

Артюха Екатерина Андреевна

Синтез вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов в присутствии катализаторов Me/Al_2O_3 ($Me = Au, Ag$ и Cu) и водорода в проточном реакторе

02.00.15. «Кинетика и катализ»

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: **Нуждин Алексей Леонидович**
кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории комплексной переработки ископаемого и растительного сырья Института катализа СО РАН

Официальные оппоненты: **Вацадзе Сергей Зурабович**
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Водянкина Ольга Владимировна
доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории каталитических исследований Томского государственного университета

Ведущая организация: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Защита состоится "15" мая 2019 г. в 14 часов

на заседании диссертационного совета Д 003.012.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, адрес сайта <http://catalysis.ru>

Автореферат разослан

"15" марта 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент Алексей Анатольевич Ведягин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Вторичные ароматические амины являются большим классом промышленно важных органических веществ, которые широко используются в производстве медицинских препаратов, агрохимикатов и других продуктов тонкого органического синтеза. Традиционные методы их получения включают в себя не менее двух реакционных стадии: восстановление недорогих и легкодоступных нитроароматических соединений до первичных ароматических аминов стехиометрическими количествами восстанавливающих агентов таких, как Fe/HCl, H₂S и NaHS, или посредством каталитического гидрирования; и реакцию с алкилгалогенидами, спиртами или карбонильными соединениями (с последующим восстановлением иминов). Недостатками данных методов является образование большого количества отходов, токсичность восстанавливающих агентов, недостаточная селективность на стадии моноалкилирования, а также необходимость выделения и очистки промежуточных соединений на каждой стадии.

В связи с этим, в последнее время растет интерес к поиску новых экономически эффективных и экологически безопасных методов получения вторичных аминов, одним из которых является «one-pot» синтез вторичных аминов из нитроаренов и карбонильных соединений на гетерогенных катализаторах на основе переходных металлов в присутствии молекулярного водорода. Этот процесс включает три реакции: селективное гидрирование нитроаренов в соответствующие первичные ароматические амины, взаимодействие последних с альдегидами или кетонами с образованием иминов и гидрирование иминов в целевые вторичные амины, которые проходят последовательно в одном реакционном объеме. Такой подход позволяет сократить число технологических стадий, а также уменьшить количество отходов благодаря использованию экологически безопасного восстановителя.

Ранее реакция нитроаренов и альдегидов (реже кетонов) в атмосфере водорода была исследована с широким кругом металлических катализаторов. Однако существенным недостатком каталитических систем в опубликованных работах является их высокая стоимость, связанная с использованием драгоценных металлов и/или дорогостоящих органических соединений при приготовлении катализаторов. Синтез вторичных аминов осуществляли исключительно в реакторах периодического действия. В то же время актуальной остается проблема реализации процесса в проточных условиях. Использование проточных реакторов обеспечивает более высокую производительность процесса благодаря оптимизации скорости тепло- и массопереноса, снижает образование побочных продуктов за счёт лучшего контроля параметров реакции, а также облегчает масштабирование, повышает безопасность, снижает затраты на очистку оборудования, обеспечивает непрерывность и большую автоматизацию процесса. В 2011 году на заседании круглого стола, организованного Американским химическим обществом и представителями фармацевтических корпораций, замена реакторов закрытого типа проточными системами в органическом синтезе признана задачей № 1.

Целью работы являлось исследование каталитических свойств нанесенных на γ -оксид алюминия наночастиц Au, Ag и Cu в реакции нитроаренов с альдегидами в присутствии водорода в проточном реакторе.

Для достижения поставленной цели требуется решение следующих **задач**:

1. Исследовать влияние температуры, давления водорода, природы растворителя и соотношения реагентов на каталитические свойства катализаторов Me/Al₂O₃ (Me = Au, Ag, Cu);
2. Изучить влияние электронной природы заместителей и их положения в нитроарене, а также насыщенности углеводородного заместителя альдегида на активность и селективность катализаторов Me/Al₂O₃ (Me = Au, Ag, Cu);
3. Провести исследование стабильности катализаторов Me/Al₂O₃ (Me = Au, Ag, Cu), определить причины их дезактивации и разработать процедуры регенерации.

4. Исследовать конкурентное гидрирование нитроаренов и альдегидов на катализаторах $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Me}=\text{Au}, \text{Ag}, \text{Cu}$) и изучить природу активных центров методом ЭПР *in situ*.

Научная новизна работы

1. Впервые выполнен синтез вторичных аминов из нитроароматических соединений и альдегидов в присутствии водорода и нанесённых катализаторов $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Me}=\text{Au}, \text{Ag}$ и Cu) в проточном реакторе.

2. Установлено, что на селективность образования вторичных аминов оказывает большое влияние положение и электронная природа заместителя в нитроарене, а также насыщенность углеводородного заместителя альдегида. Введение электронодонорных заместителей в *мета*- и *пара*-положение нитробензола увеличивает селективность по вторичному амину, в то время как наличие электроноакцепторных групп в *пара*-положении или метильной группы в *орто*-положении нитробензола приводит к снижению селективности реакции. При взаимодействии нитроаренов с алифатическими альдегидами наблюдается более высокая селективность образования вторичных аминов, чем в реакциях с производными бензальдегида.

3. Синтезирован ряд вторичных ароматических аминов, содержащих $\text{C}=\text{C}$ группу, при взаимодействии нитроаренов с ненасыщенными алифатическими альдегидами и водородом на катализаторах $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ и $\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

4. Разработаны процедуры регенерации, позволяющие полностью восстановить активность отработанных катализаторов $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Me}=\text{Au}, \text{Ag}$ и Cu).

5. Исследование конкурентного гидрирования нитроаренов и альдегидов на катализаторах $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Me}=\text{Au}, \text{Ag}$ и Cu), а также анион-радикалов, образующихся в жидкой фазе в результате взаимодействия нитробензола с поверхностью $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ и $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ методом ЭПР *in situ*, позволило сделать вывод, что высокий выход вторичных аминов обусловлен селективной адсорбцией нитроарена по нитрогруппе на активных центрах катализаторов, которые содержат поверхностные атомы кислорода.

Практическая значимость работы. Установленные в работе закономерности могут служить основой для разработки новой, более эффективной технологии получения вторичных ароматических аминов из нитроароматических соединений и альдегидов с использованием проточного реактора. Такой подход позволяет проводить синтез в одну технологическую стадию, минимизировать объемы отходов за счет использования водорода в качестве восстановителя, а также сократить количество трудоемких и энергоемких стадий разделения и очистки полупродуктов. Сравнительные исследования катализаторов Me/Al_2O_3 ($Me=Au, Ag$ и Cu) позволяют провести корреляции между их физико-химическими и каталитическими свойствами, что в перспективе позволит создать эффективные катализаторы для синтеза различных вторичных ароматических аминов, которые широко используются в промышленности.

Методология и методы исследования. Методология исследования включает в себя приготовление нанесённых катализаторов на основе Au, Ag и Cu и тестирование их каталитической активности в реакции нитроаренов с альдегидами в присутствии водорода в проточном реакторе. Катализаторы были всесторонне охарактеризованы физико-химическими методами с использованием современного оборудования. Каталитические свойства изучали в проточной установке H-Cube Pro ("Thalesnano", Венгрия), снабженной автоматической системой регулирования температуры, давления, скорости подачи водорода и реакционной смеси.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследования катализаторов Me/Al_2O_3 ($Me=Au, Ag$ и Cu) в реакциях между нитроароматическими соединениями и альдегидами в присутствии молекулярного водорода в проточном реакторе.
2. Вывод о влиянии электронной природы и положения заместителя в нитроарене, а также насыщенности углеводородного заместителя альдегида на селективность образования вторичных ароматических аминов на катализаторах Me/Al_2O_3 ($Me=Au, Ag$ и Cu).

3. Результаты исследования катализаторов Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃ в синтезе вторичных аминов, содержащих C=C группу, при взаимодействии ненасыщенных алифатических альдегидов с нитроаренами в среде водорода.

4. Результаты исследования конкурентного гидрирования нитроаренов и альдегидов на катализаторах Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu), а также результаты изучения природы активных центров Au/Al₂O₃ методом ЭПР *in situ*.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных подходов и методик для исследования катализаторов и продуктов реакции. Результаты работы были опубликованы в рецензируемых научных журналах, ряд полученных закономерностей хорошо согласуются с литературными данными. Основные результаты диссертационной работы были представлены на 8 научно-практических конференциях.

Личный вклад соискателя. Автор диссертации принимал участие в постановке задач и планировании исследований, самостоятельно синтезировал образцы серебряных и медных катализаторов, проводил каталитические эксперименты, обрабатывал и анализировал полученные результаты, принимал участие в интерпретации данных физико-химических методов исследования катализаторов. Наряду с указанным, автор активно участвовал в подготовке материалов для публикации в виде статей в научных журналах, докладывал полученные результаты на российских и международных конференциях.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах и 8 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация включает введение, четыре главы, выводы и список литературы, состоящий из 104 ссылок на оригинальные работы. Общий объем диссертации составляет 110 страниц текста и содержит 15 схем, 28 рисунков и 31 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность тематики работы, сформулированы цели и задачи исследования.

Первая глава представляет собой литературный обзор, где рассмотрены методы получения вторичных ароматических аминов. Основное внимание уделено синтезу вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов на гетерогенных катализаторах, содержащих переходные металлы, в присутствии различных восстановительных агентов. Несмотря на большое количество опубликованных работ, в литературе отсутствует информация о проведении этой реакции в реакторах проточного типа.

Во второй главе приведены методики приготовления катализаторов. Описаны используемые в работе физико-химические методы исследования, методики проведения каталитических экспериментов, анализа реакционных смесей и продуктов реакции, а также методики регенерации катализаторов.

Использованный в работе γ - Al_2O_3 (фракция 0.25-0.50 мм) получали экструзией пасты, состоящей из оксида алюминия (Puralox TH 100/150) и гидроксида алюминия (Disperal или Disperal 20), смешанных в соотношении 30:70 по массе, в качестве смесителя и агента пептизации использовался 0.5% водный раствор азотной кислоты. Катализатор $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ приготовлен методом «нанесения-осаждения» сотрудниками Института неорганической химии СО РАН. Катализаторы $\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$ и $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$ приготовлены методом пропитки по влагоёмкости из водных растворов нитрата серебра и меди (II). После нанесения активного компонента пропитанный носитель сушили и далее прокачивали при температуре 500 °С и 300 °С в течение 3 часов для серебряных и медных катализаторов соответственно. Свежеприготовленные Cu- и Ag-содержащие катализаторы хранили в атмосфере азота.

Образцы катализаторов исследованы рядом физико-химических методов: химический анализ, низкотемпературная адсорбция азота, термический анализ, рентгенофазовый анализ (РФА), просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), рентгеновская фотоэлектронная

спектроскопия (РФЭС) и температурно-программируемое восстановление (ТПВ). Для установления природы активных центров катализаторов использовали метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) *in situ*.

Исследование активности катализаторов проводили в проточной установке H-Cube Pro. В ходе эксперимента водород инжектируется в реакционную смесь под давлением, эффективно смешивается с ней и далее поступает в заполненный катализатором реактор CatCart®30, представляющий собой цилиндр из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4 мм и длиной 30 мм. Реакцию проводили в толуоле, реакционная смесь содержала 0.025М нитроарена, 0.0375М альдегида и *n*-декан (0.5 об.%), который использовался в качестве внутреннего стандарта для определения конверсии реагентов (*X*).

В стандартном эксперименте реактор, заполненный 200-215 мг катализатора, помещали в установку и пропускали толуол со скоростью 0.5 мл/мин. После достижения заданных реакционных параметров вместо толуола подавали реакционную смесь и спустя 30-40 минут отбирали пробу объёмом 2.0 мл. В зависимости от используемого катализатора реакцию проводили при температуре 80-125 °С, давлении водорода 30-50 бар, скорости потока водорода и реакционной смеси 60 и 0.35-0.50 мл/мин соответственно. Катализаторы на основе меди и серебра непосредственно перед реакцией восстанавливали растворённым в толуоле водородом в течение часа при температуре 110-120 °С и давлении водорода 30-50 бар (скорость потока толуола и H₂: 0.5 и 60 мл/мин соответственно). Анализ реакционных смесей осуществляли методом газовой хроматографии (ГХ). Идентификацию продуктов превращения проводили методом хромато-масс-спектрометрии. В ряде экспериментов из конечной реакционной смеси отделяли продукты реакции на колонке с силикагелем и анализировали вторичные амины методами ЯМР спектроскопии ¹H и ¹³C. Селективность реакции (*S*) рассчитывали по данным ГХ, как отношение концентрации продукта к общей концентрации всех азотсодержащих продуктов.

В третьей главе представлены результаты исследования свойств катализатора Au/Al₂O₃ в реакции нитроаренов и альдегидов в присутствии молекулярного водорода в проточном реакторе.

В четвёртой главе обобщены результаты исследований физико-химических свойств нанесённых катализаторов на основе серебра и меди, а также их каталитических свойств в реакции нитроаренов с альдегидами. Предложен возможный механизм образования вторичных аминов на катализаторах Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu).

1. Физико-химические свойства катализаторов

Согласно результатам исследования образцов Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃ методом ПЭМ, наночастицы металла равномерно распределены по поверхности носителя, а их средний размер составлял 3.4 и 5.2 нм соответственно. По данным РФЭС в свежеприготовленном катализаторе Ag/Al₂O₃ атомы серебра на поверхности наночастиц находятся в окисленном состоянии. Исследования медных катализаторов до и после восстановления в проточном реакторе методами РФА и ТПВ указывают на полное восстановление нанесённых частиц CuO до металлической меди при выбранных условиях. Основные физико-химические характеристики катализаторов Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu) представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Физико-химические свойства катализаторов

Образец	Содержание металла, масс. %	$S_{БЭТ}$, м ² /г	$V_{пор}$, см ³ /г	Средний размер частиц, нм
Au/Al ₂ O ₃	2.5	151	0.62	3.4
Ag/Al ₂ O ₃	4.7	160	0.61	5.2
Cu/Al ₂ O ₃	5.3	169	0.59	6 ^a

Примечание. ^a Средний размер частиц определён методом РФА.

2. Получение вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов

Синтез вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов включает в себя три реакции: селективное гидрирование нитроаренов в соответствующие первичные ароматические амины; взаимодействие

последних с альдегидами с образованием иминов; и гидрирование иминов в целевые вторичные амины (Схема 1).

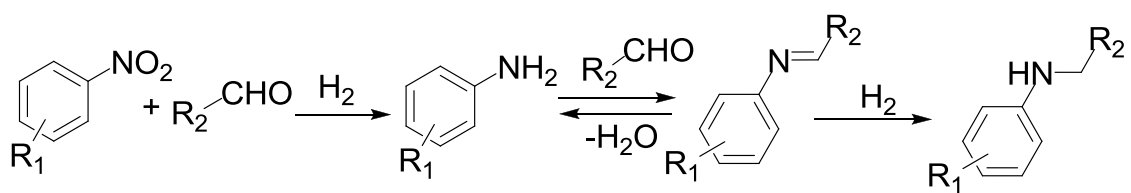


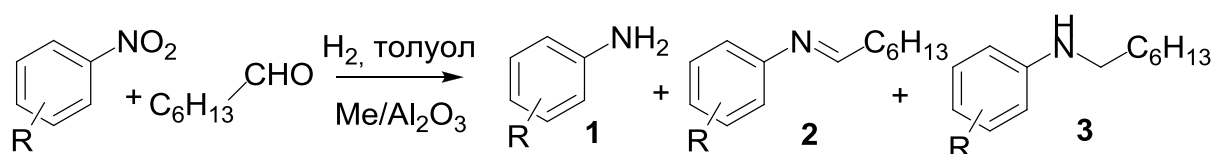
Схема 1 – Получение вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов

На примере реакции нитробензола с *n*-гептаналем на катализаторе Ag/Al₂O₃ было показано, что увеличение отношения альдегид/нитроарен в реакционной смеси от 1.2:1 до 1.8:1 приводит к заметному увеличению селективности по *N*-гептиланилину (Таблица 2, опыты 2-4), что связано с протеканием побочной реакции гидрирования альдегида в спирт. Такая же закономерность наблюдается в присутствии катализаторов Au/Al₂O₃ и Cu/Al₂O₃. При проведении реакции с 50%-ным избытком альдегида к нитроарену селективность образования вторичных аминов достигала 99%, 92% и 97% на катализаторах Au/Al₂O₃, Ag/Al₂O₃ и Cu/Al₂O₃ соответственно (Таблица 2, 3). При этом в большинстве экспериментов наблюдалась количественная конверсия нитроаренов. На селективность образования целевого продукта оказывает большое влияние электронная природа заместителя и его положение в нитроароматическом соединении. Так, введение электронодонорного заместителя (-CH₃, -OH и -OCH₃) в *para*- и *meta*- положение нитробензола увеличивает селективность по вторичному амину в реакции с *n*-гептаналем (Таблица 2, опыты 1, 2, 7, 11-15, 17, 18). В то время как наличие электроноакцепторных групп (-Cl, -Br) в *para*-положении или метильной группы в *ortho*-положении нитробензола приводит к снижению селективности по целевому продукту (Таблица 2, опыты 9, 10, 19-23). Данные закономерности объясняются влиянием заместителя на нуклеофильные свойства промежуточных первичных ароматических аминов. Введение электронодонорного заместителя в *para*- или *meta*-положение увеличивает нуклеофильность анилина, что повышает скорость образования имиона в реакции с альдегидом. Напротив, ароматические амины, содержащие

электроноакцепторные заместители или метильную группу в *орто*-положении, обладают более слабыми нуклеофильными свойствами.

Следует отметить, что в ходе реакции не происходит восстановления таких функциональных групп, как -Cl и -Br. Кроме того, обнаружено, что использование метанола в качестве растворителя приводит к резкому снижению селективности по вторичному амину по сравнению с экспериментом, выполненным в толуоле (Таблица 2, опыты 2, 6-8).

Таблица 2 – Влияние природы и положения заместителя в нитроарене на протекание реакции с *n*-гептаналем



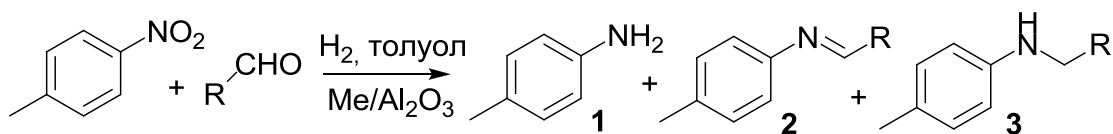
Опыт	R	Катализатор	P, бар	T, °C	X(RC ₆ H ₄ NO ₂)	S, %		
						1	2	3
1		Au/Al ₂ O ₃	50	80	100	6	1	94
2		Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	15	6	79
3 ^a		Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	22	11	67
4 ^b		Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	22	7	71
5 ^B	H	Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	8	4	88
6 ^Г		Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	50	3	47
7		Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	18	0	82
8 ^Г		Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	41	0	59
9	2-CH ₃	Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	44	15	41
10	2-CH ₃	Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	51	0	49
11	3-CH ₃	Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	11	4	85
12	3-CH ₃	Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	15	1	84
13		Au/Al ₂ O ₃	50	80	100	<1	<1	>99
14	4-CH ₃	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	5	3	92
15	4-CH ₃	Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	9	0	91
16		Cu/Al ₂ O ₃	40	115	100	16	1	83
17	4-OH	Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	4	6	84
18	4-OCH ₃	Cu/Al ₂ O ₃	50	125	100	3	0	97
19		Au/Al ₂ O ₃	50	90	100	23	2	75
20	4-Cl	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	15	6	79
21	4-Cl	Cu/Al ₂ O ₃	50	125	74	41	44	15
22	4-Br	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	14	5	81
23	4-Br	Ag/Al ₂ O ₃	50	125	71	59	27	14

Примечание. ^a Без предварительного восстановления. ^b[*n*-гептаналь]=0.030 моль/л.

^B[*n*-гептаналь] = 0.045 моль/л. ^Г Растворитель метанол.

При взаимодействии алифатических альдегидов (*n*-гептаноля, 3-фенилпропионового альдегида и *n*-додеканоля) с 4-нитротолуолом на катализаторах Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu) наблюдается более высокая селективность по вторичным аминам в сравнении с реакциями, в которых участвуют производные бензальдегида (Таблица 3, строки 1-15), что объясняется более сильными электрофильными свойствами алифатических альдегидов. Природа функциональных групп в ароматическом альдегиде незначительно влияла на селективность образования вторичного амина. Использование в этой реакции 2-гептанона вместо альдегида приводит к резкому снижению селективности по вторичному амину на всех катализаторах (Таблица 3, опыты 16-18), что связано со слабыми электрофильными свойствами кетона.

Таблица 3 – Влияние природы альдегида на протекание реакции с 4-нитротолуолом



Опыт	R	Катализатор	P, бар	T, °C	X(MeC ₆ H ₄ NO ₂), %	S, %		
						1	2	3
1		Au/Al ₂ O ₃	50	80	100	<1	<1	>99
2	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	5	3	92
3		Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	9	0	91
4	Ph(CH ₂) ₂	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	6	2	92
5		Cu/Al ₂ O ₃	50	110	100	14	0	86
6	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	Cu/Al ₂ O ₃	50	125	100	12	1	87
7		Au/Al ₂ O ₃	50	80	100	6	3	91
8	Ph	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	11	11	78
9		Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	32	1	67
10		Au/Al ₂ O ₃	50	80	100	23	<1	77
11	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	16	0	82
12		Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	40	0	60
13		Au/Al ₂ O ₃	50	90	100	16	<1	84
14	4-ClC ₆ H ₄	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	17	4	79
15		Cu/Al ₂ O ₃	50	125	80	20	53	27
16		Au/Al ₂ O ₃	50	110	100	82	<1	18
17	2-гептанон	Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	98	0	2
18		Cu/Al ₂ O ₃	50	115	100	78	0	21

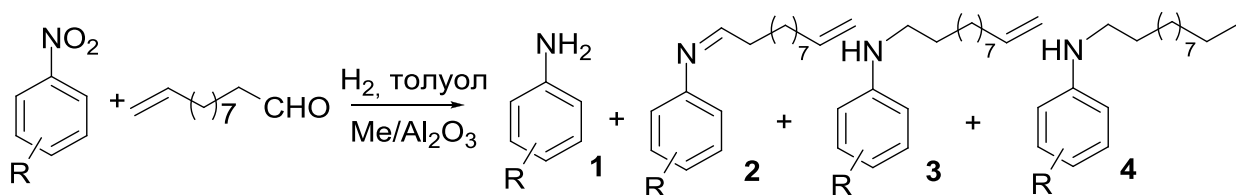
Таким образом, согласно результатам, представленным в таблицах 2 и 3, катализаторы Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃ демонстрируют высокую селективность по вторичным аминам в реакциях ароматических и алифатических альдегидов с нитроаренами, содержащими различные заместители в *мета*- и *пара*-положении. В то же время катализатор Cu/Al₂O₃ обеспечивает высокую селективность реакции только при взаимодействии алифатических альдегидов и нитроаренов, содержащих электронно-донорные заместители в тех же положениях.

3. Получение вторичных аминов, содержащих -C=C- группу

Катализаторы Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu) также были исследованы в реакции нитроароматических соединений с ненасыщенными алифатическими альдегидами. Установлено, что при взаимодействии нитроаренов с ундециленовым альдегидом на катализаторах Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃ образуются вторичные амины, содержащие C=C группу, с селективностью до 99% при количественной конверсии нитроарена (Таблица 4). При этом не обнаружено образования продуктов с восстановленной двойной связью. Напротив, реакция нитроаренов с ундециленовым альдегидом в присутствии Cu/Al₂O₃ сопровождается гидрированием C=C связи, при этом селективность по целевому продукту не превышает 30%.

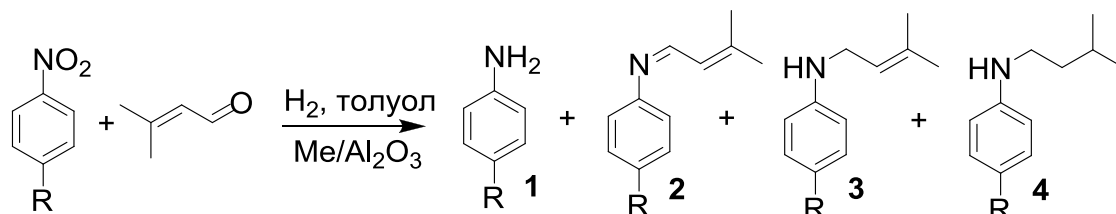
В реакции нитробензола и 4-нитротолуола с 3-метил-2-бутеналем в присутствии катализаторов Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃ были получены N-(3-метил-2-бутен-1-ил)анилин и N-(3-метил-2-бутен-1-ил)-4-метиланилин с селективностью 86-90% (Таблица 5), что подтверждается данными ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. В данном случае реакция нуклеофильного присоединения анилина и 4-метиланилина, образующихся в ходе гидрирования соответствующих нитросоединений, к 3-метил-2-бутеналу происходит исключительно по карбонильной группе.

Таблица 4 – Реакция нитроаренов с ундециленовым альдегидом на катализаторах Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu)



Опыт	R	Катализатор	P, бар	T, °C	X(RC ₆ H ₄ NO ₂)	S, %			
						1	2	3	4
1	H	Au/Al ₂ O ₃	50	90	100	11	4	85	0
2		Ag/Al ₂ O ₃	30	110	100	13	6	81	0
3	4-CH ₃	Au/Al ₂ O ₃	50	90	100	3	1	96	0
4		Ag/Al ₂ O ₃	30	100	100	6	9	85	0
5		Cu/Al ₂ O ₃	50	110	100	13	0	30	57
6	4-OH	Au/Al ₂ O ₃	50	90	100	0	0	99	1
7	4-CH ₃ CH ₂		50	90	100	4	1	95	0
8	3-CH ₃		50	90	100	8	0,5	92	0
9	4-OC(O)CH ₃		50	90	100	8	3	86	3
10	4-Br		50	90	100	8	8	82	2

Таблица 5 – Реакция нитроаренов с 3-метил-2-бутеналем на катализаторах Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃



Опыт	R	Катализатор	T, °C	P, бар	X(RC ₆ H ₄ NO ₂)	S, %				
						1	2	3	4	другие
1 ^a	H	Au/Al ₂ O ₃	80	50	100	6	2	90	1	1
2		Ag/Al ₂ O ₃	100	30	100	4	9	86	1	0
3 ^a	CH ₃	Au/Al ₂ O ₃	80	50	100	4	0	90	2	4
4		Ag/Al ₂ O ₃	100	30	100	3	0	87	1	9

Примечание. ^a [3-метил-2-бутеналь]=0.030 моль/л.

Кроме того, была изучена реакция *n*-гептаноля с 3-нитростиролом на катализаторе Au/Al₂O₃. Основным продуктом этой реакции является *N*-гептил-3-виниланилин, выход которого при оптимальных условиях достигал 83%.

4. Стабильность катализаторов

В ходе проведения реакции нитроаренов с альдегидами на катализаторе $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ наблюдается снижение селективности образования вторичных аминов от времени (Рис. 1), при этом конверсия нитроаренов сохраняется на количественном уровне на протяжении всей реакции. Для выявления причин наблюдаемой дезактивации отработанный катализатор после реакции 4-нитротолуола с ундециленовым альдегидом был исследован набором физических методов. Согласно результатам, полученным методами элементного анализа, ПЭМ и низкотемпературной адсорбции азота, содержание активного компонента, размер частиц Au и текстурные характеристики отработанного катализатора заметно не отличались от исходного образца. В то же время по данным термического анализа отработанный катализатор содержал значительное количество углеродных отложений (Рис. 2). На основании полученных результатов можно сделать вывод, что в ходе реакции не происходит укрупнения частиц и вымывания активного компонента, а причиной дезактивации является образование углеродных отложений на поверхности катализатора. При взаимодействии *n*-гептаноля с нитробензолом и 4-нитротолуолом на катализаторах $\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$ и $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$ также наблюдается снижение селективности по вторичному амину от времени реакции, которое, как и в случае $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$, связано с образованием углеродных отложений.

Для восстановления активности отработанные катализаторы подвергали термической обработке на воздухе при $330\text{ }^\circ\text{C}$, что позволило полностью удалить углеродные отложения с поверхности катализатора, при этом не происходило спекание наночастиц активного компонента и изменение текстурных характеристик носителя. Регенерированные катализаторы продемонстрировали активность, сопоставимую со свежеприготовленными образцами (Рис. 1).

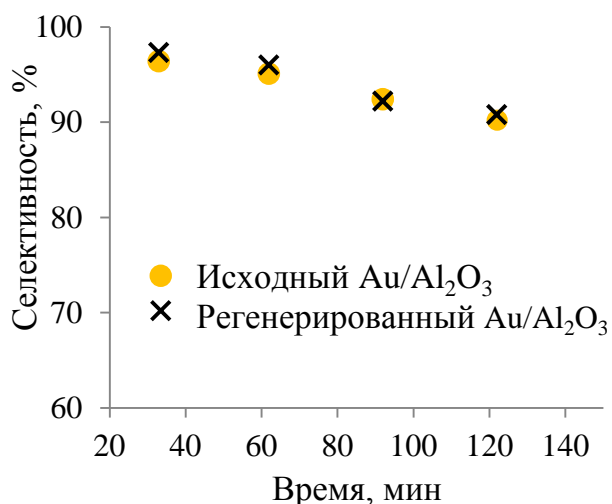


Рис. 1 – Зависимость селективности образования вторичного амина от времени в реакции 4-нитротолуола с ундециленовым альдегидом на катализаторе Au/Al₂O₃

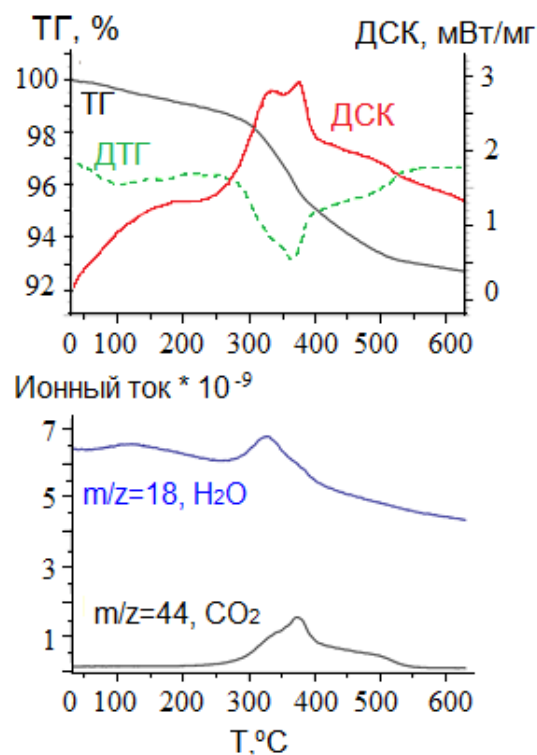


Рис. 2 - Данные термического анализа отработанного Au/Al₂O₃

5. Механизм реакции

Для установления причин наблюдаемой высокой селективности по вторичным аминам проведены исследования по конкурентному гидрированию нитробензола и бензальдегида на катализаторах Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃, а также 4-нитротолуола и *n*-гептанола на катализаторе Cu/Al₂O₃. Установлено, что только после превращения большей части нитроарена начинается происходить гидрирование альдегида. В то же время в отсутствие нитроарена альдегиды быстро восстанавливаются до соответствующих спиртов при выбранных условиях. Следовательно, гидрирование альдегидов ингибируется в присутствии нитроаренов и можно предположить, что превращение -NO₂ и -CHO групп происходит на одних активных центрах катализаторов Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag, Cu). Если же нитроароматическое соединение и альдегид одновременно присутствуют в реакционной смеси, то на этих центрах происходит селективная адсорбция нитроарена.

Для выявления природы активных центров катализаторов проведены исследования анион-радикалов, образующихся на поверхности Au/Al₂O₃ и

γ -оксида алюминия при контакте с раствором нитробензола в толуоле методом ЭПР *in situ*. ЭПР спектр, возникающий при взаимодействии нитробензола с Au/Al₂O₃ (Рис. 3), как и в случае γ -Al₂O₃, соответствует образованию анион-радикалов нитробензола на поверхностных атомах кислорода оксида алюминия, которые действуют как доноры электронов. Введение водорода в реакционную смесь, содержащую катализатор Au/Al₂O₃, приводит к резкому снижению интенсивности сигнала ЭПР, при этом наблюдается образование продуктов восстановления нитробензола. Таким образом, установлено, что нитробензол адсорбируется через NO₂-группу на активных центрах Au/Al₂O₃, содержащих поверхностные атомы кислорода γ -Al₂O₃, а образующиеся при этом парамагнитные частицы являются активными интермедиатами реакции гидрирования нитроаренов. Наблюдаемые кинетические закономерности в экспериментах по конкурентному гидрированию нитроаренов и альдегидов на катализаторах Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag, Cu) позволяют предположить, что гидрирование нитрогруппы на Ag/Al₂O₃ и Cu/Al₂O₃ происходит по такому же механизму. Хотя в случае катализатора Cu/Al₂O₃ гидрирование нитроаренов (как и ароматических альдегидов) может происходить и на поверхности наночастиц меди.

Как известно, реакция гидрирования на гетерогенных металлических катализаторах включает стадию диссоциативной хемосорбции молекулярного водорода. Поскольку “спилловер” водорода с металлических наночастиц на невозстанавливаемый носитель, такой, как γ -Al₂O₃, энергетически невыгоден, следовательно, гидрирование, вероятно, происходит на границе между наночастицами металла и γ -оксидом алюминия. В таком случае разумно предположить, что реакция нитроаренов и альдегидов в присутствии катализаторов Au/Al₂O₃ и Ag/Al₂O₃, как и реакция нитроаренов с алифатическими альдегидами на Cu/Al₂O₃, начинается с селективной адсорбции нитроарена по нитрогруппе на активных центрах катализатора, расположенных по периметру металлических частиц (Схема 2). Последующее гидрирование нитроароматического соединения водородом приводит к

образованию соответствующего анилина, который затем реагирует с альдегидом на кислотных центрах γ -оксида алюминия. Реакция первичного ароматического амина с альдегидом может протекать в отсутствие катализатора, однако, скорость образования имина в толуоле низкая. В связи с чем можно предположить, что в некаталитической реакции образуется пренебрежимо малое количество имина. На последней стадии процесса имин восстанавливается до целевого вторичного амина на тех же активных центрах, на которых происходит гидрирование нитрогруппы, и десорбируется с поверхности катализатора. В силу конкуренции, возникающей при адсорбции на активных центрах молекул нитроарена, имина, альдегида и продуктов их превращения, вклад побочной реакции гидрирования в конверсию альдегида в ходе синтеза вторичных ароматических аминов невелик.

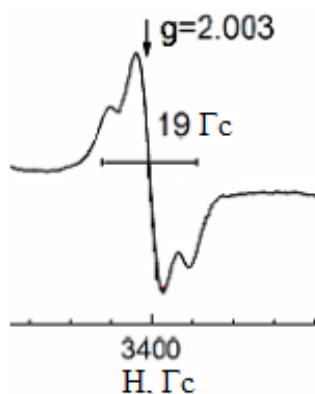


Рис. 3 – ЭПР спектр анион-радикалов нитробензола на Au/Al₂O₃

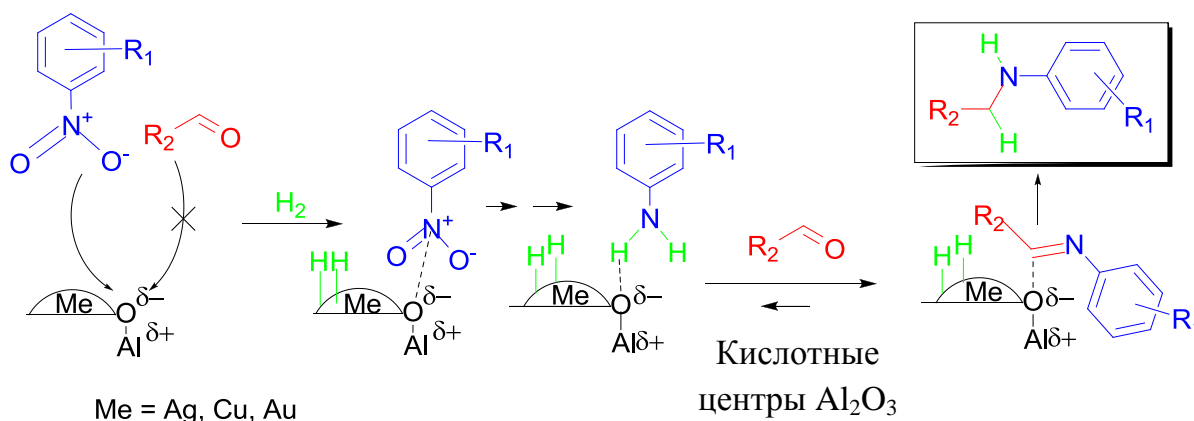


Схема 2 - Предполагаемый механизм образования вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов в присутствии катализаторов Me/Al₂O₃ (Me=Cu, Ag, Au) и водорода

ВЫВОДЫ

1. Впервые показана возможность получения вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов в проточном реакторе с использованием молекулярного водорода в качестве восстановителя. При проведении реакции в толуоле с 50%-ным избытком альдегида селективность по вторичным аминам на катализаторах 2,5% Au/Al₂O₃, 5% Ag/Al₂O₃ и 5% Cu/Al₂O₃ достигала 99%, 92% и 97% соответственно при количественной конверсии нитроаренов.
2. Показано, что реакции нитроаренов с алифатическими альдегидами протекают с более высокой селективностью образования вторичных аминов по сравнению с реакциями, в которых участвуют производные бензальдегида. Установлено, что введение электронодонорных заместителей в *мета*- и *пара*-положение нитробензола увеличивает селективность по вторичным аминам, в то же время в случае производных нитробензола, содержащих электроноакцепторные заместители или метильную группу в *орто*-положении, наблюдается снижение селективности целевых продуктов.
3. Синтезирован ряд вторичных аминов, содержащих C=C группу, по реакции нитроаренов с 3-метил-2-бутеналем и ундециленовым альдегидом, а также при взаимодействии 3-нитростирола с *n*-гептаналем на катализаторах 2,5% Au/Al₂O₃ и 5% Ag/Al₂O₃ в проточном реакторе. При оптимальных условиях проведения реакции для большинства субстратов селективность по вторичным аминам находилась в диапазоне 80-99%, при количественной конверсии нитроаренов.
4. В ходе реакций наблюдается обратимая дезактивация катализаторов вследствие образования углеродных отложений. Показано, что активность отработанных катализаторов Me/Al₂O₃ (Me=Au, Ag и Cu) может быть полностью восстановлена термической обработкой на воздухе при 330 °C, что позволяет удалить углеродные отложения с поверхности катализатора. При этом не происходит укрупнения наночастиц активного компонента и изменения текстурных характеристик носителя.

5. Установлено, что гидрирование альдегидов на катализаторах $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Me}=\text{Au}, \text{Ag}, \text{Cu}$) ингибируется в присутствии нитроаренов. Методом ЭПР *in situ* показано, что нитробензол адсорбируется по NO_2 -группе на активных центрах $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$, содержащих поверхностные атомы кислорода, а образующиеся при этом парамагнитные частицы являются активными интермедиатами реакции гидрирования нитроаренов. Высокая селективность реакции по вторичным аминам на катализаторах $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{Me} = \text{Ag}, \text{Cu}, \text{Au}$), вероятно, объясняется селективной адсорбцией нитроароматического соединения по нитрогруппе на активных центрах, вследствие чего побочная реакция гидрирования альдегида в спирт начинает происходить только после расходования большей части нитроарена.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. Artiukha E.A., Nuzhdin A.L., Bukhtiyarova G.A., Zaytsev S.Yu., Plyusnin P.E., Shubin Y.V., Bukhtiyarov V.I. One-Pot reductive amination of aldehydes with nitroarenes over $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ catalyst in a continuous flow reactor // *Cat. Sci. Technol.* – 2015. – V. 5. – P. 4741-4745.
2. Nuzhdin A.L., Artyukha E.A., Bukhtiyarova G.A., Zaytsev S.Yu., Plyusnin P.E., Shubin Y.V., Bukhtiyarov V.I. Synthesis of unsaturated secondary amines by direct reductive amination of aliphatic aldehydes with nitroarenes over $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ Catalyst in a Continuous Flow Mode // *RSC Advances.* – 2016. – V. 6. – N 91. – P. 88366 - 88372.
3. Artyukha E.A., Nuzhdin A.L., Bukhtiyarova G.A., Bukhtiyarov V.I. Flow Synthesis of Secondary Amines over $\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$ Catalyst by one-pot reductive amination of aldehydes with nitroarenes // *RSC Advances.* – 2017. – V. 7. – N 72. – P. 45856-45861.
4. Nuzhdin A.L., Artiukha E.A., Bukhtiyarova G.A., Derevyannikova E.A., Bukhtiyarov V.I. Synthesis of secondary amines by reductive amination of aldehydes with nitroarenes over supported copper catalysts in a flow reactor // *Catal. Commun.* – 2017. – V. 102. – P.108-113.
5. Артюха Е.А., Нуждин А.Л., Бухтиярова Г.А., Деревянникова Е.А., Герасимов Е.Ю., Гладкий А.Ю., Бухтияров В.И. Одностадийный синтез вторичных аминов из нитроаренов и альдегидов на нанесенных медных катализаторах в проточном реакторе: влияние носителя // *Кинетика и катализ.* – 2018.– Т. 59.– № 5.– С.583-590.

6. Yakushkin S.S., Nuzhdin A.L., Artiukha E.A., Plyusnin P.E., Bukhtiyarova G.A., Martyanov O.N. In situ EPR study of chemoselective hydrogenation of nitroarenes on Au/Al₂O₃ // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – N 5. – P. 536–537.
7. Artyukha E.A., Nuzhdin A.L., Zajcev S.Yu., Bukhtiyarova G.A., Bukhtiyarov V.I. Synthesis of secondary aromatic amines by one-pot reductive amination of aldehydes with nitroarenes over an Au/Al₂O₃ catalyst in a continuous flow reactor // В сборнике Chemistry Conference for Young Scientists – ChemCYS2016 (Бланкенберге, Бельгия) 2016. – P. 278.
8. Артюха Е.А., Нуждин А.Л., Бухтиярова Г.А. One-pot синтез вторичных ароматических аминов на катализаторах М/Al₂O₃ (М = Au, Ag, Cu) в проточном реакторе // Сборник тезисов XX Школы-конференции по органической химии (Казань) 2017. – С.19.
9. Artiukha E.A., Nuzhdin A.L., Bukhtiyarova G.A., Bukhtiyarov V.I. One-pot synthesis of secondary aromatic amines over supported copper catalysts in a flow reactor // В сборнике 5th International school-conference on catalysis for young scientists «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level» (Москва) 2018. – P. 94-95.
10. Artyukha E.A., Nuzhdin A.L., Bukhtiyarova G.A. One-pot synthesis of secondary aromatic amines over supported copper catalysts in a flow reactor // В сборнике EFCATS school on catalysis (Либерец, Чешская республика) 2018. – Op01.
11. Nuzhdin A.L., Artiukha E.A., Zaytsev S.Yu., Plyusnin P.E., Shubin Y.V., Bukhtiyarova G.A., Bukhtiyarov V.I., One-pot reductive amination of aldehydes with nitroarenes over Au/Al₂O₃ catalyst in continuous flow reactor // В сборнике International conference on chemical and biochemical engineering (Париж, Франция) 2015. – P. 278.
12. Нуждин А.Л., Артюха Е.А., Бухтиярова Г.А., Зайцев С.Ю., Плюснин П.Е., Шубин Ю.В., Бухтияров В.И. Восстановительное аминирование альдегидов нитроаренами в присутствии катализатора Au/Al₂O₃ в проточном реакторе // В сборнике XXIX Научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Новосибирск) 2015. – С. 38.
13. Nuzhdin A.L., Artiukha E.A., Bukhtiyarova G.A., Zaytsev S.Yu., Bukhtiyarov V.I., Synthesis of unsaturated secondary amines by the reductive amination of aldehydes with nitroarenes over an Au/Al₂O₃ catalyst // В сборнике 11th international Congress on Catalysis and Fine Chemicals - CAFC-11 (Лион, Франция) 2016. – P. 28.
14. Nuzhdin A.L., Artyukha E.A., Bukhtiyarova G.A., Bukhtiyarov V.I. Flow synthesis of secondary amines over M/Al₂O₃ catalysts (M = Cu, Ag) by one-pot reductive amination of aldehydes with nitroarenes // В сборнике XXII International Conference on Organic Synthesis – 22-ICOS (Флоренция, Италия) 2018. – OC49.

Артюха Екатерина Андреевна

**Синтез вторичных аминов из нитроаренов и
альдегидов в присутствии катализаторов Me/Al₂O₃ (Me = Au, Ag и Cu)
и водорода в проточном реакторе**

Автореф. дисс. на соискание учёной степени кандидата химических наук.
Подписано в печать 07.03.2019. Заказ № 20. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.
Отпечатано в издательском отделе Института катализа СО РАН.
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 5
<http://catalysis.ru>