

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
Факультет физико-математических и естественных наук
Кафедра органической химии

КУРСОВАЯ РАБОТА

на тему

«Синтез прекурсора для рутениевого катализатора метатезиса олефинов»
04.03.01 – «Химия»

Выполнила

Студентка группы НХМбд-01-20 Жагорова С.А.

№ст. билета 1032201783

(подпись)

Научный руководитель

Зубков Ф.И.

К.х.н., доцент кафедры органической химии

(подпись)

Москва, 2023

Оглавление

Список обозначений	3
Введение.....	4
Литературный обзор	6
Обсуждение результатов	14
Экспериментальная часть.....	15
Вывод.....	17
Список литературы	18

Список обозначений

ADMET – реакция ациклического метатезиса диенов

Ar – атмосфера аргона

Bu – бутил

t-Bu – трет-бутил

CM – кросс-метатезис

Cy – циклогексил

i-Pr – изопропил

Me – метил

Mes – мезитил

Ph – фенил

R_{CM} – метатезис с замыканием цикла

R_{OM} – метатезис с раскрытием цикла

ROMP – метатезисная полимеризация с раскрытием цикла

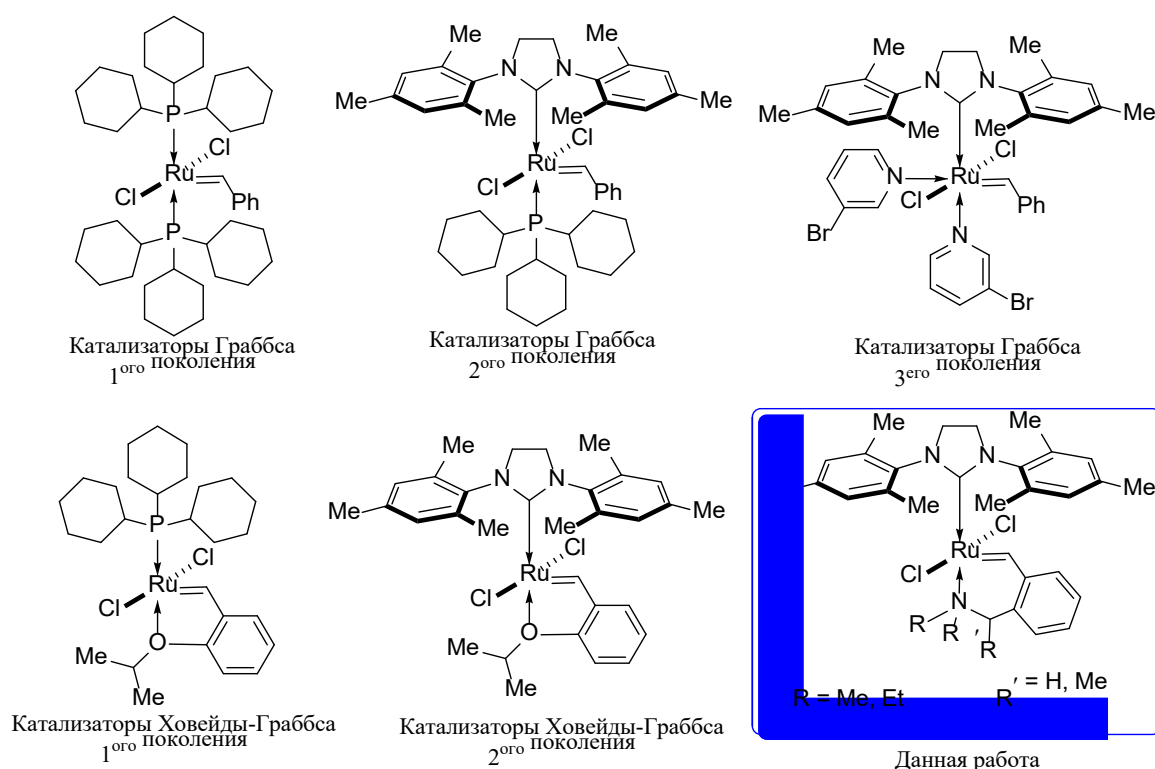
rt – комнатная температура

THF – тетрагидрофуран

Введение

Синтез хинолинов используют для получения стиролов – прекурсоров рутениевых катализаторов (катализаторы типа Граббса) метатезиса олефинов. Реакции метатезиса в течение последних трех десятилетий широко влияли на органический синтез. Для достижения наилучших результатов в каждом из направлений (CM, ROM, RCM, ROMP, ADMET и др.) необходимо применение различных катализаторов, что приводит к непрекращающимся исследованиям в разработке новых, более эффективных, стабильных и высокоселективных комплексов на основе рутения. Несмотря на это, для всех реакций метатезиса используют одни и те же коммерчески доступные катализаторы. Например, в 2018 году компания Merck предложила более 20 катализаторов метатезиса (рис. 1). Катализаторы Хвейды-Граббса второго поколения обладают наилучшим показателем отношения цены к каталитической активности [1].

Рисунок 1. Коммерчески доступные рутениевые катализаторы реакций метатезиса.



Структура этих катализаторов состоит из двух основных частей, которые окружают рутениевый центр: «верхний» – карбеновый лиганд (NHC-лиганд), «нижний» – 2-алкоксибензилиденный лиганд. Возможности

усовершенствования карбенового компонента (1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолидина) были исчерпаны, и дальнейшие совершенствования каталитической активности будут связаны с изменением нижней части молекулы. Пиридиновые катализаторы Граббса третьего поколения (рис. 1), появившиеся на рынке недавно, подтверждают эту тенденцию.

В то же время наличие гетероатома с парой свободной электронов имеет решающее значение для стабильности и реакционной способности таких комплексов. Присутствующий в коммерчески доступных катализаторах Ховейды-Граббса атом кислорода имеет только один сайт для модификации (алкильный заместитель) и не может обеспечить достаточное разнообразие стерической среды каталитического центра, практически не имеет возможности изменять его донорные свойства, необходимые для решения различных синтетических проблем метатезиса.

Нам было интересно опробовать заменить атом кислорода на атом азота в нижнюю часть молекулы катализатора для дальнейших исследований его стабильности, каталитической активности и других свойств.

Следует упомянуть, что идея замены атома кислорода на азот в катализаторах Граббса не нова [2]. В своей простейшей форме кислород замещался азотом в пятичленном Ru-содержащем цикле, и полученные металлокомплексы не демонстрировали высоких каталитических свойств.

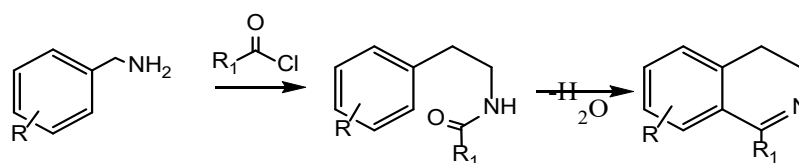
Литературный обзор

Синтез изохинолина и его производных

Впервые изохинолин был выделен в 1885 г. Хугеверфом и Дорпом из хинолиновой фракции каменноугольной смолы в виде плохо растворимой гидросульфатной соли [3]. Изохинолины встречаются и в природе - в алкалоидах опия. Как правило, но не всегда, гетероциклическое кольцо в этом случае восстановлено (ди- или тетрагидропроизводные) и замещено в α -положении. Структурное звено фенилэтиламина, присущее изохинолиновым алкалоидам, включено также в ароматические аминокислоты (фенилаланин и тирозин), которые являются предшественниками биосинтеза алкалоидов. Высокая биологическая активность производных изохинолина проявляется, и в ароматических изохинолинах, и в дигидроизохинолинах, и в тетрагидроизохинолинах. Благодаря этому они нашли широкое применение в медицинской и исследовательской практике.

К наиболее широко применяемым синтетическим методам получения изохинолинов относятся синтезы Бишлера-Напиральского, Пикте-Шпенглера и Померанц-Фрича. Метод Бишлера-Напиральского был разработан в 1898 г. и с тех пор многократно усовершенствовался [4]. Он состоит в образовании 3,4-дигидроизохинолинов из 2-фенилэтиламидов в результате внутримолекулярного электрофильного замещения.

Схема 1

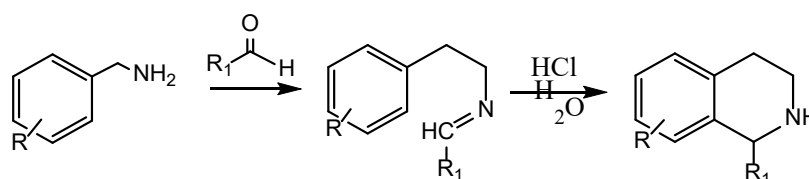


Заместители в ароматическом ядре N-ациларилэтиламидов оказывают существенное влияние на стадию электрофильного замещения. Так, заместители в бензольном кольце, обладающие положительным мезомерным эффектом, например метоксильные группы, повышают как выход 3,4-дигидро-6-метоксиизохинолина, так и скорость реакции. Электроакцепторные группы, такие как нитро-группа или сульфо-группа, соответственно

замедляют реакцию. В качестве ацильных заместителей могут быть использованы фрагменты как алифатических, так и ароматических кислот.

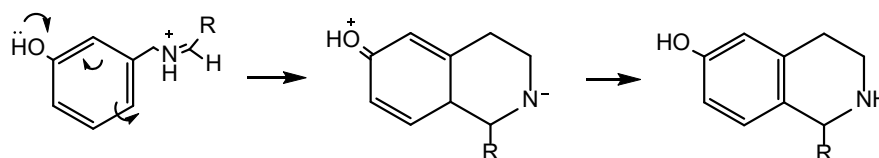
Реакция Пикте-Шпенглера [5], являющаяся конденсацией арилэтиламина с карбонильными соединениями и последующей гетероциклизацией образующихся при этом оснований Шиффа в присутствии кислотных катализаторов, приводит к образованию 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

Схема 2



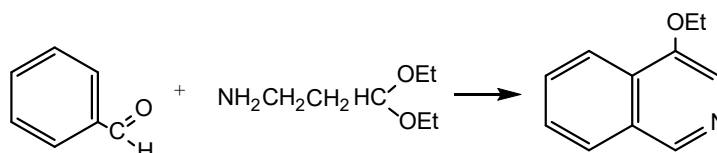
В качестве карбонильного компонента используются как алифатические, так и ароматические или алициклические альдегиды, в результате конденсации которых с аминами могут быть получены тетрагидроизохинолины с разными заместителями в пиперидиновом кольце изохинолина. Активация ароматического кольца гидроксильными группами позволяет осуществлять замыкание цикла по Пикте-Шпенглеру в мягких условиях. Так, производные 3-гидроксифенилэтиламина циклизируются в отсутствие кислотных катализаторов.

Схема 3



Другим способом получения изохинолинов является метод Померанца-Фрича. Бензальдиминоацеталь при каталитическом действии кислоты подвергается циклизации с образованием изохинолина.

Схема 4



Система изохинолина является одной из наиболее важных и интересных в биологическом отношении в числе азотистых гетероциклических соединений. Диапазон физиологического действия производных изохинолина весьма обширен: среди них встречаются вещества сердечно-сосудистого действия, соединениям противоопухолевой активностью, обезболивающие и противовоспалительные средства, спазмолитики и т.д. Несмотря на столь большое разнообразие физиологического действия изохинолинов, существует их химическая общность, выражающаяся в однотипности основного гетероциклического скелета молекулы. Ярче всех свойств у изохинолинов выражено сосудорасширяющее действие. При этом физиологическое действие лекарственного вещества может быть направлено либо на мышцу, либо на ее нервный аппарат. Миотропные сосудорасширяющие средства понижают также тонус гладких мышц внутренних органов, поэтому их называют миотропными спазмолитиками. К ним относятся такие производные изохинолина, как папаверин, но-шпа и ряд папавериноподобных препаратов.

Среди многотысячного арсенала современных лекарственных средств около 40% приходится на препараты природного происхождения, из которого алкалоиды (особенно изохинолиновые алкалоиды) представляют наиболее интересный класс лекарственных препаратов, отличающийся широтой спектра фармакологического действия. В докладе Карцева обсуждаются различные аспекты синтеза и модификации растительных алкалоидов изохинолинового ряда [6]. В частности, стефаглабина, сальсолина, сальсолидина, панкروتина, носкапина, котарнина и др. Особое внимание уделено работам последних лет (1998-2001 гг.): если использование самого котарнина и его фталоильного производного ограничивается в основном их гемостатической активностью, то для других представителей изохинолиновых алкалоидов и их производных спектр биологической активности значительно более широк.

В ходе исследования также впервые синтезированы диалкизамещенные аналоги алкалоидов кактусов и гидрастинина, сальсолина, папаверина и

криптаустолина. Соединения, подобные по структуре полученным конденсированным диоксопирролинам, являются исходными реагентами для построения систем берберина, апорфина и эритринановых алкалоидов. Наиболее важными в фармакологических исследованиях авторов следует считать результаты скрининга сердечно-сосудистых средств, позволившего выявить ряд активных соединений, которые проявляют высокую антиаритмическую, фибринолитическую и гипотензивную активности, а также антиагрегантную активность в отношении тромбоцитов. Антиаритмическое действие исследовано с применением в качестве скрининговой модели хлоридкальциевой аритмии у мышей. Для веществ, проявивших высокую антиаритмическую активность на скрининговой модели, были проведены дальнейшие исследования. Для выявления спектра активности и исследования механизмов действия этих веществ использовали различные модели аритмии: аконитиновую, адреналиновую и модель острой окклюзии артерии у крыс, а также аритмии, возникающей при электрическом раздражении миокарда. Данные изучения острой токсичности на мышцах при внутривенном и пероральном путях введения показали, что они относятся к умеренно опасным, что делает поиски в их рядах перспективными. Антиаритмическая активность наиболее характерна для веществ, имеющих в своей структуре N-замещенный ацетамидный или бензильный фрагменты. Данному виду действия благоприятствует увеличение объема радикалов в положении 3 изохинолинового цикла и у α -атома ацетамидного фрагмента. Наличие 6,7-диметокси-групп данному виду активности не способствует. Гипотензивная активность свойственна в первую очередь 1-бензилзамещенным структурам, подобным папаверину. Этот вид активности явно усиливается наличием 6,7-диметокси-групп и бензоаннелированием. Вещества, являющиеся близкими аналогами по структуре к наиболее активному веществу, данного вида действия, не проявляют. Среди изохинолиновых алкалоидов, особое место занимают 1-бензилизохинолины, являющиеся: биогенетическими предшественниками апорфиновых,

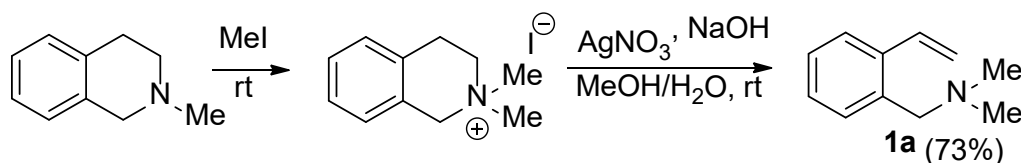
протобербериновых, бѐнзофенантридиновых, бисбензилизохинолиновых и других алкалоидов. Разработка эффективных способов, получения 7,8-замещенных 1-бензилизохинолинов открывает путь, к производным, обладающим высокой физиологической активностью. Процесс циклизации замещенных амидов: по Бишлеру-Напиральскому зависит от типа заместителей и их локализации. Брусков и Виноградова в своей работе отмечают, что электронодонорные заместители способствуют циклизации в 2,6-ортоположение, а для синтеза 7,8-замещенных изохинолинов; необходимо блокировать положение 6. Ими были получены три 6-бром производных.

Синтез 2-винилбензиламинов

На сегодняшний день известно несколько способов получения 2-(N,N-диалкиламинометил) стиролов.

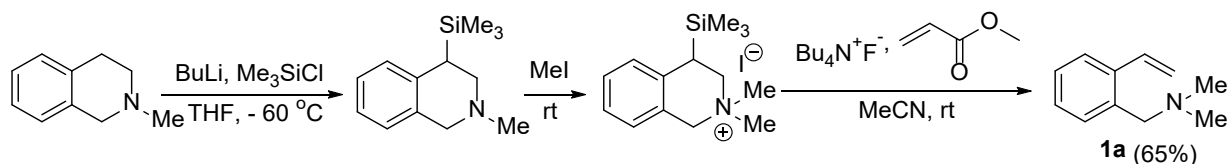
Классическим способом получения желаемых 2-винилбензиламинов является разработанное Августом Гофманом расщепление четвертичных аммонийных солей оксидом серебра (I) (реакция Гофмана). Эта реакция была разработана в 1851 г. и использовалась для установления структуры аминов. Для получения 2-винилбензиламинов данная реакция применялась в работе Альфреда Райнера и др. [7] (схема 5). Главным неудобством этого метода является работа с токсичными и неустойчивыми соединениями серебра.

Схема 5



Другой метод получения этих соединений был разработан Йошихико Ито и др. [8] (схема 6).

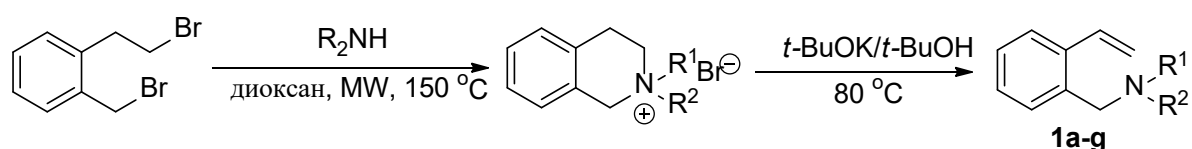
Схема 6



Он заключается в обработке *N*-замещенного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина триметилсилилхлоридом в присутствии сильного основания для ввода триметилсилильной группы, квартернизации атома азота и дальнейшему элиминированию триметилсилилфторида с образованием целевого продукта. Недостатками данного метода являются сложность аппаратного оформления и использование дорогостоящих реагентов.

Также можно отметить способ получения желаемых 2-винилбензиламинов из работы Надежды Щегловой и др., заключающийся в реакции (2-бромэтил)-бензилбромида со вторичными аминами под микроволновым излучением с последующим разложением продуктов трет-бутоксидом калия [9] (схема 7).

Схема 7



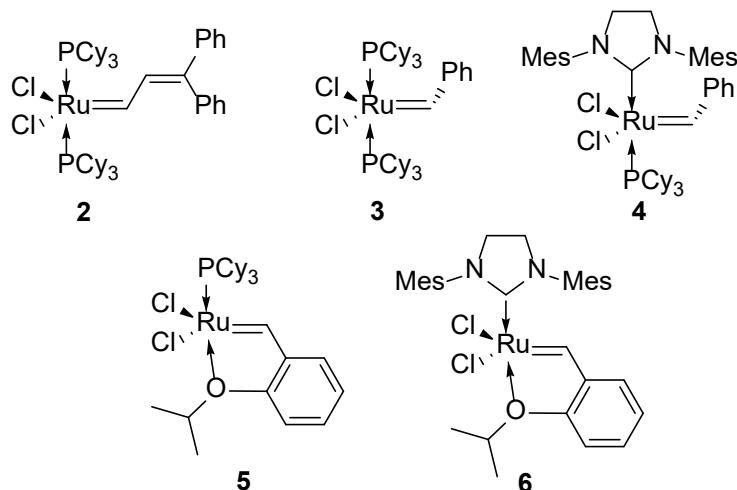
Главными проблемами данного способа являются невысокие выходы (42-58%), необходимость в микроволновом облучении, а также невозможность протекания реакции с субстратами, содержащими объёмные заместители у атома азота:

Таблица 1

2-винилбензиламин	R ¹	R ²	Выход, %
1a	Me	Me	71
1b	Et	Et	35
1c	(CH ₂) ₅		47
1d	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		28
1e	Me	Ph	0
1f	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	0
1g	Cy	Cy	0

Первый рутениевый катализатор метатезиса олефинов **2** был синтезирован Робертом Граббсом в 1992 году.

Рисунок 2. Первые полученные рутениевые катализаторы метатезиса олефинов.



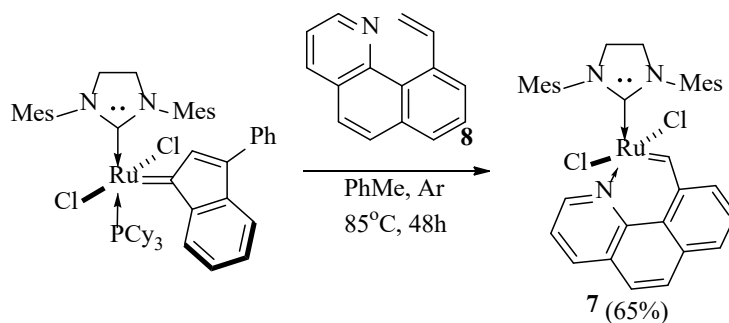
Этот катализатор имел хорошую устойчивость по отношению к различным функциональным группам субстратов метатезиса, но ограниченную активность. В 1996 году Граббс усовершенствовал его, получив **3**, который носит название катализатора Граббса первого поколения и является коммерчески доступным [10]. Представленный позже катализатор **4**, известный как катализатор Граббса второго поколения, показал более высокую активность, чем предыдущие. В нем один из трициклогексилфосфиновых лигандов был заменен на *N*-гетероциклический карбеновый лиганд.

В это же время исследовательская группа Амира Ховейды создала первое (**5**) и второе (**6**) поколения катализаторов Ховейды-Граббса, в которых рутений был хелатирован и заключен в пятичленное кольцо изопропокси-группой, находящейся в *орто*-положении по отношению к винильному фрагменту бензилиденового лиганда [11].

Очень мало известно о синтезе и свойствах катализаторов Граббса с координационной связью $N \rightarrow Ru$ в шестичленном цикле, здесь можно привести лишь редкие публикации.

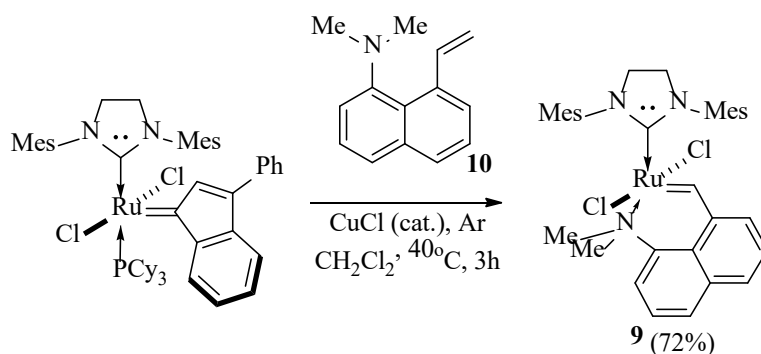
В работе Евы Памп и др. [12] были получены рутениевые катализаторы **7**, включающие 10-винилбензо[*h*]хинолиновый лиганд **8** (схема 8), проявившие высокую активность в реакции ROMP, но малую в остальных типах метатезиса.

Схема 8



Так же примечательна работа Кшиштофа Грудзена [13], в которой были синтезированы и исследованы катализаторы **9**, содержащие заключенный в шестичленный цикл атом рутения. Хелатирующим лигандом являлся *N,N*-дизамещенный-8-винилнафтиламин **10** (схема 9). Но из-за сопряжения атома азота с нафталиновым кольцом данные катализаторы демонстрировали активность только при высоких температурах, при которых протекала конкурирующая реакция разложения катализатора, что значительно снижало выход целевых продуктов метатезиса, катализируемых данными катализаторами.

Схема 9



Обсуждение результатов

Данная курсовая работа посвящена синтезу хинолинов, из которого в будущем реакцией расщепления по Гофману синтезируют стирол, являющийся прекурсором катализатора Граббса. В ходе работы перед нами была поставлена задача синтезировать прекурсор лиганда на основе доступных и недорогих исходных соединений.

Первым этапом этой работы было синтезировать N-фенэтилацетамид из доступных аминов. Синтез был проведен с хорошим выходом и без образования побочных продуктов. Полученный амид представлял собой бесцветную вязкую жидкость.

Следующим этапом работы был синтез 1-метил-3,4-дигидроизохинолина, который синтезировали смешиванием полученного ранее амида и ПФК. Выход реакции также был высокий. Были получены белые кристаллы.

Последним этапом был синтез 1,2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, который проходил в две стадии. Сначала была получена бледно-желтая соль: йодид 1,2-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-иум, а уже после – конечный продукт, представляющий собой белые кристаллы, с хорошим выходом, без образования побочных продуктов. Строение хинолина было подтверждено данными ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

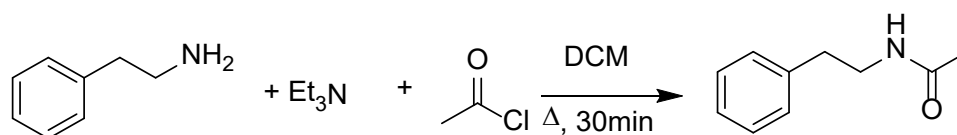
N-фенэтилацетамид

Смешали 1,70 г 2-фенилэтан-1-амина (0,014 моль) с 1,72 г триэтиламина (0,017 моль) в ДХМ (50 мл). Затем при перемешивании прибавили по каплям 1,10 г ацетилхлорида при *rt*. Далее кипятили при 45°C 30 минут.

Упарили ДХМ, а остаток растворили в 50 мл этилацетата, после чего промыли раствор два раза по 50 мл 1М раствором соляной кислоты.

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, далее упарили на роторном испарителе и без очистки отправили в следующую стадию.

Схема 1



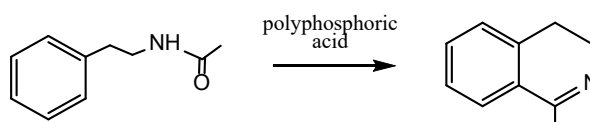
Выход 82,8%

1-метил-3,4-дигидроизохинолин

Полученное соединение смешали с 1,2 г полифосфорной кислоты (1,2:5), затем кипятили 5 часов при 180-190°C. Далее вылили в водяную баню и довели до pH~14 с помощью NaOH.

Полученный раствор экстрагировали эфиром. Фильтровали на большом фильтре, промыли, сушили органический слой, а после упарили растворитель на роторном испарителе.

Схема 2



Выход 74,1%

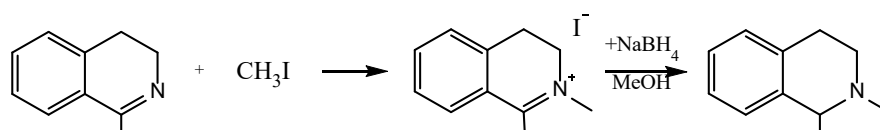
1,2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

1-метил-3,4-дигидроизохинолин смешали с 6,9 г метилйодида, мешали 16 часов при 43°C. Отфильтровали и упарили на роторной станции. Затем промыли остаток гексаном на фильтре Шотта и сушили на воздухе.

Полученную соль растворили в 20 мл метанола и медленно присыпали боргидрид натрия при охлаждении на ледяной бане. Затем при *rt* перемешивали 3 часа. После чего упарили метанол, а к остатку добавили воду и подкислили HCl (конц.) до pH~1. Экстрагировали эфиром 3 раза по 20 мл. Далее водную фазу подщелачили водным раствором NaOH (20%) до pH~12.

Полученный раствор экстрагировали 3 раза по 20 мл ЭА, после чего сушили над безводным сульфатом натрия и упарили растворитель на роторной станции. Выход 71,5%

Схема 3



Вывод

На основе проведенных реакций был получен изохинолин для синтеза стирола, а в дальнейшем синтеза нового недорогого стабильного и эффективного катализатора Ховейды-Граббса.

Приведенный в данной работе метод оказался аппаратурно прост, не требовал использования дорогих или токсичных исходных реагентов, а также показал высокий выход целевого продукта.

Список литературы

1. Kingsbury, J.S.; Harrity, J.P.A.; Bonitatebus, P.J.; Hoveyda, A.H. A Recyclable Ru-Based Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
2. Choi, T.-L.; Grubbs, H.L. Controlled Living Ring-Opening-Metathesis Polymerization by a Fast-Initiating Ruthenium Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 1743-1746.
3. Kametani, T. Novel synthesis of 1-substituted isoquinoline and spirocycloalkanel, risoquinoline derivatives and its application to the total synthesis of isoquinoline alkaloids. *J. Chem. Soc.* **1968**, 112-119.
4. Pecháček, J.; Václavík, J.; Přech, J.; Šot, P.; Januščák, J.; Vilhanová, B.; Vavřík, J.; Kuzma, M.; Kačer, P. Asymmetric transfer hydrogenation of imines catalyzed by a Noyori-type Ru(II) complex—a parametric study. *J. Pecháček et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 233–239.
5. Pictet, A. Uber die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenylaethylamin, Phenylalanin und Tyrosin. *T. Spengler. Ber.* **1911**, *44*, 2030-2036.
6. Карцев, В.Г. Биологическая активность и новые направления в химии изохинолиновых алкалоидов / Карцев, В.Г. // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Москва: сб. тр. Иридиум-пресс — **2001**. — Т. 1 — 97с.
7. Rheiner, A.; Brossi, A. Synthesen in der Isochinolinreihe Zum Hoffman'schen Abbau 1-pheniithylsubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin. *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2590-2600.
8. Ito, Y.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. Syntheses of Polycyclic Ring Systems Based on the New Generation of o-Quinodimethanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7609-7622.
9. Shcheglova, N. M.; Kolesnik, V. D.; Ashirov, R. V. General Procedure for the Synthesis of ortho-Vinylbenzyl Substituted Amines, Ethers, and Sulfides. *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*. **2013**, *49*, 1329-1334.
10. Кузнецов, Н.Ю.; Бубнов, Ю. Н. Рутений-катализируемый внутримолекулярный метатезис диенов и его применение в синтезе мостиковых и спирановых азабициклов. *Успехи химии*, **2015**, *7*, 758-785.

11. Weeresakare, G. M.; Liu, Z.; Rainier, J. D. Highly Regioselective Ring-Opening/Cross-Metathesis Reactions of 2-Sulfonylnorbornene Derivatives. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1625–1627
12. Pump, E.; Leitgeb, A.; Kozłowska, A.; Torvisco, A.; Falivene, L.; Cavallo, L.; Grela, K.; Slugovc, C. Variation of the Sterical Properties of the N-Heterocyclic Carbene Coligand in Thermally Triggerable Ruthenium-Based Olefin Metathesis Precatalysts/Initiators. *Organometallics*. **2015**, *34*, 5383-5392.
13. Grudzień, K.; Żukowska, K.; Malińska, M.; Woźniak, K.; Barbasiewicz, M. Mechanistic Studies of Hoveyda–Grubbs Metathesis Catalysts. Bearing S-, Br-, I-, and N-coordinating Naphthalene Ligands. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2819-2828.