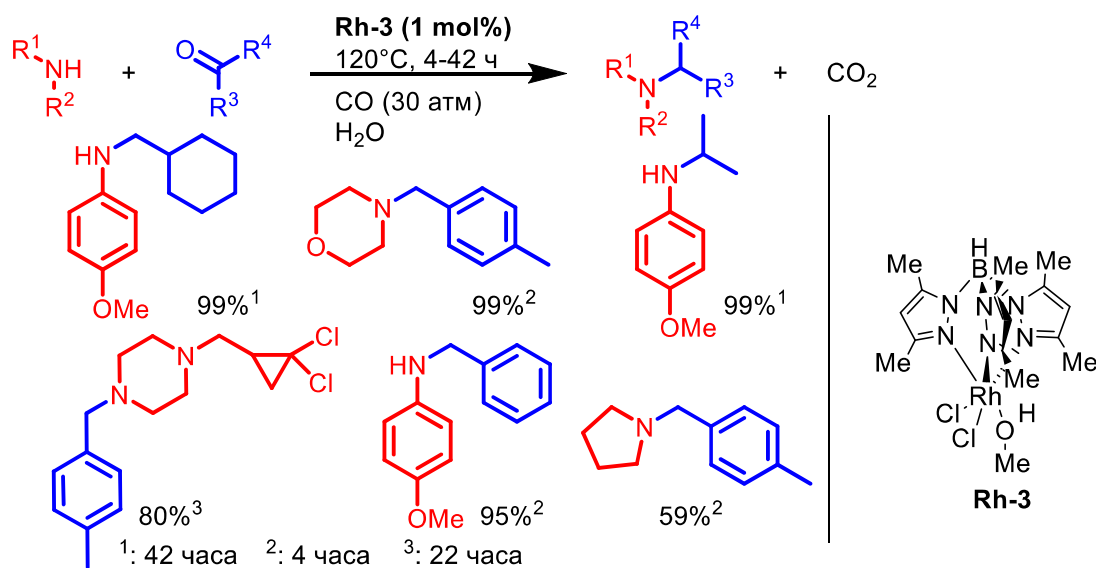


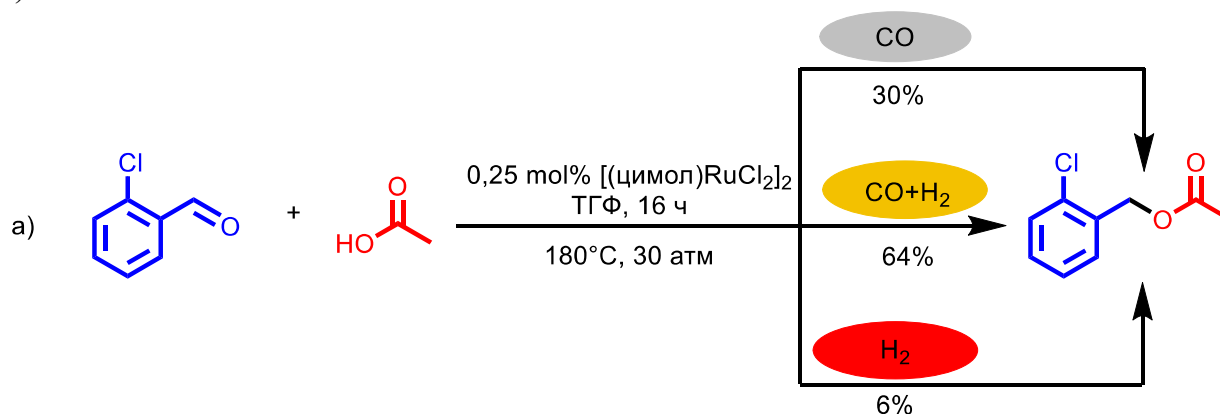
Рисунок 14. Серия реакций восстановительного аминирования

Таким образом, было обнаружено, что родиевые комплексы с трис(пиразолил)боратными лигандами способны катализировать реакции восстановительного нуклеофильного присоединения в воде. Был разработан метод синтеза аминов в мягких условиях в присутствии трис(пиразолил)боратных комплексов родия в качестве катализаторов. Также был синтезирован ряд аминов и определены возможности метода.

### 3. Синтез-газ как восстановительный агент в реакциях восстановительной этерификации

В двух предыдущих разделах было показано, что соединения родия являются активными катализаторами в реакциях восстановительной этерификации и восстановительного аминирования. Однако, несмотря на то, что родий подешевел за последние годы, он по-прежнему дороже рутения, поэтому использование более доступных катализаторов на основе рутения представляется более предпочтительным для решения практических задач. Важным параметром для практического применения катализатора является низкая загрузка, поскольку этот показатель может существенно удешевлять стоимость процесса. Поэтому на этом этапе работы мы провели исследование, направленное на снижение как загрузки, так и стоимости катализатора в реакции восстановительной этерификации.

Для использования рутениевого катализатора в реакции восстановительной этерификации в качестве примера было выбрано взаимодействие между уксусной кислотой и о-хлорбенальдегидом. В предыдущем исследовании реакции восстановительной этерификации было показано, что о-замещенные ароматические альдегиды вступают в реакцию восстановительного присоединения кислот к альдегидам с низким выходом. Поэтому в данном исследовании мы решили изначально использовать этот более сложный для восстановительной этерификации субстрат для проведения оптимизации условий процесса. В присутствии монооксида углерода в качестве восстановителя выход в этой реакции составил всего 30% (Рисунок 15а). Другим широко распространенным восстановителем является молекулярный водород, так как этот восстановительный агент обладает высокой активностью и атомной экономичностью, в связи с чем мы решили протестировать  $H_2$  в модельной реакции восстановительной этерификации (Рисунок 15а). Выход модельного эфира оказался еще ниже (6%) по сравнению с CO. Такая низкая эффективность процесса может быть связана с высокой активностью водорода, в результате которой происходит гидрирование исходного альдегида до спирта, а образующегося спирта до соответствующего толуола (Рисунок 15б).



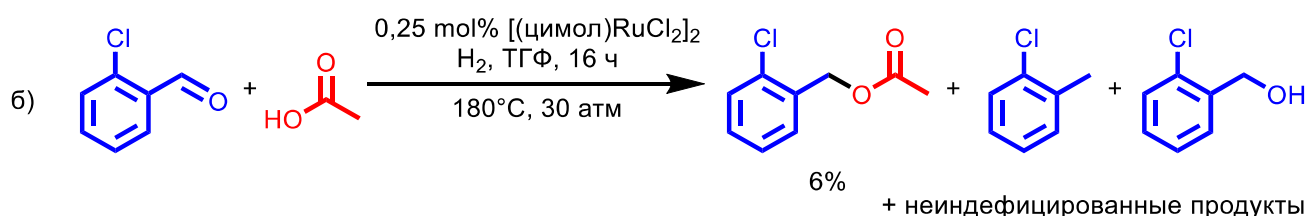


Рисунок 15. Проведение реакции этерификации в присутствии  $[(\text{цимол})\text{RuCl}_2]_2$  в качестве катализатора; а – с использованием CO, синтез-газа и  $\text{H}_2$  в качестве восстановителя, б – с использованием  $\text{H}_2$  в качестве восстановителя

Принимая во внимание тот факт, что монооксид углерода обладает высокой селективностью, но низкой активностью, в то время как молекулярный водород слишком активен для селективного образования целевого продукта, мы решили изучить влияние совместного использования данных восстановителей на результат реакции восстановительной этерификации.

Синтез-газ, смесь CO и  $\text{H}_2$ , является важным промышленным продуктом и ценным реагентом в синтезе, который может быть использован множеством способов. Наиболее часто в промышленности получают синтез-газ с соотношением CO/ $\text{H}_2$  1/1 и 1/3. Предполагая, что синтез-газ с большей долей водорода может приводить к протеканию большего количества побочных процессов за счет высокой активности водорода, мы решили использовать синтез-газ с соотношением CO/ $\text{H}_2$  1/1. Начальные эксперименты при использовании низкой загрузки коммерчески доступного рутениевого катализатора  $[(\text{цимол})\text{RuCl}_2]_2$  показали, что в присутствии CO/ $\text{H}_2$  1/1 реакция восстановительной этерификации протекала на 64% (Рисунок 15а).

После оптимизации была проведена серия реакций восстановительного присоединения карбоновых кислот к различным альдегидам (Рисунок 16). В реакцию способны вступать как ароматические, так и алифатические альдегиды, в том числе со связью C-Hal. Сложные эфиры образовывались с выходами от 65 до 85% и высокими значениями TON.

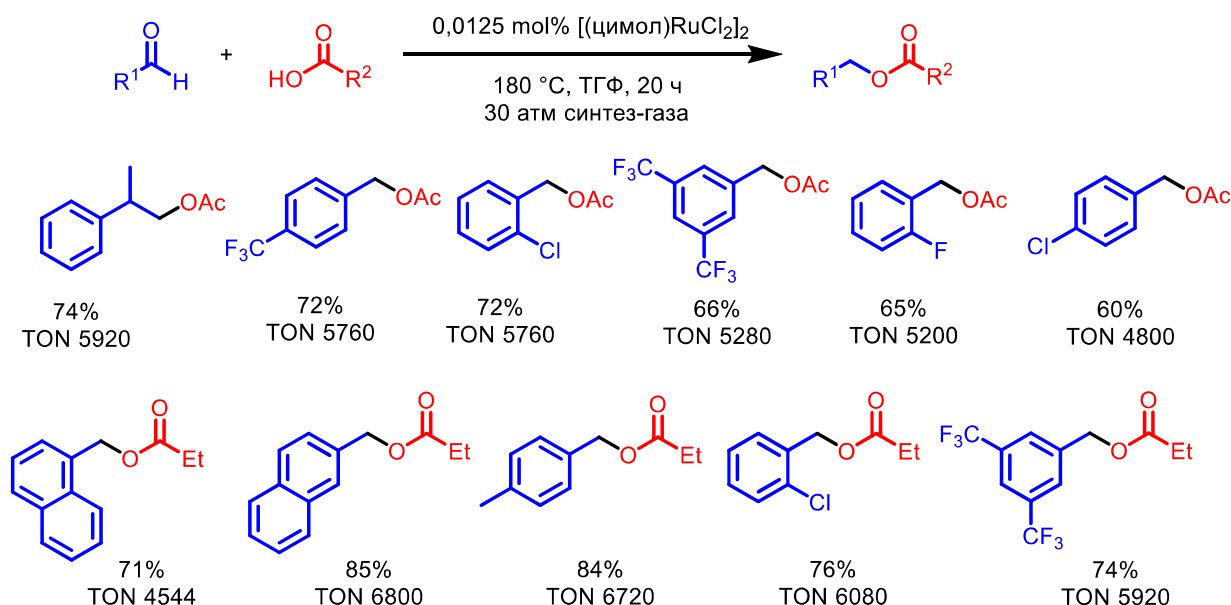


Рисунок 16. Серия реакций восстановительной этерификации в присутствии синтез-газа как восстановителя

После исследования субстратной специфичности процесса восстановительной этерификации мы задумались о предположительном механизме процесса. При

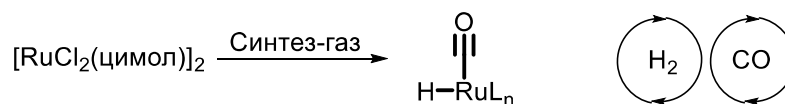
использовании водорода в качестве восстановителя, вероятно, сначала происходит восстановление альдегида до спирта. Затем, спирт взаимодействует с кислотой с образованием незначительного количества эфира. В случае монооксида углерода процесс может протекать по механизму без внешнего источника водорода.

Гидриды металлов, как правило, активно проявляют свойства оснований Бренстеда. Поскольку в системе находится большой избыток карбоновой кислоты, в которой кислый атом водорода носит положительный заряд, гидридный комплекс рутения, являющийся одним из интермедиатов процесса восстановительной этерификации и количество которого не может превышать количество катализатора, способен взаимодействовать с этой кислотой и переставать участвовать в каталитическом цикле.

При использовании водорода в качестве восстановителя каталитические частицы не стабилизируются карбонильными лигандами, в результате катализатор быстро превращается в рутениевую чернь, проявляющую меньшую активность в катализе восстановительной этерификации.

Таким образом, при проведении реакции в присутствии CO происходит дезактивация гидридного комплекса за счет взаимодействия с исходной кислотой, в результате чего продукт образуется с низким выходом, а при использовании водорода как восстановителя, рутениевый катализатор быстро теряет активность поскольку отсутствуют стабилизирующие лиганды (CO).

В отличие от CO и H<sub>2</sub> в индивидуальном виде, при использовании синтез-газа можно наблюдать высокие выходы для данной реакции за счет сочетания свойства CO стабилизировать каталитические частицы в низких степенях окисления и гидрирующей способности водорода, благодаря которой эти частицы генерируются достаточно быстро (Рисунок 17).



Быстрая генерация катализатора из прекатализатора

Стабилизация каталитической частицы посредством CO как лиганда

Рисунок 17. Синергетический эффект двух каталитических циклов

При использовании синтез-газа как восстановителя удалось ввести в реакцию восстановительной этерификации субстраты, содержащие связь Ar-Cl и Ar-Br, при этом не наблюдалось продуктов гидрогенолиза этих связей. В реакцию способны вступать как ароматические, так и алифатические альдегиды. В отличие от проведения этой реакции в присутствии родиевого катализатора и монооксида углерода в качестве восстановителя, данный процесс более толерантен к стерически загруженным субстратам. Так, в данную реакцию с высокими выходами вступают о-хлорбензальдегид и о-фторбензальдегид. Однако при использовании в качестве исходных соединений кетонов соответствующие продукты не образовывались. Также принципиальным ограничением восстановительной этерификации является невозможность синтезировать сложные эфиры типа RCO<sub>2</sub>C(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)R<sub>3</sub>, где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> отличны от водорода.

#### 4. Выводы

- 1) Проанализировано влияние различных параметров на эффективность реакции восстановительной этерификации с помощью CO и H<sub>2</sub>O, катализируемой RhCl<sub>3</sub>.
- 2) Показано, что введение в эту реакцию субстратов, содержащих функциональные группы, которые проявляют сильные электронодонорные свойства или обладающих



значительным стерическим эффектом в ароматических альдегидах, приводят к протеканию побочного процесса гидрирования через реакцию сдвига водяного газа с образованием производных толуола.

3) Найдено, что катализируемая рутением этерификация позволяет получить более высокие выходы продуктов в случае ортозамещенных альдегидов и альдегидов с электроноакцепторными группами. В случае катализа с помощью  $\text{RhCl}_3$  целевой процесс более эффективно протекает по механизму со сдвигом водяного газа, чем восстановительная этерификация без внешнего источника водорода.

4) Изучена каталитическая активность трис(пиразолил)боратных комплексов родия в восстановительном аминировании и восстановительной этерификации без внешнего источника водорода.

5) Синтезированы вторичные и третичные амины из альдегидов и кетонов в мягких условиях в воде в качестве растворителя.

6) Проведено исследование восстановительных свойств синтез-газа в реакции восстановительной этерификации, оптимизирована методика восстановительного присоединения карбоновых кислот к альдегидам в присутствии синтез-газа и синтезирован ряд сложных эфиров по этой методике.

7) Показаны преимущества синтез-газа перед газообразным водородом и угарным газом в реакции восстановительной этерификации в присутствии рутениевого катализатора и были достигнуты ТОН катализатора 4500-6800.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Дальнейшее совершенствование методов восстановительного нуклеофильного присоединения может быть направлено на разработку более мягких условий процесса, а также поиск более доступных катализаторов. Такие методы могут быть использованы в промышленности для получения практически значимых продуктов реакции восстановительного нуклеофильного присоединения, в частности сложных эфиров и биологически активных аминов. Использование разработанных методов в лабораторных условиях позволит получать эти соединения в соответствии с принципом экономии атомов и стадий, что поможет избежать сложностей при выделении целевых продуктов.

#### **Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

##### **Статьи в журналах:**

1) Ostrovskii V.S. Rhodium-Catalyzed Reductive Esterification Using Carbon Monoxide as a Reducing Agent / Ostrovskii V.S., S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, D. Chusov. // *European J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 2020., №27. – P. 4116–4121.

2) Kharitonov V. B. Tris(Pyrazolyl)Borate Rhodium Complexes. Application for Reductive Amination and Esterification of Aldehydes in the Presence of Carbon Monoxide / V. B. Kharitonov, V. S. Ostrovskii, Y. V. Nelyubina, D. V. Muratov, D. Chusov, D. A. Loginov. // *J. Organomet. Chem.* – 2020. – Vol. 925. – Article 121468.

3) Podyacheva E. Syngas Instead of Hydrogen Gas as a Reducing Agent—A Strategy To Improve the Selectivity and Efficiency of Organometallic Catalysts / E. Podyacheva, O. I. Afanasyev, V. S. Ostrovskii, D. Chusov. // *ACS Catal.* – 2022. – Vol. 12. – P. 5145–5154.

##### **Тезисы докладов:**

1) Чусов Д. А. Амины - наше всё и не только / Д. А. Чусов, О. И. Афанасьев, Е. С. Подъячева, А. С. Козлов, А.Р. Фаткулин, В. С. Островский, Ф. С. Клюев // «Современные проблемы органической химии»: Тезисы докладов, 26-30 июня 2023 г., Новосибирск, Россия, 2023, С. 26.

2) Podyacheva E. S. Syngas vs Hydrogen in reductive addition processes / E. S. Podyacheva, O. I. Afanasyev, V. S. Ostrovskii, A. A. Tsygankov, A. S. Kozlov, A. R. Fatkulin, K. O. Biriukov, D. A. Chusov // The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”. Book of abstracts, 26–30 September 2022, Moscow, Russia, 2022, P. 60.

3) Чусов Д. А. Гидрирование без водорода? / Д. А. Чусов, О. И. Афанасьев, С. А. Рунихина, Е. С. Подъячева, А. А. Цыганков, К. О. Бирюков, В. С. Островский, А. Р. Фаткулин, Д. А. Логинов // Всероссийский конгресс по гетероциклической химии КОСТ-2021. Тезисы докладов, 12-16 октября 2021 г., Сочи, Россия, 2021, С. 71.