МЕХАНИЗМ, КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИЙ АЛКИЛИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ

Гафуров Абдулазизбек Садирдина

Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан Аспирант

Виноградова Валентина Ивановна

Институт химии растительных веществ Академия наук Республики Узбекистан Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник

Аннотация. В данной статье рассматриваются теоретические основы, механизм, вопросы селективности и современные каталитические подходы к реакции алкилирования вторичных аминов (N-алкилирование) спиртами, альдегидами и кетонами, а также N-алкилирование амидами и алкилирование циклических аминов. Рассматривается применение новых катализаторов, включая такие металлы, как Co(II), Ir, Pd, Mn, Ni и Zr.

Ключевые слова: вторичный амин; N-алкилирование; восстановительное алкилирование; реакции непрерывного потока; селективность; катализ; циклические амины; алкилирование амидов.

Abstract: This article examines the theoretical foundations, mechanism, selectivity issues, and modern catalytic approaches to the alkylation of secondary amines (N-alkylation) with alcohols, aldehydes, and ketones, as well as N-alkylation with amides and alkylation of cyclic amines. The application of new catalysts, including metals such as Co(II), Ir, Pd, Mn, Ni, and Zr, is discussed.

Keywords: secondary amine; N-alkylation; reductive alkylation; continuous flow reactions; selectivity; catalysis; cyclic amines; amide alkylation.

Annotatsiya: Ushbu maqolada ikkilamchi aminlarni spirtlar, aldegidlar va ketonlar bilan alkillashning (N-alkillanish) nazariy asoslari, mexanizmi, selektivlik masalalari va zamonaviy katalitik yondashuvlari, shuningdek, amidlar bilan N-alkillanish va siklik aminlarning alkillanishi ko‘rib chiqiladi. Yangi katalizatorlarni, jumladan Co(II), Ir, Pd, Mn, Ni va Zr kabi metallarni qo'llash masalalari muhokama qilinadi.

Kalit so‘zlar: ikkilamchi amin; N-alkillanish; qaytaruvchi alkillanish; doimiy oqim reaktsiyalari; selektivlik; kataliz; siklik aminlar; amid alkilatsiyasi.

Введение.

N-алкилирование аминов является одним из важнейших превращений в органическом синтезе и широко используется от простых лабораторных стадий до промышленных процессов. При взаимодействии вторичных аминов (R_2NH) с электрофильными алкильными реагентами образуются третичные амины (R_3N) или четвертичные аммониевые соли (R_4N^+).

ISSN 3030-3907

Традиционно использовалось алкилирование по S_{N2}-пути с алкилгалогенидами, но в последние годы быстро развиваются методы электронно-акцепторного водорода (ВН).

Типы и пути реакций. *Простое алкилирование (с алкилгалогенидами, сульфатами, тозилатами).* Одним из наиболее распространённых методов алкилирования является реакция вторичных аминов с алкилгалогенидами. Этот процесс обычно проводят в присутствии сильных оснований (NaOH, K_2CO_3).

$$R_2NH + R'–X \rightarrow R_2R'\text{-}N + HX$$

Восстановительное алкилирование. Вторичный амин конденсируется с альдегидом или кетоном с образованием промежуточного продукта иминий-иона. Обычный имин ($R_2C=NR$) не образуется, поскольку атом азота уже дизамещен.

$$R_2NH + R'COR'' \rightarrow [R_2N^+=CHR''] \text{ (иминий-ион)}$$

Далее иминий-ион восстанавливается (H_2/Pd, HCOOH, $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, силаном, бораном и т. д.) с образованием третичного амина. Этот процесс протекает в мягких условиях и с высокой селективностью.

$$[R_2N^+=CHR''] + [H] \rightarrow R_2N\text{-}CHR''$$

Восстановительное алкилирование с помощью Ir-катализа (Pd, Pt, Ru, Rh). Сложные эфиры напрямую реагируют со вторичными аминами, образуя сначала промежуточный амид. Сложный эфир → Ir-катализ → образуется альдегид, который немедленно превращается в иминий с вторичным амином, который при восстановлении дает третичный амин. Этот метод позволяет проводить тандемное аминирование-алкилирование в одну стадию с широкой толерантностью к функциональным группам (NO_2, галоген, CN, алкен и т. д.).

Прямое N-алкилирование спиртов через заимствование водорода (ВН). Комплексы Co(II), Mn, Ir, Ru, Ni и Pd, а также платформы MOF и цеолиты катализируют реакции ВН: 1) дегидротацию спиртов и карбонильных групп; 2) конденсацию с R_2NH [1,4,5,7,8].

$$RCH_2OH + R_2NH \rightarrow RCH_2–NR_2 + H_2O$$

Алкилирование амидов. Амиды являются слабыми нуклеофилами. Поэтому для таких реакций требуются активирующие катализаторы (например, комплексы 3d-металлов) или сильные щелочи [9].

$$R–C(=O)–NH_2 + B^- \rightarrow R–C(=O)–NH^- + BH \text{ (катализатор: Ni, Cu, Co)}$$

Алкилирование циклических аминов. Циклические вторичные амины, такие как пиперидин и пирролидин, эффективно алкилируются спиртами, алкилгалогенидами и активированными олефинами; в условиях ВН циклические субстраты демонстрируют высокую селективность.

ISSN 3030-3907

1. Заимствование водорода (алкилирование через спирт)
   пиперидин + этанол → N-этилпиперидин
2. Механизм S_{N2} (через алкилгалогенид)
   пиперидин + метилиодид → N-метилпиперидин
3. Присоединение по Михаэлю (через активированный олефин)
   пиперидин + акрилонитрил → N-(2-цианоэтил)пиперидин

Механизмы и стадии реакции.

Нуклеофильная атака электрофильного центра атома азота R_2NH приводит к тетраэдрическому интермедиату или четвертичному аммонию.

$$R_2NH + R'–C=O \rightarrow [R'–C(–O^-)–NHR_2]^-$$

Протонный обмен. Перенос протона от образующегося $[R_2NH]^+$ к основанию или каталитическому центру; в случае применения ВН наблюдаются иминиевые или иминные интермедиаты.

$$[R'–C(–OH)–NHR_2] \rightarrow R'–C=NR_2 + H_2O \text{ (дегидратация)}$$

Вторичное алкилирование. В присутствии избытка алкилирующего реагента третичный амин может быть дополнительно алкилирован с образованием четвертичной аммониевой соли. Стехиометрия, температура и время строго контролируются для ограничения избыточного алкилирования [6,15].

$$R_3N + R'–X \rightarrow [R_3N–R']^+ X^-$$

Механизм ВН. Дегидрирование приводит к образованию имина, его восстановлению и регенерации катализатора. Это зависит от кинетики образования имина.

$$R–C=NR' + BH_4^- \rightarrow R–CH_2–NR' + BH_3$$

Катализаторы. Высокие выходы N-алкилирования первичных и вторичных спиртов до аминов были достигнуты с использованием комплекса Co(II), координированного с триазолилпиридиновым лигандом; экспериментально продемонстрировано, что этот механизм протекает по пути ВН(HAT) [1]. Показано, что катионный катализатор $[Ir(COD)_2]BArF_2$ способен к селективному N-моноалкилированию и даже тандемному аминированию-алкилированию со сложными эфирами [3,14]. Изучены механизмы и практическое применение методологии ВН с палладиевым катализом [4]. Высокоэффективным оказалось восстановительное N-алкилирование кетонов на гетерогенных полисилано-Pd катализаторах [10,11,12]. Авторами работ [9,13] демонстрируются экологические преимущества, низкая токсичность и промышленная привлекательность реакций ВН, катализируемых комплексами, содержащих Mn.

MOF и цеолиты. Было показано, что MOF, функционализированные Ir-фосфином, обеспечивают прямое N-алкилирование через ВН [5]. Недавние

ISSN 3030-3907

исследования выявили механизм высокоселективного N-алкилирования с использованием цеолитов Cs-LTA и продемонстрировали его применимость в проточных реакторах [8].

Селективность, кинетика и побочные реакции.

N-алкилирование против O-алкилирования. Хелатирующие добавки, такие как 9-борабициклононан, к аминоспиртам способствуют N-алкилированию и подавляют O-алкилирование [16].

Кинетика стадий имина и имониевого алкилирования. В процессах ВН и восстановительного алкилирования общая скорость определяется стабильностью имина (pH, растворитель, количество воды); добавление воды в присутствии HCOOH, как сообщается, увеличивает выход в процессах, катализируемых Ir [2].

Алкилирование амидов и сложные субстраты.

Резонансная стабильность амидов делает их слабыми нуклеофилами. Было показано, что N-алкилирование спиртов амидами по типу ВН с использованием комплексов 3d-металлов возможно, но в большинстве случаев требует сильной активации, более высоких температур или специальных лигандов [9].

Безопасность, стабильность и промышленные требования.

Безопасность. Алкилгалогениды являются токсичными и алкилирующими агентами; требуются закрытые системы, вентиляция и соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ). Безопасность оборудования под давлением важна при работе с H_2. Использование силановых и борановых доноров может увеличить выбросы.

Зелёная химия. Стратегия ВН сочетает в себе высокую атомную экономичность, низкий профиль отходов и пригодные для вторичной переработки гетерогенные катализаторы (MOF, цеолиты, полимерные носители) [5,8]. Непрерывный подход повышает энергоэффективность и безопасность [10–12].

Промышленное применение. N-алкилированные амины используются в качестве важных структурных единиц в фармацевтических препаратах, пестицидах, красителях, поверхностно-активных веществах и полимерных добавках [2,3].

Резюме.

N-алкилирование вторичных аминов получило значительное развитие в последние годы особенно применение катализаторов на основе кобальта, иридия, палладия и марганца, а также платформы MOF и цеолитов, а также проточные технологии.

ISSN 3030-3907

Работа выполнена при финансовой поддержке Бюджетной программы фундаментальных научных исследований ИХРВ АН Руз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Shekhawat B., Gahlaut P. S., Gautam, D., Jana B.. “N-Alkylation of amines with primary-secondary alcohols using a novel cobalt(II) inverse triazolyl-pyridine complex” Chem. Commun. 2024. 60. 8581. DOI: 10.1039/D4CC01996B.
2. Tong J., Guo S.,, Zhu H., Ouyang L., Liao J., Li Y., “Ir-catalyzed reductive amination and transfer hydrogenation of diketones: access to β- and γ-amino alcohols.” RSC Adv. 2024. DOI: 10.1039/D4RA07386J.
3. Lu G.S., Ruan Z.L., Wang Y., Lu J.F., Ye J.L., Huang P.Q., “Catalytic Reductive Amination and Tandem Amination-Alkylation of Esters Enabled by a Cationic Iridium Complex”. Angew. Chem. Int. Ed. 2025. e202422742. Epub 2024. DOI: 10.1002/anie.202422742.
4. Sabu S., Saranya P. V., Anilkumar G.. “An overview of palladium-catalyzed N-alkylation reactions.” Org. Biomol. Chem. 2025. DOI: 10.1039/D4OB01695E.
5. Chen W., et al. “N-Alkylation through the Borrowing Hydrogen Pathway Catalyzed by Ir-phosphine-functionalized MOFs.” ACS Appl. Mater. Interfaces. 2024. DOI: 10.1021/acsami.4c02143.
6. Roychowdhury P., Waheed S., Sengupta U., Herrera R. G., Powers D. C.. “Synthesis of Secondary Amines via Self-Limiting Alkylation of N-Aminopyridinium Salts”. Org. Lett. 2024.
7. Aurore E. F. Denjean, Ainara Nova and David Balcells “Borrowing Hydrogen Mechanism in Amine Alkylation by Single Atom Nickel Catalysts”. ACS Catal. 2024. DOI: 10.1021/acscatal.4c02182.
8. Yao H., et al. “Precise N-Alkylation via Cs-LTA Zeolites: Mechanistic Insights and Prospects” Precision Chemistry. 2025. DOI: 10.1021/prechem.5c00057.
9. Jharna Mahato, Rima Das, Tanmoy Kumar Saha “3*d* transition metal complexes as homogeneous catalysts in *N*-alkylation reactions using alcohols: A recent update”. Tetrahedron 2024. DOI:org/10.1016/j.tet.2024.134192
10. Taisei Senzaki, Yuki Saito and Shu Kobayashi “Reductive N-Alkylation of Amines with Ketones Using Heterogeneous Polysilane-Palladium Catalysts under Continuous-Flow Conditions” Org. Lett. 2024. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00876.
11. Nature Index highlight: “Reductive N-Alkylation ... under Continuous-Flow Conditions”. 2024
12. Synfacts note: “Continuous-Flow N-Alkylation of Amines Using a Heterogeneous Polysilane-Pd Catalyst”. Synfacts. 2024.
13. Mohd Farhan Ansari, Atul Kumar Maurya, Abhishek Kumar and Saravanakumar Elangovan. “Manganese-catalyzed C–C and C–N bond formation with alcohols via borrowing hydrogen or hydrogen auto-transfer”. Org. Chem.

ISSN 3030-3907

2024. DOI: 10.3762/bjoc.20.98.
14. Johanna Templ and Michael Schnürch “A Guide for Mono-Selective N-Methylation, N-Ethylation, and N-n-Propylation of Primary Amines, Amides, and Sulfonamides and Their Applicability in Late-Stage Modification”. Chem. Eur. J. 2024. DOI: 10.1002/chem.202304205.
15. Organic Chemistry Portal. “Synthesis of secondary and tertiary amines” (online sourse, 2024 updates).
16. “Selective mono-N-alkillash of 3-amino alcohols via 9-BBN chelation (method note)”. Organic-Chemistry.org (2024 updates).

ISSN 3030-3907