

ФИО соискателя Козлов Андрей Сергеевич

Название диссертации *Развитие методов формирования связи C–N в восстановительных и редокс-нейтральных условиях*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

4 октября 2024 года

Дата приема к защите

8 октября 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

24 октября 2024 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



КОЗЛОВ

Андрей Сергеевич

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

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

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

**Научный руководитель:** **Чусов Денис Александрович**  
доктор химических наук, заведующий лабораторией Эффективного катализа №103 ИНЭОС РАН.

**Официальные оппоненты:** **Лукашев Николай Вадимович**  
доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

**Приходченко Петр Валерьевич**  
доктор химических наук, заведующий Лабораторией пероксидных соединений и материалов на их основе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Защита диссертации состоится «25» декабря 2024 г в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «    »                    2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук



Газиева Г.А.

## Общая характеристика работы

**Актуальность работы.** Вторичные амины являются одним из важнейших классов соединений. Они широко используются при создании материалов и фармацевтических субстанций. На сегодняшний день существует много подходов к синтезу соединений данного класса. Среди них наиболее универсальными являются реакции заимствования водорода и восстановительного аминирования. Оба процесса востребованы в промышленности и лабораторной практике, их развитие вызвано стремлением повысить простоту осуществления, атом-экономичность и экологичность методов. Так, развитие реакции заимствования водорода сфокусировано на разработке новых активных катализаторов на основе переходных металлов. Для реакции восстановительного аминирования остаётся актуальным поиск новых эффективных восстановителей вместо традиционно используемых молекулярного водорода и боргидридов.

Не менее важный класс соединений представляют собой амиды. Однако классические способы их получения, основанные на взаимодействии амина с карбоновыми кислотами или их производными, обладают значительными недостатками. К основным недостаткам относится использование добавок, повышающих активность кислоты в данной реакции, в стехиометрических количествах; необходимость проведения синтеза в несколько стадий, с промежуточным выделением высоко реакционноспособного производного кислоты; неустойчивость аминов к протеканию различных побочных процессов. По этой причине остаётся востребованным поиск альтернативных подходов к синтезу данных соединений.

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на множество катализаторов на основе переходных металлов, которые были предложены для осуществления реакции заимствования водорода, некаталитический вариант данной реакции остаётся малоизученным. Отдельные работы устанавливают возможность протекания реакции без катализатора. Однако в литературе отсутствуют исследования, позволяющие определить границы применимости некаталитической реакции.

Недавно было показано, что СО является исключительно селективным

восстановителем в восстановительном аминировании. Реакцию с использованием СО проводят в присутствии различных металлов, наиболее доступным из которых является рутений. К сожалению, активность рутениевых катализаторов остаётся невысокой, ввиду чего представляет интерес поиск способов повышения активности систем на основе данного металла. Ранее в качестве эффективного подхода было предложено использовать добавку фосфинов, которые в условиях реакции связывались с рутениевым центром и увеличивали его активность. Результаты данного исследования позволили предположить, что активационный эффект азотсодержащих соединений может быть ещё сильнее.

С целью решить проблемы классического подхода к синтезу амидов, в литературе был предложен ряд способов, основанных на использовании ароматических нитросоединений вместо аминов. Данные соединения отличаются большей стабильностью, одновременно не уступая аминам в доступности. Для осуществления реакции с нитросоединениями требуется восстановитель, в качестве которого были предложены силаны, фосфины, конвертерный газ и некоторые другие соединения. Однако методы с использованием всех этих восстановителей отличаются либо низкой атом-экономичностью и сложностью выделения продукта, либо низкой селективностью.

**Цели и задачи работы.** Ввиду вышеперечисленных проблем, целями настоящего исследования стали:

- Исследование некаталитической реакции заимствования водорода: особенностей её протекания и границ применимости.
- Изучение влияния различных соединений азота на рутений-катализируемое восстановительное аминирование с использованием СО.
- Разработка эффективного метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот.

Для достижения поставленных целей были сформулированы следующие задачи:

Реакция заимствования водорода:

- ❖ Оптимизировать условия проведения некаталитической реакции заимствования водорода.

- ❖ Исследовать применимость метода для различных субстратов.
- ❖ Исследовать механизм реакции.

Восстановительное аминирование:

- ❖ Сравнить скорость протекания восстановительного аминирования модельных субстратов в присутствии разных азотсодержащих добавок.
- ❖ Изучить зависимость величины эффекта активации или деактивации реакции от количества добавки.
- ❖ Показать общность обнаруженных эффектов в реакции с другими субстратами.

Восстановительное амидирование:

- ❖ Подобрать и оптимизировать условия для синтеза амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием CO.
- ❖ Изучить синтетические возможности метода.

**Научная новизна работы.** Впервые осуществлено систематическое изучение побочных процессов в некаталитической реакции заимствования водорода. Впервые предложена модель для предсказания реакционной способности субстратов в данном процессе. Разработаны наиболее мягкие условия проведения синтеза. Впервые изучено влияние азотсодержащих добавок на восстановительное аминирование без внешнего источника водорода с использованием CO в качестве восстановителя. Впервые осуществлён одностадийный синтез амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием CO и родиевого катализатора.

**Теоретическая значимость** обусловлена обнаружением ряда закономерностей протекания реакции заимствования водорода от различных параметров системы. В частности, высокую значимость представляет установление зависимостей выхода желаемого продукта от выбора основания, температуры синтеза, объёма закрытого в реакторе воздуха, диэлектрической проницаемости растворителя. Установление границ применимости некаталитической реакции предоставляет отправную точку для каталитических исследований.

Значимым для фундаментальных исследований является изучение

каталитической активности ряда комплексных соединений родия, отличающихся степенями окисления металла и лигандным окружением, в синтезе амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием СО. Изучение возможностей предложенного метода способствует дальнейшему развитию подходов к синтезу амидов.

Наконец, исследование влияния *N*-содержащих добавок на рутений-катализируемую реакцию восстановительного аминирования развивает представления об опосредованных СО восстановительных процессах с использованием данного металла.

**Практическая значимость** состоит в разработке простого и эффективного метода алкилирования аминов спиртами без использования катализаторов; в создании модели, позволяющей предсказать оптимальные условия для синтеза новых продуктов.

Практически значима разработка одностадийного метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений и кислот, в котором используется только катализатор, СО и растворитель. На основе метода могут быть разработаны способы получения соединений с ценными прикладными свойствами. Так, в настоящей работе получены действующие компоненты лекарственных препаратов.

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

В частности, были изучены описанные в литературе способы алкилирования аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода. Обнаружены недостатки, характерные как для каталитического, так и для некаталитического вариантов реакции. На следующем этапе было изучено влияние различных параметров на реакцию и разработана модель для предсказания реакционной способности субстратов в зависимости от условий проведения реакции. Наконец, исследованы границы применимости методов с участием оснований. Структура и чистота продуктов были подтверждены комплексом физико-химических методов анализа.

Подобная методология была применена при изучении реакций восстановительного аминирования и восстановительного амидирования карбоновых кислот нитросоединениями.

**Положения, выносимые на защиту:**

- Исследование некаталитической реакции аминов со спиртами в условиях заимствования водорода. Поиск ограничений метода, создание модели для предсказания реакционной способности субстратов.
- Изучение влияния добавки азотсодержащих соединений на выход опосредованного СО восстановительного аминирования.
- Разработка одностадийного метода получения амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот.

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

**Достоверность результатов** исследования обеспечивалась воспроизведением результатов большинства экспериментов в нескольких повторностях. Состав и структура полученных соединений подтверждены методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), а также сравнением экспериментально определённых температур плавления с описанными в литературе.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на Шестой международной научной конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2023), X Молодежной конференции ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2023).

**Публикации.** Содержание работы отражено в 6 работах, в том числе трёх публикациях в рекомендованных ВАК научных журналах и трёх – в сборниках тезисов к конференциям.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста; включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемой литературы (209 наименований) и список научных публикаций автора (6 наименований), содержит 16 рисунков, 60 схем и 56 таблиц.

### **Основное содержание диссертационной работы**

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

**Литературный обзор** посвящён развитию за последние два года как каталитических, так и некаталитических методов проведения реакции заимствования водорода между спиртами и аминами. Приведён сравнительный анализ различных каталитических систем в обсуждаемом процессе.

**Обсуждение результатов** разделено на три подраздела. В первом раскрыты подробности исследования некаталитической реакции заимствования водорода между спиртами и аминами. Второй подраздел содержит сведения о разработке метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений. В третьем обсуждено влияние азотсодержащих добавок на рутений-катализируемое восстановительное аминирование.

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

#### **1. Реакция заимствования водорода**

Как было упомянуто ранее, на сегодняшний день известны тысячи катализаторов на основе переходных металлов для реакции заимствования водорода между аминами и спиртами. Однако лишь единицы из них позволяют осуществлять процесс в мягких условиях. Подавляющее большинство проявляют активность лишь в присутствии основания при высокой температуре. Кроме того, многие из предложенных соединений переходных металлов не устойчивы к действию компонентов воздуха, что обуславливает необходимость проведения синтеза в инертной атмосфере. Отдельно следует отметить, что в большинстве работ активность очередного катализатора изучается лишь на

очень простых субстратах, чаще всего анилине и бензиловом спирте.

Значительно менее изученный некаталитический вариант реакции также приводит к желаемому продукту при взаимодействии простых субстратов.

Анализ литературы выявил отсутствие работ, позволяющих ответить на вопрос: для каких субстратов и в каких условиях продукт может быть получен в результате некаталитической реакции. Границы применимости некаталитического варианта могут стать отправной точкой для каталитических исследований и повысить практическую применимость новых катализаторов. С целью заполнить существующий пробел, мы решили детально изучить некаталитическую реакцию и исследовать свойственные ей ограничения.

На первом этапе исследования была осуществлена тщательная оптимизация взаимодействия анилина с бензиловым спиртом. Наряду с желаемым *N*-бензиланилином, во многих условиях также наблюдалось образование соответствующего имида – *N*-бензилиденанилина. Показано, что конверсия исходных соединений и селективность образования целевого амина зависят от множества параметров. Наиболее важными из них являются: выбор основания и растворителя, объём воздуха в реакторе, соотношение между компонентами реакционной смеси, температура (Схема 1).



Схема 1. Ключевые параметры, определяющие выход продукта **I-3aa**.

Так, среди различных оснований, применяемых в реакции заимствования водорода, наиболее эффективным оказался <sup>t</sup>BuOK. В отличие от других оснований, в его присутствии желаемый продукт **I-3aa** был получен с высоким выходом уже при 80°C (Рисунок 1). Дополнительные эксперименты показали, что высокая активность <sup>t</sup>BuOK относительно различных гидроксидов обусловлена его высокой основностью, доступностью в чистом от продуктов гидролиза и других примесей виде и умеренной растворимостью в органических средах.

Важно отметить, при проведении реакции в открытой на воздух системе в

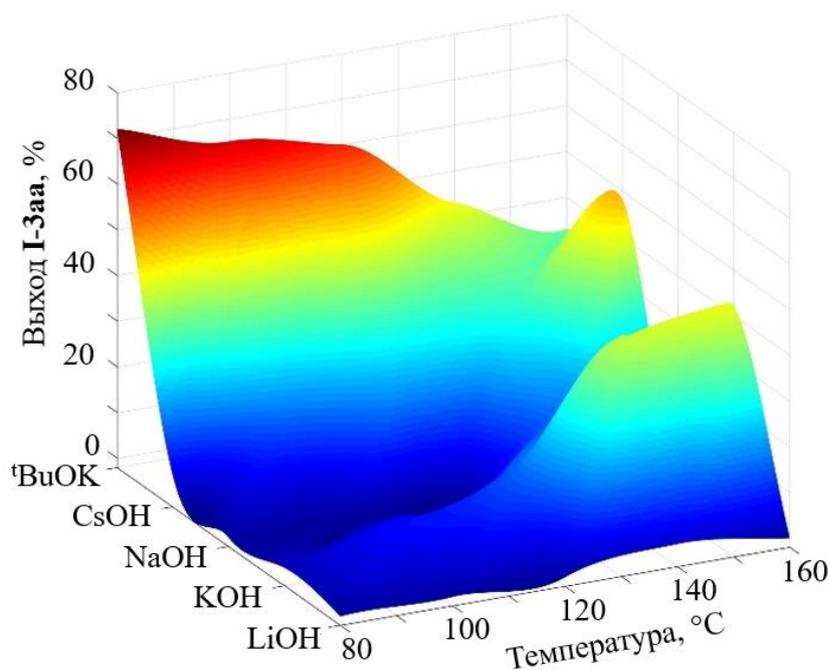


Рисунок 1. Зависимость выхода *N*-бензиланилина **I-3aa** от выбора основания и температуры проведения реакции.

качестве единственного продукта образуется только имин **I-4aa**. В то же время, как будет показано далее, в инертной атмосфере в данном температурном диапазоне желаемый продукт получить тоже нельзя. Таким образом, мы пришли к использованию реакторов закрытого типа. Причём была обнаружена высокая чувствительность процесса к соотношению между объёмами закрытого в системе воздуха и реакционной смеси (Рисунок 2). Дополнительные

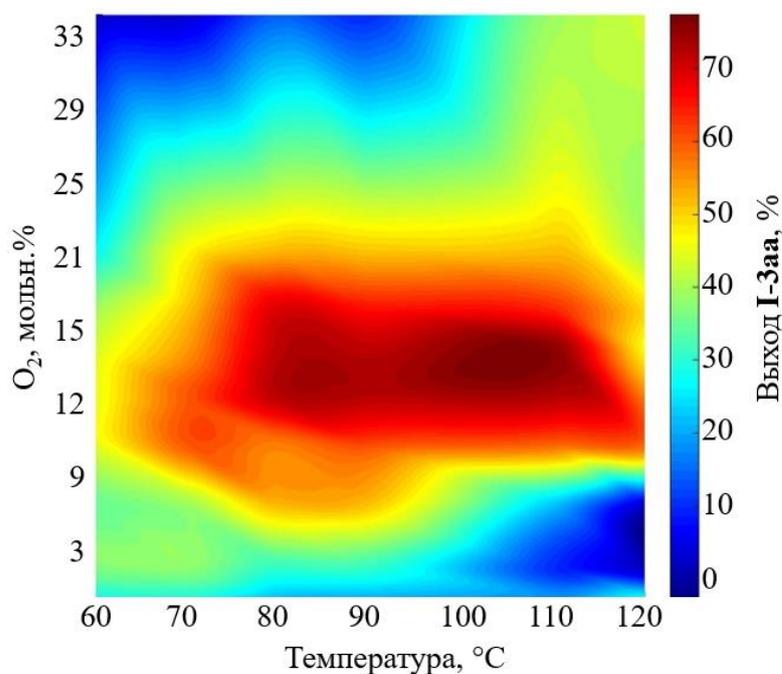


Рисунок 2. Зависимость выхода *N*-бензиланилина от температуры и количества  $O_2$  воздуха в системе относительно спирта.

исследования показали, что данное соотношение определяет скорость окисления исходного спирта кислородом воздуха.

Отклонение от оптимального соотношения (15 мольн.% O<sub>2</sub> воздуха относительно спирта) в сторону меньшего содержания кислорода в реакторе приводит к снижению конверсии. Увеличение объёма воздуха изменяет селективность процесса в пользу образования имина.

Значительная часть оптимизации была выполнена для реакции без растворителя. Однако целевой процесс с высоким выходом протекает в самых разных средах (Рисунок 3). К «хорошим» растворителям относятся неполярные апротонные растворители (толуол), полярные апротонные (1,4-диоксан, ТГФ, морфолин), полярные протонные (<sup>t</sup>BuOH).

Все эти среды обладают низкой диэлектрической проницаемостью. Напротив, в любых растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью реакция не протекает. Обнаруженная корреляция между выходом желаемого амина и диэлектрической проницаемостью системы позволяет предсказать пригодность новых растворителей для использования в данном процессе. Так,

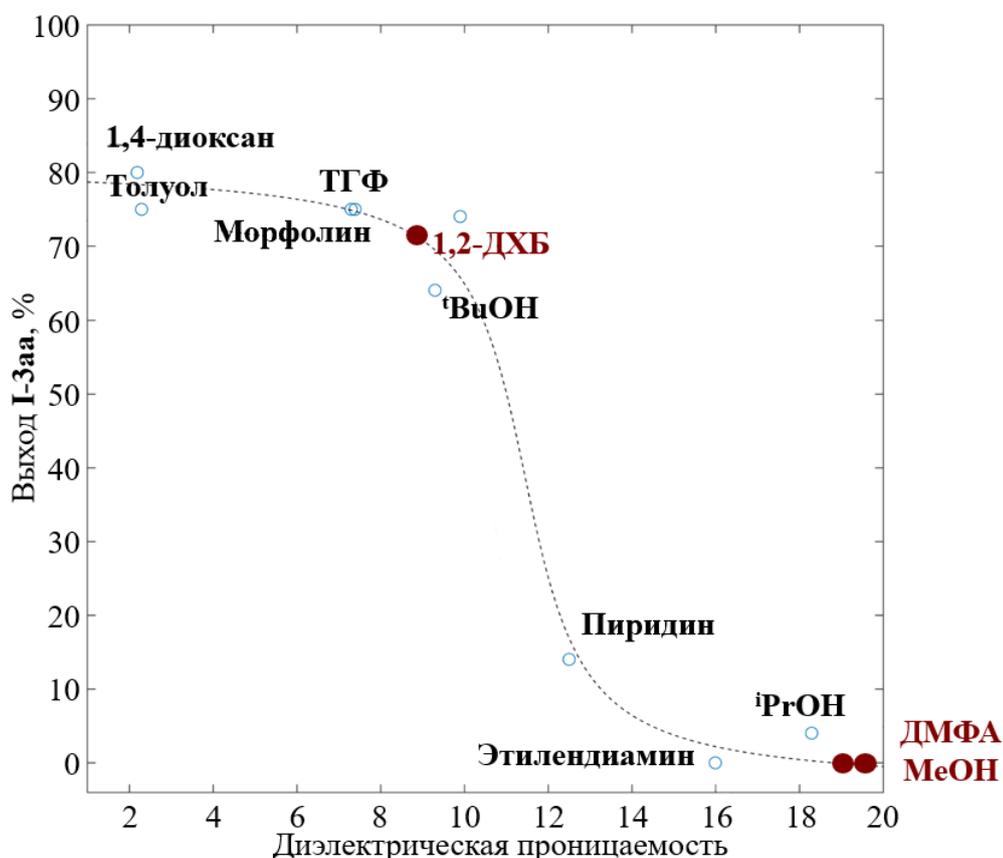


Рисунок 3. Корреляция выхода *N*-бензиланилина с диэлектрической проницаемостью растворителя.

были предсказаны и экспериментально подтверждены: а) возможность протекания реакции в 1,2-дихлорбензоле (1,2-ДХБ) и б) отсутствие конверсии исходных амина и спирта в ДМФА и MeOH.

Влияние обсужденных параметров было изучено для разных соотношений между исходными реагентами, также были изучены стабильность реакционной смеси и отдельных её компонентов на воздухе, влияние ультразвукового воздействия и добавок, концентрационный эффект.

По результатам оптимизации было предложено две методики для проведения некаталитической реакции (Схема 2). В первой, *методике А*, амин использовали в избытке по отношению к спирту и основанию, что позволило получать желаемые продукты за короткое время. Однако, ввиду протекания побочных процессов с исходным спиртом, выходы вторичных аминов в данных условиях не превышали 75%. Высокие выходы могут быть достигнуты с помощью *методики В*, в которой используется избыток спирта и основания, однако синтез занимает больше времени, а в ходе реакции образуется значительное количество отходов.

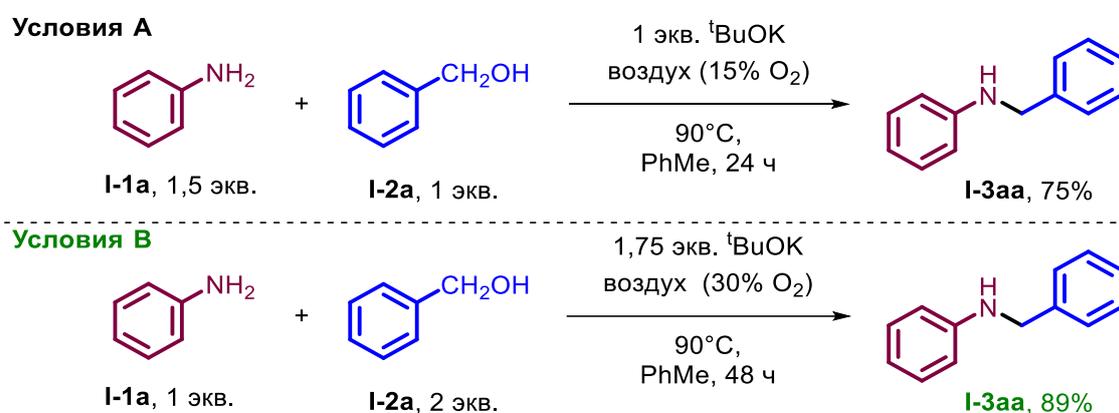


Схема 2. Условия *методик А* и *В* на примере взаимодействия модельных субстратов.

В *условиях А* и *В* из производных анилина и бензилового спирта был получен ряд аминов (Рисунок 4). Анилины, содержащие электроноакцепторные заместители, обладали меньшей реакционной способностью, чем незамещённый субстрат (продукт **I-3fa**, **I-3ga**, **I-3ha**, **I-3ia**). С другой стороны, сильный электронодонорный заместитель также понижал активность анилина (продукт **I-3ea**).

Спирты с электронодонорными заместителями при ароматическом кольце

приводят к соответствующим продуктам с высокими выходами (**I-3ab**, **I-3af**). Активными субстратами являются нафтилметанол и бензгидриловый спирт (продукты **I-3ah** и **I-3ag** соответственно). Получить продукт взаимодействия анилина с бензиловым спиртом, содержащим CF<sub>3</sub> группу в *para*-положении, с препаративным выходом удалось лишь в условиях *B*.

Представленный выбор продуктов является широко распространённым, даже стандартным, в каталитических и некаталитических работах по реакции заимствования водорода. Таким образом, разработанные условия позволяют с лёгкостью получить широкий набор *N*-бензиламинов. Причём условия синтеза данных соединений являются более мягкими, чем те, что используются в подавляющем большинстве каталитических работ.

В близких к методике *B* условиях возможно также бензилирование тозиламида (продукт **I-3ka**).

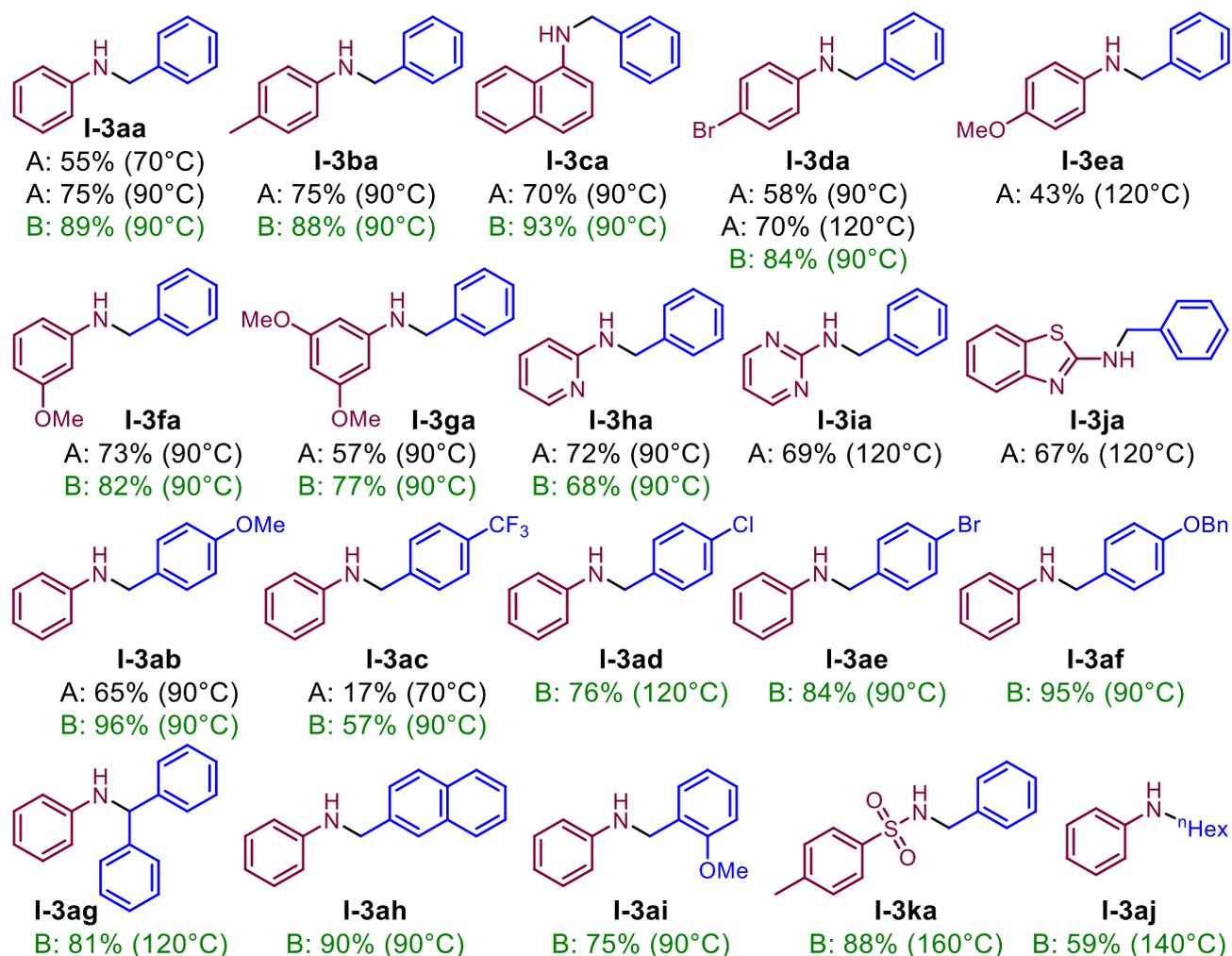


Рисунок 4. Структуры полученных по методикам *A* и *B* *N*-бензиламинов.

Любопытно, чем более сильные электроноакцепторные заместители

присутствовали в структуре амина, тем более высокая температура требовалась для протекания реакции: анилин – 90°C, аминопиримидин – 120°C, тозиламид – 160°C. Причём обнаруженная тенденция хорошо коррелировала с кислотностью аминов по шкале Бордуэлла. Связь между кислотностью субстрата и температурой, при которой он вступает в реакцию, была исследована для целого ряда субстратов (Схема 3).

Полученные результаты (Рисунок 5) подтверждают корреляцию. Более того, они позволяют предсказать реакционную способность новых субстратов. Так, алкилирование бензиловым спиртом мезиламида (pKa = 17,5) в самом деле не происходит при температурах, меньших, чем 140°C (Схема 4).

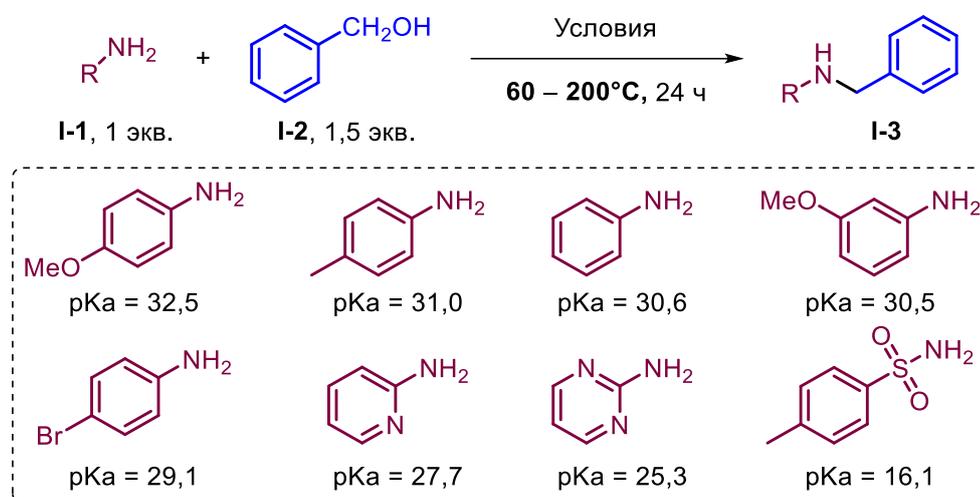


Схема 3. Условия проведения реакции и использованные субстраты для изучения корреляции между кислотностью Бордуэлла и температурой синтеза.

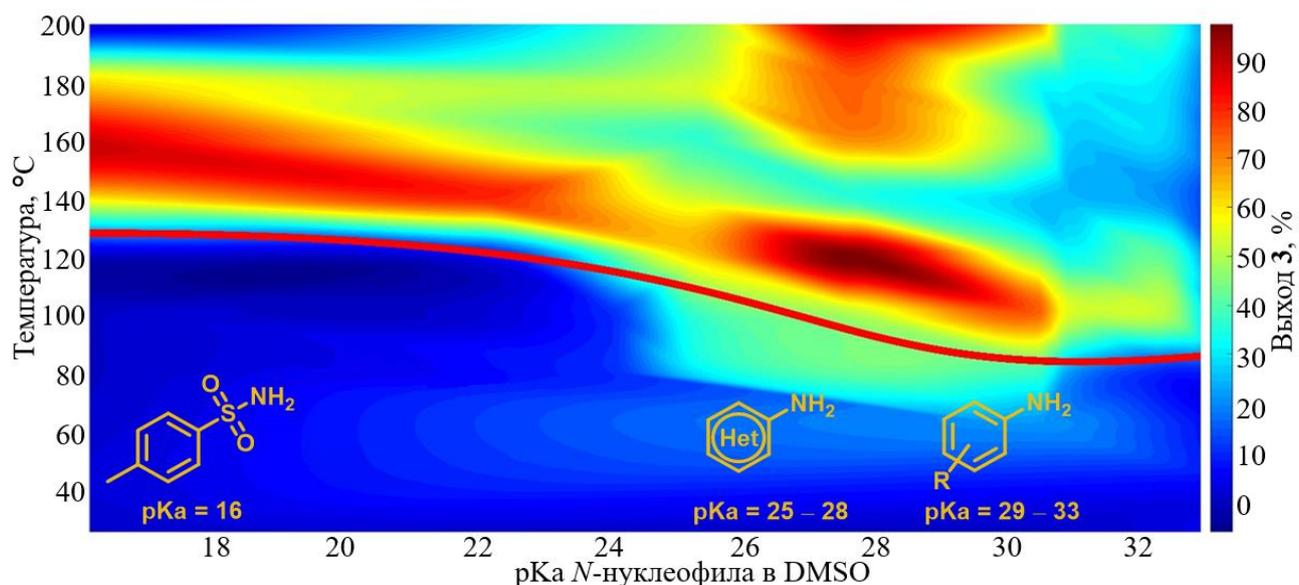


Рисунок 5. Зависимость выхода N-бензиламина от температуры и кислотности субстрата по шкале Бордуэлла.

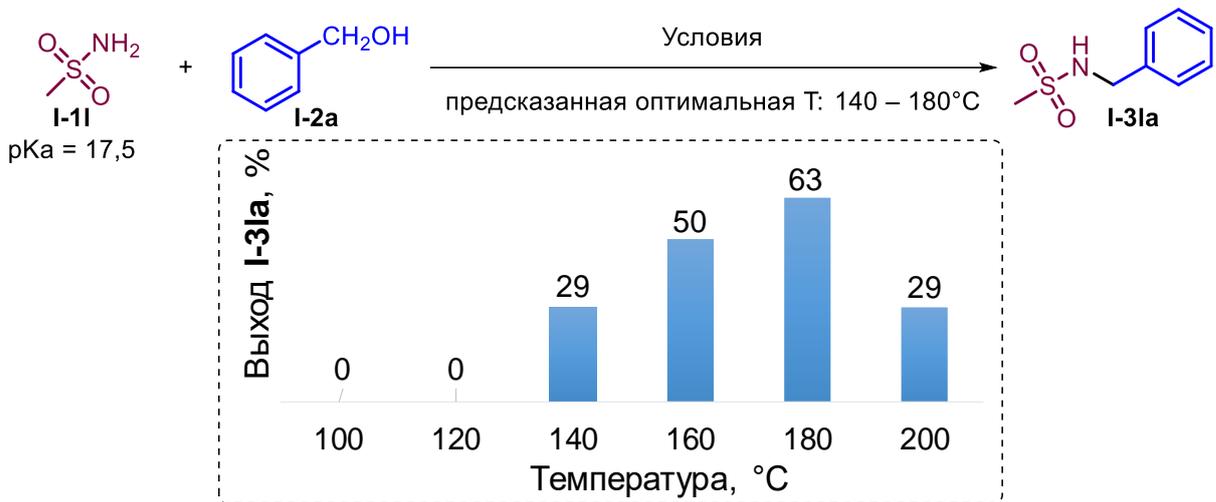


Схема 4. Определение оптимальной температуры синтеза *N*-бензилмезиламида и экспериментальное подтверждение зависимости.

Красной кривой на диаграмме зависимости выходов вторичных аминов от кислотности (Рисунок 5) обозначена граница применимости некаталитической реакции. Для проведения реакции с данными субстратами при меньшей температуре необходимо использовать катализатор.

Ряд вспомогательных экспериментов позволил лучше разобраться в механизме взаимодействия аминов со спиртами (Схема 5). Так, была подтверждена реализация общепринятого механизма реакции заимствования водорода. При контакте реакционной смеси с воздухом происходит довольно быстрое окисление спирта до соответствующего альдегида, который затем

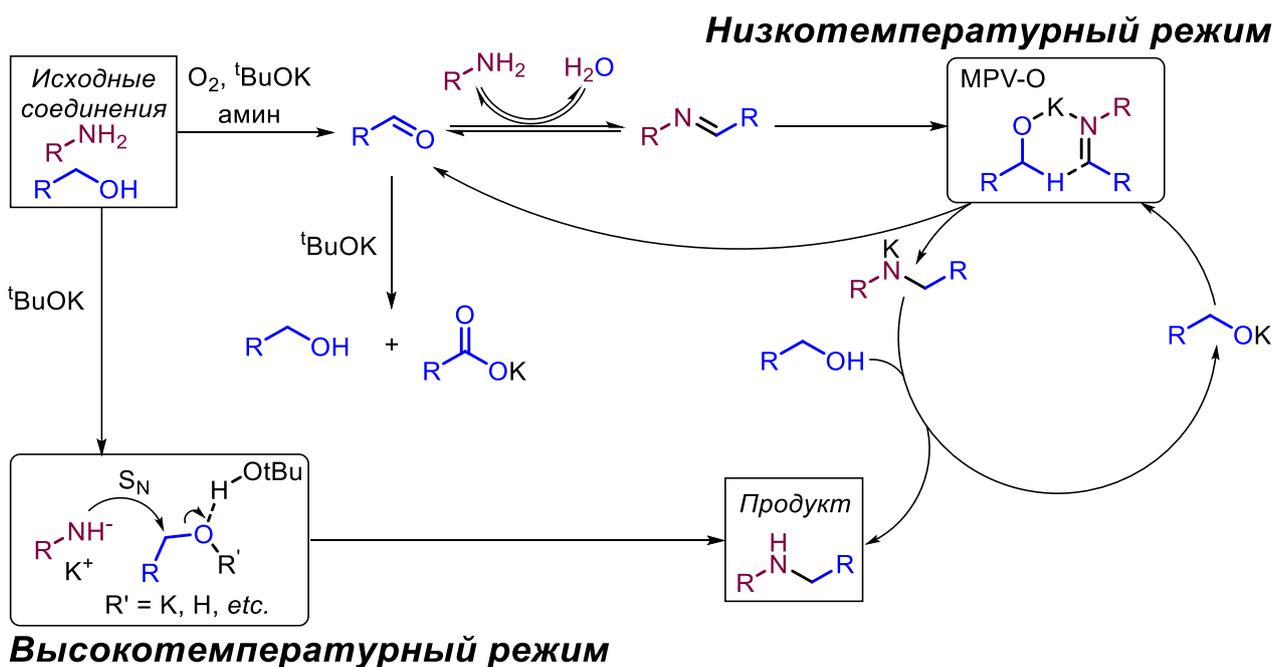


Схема 5. Вероятный механизм образования вторичного амина при взаимодействии первичного амина со спиртом.

связывается с амином, образуя основание Шиффа. Далее происходит перенос гидрида со спирта на имин, что приводит к желаемому вторичному амину. Изучение данных процессов по отдельности позволило выявить ключевой побочный процесс, которому ранее в литературе не уделялось внимания. Было обнаружено, что в условиях реакции с высокой скоростью может протекать реакция Канниццаро, которая ограничивает максимально достижимый выход реакции. В частности, поэтому не удалось с высоким выходом получить продукт взаимодействия с *n*-CF<sub>3</sub>-замещённым бензиловым спиртом **I-3ac**.

Кроме того, было обнаружено, что при повышении температуры синтеза *N*-бензиланилина становится возможным анаэробное протекание реакции. В частности, этим обусловлено возникновение второго температурного максимума для анилинов и их гетероциклических аналогов на диаграмме зависимости выхода продуктов от кислотности (Рисунок 5).

В завершение первой части работы, были изучены ограничения реакции, свойственные наиболее распространённым функциональным группам и типам субстратов (Рисунок 6). Так, ни при каких условиях нам не удалось осуществить алкилирование алифатических и вторичных аминов. Часть функциональных групп оказались неустойчивыми к окислительно-восстановительным или основным свойствам системы. Отдельно отметим субстраты, содержащие арилгалогенидные фрагменты: хотя нам удалось с хорошими выходами получить продукты алкилирования анилина *n*-хлор и *n*-бромзамещёнными бензиловыми спиртами (76 и 84% соответственно для **I-3ad** и **I-3ae**), были обнаружены следы протекания побочных процессов. Это свидетельствует о неустойчивости данных фрагментов в условиях реакции и вероятной непригодности метода для субстратов с более сложной структурой. Взаимодействие анилина с бензиловым спиртом, содержащим атом фтора в *n*-положении, привело к образованию смеси побочных продуктов, в то время как

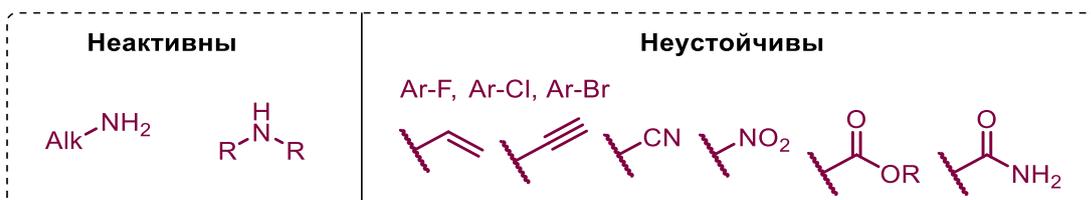


Рисунок 6. Ограничения реакции, связанные с активностью субстратов или отдельных функциональных групп.

выход желаемого соединения составил всего лишь 3%.

Рассмотренные выше ограничения некаталитической реакции позволяют сформулировать востребованные направления развития каталитических процессов (Рисунок 7). Эффективный каталитический метод должен исправлять один или несколько следующих принципиальных недостатков некаталитической реакции:

1) Проведение реакции при более низкой температуре, в идеале, комнатной. Для некаталитической реакции требуется довольно высокая температура, которая зависит от кислотности субстратов.

2) Повышение атом-экономичности процесса. Поскольку для протекания реакции в отсутствие катализаторов необходимо использовать эквивалентное количество основания, а интермедиаты вступают в побочные процессы, синтез сопровождается образованием большого количества отходов.

3) Некоторые типы субстратов, такие как алифатические или вторичные амины не вступают в реакцию заимствования водорода без катализатора.

4) Ряд функциональных групп не устойчив в условиях некаталитической реакции.

#### Катализатор нужен в следующих случаях

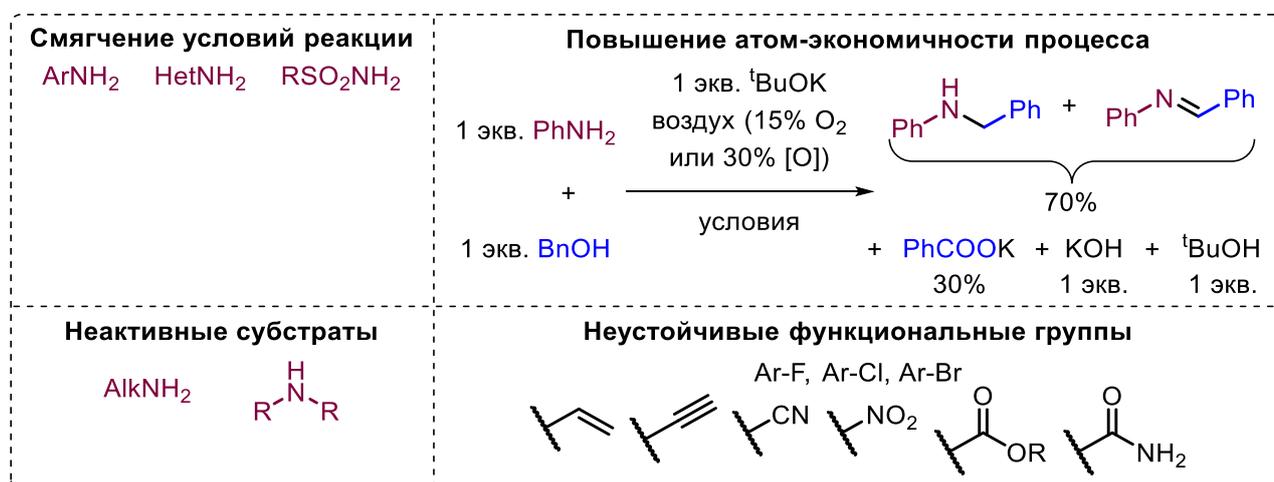


Рисунок 7. Потенциальные направления развития каталитического варианта реакции.

К неустойчивым функциональным группам, среди прочих, относится амидный фрагмент, который в условиях реакции претерпевает алкоголиз. По этой причине, с помощью некаталитического метода нельзя ни синтезировать, ни модифицировать амиды. Разработке подхода к этому важному классу

соединений посвящена следующая часть работы.

## 2. Получение амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот

Классические способы синтеза ароматических амидов обладают целым рядом недостатков, в то же время известные альтернативные методы, основанные на использовании нитроароматических соединений и различных восстановителей (фосфины, силаны и др.), в настоящее время не отличаются высокой атом-экономичностью и лёгкостью выделения желаемого продукта из смеси. В этой связи мы решили изучить возможность использования CO в качестве восстановителя для реакции нитросоединений с карбоновыми кислотами. Одним из ключевых преимуществ CO является отсутствие конденсированных отходов, что значительно упрощает выделение желаемого продукта. В частности, в данной работе получаемая в ходе синтеза смесь в случае многих субстратов содержала только легко удаляемую исходную кислоту, низкокипящий растворитель и продукт.

Из литературы известно, что наиболее активные катализаторы восстановления нитросоединений до анилинов или различных гетероциклических соединений содержат родий. Мы предположили, что в нашем процессе родиевые катализаторы также могут показать высокую эффективность. В этой связи в модельной реакции *n*-нитротолуола с пропионовой кислотой была изучена активность 30 комплексных соединений родия. Наибольшей каталитической активностью обладали инденильные комплексы родия (I), а также ацетат родия (II) (Схема 6). Ввиду широкой

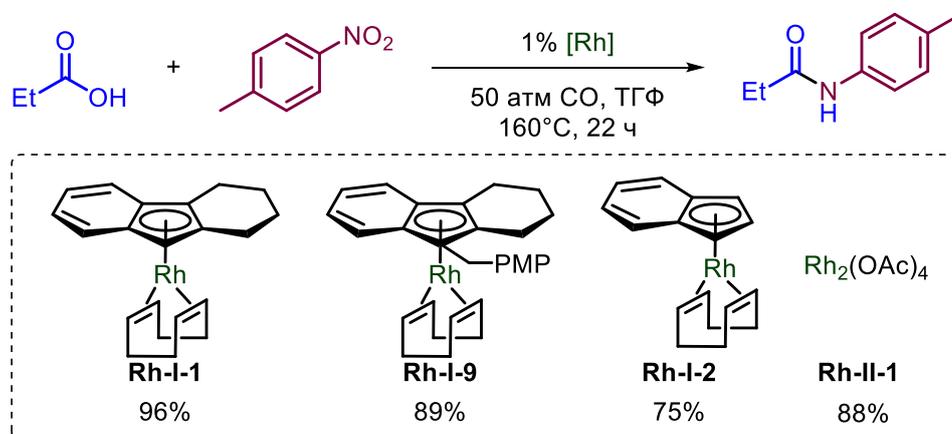


Схема 6. Структуры наиболее активных катализаторов для получения амидов из нитросоединений и карбоновых кислот с использованием CO.



реакции остаются стабильными арилгалогениды (**II-3fa**, **II-3ga**), интернальные алкены (**II-3ba**), гетероциклические соединения (на примере индольного фрагмента, продукт **II-3ag**). Возможно осуществить реакцию как селективно по одной из нитрогрупп субстрата, так и по всем (**II-3ia** и **II-3ja**).

Наконец, метод может быть использован в тандемных процессах. Так, удалось осуществить синтез 2-этилбензимидазола **II-4a** и циклического амида **II-4b** (Схема 8).

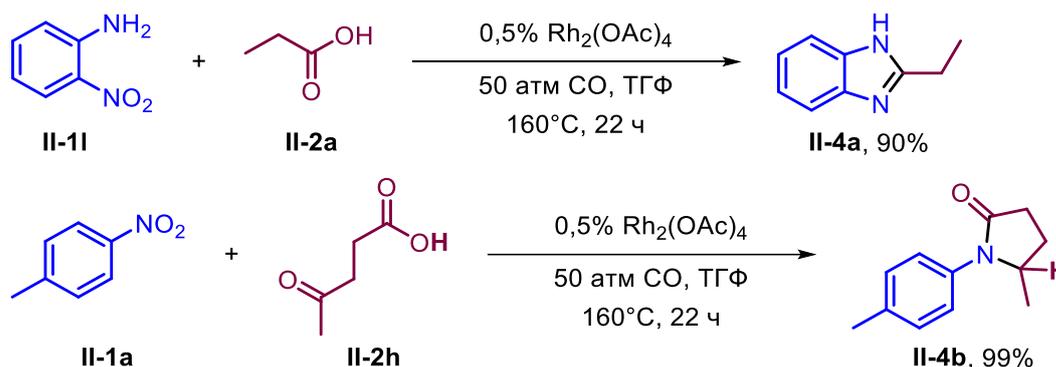


Схема 8. Тандемные процессы на основе разработанного метода.

Таким образом был разработан простой и удобный метод восстановительного сочетания нитроаренов и карбоновых кислот. Для его осуществления не нужны ни твердые или жидкие восстановители, ни большой избыток одного из реагентов, что обеспечивает лёгкость выделения продуктов и высокую атом-экономичность реакции. Разработанный метод может быть использован в синтезе ценных лекарственных соединений и переработке биомассы. Реакция обладает высокой селективностью, позволяя сохранить вторую нитрогруппу, галогены и кратные C=C связи.

### 3. Восстановительное аминирование

Активация доступной каталитической системы простой добавкой является довольно привлекательной концепцией, особенно для получения ценных соединений в небольшом количестве. Например, как было показано в работах нашей лаборатории, добавление в реакционную систему каталитических количеств фосфина может в разы увеличить скорость протекания восстановительного аминирования между ароматическими аминами и карбонильными соединениями (Схема 9).

В реакции с алифатическими аминами активирующего эффекта фосфиновой добавки обнаружено не было. В связи с чем возникло

предположение, что такие амины сами могут являться эффективными активаторами процесса.

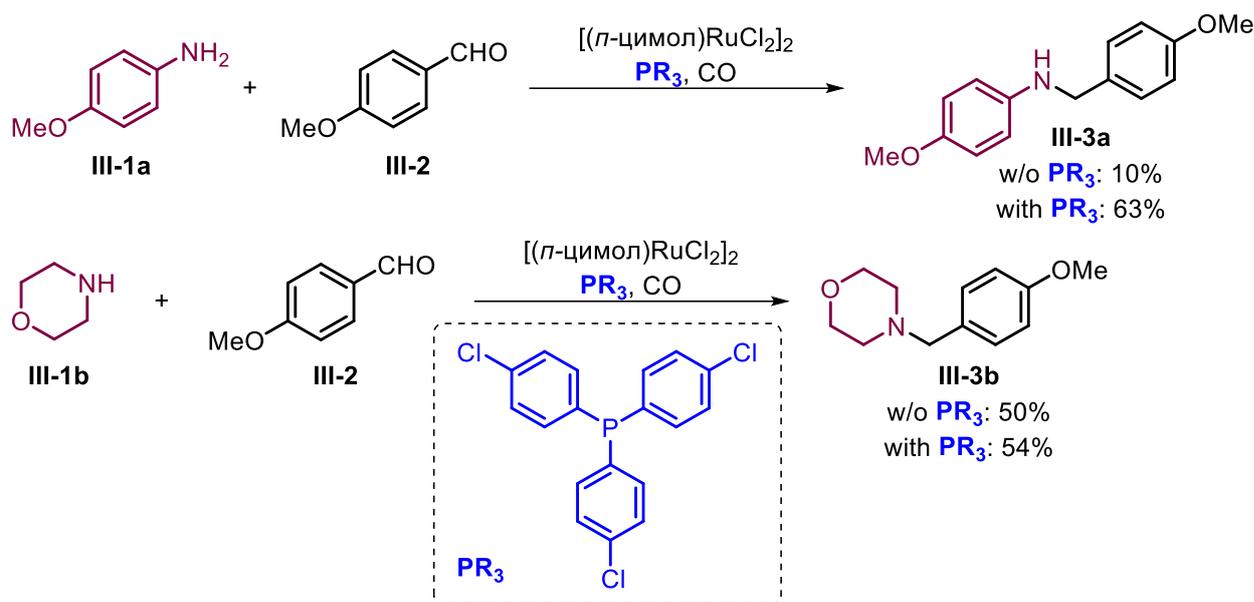


Схема 9. Влияние трис(*n*-хлорфенил)фосфина на Ru-катализируемое восстановительное аминирование.

В качестве модельной реакции для исследования влияния азотсодержащих соединений на восстановительное аминирование было выбрано взаимодействие *n*-анизидина с анисовым альдегидом в присутствии [(*n*-цимол)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> –

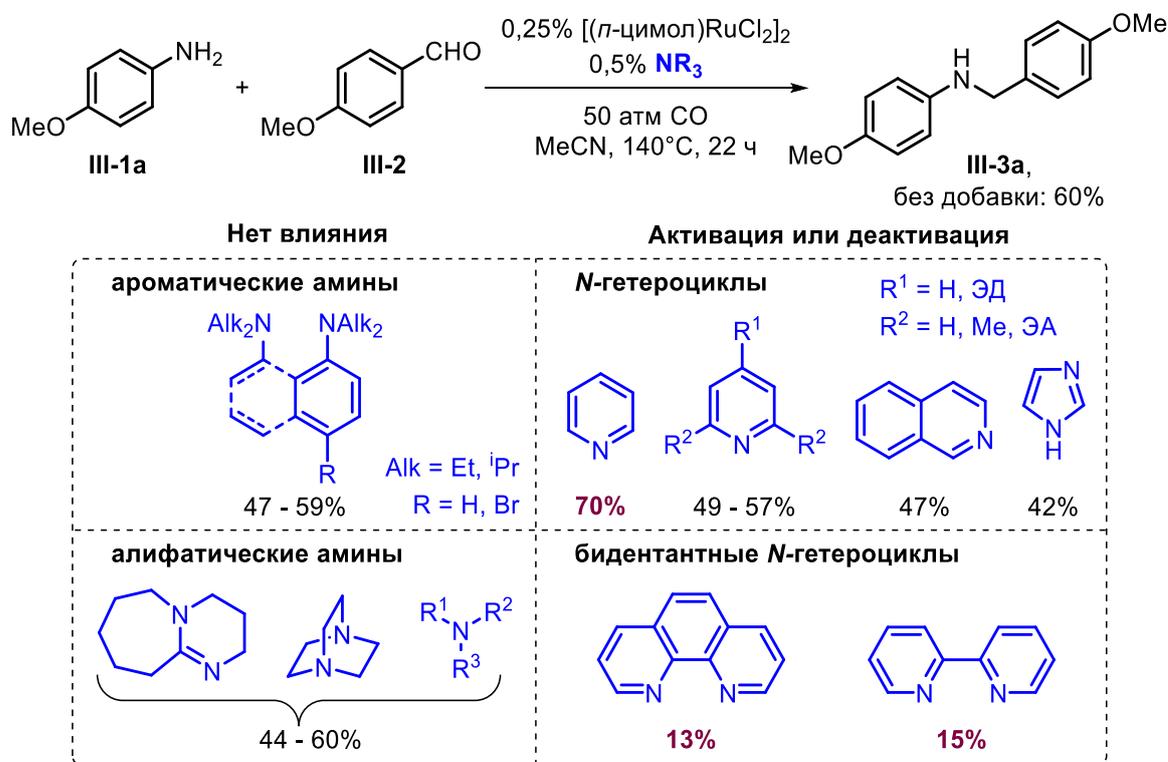


Схема 10. Влияние азотсодержащих добавок на Ru-катализируемое восстановительное аминирование.

– широкодоступного соединения рутения, состав которого надёжно установлен. Условия реакции были подобраны таким образом, чтобы в отсутствие добавок выход продукта составлял 60% (Схема 10). Благодаря этому стало возможным обнаружение как активационного, так и деактивационного эффекта добавок.

Реакция была осуществлена в присутствии различных ароматических и алифатических аминов, как моно-, так и бидентантных. Однако существенного влияния на результат реакции ни одно из этих соединений не оказало. При использовании сильных оснований (ДИПЭА, ДБУ) выход продукта **III-3a** снижался.

Единственным соединением, с помощью которого удалось увеличить скорость образования вторичного амина, является пиридин. При его использовании выход увеличился на 10%. Однако производные пиридина, а также другие *N*-гетероциклы: хинолин и имидазол, – либо не проявляли никакого эффекта, либо незначительно деактивировали катализатор.

Далее было изучено изменение величины эффекта основных типов добавок в зависимости от соотношения количества добавки и рутения в системе (Схема 11). Максимальная активация в присутствии пиридина обнаружена при соотношении добавка : металл = 1:1. То есть активация пиридином происходит

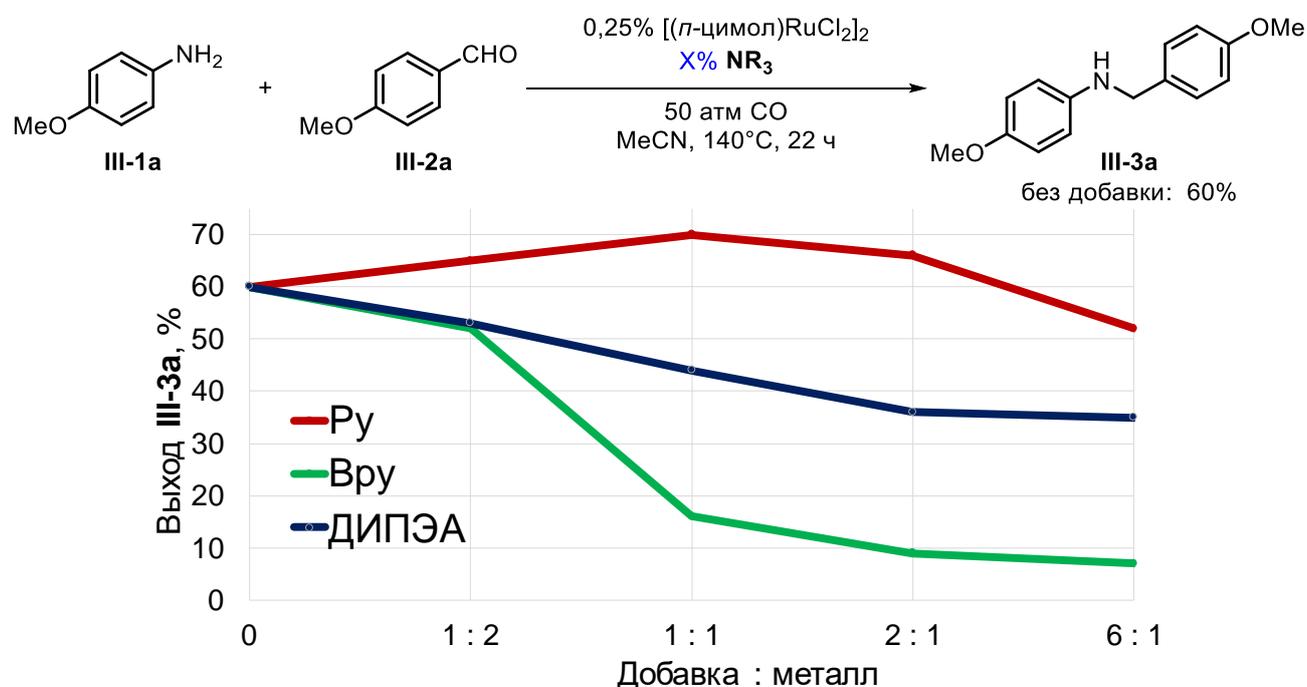


Схема 11. Изменение эффекта добавок в зависимости от количественного соотношения с металлом.

за счёт связывания пиридина с рутением. Мы предполагаем, подобная координация облегчает диссоциацию димерного прекатализатора  $[(n\text{-цимол})\text{RuCl}_2]_2$ , сокращая индукционный период процесса. Дальнейшее увеличение количества пиридина в системе приводит к снижению выхода продукта.

Резкое снижение выхода вторичного амина в реакции с бипиридином также происходит при соотношении добавка : металл = 1:1. Таким образом, бипиридин также координируется по рутению. Ввиду бидентантного характера связывания, он занимает больше координационных вакансий и является менее лабильным лигандом, что приводит к ингибированию целевого процесса.

Обнаруженные для модельной системы эффекты сохраняются при взаимодействии анисового альдегида с другими субстратами (Схема 12). В отличие от фосфинов, которые не оказывали существенного влияния на реакцию с алифатическими аминами, в том числе морфолином **III-1b**, пиридин увеличивал скорость образования продукта в полтора раза.

Добавка бипиридина тоже изменяла выход продукта в реакциях модельного

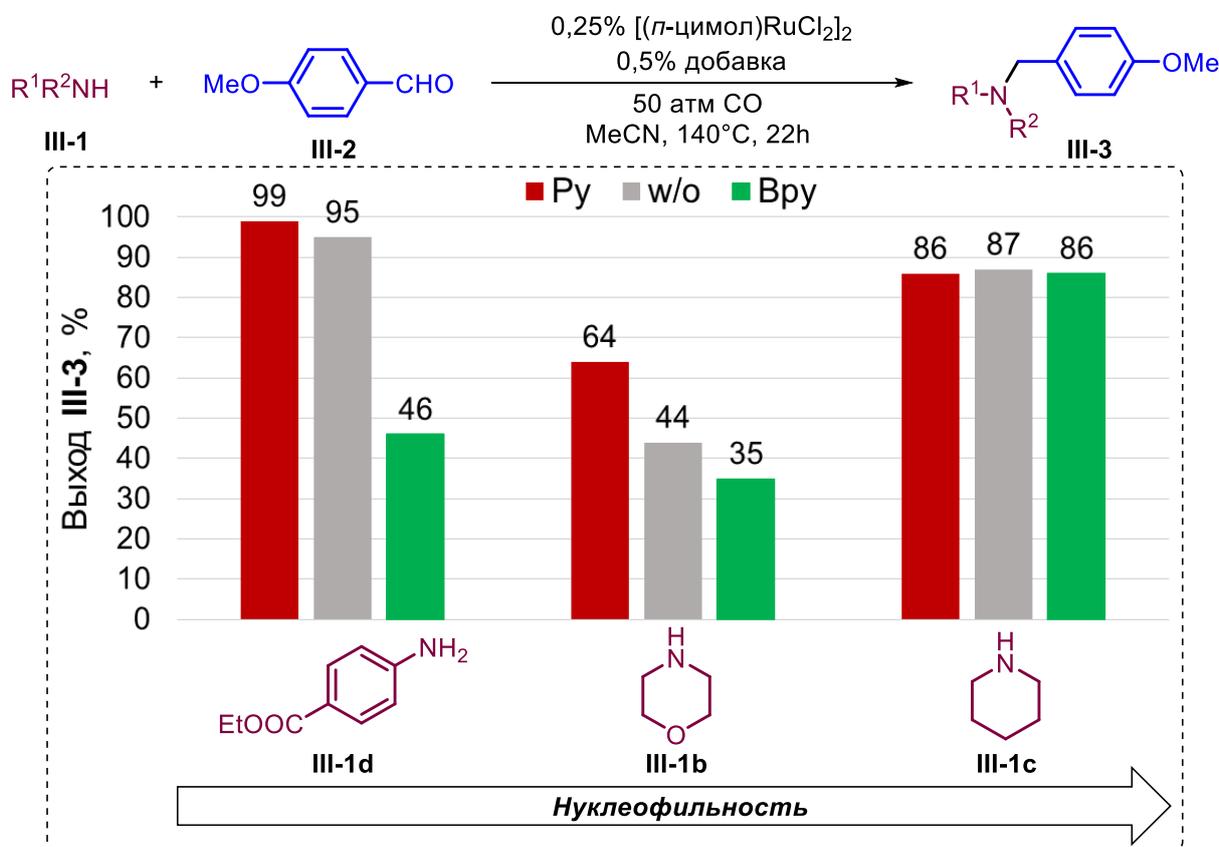


Схема 12. Влияние добавок на выход реакции с другими субстратами.

альдегида с морфолином и бензокаином **III-1d**. Однако высоконуклеофильный субстрат, каким является пиперидин **III-1c**, реагировал с одинаковой скоростью как в присутствии пиридина или бипиридина, так и в отсутствие каких-либо добавок.

Резюмируя, среди различных добавок эффект активации наблюдался только для пиридина, который, предположительно, облегчает диссоциацию димера  $[(n\text{-цимол})\text{RuCl}_2]_2$ . В то же время бидентатные пиридиноподобные гетероциклы и сильные основания, такие как ДИПЭА, ингибируют реакцию. Влияние как активирующих, так и ингибирующих добавок ослабевает по мере увеличения реакционной способности субстрата.

### **Результаты и выводы:**

1. Результаты диссертационного исследования углубляют представления о таких методах формирования C–N связи, как алкилирование аминов спиртами в условиях реакции заимствования водорода, восстановительное аминирование, восстановительное амидирование карбоновых кислот нитросоединениями.

2. Предложена предсказательная модель выхода продукта некаталитической реакции заимствования водорода от ряда параметров, в том числе: кислотности *N*-нуклеофила по Бордуэллу, диэлектрической проницаемости растворителя, количества воздуха в реакционной системе, температуры синтеза.

3. Обнаружено, что, в зависимости от температуры, реакция алкилирования аминов спиртами может протекать по двум различным путям: через промежуточное образование имида и его последующее восстановление по механизму Меервейна-Понндорфа-Верлея, или посредством нуклеофильного замещения спиртовой группы амином.

4. Определены границы применимости некаталитической реакции заимствования водорода. В частности, изучена толерантность основных функциональных групп в данном процессе.

5. Разработан метод получения амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием CO и катализаторов на основе родия. Практическая ценность метода подтверждена синтезом ряда фармацевтических субстанций и их ближайших аналогов, а также применением

в тандемном синтезе.

6. Изучено влияние азотсодержащих добавок на рутений-катализируемое восстановительное аминирование. Обнаружено ускорение реакции анисового альдегида с ароматическими и алифатическими аминами в присутствии пиридина. Показано, что данный эффект активации не наблюдается лишь в случае высоконуклеофильных субстратов, таких как пиперидин.

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

Кроме того, найденные зависимости выхода некаталитической реакции между амином и спиртом от различных параметров могут быть распространены на другие типы реакций заимствования водорода (формирование связей элемент – элемент, в частности, связей C–C). В то время как обнаруженные ограничения данного процесса могут стать отправной точкой для исследования активности новых эффективных катализаторов.

Перспективы развития разработанного метода синтеза амидов включают не только оптимизацию структуры катализатора и вовлечение в реакцию новых субстратов с целью получить ценные продукты, но также возможность создания на его основе промышленного способа синтеза соединений.

### Статьи в журналах:

1. **Kozlov A. S.** Borrowing hydrogen amination: Whether a catalyst is required? / **Kozlov A. S.**, Afanasyev O. I., Chusov D. // *J. Catal.* – 2022. – Vol. 413. – P. 1070–1076.
2. Losev M. A. Reductive coupling of nitroarenes with carboxylic acids – a direct route to amide synthesis / Losev M. A., **Kozlov A. S.**, Kharitonov V. B., Afanasyev O. I., Kliuev F. S., Bulygina L. A., Khrushcheva N. S., Loginov D. A., Chusov D. // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – № 42. – P. 8477–8481.
3. **Kozlov A. S.** Nitrogen ligand influence on the CO-assisted ruthenium-catalyzed reductive amination / **Kozlov A. S.**, Afanasyev O. I., Losev M. A., Godovikova M. I., Chusov D. // *Mendeleev Commun.* – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 174–176.

### Тезисы докладов:

1. Kozlov A. S. A predictive model for substrate reactivity in transition metal free borrowing hydrogen amination / Kozlov A. S., Afanasyev O. I., Chusov D. A // The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». – Moscow, Russia, 26 – 30 September 2022. – P. 95.
2. Козлов А. С. Возможности некаталитического варианта реакции заимствования водорода // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». – Москва, Россия, 10 – 21 апреля 2023. – С. 612.
3. Козлов А. С. Возможности некаталитического варианта реакции заимствования водорода / А. С. Козлов, О. И. Афанасьев, Д. А. Чусов // X Молодежная конференция ИОХ РАН к 300-летию Российской академии наук и 90-летию Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – Москва, Россия, 29 – 31 мая 2023. – С. 36.