

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук  
(УФИЦ РАН)  
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук  
(ИНК УФИЦ РАН)

*На правах рукописи*

**Лутфуллина Алсу Рафаэловна**

**МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЙ КАТАЛИЗ В РЕАКЦИИ РИТТЕРА**

Направление 04.06.01 – Химические науки  
Профиль – Органическая химия

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД (АВТОРЕФЕРАТ)**

**Уфа-2025**

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

**Рамазанов Ильфир Рифович**

доктор химических наук, профессор РАН,  
заведующий лабораторией химии  
углеводородов ИНК УФИЦ РАН

Рецензенты:

**Кадикова Гульнара Назифовна**

доктор химических наук,  
с.н.с., зав. лаборатории каталитического  
синтеза ИНК УФИЦ РАН

**Султанов Рифкат Мухатьярович**

доктор химических наук, профессор,  
профессор кафедры ФГБОУ ВО «Уфимский  
университет науки и технологий»

Защита научно-квалификационной работы (диссертации) состоится «17» сентября 2025 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании аттестационной комиссии в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, г. Уфа, проспект Октября,141.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Одной из важнейших органических реакций, широко используемой в препаративной химии и в промышленности является реакция Риттера. Открытая в середине 20-ого века эта реакция почти сразу нашла применение для синтеза не только амидов, но и разнообразных гетероциклических соединений, которые востребованы в медицине (фармацевтические препараты), а также и в качестве фотоматериалов, полимеров и комплексообразователей. По реакции Риттера получают важный класс органических соединений гетероциклов и линейных амидов, обладающие разной биологической активностью и находят антибактериальное и противовирусное применение. Амиды являются синтонами лекарственных препаратов, обладающих противовирусной, анти-ВИЧ-активностью. Из-за востребованности реакции Риттера в синтезе многих лекарственных препаратов, поиск и разработка гомогенных и гетерогенных катализаторов для осуществления реакции Риттера в мягких условиях в одну стадию с участием субстратов различной природы (спирты, олефины, галогенпроизводные) является актуальной задачей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-43-020561 p\_a).

**Степень разработанности темы.** Исследования по созданию каталитических методов получения амидов из спиртов взаимодействием с различными нитрилами не уступают мировому уровню и проводятся с учетом передовых достижений в области органического синтеза и металлокомплексного катализа.

**Соответствие паспорту заявленной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия, и охватывает, в частности, следующие положения: пункт 2 – «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования»; пункт 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

**Цель исследования.** Разработка метода амидирования первичных, вторичных и третичных спиртов с помощью органических нитрилов (ацетонитрил, пропионитрил, бензонитрил, акрилонитрил, *орто*-толуонитрил, валеронитрил и т.д.) под действием доступных металлокомплексных катализаторов с получением практически важных амидов, широко используемых для синтеза лекарственных препаратов.

**Задачи исследования.** В рамках диссертационной работы были определены следующие наиболее важные задачи:

1. Разработка каталитического метода амидирования **первичных** спиртов с помощью нитрилов.
2. Разработка каталитического метода амидирования **вторичных** спиртов с помощью нитрилов.
3. Разработка каталитического метода амидирования **третичных** спиртов с помощью нитрилов.

Каждый из трех этапов исследования требовал исследование влияния на ход и закономерности реакции амидирования:

а) природы центрального атома металла в катализаторах на основе Cu, V, Mn, Mo, W, Fe, Cr, Co, Ni.

б) природы субстратов: спиртов (алкил- и арилсодержащие, циклические, ациклические); нитрилов: CH<sub>3</sub>CN, EtCN, CH<sub>2</sub>=CHCN, бензонитрил, *о*-толуонитрил и т.д.

в) условий проведения реакции: температурный режим, продолжительность реакции.

**Научная новизна.** Проведено взаимодействие третичных спиртов (1-адамантанол, *трет*-бутанол) с органическими нитрилами в присутствии  $\text{CuBr}_2$ , которое протекает с образованием амидов с высокой селективностью.

Реакцию также осуществили для ряда вторичных спиртов (циклогексанол, циклопентанол, циклогептанол, 2-бутанол, 2-пропанол, 1-фенилэтанол, *L*-борнеол, норборнеол, ментол, 2-адамантанол) с арил- и алкилцианидами с образованием амидов под действием катализатора бромида меди(II). Реакционная способность ароматических нитрилов выше чем у алифатических, что является следствием большей стабильности катионного промежуточного соединения, образующегося из спирта.

Осуществлена реакция первичных спиртов (этанол, пропанол, бутанол, изобутанол, пентанол, гексанол, гептанол, октанол) с различными нитрилами под действием  $\text{CuBr}_2$ . Установлена закономерность, что при увеличении длины алкильной цепочки первичных спиртов затрудняется образование амида.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Диссертация посвящена разработке методов амидирования первичных, вторичных и третичных спиртов с помощью органических нитрилов (ацетонитрил, пропионитрил, бензонитрил, акрилонитрил, *орто*-толуонитрил, валеронитрил и т.д.) под действием доступных металлокомплексных катализаторов с получением амидов, широко используемых для синтеза лекарственных препаратов. Предложенный метод позволяет синтезировать адамантилсодержащие амиды, потенциально обладающих биологической активностью (противовирусной), в том числе 1-адамантилацетамид, являющийся активным компонентом противовирусного и противопаркинсонического препарат амантадина («Мидантан»).

**Методология и методы исследования.** Для достижения поставленных целей применялись современные подходы металлокомплексного катализа, наряду с классическими методами изучения и определения структуры органических соединений: газожидкостная хроматография, одноядерная ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомоядерная (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, монокристаллическая рентгеноструктурная дифракция, элементный анализ и измерения оптической активности.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Амидирование третичных спиртов под действием медьсодержащих катализаторов.
2. Амидирование вторичных спиртов под действием  $\text{CuBr}_2$ .
3. Амидирование первичных спиртов под действием  $\text{CuBr}_2$ .

**Степень достоверности и апробация работы.** Высокая степень надежности полученных результатов обеспечена использованием широкого спектра аналитических методов для идентификации исходных соединений и продуктов реакций, включая одномерную ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомоядерную (COSY, NOESY) и гетероядерную (HSQC, HMBC) ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, ИК-спектроскопию, рентгеноструктурный анализ (РСА) и измерение оптической активности.

Материалы диссертационной работы были представлены на II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2017, БашГУ); на VI Международной научной конференции «Теория и практика процессов химической технологии» (Марушкинские чтения), посвященная 100-летию профессора Б.К. Марушкина (г. Уфа, 2021, УГНТУ); на конференции «Тонкий органический синтез-2021» (г. Алматы, 2021); 25th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (2021).

**Личный вклад автора.** Тематика диссертационного исследования, его цели и задачи были сформулированы автором совместно с научным руководителем д.х.н., проф. РАН Рамазановым И. Р., а также при участии д.х.н. Хуснутдинова Р. И. и к.х.н. Байгузиной А. Р. Вклад автора заключается в анализе литературных источников, разработке плана и выполнении экспериментальных исследований, обсуждении и систематизации полученных данных, подготовке публикаций и представлении результатов работы. В совместных статьях автору принадлежат все результаты и выводы, связанные с разработкой новых каталитических подходов к амидированию.

**Публикации.** По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 8 научных работ, из которых 3 статьи размещены в ведущих рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, а также индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Дополнительно 4 публикации представлены в сборниках материалов международных и всероссийских конференций. Получен 1 патент РФ.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа представлена на 71 странице текста, содержит 25 схем, 8 рисунков и 10 таблиц. Ее структура включает введение, обзор литературы, анализ и обсуждение полученных данных, экспериментальную часть, заключение, выводы, а также список использованных источников, насчитывающий 111 наименований.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность д.х.н. Р. И. Хуснутдинову и к.х.н. А. Р. Байгузиной за постановку задачи и выбор направления исследования, проф. РАН И. Р. Рамазанову за постоянную поддержку в ходе выполнения работы и обсуждение полученных результатов, Л. М. Халилову за проведение спектральных и рентгеноструктурных анализов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Амидирование третичных спиртов

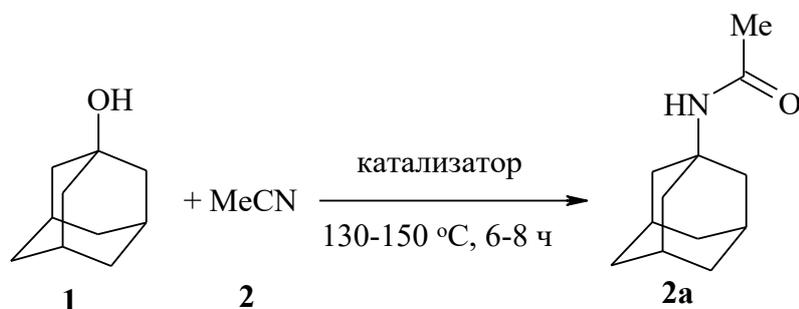
#### 1.1. Синтез *N*-(адамantan-1-ил)амидов по реакции Риттера из адамantan-1-ола и нитрилов в присутствии *Cu*-катализаторов

Одним из наиболее изученных амидов является *N*-(адамantan-1-ил)ацетамид, который служит предшественником аминов с выраженной противомикробной и противовирусной активностью. Эти соединения широко применяются для терапии и профилактики заболеваний, таких как грипп, герпес и пневмония.

Получение *N*-(адамantan-1-ил)амидов реализуется двумя основными способами: алкилированием амидов с использованием адамантилгалогенидами или адамantanолом, а также посредством реакции адамantanана или его производных (адамantanол-1, 1-адамантилгалогениды) с нитрилами по реакции Риттера. Синтез *N*-(адамantan-1-ил)амидов с применением адамantanола-1 и амидов осуществляется с катализом органическими кислотами (например,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ), неорганическими кислотами ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), а также с использованием ионных жидкостей, кислот Льюиса и поливинилполипирролидон- $\text{BF}_3$ , Nafion NR50, ангидрид трифторметансульфокислоты  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}(\text{Tf}_2\text{O})$ ,  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , вольфрамофосфорная кислота ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ),  $\text{FeCl}_3 - \text{AgF}_6\text{Sb}$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_2\text{-HBr}$ ,  $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}\text{-HBr}$ , ионные жидкости.

В данной работе проведён синтез *N*-(адамantan-1-ил)амидов посредством реакции Риттера, при которой адамantanол-1 взаимодействует с различными нитрилами ( $\text{MeCN}$ ,  $\text{EtCN}$ , *n*- $\text{BuCN}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ ,  $\text{PhCN}$ , *o*- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{CN}$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ) в присутствии

каталитических комплексов переходных металлов. Для оптимизации условий образования целевого амида использовали модельную реакцию адамантанола-1 с ацетонитрилом в присутствии различных металлоорганических катализаторов (схема 1.1.1). В результате получается *N*-(адамantan-1-ил)ацетамид. В качестве катализаторов тестировались следующие металлы и их соединения:  $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{Co}(\text{acac})_2$ ,  $\text{W}(\text{CO})_6$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_2$ ,  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{Cr}(\text{acac})_3$ ,  $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CuI}$ . Из них наибольшую каталитическую активность показал  $\text{CuBr}_2$ .



**Схема 1.1.1.** Реакция адамантанола-1 с ацетонитрилом под действием металлокомплексных катализаторов

**Таблица 1.1.1**

Влияние природы катализатора на выход *N*-(адамantan-1-ил)ацетамида **2a**

№ п/п	Катализатор	Выход <b>2a</b> , %
1	$\text{FeBr}_2$	18
2	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	0
3	$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	0
4	$\text{W}(\text{CO})_6$	0
5	$\text{Mn}(\text{acac})_2$	0
6	$\text{VO}(\text{acac})_2$	6
7	$\text{Cr}(\text{acac})_3$	9
8	$\text{Co}(\text{acac})_2$	0
9	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	69
10	$\text{CuI}$	0
11	$\text{CuBr}_2$	99

Условия: [катализатор]:[MeCN]:[1-AdOH] = 10:100:100, 150 °C, 6 ч

Как видно из таблицы 1.1.1., наибольшую активность проявили соединения меди. Также в реакции амидирования были испытаны гетерогенные катализаторы (таблица 1.1.2).

Таблица 1.1.2

Таблица амидирования адамантанола-1 ацетонитрилом под действием гетерогенных катализаторов

Катализатор	Мольное соотношение	Температура, °С	Время, ч	Конверсия спирта, %	Выход амида <b>2a</b> , %
ASM	100:300:10	150	6	93	93
CuBr <sub>2</sub> /ASM	100:300:10	150	6	95	95
КТ	100:300:10	150	6	70	70
КТ-CuBr <sub>2</sub>	100:300:10	150	6	52	52
NaY-BC	100:300:10	150	6	-	-
NaY-BC/CuBr <sub>2</sub>	100:300:10	150	6	5	5
NaY-BC+CuBr <sub>2</sub>	100:300:10	150	6	42	42

Для улучшения степени конверсии адамантанола-1 и увеличения выхода целевого амида **2a** была проведена серия экспериментов с варьированием времени реакции и температуры. Оптимальные условия синтеза исследовали в диапазоне температур от 130 °С до 150 °С при продолжительности реакции от 6 до 8 часов. Полученные результаты обобщены в таблице 1.1.3.

Таблица 1.1.3.

Влияние условий реакции на выход *N*-(адамантан-1-ил)ацетамида **2a**

№ п/п	Мольное соотношение [CuBr <sub>2</sub> ]:[1]:[2]	Температура, °С	Время, ч	Выход <b>2a</b> , %
1	10:100:100	150	6	93
2	-«-	-«-	8	97
3	10:100:300	-«-	6	93
4	-«-	-«-	8	99
5	-«-	130	6	58

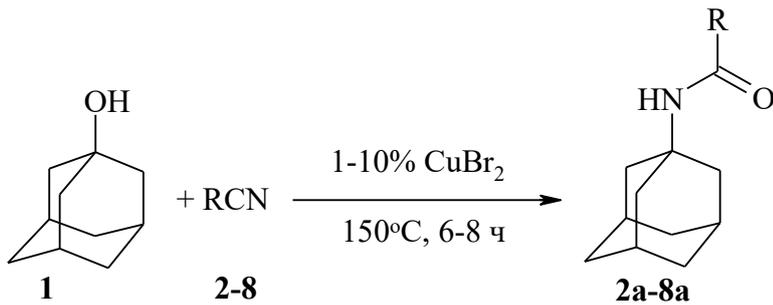
Из таблицы 1.1.3 видно, что максимальный выход *N*-(адамантан-1-ил)ацетамида **2a** 99% достигается при 150 °С, 8 ч при трехкратном избытке ацетонитрила к адамантанолу-1. На выход амида **2a** существенное влияние оказывает концентрация катализатора и реагентов (таблица 1.1.4).

Таблица 1.1.4

Зависимость выхода *N*-(адамантан-1-ил)ацетамида **2a** от концентрации катализатора и реагентов (150 °С, 6 ч)

№ п/п	Мольное соотношение [CuBr <sub>2</sub> ]:[1-AdOH]:[MeCN]	Выход <b>2a</b> , %
1	1:100:300	47
2	5:100:300	80
3	10:100:100	93
4	10:100:300	99

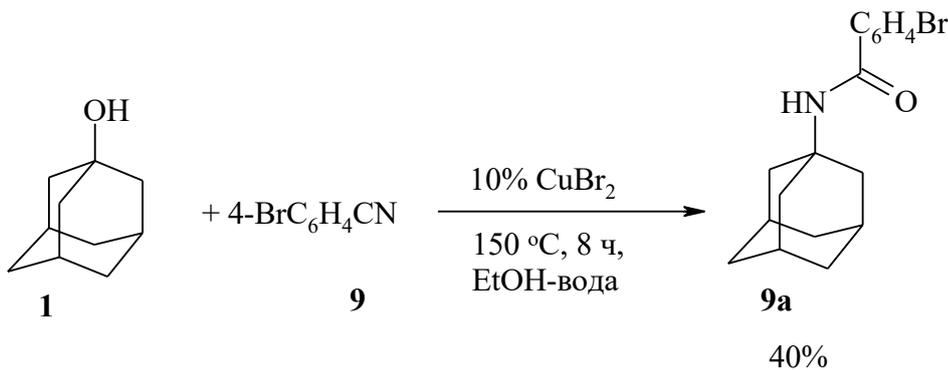
Из данных, приведённых в таблице 1.1.4, видно, что максимальный выход *N*-(1-адамантил)ацетамида **2a** достигается при мольном отношении реагентов  $[\text{CuBr}_2]:[1\text{-AdOH}]:[\text{RCN}]$  равном 10:100:300. Помимо ацетонитрила, в реакциях с адамантанолом-1 в присутствии  $\text{CuBr}_2$  успешно применялись и другие нитрилы, такие как пропионитрил **3**, бензонитрил **4**, акрилонитрил **5**, *орто*-толуонитрил **6**, валеронитрил **7** и бензилцианид **8** (схема 1.1.2). В типичных условиях (150 °С, 6 ч) выход *N*-(адамантан-1-ил)пропиоамида **3a** составляет 98%, *N*-(адамантан-1-ил)акриламида **4a** – 96%, *N*-(адамантан-1-ил)бензамида **5a** – 99%, *N*-(адамантан-1-ил)-2-метилбензамида **6a** – 98 %, *N*-(адамантан-1-ил)валероамида **7a** – 90%, *N*-(адамантан-1-ил)-2-фенилацетамида **8a** – 93%. Опыты проводили в атмосфере аргона. В отсутствие катализатора реакция не проходит.



R = Me, Et, *n*-Bu,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ , Ph, *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, PhCH<sub>2</sub>

**Схема 1.1.2.**  $\text{CuBr}_2$ -катализируемый синтез *N*-(адамантан-1-ил)замещенных амидов реакцией Риттера различными нитрилами.

Для проведения реакции с 4-бромбензонитрилом **9**, который находится в твёрдом состоянии, использовали смесь этанола и воды в равных объемах. При отсутствии воды наряду с амидом **9a** наблюдалось образование 1-адамантилэтилового эфира в соотношении 1:1.5 (схема 1.1.3). В ходе реакции выход *N*-(адамантан-1-ил)-4-бромбензамида **9a** составил 40%.



**Схема 1.1.3.** Амидирование по реакции Риттера 4-бромбензонитрилом под действием  $\text{CuBr}_2$ .

Структура синтезированных *N*-(адамантан-1-ил)амидов **2a–9a** была подтверждена методами рентгеноструктурного анализа, хроматомасс-спектрометрии, а также одномерной (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) и двумерной (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) ЯМР-спектроскопии. Известно, что амиды могут существовать в двух плоских конфигурациях — *E* и *Z* — из-за ограниченного вращения вокруг амидной связи. *Z*-конформация является более термодинамически

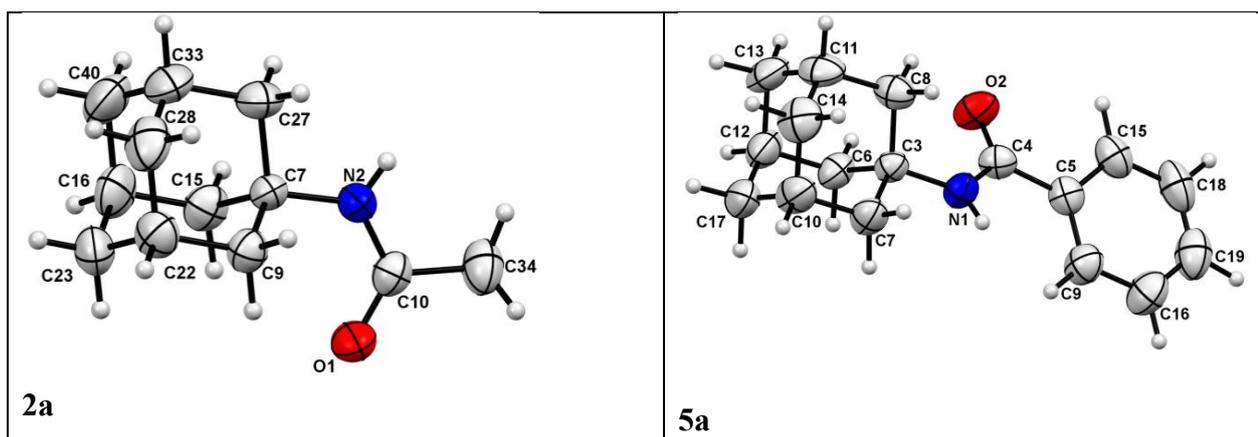
стабильной, что обусловлено взаимным отталкиванием заместителей R и R' в молекуле, особенно когда R' представляет собой объёмный заместитель, что приводит к дестабилизации *E*-конформации (см. рисунок 1.1.1)



**Рисунок 1.1.1.** *E*, *Z*-конформации амида

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах синтезированных соединений наблюдается характерный набор резонансов, указывающий на наличие соединений в растворе  $\text{CDCl}_3$  в единственной пространственной конформации. Во всех спектрах зафиксирован расширенный синглетный сигнал в диапазоне 5,14-5,88 ppm, который приписывается протону амидной NH-группы. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрах, также снятых в  $\text{CDCl}_3$ , зарегистрированы сигналы углеродных атомов в пределах 29,44-29,51; 36,35-36,38; 41,65-41,73; 51,07-51,86 ppm (адамантильный фрагмент) и 164,50-172,95 ppm (карбонильный C=O), а также сигналы углеродов амидного заместителя в характерных областях. Распределение сигналов по атомам углерода в спектрах  $^{13}\text{C}$  было подтверждено корреляционной  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектроскопией HSQC и HMBC.

Пространственная структура *N*-(адамantan-1-ил)амидов **2a–9a** в растворе  $\text{CDCl}_3$  была установлена при помощи двухмерных корреляционных NOESY-спектров. Поскольку протон амидной NH-группы находится близко к метиленовым протонам во втором положении адамантана и к протонам амидного заместителя, наличие ЯЭО-корреляций между ними подтверждает, что соединения преимущественно находятся в *Z*-конформации (см. рисунки 1.1.3 и 1.1.4 для спектров *N*-(адамantan-1-ил)ацетамида **2a** и *N*-(адамantan-1-ил)бензамида **5a** соответственно).



**Рисунок 1.1.2.** Структура соединений **2a** и **5a** согласно данным РСА (атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний,  $p=50\%$ )

Конформация *Z* у полученных *N*-(адамantan-1-ил)амидов в кристаллической фазе подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 1.1.2). Кристаллы соединений **2a** и **5a** были выращены методом медленного испарения растворителя (метанола) при комнатной температуре (293 K).

Таким образом, установлено, что соединения меди катализируют реакцию адамантанола-1 с нитрилами с образованием (*Z*)-*N*-(адамантан-1-ил)амидов с высокими выходами. *Z*-Конформация полученных амидов установлена на основе данных РСА.

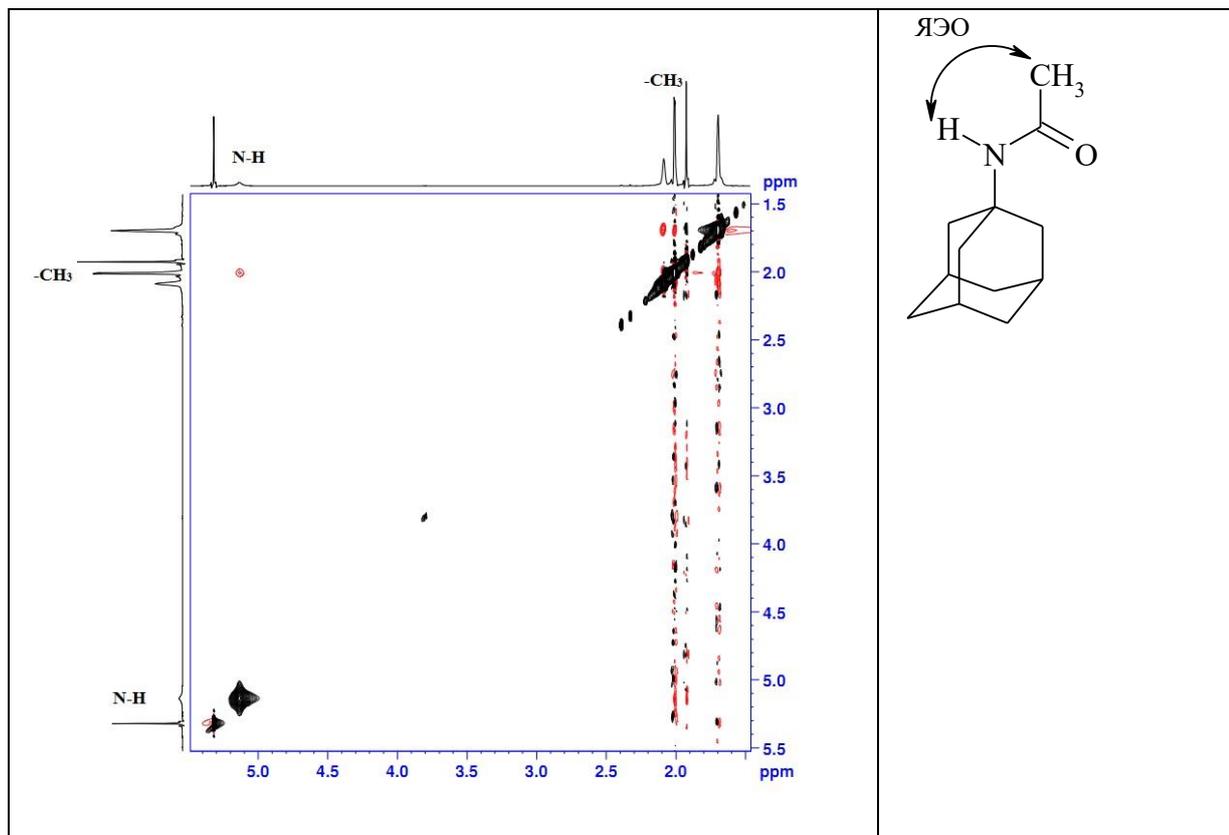


Рисунок 1.1.3. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY и схема ЯЭО-корреляций соединения **2a**

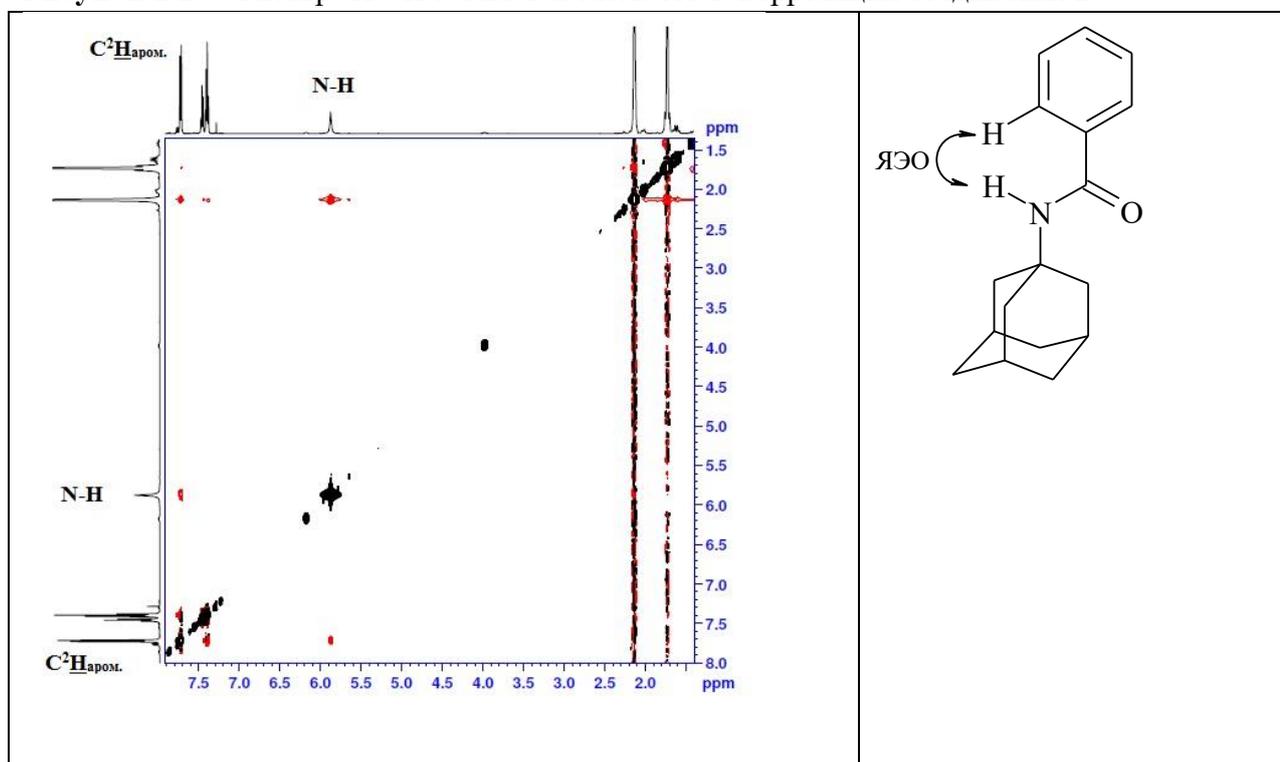
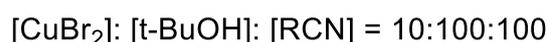
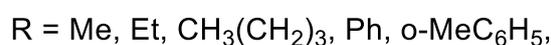
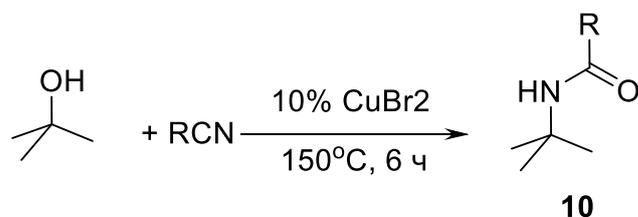


Рисунок 1.1.4 Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY и схема ЯЭО-корреляций соединения **5a**

## 1.2. Синтез *N*-трет-бутиламидов из трет-бутанола и нитрилов под действием CuBr<sub>2</sub>

*N*-трет-бутиламиды находят широкое применение в фармацевтической отрасли, выступая в роли прекурсоров для синтеза активных фармацевтических ингредиентов таких препаратов, как «Финастерид», «Нелфинавир», «Саквинавир», «Диарилбутанол», используемых при лечении ВИЧ и гиперплазии простаты. Один из основных способов получения *N*-трет-бутиламидов базируется на реакции Риттера, которая заключается во взаимодействии нитрилов с трет-бутилкарбокатионом, генерируемым непосредственно в реакционной смеси. Источниками трет-бутилкатиона в традиционных методах служат изобутилен или трет-бутиловый спирт при наличии сильной кислоты. Однако использование этих реагентов сопряжено с определёнными сложностями: изобутилен является газом и склонен к полимеризации при нагревании, а трет-бутиловый спирт представляет собой твёрдое вещество при комнатной температуре, что усложняет работу с ним.

Нами разработан удобный и практичный метод получения *N*-трет-бутиламидов реакцией нитрилов с трет-бутанолом в присутствии CuBr<sub>2</sub> в условиях отсутствия растворителя (схема 1.2.4, табл. 1.2.5). Этот метод может быть распространён на арилнитрилы, бензилнитрилы, алкилнитрилы и алициклические нитрилы (MeCN, EtCN, *n*-BuCN, PhCN, *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN,) с высоким выходом *N*-трет-бутиламидов.



**Схема 1.2.4.** Синтез *N*-трет-бутиламидов реакцией нитрилов с трет-бутанолом в присутствии CuBr<sub>2</sub>

**Таблица 1.2.5**

Результаты опытов по синтезу амидов из трет-бутанола и нитрилов под действием CuBr<sub>2</sub>

№	RCN	Время, ч	Выход 10, %
1	CH <sub>3</sub> CN	6	95
2	EtCN	6	95
3	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	6	75
4	PhCN	6	96
6	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN	6	97

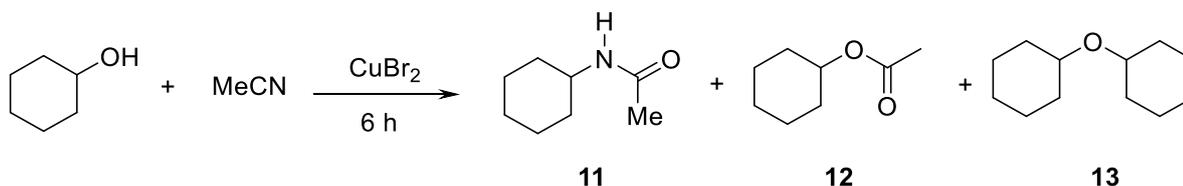
## 2. Синтез амидов реакцией вторичных спиртов с нитрилами по Риттеру под действием медьсодержащих катализаторов

В ряде работ в качестве катализаторов для синтеза амидов сочетанием вторичных спиртов и нитрилов, осуществляемых по реакции Риттера были применены  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3/\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{TiF}_4$  и  $\text{VIBr}_3$ . Однако в большинстве случаев рассматривались только реакции с реакционноспособными замещенными бензиловыми и аллиловыми спиртами. В случае менее реакционноспособных вторичных спиртов алифатического и алициклического ряда требовалось использование сокатализаторов ( $\text{FeCl}_3/\text{AgSbF}_6$ ), проведение реакции в среде жидкого  $\text{SO}_2$ , использование дополнительных функционализирующих реагентов ( $\text{SOCl}_2$ ). В данной работе для реакции Риттера вторичных спиртов, в том числе алифатического и алициклического ряда с нитрилами использовались доступные медьсодержащие катализаторы, такие как  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  и другие без использования дополнительных функционализирующих реагентов, дорогостоящих сокатализаторов и без использования растворителей. Наиболее эффективным оказался бромид меди(II). Таким образом нами в рамках исследовательской работы изучался синтез амидов путем реакции Риттера вторичных и циклических спиртов с арил- и алкилнитрилами, катализируемой бромидом меди(II). Реакции протекают с высокими выходами (80–100%) в мягких условиях без использования растворителей. Реакция (-)-борнеола с ацетонитрилом и 1-адамантилнитрилом приводит к образованию рацемических амидов с выходами 99–100%. Метод отличается экологичностью, так как исключает использование токсичных кислот.

В качестве модельной для оптимизации условий образования амида **11** была выбрана реакция циклогексанола с ацетонитрилом в присутствии  $\text{CuBr}_2$ . Наилучшие результаты были получены при эквимольном соотношении реагентов и использовании 45 мольных процентов катализатора при температуре проведения реакции 150 °С (Таблица 2.6). Реакцию проводили без использования растворителя в течение 6 ч. Важно отметить, что при взаимодействии циклогексанола с ацетонитрилом в присутствии катализатора  $\text{CuBr}_2$  процесс протекает по трем направлениям. Помимо целевого амидного продукта **11**, формируются также циклогексилацетат **12** и дициклогексильный эфир **13**. Предполагается, что дициклогексильный эфир возникает в результате межмолекулярной дегидратации циклогексанола под действием катализатора, в то время как *N*-амиды образуются по механизму реакции Риттера. Циклогексилацетат формируется согласно реакции Пиннера, при которой ацетонитрил взаимодействует со спиртами через стадию образования иминоэфира.

Таблица 2.6

Получение *N*-(циклогексил)ацетамида взаимодействием циклогексанола с ацетонитрилом под действием  $\text{CuBr}_2$ .\*



Мольное соотношение [CuBr <sub>2</sub> ]: [c-HexOH]: [MeCN]	Температура, °C	Конверсия спирта, %	Выходы продуктов реакции, % (по ГЖХ)		
			<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
10:100:100	150	32	9	13	10
20:100:100	150	74	25	25	24
30:100:100	150	91	50	30	11
35:100:100	150	92	65	25	2
40:100:100	150	100	85	15	-
<b>45:100:100</b>	<b>150</b>	<b>100</b>	<b>95</b>	<b>5</b>	-
10:100:100	175	57	24	22	11
5:100:100	175	20	13	5	2
1:100:100	175	8	6	2	-
10:100:100	190	86	58	28	-
5:100:100	190	46	17	20	9
1:100:100	190	13	10	3	-

\* Условия реакции: 6 часов, без растворителя

Помимо  $\text{CuBr}_2$  в реакции в качестве катализаторов были испытаны другие соли меди:  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  (Таблица 2.7). Наибольшую эффективность в получении амида **11** проявил  $\text{CuBr}_2$ .

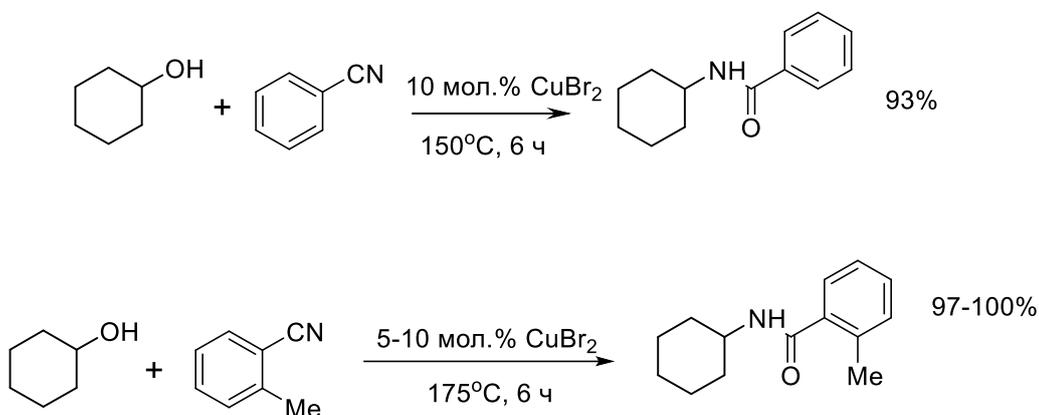
Таблица 2.7

Влияние катализатора на реакцию циклогексанола с ацетонитрилом.\*

Катализатор	Конверсия спирта, %	Выходы продуктов реакции, % (по ГЖХ)		
		<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
<b>CuBr<sub>2</sub></b>	<b>100</b>	<b>95</b>	<b>5</b>	-
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	85	75	10	
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	77	70	7	

\* Условия реакции: Мольное соотношение [катализатор]:[c-HexOH]: [MeCN] = 45:100:100, 150 °C, 6 часов, без растворителя.

В дальнейшем в реакцию с циклогексанолом мы вовлекли более реакционноспособные нитрилы - бензонитрил и *o*-толилнитрил. Поведение бензонитрила и *o*-толилнитрила реакции с циклогексанолом аналогично и приводит к образованию амидов. Так при каталитических количествах катализатора  $\text{CuBr}_2$  выходы синтезированных соединений достигают 93 и 100% соответственно. Реакция с бензонитрилом и *o*-толилнитрилом. Ароматическое кольцо способствовало стабилизации промежуточного катиона за счет эффекта сопряжения, что объясняет высокую селективность реакции (схема 2.5).

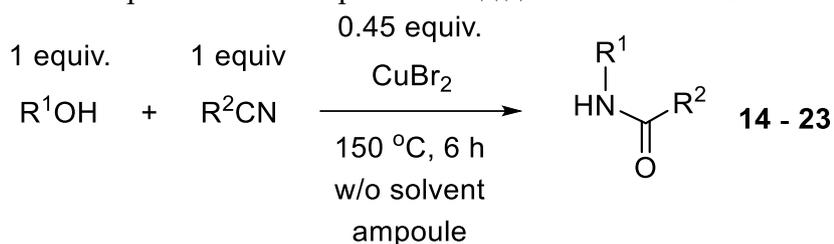


**Схема 2.5.** Реакция циклогексанола с ароматическими нитрилами под действием  $\text{CuBr}_2$

Аналогично проходят реакции нитрилов (ацетонитрил, пропионитрил, акрилонитрил) с спиртами алифатического и алициклического ряда (2-пропанол, 2-бутанол, циклопентанол, циклогексанол, циклогептанол, адамантанол-2). В найденных условиях (мольное соотношение [катализатор]: [спирт]: [MeCN] = 45:100:100, 150 °С, 6 часов) для них также наблюдаются количественные выходы амидов **14-21** (Таблица 2.8, схема 2.6). При использовании 10 мол.%  $\text{CuBr}_2$  в случае алициклических спиртов (циклопентанол, циклогексанол, циклогептанол адамантанол-2, *L*-ментол, борнеол, норборнеол) выход целевых амидов не превысил 15%.

**Таблица 2.8**

Получение амидов взаимодействием спиртов алифатического и алициклического ряда с неактивированными нитрилами под действием  $\text{CuBr}_2$ .\*



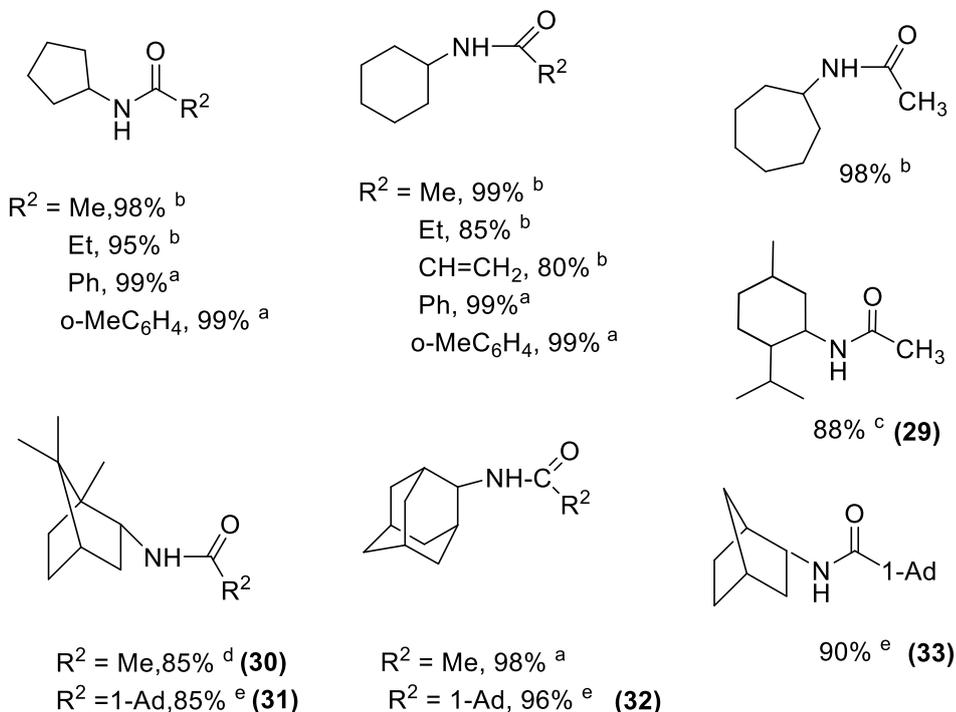
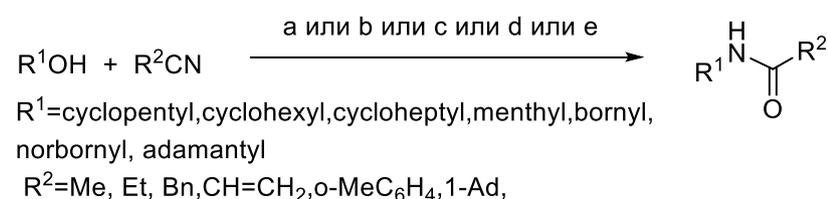
$\text{R}^1 =$  2-propyl, 2-butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl,

$\text{R}^2 =$  Me, Et, vinyl

№	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Амид	Выход, %
1	2-propyl	Me	<b>14</b>	95
2	2-propyl	o-tol	<b>15</b>	99
3	2-butyl	Me	<b>16</b>	94
4	1-PhEt	Me	<b>17</b>	99
5	cyclopentyl	Me	<b>18</b>	98
6	cyclopentyl	Et	<b>19</b>	95
7	cyclopentyl	Ph	<b>20</b>	99
8	cyclopentyl	o-tol	<b>21</b>	99
9	cyclohexyl	Me	<b>22</b>	99
10	cyclohexyl	Et	<b>23</b>	85
11	cyclohexyl	vinyl	<b>24</b>	80
12	cyclohexyl	Ph	<b>25</b>	99
13	cyclohexyl	o-tol	<b>26</b>	99
14	cycloheptyl	Me	<b>27</b>	98
15	2-Ad	Me	<b>28</b>	98

\* Условия реакции: Мольное соотношение [катализатор]:[спирт]: [нитрил] = 45:100:100, 150 °С, 6 часов, без растворителя;

\*\* Мольное соотношение [катализатор]:[спирт]: [нитрил] = [10:100:100]



- а - 150°C, 6 ч,  $[R^1OH] : [R^2CN] : [CuBr_2] = [100] : [100] : [10]$   
 б - 150°C, 6 ч,  $[R^1OH] : [R^2CN] : [CuBr_2] = [100] : [100] : [45]$   
 с - 200°C, 8 ч,  $[R^1OH] : [R^2CN] : [CuBr_2] = [100] : [100] : [45]$   
 d - 180°C, 8 ч,  $[R^1OH] : [R^2CN] : [CuBr_2] = [100] : [100] : [10]$   
 е - 200°C, 12 ч,  $[R^1OH] : [R^2CN] : [CuBr_2] = [100] : [100] : [45]$

### Схема 2.6. Амидирование вторичных спиртов

### 3. Амидирование первичных спиртов под действием медьсодержащих катализаторов.

Было изучено взаимодействие первичных спиртов: метанол, этанол, пропанол-1, бутанол-1, изобутанол, пентанол-1, гексанол-1, гептанол-1, октанол-1 с различными нитрилами (MeCN, EtCN, PhCN, *o*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN) в присутствии медьсодержащих катализаторов (CuBr<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) (схема 3.7, таблица 3.9). Реакции проводились при следующих условиях: [катализатор]: [ROH]: [RCN]=10:100:100 при 150-200 °С за 6-12 ч. Наиболее эффективным среди медьсодержащих катализаторов оказался бромид меди(II). Следует отметить, что в указанных условиях реакция первичных спиртов с ацетонитрилом в присутствии CuBr<sub>2</sub> дает только простой и сложный эфиры. CuBr<sub>2</sub>-катализируемое взаимодействие первичных спиртов с *o*-толуонитрилом дает смесь сложного и простого эфиров, также амида.

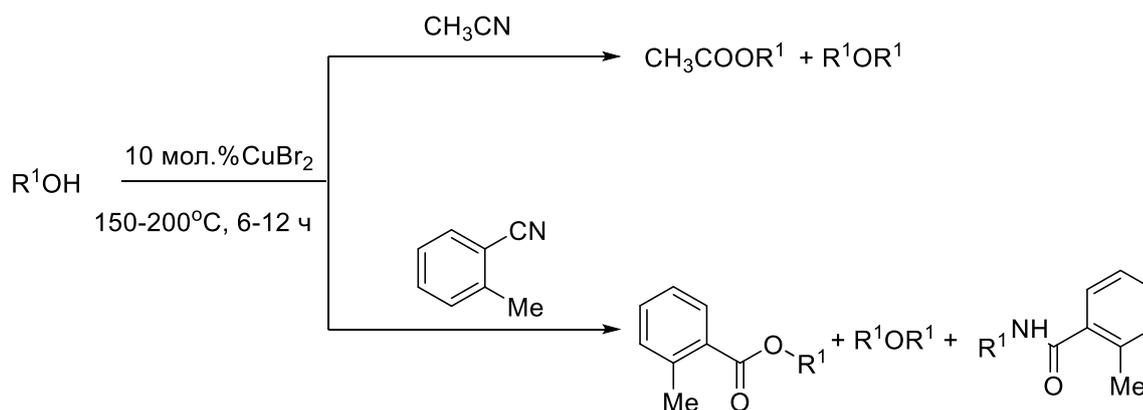


Схема 3.7

Таблица. 3.9

R <sup>1</sup> OH	R <sup>2</sup> CN				
	CH <sub>3</sub> CN		o-толилнитрил		
	Выход, %		Выход, %		
	R <sup>2</sup> COOR <sup>1</sup>	Ether R <sup>1</sup> OR <sup>1</sup>	Ester R <sup>2</sup> COOR <sup>1</sup>	Ether R <sup>1</sup> OR <sup>1</sup>	Amide R <sup>1</sup> NHCOR <sup>2</sup>
этанол	5	75	37	-	63
пропанол-1	10	83	22	-	61
бутанол-1	10	85	38	-	62
изобутанол	4	80	31	-	54
пентанол-1	5	88	36	-	64
гексанол-1	5	93	-	82	-
гептанол-1	5	92	-	60	-
октанол-1	-	-	-	32	-

Диалкиловый эфир формируется в результате каталитической межмолекулярной дегидратации спирта, тогда как алкиловый эфир *o*-толуиловой кислоты образуется в реакции *o*-толуонитрила со спиртами, проходящей через стадию образования иминоэфиров (см. схема 3.8).

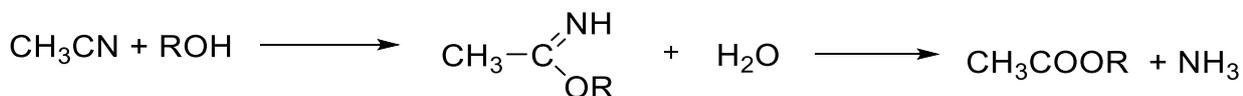


Схема 3.8. Образование сложных эфиров

Обнаружена закономерность, согласно которой с увеличением длины алкильного радикала в первичных спиртах затрудняется синтез сложных эфиров и амидов. В реакциях с *o*-толуонитрилом и спиртами, такими как 1-гексанол, 1-гептанол и 1-октанол, преимущественно образуется простой эфир. При этом нам удалось избежать жестких условий реакции Пиннера, осуществив процесс при более мягких условиях благодаря применению бромида меди (CuBr<sub>2</sub>) в качестве эффективного катализатора.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ВЫВОДЫ

В рамках диссертационной работы проведён комплекс фундаментальных исследований, направленных на разработку новых методов селективного амидирования спиртов с органическими нитрилами под действием металлокомплексных катализаторов, прежде всего солей меди(II). В ходе исследования разработаны универсальные подходы к каталитическому синтезу амидов из третичных, вторичных и первичных спиртов, охватывающие широкий спектр субстратов: адамантанол-1, циклические и ациклические спирты, различные нитрилы (ацетонитрил, пропионитрил, бензонитрил, *орто*-толуонитрил и другие). Впервые установлена высокая каталитическая активность бромида меди(II) и оптимальные условия проведения реакций, что позволило получить пространственно-затруднённые амиды с высокими выходами. Разработанные методы исключают необходимость применения токсичных кислот и позволяют эффективно контролировать селективность процесса. Полученные соединения экспериментально охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа: спектроскопией ЯМР, масс-спектрометрией, элементным анализом и рентгеноструктурным анализом, обеспечивающими корректную идентификацию структуры продуктов. В рамках работы исследовано влияние природы спирта, нитрила, катализатора и условий реакции на выход и селективность целевых амидов, выявлены ключевые закономерности формирования карбокатионных интермедиатов. Синтезированные адамантилсодержащие амиды являются перспективными для дальнейших исследований на противовирусные и антибактериальные свойства. Проведённое исследование закладывает основу для дальнейшего развития методологии металлокомплексного катализа в реакции Риттера.

1. Разработан эффективный метод селективного амидирования третичных спиртов (1-адамантанол, *трет*-бутанол) органическими нитрилами под действием 10 мол.%  $\text{CuBr}_2$  без растворителя, обеспечивающий до 99% выхода *N*-замещённых амидов при 150 °С и 6–8 ч. Получены адамантилсодержащие амиды, потенциально обладающие противовирусной активностью.
2. Впервые показано, что амидирование вторичных спиртов (циклогексанол, циклопентанол, циклогептанол, 2-бутанол, 2-пропанол, *L*-борнеол, норборнеол, ментол, 2-адамантанол) может проводиться под действием 45 мол.%  $\text{CuBr}_2$  при температуре 150-200 °С без растворителя с выходами целевых амидов 80–100 %. Установлено, что реакционная способность ароматических нитрилов ( $\text{PhCN}$ , *о*- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CN}$ ) в реакции Риттера выше, чем алифатических.
3. Показано, что амидирование первичных спиртов ( $\text{C}_1\text{--C}_8$ ) с ацетонитрилом под действием  $\text{CuBr}_2$  даёт преимущественно сложные и простые эфиры; однако с *о*-толуонитрилом удаётся получить амиды наряду с эфирами.
4. Установлен общий ряд реакционной способности спиртов в реакции Риттера под действием солей меди: третичные > вторичные > первичные спирты

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОПУБЛИКОВАНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:**

1. Байгузина А.Р. Синтез *N*-(адамantan-1-ил)карбамидов по реакции Риттера из адамantan-1-ола и нитрилов в присутствии Cu-катализаторов / А.Р. Байгузина; **А.Р. Лутфуллина**; Р.И. Хуснутдинов // Russ. J. Org. Chem. — 2018. — Т. 54, № 8. — С. 1121–1126. — DOI: 10.1134/S1070428018080031.
2. Mescheryakova E.S. X-ray diffraction and theoretical study of molecular and crystal structure of new crystalline aryl- and alkyl-substituted *N*-(adamantan-1-yl)amides: Similarities and differences / E.S. Mescheryakova; K.Sh. Bikmukhametov; A.R. Bayguzina; **A.R. Lutfullina**; A.R. Tulyabaev; L.M. Khalilov // J. Mol. Struct. — 2022. — Vol. 1261. — DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.132783.
3. **Lutfullina A.R.** CuBr<sub>2</sub> - an effective catalyst in the synthesis of amides from secondary alcohols by the Ritter reaction / **A.R. Lutfullina**; A.R. Bayguzina; I.R. Ramazanov // Chem. Proc. — 2021. — Vol. 3. — DOI: 10.3390/ecsoc-25-11669.
4. Джемилев У.М., Хуснутдинов Р.И., Байгузина А.Р., **Лутфуллина А.Р.** Способ получения *N*-(адамantan-1-ил)амидов / Заявка на изобретение 2017129213 от 15.08.2017; Решение о выдаче патента 29.06.2018, RU (11) 2 679 607, 12.02.2019. — Бюл. № 5.
5. **Лутфуллина А.Р.** Соединения меди в катализе реакции Риттера адамantanола-1 с нитрилами / А.Р. Лутфуллина; А.Р. Байгузина; Р.И. Хуснутдинов // II Всерос. молодежная конф. «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». БашГУ. Уфа, 2017. — С. 77–78.
6. **Лутфуллина А.Р.** Каталитическое алкилирование 2-, 3-, 4-цианоанилинов с помощью адамantanола-1 / **А.Р. Лутфуллина**; А.Р. Байгузина; И.Р. Рамазанов // VI Междунар. науч. конф. «Теория и практика процессов хим. технологии», Марушкинские чтения, посвящённые 100-летию проф. Б.К. Марушкина, 17 ноября 2021 г., очно-дист. формат. — С. 253.
7. **Лутфуллина А.Р.** Реакция циклогексанола с органическими нитрилами в присутствии CuBr<sub>2</sub> / **А.Р. Лутфуллина**; А.Р. Байгузина // Тонкий органический синтез-2021, Алматы, 3 сентября 2021 г. — С. 62.
8. **Лутфуллина А.Р.** Исследование медь-катализируемой реакции первичных спиртов с *o*-толуонитрилом / **А.Р. Лутфуллина**; И.Р. Рамазанов; А.Р. Байгузина // X Всерос. молодежная конф. «Достижения молодых ученых: химические науки», 22–23 мая 2025 г., УУНиТ.