

**УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. Зелинского РАН
(ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Кучуров Илья Владимирович

**НОВЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ СПОСОБЫ ПРОВЕДЕНИЯ
РЕАКЦИЙ С–С КРОСС-СОЧЕТАНИЯ И N-НИТРОВАНИЯ
В СРЕДЕ ДИОКСИДА УГЛЕРОДА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2010

Работа выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза
Учреждения Российской академии наук Института органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Злотин Сергей Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Вацадзе Сергей Зурабович
(МГУ имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет)

доктор химических наук, профессор
Краюшкин Михаил Михайлович
(ИОХ РАН)

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт общей и неорганической химии
им. Н.С. Курнакова РАН (ИОНХ РАН)

Защита состоится 09 ноября 2010 года в 16³⁰ на заседании Диссертационного совета Д
002.222.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47,
конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан «08» октября 2010 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук



Л.А. Родионовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из приоритетных задач «зеленой» химии является разработка новых безвредных для окружающей среды химических процессов, включающих использование альтернативных типов растворителей, в том числе воды, ионных жидкостей и сверхкритических флюидов (СКФ). Интерес к СКФ обусловлен их уникальными физико-химическими свойствами, которые являются промежуточными между свойствами вещества в газовой и жидкой фазе. Они обладают высокой плотностью, близкой к плотности соответствующих жидкостей, низкой, как у газов, вязкостью и высоким коэффициентом диффузии.

Наибольшее внимание из СКФ привлекает сверхкритический диоксид углерода (ск-СО₂), который является нетоксичным, негорючим, термически стабильным и исключительно дешевым и доступным соединением, запасы которого практически неисчерпаемы. При этом значения температуры и давления, необходимые для перевода диоксида углерода в сверхкритическое состояние (критическая точка), составляют 31.1 °С и 73.8 бар соответственно и могут быть легко достигнуты как в лабораторных условиях, так и в промышленности.*

В последние годы ск-СО₂ широко используется как растворитель в реакциях гидрирования, гидроформилирования, окисления и полимеризации, где он успешно заменяет традиционные углеводородные растворители.† Исследовались и некоторые реакции С–С кросс-сочетания в среде ск-СО₂, прежде всего реакция Хека. Однако описанные методики проведения этих реакций, несмотря на хорошие выходы продуктов, имеют достаточно узкую область применения и обладают рядом существенных недостатков. Основными из них являются необходимость использования в качестве исходных соединений высокоактивных арилиодидов и арилбромидов и применения специальных каталитических систем, включающих фторсодержащие лиганды или нестабильные на воздухе три-*трет*-бутил- или трициклогексилфосфины. Отсутствуют примеры проведения в среде ск-СО₂ катализируемых палладием реакций аллилирования по Цуджи–Тросту, широко применяемых в органическом синтезе для формирования связей С–С, в том числе энантиоселективного.

* По мнению нобелевского лауреата Р. Нойори, применение в химии и химической промышленности ск-СО₂ является одним из наиболее перспективных направлений «зеленой» химии [*Chem. Commun.*, **2005**, 1807].

† *Chemical Syntheses Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

Практически отсутствует информация о проведении реакций нитрования, в частности, *N*-нитрования, в среде диоксида углерода. Продуктами нитрования аминов и их производных являются *N*-нитраминаы – чрезвычайно важный класс органических соединений, представители которого производятся промышленностью и находят применение как компоненты энергоемких составов военного и промышленного назначения и как биологически активные вещества. В литературе, главным образом в материалах конференций, сообщается о возможности получения нитраминоов в среде диоксида углерода, однако в публикациях отсутствует описание эксперимента.

Таким образом, разработка простых и эффективных методов проведения реакций кросс-сочетания (в частности, реакций Судзуки–Мияура и Цуджи–Троста) и *N*-нитрования в среде жидкого или сверхкритического диоксида углерода являются актуальными задачами.

Цели работы.

Целями диссертационной работы являются:

1. Выяснение возможности проведения Pd-катализируемого аллилирования СН-кислот в среде ск-СО₂.
2. Разработка простых и удобных способов кросс-сочетания неактивированных арилгалогенидов (хлоридов и бромидов) и полихлорареноов с арилбороновыми кислотами (реакция Судзуки–Мияура) в среде ск-СО₂, не требующих использования фторсодержащих лигандов.
3. Изучение реакций нитрования аминов и их производных в среде жидкого и сверхкритического диоксида углерода.

Научная новизна.

1. Впервые реализована реакция аллилирования СН-кислоты (*E*)-1,3-дифенилаллилацетатом (реакция Цуджи–Троста) в среде ск-СО₂.
2. Предложен способ проведения реакции Судзуки–Мияуры в среде ск-СО₂ с использованием коммерчески доступных лигандов Бухвальда и простых неорганических оснований в сочетании с межфазным катализатором 18-краун-6.

3. Разработаны методы синтеза вторичных нитраминов из соответствующих аминов и их производных в жидком и сверхкритическом диоксиде углерода.

Практическая значимость.

Предложенная методика проведения реакций Судзуки–Мияуры в среде sc-CO_2 позволяет вводить в реакцию неактивированные арилхлориды и полихлорарены, что открывает перспективы ее применения в процессах получения практически полезных ароматических соединений на основе доступных хлораренов. Разработанные способы нитрования аминов и их производных в среде диоксида углерода могут быть использованы для создания новых взрывобезопасных технологий получения нитраминов.

Апробация работы.

Результаты работы докладывались на шести российских и международных конференциях: 1) III Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 23-24 апреля 2009 г.); 2) V Международная научно-практическая конференция «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Суздаль, Россия, 15-18 сентября 2009 г.); 3) Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 21-23 октября 2009 г.); 4) Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 25-30 октября 2009 г.); 5) The 12th European Meeting on Supercritical Fluid (Graz, Austria, May 9-12, 2010); 6) Всероссийская научно-техническая конференция «Успехи в специальной химии и химической технологии» (Москва, 10-11 июня 2010 г.).

Публикации.

Основное содержание работы изложено в 3 статьях и 6 тезисах докладов на конференциях, полученные результаты защищены патентом РФ.

Структура и объем работы.

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакциям метиленактивных и непредельных соединений в среде сверхкритического диоксида углерода, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа включает 3 рисунка, 89 схем и 9 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Лабораторные установки высокого давления

Для решения поставленных задач нами были собраны экспериментальные установки высокого давления **I** (для проведения реакций аллилирования и кросс-сочетания) и **II** (для проведения реакций нитрования), состоящие из баллона с диоксидом углерода, насоса высокого давления **A** (модель P-50, *Thar Technologies, Inc.*), автоклава **B**, размещенного на магнитной мешалке **C** с подогревом, и системы капилляров для подвода CO_2 (рис. 1). Кроме того, в состав установки **II** входит емкость-дозатор **D** для приготовления раствора нитрующего агента в CO_2 , подаваемого затем в автоклав-реактор **B**.

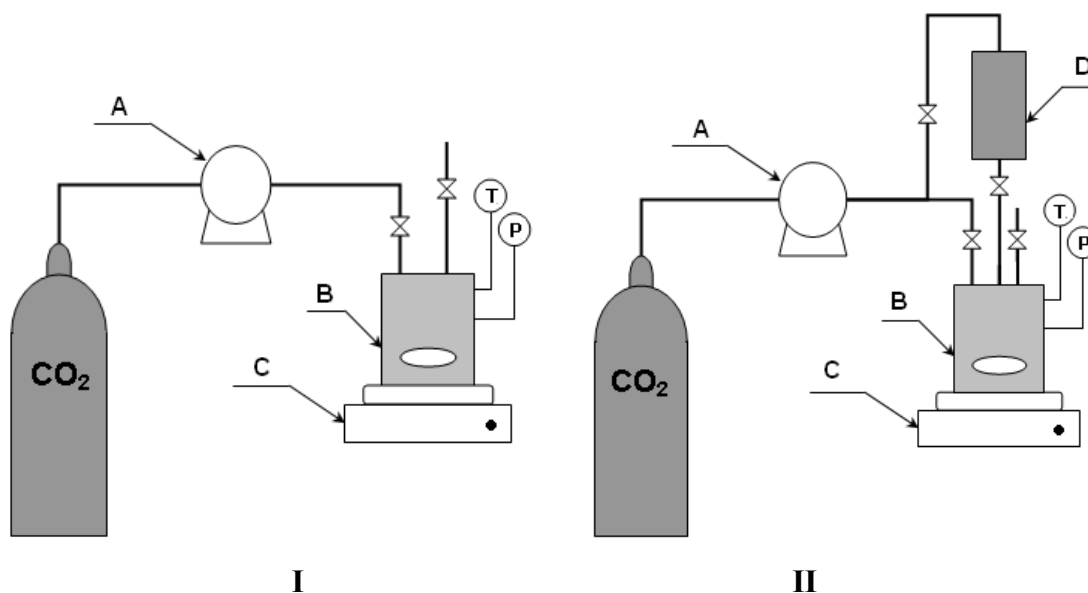


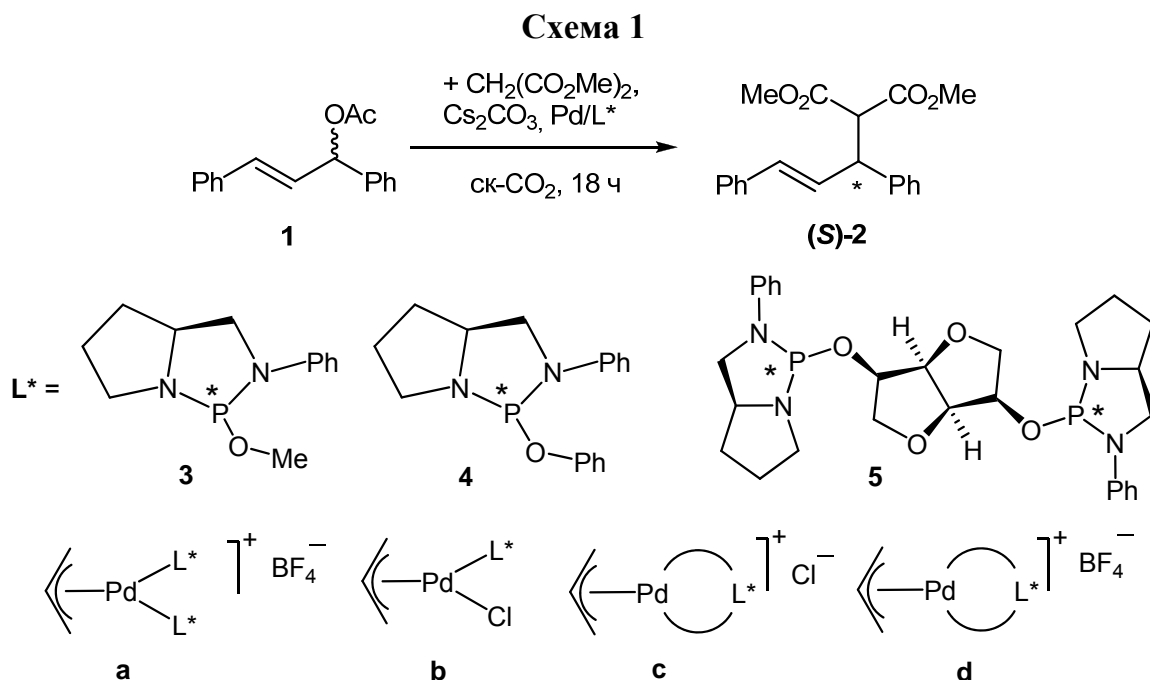
Рис 1. Принципиальные схемы лабораторных установок для проведения реакций кросс-сочетания (I) и нитрования (II)

Реакция Цуджи–Троста в среде sc-CO_2

Катализируемую палладием реакцию аллильного алкилирования СН-кислот (реакция Цуджи–Троста), являющуюся удобным способом образования связей углерод–углерод или углерод–гетероатом, обычно проводят в органических растворителях (CH_2Cl_2 , ТГФ). С ее помощью, используя хиральные лиганды и прохиральные субстраты, можно получать энантиомерно обогащенные полифункциональные соединения.[‡]

[‡] (a) *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 385; (b) *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395; (c) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 258; (d) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2-nd Ed., Wiley-VCH, 2000; (e) *Phosphorus ligands in asymmetric catalysis*, Wiley-VCH, 2008.

Мы впервые изучили взаимодействие (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата (**1**) с диметилмалонатом в среде ск-СО₂. Катализаторами послужили доступные палладиевые комплексы диамидофосфитов **3-5**, в том числе соединения ионного (**a,c,d**) и нейтрального (**b**) строения (схема 1).[§] В качестве основания нами был использован карбонат цезия, способный депротонировать СН-кислоты в неполярных средах, к которым относится ск-СО₂. Реакции проводили при давлении 110-240 бар и температуре 40-75 °С.



Во всех случаях в результате реакции образовывался продукт аллильного замещения **2**, имеющий по данным ВЭЖХ (*S*)-конфигурацию, выход и энантиомерный избыток которого зависели от строения катализатора и условий реакции. В присутствии катионного тетрафторборатного комплекса **3a** реакция протекала при 40 °С и давлении СО₂ 170 бар с конверсией 60% и умеренной энантиоселективностью (60% *ee*) (таблица 1, опыт 1). При повышении температуры реакции до 60 °С конверсия увеличилась, однако энантиоселективность осталась на прежнем уровне (опыт 2). Увеличение (до 240 бар) и уменьшение (до 110 бар) давления СО₂ приводило к уменьшению степени конверсии, практически не влияя на энантиоселективность (опыты 3 и 4). Применение нейтрального комплекса **3b**,

[§] Работа проводилась совместно с Лабораторией стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН, зав. лаб. проф. В.А. Даванков.

приготовленного из $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ и лиганда **3**, также не позволило повысить эффективность реакции в изученных условиях (60 °С, 170 бар) (опыт 5).

Таблица 1. Pd-катализируемое энантиоселективное аллильное алкилирование диметилмалоната ацетатом **1** в среде sc-CO_2 ^a

Опыт	Каталитический комплекс	<i>p</i> , бар	T, °С	Конверсия, %	<i>ee</i> (<i>S</i>), %
1	3a	170	40	60	60
2	3a	170	60	85	60
3	3a	240	60	25	58
4	3a	110	60	51	60
5	3b	170	60	70	60
6	4a	170	75	100	76
7	4a	170	60	100	76
8	4a	240	60	80	67
9	5c	170	60	100	90
10	5d	170	60	75	61
11	5d	170	75	84	61

^a диметилмалонат (1.7 экв.), Pd-комплекс (4 мол. %), Cs_2CO_3 (1.5 экв.), 18 ч.

Лучшие результаты были получены при проведении реакции в присутствии катионного комплекса **4a**, что, по-видимому, связано с наличием в лиганде **4** более объемной феноксигруппы у атома фосфора (опыты 6 и 7). Таким путем нам удалось значительно повысить выход и энантиомерный избыток продукта **2**. Однако повышение давления до 240 бар и в этом случае привело к уменьшению эффективности реакции (опыт 8).

Использование в качестве катализаторов комплексов **5c** и **5d**, содержащих бидентантный лиганд **5**, привело в изученных условиях к неожиданным результатам. В присутствии комплекса **5c** с анионом Cl^- реакция протекала полностью (конверсия 100%) с энантиоселективностью 90% *ee* (опыт 9). Однако в присутствии аналогичного комплекса **5d** с анионом BF_4^- значения конверсии и энантиоселективности были значительно ниже (опыты 10 и 11), при этом конверсия несколько возрастала с увеличением температуры. Вероятно, анион Cl^- , в отличие от практически не участвующего в процессах сольватации аниона BF_4^- , образует в sc-CO_2 водородные связи с реагентами, которые понижают энергию и детерминируют геометрию переходного состояния.

Таким образом, на примере взаимодействия (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата с диметилмалонатом в присутствии *P*-хиральных диамидофосфитных лигандов нами впервые реализована реакция Цуджи–Троста в sc-CO_2 . Метод, по-видимому,

Прежде всего, мы показали, что 4-бромацетофенон (**6a**) вступает в реакцию с фенилбороновой кислотой (таблица 2, опыты 1 и 2) в среде ск-CO₂ в присутствии каталитических систем Pd(OCOCF₃)₂ – фосфин **9** или **10** – K₂CO₃ (или K₃PO₄) давая продукт кросс-сочетания **8a** с количественным выходом. Затем на примере 4-броманизола (**6b**), обладающего меньшей реакционной способностью, мы изучили влияние состава каталитической системы и параметров процесса на выход продукта кросс-сочетания **8b**. Оказалось, что если в присутствии лигандов **9** и **10** реакция бромида **6b** с фенилбороновой кислотой протекает с конверсией 100% (опыты 3 и 4), то в присутствии лиганда **11** конверсия не превышала 67% (опыт 5).

Таблица 2. Кросс-сочетание арилбромидов **6a-c** с PhB(OH)₂ в среде ск-CO₂^a

Опыт	ArBr	Лиганд	Основание	МФК ^b	Конверсия (ГЖХ), %
1	6a	9	K ₃ PO ₄	-	100
2	6a	10	K ₂ CO ₃	-	100
3	6b	9	Cs ₂ CO ₃	-	100
4	6b	10	Cs ₂ CO ₃	-	100
5	6b	11	Cs ₂ CO ₃	-	67
6	6b	10	K ₃ PO ₄	-	78
7	6b	10	K ₂ CO ₃	-	46
8	6b	10	K ₂ CO ₃	-	95 ^c
9	6b	10	K ₂ CO ₃	-	89 ^d
10	6b	10	DIPEA	-	6
11	6b	10	TEA	-	1
12	6b	10	K ₃ PO ₄	18-краун-6	87
13	6b	10	K ₂ CO ₃	18-краун-6	91
14	6b	10	K ₂ CO ₃	Bu ₄ NBr	58
15	6c	10	K ₃ PO ₄	-	56
16	6c	10	K ₂ CO ₃	-	25
17	6c	10	K ₃ PO ₄	18-краун-6	100
18	6c	10	K ₂ CO ₃	18-краун-6	100

^a PhB(OH)₂ (1.2 экв.), Pd(OCOCF₃)₂ (2 мол.%), лиганд **9-10** (4 мол.%), основание (1.5 экв.), 110 бар, 110 °C, 10 ч; ^b 5 мол.%; ^c 120 °C; ^d 130 °C.

Лиганд **10**, обеспечивающий высокую активность каталитической системы, был использован далее в реакциях между соединением **6b** и фенилбороновой кислотой в присутствии различных оснований. Обнаружено, что замена Cs₂CO₃ на K₃PO₄ или K₂CO₃ приводит к уменьшению конверсии бромида **6b** до 78 и 46% соответственно (опыты 6 и 7). Повысить конверсию до 95% при использовании в качестве основания K₂CO₃ позволило проведение реакции при температуре 120 °C (опыт 8), однако дальнейшее повышение температуры (до 130 °C) привело к некоторому уменьшению эффективности процесса (опыт 9). Органические основания (DIPEA и

TEA) вопреки литературным данным оказались неэффективными в среде ск-СО₂ (опыты 10 и 11) и реакция в их присутствии сопровождалась разложением фенилбороновой кислоты.

Перспективным способом интенсификации реакции оказалось ее проведение в присутствии межфазного катализатора (МФК) 18-краун-6 (5 мол.% от количества основания), способствующего переносу неорганического основания в раствор: выход продукта реакции **8b** достигал при этом 87-91% (опыты 12 и 13). Следует отметить, что краун-эфиры ранее не использовались в реакциях кросс-сочетания в среде ск-СО₂. Интересно, что при замене 18-краун-6 на Bu₄NBr, являющегося эффективным МФК в органических растворителях, выход продукта **8b** уменьшался (опыт 14), что, вероятно, объясняется меньшей растворимостью соли Bu₄NBr в ск-СО₂, по сравнению с неионным 18-краун-6.

Добавление МФК было эффективно и в реакциях с 4-бромтолуолом (**6c**) в среде ск-СО₂. Выход продукта кросс-сочетания **8c** в этих случаях (опыты 17 и 18) был значительно выше, чем в контрольных экспериментах (опыты 15 и 16).

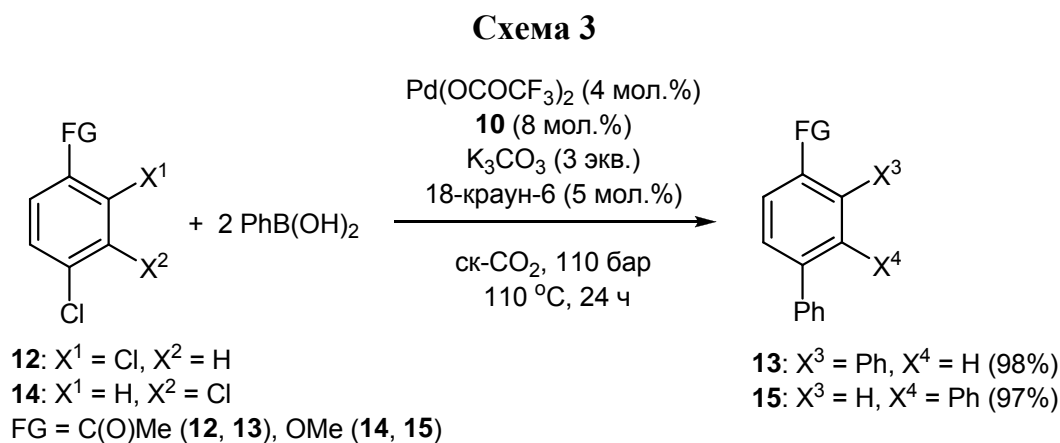
В реакции кросс-сочетания в найденных условиях вступают и арилхлориды **7a-c** (схема 2, таблица 3). Взаимодействие 4-хлорацетофенона (**7a**) с фенилбороновой кислотой в присутствии каталитической системы Pd(OCOCF₃)₂ - лиганд **10** - K₂CO₃ (K₃PO₄) привело к соответствующему продукту **8a** с конверсией ~100% (опыт 1). Однако в случае менее активных арилхлоридов, таких как 4-хлоранизол (**7b**) и 4-хлортолуол (**7c**), соответствующие продукты кросс-сочетания **8b** и **8c** получались с несколько меньшими выходами (опыты 2, 3 и 5). Повысить эффективность реакций с участием хлораренов **7b** и **7c** позволило увеличение загрузки катализатора (до 4 мол.%), температуры (до 120 °С) и времени реакции (до 18 ч) (опыты 4 и 6).

Таблица 3. Кросс-сочетание арилхлоридов **7a-c** с PhB(OH)₂ в среде ск-СО₂^a

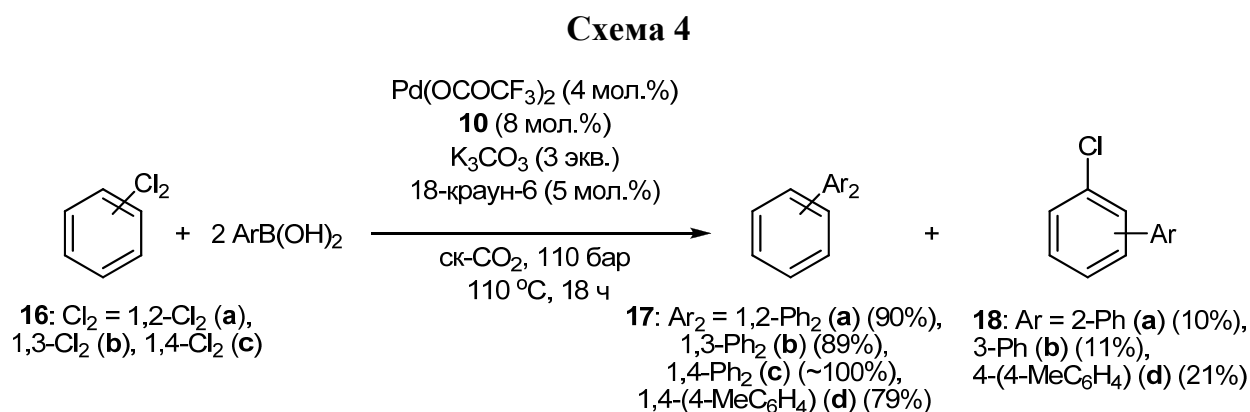
Опыт	ArCl	Основание	Время, ч	Конверсия (ГЖХ), %
1	7a	K ₃ PO ₄	5	100
2	7b	K ₃ PO ₄	10	80
3	7b	K ₂ CO ₃	10	61
4	7b	K ₂ CO ₃	18	94 ^b
5	7c	K ₂ CO ₃	10	44
6	7c	K ₂ CO ₃	18	81 ^b

^a PhB(OH)₂ (1.2 экв.), Pd(OCOCF₃)₂ (2 мол.%), лиганд **10** (4 мол.%), 18-краун-6 (5 мол.%), основание (1.5 экв.), 110 бар, 110 °С; ^b, Pd(OCOCF₃)₂ (4 мол.%), лиганд **10** (8 мол.%), 120 °С.

Общность предложенного метода продемонстрирована реакциями кросс-сочетания 2,4-дихлорацетофенона (**12**) и 3,4-дихлоранизола (**14**) с фенилбороновой кислотой. При вовлечении в них избытка фенилбороновой кислоты (2 экв.) в предложенных условиях замещались оба содержащихся в соединениях **12** и **14** атома хлора с образованием соответствующих функционально замещенных дифенилбензолов **13** и **15** с практически количественными выходами (схема 3).



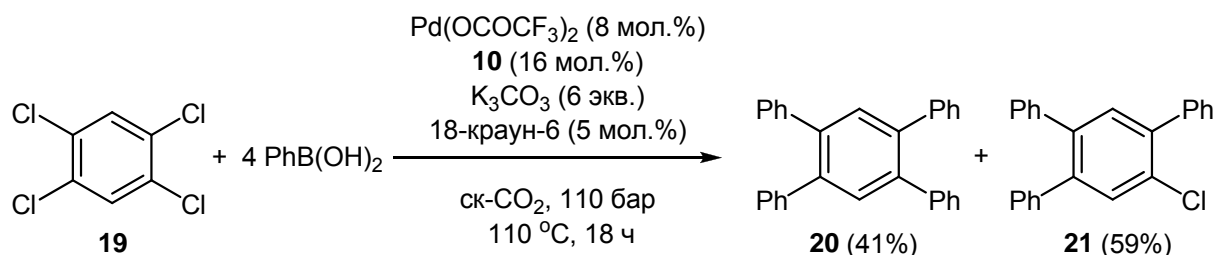
Изомерные дихлорбензолы **16a-c**, не содержащие активирующих групп в ароматическом кольце, также вступают в реакцию кросс-сочетания с фенил- и 4-толилбороновыми кислотами в исследуемых условиях, давая терфенилы **17a-d** с выходами 79-100%. Однако, наряду с продуктами дизамещения **17a-d**, в некоторых случаях образовывались и продукты монозамещения **18a,b,d** (схема 4).



При взаимодействии 1,2,4,5-тетрахлорбензола (**19**) с избытком фенилбороновой кислоты (5 экв.) в среде ск-CO₂ образовывалась смесь продуктов: 1,2,4,5-тетрафенилбензол **20** (41%) и 1-хлор-2,4,5-трифенилбензол **21** (59%) (схема 5).

Следует отметить, что изученные реакции являются первыми примерами кросс-сочетания полихлораренов в среде ск-СО₂.

Схема 5



Таким образом, нами разработана эффективная методика проведения реакции Судзуки–Мияура в среде сверхкритического диоксида углерода, включающая применение пространственно затрудненных фосфиновых лигандов и простых неорганических оснований в сочетании с межфазным катализатором 18-краун-6. Метод позволяет вводить в реакцию неактивированные арилхлориды и дихлорарены, что открывает перспективы его применения в экологически чистых процессах получения практически полезных ароматических соединений на основе доступных хлораренов.

Получение N-нитраминов в среде жидкого и сверхкритического диоксида углерода

Наиболее важным с точки зрения перспектив практического применения явилось изучение нами реакции *N*-нитрования аминов и их производных в среде жидкого и ск-СО₂. Ранее эту реакцию проводили под действием избытка нитрующего агента в органических растворителях: ацетонитриле, хлоралканах, уксусной кислоте или уксусном ангидриде. В 1998-1999 гг. американские исследователи сообщили о возможности проведения реакций нитрования (прежде всего, *O*-нитрования) в среде диоксида углерода, не приведя описания эксперимента.^{††} В дальнейших единичных публикациях на эту тему, по сути повторявших содержание указанных докладов, также не содержалось дополнительной экспериментальной информации.^{‡‡} Можно ожидать, что

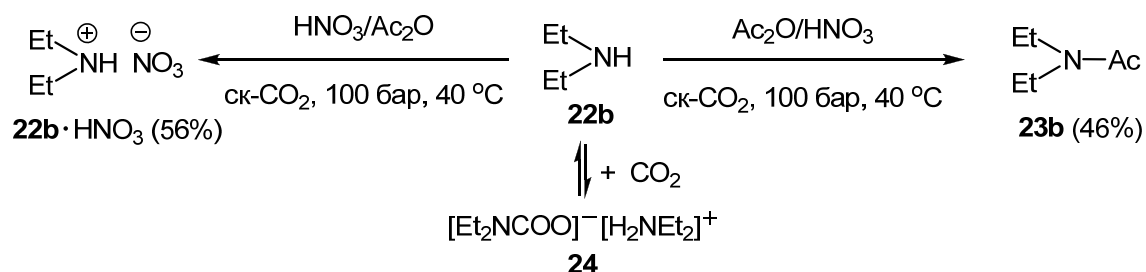
^{††} (a) *JANNAF Propellant Development & Characterization Subcommittee and Safety & Environmental Protection Subcommittee Joint Meeting*, US, **1998**, p. 1; (b) *Proceedings of the 6th Meeting on Supercritical Fluids*, Nottingham (UK), **1999**, p. 115.

^{‡‡} (a) *Бутлеровские сообщения*, **2006**, 8, 26; (b) *Journal of Hazardous Materials*, **2009**, 161, 589.

применение инертного к окислителям диоксида углерода повысит селективность и уменьшит взрывоопасность процессов нитрования.

Мы начали работы в этой области с изучения возможности нитрования аминов и их солей смесями HNO_3 и ангидридов кислот в sc-CO_2 . В качестве объекта исследования был выбран диэтиламин (**22b**). Нитрующим агентом послужил ацетилнитрат, получаемый *in situ* из HNO_3 и уксусного ангидрида. Реакцию проводили при давлении 100 бар и температуре 40 °С. Вторичный амин **22b** вступал в реакции с системой $\text{HNO}_3 - \text{Ac}_2\text{O}$ в sc-CO_2 , однако при этом образовывались продукты, не содержащие нитраминной группы. Направление реакции зависело от порядка смешения реагентов. При добавлении HNO_3 к смеси **22b**, Ac_2O и sc-CO_2 был выделен с выходом 46% *N,N*-диэтилацетамид (**23b**), в то время как при последовательной обработке раствора амина **22b** в диоксиде углерода азотной кислотой и уксусным ангидридом образовывался нитрат диэтиламмония $\text{22b} \cdot \text{HNO}_3$, не вступающий в дальнейшие превращения в условиях реакции. При этом, процесс осложнялся обратимым образованием соли карбаминовой кислоты **24** из амина **22b** и CO_2 в условиях реакции (схема 6).

Схема 6



Можно было предположить, что направить реакцию в сторону образования *N,N*-диэтилнитрамина (**25b**) позволит ее проведение в присутствии анионов Cl^- , являющихся, как известно, катализаторами процессов нитрования аминов в органических растворителях. Для проверки этого предположения мы изучили взаимодействие амина **22b** со смесью HNO_3 и Ac_2O в жидком и sc-CO_2 в присутствии различных солей HCl , в том числе ZnCl_2 , NH_4Cl , MeNH_3Cl , Et_4NCl и Bu_4NCl . Для подавления побочных реакций *N*-ацилирования и карбоксилирования амин **22b** вводили в реакцию в виде нитрата $\text{22b} \cdot \text{HNO}_3$, находящегося в равновесии со свободным амином в присутствии Ac_2O . Количество катализатора составляло 1-

10 мол.%, HNO_3 – 0.1-0.2 экв. от загрузки исходной соли $\mathbf{22b} \cdot \text{HNO}_3$. Во всех случаях в реакции образовывалась смесь продуктов нитрования $\mathbf{25b}$ и нитрозирования $\mathbf{26b}$, основным компонентом которой являлся диэтилнитрамин $\mathbf{25b}$ (схема 7, таблица 4).

Схема 7

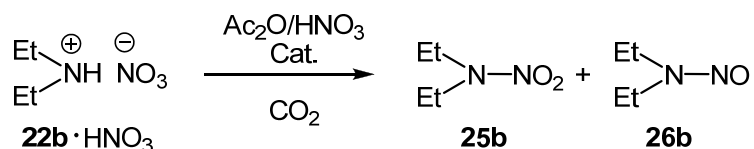


Таблица 4. Катализируемое солями HCl нитрование нитрата диэтиламмония ($\mathbf{22b} \cdot \text{HNO}_3$) смесью HNO_3 и Ac_2O в диоксиде углерода ^a

Опыт	Катализатор (экв. Cl^-)	Ac_2O , экв.	HNO_3 , экв.	Выход, %	
				$\mathbf{25b}$	$\mathbf{26b}$
1	NH_4Cl (0.1)	2	0.1	36	19
2	MeNH_3Cl (0.1)	2	0.1	7	6
3	Et_4NCl (0.1)	2	0.1	40	9
4	Bu_4NCl (0.1)	2	0.1	26	8
5	ZnCl_2 (0.1)	2	0.1	55	12
6	Et_4NCl (0.05)	2	0.1	22	10
7	ZnCl_2 (0.02)	2	0.1	13	5
8	ZnCl_2 (0.2)	2	0.1	42	21
9	ZnCl_2 (0.1)	1.5	0.1	59	15
10	ZnCl_2 (0.1)	2	0.2	63	17
11	ZnCl_2 (0.1)	1.5	0.2	55	15
12 ^b	ZnCl_2 (0.1)	2	0.2	67	15

^a 100 бар, 40 °C, 8 ч; ^b 80 бар, 20 °C, 24 ч.

Выходы продуктов $\mathbf{25b}$ и $\mathbf{26b}$ зависят от содержания в системе ионов Cl^- , природы катиона и условий проведения реакции. Наибольшая эффективность достигнута в присутствии ZnCl_2 , при этом выход нитрамина $\mathbf{25b}$ в сопоставимых условиях (0.1 экв. ионов Cl^- по отношению к нитрату $\mathbf{22b} \cdot \text{HNO}_3$) был максимальным (55%) (опыт 5). Уменьшение количества ионов Cl^- (0.05 экв. для Et_4NCl , 0.02 экв. для ZnCl_2) делало процесс малоэффективным (опыты 6 и 7). Увеличение количества ионов Cl^- до 0.2 экв. также оказывало отрицательное влияние на выход нитросоединения $\mathbf{25b}$, так как увеличилась доля продукта нитрозирования $\mathbf{26b}$ (опыт 8). Дальнейшая оптимизация количества и состава нитрующей смеси и условий реакции проводились в присутствии 5 мол.% ZnCl_2 (0.1 экв. ионов Cl^-). Оказалось, что молярное соотношение $\text{Ac}_2\text{O} : \text{HNO}_3$ играет

важную роль. Уменьшение этой величины с 20 : 1 (опыт 5) до 15 : 1 (опыт 9) и 10 : 1 (опыт 10) приводило к увеличению выхода продукта нитрования **25b** до 59% и 63% соответственно. Однако при дальнейшем уменьшении соотношения $\text{Ac}_2\text{O} : \text{HNO}_3$ (до 7.5 : 1) выход нитрамина **25b** уменьшался до 55% (опыт 11). В то же время перевод CO_2 из сверхкритического в жидкое состояние путем снижения давления (до 80 бар) и температуры (до 20 °С) с одновременным увеличением продолжительности процесса с 8 до 24 ч позволил повысить выход нитрамина **25b** до 67% (опыт 12).

Условия опытов 10 и 12, в которых продукт модельной реакции **25b** образовывался с наибольшим выходом, были использованы далее для синтеза диалкилнитрамина **25a,c-i** различного строения (схема 8, таблица 5).

Схема 8

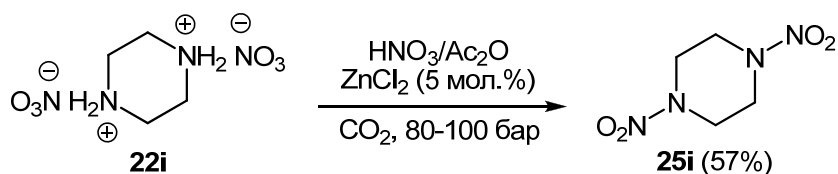
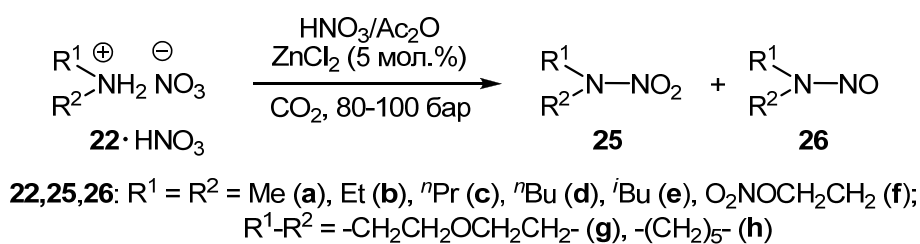


Таблица 5. Синтез вторичных *N*-нитрамина в среде сверхкритического (метод А) и жидкого CO_2 (метод Б)^а

Соединение	R^1	R^2	Выходы продуктов, ^б %, (метод)	
			25	26
a	Me	Me	76 (А), 45 (Б)	— ^с
b	Et	Et	63 (А), 67 (Б)	17 (А), 15 (Б)
c	ⁿ Pr	ⁿ Pr	65 (А), 75 (Б)	16 (А), 17 (Б)
d	ⁿ Bu	ⁿ Bu	65 (А), 75 (Б)	20 (А), 19 (Б)
e	ⁱ Bu	ⁱ Bu	36 (А), 8 (Б)	22 (А), 31 (Б)
f	$\text{O}_2\text{NOCH}_2\text{CH}_2$	$\text{O}_2\text{NOCH}_2\text{CH}_2$	83 (А), 78 (Б)	— ^с
g	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		78 (А), 70 (Б)	— ^с
h	$-(\text{CH}_2)_5-$		63 (А), 76 (Б)	28 (А), 13 (Б)

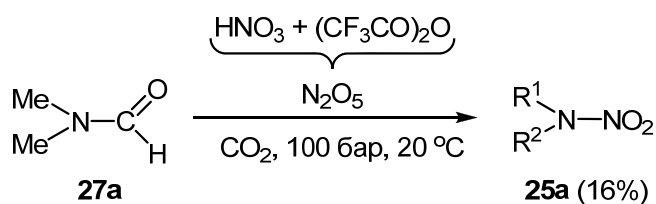
^а метод А: 100 бар, 40 °С, 8 ч; метод Б: 80 бар, 20 °С, 24 ч; ^б для соединений **23b-e,h** и **24b-e,h** — по данным ¹Н ЯМР реакционной массы, для соединений **23a,f,g,i** — после перекристаллизации; ^с образуются в следовых количествах (< 1%).

Оказалось, что нитраты линейных и циклических вторичных аминов **22** вступают в реакцию с ацетилнитратом в среде диоксида углерода, находящегося в сверхкритическом (метод **A**) или жидком (метод **B**) состоянии, в присутствии $ZnCl_2$ с образованием соответствующих продуктов нитрования. Селективность реакции и выходы продуктов зависят от строения нитруемых соединений. В реакциях с участием диметиламина **22a** и аминов **22f,g,i**, содержащих гетероатомы и функциональные группы в заместителях R, соответствующие нитраминаы **25a,f,g,i** были выделены в качестве единственных продуктов, в то время как при нитровании диалкиламинов **22b-e,h** наряду с нитросоединениями **25b-e,h** образовывались соответствующие нитрозосоединения **26b-e,h**. При этом максимальное количество побочного продукта нитрозирования отмечалось в случае ди(*изо*-бутил)амина **22e**· HNO_3 , содержащего разветвленные алкильные группы. Нитраминаы **25** выделялись в индивидуальном виде из полученных смесей перегонкой при пониженном давлении или перекристаллизацией.

Выходы нитраминаов **25** в среде CO_2 , как правило, сопоставимы с полученными известными методами. Преимуществами предложенных условий являются отсутствие в процессе токсичных органических растворителей, в частности CH_2Cl_2 и дихлорэтана, и уменьшение взрыво- и пожароопасности в результате разбавления смеси $HNO_3 - Ac_2O$ инертным диоксидом углерода. Образующиеся в качестве побочных продуктов нитрозосоединения **26** могут быть окислены в соответствующие нитросоединения без выделения в том же реакторе, что повышает эффективность процесса и уменьшает риск негативного воздействия на окружающую среду.

Другими перспективными типами нитрующих агентов в среде CO_2 оказались оксид азота (V) и его смеси с HNO_3 (нитроолеум). Возможность применения N_2O_5 в среде CO_2 мы изучили на примере нитрования *N*-ациламинов. Обычно N_2O_5 получают *in situ* из HNO_3 и трифторуксусного ангидрида. Однако взаимодействие диметилформаида **27a** с системой $HNO_3 - (CF_3CO)_2O$ в среде жидкого CO_2 привело к продукту нитрования **25a** с выходом, не превышающим 16% (схема 9), что, по-видимому, связано с низкой скоростью образования N_2O_5 в неполярном диоксиде углерода. В связи с этим, дальнейшие опыты мы проводили с использованием N_2O_5 , предварительно полученного по известным методикам.

Схема 9



При взаимодействии *N,N*-диэтилацетамида **23b** с N_2O_5 и смесями $\text{HNO}_3/\text{N}_2\text{O}_5$ различного состава в среде жидкого диоксида углерода единственным выделенным продуктом реакции был *N*-нитрамин **25b**, при этом не вступивший в реакцию амид **23b** оставался в промывных водах (схема 10, таблица 6).

Схема 10

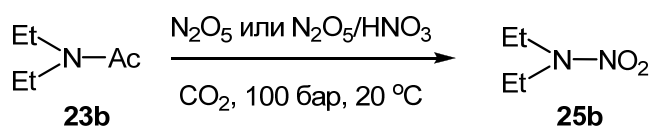


Таблица 6. Нитрование *N*-ациламинов в среде жидкого CO_2 ^a

Опыт	N_2O_5 , экв.	HNO_3 , экв.	Выход 25b , %
1	1	-	13
2	2	-	60
3	3	-	62
4	1.5	0.5	42
5	1.5	1	66
6	1.5	2	84
7	1.5	3	81

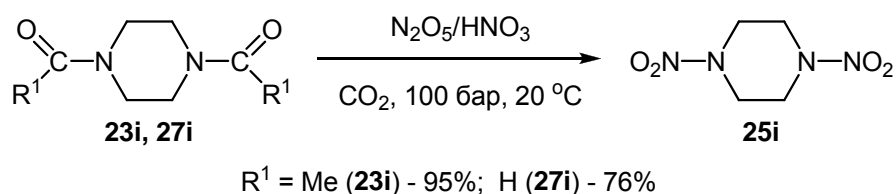
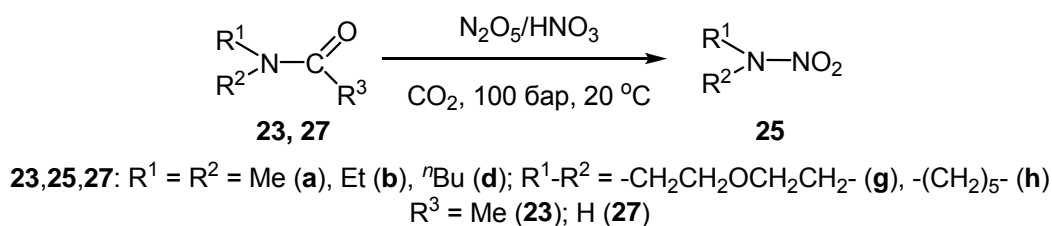
^a 100 бар, 20 °С, 4 ч.

Выход продукта **25b** был максимальным (84%) при использовании нитрующей смеси N_2O_5 (1.5 экв.) – 100% HNO_3 (2.0 экв.) (опыт 6). В отсутствие HNO_3 реакция шла менее эффективно даже при использовании значительного избытка N_2O_5 (опыты 1-3). Добавление HNO_3 , по-видимому, повышает концентрацию в системе катиона нитрония, недостаточную для эффективного протекания реакции нитрования из-за низкой константы диссоциации $\text{N}_2\text{O}_5 \rightleftharpoons \text{NO}_2^+ + \text{NO}_3^-$ в неполярном CO_2 .

Найденные условия (опыт 6) были использованы для получения линейных и циклических нитраминов **25a,d,g,h** из соответствующих *N,N*-диалкилацетамидов **23a,d,g,h** (схема 11, таблица 7). Выходы продуктов **25a,d,g,h** были сопоставимы с достигнутыми при каталитическом (ZnCl_2) нитровании нитратов диалкиламинов

смесью $\text{HNO}_3 - \text{AsO}_2$ в среде диоксида углерода, однако при этом, как и в случае амида **23b**, не образуются побочные продукты – *N,N*-диалкилнитрозоамины **26**.

Схема 11



Наряду с *N,N*-диалкилацетамидами **23** в реакции нитрования в изученных условиях вступают и *N,N*-диалкилформамиды **27**, образуя соответствующие нитраминаы **25a,b,d,g,h** с выходами от умеренных до высоких. Наиболее эффективно идет нитрование *N,N*-диметилформамида **27a**, выход нитрамина **25a** при этом достигал 80%.

Таблица 7. Нитрование *N,N*-диалкилкарбоксамидов $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC(O)R}^3$ в среде жидкого CO_2 ^a

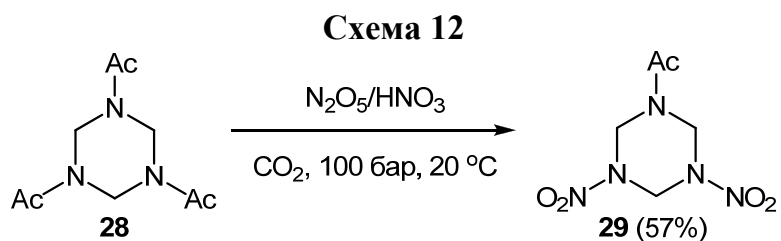
Опыт	R ¹	R ²	Выход 25, %	
			R ³ = Me	R ³ = H
1	Me	Me	57	80
2	Et	Et	84	75
3	ⁿ Bu	ⁿ Bu	56	59
4	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		59	62
5	-(CH ₂) ₅ -		62	70

^a 100 бар, 20 °C, 4 ч

Метод можно использовать и для получения полинитраминов. Из 1,4-диацетилпиперазина (**23i**) и 1,4-диформилпиперазина (**27i**) в предложенных условиях синтезирован 1,4-динитропиперазин (**25i**) с выходами 95 и 76% соответственно (схема 11). Следует отметить, что при нитровании 1,4-диформилпиперазина под действием N_2O_5 , генерируемого *in situ* из HNO_3 в среде $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, выход целевого продукта составил лишь 45%.^{§§}

^{§§} *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2453.

Взаимодействием 1,3,5-триацетилгексагидро-1,3,5-триазина (**28**) с системой $N_2O_5 - 100\% HNO_3$ в среде жидкого CO_2 получено динитропроизводное (**29**) (схема 12).



Таким образом, на примере нитрования *N,N*-диалкиламинов и *N,N*-диалкилкарбоксамидов нами впервые экспериментально подтверждена возможность применения жидкого и сверхкритического диоксида углерода в качестве реакционной среды для проведения реакций нитрования. При этом реакции протекают в замкнутом объеме в присутствии минимального количества нитрующего агента. Очевидным преимуществом предложенных методов является уменьшение взрыво- и пожароопасности и улучшение экологических характеристик процессов нитрования.

Выводы:

1. Разработаны удобные экологически чистые способы проведения реакций C–C кросс-сочетания и *N*-нитрования в среде жидкого и сверхкритического диоксида углерода.
2. Предложены методы получения линейных и циклических *N*-нитраминов каталитическим ($ZnCl_2$) нитрованием азотнокислых диалкиламинов ацетилнитратом и взаимодействием *N,N*-диалкилкарбоксамидов с нитроолеумом в жидком и сверхкритическом диоксиде углерода. Преимуществом предложенных методов является уменьшение взрыво- и пожароопасности реакции нитрования.
3. Разработан эффективный способ проведения реакции Судзуки–Мияура в среде сверхкритического диоксида углерода с применением простых неорганических оснований в сочетании с МФК 18-краун-6. В найденных условиях в реакцию вступают также неактивированные хлор- и полихлорарены, что можно использовать для получения полиядерных ароматических соединений.
4. Впервые на примере катализируемого палладием аллилирования диметилмалоната (*E*)-1,3-дифенилаллилацетатом в присутствии *P*-хиральных диамидофосфитных лигандов и карбоната цезия реализована реакция Цуджи–Троста, с помощью которой получен продукт кросс-сочетания с высоким выходом и энантиоселективностью до 90% *ee*.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Кучуров И.В., Фоменков И.В., Злотин С.Г. Синтез *N,N*-диалкилнитраминов из нитратов вторичных аминов в жидком и сверхкритическом диоксиде углерода // *Изв. АН., Сер. хим.*, 2009, **10**, 1995-1999.
2. Kuchurov I.V., Vasil'ev A.A., Zlotin S.G. The Suzuki-Miyaura cross-coupling of bromo- and chloroarenes with phenylboronic acid in supercritical carbon dioxide // *Mendeleev Commun.*, 2010, **20**, 140-142.
3. Lyubimov S.E., Kuchurov I.V., Vasil'ev A.A., Zlotin S.G., Davankov V.A. Asymmetric allylic alkylation in supercritical carbon dioxide using P*-chiral diamidophosphite ligands // *Mendeleev Commun.*, 2010, **20**, 143-144.
4. Кучуров И.В., Злотин С.Г. Способ получения вторичных нитраминов // *Патент РФ №2378251*, дата публикации 10.01.2010 г., приоритет от 26.09.2008 г.
5. Кучуров И.В., Злотин С.Г. Нитрование вторичных аминов в жидком и сверхкритическом диоксиде углерода // *III Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, 23-24 апреля 2009 г., Сборник тезисов докладов, стр. 57.
6. Кучуров И.В., Васильев А.А., Злотин С.Г. Катализируемое палладием кросс-сочетание арилгалогенидов с фенилбороновой кислотой в среде сверхкритического диоксида углерода // *V Международная научно-практическая конференция «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации»*, Суздаль, Россия, 15-18 сентября 2009 г., Сборник тезисов докладов, стр. 34.
7. Злотин С.Г., Кучуров И.В., Фоменков И.В. Получение *N*-нитраминов в жидком и сверхкритическом диоксиде углерода // *Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем»*, Москва, 21-23 октября 2009 г., Сборник тезисов докладов, стр. 20.
8. Васильев А.А., Любимов С.Е., Кучуров И.В., Серебряков Э.П., Даванков В.А., Злотин С.Г. Катализируемое палладием аллилирование СН-кислот в условиях фазового переноса // *Всероссийская конференция по органической химии*, Москва, 25-30 октября 2009 г., Сборник тезисов докладов, стр. 125.
9. Kuchurov I.V., Vasil'ev A.A., Zlotin S.G. The Suzuki-Miyaura cross-coupling of chloroarenes with arylboronic acids in supercritical carbon dioxide // *The 12th European Meeting on Supercritical Fluid*, Graz, Austria, May 9-12, 2010, Abstracts, p. 45.
10. Кучуров И.В., Фоменков И.В., Злотин С.Г. Получение нитраминов в среде диоксида углерода // *Всероссийская научно-техническая конференция «Успехи в специальной химии и химической технологии»*, Москва, 10-11 июня 2010 г., Сборник трудов конференции, стр. 104-108.