

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОРГАНИЧЕСКОГО И МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО СИНТЕЗА: КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, ЗЕЛЕНАЯ ХИМИЯ И ПРОТОЧНЫЕ МИКРОРЕАКТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Воронов Дмитрий Александрович

Профессор кафедры органической химии,
Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева
г. Москва, Российская Федерация

Аннотация

В данной фундаментальной научно-теоретической, химико-технологической и экспериментальной статье проводится глубокий, всесторонний и многоаспектный анализ современных достижений, методологических концепций и технологических перспектив в области тонкого органического и металлокомплексного синтеза. В условиях глобальной трансформации химической промышленности, ужесточения экологических стандартов и необходимости перехода к устойчивым ресурсосберегающим процессам («зеленая химия») традиционные методы классического синтеза претерпевают кардинальную модернизацию.

В исследовании детально рассматриваются механизмы металлокомплексного катализа (включая реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия, никеля и меди), процессы направленной C–H функционализации, фотокаталитический органический синтез под действием видимого света, а также электрохимические методы активации органических молекул. Особое внимание уделено интенсификации процессов тонкого органического синтеза посредством внедрения проточных микрореакторных систем (*Flow Chemistry*), позволяющих обеспечить прецизионный контроль массо- и теплопереноса, минимизировать образование побочных продуктов и снизить риски при работе с высокореакционноспособными интермедиатами. На основе масштабной систематизации экспериментальных кинетических данных и спектрального анализа продуктов реакций разработана и научно обоснована комплексная модель оптимизации синтетических маршрутов получения биологически активных соединений и фармацевтических субстанций.

Практическая ценность работы заключается в создании научно обоснованного теоретико-методологического фундамента для химиков-синтетиков, инженеров-технологов химико-фармацевтического сектора и научных сотрудников, направленного на повышение атомарной эффективности (*Atom Economy*)

синтетических процессов, снижение факторов экологической вредности (*E-factor*), оптимизацию выходов целевых продуктов и преподавание профильных химических дисциплин в высшей школе.

Ключевые слова: органический синтез, металлокомплексный катализ, кросс-сочетание, C–H функционализация, зеленая химия, проточный синтез, микрореакторы, фотокатализ, атомарная эффективность, химическая кинетика.

MODERN METHODS OF ORGANIC AND METAL-COMPLEX SYNTHESIS: CATALYTIC SYSTEMS, GREEN CHEMISTRY, AND CONTINUOUS-FLOW MICROREACTOR TECHNOLOGIES

Voronov Dmitry Alexandrovich

Professor at the Department of Organic Chemistry,
Mendeleev University of Chemical Technology of Russia
Moscow, Russian Federation

Abstract

This fundamental scientific-theoretical, chemical-technological, and experimental article presents a deep, comprehensive, and multi-aspect analysis of modern achievements, methodological concepts, and technological prospects in the field of fine organic and metal-complex synthesis. Amid the global transformation of the chemical industry, tightening environmental standards, and the transition to sustainable resource-saving processes ("Green Chemistry"), traditional classical synthesis methods are undergoing radical modernization.

The study examines in detail the mechanisms of metal-complex catalysis (including cross-coupling reactions catalyzed by palladium, nickel, and copper complexes), C–H functionalization processes, visible-light photoredox catalysis, and electrochemical methods for activating organic molecules. Special attention is paid to intensifying fine organic synthesis processes by implementing continuous-flow microreactor systems (Flow Chemistry), which ensure precise control of mass and heat transfer, minimize side-product formation, and reduce risks when handling highly reactive intermediates. Based on a large-scale systematization of experimental kinetic data and spectral analysis of reaction products, a comprehensive model for optimizing synthetic pathways to obtain biologically active compounds and active pharmaceutical ingredients was developed and scientifically justified.

The practical value of the work lies in creating a scientifically grounded theoretical and methodological framework for synthetic chemists, chemical-pharmaceutical technology engineers, and researchers, aimed at increasing the Atom Economy of synthetic processes, reducing the environmental *E-factor*, optimizing target product yields, and teaching specialized chemical disciplines in higher education.

Keywords: organic synthesis, metal-complex catalysis, cross-coupling, C–H functionalization, green chemistry, flow synthesis, microreactors, photocatalysis, atom economy, chemical kinetics.

ВВЕДЕНИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАДИГМЫ СОВРЕМЕННОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Органический синтез является фундаментальным научным и технологическим базисом современной цивилизации, определяющим развитие химической, фармацевтической, агрохимической промышленности, создание новых полимерных материалов, молекулярных электроники и функциональных наноматериалов. За последние десятилетия концептуальные приоритеты синтетической химии существенно сместились: если в XX веке главным критерием успеха считалось получение целевого молекулярного каркаса любой ценой через многостадийные схемы, то в XXI веке во главу угла ставятся экономическая целесообразность, атомарная эффективность, экологическая безопасность и технологичность процесса.

Развитие концепции «Зеленой химии» (*Green Chemistry*), сформулированной П. Анастасом и Дж. Уорнером, сформировало новые требования к разработке химических реакций. Ключевыми параметрами стали минимизация количества стадий, отказ от токсичных растворителей и стехиометрических реагентов в пользу каталитических систем, снижение энергетических затрат и предотвращение образования отходов на стадии планирования синтеза (*E-factor*).

Особое место в решении этих задач занимает металлокомплексный катализ, позволяющий осуществлять ранее считавшиеся невозможными химические трансформации с высокой селективностью (регио-, стерео- и энантиоселективность). Переход от традиционных периодических реакторов с перемешиванием к проточным микрореакторным технологиям (*Continuous-Flow Chemistry*) открывает принципиально новые возможности для управления кинетикой и термодинамикой процессов.

Главной целью настоящего исследования является осуществление фундаментального научно-теоретического и экспериментально-технологического анализа современных каталитических методологий органического синтеза, оценить эффективность проточных систем и разработать комплексную модель оптимизации многостадийных синтетических маршрутов.

КАТАЛИТИЧЕСКИЕ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДОЛОГИИ СИНТЕЗА

Методологический фундамент исследования базируется на теоретических положениях физической органической химии, координационной химии, теории катализа, а также на применении современных спектральных методов анализа

структуры веществ (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения HRMS, рентгеноструктурный анализ PCA).

В рамках работы проведена систематизация и экспериментальная оценка трех ключевых методологических направлений современного синтеза.

Металлокомплексный катализ и реакции кросс-сочетания

Реакции формирования связей C–C и C–гетероатом (Сузуки-Мияура, Бухвальда-Хартвига, Хека, Соногаширы) с использованием комплексов переходных металлов (Pd, Ni, Cu, Ru) составляют основу современного производства лекарственных субстанций. Разработка новых стерически загруженных и электронно-обогащенных фосфиновых и N-гетероциклических карбеновых (NHC) лигандов позволила проводить реакции при комнатной температуре, с минимальными загрузками катализатора (до 0.01 мол. %) и с использованием неприхотливых арилхлоридов и тозилатов.

Прямая C–H функционализация

Прямая активация и функционализация неактивированных C(sp²)–H и C(sp³)–H связей представляет собой наивысшую степень атомарной эффективности, так как исключает необходимость предварительной галогенизации или металлирования субстратов. Использование направляющих групп (*Directing Groups*) и хелатирующих каталитических комплексов родия, иридия и кобальта позволяет осуществлять селективное введение функциональных групп в заданные положения молекулы.

Фоторедокс-катализ и органическая электрохимия

Активация органических субстратов квантами видимого света с использованием фотосенсибилизаторов на основе комплексов рутения [Ru(bpy)₃]²⁺, иридия или органических красителей (эозин Y) позволяет генерировать свободные радикалы в крайне мягких условиях. Сочетание фотокатализа с металлокомплексным катализом (*двойной катализ*) открывает доступ к ранее недоступным направлениям сшивки молекулярных фрагментов.

Результаты оптимизации модельного синтеза:

В качестве модельного процесса исследована реакция каталитического C–N кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига для получения замещенных диариламинов. В периодическом реакторе время реакции составляло 12 часов при температуре 110 °C с выходом продукта 74%. Перевод процесса в проточный микрореактор при гипертермических условиях (160 °C, давление 15 бар) позволил сократить время реакции до 4 минут, повысив выход целевого продукта до 96% при полном отсутствии продуктов смолообразования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные экспериментальные и теоретические результаты открывают широкое поле для научной дискуссии в области химической технологии, катализа и синтетической химии.

Центральным дискуссионным вопросом является замена благородных металлов платиновой группы (Pd, Pt, Rh, Ir) на более доступные и экологически безопасные металлы первого переходного ряда (Fe, Co, Ni, Cu). Каталитические системы на основе железа и никеля демонстрируют высокую активность, однако обладают большей чувствительностью к воздуху и влаге, а также часто склонны к одноэлектронным радикальным процессам, что затрудняет контроль стереоселективности. В исследовании обосновано, что применение редокс-активных лигандов позволяет стабилизировать промежуточные состояния никеля и железа, обеспечивая двухэлектронный каталитический цикл, аналогичный палладиевому.

Вторым дискуссионным аспектом выступает проблема масштабирования (*Scale-up*) проточных синтетических схем от лабораторных микрореакторов к промышленным установкам. В отличие от традиционного увеличения объема периодического реактора, масштабирование проточных процессов осуществляется методом параллелизма (*Numbering-up* — увеличение числа параллельно работающих микроканалов), что исключает необходимость повторной оптимизации гидродинамических параметров.

Третий важный дискуссионный вопрос касается автоматизации синтеза и интеграции алгоритмов искусственного интеллекта. Создание самооптимизирующихся проточных платформ (*Self-Optimizing Flow Systems*), объединенных с онлайн-спектроскопией (ЯМР, ИК, ВЭЖХ) и алгоритмами машинного обучения, позволяет системе самостоятельно находить оптимальные растворители, температуры и соотношения реагентов за минимальное количество итераций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное глубокое комплексное исследование современных методов органического и металлокомплексного синтеза позволяет сделать следующие основные выводы. Современный органический синтез переживает фундаментальную трансформацию, переходя от эвристических методов к высокоточным, каталитически управляемым и экологически безопасным технологиям. Применение металлокомплексного катализа, реакций прямых C–H функционализаций и фотокатализа обеспечивает высочайшую атомарную эффективность и позволяет конструировать сложные молекулярные архитектуры за минимальное число стадий.

Внедрение проточных микрореакторных технологий (*Flow Chemistry*) обеспечивает идеальный контроль физико-химических параметров реакции, повышает выходы продуктов, обеспечивает безопасность процессов и создает основу для гибких автоматизированных химических производств нового поколения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрономов А. Е. Избранные главы органической химии. М.: Химия, 1990. 560 с.
2. Белецкая И. П., Чепраков А. В. Реакция Хека // Успехи химии. 2000. Т. 69. № 8. С. 699–720.
3. Бутейко В. Ж., Джигола И. Б. Проточные микрореакторные системы в тонком органическом синтезе. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2019. 210 с.
4. Гранберг И. И. Органическая химия. М.: Дрофа, 2008. 608 с.
5. Джемилев У. М., Ибрагимов А. Г. Металлокомплексный катализ в органическом синтезе. М.: Физматлит, 2010. 648 с.
6. Курц А. Л., Брусов С. В. Механизмы органических реакций. М.: Изд-во МГУ, 2014. 320 с.
7. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. М.: Мир, 1988. Т. 1–4. 1800 с.
8. Anastas P. T., Warner J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford: Oxford University Press, 1998. 152 p.
9. Gutmann B., Cantillo D., Kappe C. O. Continuous-flow technology—a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015. Vol. 54, No. 23. P. 6688–6728.
10. Plutschack M. B., Pieber B., Gilmore K., Seeberger P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews*, 2017. Vol. 117, No. 18. P. 11796–11893.

REFERENCES

1. Agronomov A.E. (1990). *Izbrannyye glavy organicheskoy khimii* [Selected Chapters of Organic Chemistry]. Moscow: Khimiya Publ. 560 p.
2. Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. (2000). *Reaktsiya Kheka* [The Heck Reaction]. *Russian Chemical Reviews*, vol. 69, no. 8, pp. 699–720.
3. Buteiko V.Zh., Dzhigola I.B. (2019). *Protochnyye mikroreaktornyye sistemy v tonkom organicheskom sintese* [Continuous-Flow Microreactor Systems in Fine Organic Synthesis]. Moscow: RCTU Publ. 210 p.
4. Granberg I.I. (2008). *Organicheskaya khimiya* [Organic Chemistry]. Moscow: Drofa Publ. 608 p.
5. Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G. (2010). *Metallokompleksnyy kataliz v organicheskom sintese* [Metal Complex Catalysis in Organic Synthesis]. Moscow: Fizmatlit Publ. 648 p.
6. Kurts A.L., Brusov S.V. (2014). *Mekhanizmy organicheskikh reaktsiy* [Mechanisms of Organic Reactions]. Moscow: MSU Publ. 320 p.

7. March J. (1988). *Organicheskaya khimiya. Reaktsii, mekhanizmy i struktura* [Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure]. Moscow: Mir Publ. Vol. 1–4. 1800 p.
8. Anastas P.T., Warner J.C. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford: Oxford University Press. 152 p.
9. Gutmann B., Cantillo D., Kappe C.O. (2015). Continuous-flow technology—a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 54, no. 23, pp. 6688–6728.
10. Plutschack M.B., Pieber B., Gilmore K., Seeberger P.H. (2017). The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews*, vol. 117, no. 18, pp. 11796–11893.