

На правах рукописи



Павлов Павел Александрович

**Стереоселективный синтез азотсодержащих соединений
с применением микрофлюидных технологий**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель: **Ощепков Максим Сергеевич**, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Официальные оппоненты: **Баранин Сергей Викторович**, доктор химических наук, заведующий лабораторией карбоциклических соединений (№10) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»;

Снегур Любовь Владимировна, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов реакций (№110) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук».

Ведущая организация: Акционерное общество «Государственный Орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений» (АО «ГНИИХТЭОС», г. Москва).

Защита диссертации состоится «20» ноября 2025 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.368.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: Москва, ул. Малая Калужская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на официальном сайте университета www.rguk.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.2.368.01
канд. техн. наук, доцент



Черноусова
Наталья Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что научные достижения в области прикладной органической химии последних десятилетий связаны с уменьшением размеров и улучшением характеристик аппаратов. Одним из актуальных направлений является микрофлюидика, что подтверждается большим количеством публикаций по этой теме за последнее десятилетие.

Согласно данным SciFinder, в последние десять лет количество научных публикаций в области органического синтеза увеличилось вдвое по сравнению с предыдущим десятилетием. Микрофлюидика изучает поведение небольших объемов жидкостей и потоков, ограниченных субмиллиметровыми масштабами. Микрофлюидные технологии обеспечивают точный контроль малых объемов рабочих жидкостей (микро-, нано-, пико- и фемтолитров), что имеет большое значение в химии, медицине, фармакологии и биологии. Коммерческие микрофлюидные устройства для аналитической химии и органического синтеза широко используются в получении биологически активных соединений.

В литературе представлены микрофлюидные установки, позволяющие проводить точный нагрев растворов, эффективное смешивание жидкостей, интенсифицировать химические превращения, оснащенные аналитическими системами с использованием УФ- и ЯМР-спектроскопии, позволяют проводить контроль реакции в режиме реального времени. Такой подход сокращает время разработки технологии, объемы используемых реагентов, улучшает массообменные и теплообменные процессы, что приводит к снижению экологической нагрузки. Благодаря всему вышесказанному микрофлюидика интенсивно внедряется в органическую химию и химическую промышленность за рубежом.

Степень разработанности темы. В последнее время в органической химии и химии биологически активных веществ (БАВ), как в фундаментальных, так и в прикладных исследованиях, наблюдается значительный интерес в разработке эффективных методов синтеза энантиомерно чистых соединений. Для переноса стереоселективного альдольного процесса в микропоток необходимо тщательно подходить к выбору хирального катализатора. Так, например, комплексы титана сложно применять в условиях микропотока из-за необходимости их нанесения на внутреннюю стенку тонкого капилляра. В то же время хиральные органические катализаторы, нанесенные на смолу, например, аминокислоты, выглядят более перспективно, но использование их в таком виде может приводить к закупорке капилляров. Однако, несмотря на значительные достижения в данной области, только несколько процессов асимметрического катализа нашли широкое промышленное применение из-за сложности при масштабировании и автоматизации процесса.

Перенос другого важного в органической химии процесса восстановления ароматических нитросоединений в условия микропотока также связан с определенными трудностями. Это прежде всего сложное дорогостоящее оборудование в случае гетерогенных процессов.

На сегодняшний день существуют различные микрофлюидные устройства, а также технологические решения, которые, в частности, нашли применение в хиральном синтезе. В литературе все чаще встречаются обзоры, посвященные этой важной теме, и можно точно сказать, что потенциал применения микрофлюидных технологий в области органической химии раскрыт далеко не полностью.

Цель работы: разработка и оптимизация методов восстановления ароматических соединений дитионитом натрия и получения оптически чистых β -гидроксикетонов по стереоселективной альдольной реакции при катализе аминокислотами с применением микрофлюидных систем.

Задачи работы:

1. Поиск оптимальных условий и технологических режимов для реакции восстановления ароматических нитросоединений дитионитом натрия в условиях микропотока и в традиционных условиях.

2. Оптимизация стереоселективной альдольной реакции циклогексанона с нитробензальдегидами в условиях микропотока и в традиционных условиях с использованием различных аминокислот в качестве катализатора.
3. Изучение влияния структуры ароматического альдегида на выход и энантиомерную чистоту продуктов изученной альдольной реакции.
4. Установление закономерностей влияния структуры хирального катализатора на величину выхода и энантиомерную чистоту продукта альдольной реакции.
5. Выявление преимуществ и недостатков классических методов синтеза, по сравнению с микрофлюидными технологиями для восстановления ароматических нитросоединений и альдольной реакции.

Научная новизна. Впервые в мировой практике в условиях микропотока проведена реакция восстановления тринитробензанилида дитионитом натрия с получением триаминобензанилида, который является важным прекурсором для получения 2-(4-аминофенил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-амина. По результатам сравнения двух методов восстановления ряда ароматических нитросоединений дитионитом натрия в классических условиях (в колбе) и в микропотоке впервые продемонстрировано, что применение условий синтеза в микропотоке является целесообразным: получение практически ценного 2',4',4'-триаминобензанилида протекает с большей скоростью и отличается высокой степенью чистоты. Разработанный подход успешно распространен на получение других ароматических нитросоединений, таких как 4,4'-динитробензанилид и 2,4-динитробензанилид.

На втором этапе микрофлюидный подход был применен для проведения альдольной реакции. Протестирован ряд оптически активных аминокислот (L-His, L-Pro, D-Val, L-*трет*-Leu) и D,L-Pro в качестве органокатализаторов альдольной реакции, а также проведено сравнение результатов синтеза в микропотоке и в классических условиях.

Впервые продемонстрировано увеличение выхода реакции и энантиомерной чистоты при использовании микрофлюидного подхода в альдольной реакции при катализе L-*трет*-Leu.

Установлено, что микрофлюидная технология позволяет сократить время реакции на порядок, а снижение температуры с 25 °С до -10 °С приводит к увеличению стереоселективности процесса до 98 %.

Теоретическая и практическая значимость. За последние годы наблюдается экспоненциальный рост количества публикаций по применению микрофлюидных технологий в стереоселективном синтезе. Проведен критический анализ реферативной базы SciFinder и патентной литературы по данной теме и опубликован обзор в высокорейтинговом журнале Journal of Industrial and Engineering Chemistry (IF-6,42).

Результаты проведенного исследования вносят значительный вклад в технологию получения полупродукта для мономера 2-(4-аминофенил)-1(3)Н-бензо[d]имидазол-5-амина в производстве арамидных волокон, а именно применение микрофлюидных технологий позволяет повысить интенсивность процесса восстановления 2',4',4'-трианинотробензанилида и выход целевого соединения.

Исследование асимметрического синтеза с использованием микрофлюидных систем демонстрирует ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами: позволяет сократить время реакции на порядок, а понижение температуры до -10 °С при использовании аминокислоты L-Pro приводит к увеличению стереоселективности процесса до 94 %, а замена органокатализатора на L-*трет*-Leu приводит к повышению стереоселективности (до 98 %). Полученные результаты исследования могут быть распространены и на другие процессы препаративного органического синтеза.

Методология и методы исследования. Представленные в работе результаты получены с использованием современного микрофлюидного оборудования, а структура соединений установлена на основании данных физико-химических методов анализа: ЯМР, ИК- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также результатов элементного анализа.

Стереохимические особенности новых соединений устанавливали на основании данных высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хиральных колонках.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты восстановления ряда ароматических нитросоединений с применением микрофлюидных технологий в сравнении с традиционными периодическими процессами.
2. Результаты стереоселективной реакции альдольной конденсации с применением микрофлюидных технологий в сравнении с традиционными периодическими процессами.
3. Преимущества использования стерически нагруженной небелковой аминокислоты *L-трет*-Leu при катализе альдольной конденсации как при реакции в колбе, так и в условиях микропотока.
4. Интенсификация химических процессов при применении микрофлюидных технологий по сравнению с периодическими процессами: более мягкие условия синтеза, сокращение времени реакции, высокий выход.

Степень достоверности результатов. Результаты экспериментального исследования были получены на основании статистической обработки данных для обеспечения достоверности количественных оценок и исключения субъективности заключений.

Апробация работы. Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на: IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского (г. Москва, 2021 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.); XIX Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2023 (г. Москва, 2023 г.); III и V Международной Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2023, 2025 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2024» (г. Москва, 2024 г.), XVII Международной научно-практической конференции «Образование и наука для устойчивого развития» (г. Москва, 2025 г.).

Публикации. Основные положения диссертации получили полное отражение в четырех научных статьях в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста и включает в себя: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы из 190 ссылок, приложение. Работа содержит 8 таблиц, 71 рисунка и 4 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дано обоснование актуальности выбранной темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава – обзор литературы по теме диссертационного исследования содержит 187 литературной ссылки. В обзоре обобщены современные представления о химических процессах в микрожидкостных реакторах, рассмотрены принципы их действия и примеры применения данной технологии в асимметрическом синтезе за последнее десятилетие, которые включают реакции гидрирования, окисления, нуклеофильные реакции, а также ряд областей применения промышленных микрофлюидных реакторов. В этой части работы особое внимание уделено различиям между микропоточными методами и традиционными макропроцессами.

Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов, полученных в ходе исследований, и состоит из двух разделов. Первый раздел посвящен синтезу 2-(4-аминофенил)-1(3)H-бензо[d]имидазол-5-амина в классических условиях (в колбе) и в условиях микропотока и обсуждению преимуществ использования потока. Второй раздел посвящен стереоселективной альдольной реакции с применением ряда нитробензальдегидов и циклогексанона с использованием в качестве катализатора ряда аминокислот.

Третья глава включает описание использованных приборов, экспериментальных подходов и методов, применённых при синтезе в колбе и в проточном микрореакторе Qmix (SETONI), а также характеристики полученных соединений современными физико-химическими методами.

Работа состоит из 2 разделов. В первом – для реакции восстановления нитрогрупп до аминогрупп был использован микрофлюидный подход, поскольку данный синтез легко контролировать и анализировать скорость протекания. Второй раздел посвящен изучению альдольной реакции, в результате которой образуется пять стереохимически различных продуктов, что потребовало разработки аналитических методик с использованием ВЭЖХ на хиральной колонке.

Восстановление ароматических нитропроизводных до ароматических аминов

Производные бензимидазола, такие как 2-арилбензимидазолы, обладают широкой физиологической активностью, включая антимикробные и противораковые свойства. Основным применением является использование 5(6)-амино-2-(4-аминофенил)-бензимидазола (ДАФБИ) в массовом производстве арамидных волокон и волокнообразующих полимеров для создания продукции с уникальными свойствами. Процесс производства волокон предъявляет высокие требования к чистоте ДАФБИ, поэтому методы его синтеза и контроля качества постоянно совершенствуются.

Ключевой стадией получения ДАФБИ является процесс восстановления 2',4',4'-тринитробензанилида (рисунок 1). На первом этапе работы была осуществлена реакция восстановления в классических условиях. Для восстановления нитросоединений хорошо изучено использование водорода. При переходе в микропоток использование водорода требует высокоточного дозирующего оборудования для работы с газами, а также необходимость применения малоотработанной технологии нанесения катализаторов на внутреннюю поверхность капилляра. В тоже время применение серосодержащих неорганических солей является более приемлемым способом восстановления в этих условиях, поскольку в результате восстановления образуется целевой продукт 2',4',4'-триаминобензанилид (**5**) с высоким выходом и нетоксичный сульфит натрия. В работе восстановление исходного нитросоединения, 2',4',4'-тринитробензанилида (**4**) до **5** (рисунок 1) проводили в реакторе периодического действия (колбе) и микрореакторе Qmix.

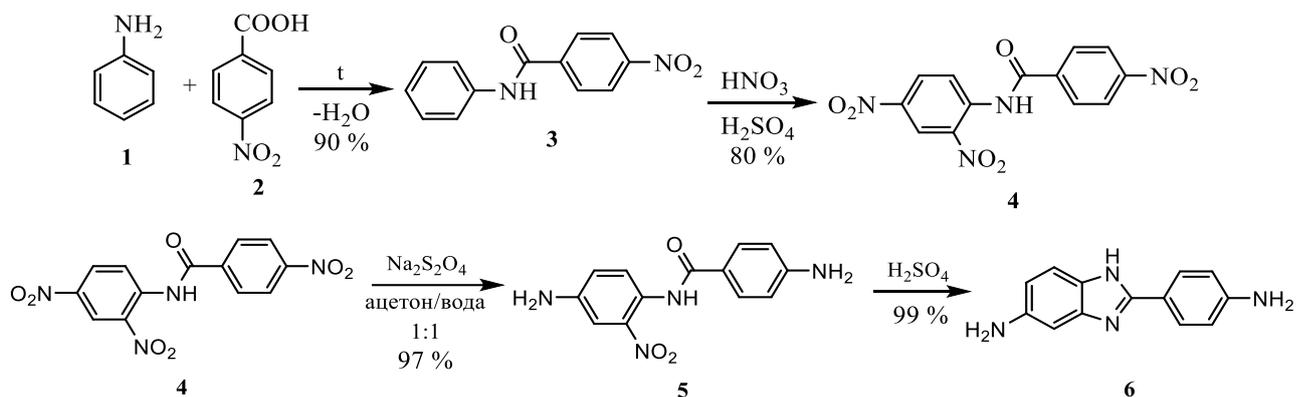


Рисунок 1 – Схема получения ДАФБИ (6) с общим выходом 70 %

На первом этапе были получены аналитические стандарты и методики для анализа продуктов реакции. Контроль за ходом реакций осуществлялся с использованием метода ВЭЖХ с УФ-детектором. Синтез проводился в стеклянном реакторе в периодическом режиме. Полученные стандарты использовались для построения градуировочных графиков и разработки аналитических методик ВЭЖХ.

Для эксперимента в колбе и в микропотоке готовили одинаковые растворы, содержащие 0,033 г/мл 2',4',4'-тринитробензанилида (4) в ацетоне и 0,17 г/мл раствор дитионита натрия в воде.

Условия эксперимента изменяли, варьируя температуру, скорость потока, соотношение и концентрации исходного нитросоединения и восстановителя. Для сравнения результатов, полученных в колбе и микропотоке использовали величину интенсивность процесса (STY, моль/л·мин), измеряемую как производительность установки, отнесенную к единице объема реактора. Интенсивность рассчитывается по формуле:

$$STY = \frac{\text{Количество вещества, моль}}{\text{объем реактора, л} \cdot \text{время процесса, час}}$$

Результаты экспериментов представлены в таблице 1. Структура всех полученных соединений была подтверждена с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа.

Таблица 1 – Влияние скорости перемешивания на восстановление соединения 4 колбе и микропотоке

№	T, °C	Время, мин.	Скорость*	Соотношение 4 : Na ₂ S ₂ O ₄	Выход, %	Интенсивность, ммоль/(л·мин)	Критерий Рейнольдса
Реакции в колбе							
1	20	240	100	1 : 10	97±1	13	21 000
2	20	240	1000	1 : 20	97±1	14	210 000
Реакции в потоке							
3	20	0,17	0,30	1 : 10	83±2	193	20
4	20	0,34	0,15	1 : 10	78±2	91	42
5	20	1,01	0,05	1 : 10	99±1	57	11
6	20	6,70	0,30	1 : 10	99±1	115	21
7	20	10,05	0,20	1 : 10	99±1	345	31
8	20	13,40	0,30	1 : 10	99±1	232	21
9	20	20,10	0,20	1 : 10	99±1	345	31

*Для классических условий скорость в об/мин, для микропотока – мл/мин

В ходе эксперимента по восстановлению соединения 4 в литровой колбе варьировали время синтеза, скорость перемешивания (100-1000 об/мин, лопастная мешалка)

и концентрации реагентов. Максимальный выход продукта **5** в 97 % наблюдали через 4 часа при 20 °С, при этом интенсивность процесса составила 14 ммоль/(л·мин). Повышение температуры синтеза до 60 °С приводит к уменьшению выхода на 10 %, что, возможно, связано с термическим разложением дитионита натрия.

Для проведения экспериментов готовили растворы дитионита натрия в воде и соединения **4** в ацетоне, метаноле и этаноле. При смешении водного и органического раствора субстратов формируется стабильная суспензия. В случае спиртовых растворов наблюдается образование осадка, не позволяющего проводить процесс в микропоток. На рисунке 2а представлены экспериментальные данные зависимости концентрации соединения **4** от скорости перемешивания и результаты лазерно-динамического светорассеяния (DLS) (рисунок 2б).

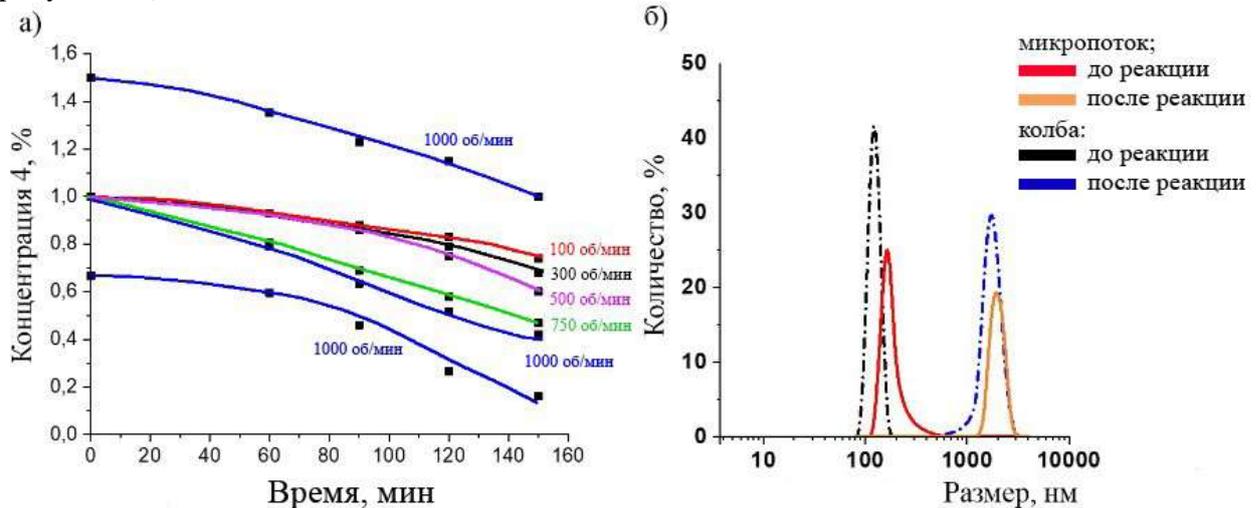


Рисунок 2 – а) Концентрация соединения **4** в зависимости от скорости перемешивания во времени; б) Распределение частиц по размерам (данные DLS)

Полученные результаты показывают, что реакционная масса является гетерогенной. В гетерофазных процессах скорость химического превращения зависит не только от концентрации реагентов, но и от степени диспергирования, поверхности массообмена и растворимости исходного соединения. Также была рассчитана энергия, вносимая перемешивающим устройством в реакционную смесь, она составляла 0,015 Вт для 100 об/мин и 10,9 Вт для 1000 об/мин, при этом значение критерия Рейнольдса изменялось от $2,09 \cdot 10^4$ до $2,09 \cdot 10^5$.

Критерий Рейнольдса рассчитывался по формуле:

$$Re = \frac{N \cdot D_m^2 \cdot \rho}{\mu} \quad \text{для колбы} \qquad Re = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\mu} \quad \text{для потока}$$

Далее этот процесс переносили в условия микропотока (рисунок 3). Микрофлюидный реактор представляет собой два стеклянных шприца, подключенных к поршневым безимпульсным насосам. Потoki смешивались в Т-образном смесителе, снабженным нагревательным элементом, затем раствор поступал в капилляр, длина которого варьировалась в диапазоне от 0.01 до 1 метра, при постоянной температуре. В работе использовали капилляры из нержавеющей стали с внутренним диаметром 0,8 мм.

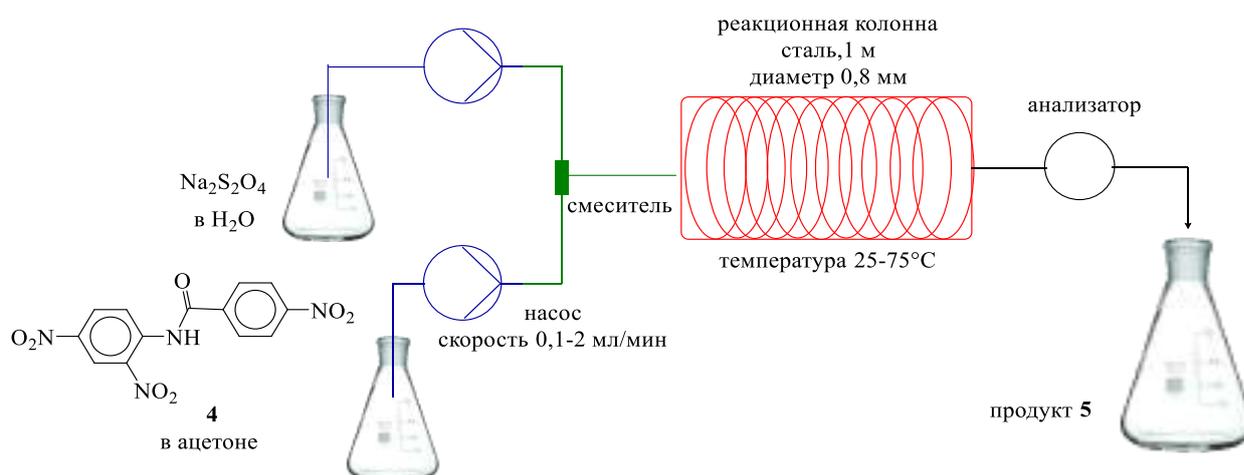


Рисунок 3 – Схема синтеза 2',4',4'-триаминобензанилида 5 в микропотоке

Растворы соединения 4 и дитионита натрия поршневыми насосами подавали в Т-образный смеситель, скорость потока варьировали от 0,1 мл/мин до 2 мл/мин, температуру изменяли в пределах 20-45 °С, а соотношение реагентов изменяли 1 : 10 моль до 1 : 20 моль (соединение 4 : $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ.

Установлено, что оптимальными условиями применения микрофлюидного подхода являются температура 25 °С, скорость потока 0,333 мл/мин (что соответствует времени нахождения в капилляре 1,5 мин), и концентрации исходных веществ 0,033 г/мл нитросоединения 4 в ацетоне и 0,17 г/мл дитионита натрия. Выход продукта составил 99 %.

Изменения начальной концентрации и скорости перемешивания показывают, что процесс растворения и химическое превращение происходят одновременно. По данным DLS размер частиц в классических условиях составляет около 100 нм, но после прохождения через капилляр увеличивается до 150 нм (рисунок 2б). В процессе реакции частицы агрегируют, достигая 1700 нм, и их количество уменьшается на 30-40 %. Эти наблюдения подтверждают, что неоднородность смеси и интенсивность перемешивания влияют на скорость реакции. Увеличение размера частиц в микропотоке связано с их агрегацией и коагуляцией, вызванными интенсивным смешиванием и столкновениями. Полученные данные хорошо согласуются с работами¹, в которых показано, что подобное явление – растяжение микрокапель (нанокапсул) обусловлено наличием сильного динамического межфазного натяжения, вызванного химическими реакциями, проходящими в быстром потоке. За счет этого происходит увеличение поверхности частиц и, соответственно, скорости самого процесса. Все это способствует росту активных центров и улучшает контакт реагентов, что приводит к увеличению скорости химической реакции, что косвенно подтверждается увеличением размера частиц в растворе по данным DLS. Таким образом, микропоток способствует более интенсивному массопереносу за счет изменения формы частиц, что приводит к существенному увеличению площади поверхности.

Мощность, характеризующая гидродинамическое воздействие в микропроточных реакторах, в первую очередь определяется скоростью потока, диаметром канала (или эквивалентным гидравлическим диаметром) и вязкостью. Для расчета мощности использовали уравнение Навье-Стокса, которое применимо к ламинарному течению в трубе.

Из представленных данных в таблице 1 (№ 3-9) видно, что во всех экспериментах значение критерия Рейнольдса на $10^3 - 10^4$ ниже, чем в экспериментах в колбе (№ 1, 2). Но, несмотря на ламинарный режим потока, массообменные процессы протекают существенно быстрее для достижения максимальной конверсии.

¹ Yao C. Two-phase flow and mass transfer in microchannels: A review from local mechanism to global models. Y. Zhao, H. Ma, Y. Liu, Q. Zhao // Chemical Engineering Science. – 2021. – Т. 229. – С. 116017.

Экспериментально установлено, что энергия, вносимая в реакционную массу лопастной мешалкой, составляет от 0,02 Вт для 100 об/мин до 11,0 Вт для 1000 об/мин. Мощность, вносимая микропотоком не превышает 4,0 Вт.

Разработанная методика была распространена на другие нитроароматические соединения: 2,4-динитробензанилид (**7**), 2,4'-динитробензанилид (**8**), 4-нитронафталевый ангидрид (**9**) (Рисунок 5) и позволила получить соответствующие ароматические амины с выходами до 98 %. Этот факт свидетельствует об эффективности разработанной методики, что открывает новые перспективы по использованию микрофлюидных технологий в получении ароматических аминов.

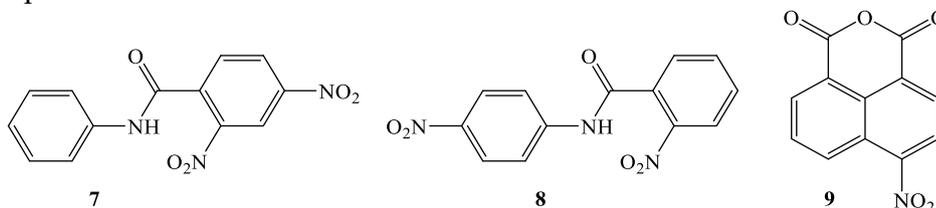


Рисунок 4. Структуры соединений 7-9

Стереоселективная альдольная реакция циклогексанона с бензальдегидами

Накопленный опыт позволил перейти к изучению стереоселективной альдольной реакции в микрофлюидных условиях. Реакция *para*-нитробензальдегида (**10**) с циклогексаноном (**11**) при использовании хиральных катализаторов приводит к образованию четырех стереоизомеров 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона (**12**) (рисунок 5). При повышенных температурах β -гидроксикетон дегидратируется до (E)-2-(4-нитробензилиден)циклогексан-1-она (**13**). Продукт данной реакции (*SR*)-**12** имеет практическое применение в синтезе БАВ, пестицидов и других средств защиты растений².

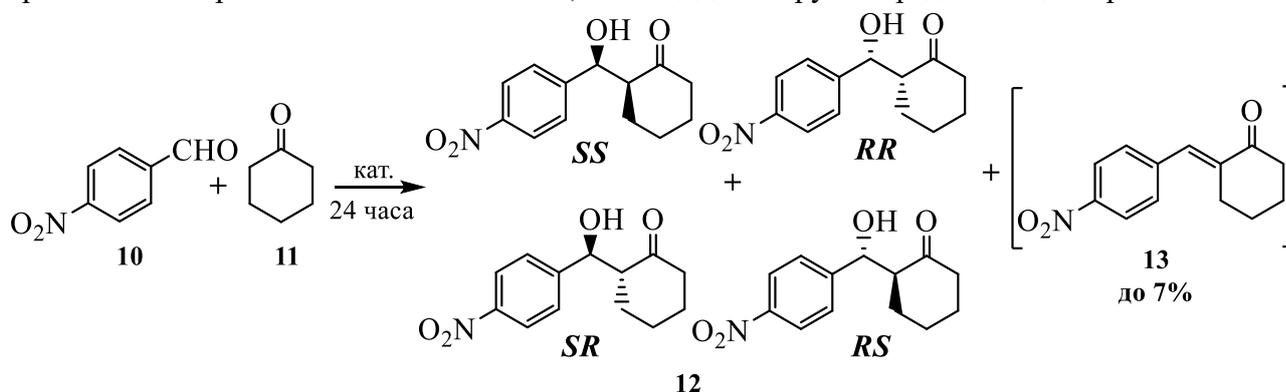


Рисунок 5 – Стереоселективная альдольная реакция циклогексанона с бензальдегидом

Литературные данные^{3,4} и наши эксперименты подтверждают высокую каталитическую эффективность аминокислоты L-Pro в классических условиях. В ходе реакции наблюдались высокий выход продукта, достигающий 96 %, и диастереоселективность (отношение *анти/син* = 9:1). Аналитические стандарты и методики для анализа продуктов реакции были получены с применением классического периодического процесса, описанного в таблице 3, опыты № 1,2, (см. рисунок 6а). В качестве стандартов использовались продукты реакции: (*SR*)- и (*RS*)-

² Singh N. et al. A facile synthesis of α , α' -(*EE*)-bis (benzylidene)-cycloalkanones and their antitubercular evaluations. J. Pandey, A. Yadav, V. Chaturvedi, S. Bhatnagar / European journal of medicinal chemistry. – 2009. – Т. 44. – №. 4. – С. 1705-1709.

³ Cho E. Direct asymmetric aldol reaction co-catalyzed by L-proline and isothiuronium salts. E. Cho, T. H. Kim // Tetr. Lett. – 2014. 55(47) 6470.

⁴ Guizzetti S. A multifunctional proline-based organic catalyst for enantioselective aldol reactions / S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17. – № 19. – P. 2754-2760

стереоизомеры основного *анти*-диастереомера и (*SS*)- и (*RR*)-стереоизомеры второстепенного *син*-диастереомера. Кроме того был выделен продукт дегидратации целевого соединения 2-(4-нитробензилиден)циклогексанон (**13**) с выходом не более 7 %.

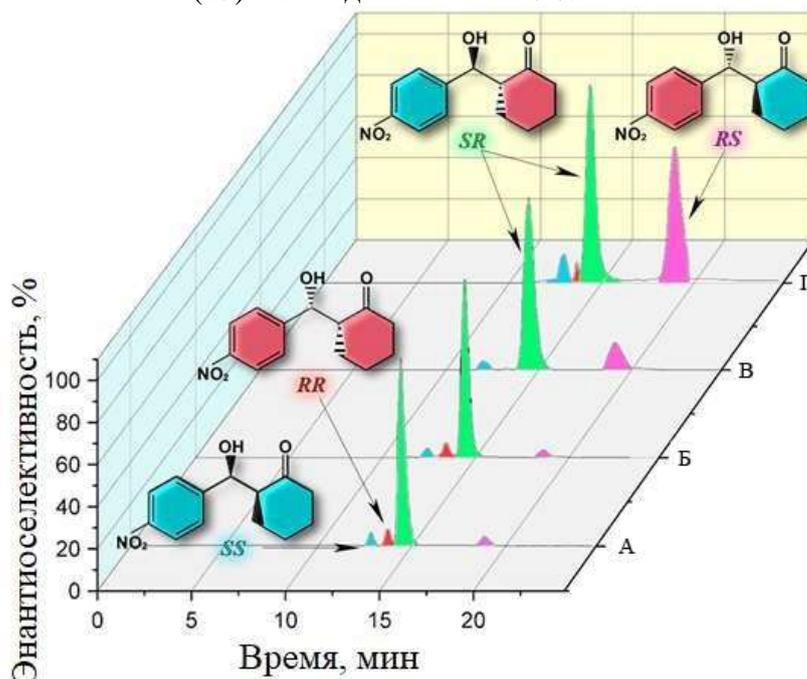


Рисунок 6 – Изомеры **5**, образующиеся при катализе пролином: а) L-Pro при -10 °С (94 % *ee*, *анти/син* 14:1), б) L-Pro при 0 °С (93 % *ee*, 14:1), в) L-Pro при 25 °С (92 % *ee*, (9:1), г) DL-Pro при 25 °С (91 % *ee*, (9:1)), скорость потока 0,33 мл/мин

Синтез проводили в литровой колбе с использованием соединения **10** с концентрацией 0,03 мг/мл, циклогексанона (**11**) – 0,2 мг/мл и аминокислоты с концентрацией 0,0024 мг/мл в этаноле. Образцы реакционной смеси, отобранные с периодичностью в 30 мин, анализировали с использованием метода ВЭЖХ для оценки степени превращения и диастереоселективности процесса. Энантиомерную чистоту диастереомеров продукта определяли с использованием ВЭЖХ на хиральной колонке. Максимальный выход продукта **12** при температуре 25 °С составляет 90 %, а интенсивность процесса (*STY*) 0,00043 ммоль/л·мин. При изучении влияния скорости перемешивания реакционной массы было установлено, что критерий Рейнольдса при скорости вращения мешалки 100 об/мин составляет 5370, а при увеличении количества оборотов до 1000 об/мин позволяет достичь еще более хаотичного движения жидкости (критерий Рейнольдса 53700).

Однако, процесс протекает медленно, а его интенсивность существенно не зависит от скорости перемешивания реакционной массы (рисунок 7). Использование различных по структуре аминокислот в качестве катализаторов обеспечивало высокую стереоселективность процесса, но не ускорило протекание реакции.

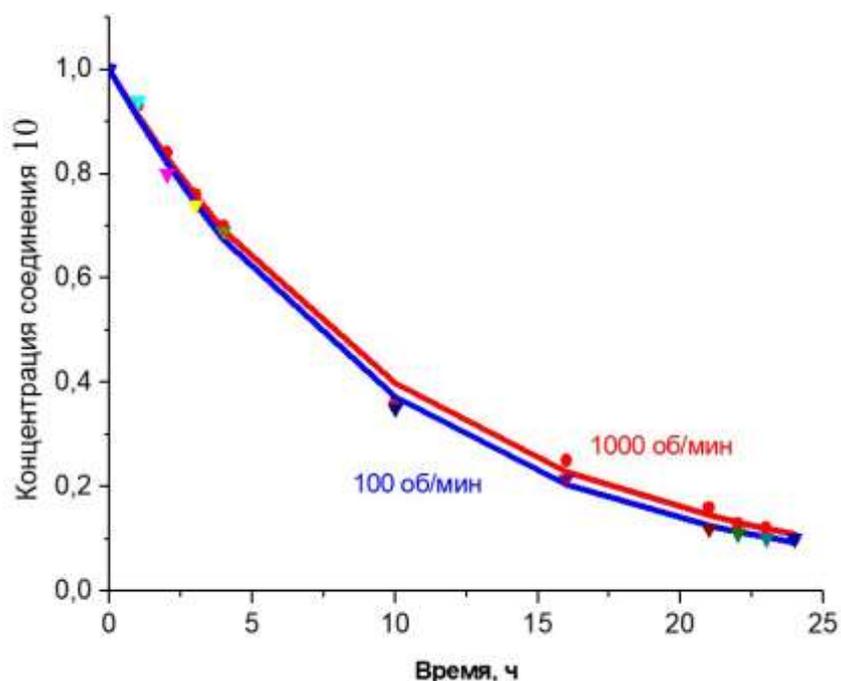


Рисунок 7 – Убывание концентрации соединения **10** в зависимости от скорости перемешивания

Затем реакции проводили в проточной микрореакторной системе Qmix (рисунок 8). При этом варьировались параметры, такие как скорость потока, температура, время нахождения в капилляре и концентрация катализатора. Для эксперимента использовали два раствора. Синтез проводили в литровой колбе с использованием нитробензальдегида **10** с концентрацией 0,03 мг/мл, циклогексанона (**11**) – 0,2 мг/мл и аминокислоты с концентрацией 0,0024 мг/мл в этаноле. Оба раствора отдельно подавались в Т-образный смеситель из нержавеющей стали. После смешивания реакционная смесь поступала в колонку длиной 1 метр с внутренним диаметром 0,8 мм.

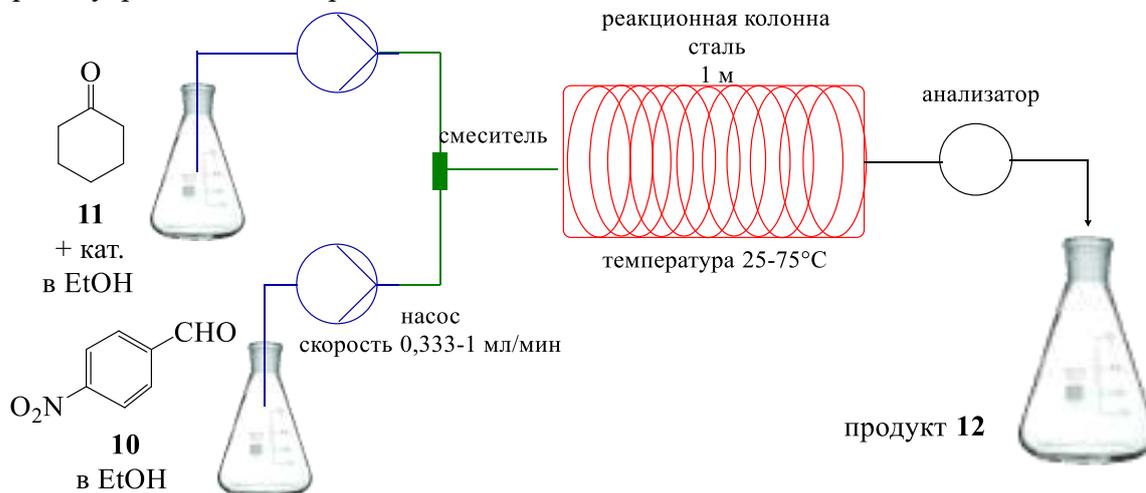


Рисунок 8 – Лабораторная установка для синтеза альдоля **12** в микрореакторе Qmix

Расчеты показали, что мощность, вносимая текущим потоком в микрофлюидном процессе, сопоставима с мощностью вносимой лопастной мешалкой, и находится в интервале 0,02 до 14 Вт (таблица 2). Интенсивность процесса в условиях микропотока на пять порядков выше по сравнению с классическими условиями.

Таблица 2 – Влияние скорости перемешивания на альдольную реакцию с L-Pro

№	T, °C	Время, мин.	Скорость* %	Выход, %	Интенсивность, ммоль/(л·мин)	Критерий Рейнольдса	Мощность, вносимая, Вт
Колба							
1	20	1140	100	89±1	0,43	5370	0,02
2	20	1140	1000	90±1	0,43	53700	14,12
Поток							
3	20	15	0,30	91±1	3320	9	9,7
4	20	30	0,15	96±1	1660	2	2,42

В ходе исследований в микропоточной системе изменяли время реакции в пределах 15-60 минут и температуру от 10 до 75 °C в этаноле. L-Pro использовался в концентрации 5-10 моль%. Установлено, что максимальная конверсия 99 % достигается при 25 °C и концентрации аминокислот 10 моль% после 30-минутной реакции в водном (5 % H₂O) этаноле, интенсивность процесса составила 1,66 моль/л·мин. Применение микропоточных условий привело к увеличению выхода реакции по сравнению с традиционными условиями (таблица 3, опыты № 1, № 2), при этом время реакции значительно сократилось (таблица 3, опыты № 3, № 4). Повышение температуры с 25 до 75 °C привело к незначительному увеличению (до 5-7 мас%) продукта дегидратации **13** и снижению энантиоселективности (таблица 3, опыты № 10, № 11).

Таблица 3 – Альдольная реакция в условиях микропотока в EtOH/H₂O, катализируемая пролином

№	Катализатор	T, °C	Время, мин	Выход 12, %	SR-12, % ee	anti/syn	Интенсивность, моль/(л*мин)
Реакции в колбе							
1	D,L-Pro	25	1440	89±1	—	7 : 1	0,43*10 ⁻³
2	L-Pro	25	1440	90±1,3	92	9 : 1	0,43*10 ⁻³
Реакции в потоке							
3	D,L-Pro	25	30	91±1,3	—	16 : 1	1,66
4	L-Pro	25	30	96±1,4	90	14 : 1	1,66
5	L-Pro	10	30	95±1,4	92	14 : 1	1,66
6	L-Pro	0	30	85±1	93	14 : 1	1,66
7	L-Pro	-10	30	58±1	94	24 : 1	1,66
8	L-Pro	5	5	26±1	83	6.5 : 1	9,93
9	L-Pro	25	10	46±1	87	13 : 1	4,97
10	L-Pro	45	10	94±1,4	78	14 : 1	4,97
11	L-Pro	75	30	83±1	75	10 : 1	1,66

Было установлено, что при скорости потока менее 0,333 мл/мин, что соответствует времени пребывания в реакторе более 30 минут, наблюдается снижение конверсии и выхода реакции до 95 %. Энантиоселективность катализируемого процесса L-Pro через 30 минут при 25 °C составила 90 % для преимущественно образовавшегося (SR)-энантиомера анти-диастереомера (син/анти = 1 : 14) (таблица 3, рисунок 7в). Время реакции сократилось

почти в десять раз по сравнению с традиционными условиями при сравнимых выходах продуктов.

Использование аминокислоты D-валина (D-Val) противоположной конфигурации (рисунок 8) в качестве хирального органокатализатора привело к получению высокого значения *ee* % для другого (*R,S*)-энантиомера того же основного *анти*-диастереомера **12**. Ожидаемый диастереомер также образовался в значительном избытке по сравнению с *син*-диастереомером **12** (таблица 4, № 6).

Таблица 4 – Альдольная реакция в условиях микропотока в EtOH/H₂O, катализируемая аминокислотами

№	Катализатор	T, °C	Время, мин	Выход 12 , %	SR- 12 , <i>ee</i> %	<i>anti/syn</i>	Интенсивность, ммоль/(л·мин)
Реакции в колбе							
1	<i>L-трет</i> -Leu*	25	1440	82±1,5	88	6 : 1	396
Реакции в потоке							
2	<i>L-трет</i> -Leu	-10	30	85±1,5	98	28 : 1	1 800
3	<i>L-трет</i> -Leu	0	30	90±1,1	97	26 : 1	1 840
4	<i>L-трет</i> -Leu	45	15	93±1,1	94	23 : 1	3 310
5	<i>L-трет</i> -Leu	25	15	99±1	96	25 : 1	3 400
6	D-Val	25	15	99±1	92 (<i>RS</i> -3)	9 : 1	3 400
7	L-His	25	20	90±1,1	54 (<i>RS</i> -3)	3 : 1	2 480

Возрастание энантиоселективности в микропоточном процессе может быть обусловлено снижением вероятности рацемизации основного продукта реакции вследствие значительного сокращения времени её протекания. Использование микропоточного процесса также позволило снизить содержание побочного продукта **6** до минимальных значений. Использование стерически нагруженной аминокислоты *L-трет*-Leu (рисунок 9, таблица 4) привело к улучшению скорости реакции и ее стереоспецифичности.

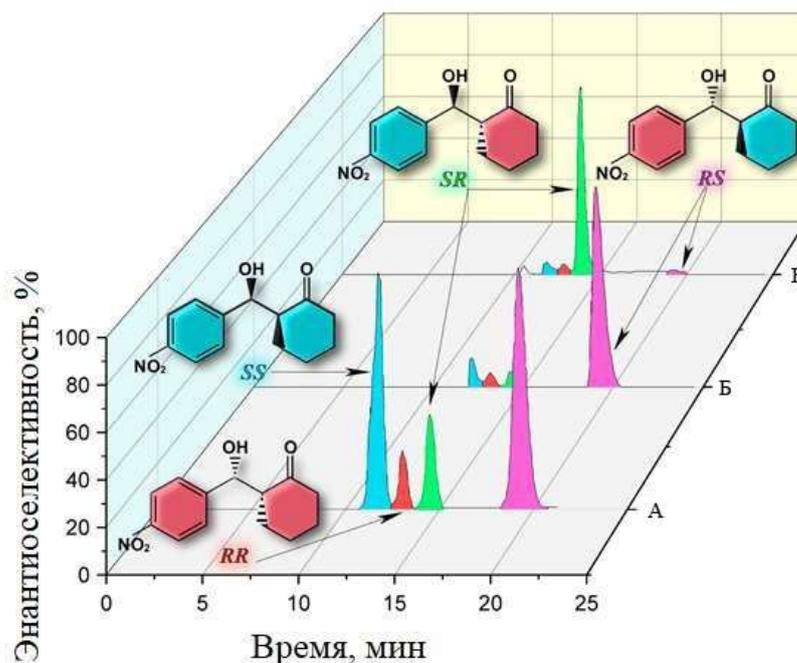


Рисунок 9 – Изомеры **5**, образующиеся при аминокислотном (10 моль%) катализе: а) L-His (54 % *ee*, 3:1), б) D-Val (92 % *ee*, 9:1), в) *L-трет*-Leu (выход *SS*-продукта – 5,5; *RR* – 5,5; *SR* – 85; *RS* – 4 (98 % *ee*, 28:1). Скорость потока 0,67 мл/мин

В частности, при использовании *L-трет*-Leu при 25 °С реакция завершилась за 15 минут с высокой диа- и энантиоселективностью для основного *SR*-стереомера продукта **12**. Проведение реакции при более низких температурах также привело к увеличению энантиоселективности процесса. Энантиоселективность по основному (*SR*)-стереоизомеру **12** составила 92 % при 10 °С, 93 % при 0 °С и 94 % при -10 °С, соответственно, с высокой диастереоселективностью. Использование *L*-гистидина (*L*-His) в том же количестве снижает энантио- и диастереоселективность процесса. Увеличение температуры до 45 и 75 °С приводит к снижению энантиоселективности процесса, в частности, и за счет дегидратации целевого продукта, приводящей к увеличению количества ненасыщенного продукта **13** (рисунок 10).

Использование *L-трет*-Leu в реакции с другими альдегидами: *o*-нитросалициловым альдегидом **14** или *p*-нитросалициловым альдегидом **15**, (микрофлюидная установка аналогична предыдущему синтезу) приводит к высокому выходу продукта (до 99 %) с высокой энантиоселективностью (до 96 %) и диастереоселективностью (таблица 5). Это свидетельствует об эффективности выбора данного катализатора и метода синтеза. Успешное проведение такой реакции имеет важное значение для синтеза хиральных соединений. Полученные продукты 2-(гидрокси-(2-гидрокси-6-нитрофенил)метил)циклогексанон **16** и 2-(гидрокси-(2-гидрокси-4-нитрофенил)метил)циклогексанон **17** могут использоваться в органическом синтезе как промежуточный субстрат для получения различных БАВ.

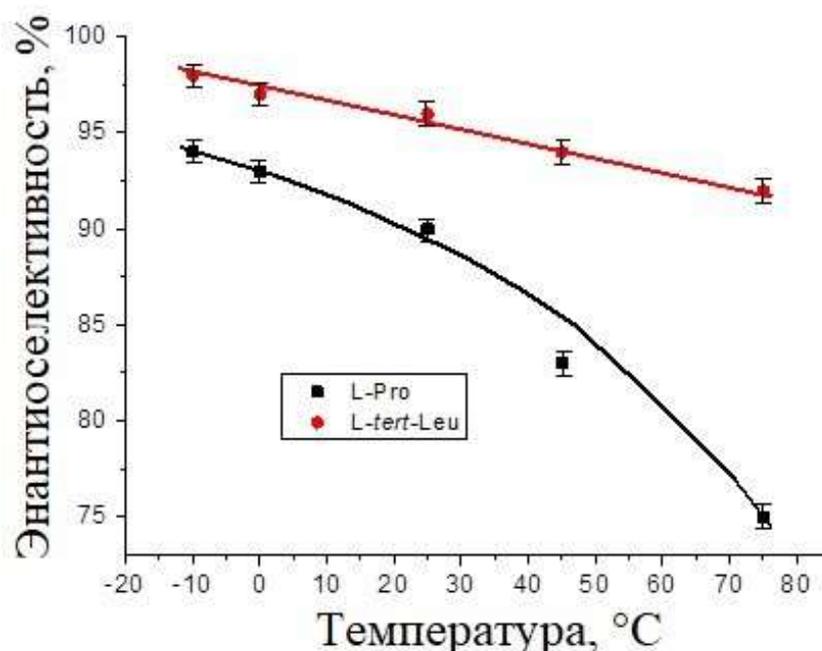


Рисунок 10 – Энантиоселективность образования альдоля **5** при катализе 10 моль% *L*-Pro (а) и 10 моль% *L-трет*-Leu (б) в непрерывном потоке в микрореакторе в зависимости от температуры процесса от -10 до +75 °С

Данная реакция идет с высокими выходами 90-99 %. При этом для всех трех используемых нитробензальдегидов как выход, так и энантиомерная чистота мажорного *SR*-стереомера **16**, **17** немного выше при использовании *трет*-лейцина в качестве катализатора. Причем полная конверсия исходных реагентов в условиях микропотока достигается за 15 минут, а в классических условиях – за 24 часа при одинаковой температуре 25 °С. В условиях микропотока интенсивность рассматриваемого процесса почти на 4 порядка выше, чем в колбе (таблица 5). При этом высокая стереоселективность и интенсивность процесса сохраняются для всех нитробензальдегидов.

Таблица 5 – Альдольная реакция получения **16**, **17**, катализируемая аминокислотами 10 моль% при 25 °С в условиях микропотока за 15 минут и в классических условиях за 24 часа

Соединение	Катализатор	Выход 16 , 17 , %		<i>SR</i> -изомер, <i>ee</i> %		<i>anti/syn</i>		Интенсивность, ммоль/(л·мин)	
		Колба	Поток	Колба	Поток	Колба	Поток	Колба	Поток
14	<i>S</i> -Pro	90±1, 1	96±1,4	92±1,1	90±1,1	9:1	14:1	470	6 310
	<i>S</i> -трет- Leu	96±1, 4	99±1	88±1,3	96±1,4	6:1	25:1	500	6 510
15	<i>S</i> -Pro	90±1, 1	92±1,1	89±1,1	92±1,2	8:1	13:1	470	6 050
	<i>S</i> -трет- Leu	96±1, 4	98±1,2	90±1,1	96±1,4	7:1	22:1	500	6 440

Для альдольной реакции, проводимой в этаноле в условиях микропотока и в колбе, предложен эффективный хиральный катализатор *L*-трет-Leu, позволяющий достичь выхода 98 % и стереоселективности 96 % *ee* для мажорного *SR*-диастереомера (отношение *anti/syn* до 25:1). Применение микропоточной технологии для стереоселективной альдольной реакции, катализируемой аминокислотами, позволяет увеличить интенсивность процесса на 4 порядка по сравнению с синтезом в колбе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены преимущества применения микрофлюидных технологий по сравнению с классическими методами синтеза в колбе для реакций восстановления ароматических нитросоединений дитионитом натрия и альдольной реакции, катализируемой аминокислотами.

Выводы:

1. Восстановление ароматических нитросоединений дитионитом натрия протекает с высокими выходами в гетерогенной среде с размерами частиц от 100 до 1200 нм. Установлено влияние скорости перемешивания в емкостном реакторе на скорость протекания процесса.
2. Предложены оптимальные условия синтеза ароматических аминов как в классических условиях, так и в условиях микропотока с выходами до 99%. Установлено, что в микрореакторе интенсивность процесса выше в 25 раз, а время реакции сокращается в среднем в 10 раз.
3. Установлено, что проведение стереоселективной альдольной реакции циклогексанола с нитробензальдегидом, катализируемой аминокислотами в микрофлюидных условиях позволяет сократить время реакции на порядок по сравнению процессом в емкостном реакторе, а понижение температуры до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ при использовании L-Pro приводит к увеличению энантиоселективности процесса до 94 % с выделением целевого (*SR*)-*анти*-стереоизомера с выходом до 96 %. Макрокинетическое сравнение альдольной реакции замещенных нитробензальдегидов как в емкостном, так и в микрофлюидном реакторе указывает на преимущество последнего подхода благодаря сокращению времени синтеза на 2 порядка и повышению интенсивности процесса на 5 порядков.
4. Показано, что замена аминокислоты L-Pro на L-*трет*-Leu в стереоселективной альдольной реакции нитробензальдегидов с циклогексаноном приводит в микропоточных условиях при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ к повышению выхода целевого (*SR*)-*анти*-стереоизомера с 96 до 99 %, стереоселективности до 96 % *ee* и улучшению соотношения *anti/sin* до 25:1.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в международных базах данных:

1. **Pavlov P.A.** Microfluidic asymmetrical synthesis and chiral analysis / K.A. Kochetkov, N.A. Bystrova, **P.A. Pavlov** [et al.] // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2022. – Vol. 115. – P. 62-91. (**Scopus, Web of Science**);

2. **Pavlov P.A.** Green chemistry approach for stereoselective aldol condensation catalyzed by amino acids under microflow conditions / K.A. Kochetkov, M.S. Oshchepkov, **P.A. Pavlov** [et al.] // Chemical Engineering Research and Design. – 2024. – Vol. 201. – P. 169-175. (**Scopus**);

3. **Pavlov P.A.** Stereoselective catalysis of aldol reaction by amino acids under microflow conditions / **Pavlov P.A.**, Oshchepkov M.S., Bystrova N.A., Gorunova O.N., Piyin M.M., Kochetkov K.A. // ИНЭОС OPEN. – 2025. – Vol. 5, № 4. – P. 1-5 (**ВАК, Белый список, КЗ**);

4. P.A. Pavlov. Microfluidic Dithionate Reduction: A Step Forward in Effective Green Chemistry / P.A. Pavlov, T.V. Bukharkina, N.A. Bystrova, O.N. Gorunova, M.S. Oschepkov, K.A. Kochetkov, A.S. Oschepkov // Results in Engineering. – 2025, – P. 105602 (**Scopus**).

Журналы РИНЦ, публичные доклады на всероссийских и международных научных мероприятиях (конференциях, съездах, симпозиумах, конгрессах):

1. **Павлов П.А.** Подход «зеленой химии» для стереоселективной альдольной конденсации, катализируемой аминокислотами, в условиях микропотока / **П.А. Павлов**, К.А. Кочетков, И.Н. Соловьева, М.С. Ощепков // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37, № 8 (270). – С. 124-128. (РИНЦ).

2. **Павлов П.А.** Оптимизация условий проведения реакции Анри в условиях микрожидкостного потока / **П.А. Павлов**, М.С. Ощепков, К.А. Кочетков // IX Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского: сборник тезисов докладов (11-12 ноября 2021 г., г. Москва). – М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), 2021. – 276 с. – С. 219.

3. **Павлов П.А.** Синтез 2-(гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанона в условиях микрожидкостного потока / **П.А. Павлов**, М.С. Ощепков, К.А. Кочетков // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2022» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МАКС Пресс, 2022. ISBN 978-5-317-06824-0.

4. Сык Ч. Подход «зеленой химии» к стереоселективной альдольной конденсации с использованием аминокислот в качестве катализаторов в условиях микропотока / Ч. Сык, **П.А. Павлов**, М.С. Ощепков // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации: Тезисы докладов III Школы молодых ученых, Москва, 15-19 мая 2023 года. – Москва: Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 2023. – С. 39.

5. Терновая Н.Д. Применение микрофлюидных технологий в органическом синтезе / Н.Д. Терновая, **П.А. Павлов**, М.С. Ощепков // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации: Тезисы докладов III Школы молодых ученых, Москва, 15-19 мая 2023 года. – Москва: Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 2023. – С. 148-151.

6. **Павлов П.А.** Реакция альдольной конденсации в оптимизированных условиях микрожидкостного потока / **П.А. Павлов**, Ч. Сык, К.А. Кочетков // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2024» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МОО СИПН Н.Д. Кондратьева, 2024. ISBN 978-5-901-64042-5.1