

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

На правах рукописи

РУНИХИНА

София Александровна

**КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОБРАЗОВАНИЯ СВЯЗИ
УГЛЕРОД-УГЛЕРОД, УГЛЕРОД-КИСЛОРОД И УГЛЕРОД-АЗОТ С
УЧАСТИЕМ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Группе эффективного катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Научный руководитель:

Чусов Денис Александрович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник Группы эффективного катализа ИНЭОС РАН.

Официальные оппоненты:

Мартынов Александр Германович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук.

Сухоруков Алексей Юрьевич

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

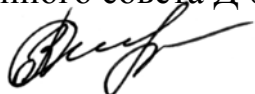
Защита диссертации состоится «27» февраля 2020 г в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан « » января 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.250.01

кандидат химических наук



Ольшевская В.А.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Существенной задачей современной органической химии является проведение атом-экономичных восстановительных процессов под действием доступных и селективных восстановителей. Одним из таких эффективных подходов является восстановительное присоединение водородсодержащих нуклеофилов к карбонильным соединениям (Схема 1). В данном процессе мы предлагаем использовать монооксид углерода в качестве доступного, атом-экономичного и селективного деоксигенирующего агента карбонильной компоненты, при этом внешний источник водорода необязателен, поскольку в процессе реакции происходит перенос атома водорода из нуклеофила в целевой субстрат.

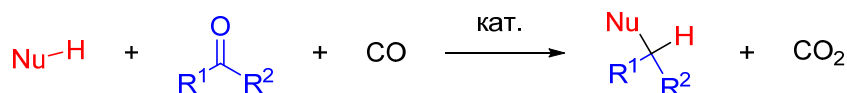


Схема 1 Восстановительное присоединение без внешнего источника водорода

На момент постановки задачи диссертационного исследования наиболее подробно были изучены реакции с N-H нуклеофилами, где в качестве таковых выступали амины и амиды. Однако, ранее разработанные подходы имеют ряд недостатков. Так, проведение реакции восстановительного аминирования требует использования органических растворителей таких, как метанол и ТГФ, а для синтеза симметричных третичных аминов в качестве источника азота требуется эквимолярное количество ацетамида. Решение перечисленных недостатков является актуальной задачей согласно концепциям зеленой химии. Во-первых, перечисленные органические растворители желательно заменить менее токсичным и нелетучим растворителем, например, водой. А во-вторых, для усовершенствования процесса синтеза симметричных аминов необходимо предложить более доступный и удобный источник азота.

Кроме того, с позиции химической и фармацевтической индустрии актуальной задачей является расширение спектра применяемых водородсодержащих нуклеофилов. Особый интерес представляет введение в реакцию восстановительного алкилирования кетонов, а также проведение

реакции восстановительного присоединения с такими O-N нуклеофилами, как карбоновые кислоты.

Цель работы. Исследование новых каталитических систем для проведения реакции восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода в воде; осуществление синтеза симметричных аминов с использованием доступного синтетического эквивалента аммиака – карбоната аммония; введение в реакцию восстановительного присоединения O-N нуклеофилов – карбоновых кислот, а также изучение восстановительного алкилирования кетонов альдегидами.

Научная новизна и практическая ценность работы. Исследована каталитическая активность новых инденил-родиевых катализаторов в реакции восстановительного аминирования; данные катализаторы впервые позволили провести реакцию восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода в воде. Предложена доступная и удобная методика получения симметричных вторичных и третичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония. Открыта новая реакция восстановительной этерификации карбоновых кислот альдегидами под действием монооксида углерода, установлен механизм данного процесса. Разработан метод одностадийного восстановительного алкилирования кетонов альдегидами.

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 Марковниковских чтениях «WSOC 2017» (Красновидово, 2017), международном симпозиуме «ISySyCat2019» (Эвора, 2019), конференции «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, 2019).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 8 публикациях, а именно: 4 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 3 – в тезисах сборников докладов научных конференций, 1 – патенте.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы (174), содержит 15 рисунков, 98 схем и 22 таблицы.

Основное содержание диссертационной работы

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

В **литературном обзоре** данной диссертационной работы обсуждаются примеры использования реакции восстановительного алкилирования в химической и фармацевтической индустрии, отмечены основные достоинства и недостатки существующих подходов.

Раздел **обсуждение результатов** состоит из четырех глав, в которых описывается исследование особенностей реакции восстановительного аминирования в присутствии новых инденил-родиевых катализаторов, обсуждается новый подход к синтезу симметричных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония, предлагается новый подход к синтезу сложных эфиров, а также детально рассматриваются особенности проведения реакции восстановительного алкилирования карбонильных соединений альдегидами в атмосфере монооксида углерода.

1. Восстановительное аминирование на инденил-родиевых катализаторах

На первом этапе исследования была изучена активность новых инденил-родиевых катализаторов (Схема 2), в реакции восстановительного аминирования.

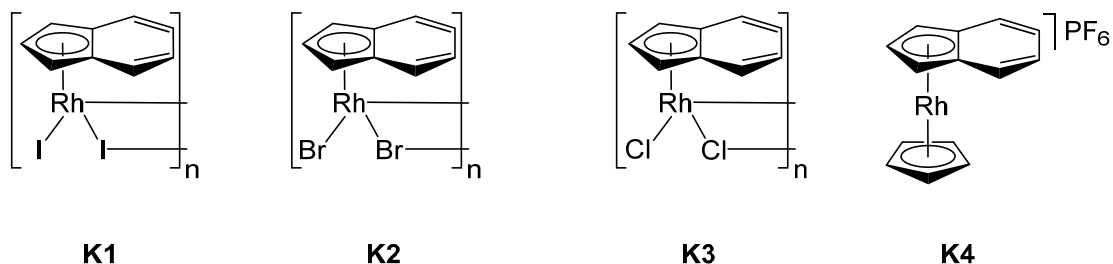
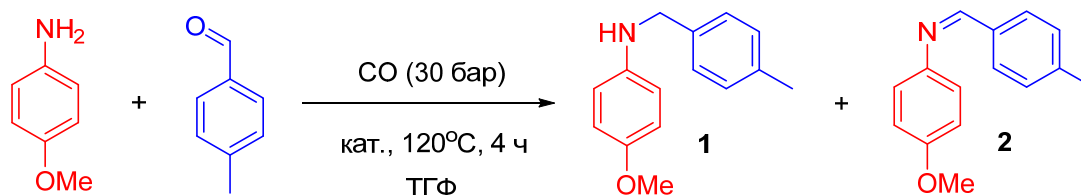


Схема 2 Инденил-родиевые катализаторы

В качестве модели для сравнения активности разных катализаторов была выбрана реакция *n*-анизидина с *n*-толилальдегидом. Этот выбор обусловлен

доступностью исходных реагентов и удобством контроля степени протекания реакции методами ЯМР и ГХ. В качестве начальных условий были выбраны такие, в которых катализаторы, ранее исследованные в нашей группе, проявили высокую каталитическую активность. Мы протестировали каталитическую активность новых инденил-родиевых катализаторов **K1** – **K4**, а также уже известного циклопентадиенил-родиевого производного $[\text{CpRhI}_2]_n$ **K5**. К нашему сожалению, новые инденил-родиевые катализаторы проявили чрезвычайно низкую активность в заданных условиях и основным процессом стало образование основания Шиффа **2** (Таблица 1).

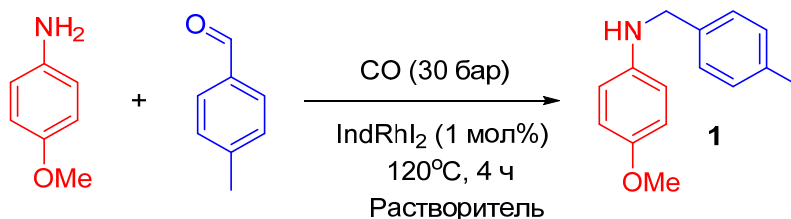
Таблица 1 Тестирование новых инденил-родиевых катализаторов в ТГФ



№	Катализатор	Загрузка катализатора, мол%	Выход 1 , %	Выход 2 , %
1	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhI}_2]_n$, K1	1%	8	81
2	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhBr}_2]_n$, K2	1%	11	78
3	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCl}_2]_n$, K3	1%	10	68
4	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCp}]\text{PF}_6$, K4	1%	следы	80
5	$[\text{CpRhI}_2]_n$, K5	1%	следы	93

Мы предположили, что реакционная среда может существенно влиять на протекание восстановительного аминирования и провели скрининг различных растворителей (Таблица 2). Проведение реакции в ацетонитриле, метаноле, толуоле, а также без растворителя приводит к низким выходам продукта **1**. Катализатор проявил более высокую активность в изопропанолe и этаноле, однако практически количественных выходов удалось достичь при проведении реакции в воде. Последний результат является существенным, т.к. традиционно для протекания восстановительного аминирования в условиях сдвига водяного газа применяют смесь органического растворителя и воды.

Таблица 2 Тестирование растворителей в реакции восстановительного аминирования



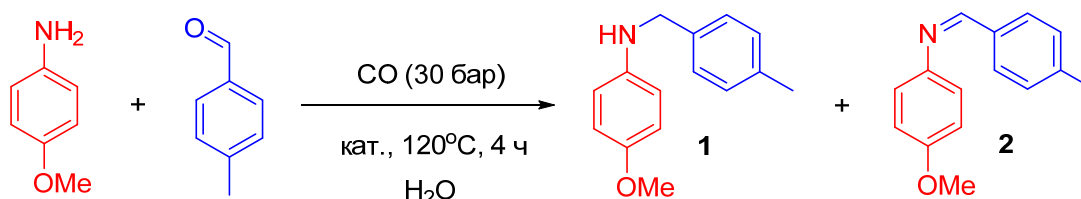
№	Растворитель	Выход 1 , %
1	MeCN	3
2	Без растворителя	5
3	MeOH	7
4	толуол	7
5	ТГФ	8
6	<i>i</i> -PrOH	15
7	EtOH	55
8	H ₂ O	99

Ввиду полученных результатов мы решили еще раз сравнить активность всех комплексов родия в воде (Таблица 3). Влияние галогенов в инденил-родиевых комплексах стало более выраженным. Инденил-родиевый комплекс **K1** проявил наиболее высокую активность. Даже при снижении загрузки по катализатору в два раза выход целевого амина составил 90%. Комплекс **K2** дает несколько худший результат, с комплексом **K3** выход снижается до 58%. Высокую каталитическую активность также продемонстрировал циклопентадиенил-родиевый катализатор [CpRhI₂]_n **K5**. Интересно отметить, что комплекс **K4** содержащий два сильно связанных с металлом лиганда, не катализирует восстановительное аминирование в воде. Когда наилучший катализатор был определен, мы исследовали влияние других факторов на протекание целевого процесса. Реакция протекает гладко с выходами 92 – 99% в диапазоне температур 100 – 160 °С, однако снижение температуры с 120 до 100 °С приводит к более низкой скорости целевой реакции, а при увеличении температуры до 140 и 160 °С ведет к появлению побочного продукта бисалкилирования *n*-аниидина.

Влияние давления было выражено сильно. При снижении давления до 10 бар выход падает почти в четыре раза, а при давлении 5 и 3 бар целевой продукт

практически не образуется. Возможно, такая тенденция связана с различной активностью монооксида углерода в сверхкритическом состоянии и газовой фазе.

Таблица 3 Тестирование новых инденил-родиевых катализаторов в воде



№	Катализатор	Загрузки катализатора, мол%	Выход 1, %	Выход 2, %
1	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhI}_2]_n$, K1	1	99	1
2	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhI}_2]_n$, K1	0.5	90	9
3	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhBr}_2]_n$, K2	1	87	9
4	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCl}_2]_n$, K3	1	58	35
5	$[\text{CpRhI}_2]_n$, K5	1	93	5
6	$[(\eta^5\text{-indenyl})\text{RhCp}]\text{PF}_6$, K4	1	следы	92

Далее было показано, что в реакцию восстановительного аминирования, катализируемую инденил-родиевым комплексом, хорошо вступают как первичные, так и вторичные амины. Также хорошо протекает реакция с ацетоном. Несмотря на то, что алифатические альдегиды зачастую вступают в реакцию альдольной самоконденсации в присутствии аминов, в наших условиях реакция между циклогексанкарбоксальдегидом и *n*-аниридином образует желаемый продукт **5** с выходом 83% (Схема 3).

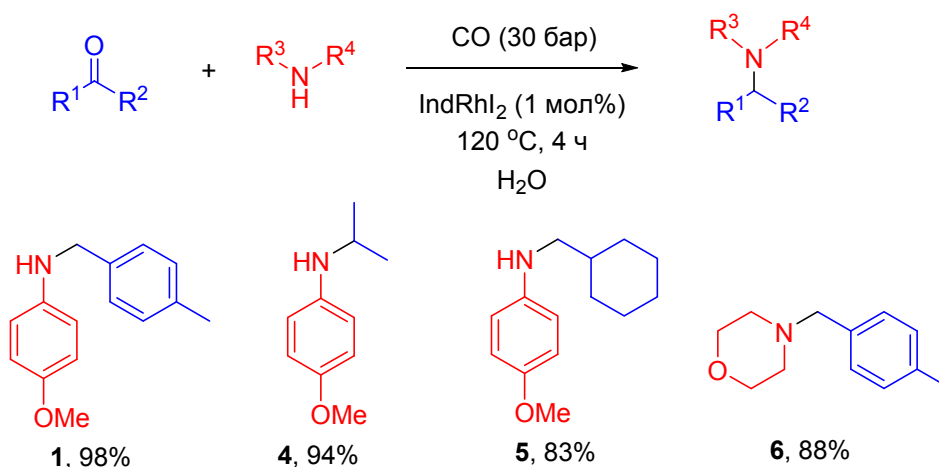
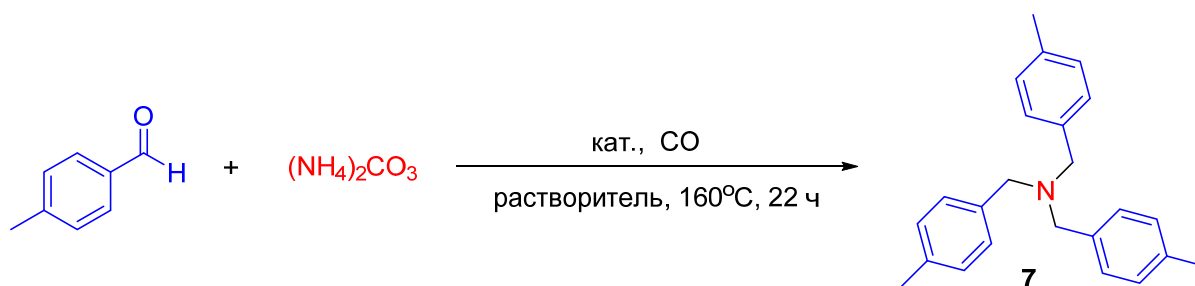


Схема 3 Субстратная специфичность в реакции восстановительного аминирования

2. Синтез третичных и вторичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония с использованием монооксида углерода

На следующем этапе диссертационного исследования мы разработали методику синтеза симметричных вторичных и третичных аминов из карбонильных соединений, карбоната аммония в качестве источника азота и монооксида углерода в качестве восстановителя. Основным достоинством данной методики является применение доступных и удобных в использовании реагентов. Для изучения особенностей данного метода восстановительного аминирования мы выбрали модельную реакцию между *p*-метилбензальдегидом и карбонатом аммония (Таблица 4).

Таблица 4 Оптимизация реакции образования симметричных третичных аминов



№	Катализатор (мол%)	Растворитель	Давление, бар	Выход 7, %
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол%)	MeOH	50	50
2	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол%)	MeOH(90%)-H ₂ O(10%)	50	61
3	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол%)	MeOH(80%)-H ₂ O(20%)	50	69
4	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол%)	EtOH	50	43
5	RuCl ₃ (1 мол%)	MeOH	50	14
6	IndRhI ₂ (1 мол%)	H ₂ O	50	80
7	RhCl ₃ (1 мол%)	H ₂ O	50	78
8	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол%)	H ₂ O	50	58
9	Rh ₂ (OAc) ₄ (0.5 мол%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	79
10	RhCl ₃ (1 мол%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	87
11	RhCl ₃ (1 мол%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	40	78
12	RhCl ₃ (1 мол%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	20	58
13	RhCl ₃ (0.2 мол%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	80
14	RhCl ₃ (0.1 мол%)	MeOH(40%)-H ₂ O(60%)	50	67

На первой стадии мы изучили влияние катализаторов и растворителей. Был исследован ряд родиевых и рутениевых комплексов, и в результате IndRhI_2 , ацетат родия (II) и хлорид родия (III) показали наиболее высокую каталитическую активность. Было также обнаружено, что реакция протекает гладко в воде в случае использования IndRhI_2 и хлорида родия (III). Ввиду схожей каталитической активности протестированных катализаторов, мы решили остановиться на хлориде родия, как самом доступном из них. Также было установлено, что наилучшей средой для протекания реакции является смесь растворителей метанол-вода, а оптимальное давление – 50 бар. Была показана возможность снижения загрузки по катализатору до 0.2 мол% при сохранении высокого выхода реакции 80%.

Найдя оптимальные условия, мы перешли к изучению субстратной специфичности данной реакции (Схема 4). Высокие выходы были достигнуты для субстратов с различными заместителями. Образование третичных аминов протекало гладко для альдегидов с мезомерно-донорными заместителями, такими как метокси-, бензилокси- и фенокси-группа. Несмотря на большую липофильность гептоксид-заместителя, выход третичного амина **10** в смеси полярных растворителей вода-метанол составил 82%. Реакция также хорошо протекает с альдегидами, содержащими хлор в ароматическом кольце, с образованием продуктов **14** и **15**. Стоит отметить, что выход третичных аминов с заместителями в *m*-положении бензольного кольца **8** и **15** был в среднем на 8% ниже, чем для аналогичных продуктов с заместителем в *n*-положении **7** и **14**. С 2-нафталальдегидом реакция протекает, образуя ожидаемый третичный амин **13** с выходом 79%. Кроме того, алифатические альдегиды – циклогексилкарбальдегид, пивалевый альдегид и изомасляный альдегид – реагируют с образованием соответствующих третичных аминов **16**, **17** и **18** с препаративными выходами.

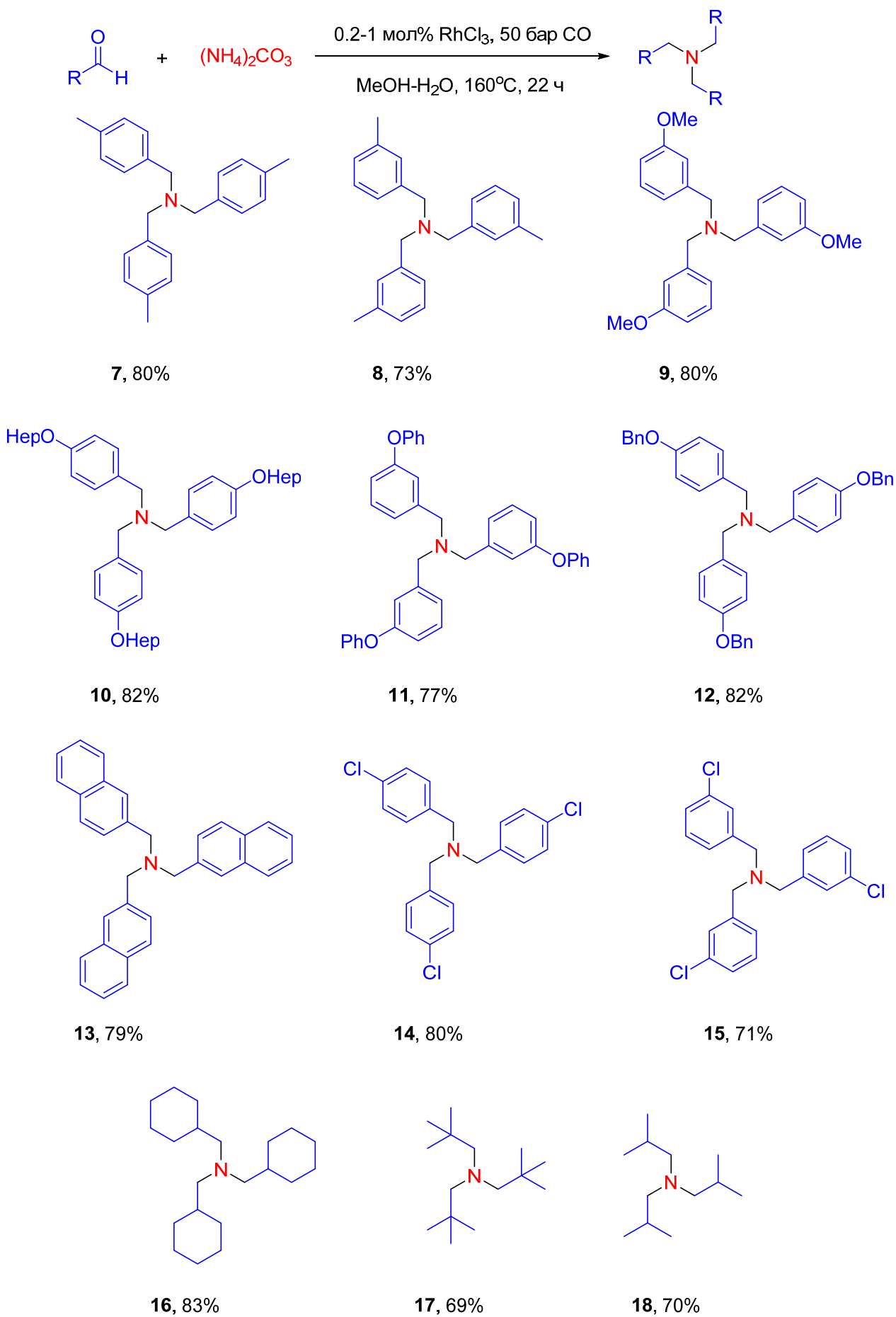


Схема 4 Субстратная специфичность реакции синтеза симметричных третичных аминов

Ограничением является реакция с *o*-замещенными альдегидами, поскольку она протекает с низкими выходами. Реакционная способность *o*-замещенных бензальдегидов хорошо коррелирует с объемом соответствующих заместителей, снижение выхода может быть объяснено стерическими препятствиями (Схема 5).

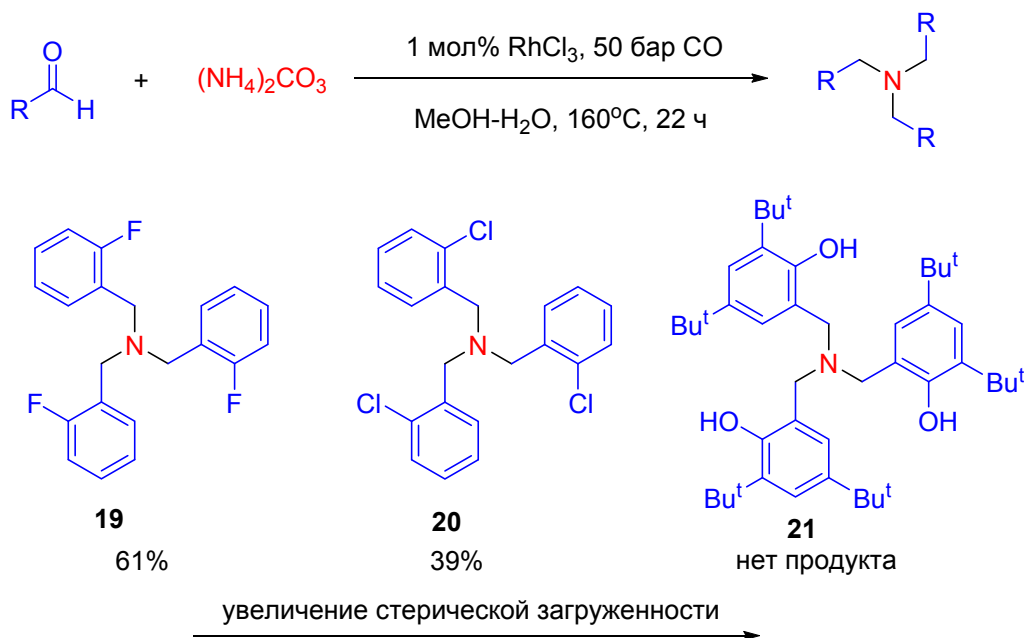
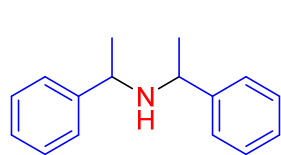
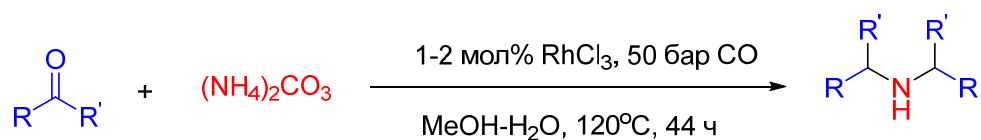
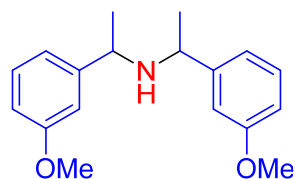


Схема 5 Реакция восстановительного аминирования с *o*-замещенными ароматическими альдегидами

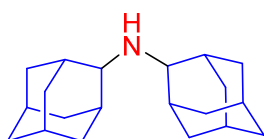
Примечательно, что в реакцию восстановительного аминирования также гладко вступают кетоны с образованием вторичных аминов. Для увеличения выхода вторичного амина можно снизить температуру реакции до 120 °С, но увеличить время до 44 ч, в данном случае образование именно вторичных аминов можно объяснить стерической загруженностью образующихся субстратов. Было обнаружено, что алифатические кетоны в целом обладают более высокой реакционной способностью и вступают в реакцию аминирования с препаративными выходами при меньших загрузках по катализатору (1 мол%), чем ароматические (2 мол%). Даже такой стерически загруженный кетон, как 2-адамантанон, может вступать в реакцию с образованием вторичного амина. Отдельно следует отметить, что соединения **22** и **23** были получены с соотношением диастереомеров 12:1 и 9:1 соответственно (Схема 6).



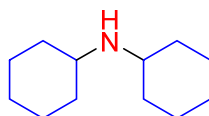
22, 75%^a
dr=12:1



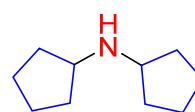
23, 72%
dr=9:1



24, 62%^b



25, 79%



26, 73%

Схема 6 Субстратная специфичность реакции образования симметричных вторичных аминов. Условия^a 50 ч. ^b 160 °С.

3. Синтез сложных эфиров из альдегидов или кетонов и карбоновых кислот

После удачно проведенных исследований, посвященных восстановительному C-N сочетанию, мы задались вопросом, а возможно ли ввести в реакцию восстановительного присоединения под действием монооксида углерода менее активные нуклеофилы, например, карбоновые кислоты. И обнаружили, что при введении карбоновых кислот в реакцию с альдегидами или кетонами в присутствии рутениевого катализатора образуются сложные эфиры (Схема 7).

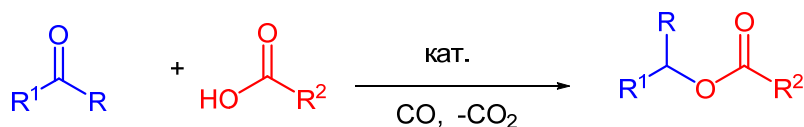


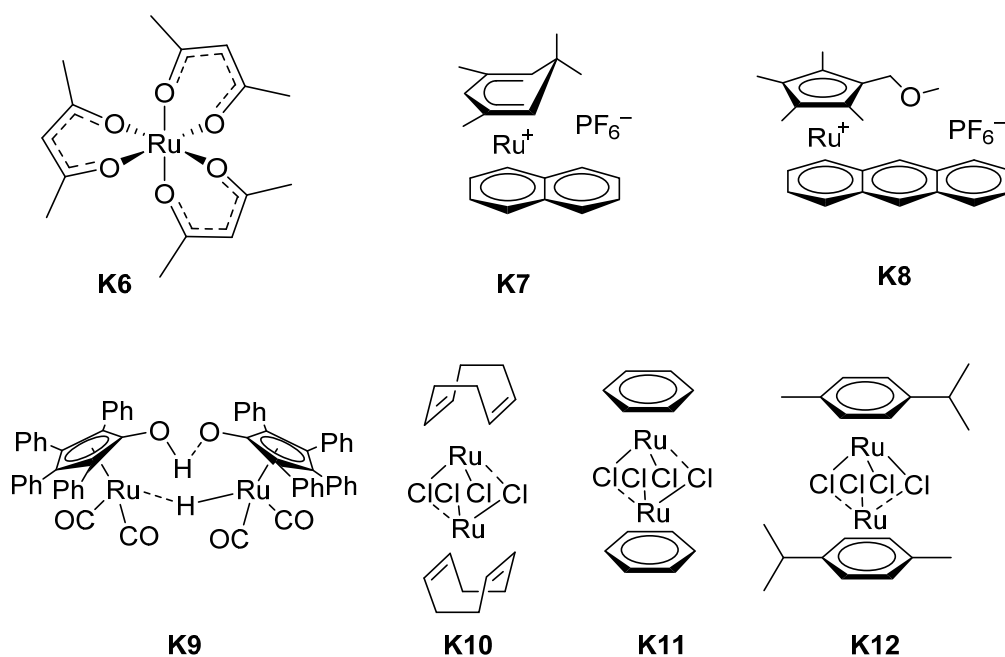
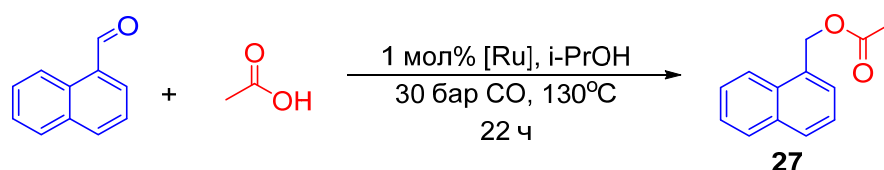
Схема 7 Общая схема реакции восстановительной этерификации

Сложные эфиры являются незаменимым классом химических соединений, широко используемым в фармацевтической, пищевой, агрохимической и парфюмерной промышленности. Однако классический подход к синтезу эфиров из спиртов и карбоновых кислот не всегда является атом-экономичным ввиду того, что ряд спиртов в промышленности получают из соответствующих

альдегидов. Поскольку альдегиды являются доступными и синтетически значимыми субстратами, альтернативный подход к синтезу сложных эфиров из карбоновых кислот и карбонильных соединений может представлять интерес как более удобный и атом-экономичный процесс.

Сначала мы изучили активность различных рутениевых катализаторов в реакции восстановительной этерификации на модельной реакции 1-нафталальдегида с уксусной кислотой в атмосфере монооксида углерода (Таблица 5).

Таблица 5 Тестирование катализаторов в реакции восстановительной этерификации

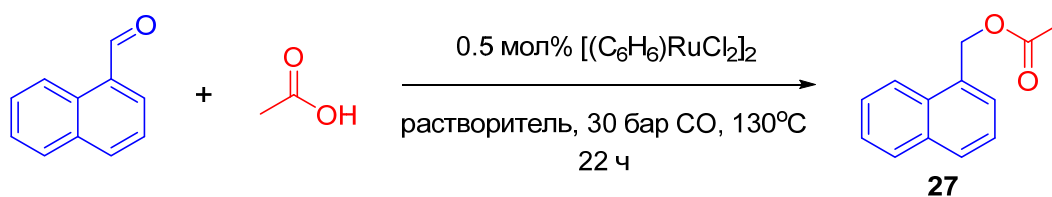


№	Катализатор	Выход 27 , %
1	K12	47
2	K11	44
3	K10	41
4	RuCl ₃	32
5	K9	10
6	K8	7
7	K7	3
8	K6	3

Комплекс рутения (III) с тремя бидентатными лигандами **K6** ведет к образованию только следовых количеств желаемого продукта, тот же результат дал циклогексадиенил-рутениевый комплекс **K7**. При использовании циклопентадиенильного комплекса рутения с лабильным ареновым лигандом **K8** выход продукта **27** составил 7%. Удивительно, но один из лучших катализаторов переноса водорода (катализатор Шво) **K9** показал такую же низкую активность. Обычный хлорид рутения превзошел по активности все перечисленные комплексы в три раза. Наивысшая активность была достигнута при использовании комплексов рутения (II) с лабильными лигандами, такими как циклооктадиенил **K10**, бензол **K11** и *n*-цимол **K12**.

При исследовании влияния растворителей на протекание реакции (Таблица 6) было обнаружено, что реакция может протекать с существенными выходами даже в спиртах, как растворителях (строки 4, 7).

Таблица 6 Влияние растворителя на проведение реакции восстановительной этерификации

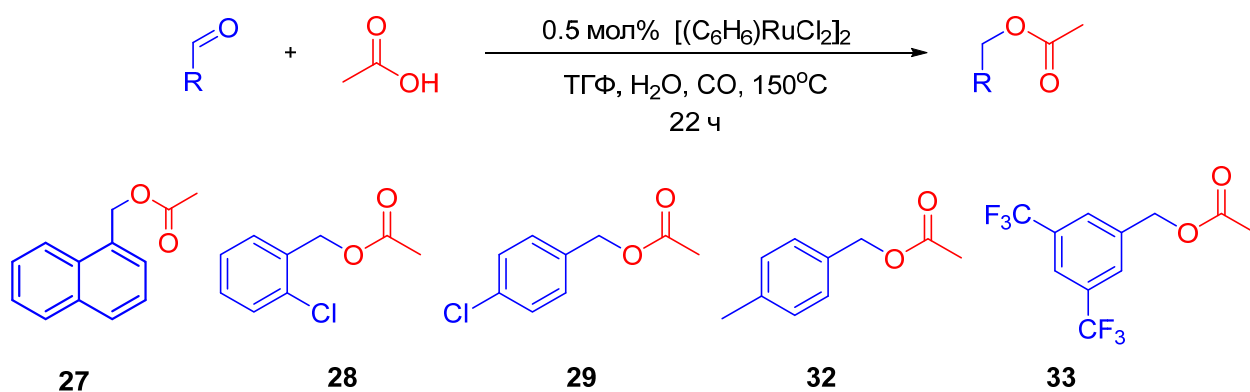


№	Растворитель	Выход 27 , %
1	ТГФ	50
2	<i>i</i> -BuOH	43
3	EtOAc	41
4	<i>n</i> -BuOH	39
5	толуол	37
6	<i>t</i> -BuOH	37
7	<i>i</i> -PrOH	37
8	1,4-диоксан	33
9	ДХМ	32
10	Без растворителя	30
11	Et ₂ O	29
12	гексан	28
13	EtOH	19
14	MeOH	3

Тот факт, что кислота предпочитает реагировать с альдегидом, а не с 1000-кратным избытком спирта, говорит о том, что процесс включает в себя более сложный рутениевый катализ, чем реакция переноса водорода или последовательное образование водорода по реакции сдвига водяного газа, восстановление альдегида до соответствующего спирта и финальную стадию классической реакции этерификации с кислотой.

Далее мы исследовали влияние температуры и давления на протекание реакции. Было установлено, что оптимальным диапазоном температур является 140 – 160 °С, оптимальным давлением 30 бар, хотя ряд продуктов (например, **27**, **32** и **33**) можно получать при проведении реакции под давлением всего 2.6 бар в специализированном сосуде Шленка (Таблица 7).

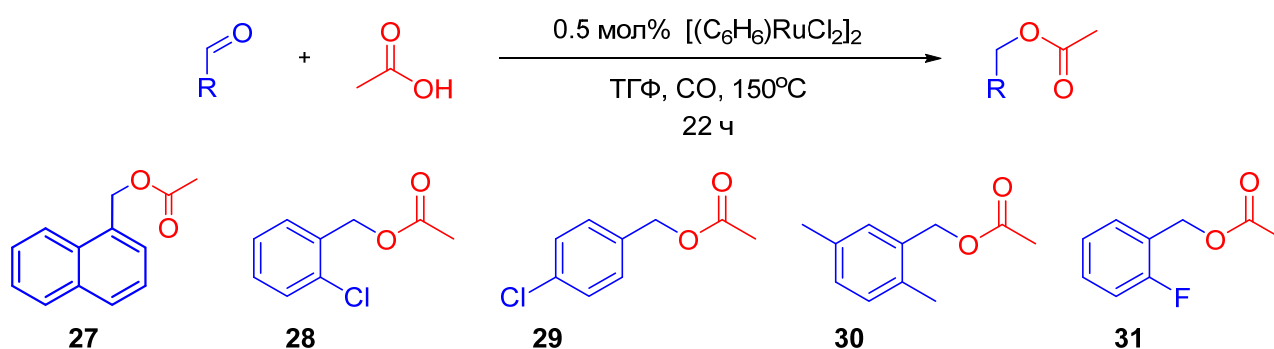
Таблица 7 Влияние давления на протекание реакции восстановительной этерификации для различных субстратов



№	Продукт	Давление, бар	Выход, %
1	27	30	72
2	27	10	70
3	27	5	70
4	27	2	58
5	28	30	70
6	28	2.6	62
7	29	30	71
8	29	2.6	51
9	32	30	71
10	32	2.6	67
11	33	30	79
12	33	2.6	67

Отдельным важным аспектом данного исследования стало изучение влияния воды на протекание реакции. Было обнаружено, что в зависимости от субстрата и давления, реакция может быть, как индифферентна к наличию влаги в реакционной смеси, так и зависеть от присутствия воды. Например, выход продукта **27** практически не зависит от добавления воды, реакция одинаково хорошо идет как в присутствии 7 эквивалентов воды, так и в присутствии следовых количеств влаги (Таблица 8, строки 8 и 9).

Таблица 8 Влияние воды на протекание реакции восстановительной этерификации для различных субстратов



№	Продукт	Давление, бар	Вода (экв.)	Выход, %
1	27	2.6	7.13	58
2	27	2.6	0.13	57
3	28	2.6	10.13	76
4	28	2.6	7.13	76
5	28	2.6	5.13	62
6	28	2.6	3.13	43
7	28	2.6	2.13	38
8	28	30	7.13	71
9	28	30	0.13	73
10	29	30	7.13	74
11	29	30	5.13	82
12	29	30	0.13	85
13	30	30	7.13	75
14	30	30	0.13	16
15	31	30	7.13	67
16	31	30	0.13	27

Неожиданно, но для субстрата **29** в присутствии 7 эквивалентов воды выход ощутимо ниже, чем без нее (Таблица 8, строки 10 и 12). Противоположное влияние наблюдается для субстратов **30** и **31**. Такая неоднозначная зависимость выходов

от наличия воды в реакционной смеси, видимо, свидетельствует о зависимости механизма протекания реакции от субстрата. После того, как мы нашли оптимальные условия протекания реакции, была изучена субстратная специфичность (Схема 8).

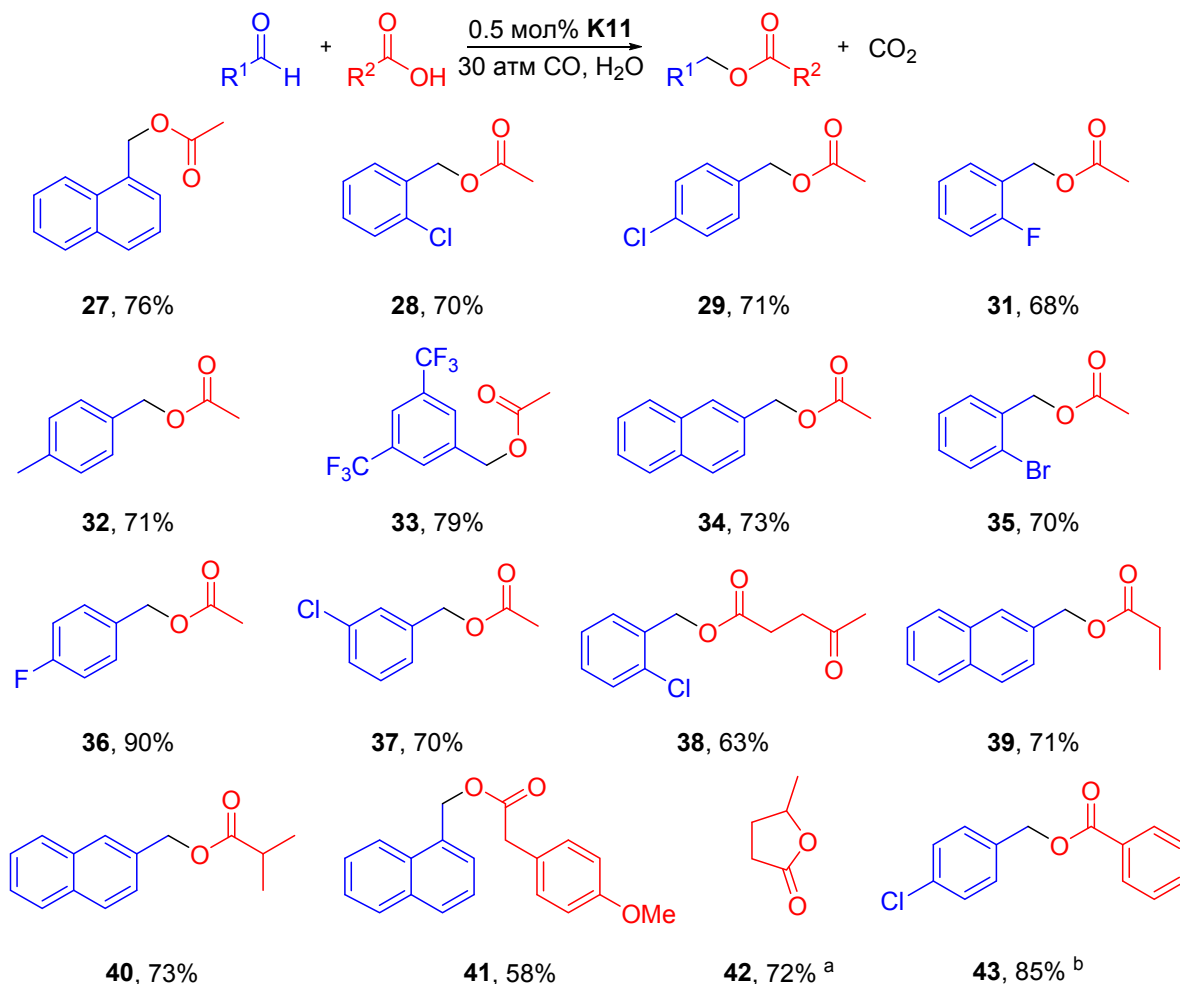
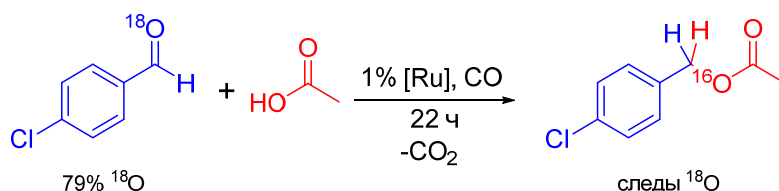


Схема 8 Субстратная специфичность в реакции восстановительной этерификации. Условия 150 °С, 22 ч. ^a 180 °С. ^b 1 мол%.

Хорошие выходы наблюдались как для альдегидов с электронодонорными заместителями, так и с электроноакцепторными, в условиях реакции сохраняется ароматический атом хлора **28**, **37**, **38**, фтора **31**, **36** и брома **35**. Кроме того, в реакцию хорошо вступают различные карбоновые кислоты: уксусная **34**, пропионовая **39**, изомасляная **40** и левулиновая кислота **38**. Нам успешно удалось ввести левулиновую кислоту не только в кросс-реакцию, но и в реакцию внутримолекулярной циклизации, с образованием γ -валеролактона. В свою очередь γ -валеролактон - значимое химическое соединение, поскольку является кандидатом в «зеленое топливо». Стоит отметить, что кето-группа может как

участвовать в превращении **42**, так и оставаться незатронутой **38** в зависимости от температуры проведения реакции.

Для установления механизма реакции, мы провели дополнительные эксперименты с изотопной меткой. Для этого мы сначала провели синтез ^{18}O -*n*-хлорбензальдегида, затем ввели его в реакцию с уксусной кислотой. В образовавшемся продукте мы не обнаружили изотопа ^{18}O (Схема 9).



На основе этого факта, а также того, что реакция может протекать в присутствии 1000-кратного избытка бутанола, мы предложили следующий механизм реакции (Схема 10).

Схема 9 Реакция уксусной кислоты с ^{18}O -*n*-хлорбензальдегидом

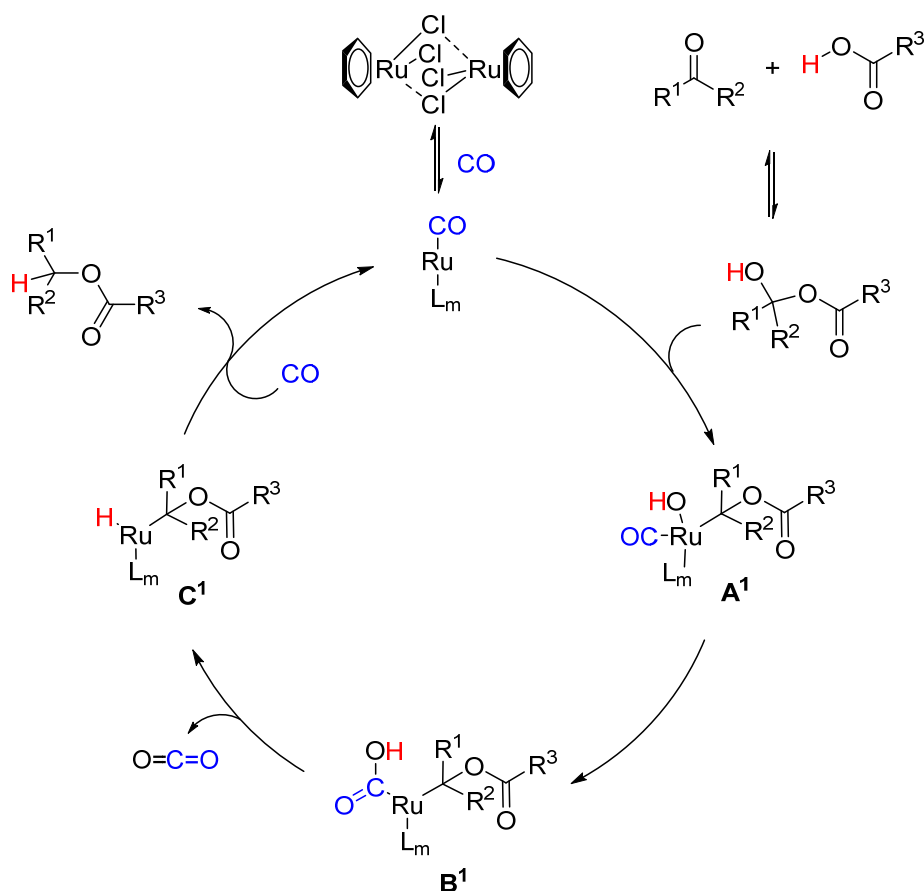


Схема 10 Механизм реакции восстановительной этерификации

Каталитическая частица внедряется по связи C-OH полуацетала с образованием гидроксо-комплекса **A¹**. Внутримолекулярное гидроксирование

Ru-связанного монооксида углерода приводит к образованию интермедиата **B¹**. Декарбоксилирование последнего комплекса дает Ru-гидридную частицу **C¹**, восстановительное элиминирование которой приводит к образованию сложного эфира и регенерации катализатора. Однако в реальности может наблюдаться как минимум два конкурирующих механизма в зависимости не только от катализатора, но и от субстрата.

4. Альдегиды как алкилирующие агенты кетонов

На финальной стадии данного диссертационного исследования мы решили расширить круг применяемых СН-нуклеофилов в рассматриваемом нами процессе восстановительного присоединения. Принципиальная возможность восстановительного С-С сочетания была ранее продемонстрирована на примере С-Н кислот, мы же предлагаем в качестве нуклеофилов кетоны. Данная задача представляет собой особый интерес, если рассматривать ее с позиции α -алкилирования карбонильных соединений. Хотя α -алкилирование карбонильных соединений – это хорошо известный и изученный процесс, классические подходы к алкилированию, требующие использования алкилгалогенидов, иногда малоэффективны, требуют стехиометрического количества основания, сопровождаются образованием галоген-содержащих отходов и осложнены побочной реакцией полиалкилирования (Схема 11).

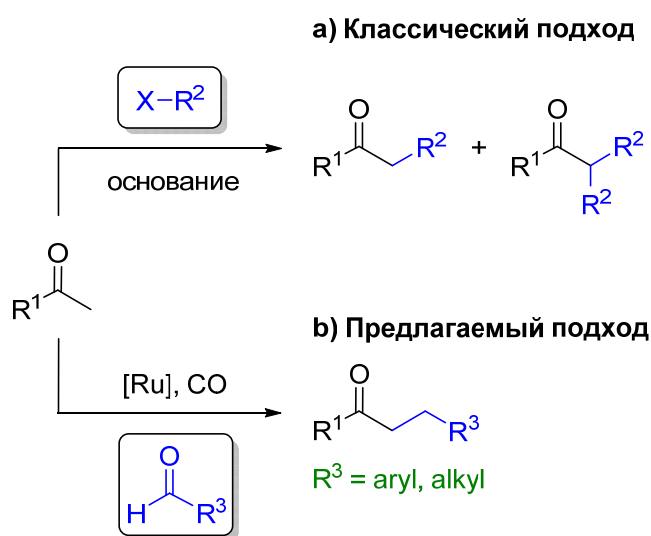
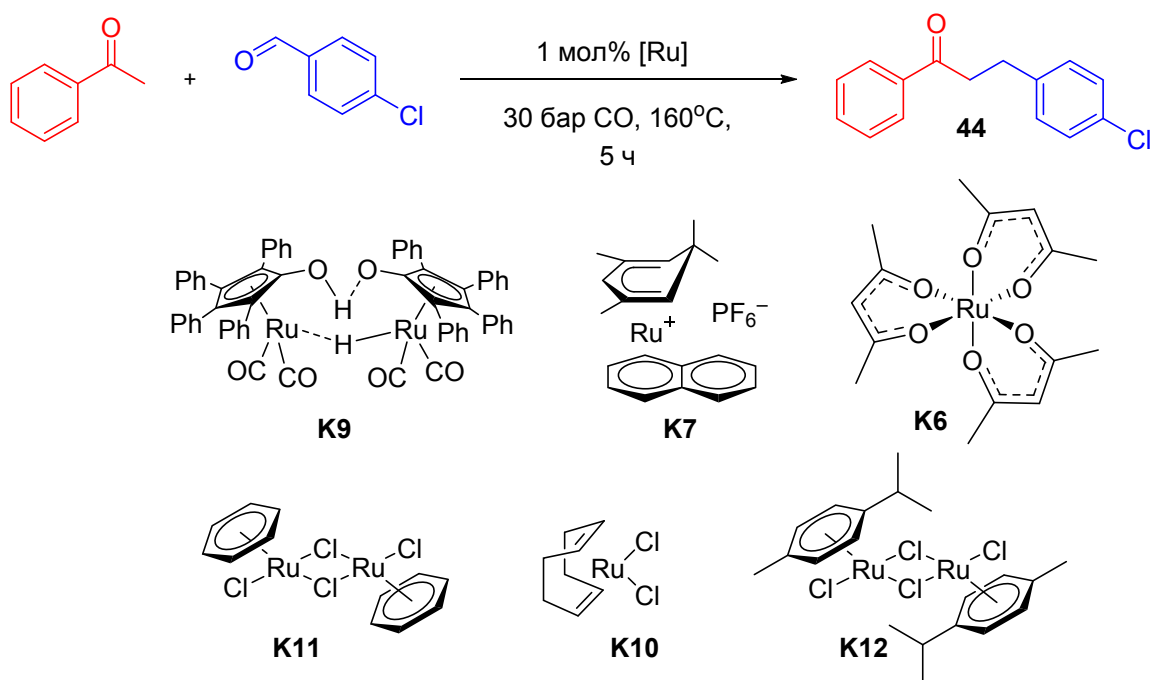


Схема 11 Сравнение классического метода алкилирования с предлагаемым нами

Более того, многие галогенпроизводные являются токсичными, мутагенными и канцерогенными веществами. Поэтому проблема разработки более эффективных и простых методов остаётся важной. Например, разработан редокс-нейтральный процесс, сопровождающийся переносом протона из алкилирующего агента (спирта) в целевой субстрат, а также двухстадийный подход к синтезу, включающий альдольную конденсацию на первой стадии и восстановление соответствующего енона на второй. Однако в большинстве своем в перечисленных методах требуется большая загрузка по катализатору или присутствие сильного основания, что приводит к неселективному восстановлению даже в мягких условиях.

Таблица 9 Изучение влияния катализаторов в реакции восстановительного алкилирования



№	Катализатор	Выход 44, %	Средний выход 44, %
1	K9	4 – 7	6
2	RuCl ₃	3 – 10	7
3	K7	10 – 13	12
4	K6	22 – 29	26
5	K11	34 – 39	37
6	K10	38 – 43	41
7	K12	55 – 57	56

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз

На модельной реакции ацетофенона с *n*-хлорбензальдегидом было протестировано шесть рутениевых комплексов, наилучшие результаты показали катализаторы **K6**, **K10** – **K12**. Выход продукта **44** варьировался в диапазоне от 26 до 56% (Таблица 9). Для установления воспроизводимости опытов здесь и далее каждый эксперимент при повышенном давлении был выполнен в двух повторностях. В конечном итоге в качестве катализатора мы выбрали комплекс с цимолом, так как он проявляет высокую активность, растворим в органических растворителях и может быть легко очищен перекристаллизацией.

При исследовании влияния растворителя было показано, что реакция с высоким выходом протекает в метаноле и ТГФ, однако без растворителя реакция протекает также гладко. Далее мы исследовали влияние температуры и давления. Было показано, что, если увеличить время протекания реакции до 44 часов, высокие выходы могут быть достигнуты в достаточно мягких условиях 130 °С и 5 бар.

Более того, продемонстрирована принципиальная возможность проведения данной реакции в атмосфере СО при давлении 1 бар с высоким выходом 82% (Схема 12).

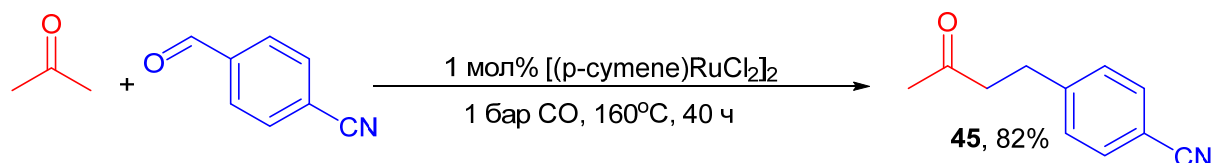


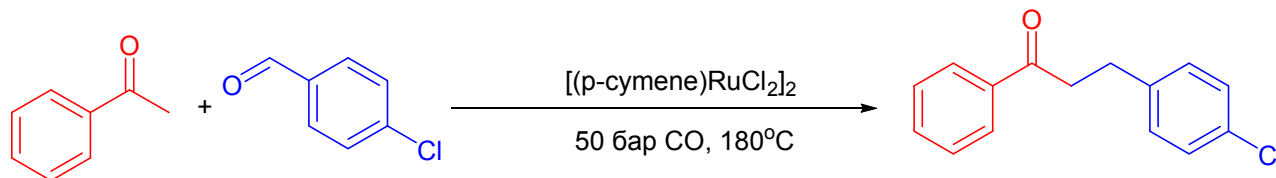
Схема 12 Реакция восстановительного алкилирования в сосуде Шленка

Примечательно, что реакцию можно проводить при низкой загрузке по катализатору. Целевой процесс проходит со средним выходом 90% при загрузках катализатора 250 ppm (Таблица 10).

Далее мы изучили субстратную специфичность (Схема 13). Следует отметить, что реакцию можно проводить в различных условиях с почти количественными выходами. Во многих случаях загрузку по катализатору можно снизить до 250 ppm. В реакцию одинаково хорошо вступают альдегиды с сильно-донорными заместителями, такими как метокси-группа, а также с сильными электроноакцепторными группами, такими как CF₃. Кроме того, в данную

реакцию успешно удалось ввести бензилацетон, 4-фенил-2-бутанонон, тетралон и даже такой сложный субстрат, как природный прегненалон ацетат с образованием соответствующих продуктов **55**, **54**, **56**.

Таблица 10 Влияние загрузки по катализатору на реакцию восстановительного алкилирования



№	Загрузка катализатора	Выход 44 , %	Средний выход 44 , %
1 ^a	1 мол%	98 – 99	99
2 ^a	0.5 мол%	86 – 88	87
3 ^b	250 ppm	88 – 92	90

Каждая реакция была воспроизведена минимум один раз. Условия: ^a 5 часов, ^b 72 часа

Несмотря на то, что мы преимущественно были сфокусированы на работе с бензальдегидами, реакция не ограничивается только ими. В частности, было показано, что 2-фенил пропионовый альдегид реагирует с ацетоном с выходом продукта **57** 75%. Помимо альдегидов, в качестве алкилирующих агентов могут выступать кетоны и эпоксиды. Так, например, нам удалось провести реакцию между адамантанонном и ацетофеноном с выходом продукта **58** 78%, а также между окисью стирола и ацетоном с выходом продукта **59** 79%, причем ацетон атакует эпоксид по наименее стерически загруженному атому углерода. Данный подход также был применен для синтеза нестероидной противовоспалительной лекарственной субстанции – набуметона **60**. Данный препарат был получен из коммерчески доступного 6-метокси-2-нафтальдегида с выходом 84% при загрузке катализатора всего 500 ppm.

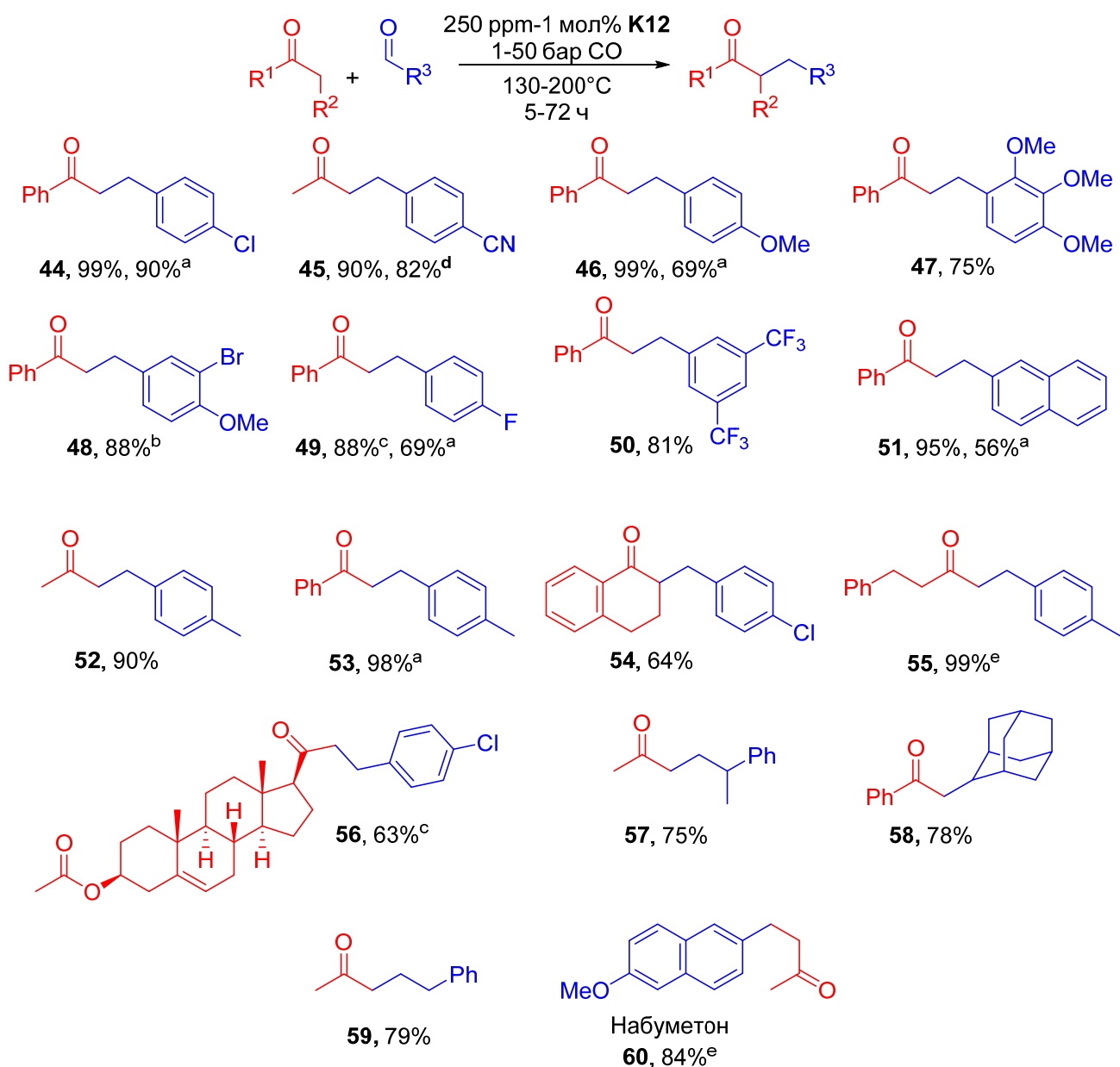


Схема 13 Субстратная специфичность реакции восстановительного алкилирования. Условия: ^a 250 ppm катализатора, ^b 2 мол% DIPEA, ^c MS 3A, ТГФ, ^d в сосуде Шленка высокого давления, 1 бар CO, ^e 500 ppm катализатора

5. Выводы

1. Была исследована каталитическая способность новых инденил-родиевых катализаторов в реакции восстановительного аминирования с использованием монооксида углерода. Установлено, что данные комплексы проводят целевую реакцию в воде с высокими выходами.

2. Предложена новая доступная и удобная методика получения симметричных вторичных и третичных аминов из карбонильных соединений и карбоната аммония с использованием монооксида углерода.

3. Разработана новая реакция восстановительной этерификации из альдегидов или кетонов и карбоновых кислот в атмосфере монооксида углерода. Были проведены механистические исследования реакции.

4. Разработана реакция восстановительного присоединения кетонов к альдегидам без внешнего источника водорода. Реакция гладко протекает даже при катализе 250 ppm цимол рутений хлоридом. Предложенный метод был применен для синтеза лекарственной субстанции – набуметона. Были проведены механистические исследования реакции.

Основное содержание работы изложено в следующих **публикациях**:

Статьи в журналах:

1) Runikhina S.A. Indenyl rhodium complexes. Synthesis and catalytic activity in reductive amination using carbon monoxide as a reducing agent / Runikhina S.A., Arsenov M.A., Kharitonov V.B., Sovdagarova E.R., Chusova O., Nelyubina Y. V., Denisov G.L., Usanov D.L., Chusov D., Loginov D.A. // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2018. – Т. 867 – С.106–112.

2) Runikhina S.A. Atom- and Step-Economical Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Esters from Aldehydes or Ketones and Carboxylic Acids / Runikhina S.A., Usanov D.L., Chizhov A.O., Chusov D. // *Organic Letters* – 2018. – Т. 20 – № 24 – С.7856–7859.

3) Muratov K. One-Pot Synthesis of Symmetrical Tertiary and Secondary Amines from Carbonyl Compounds, Ammonium Carbonate and Carbon Monoxide as a Reductant / Muratov K., Afanasyev O.I., Kuchuk E., Runikhina S., Chusov D. // *European Journal of Organic Chemistry* – 2019. – Т. 2019 – № 38 – С.6557–6560.

4) Runikhina S.A. Aldehydes as alkylating agents for ketones / Runikhina S.A., Afanasyev O.I., Biriukov K., Perekalin D.S., Klussmann M., Chusov D. // *Chemistry – A European Journal* – 2019. – DOI: 10.1002/chem.201904605

Патент:

1) Chusov D.A. Method of preparation of carbonyl compound and carboxylic acid esters / Chusov D.A., Runikhina S.A. – 2018. – № RU2658019 (C1).

Тезисы докладов:

- 1) Рунихина С.А., Чусов Д.А., Новый атом-экономичный подход к синтезу сложных эфиров // Марковниковские чтения. органическая химия: от Марковникова до наших дней, «WSOC 2017», 13 – 18 января 2017 г., Красновидово, Россия, Сборник тезисов, стр. 128.
- 2) Oleg Afanasyev, Alexey Tsygankov, Sofiya Runikhina, Evgeniya Podyacheva, Maria Makarova, Denis Chusov, Reductive Addition without an external hydrogen source // International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019), 3 – 6 Сентября 2019 г., Эвора, Португалия, Сборник тезисов, стр. 182
- 3) Oleg Afanasyev, Alexey Tsygankov, Sofiya Runikhina, Evgeniya Podyacheva, Maria Makarova, Denis Chusov, Reductive Addition without an external hydrogen source // Химия элементоорганических соединений и полимеров, 18 – 22 Ноября 2019 г., Москва, Россия, Сборник тезисов, стр. 88.