

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ФАКУЛЬТЕТ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ
НАУК
КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

КУРСОВАЯ РАБОТА

на тему

«Синтез N,N-диметил-2-винилбензиламина»

04.03.01 – «Химия»

Выполнил

Студент группы НХМбд-01-20 Гаранин И. С.

№ст. билета 1032201778

(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
История реакции метатезиса	6
Виды реакций метатезиса.....	7
Катализаторы реакций метатезиса	8
Синтез 2-винилбензиламинов	9
Обсуждение результатов.....	12
Экспериментальная часть.....	14
Выводы.....	15
Список использованной литературы.....	16

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

RCM – метатезис с замыканием цикла

ROM – метатезис с раскрытием цикла

ROMP – метатезисная полимеризация с раскрытием цикла

rt – комнатная температура

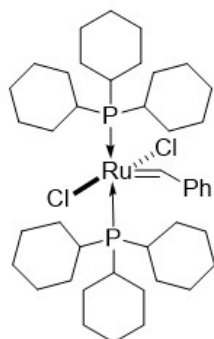
THF – тетрагидрофуран

Введение

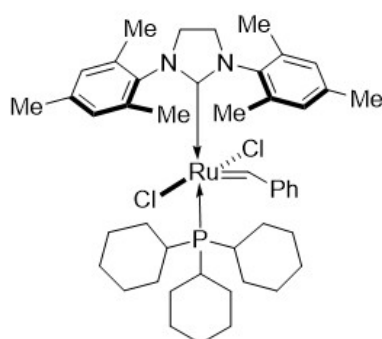
В современном органическом и металлоорганическом синтезе особое место занимает образование новых С-С связей. Это стало возможным благодаря недавно открытой реакции метатезиса олефинов. В ходе которой под действием различных металлосодержащих катализаторов происходит специфическое перераспределение энергии между атомами углерода и разрыв, а затем образование новых двойных связей. Механизм метатезиса представляет фундаментальный интерес, позволяет расширить границы тонкого органического синтеза в сфере разработки новых биологически активных веществ, более того, этот метод оказался одним из наиболее экологичных в синтезе различных добавок и присадок для полимеров [1].

Реакции метатезиса чаще всего катализируются комплексами рутения (катализаторами Граббса/Ховейды-Граббса), наиболее популярные из которых представлены на рисунке 1.

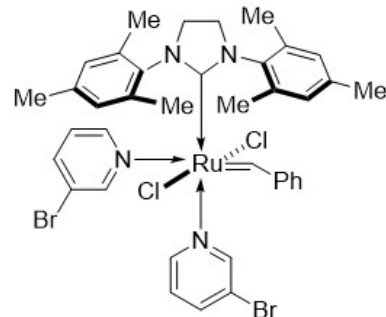
Рис. 1: коммерчески доступные катализаторы реакций метатезиса



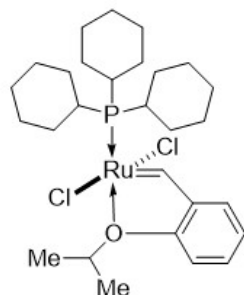
Катализатор Граббса I поколения



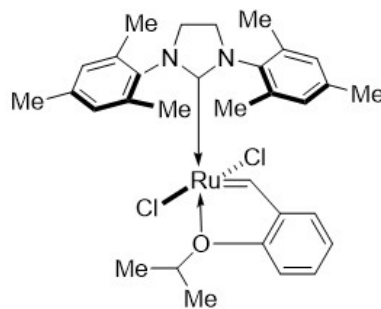
Катализатор Граббса II поколения



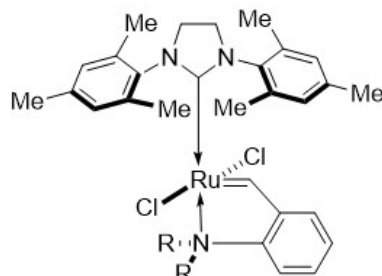
Катализатор Граббса III поколения



Катализатор Ховейды-Граббса I поколения



Катализатор Ховейды-Граббса II поколения



Новый тип катализатора Ховейды-Граббса

Структура этих катализаторов различна. Переход к следующему поколению катализаторов осуществлялся за счет модификации лигандов, с целью получения более стабильных молекул, но в то же время, обладающих все той же высокой эффективностью.

Катализатор Ховейды-Граббса II поколения состоит из двух основных частей, которые окружают рутениевый центр: «верхний» – ННС фрагмент (англ. N-heterocyclic carbene) и «нижний» – 2-изопропоксибензилиденный лиганд.

Полученный недавно новый тип катализаторов Ховейды-Граббса II поколения отличается от своего предшественника другим гетероатомом – атомом азота. Атом азота имеет больше сайтов для формирования стерического окружения катализатора, нежели атом кислорода. Возможность создания новой архитектуры катализатора с двумя заместителями при гетероатоме делает такие комплексы перспективными для исследователей.

В связи с этим, темой данной курсовой работы является синтез N,N-диметил-2-винилбензиламина, как самого простого представителя исходников для синтеза соответствующих бензилиденных лигандов.

Литературный обзор

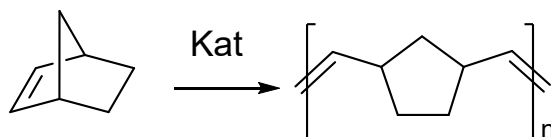
История реакции метатезиса

Термин «метатезис» был предложен в 1967 году Кальдероном. «Meta» (греч.) – перемена, изменение, «tithemi» (греч.) – место [2].

Метатезис олефинов в последние десятилетия стал очень мощным способом образования С-С связей. Впервые он был обнаружен в 1956 году Элеутерио, он получил пропилен-этиленовый сополимер из пропилена с молибденовым/алюминиевым катализатором [3]. Банкс и Бейли в 1964 году также описали реакцию метатезиса на примере превращения пропилена в этилен и бутены-2 в присутствии гетерогенного катализатора – оксида и карбонила молибдена, нанесенного на окись алюминия [4].

Следует отметить, что уже в 1959 году группа химиков американской компании Dupont упоминали в своей работе необычное протекание полимеризации норборнена под действием каталитической системы на основе литий-алюмотетрагептила и четыреххлористого титана. Труэтт с соавторами доказал, что реакция протекает стереоселективно с образованием полимера, который содержит циклопентановые фрагменты, соединенные группами –CH=CH– (схема 1) [5]. Позже другими химиками было неоднократно доказано, что данную реакцию полимеризации с открытием цикла можно отнести к особому виду реакции метатезиса –ROMP (реакция метатезиса с открытием кольца и дальнейшей полимеризацией).

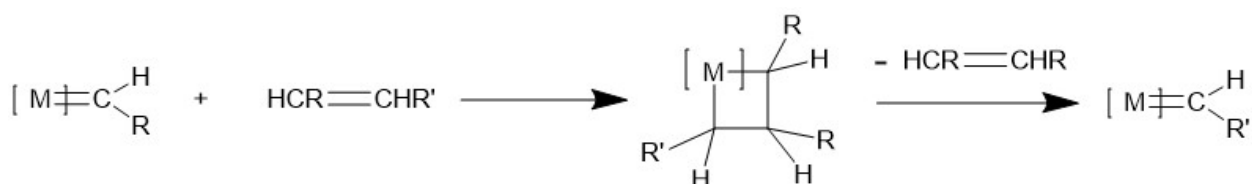
Схема 1



В 1970-х годах химики проявили большой интерес к механизму реакции метатезиса. Наиболее верным из всех предложенных был механизм Шовена, по мнению которого ключевая роль в механизме отведена образующемуся

металлокарбену. Он предположил, что карбен металла вступает в реакцию с одним олефином с образованием интермедиата–металлоциклобутана, который распадается на части, образуя новый олефин и новый карбен металла, который позволяет продолжить метатезис (схема 2) [6].

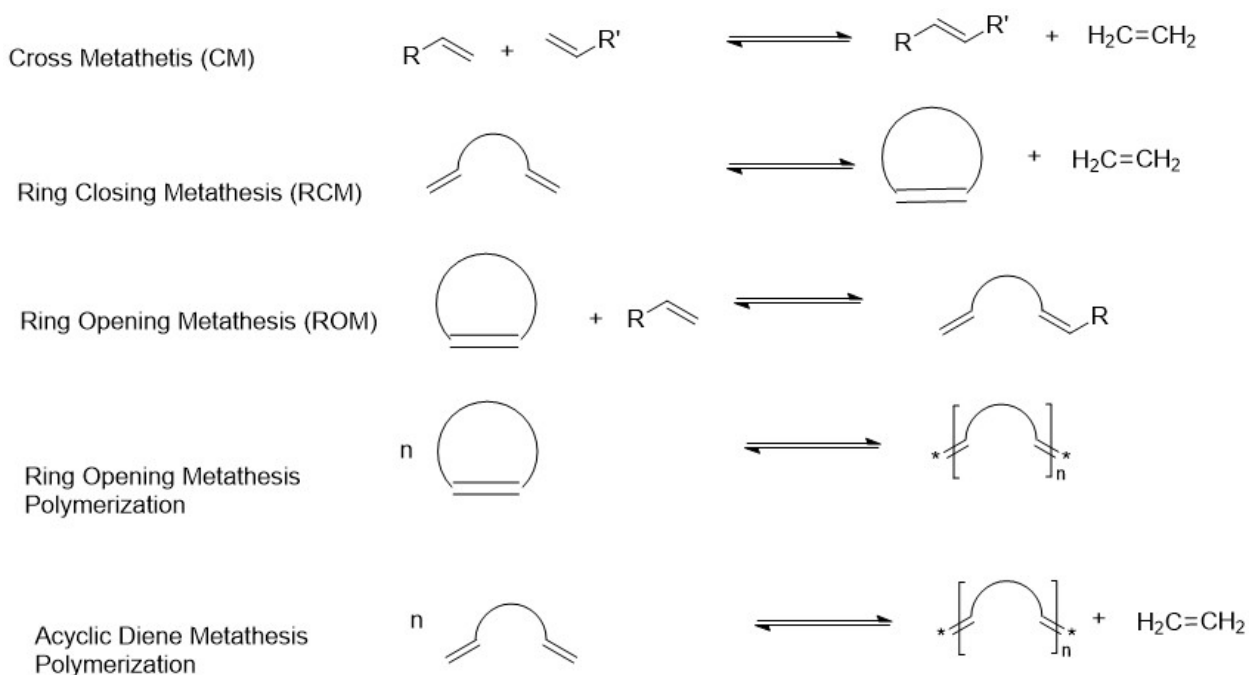
Схема 2



Виды реакций метатезиса

На основе общего механизма метатезиса можно представить ряд различных процессов метатезиса. Такие, как кросс-метатезис (CM), метатезис с замыканием кольца (RCM), метатезис с открытием кольца (ROM), метатезис с раскрытием цикла и дальнейшей полимеризацией (ROMP) и ациклический диеновый метатезис (ADMET) (схема 3).

Схема 3



Кросс-метатезис представляет собой реакцию двух алкенов с терминальными двойными связями. В ходе этой реакции образуется новая двойная связь между реагирующими алкенами и выделяется этилен. Примером синтеза на основе кросс-метатезиса является реакция различных замещенных стирола с катализаторами Граббса на основе рутения [7].

Практическое применение механизма метатезиса с замыканием кольца показано на примере модельной реакции N,N-диаллилтозиламина в микроволновом излучении. Данный механизм метатезиса характеризуется циклизацией диенов с получением циклоалкенов [8].

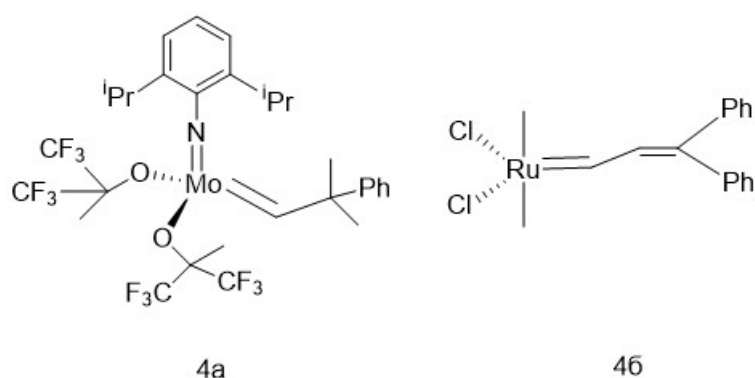
Метатезис с раскрытием цикла и дальнейшей полимеризацией иметатезис с раскрытием кольца характеризуются открытием кольцевых систем [9]. Особенно активен в реакции полимеризации норборнен (*схема 1*), образующий полимер, который также может вступать в реакцию метатезиса с другими алкенами.

Ациклический диеновый метатезис является конкурентноспособным с метатезисом закрытия кольца. Большинство успешных примеров данного механизма включают использование диенов, где процесс закрытия кольца приведет к пятичленному, шестичленному или семичленному циклам [10].

С помощью реакций метатезиса осуществляют синтез парфюмерных ингредиентов, феромонов, краун-эфиров, антибиотиков и лекарственных средств для человека и ветеринарии [11]. Важно отметить, что механизм метатезиса представляет собой не только фундаментальный интерес.

Катализаторы реакций метатезиса

Большой вклад в развитие метатезиса внесли такие ученые, как Роберт Х. Граббс и Ричард Шрок. В 1980-х годах Шрок сообщил о первом продуктивном катализаторе на основе ниобия для метатезиса олефинов, несколькими годами позже Шрок представил свой первый молибденовый катализатор (*схема 4а*) [12]. Граббсом был получен первый активный рутениевый катализатор для метатезиса олефинов, имеющий строение – *схема 4б* [13].

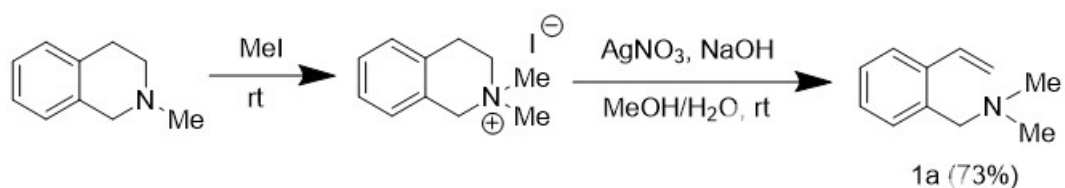


В настоящее время большой интерес представляет синтез новых катализаторов Граббса различных поколений на основе рутения. Прежде всего, это связано с необходимостью получения более селективных и эффективных катализаторов Граббса и использования их для тонкого органического синтеза. Следует отметить, что катализаторы Граббса первого и второго поколений и катализаторы Ховейды-Граббса первого и второго поколений являются коммерчески доступными. Катализаторы третьего поколения являются наиболее стабильными на воздухе и в присутствии влаги, а также являются недорогими в производстве и имеют высокую каталитическую активность.

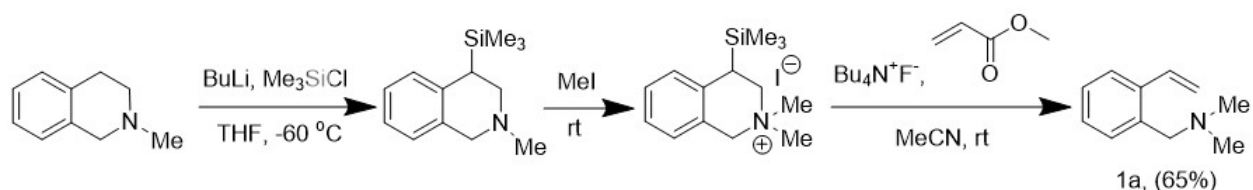
Синтез 2-винилбензиламинов

На данный момент известны некоторые различные методы получения 2-(N,N-диалкиламинометил)стиролов.

Типичным способом получения 2-винилбензиламинов является расщепление четвертичных аммонийных солей, разработанное Августом Гофманом, оксидом серебра (I). Эта реакция была разработана в 1851 г. и использовалась для установления структуры аминов. Для получения 2-винилбензиламинов данная реакция применялась в работе Альфреда Райнера мл. и др. [14] (схема 5). Главным недостатком является токсичность и неустойчивость соединений серебра.

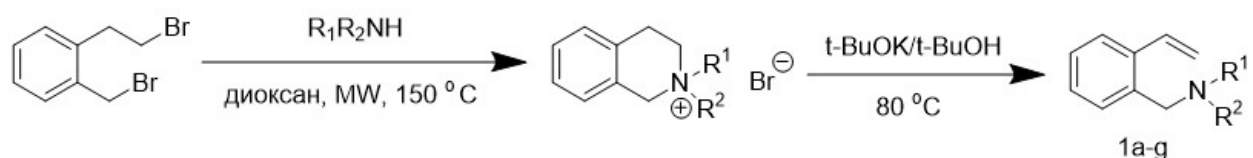


Другой метод был представлен японским химиком Йошихико Ито [15] (схема 6).



Минусами данного метода можно отметить дорогостоящие реагенты и сложность оформления аппаратуры.

Также стоит упомянуть способ, предложенный Надеждой Щегловой и др. [16] (схема 7).

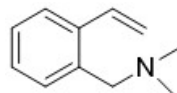


Ключевым недостатком этого метода являются достаточно низкие выходы продуктов (28-71%), а также необходимость в микроволновом облучении.

2- винилбензиламин	R¹	R²	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

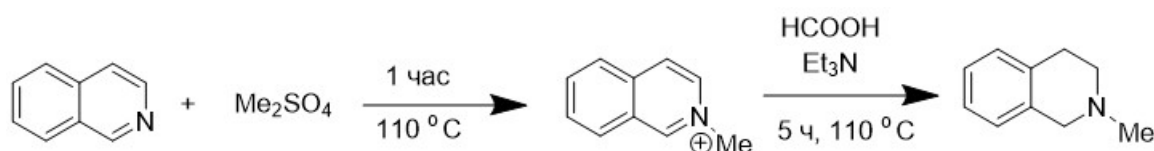
Обсуждение результатов

Данная работа посвящена синтезу диметильного стирола, дальнейшее преобразование которого приведет к получению нового типа катализаторов Ховейды-Грabbса II поколения.



Была поставлена задача синтезировать стирол на основе недорогих и доступных веществ. Первым этапом работы стало получение N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Синтез проводили одностадийно, путем кватернизации атома азота изохинолина, с дальнейшим восстановлением *in situ* до соответствующего амина (схема 8).

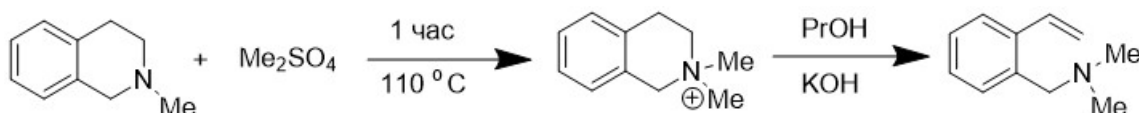
Схема 8



Полученный N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин представлял собой темно-коричневую маслянистую жидкость, выход реакции составил 72,9%. По результатам 1H ЯМР спектроскопии определили чистое вещество, которое не нуждалось в дополнительной чистке.

Следующим этапом работы был синтез целевого стирола. Аналогично первому этапу реакцию проводили одностадийно, N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин кватернизовали диметилсульфатом, полученную соль расщепили по Гоффману (схема 9).

Схема 9



Полученный N,N-диметил-2-винилбензиламин представлял собой желтоватое масло, выход реакции составил 46%. Такие низкие выходы можно объяснить тем, что происходила дополнительная кватернизация атома азота

полученного стирола, к тому же, стоит учитывать тот факт, что расщепление по Гоффману само по себе идет не с количественными выходами. Выделенные соединения были подтверждены с помощью ИК-спектроскопии.

Экспериментальная часть

N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

К 2,00 г изохинолина (0,0155 моль) прибавили 1,95 г Me_2SO_4 (0,0155 моль), полученный осадок нагревали с обратным холодильником до 110 °С и перемешивали при этой температуре 1 час. После чего дали смеси остыть до комнатной температуры. К полученной соли добавили 2,73 г (0,027 моль) Et_3N и 3,13 г (0,068 моль) HCOOH . Нагрели до 110 °С и перемешивали с обратным холодильником 5 часов. По истечении 5 часов, смесь охладили до комнатной температуры и прибавили 20 мл 26% раствора KOH , перемешивали 10 минут. Экстрагировали Et_2O (3 × 20 мл). Эфирные вытяжки осушали над Na_2SO_4 (б/в), растворитель и Et_3N упаривали на роторе. Получено 1,68 г (0,0113 моль, **72,9%**) темно-коричневой маслянистой жидкости.

N,N-диметил-2-винилбензиламин

Исходный N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 1,68 г (0,0113 моль) смешали с 1,42 г Me_2SO_4 (0,0113 моль) и перемешивали с обратным холодильником при 110 °С в течение часа. Дали смеси остыть до комнатной температуры, после чего прибавили 20 мл *i*-PrOH, перемешивали 10 минут и добавили 1,52 г (0,0271 моль) KOH . Смесь кипятили при 90 °С еще 2 часа. Смесь охладили до комнатной температуры, упарили спирт на роторе. В полученный остаток добавили 20 мл H_2O и экстрагировали Et_2O (3 × 20 мл). Эфирные вытяжки сушили над Na_2SO_4 (б/в), растворитель упаривали на роторе. Чистку проводили с помощью флэш-хроматографии. Получено 0,84 г (5,2 ммоль, **46%**) светло-желтого масла.

Выводы

1. В ходе данной работы были изучены литературные материалы по теме реакции метатезиса олефинов, получению и строению комплексов рутения.
2. В результате проведенной работы был выделен бензилиденовый лиганд для получения комплексов типа Ховейды-Граббса из коммерчески доступных исходных.

Список использованной литературы

1. Patent US 5936100A (1999)
2. Н.Ю.Кузнецов, Ю.Н. Бубнов. Рутений-катализируемый внутримолекулярный метатезис диенов и его применение в синтезе мостиковых и спирановых азобициклов. Успехи химии, 2015, 84(7), 758-785.
3. Kellenberger, S., Schild, L. *Physiol Rev.*, 2002. P. 735
4. Banks, R. L.; Bailey, G. C. Olefin Disproportionation. A New Catalytic Process. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 1964, 3(3).
5. Truett, W. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. "Polynorbornene by Coördination Polymerization". *Journal of the American Chemical Society*, 1960, 82 (9).
6. Robert H. Grubbs. *Handbook of Metathesis*. Wiley-VCH, 2003.
7. Davor Margetić, Vjekoslav Štrukil . *Mechanochemical Organic Synthesis*, 2016.
8. Anton V. Dolzhenko, Anna V. Dolzhenko. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. Elsevier, 2015.
9. Grzegorz Lapienis. *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*. Elsevier, 2019
10. J. W. Herndon. *Metathesis Reactions*. Elsevier, 2007.
11. Patent JP 2002504487A (2002)
12. R.R. Schrock. On the trail of metathesis catalysts: *Organomet. Chem*, 1986.
13. R.H. Grubbs. Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel lecture): *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006.
14. Rheiner, A.; Brossi, A. Synthesen in der Isochinolinreihe Zum Hoffman'schen Abbau 1-phenylthylsubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin. *Helv. Chim. Acta* 1962, 45, 2590-2600

15. 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.
16. 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.