

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

На правах рукописи

ПОДЪЯЧЕВА

Евгения Сергеевна

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕАКЦИЯМ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РАЗЛИЧНЫХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ**

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Группе эффективного катализа 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, старший научный сотрудник Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН.
- Официальные оппоненты:** **Бермешев Максим Владимирович**
Доктор химических наук, заведующий Лабораторией кремнийорганических и углеводородных циклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН)
- 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 (ИОХ РАН)
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Защита диссертации состоится « 02 » декабря 2021 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: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан « » октября 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.01

кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Современные концепции в химии направлены на разработку атом-экономичных и экологически безопасных процессов с использованием в качестве исходных соединений простых и доступных реагентов. Важное значение среди множества органических реакций, имеют окислительно-восстановительные процессы. Водород широко используется в промышленности, тогда как комплексные гидриды металлов чаще применяются в лабораторной практике. Производство водорода требует больших затрат энергии, а хранение этого легко воспламеняющегося и взрывоопасного газа - тщательных мер предосторожности. Неустойчивость гидридных восстановителей к влаге и кислороду воздуха накладывает ограничения на условия проведения восстановительных реакций. Кроме того, как использование водорода, так и гидридных восстановителей может приводить к протеканию нежелательных процессов восстановления функциональных групп. Таким образом, актуальной задачей является поиск более селективных, в то же время дешевых и доступных восстановительных агентов.

Разработанный ранее подход к восстановительному присоединению с использованием CO в качестве восстановителя представляет собой селективный и атом-экономичный процесс. Монооксид углерода выполняет роль деоксигенирующего агента при присоединении водородсодержащих нуклеофилов к карбонильным соединениям (Схема 1).

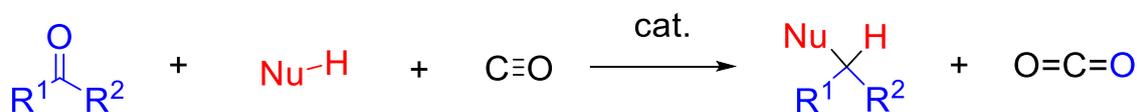


Схема 1. Восстановительное присоединение с использованием монооксида углерода

На примере восстановительного аминирования было показано, что эффективными катализаторами процессов такого типа являются соединения родия, рутения, иридия и осмия (Схема 2).

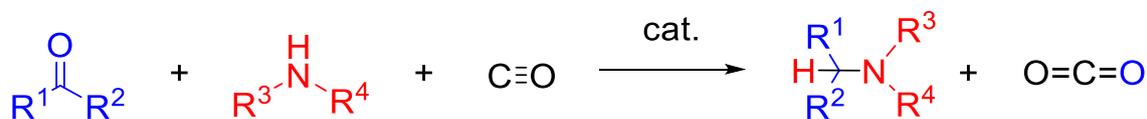


Схема 2. Каталитическое восстановительное аминирование с использованием CO

Целевые процессы протекают селективно, а монооксид углерода является доступным восстановителем, поскольку он входит в состав таких промышленных газовых смесей, как конвертерный газ - крупнотоннажный отход сталелитейной промышленности, а также синтез-газ, являющийся продуктом паровой конверсии метана.

Однако существует ряд препятствий для использования СО в восстановительных процессах как в лабораторной практике, так и в промышленности:

- 1) До настоящего момента не было проведено надежного экспериментального сравнения ряда классических восстановительных агентов с монооксидом углерода в реакции восстановительного аминирования для получения одного и того же набора целевых соединений, которое могло бы служить достоверной оценкой достоинств и недостатков каждого из восстановителей;
- 2) Большинство разработанных восстановительных процессов проводятся в экологически небезопасных органических растворителях;
- 3) Необходимость выделения СО из промышленных газовых смесей для использования в промышленном химическом синтезе требует дополнительных затрат энергии;
- 4) Малая доступность специального оборудования для работы под давлением в лабораторной практике.

Цель работы: Актуальными целями для данного исследования являются:

- 1) Проведение экспериментального сравнения монооксида углерода с наиболее широко применяемыми восстановительными агентами в реакции восстановительного аминирования (H_2 , $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$) и оценка параметра Эффективности Реакционной Массы в реакциях с использованием каждого восстановителя;
- 2) Поиск условий для проведения каталитического восстановительного аминирования с участием СО в воде;

- 3) Изучение восстановительного потенциала синтез-газа в реакциях восстановительного аминирования и C–C сочетания-декарбоксилирования;
- 4) Расширение применения $\text{Fe}(\text{CO})_5$ в качестве синтетического эквивалента CO, и проведение синтеза природных соединений семейства Вазицинона методом окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробензальдегидов с аминами.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость заключается в том, что данная работа вносит фундаментальный вклад в исследование реакционной способности восстановительных систем. Практическая значимость заключается в том, что в данной работе было впервые проведено релевантное экспериментальное сравнение восстановительной системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ с NaBH_4 , NaCH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ в реакции восстановительного аминирования. Проведена оценка параметра Эффективности Реакционной Массы с участием каждого восстановителя.

Впервые показано, что флуоренильные комплексы металлов 9 группы эффективно катализируют реакцию восстановительного аминирования в воде с использованием монооксида углерода в качестве восстановителя.

Впервые показано, что синтез-газ проявляет более высокую активность и селективность по сравнению с водородом в реакциях восстановительного аминирования и C–C сочетания-декарбоксилирования.

Впервые продемонстрирована практическая ценность разработанной окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях с участием $\text{Fe}(\text{CO})_5$ для синтеза природных алкалоидов семейства Вазицинона.

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.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на конференции «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва,

2019), Международном симпозиуме по синтезу и катализу IsySyCat (Эвора, 2019), XXVIII Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления развития науки и технологий» (Тула, 2020).

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 336 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, выводы, экспериментальную часть, и список литературы (301 наименование), содержит 42 рисунка, 136 схем и 32 таблицы.

Основное содержание диссертационной работы

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

В **литературном обзоре** проведен анализ реакции алкилирования аминов спиртами с переносом водорода, которая является прямым конкурентом процесса восстановительного аминирования и сравнение обоих подходов в синтезе аминов.

Раздел **обсуждение результатов** состоит из пяти глав, в которых описаны результаты экспериментального сравнения СО с классическими восстановительными агентами в реакции восстановительного аминирования; особенности проведения реакции восстановительного аминирования на флуоренильных комплексах металлов 9 группы в присутствии СО в воде; восстановительное присоединение с образованием аминов и нитрилов в присутствии синтез-газа в качестве восстановительного агента; синтез природных соединений методом окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробензальдегидов с аминами с участием $\text{Fe}(\text{CO})_5$.

1. Восстановительное аминирование карбонильных соединений с использованием $\text{H}_2\text{-Pd/C}$, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN и их сравнение с $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ по эффективности и селективности

Универсальный синтетический подход к любой реакции в органической химии является привлекательным, поскольку он может позволить вводить в

конкретный процесс широкий диапазон исходных соединений и проводить необходимое превращение с препаративным выходом с первой попытки без дополнительной оптимизации условий.

В первой части работы было проведено экспериментальное сравнение эффективности и селективности СО с классическими восстановителями H_2 , $NaBH_4$, $NaCH_3CN$ и $NaBH(OAc)_3$, которые используются в реакции восстановительного аминирования, для изучения возможности разработки универсальных условий для данного процесса с выходом больше 60%. Поскольку для сравнения были выбраны широко используемые и доступные восстановительные агенты, мы решили выбрать сопоставимые по доступности катализаторы, необходимые для проведения целевого процесса в присутствии СО и H_2 , а именно $Rh_2(OAc)_4$ и Pd/C соответственно.

План данной части работы включал:

- 1) Анализ литературных данных и поиск наиболее часто используемых условий реакции восстановительного аминирования, в которых применяется каждый из выбранных восстановительных агентов (Таблица 1);

Таблица 1. Наиболее часто применяемые условия восстановительного аминирования для СО- $Rh_2(OAc)_4$, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ и H_2 -Pd/C.

СО-$Rh_2(OAc)_4$	$NaBH_4$	$NaBH(OAc)_3$	$NaBH_3CN$	H_2-Pd/C
0.7 мольн% $Rh_2(OAc)_4$			1.0 экв. AcOH	5 мольн% (10% Pd/C)
1.2 экв. амина	1.0 экв. амина	1.0 экв. амина	1.0 экв. амина	1.0 экв. амина
1.0 экв. карбонильного соединения	1.2 экв. карбонильного соединения	1.0 экв. карбонильного соединения	1.0 экв. карбонильного соединения	1.0 экв. карбонильного соединения
50 атм СО	2.0 экв. $NaBH_4$	1.4 экв. $NaBH(OAc)_3$	2.0 экв. $NaBH_3CN$	5 атм H_2
ТГФ	MeOH	1,2-дихлорэтан	MeOH	EtOH
120°C	65°C	25°C	25°C	40°C

- 2) Выбор репрезентативного набора целевых аминов, предполагающий использование разных типов карбонильных соединений и аминов в целевом процессе (Рисунок 1);

- 3) Проверка эффективности наиболее широко применяемых условий, выбранных на первом этапе (Таблица 1), в синтезе выбранного набора аминов;
- 4) Дополнительное изучение возможности оптимизации условий восстановительного аминирования для целевых аминов, полученных с выходом менее 60%;
- 5) Оценка эффективности и количества генерируемых отходов для получения целевых аминов с использованием каждого восстановителя.

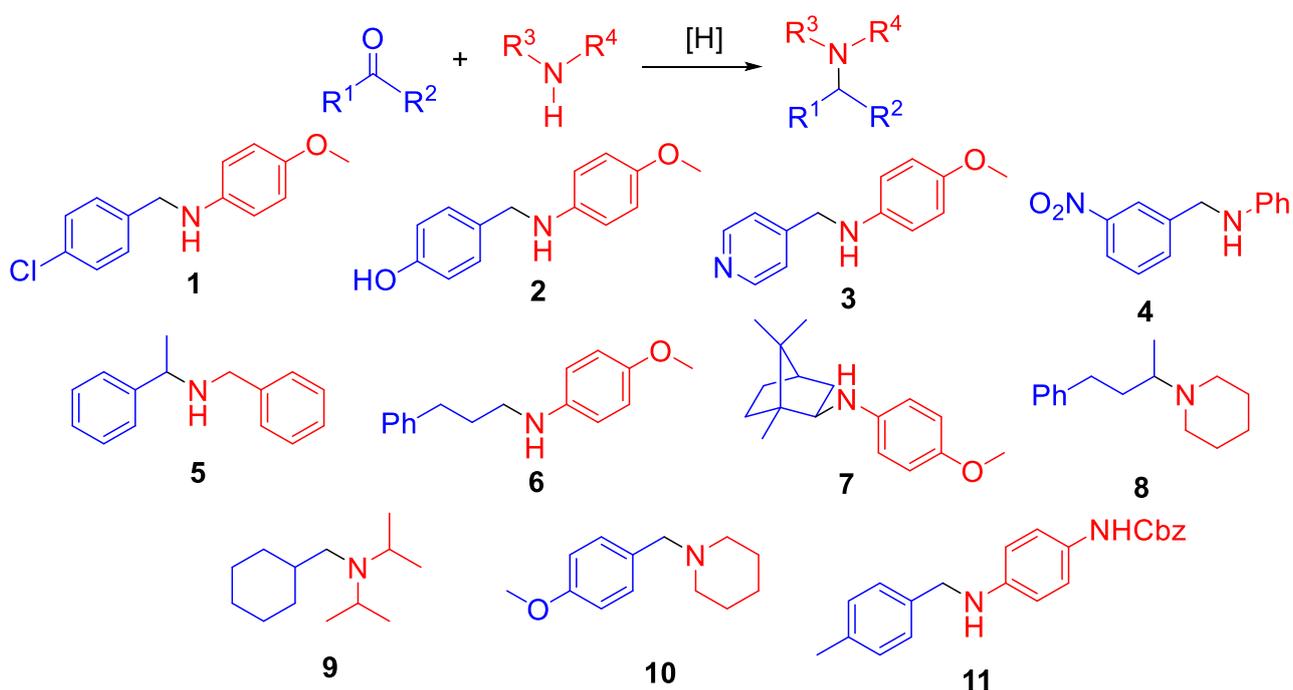


Рисунок 1. Репрезентативный набор целевых аминов для сравнения выбранных восстановителей

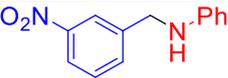
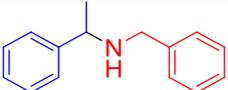
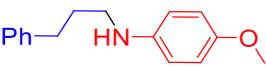
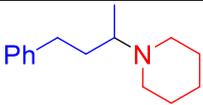
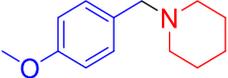
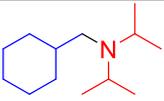
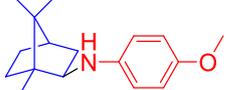
В результате проверки каждого восстановителя для синтеза каждого из выбранных аминов (Рисунок 1) было показано, что без дополнительной оптимизации наибольшее число целевых соединений (8) с выходом не менее 60% можно получить при использовании каталитической системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$. Следующим по эффективности восстановителем оказался $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, с помощью которого было синтезировано 6 целевых аминов. Использование NaBH_3CN позволило синтезировать 5 аминов из выбранного набора. Наименьшее число целевых продуктов в реакции восстановительного аминирования было получено в присутствии NaBH_4 и $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ (Рисунок 2). Низкая эффективность

Даже снижение температуры от 40°C до 25°C, давления H₂ от 5 до 3 атм, загрузки Pd/C от 5 до 1 мольн% и замена растворителя с EtOH на MeOH не позволили достичь выхода 60% ни для одного амина из выбранного набора в случае использования восстановительной системы H₂-Pd/C (Рисунок 1).

Добавление соединений титана (IV) (Ti(Oi-Pr)₄ и TiCl₄) к смеси карбонильных соединений и аминов, перед введением в реакцию комплексных гидридов бора (NaBH₄ и NaBH₃CN) способствовало увеличению выходов выше 60% для трех аминов при использовании NaBH₄, и для четырех аминов в присутствии NaBH₃CN (Таблица 2).

Продукт взаимодействия камфоры с 4-метоксианилином был получен в виде экзо-изомера с выходом 69% только при использовании системы CO-Rh₂(OAc)₄ после оптимизации. Остальные восстановители не приводили к образованию целевого продукта даже после дополнительной оптимизации. CO-Rh₂(OAc)₄ также позволяет достичь выхода >60% при взаимодействия циклогексанкарбальдегида с диизопропиламином (Таблица 2).

Таблица 2. Выходы целевых аминов после оптимизации

Восстановители	NaBH ₄	NaBH ₃ CN	NaBH(OAc) ₃	CO-Rh ₂ (OAc) ₄
Целевые продукты				
	77%	✓	✓	✓
	99%	65%	✓	✓
	99%	99%	✓	✗
	✗	71%	✗	✓
	✗	79%	✓	✓
	✗	✗	60-71%	63%
	0%	0%	0%	69% (только экзо-)

✓ - достигнут выход целевого амина 60% без дополнительной оптимизации; ✗ - не достигнут выход целевого амина 60%.

На последнем этапе был рассчитан параметр Эффективности Реакционной Массы (ЭРМ), который учитывает выход целевого продукта, следовательно, показывает общую эффективность процесса, и отражает количество производимых в процессе отходов (k_1, k_2, k_3 – показывают молярное соотношение реагентов, А, В, С – показывают молярные массы исходных реагентов) (Схема 4). Даже без учета вклада растворителя в количество генерируемых отходов, четко видно, что значение параметра ЭРМ для CO-Rh₂(OAc)₄ превосходит этот параметр для остальных восстановительных агентов, что свидетельствует о более высокой эффективности восстановительного аминирования с участием CO-Rh₂(OAc)₄, а также о более низком количестве отходов (Таблица 3).

$$\text{ЭРМ} = \frac{D}{A * k_1 + B * k_2 + C * k_3}$$

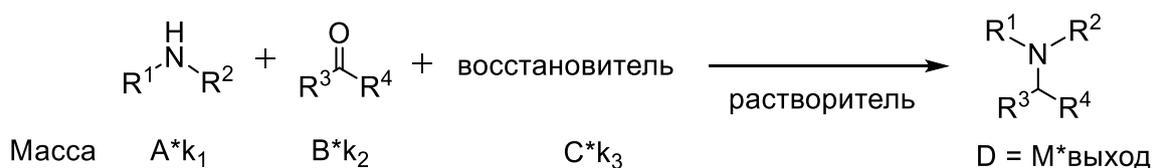


Схема 4. Схема расчета Эффективности Реакционной Массы (ЭРМ)

Таблица 3. Усредненные значения ЭРМ для каждого восстановителя после оптимизации для всех экспериментов

	CO-Rh ₂ (OAc) ₄	NaBH ₃ CN	NaBH(OAc) ₃	NaBH ₄	H ₂ -Pd/C
Средняя ЭРМ, %	64%	27%	25%	31%	17%

2. Восстановительное аминирование в присутствии монооксида углерода, катализируемое флуоренильными комплексами металлов 9 группы

Для дальнейшего улучшения экологических параметров процесса восстановительного аминирования в присутствии СО, мы решили исследовать условия, при которых органические растворители можно заменить на воду. Флуоренильные комплексы металлов 9 группы (Рисунок 3) показали активность в реакции восстановительного аминирования с использованием СО в качестве восстановителя в воде. Выбор флуоренильного фрагмента в качестве лиганда обусловлен, способностью этого лиганда к изменению типа координации, которая облегчает освобождение координационных мест на металлоцентре, а также меньшей токсичностью флуорена по сравнению с другими полиароматическими соединениями.

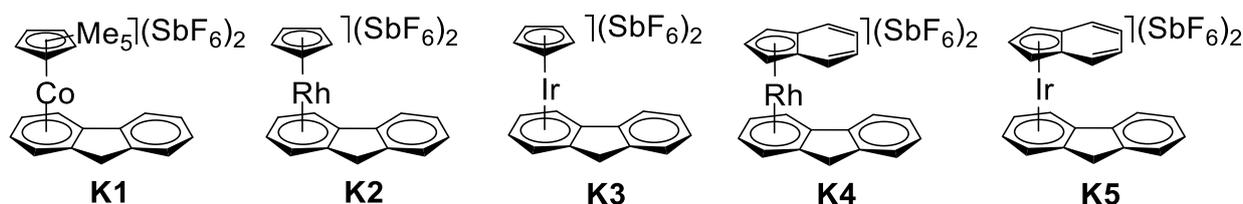


Рисунок 3. Структура флуоренильных комплексов кобальта, родия и иридия

Тестирование каталитической активности флуоренильных комплексов металлов 9 группы проводили на модельной реакции восстановительного аминирования 4-метилбензальдегида 4-метоксианилином (Схема 5). Наиболее высокую активность в целевом процессе показал флуоренил-иридий-циклопентадиенильный комплекс (**K3**), продукт **12** был получен с выходом 88%. При переходе к комплексу родия (**K2**) выход модельного амина **12** снижался до 55%. Наиболее низкая каталитическая активность (выход продукта **12** - 12%) наблюдалась для комплекса кобальта (**K1**) (Рисунок 4).

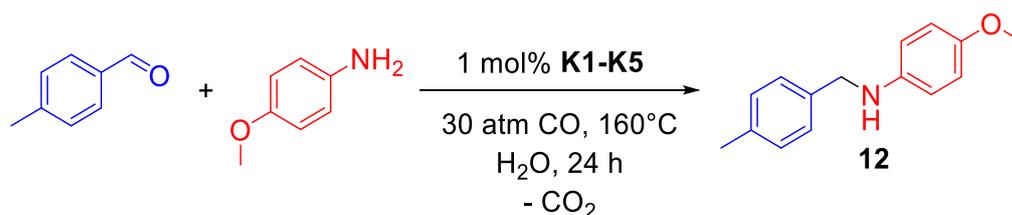


Схема 5. Модельная реакция восстановительного аминирования, катализируемая флуоренильными комплексами кобальта, родия и иридия

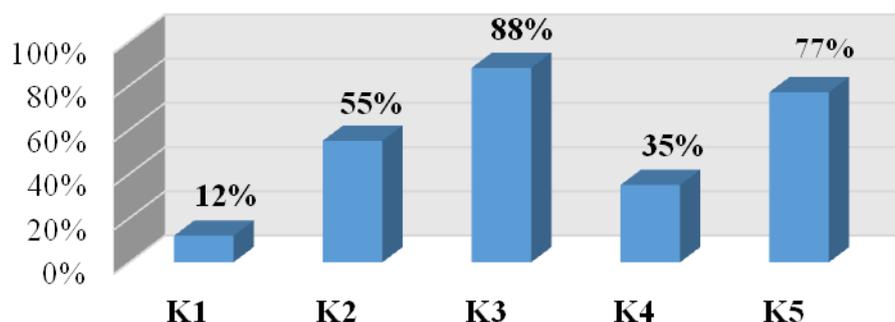


Рисунок 4. Выходы амина **12** в реакции восстановительного аминирования с участием CO в воде с использованием флуоренильных комплексов металлов 9 группы в качестве катализаторов

Субстратная специфичность восстановительного аминирования в присутствии монооксида углерода в воде была исследована с использованием

наиболее активного циклопентадиенил-иридий флуоренильного катализатора. Ароматические альдегиды и алифатические кетоны вступают в реакцию с ароматическими аминами при 160°C и 30 атм СО с высокими выходами (82-91%). В тех же условиях алифатические альдегиды и ароматические кетоны реагируют с ароматическими аминами с умеренными выходами (59-63%). Восстановительное аминирование между алифатическими кетонами и вторичными аминами протекает эффективно (74%) даже при более низком давлении 10 атм (Схема 6).

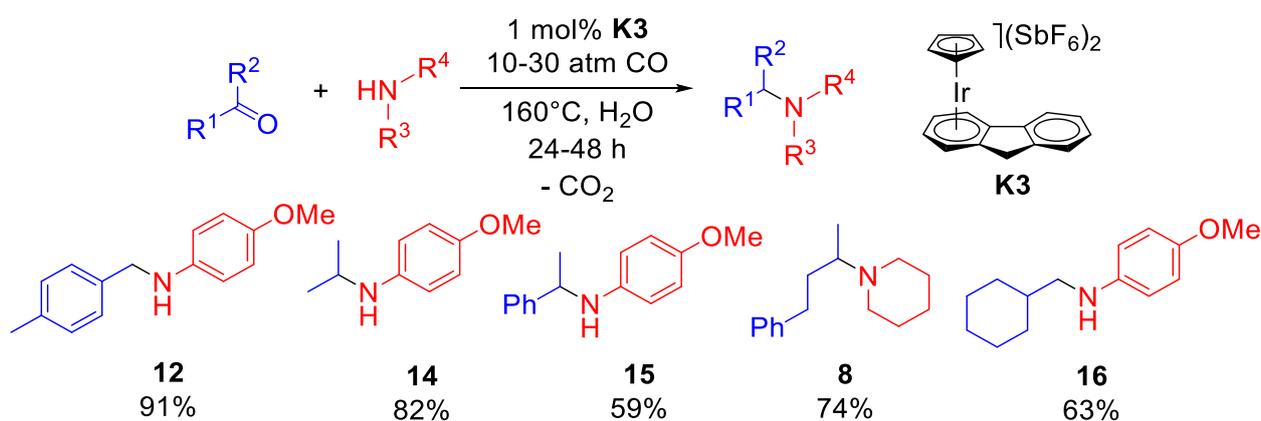


Схема 6. Субстратная специфичность реакции восстановительного аминирования с участием монооксида углерода в воде

3. Восстановительное присоединение, катализируемое соединениями родия с использованием синтез-газа в качестве восстановительного агента

Согласно данным, полученным ранее, СО является более селективным восстановительным агентом, чем водород. В то же время высокая активность водорода приводит к большому количеству побочных процессов. Принимая во внимание эти результаты, было сделано предположение о том, что синтез-газ, который является промышленно доступной газовой смесью монооксида углерода и водорода, может превзойти активность СО и селективность Н₂. Данную гипотезу мы решили проверить в реакциях восстановительного аминирования и С–С сочетания-декарбоксилирования.

Сравнение эффективности и селективности трех газообразных восстановителей Н₂, СО и синтез-газа на модельной реакции восстановительного аминирования между 4-метилбензальдегидом и этиловым эфиром 4-аминобензойной кислоты (Схема 7) показало, что синтез-газ позволяет достичь

почти количественного выхода целевого продукта **17**, тогда как в случае CO или водорода эффективность не превышала 25% (Рисунок 5).

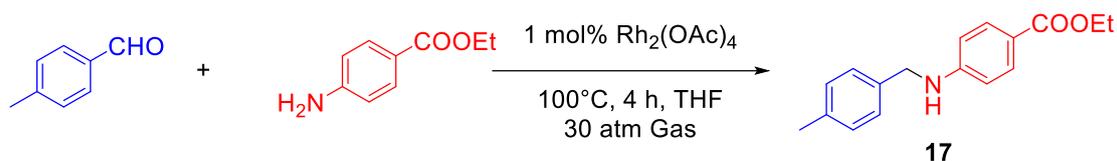


Схема 7. Модельная реакция восстановительного аминирования с участием синтез-газа, молекулярного водорода и монооксида углерода

Выход целевого амина **17**

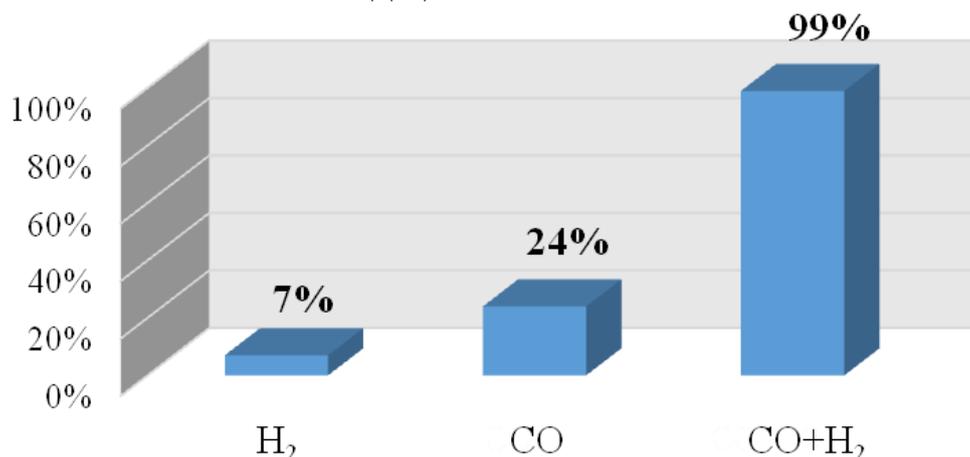


Рисунок 5. Сравнение H₂, CO и синтез-газа в реакции восстановительного аминирования

Высокая активность синтез-газа в качестве восстановительного агента в процессе восстановительного аминирования позволила снизить загрузку родиевого катализатора до миллионных долей. Для более точного и удобного добавления малых количеств родиевого катализатора, Rh₂(OAc)₄ был заменен на Rh₂(ESP)₂ (Схема 8), который в отличие от Rh₂(OAc)₄, хорошо растворим в ТГФ и может быть добавлен в виде аликвоты с необходимой точностью.

Исследование субстратной специфичности восстановительного аминирования при низких загрузках Rh₂(ESP)₂ показало, что активность системы синтез-газ-Rh₂(ESP)₂ снижается в ряду алифатические кетоны – ароматические альдегиды – ароматические кетоны, а также в ряду алифатические амины – ароматические амины (Схема 8).

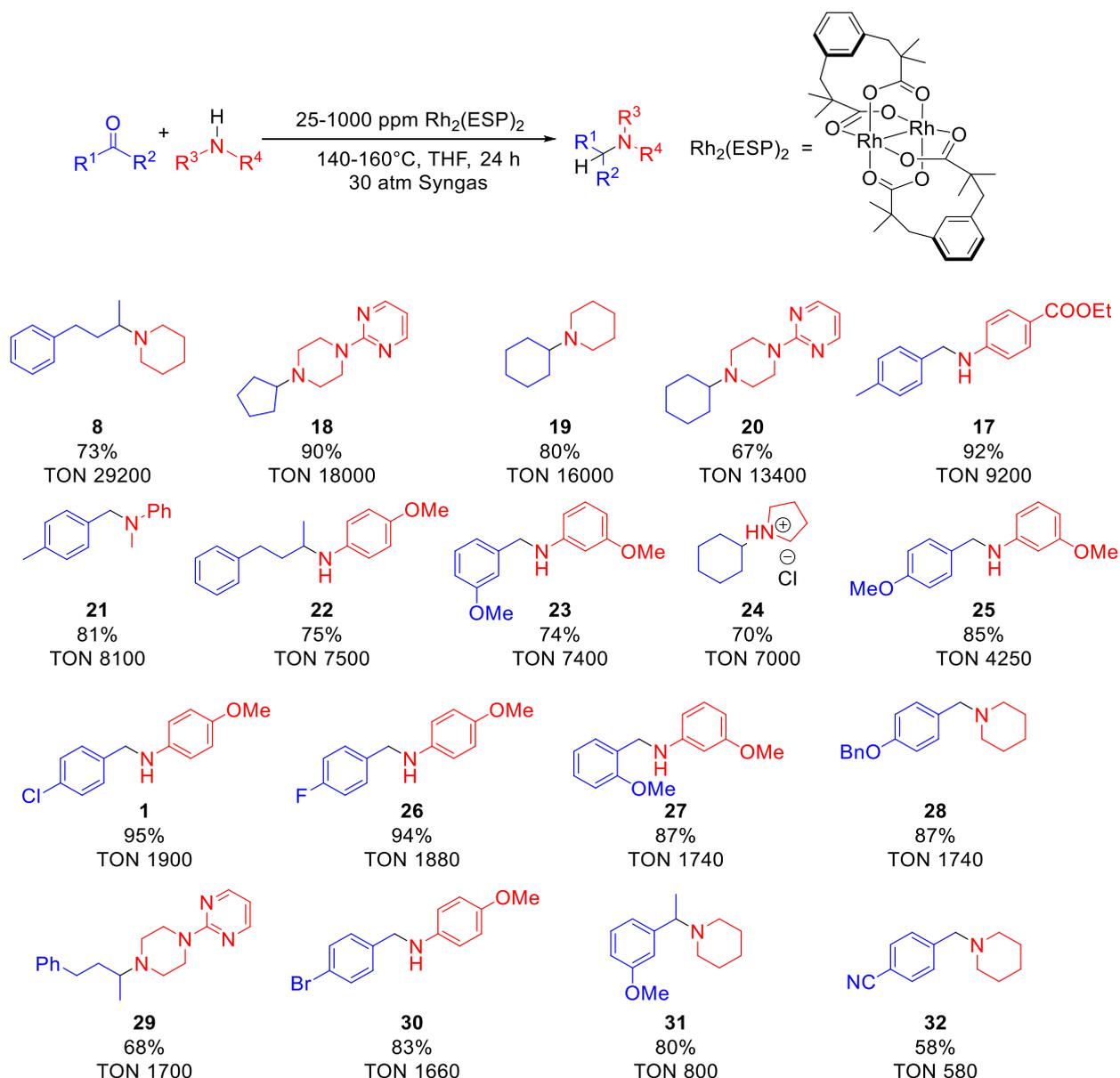


Схема 8. Восстановительное аминирование в присутствии низких загрузок катализатора $Rh_2(ESP)_2$ с использованием синтез-газа в качестве восстановителя

Было показано, что восстановительное аминирование можно проводить с высокой эффективностью с участием стехиометрических количеств синтез-газа (Схема 9).

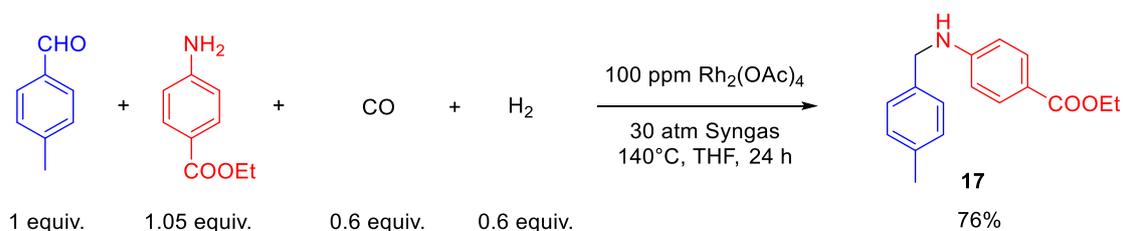


Схема 9. Восстановительное аминирования в присутствии стехиометрических количеств синтез-газа

Проведенные эксперименты показали, что синтез-газ, в отличие от водорода, не приводит к побочным процессам восстановления функциональных групп (C=O, C≡N), а также расщеплению связей C–Hal (Схема 10).

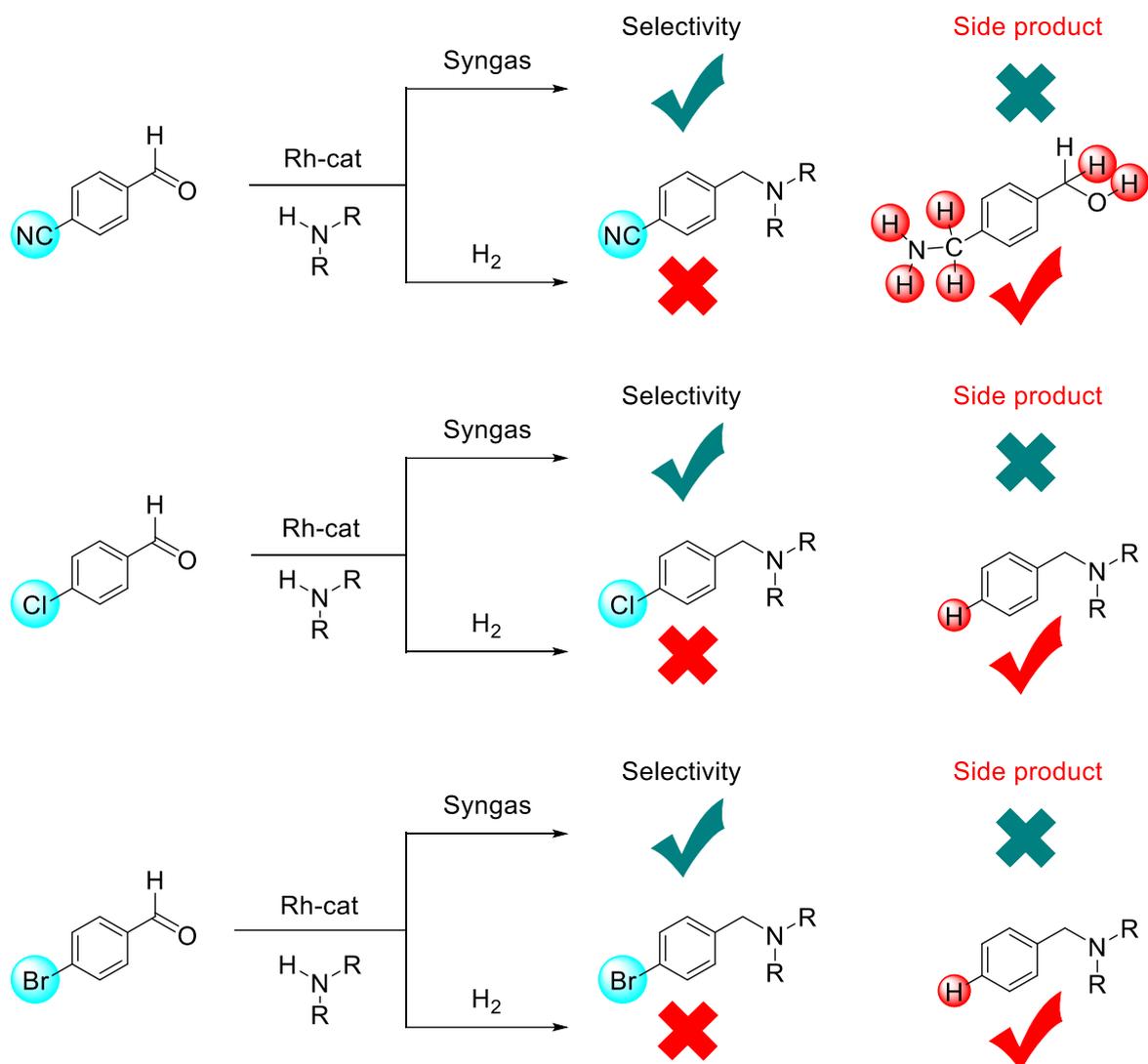


Схема 10. Сравнение толерантности синтез-газа и водорода к восстановлению чувствительных функциональных групп

Поскольку синтез-газ показал более высокую эффективность, чем CO и H₂ в реакции восстановительного аминирования, мы решили протестировать этот восстановительный агент на другом процессе восстановительного присоединения.

В реакции восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования синтез-газ также показал более высокую эффективность и селективность, чем водород (Схема 11).

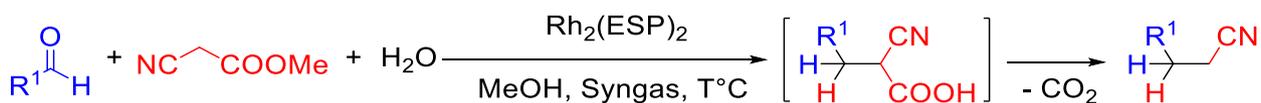


Схема 11. Процесс восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования с участием синтез-газа

Результаты экспериментов по сравнению синтез-газа с водородом приведены ниже на модельной реакции 4-фторбензальдегида с метилцианоацетатом и водой (Схема 12) (Рисунок 6).

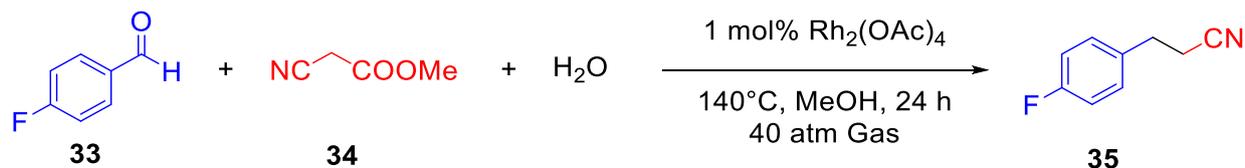


Схема 12. Модельная реакция восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования с участием синтез-газа

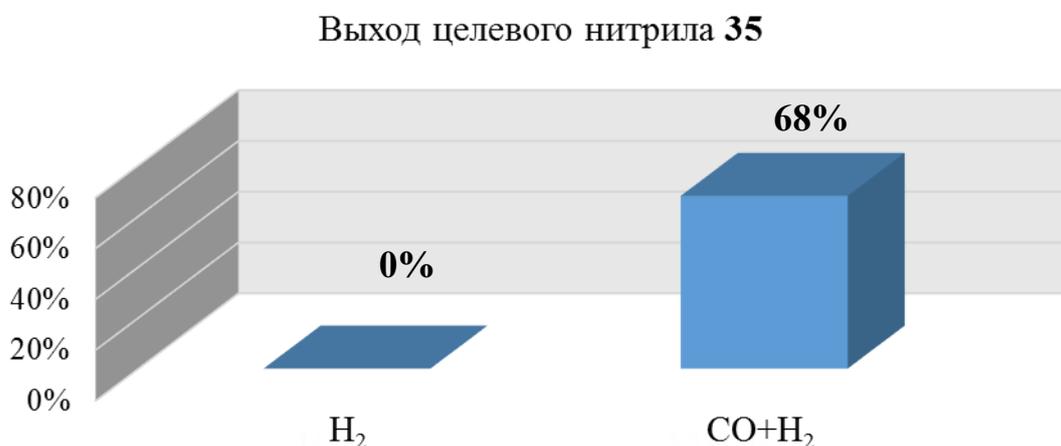


Рисунок 6. Сравнение H₂ и синтез-газа в реакции восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования

После проведения оптимизации была изучена субстратная специфичность. Было установлено, что электронные свойства заместителей в ароматических альдегидах существенно не влияют на эффективность процесса (TON 3450-4700). Алифатические альдегиды также способны вступать в реакцию восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования. Склонные к восстановлению функциональные группы, OВп, Ас, CN, Вг сохранялись в процессе восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования с участием синтез-газа (Схема 13).

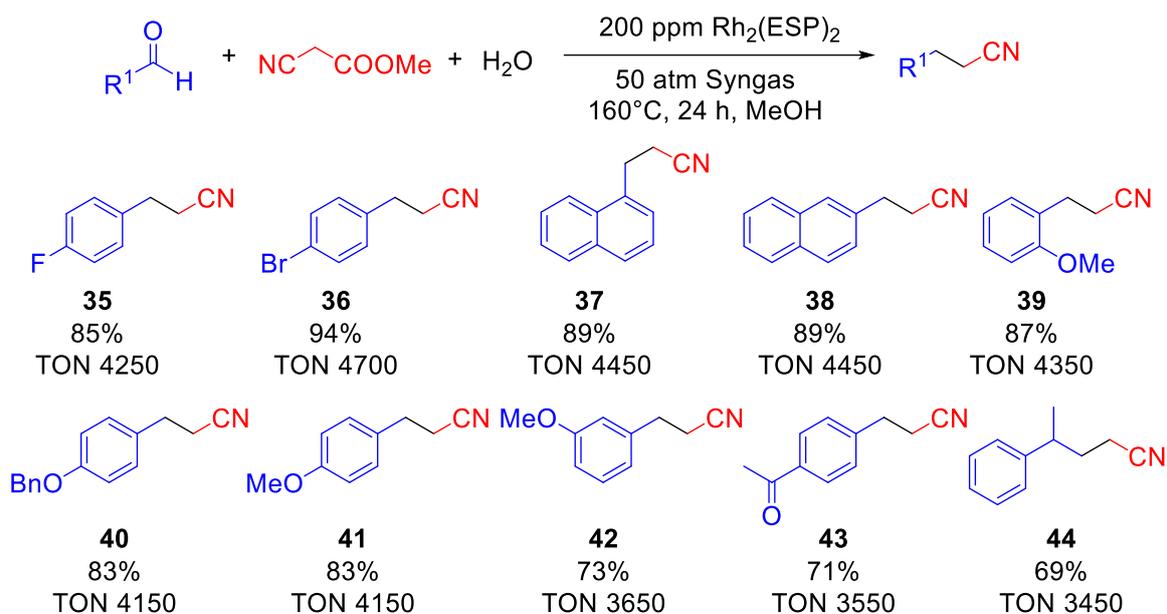


Схема 13. Субстратная специфичность восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования с участием синтез-газа

4. Окислительно-восстановительная конденсация *o*-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях. Полный синтез алкалоидов семейства Вазицинона

Использование жидкого синтетического эквивалента CO, пентакарбонила железа, открывает перспективы для более широкого применения этого восстановительного агента в лабораторной практике. Опираясь на описанную в литературе активность Fe(CO)₅ в реакции восстановительного аминирования и способность этого реагента восстанавливать нитросоединения мы решили исследовать реакцию восстановительного аминирования 2-нитробензальдегидов в присутствии Fe(CO)₅ в качестве восстановительного агента.

При взаимодействии 2-нитробензальдегида с пирролидином в присутствии Fe(CO)₅ в реакционной смеси было обнаружено два продукта: **45** и **46** (Схема 14). Исследование влияния условий реакции на их соотношение показало, что ключевым фактором является температура процесса. Проведение реакции при комнатной температуре позволяет получить в качестве основного продукта хиназолин (**46**), в то время как нагревание при 120°C приводит к анилиновому производному (**45**) (Рисунок 7).

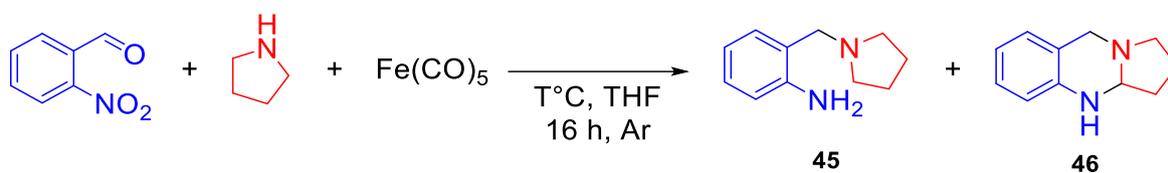


Схема 14. Окислительно-восстановительный процесс с использованием $\text{Fe}(\text{CO})_5$

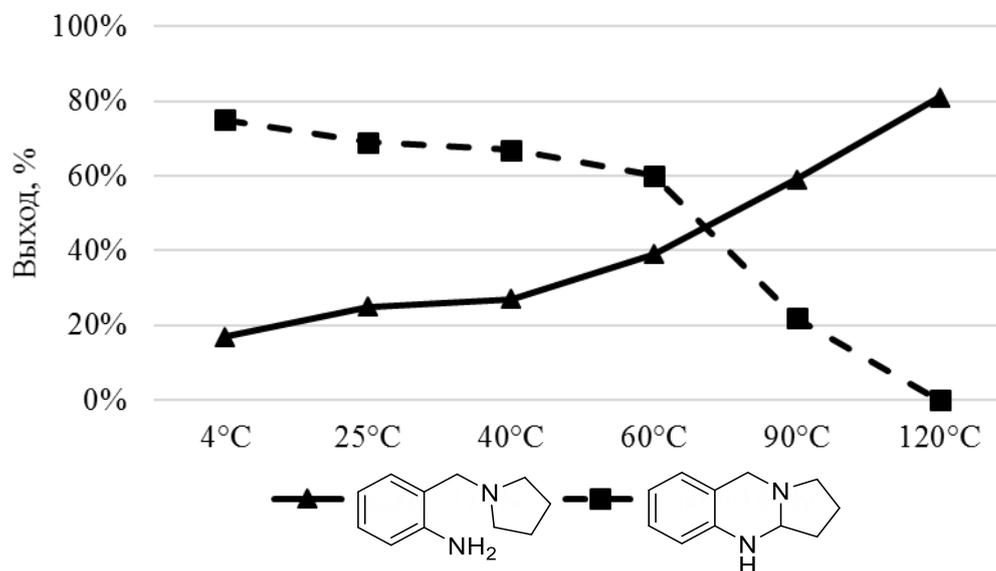


Рисунок 7. Влияние температуры на направление окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробенzalдегида с пирролидином

Трициклический фрагмент Хиназолина (**46**) с пятичленным циклом входит в состав природных соединений семейства Вазицинона: Деоксивазицинона, Луотонина А, и Изаиндигатона (Рисунок 8). В то же время молекула Рутакарпина содержит аналогичную структуру, но с шестичленным циклом. Поэтому также был проведен синтез аналога продукта **46**, но с шестичленным циклом (**47**) (Схема 15).

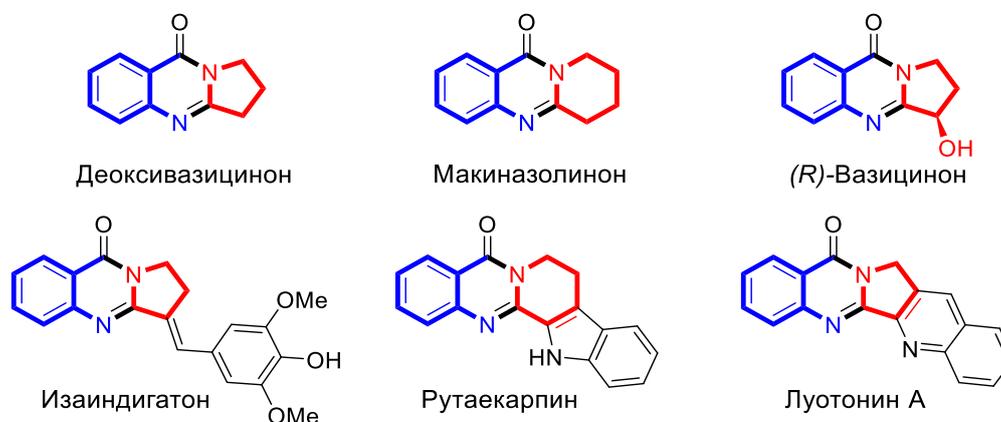


Рисунок 8. Структуры Деоксивазицинона, Макиназолинона, (R)-Вазицинона, Изаиндигатона, Рутакарпина и Луотонина А

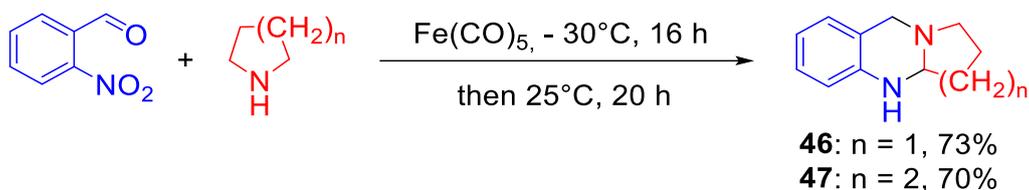


Схема 15. Синтез хиनाзолиновых продуктов **46** и **47** с использованием пентакарбонила железа

Для получения хиназолиновых алкалоидов семейства Вазицинона было проведено окисление хиназолиновых продуктов (**46**) и (**47**) с помощью KMnO_4 или системы $t\text{-BuOOH/KI}$ (Схема 16).

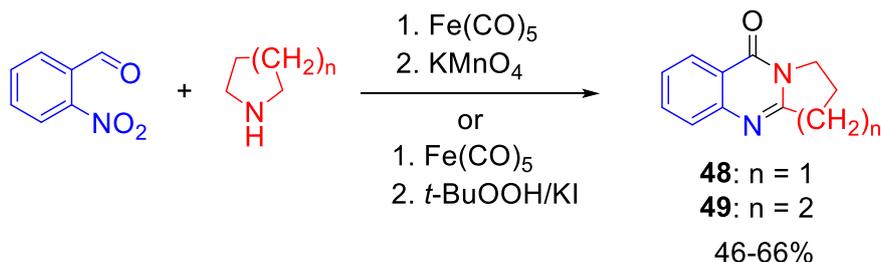


Схема 16. Получение хиназолиновых алкалоидов: Деоксивазицинона (**48**) и Макиназолинона (**49**) с использованием $\text{Fe}(\text{CO})_5$ и KMnO_4 или $t\text{-BuOOH/KI}$

Синтез Вазицинона и его изомеров проводили в ДМФА вместо ТГФ, поскольку исходный хиральный амин, 3-(*R*)-гидроксипирролидинол (**50**), обладал крайне низкой растворимостью в ТГФ (Схема 17). При окислении было получено два изомера за счет наличия двух реакционных центров, которые могут вступать в процесс циклизации при окислении. Низкие выходы в данном процессе компенсируются низкой стоимостью исходных реагентов.

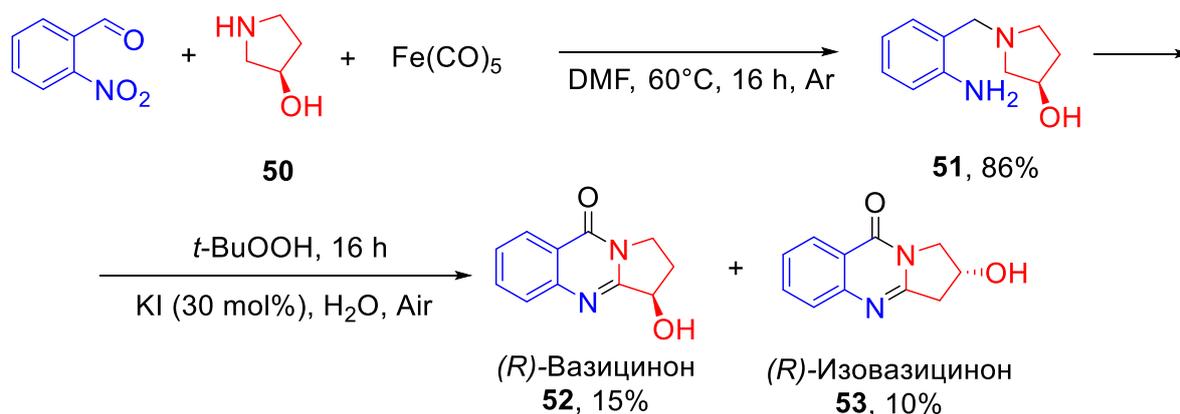


Схема 17. Синтез (*R*)-Вазицинона и (*R*)-Изовазицинона

Синтез Луотонина А (**54**) был проведен исходя из гидроксипролина и двух молекул 2-нитробензальдегида. Несмотря на низкий выход Луотонина А, данный

продукт был впервые синтезирован за такое короткое число стадий, из простых, дешевых и коммерчески доступных реагентов (Схема 18).

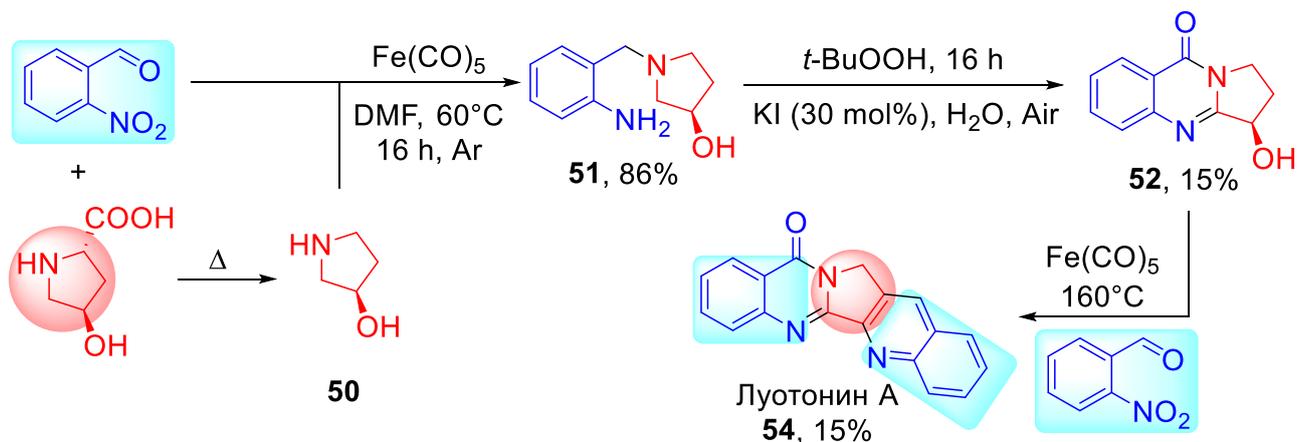


Схема 18. Синтез Луотонина А

Синтез Рутаекарпина (**56**) включал получение Макиназолинона (**49**) по методике с использованием пентакарбонила железа с последующим окислением с помощью KMnO_4 . На следующем этапе проводили присоединение хлорида фенилдиазония. На последней стадии проводили циклизацию гидразона (**55**) с образованием целевого Рутаекарпина (**56**) (Схема 19).

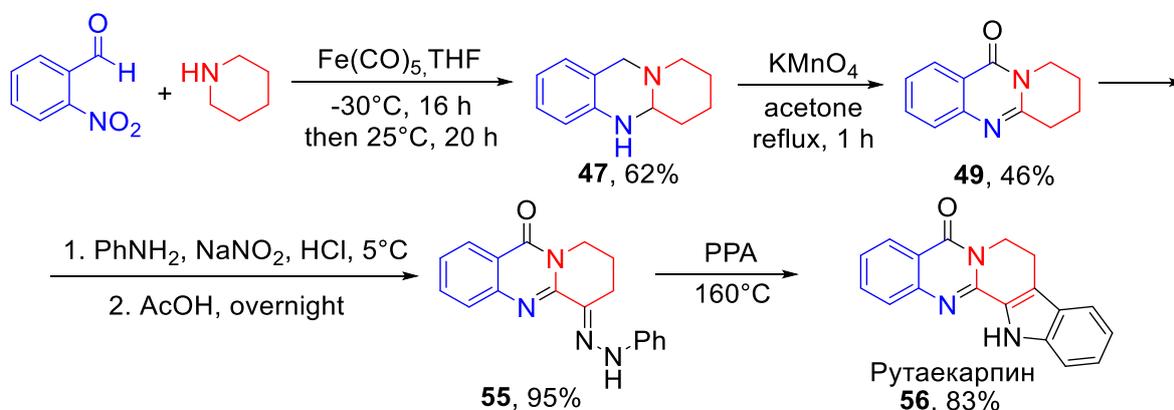


Схема 19. Синтез Рутаекарпина

Для получения хиназолинонового алкалоида Изаиндигатона (**57**) проводили синтез, который не требовал хроматографической очистки как промежуточного продукта **48**, так и целевого соединения **57**. На первой стадии получали Деоксивазицинон (**48**) по реакции с пентакарбонилем железа с последующим окислением промежуточной смеси под действием KMnO_4 . На второй стадии проводили присоединение 4-гидрокси-3,5-диметоксибензальдегида к Деоксивазицинону (Схема 20).

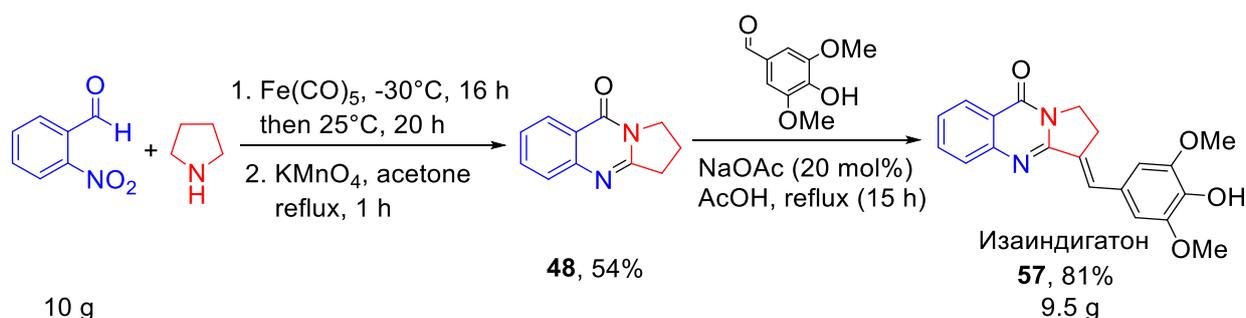
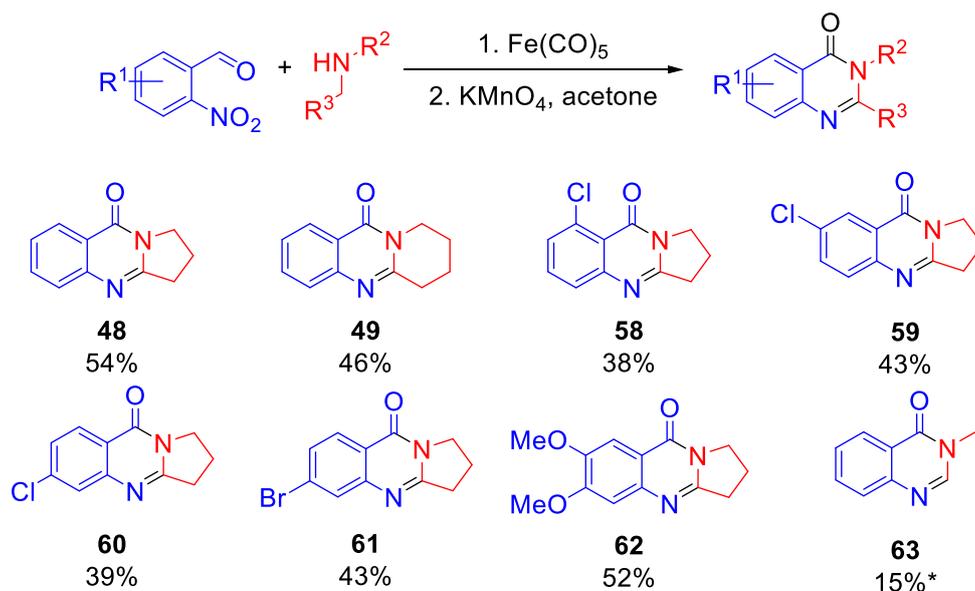


Схема 20. Синтез Изаиндигатона

После успешного синтеза природных хиназолиноновых алкалоидов была изучена субстратная специфичность процесса образования как трициклических продуктов, так и анилиновых производных в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$. Синтез хиназолиноновых алкалоидов проводили с использованием ряда 2-нитробензальдегидов с донорными группами и атомами галогенов в качестве заместителей и вторичных аминов (Схема 21). Циклизация вторичных ациклических аминов (продукт **63**) протекала с меньшими выходами по сравнению с циклическими (продукты **48**, **49**, **58-63**). Для синтеза ряда производных анилина в качестве исходных соединений использовали вторичные амины и аминспирты, и такой же набор производных 2-нитробензальдегида (Схема 22). Электронные и стерические свойства практически не влияли на эффективность обоих направлений процесса.



* продукт **63** получали из производного анилина **73**, для окисления использовали $t\text{-BuOOH/KI}$
Схема 21. Синтез трициклических хиназолиноновых производных из 2-нитробензальдегидов и аминов в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$ с последующим окислением

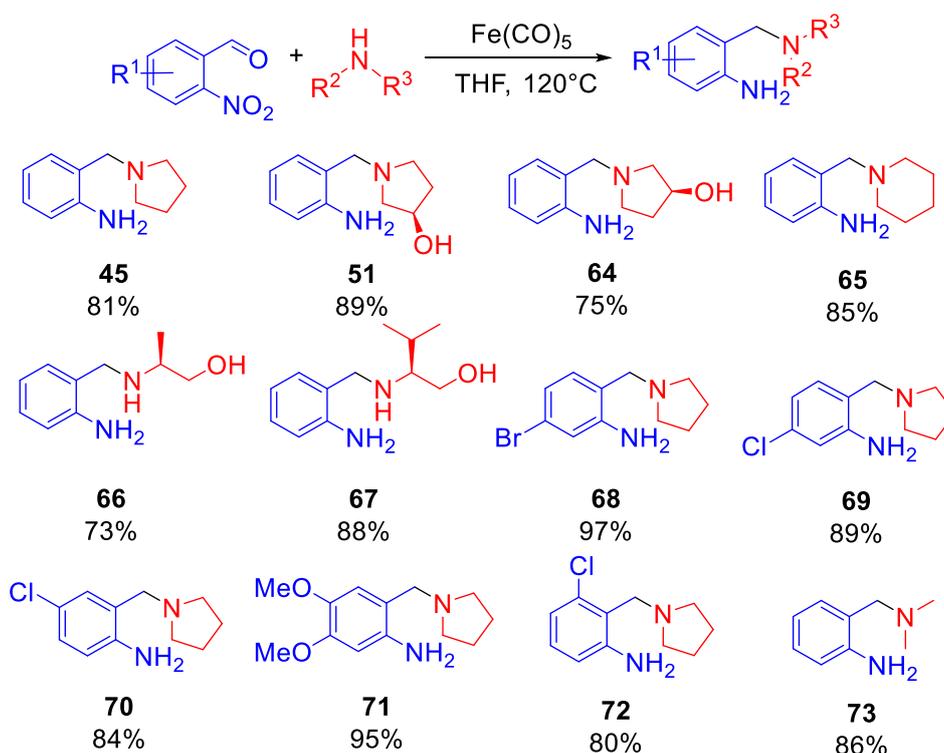


Схема 22. Синтез анилиновых производных из 2-нитробензальдегидов и аминов или аминокислот в присутствии $\text{Fe}(\text{CO})_5$

5. Результаты и выводы:

Проведено экспериментальное сравнение восстановительной системы $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ с NaBH_4 , NaCH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ в реакции восстановительного аминирования. Показаны преимущества и недостатки $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$, а также классических восстановительных агентов.

Показано, что $\text{CO-Rh}_2(\text{OAc})_4$ превосходит наиболее широко применяемые восстановительные агенты в реакции восстановительного аминирования с точки зрения Эффективности Реакционной Массы.

Продемонстрировано, что флуоренильные комплексы металлов 9 группы способны катализировать восстановительное аминирование в воде с участием монооксида углерода в качестве восстановителя.

Показано, что синтез-газ является более активным и селективным восстановительным агентом, чем водород, на примере двух процессов восстановительного присоединения. Использование синтез-газа в качестве восстановительного агента позволило снизить загрузку родиевого катализатора ($\text{Rh}_2(\text{ESP})_2$) вплоть до 25 ppm ($\text{TON}_{\text{max}} = 29200$) в реакции восстановительного

аминирования, и вплоть до 200 ppm ($\text{TON}_{\text{max}} = 4700$) в реакции восстановительного C–C сочетания-декарбоксилирования.

Проведен полный синтез природных хиназолиноновых алкалоидов: Деоксивазицинона, Макиназолинона, Вазицинона, Луотонина А, Рутаекарпина, Изаиндигатона из простых дешевых и коммерчески доступных реагентов с помощью новой окислительно-восстановительной конденсации 2-нитробензальдегидов с аминами в мягких условиях под действием $\text{Fe}(\text{CO})_5$.

Статьи в журналах:

1) **Е. Podyacheva**, O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov. Hitchhiker's guide to reductive amination // *Synthesis*. – 2019. – Vol. 51. – P. 2667–2677.

2) V. B. Kharitonov, **Е. Podyacheva**, Y. V. Nelyubina, D. V. Muratov, A. S. Peregudov, G. Denisov, D. Chusov, D. A. Loginov. Fluorene complexes of group 9 metals: fluorene effect and application for reductive amination // *Organometallics*. – 2019. – Vol. 38. – P. 3151–3158.

3) O. I. Afanasyev, **Е. Podyacheva**, A. Rudenko, A. A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov. Redox condensations of *o*-nitrobenzaldehydes with amines under mild conditions: total synthesis of the Vasicinone family // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – P. 9347–9360.

Тезисы докладов:

1) **Е. С. Подъячева**, О. И. Афанасьев, А. А. Цыганков, М. В. Макарова, Д. А. Чусов, Восстановительное алкилирование аминов карбонильными соединениями с использованием разных восстановительных агентов // XXVIII международная научно-практическая конференция «Приоритетные направления развития науки и технологий», 16 октября 2020 года, Тула, Россия, Сборник тезисов, с. 7.

2) О. Афанасьев, А. Цыганков, С. Рунихина, **Е. Подъячева**, М. Макарова, Д. Чусов, Восстановительное присоединение без внешнего источника водорода // Международная конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров», 18-22 ноября 2019 года, Москва, Россия, Сборник тезисов, с. 88.

3) O. Afanasyev, A. Tsygankov, S. Runikhina, **E. Podyacheva**, M. Makarova, D. Chusov. Reductive addition without an external hydrogen source // International Symposium on Synthesis and Catalysis, September, 3-6 2019, Évora, Portugal, Book of abstracts, p. 182.