

EDN: KCXNQY

УДК 547.596.2+547.596.7

Improved Method of Arene Reduction Using the Lithium-Isopropanol-Ethylenediamine System

Pavel I. Fedorov*,
Tatyana P. Fedorova, Andrey N. Vasil'ev,
Elena G. Zinovjeva, Ekaterina I. Zazhivikhina,
Svetlana A. Markova and Svetlana N. Smirnova
*Chuvash State University named after I. N. Ulyanova
Cheboksary, Russian Federation*

Received 29.06.2023, received in revised form 06.10.2023, accepted 13.10.2023

Abstract. The article discusses the existing methods for obtaining dihydro derivatives of substituted arenes by reducing various functional derivatives of benzene (toluene, cumene, *o*- and *p*-cymene, *o*- and *p*-xylene, anisole, 2-methylanisole, 3-methylanisole, 4-methylanisole, methyl ether thymol, *o*- and *p*-cymen-9-ol). The authors propose an improved method for the preparation of 2,5-dihydro derivatives of aromatic compounds in the arene–lithium–isopropanol–ethylenediamine reducing system at their molar ratio of 1: 2–6: 4–12: 0.25–0.5, respectively. It has been established that the reduction time of one mole of the initial arene is no more than one hour at a process temperature of 75–85 °C. The conversion reaches 90–96 %. The content of 2,5-dihydro derivatives of arenes in the reaction products ranges from 80 to 96 %, depending on the structure of the starting arene. This method has a low content of aliphatic amine in comparison with existing analogues. For the first time, this method was used to reduce cumene, *o*-para-isomers of xylene, and thymol methyl ester. 2,5-Dihydro derivatives of aromatic compounds are formed in high yield, and the reduction process itself is technologically easy to implement in practice in laboratory conditions and industry. The reaction products were identified by gas-liquid chromatography on an LKhM-6MD chromatograph with a flame ionization detector.

Keywords: reduction, aromatic compounds, 2,5-dihydro derivatives of arenes, lithium-ethylenediamine-isopropanol system.

Citation: Fedorov P. I., Fedorova T. P., Vasil'ev A. N., Zinovjeva E. G., Zazhivikhina E. I., Markova S. A., Smirnova S. N. Improved method of arene reduction using the lithium-isopropanol-ethylenediamine system. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*, 2023, 16(4), 531–538. EDN: KCXNQY



© Siberian Federal University. All rights reserved

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

* Corresponding author E-mail address: paf@myrambler.ru

Усовершенствованный способ восстановления аренов системой литий – изопропанол – этилендиамин

П. И. Федоров, Т. П. Федорова,
А. Н. Васильев, Е. Г. Зиновьева,
Е. И. Заживихина, С. А. Маркова, С. Н. Смирнова
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова»
Российская Федерация, Чебоксары

Аннотация. В статье рассматриваются способы получения дигидропроизводных замещенных аренов путем восстановления различных функциональных производных бензола (толуол, кумол, орто- и пара-цимол, орто- и пара-ксилол, анизол, 2-метиланизол, 3-метиланизол, 4-метиланизол, метиловый эфир тимола, орто- и пара-цимен-9-ол). Авторы предлагают усовершенствованный способ получения 2,5-дигидропроизводных ароматических соединений в восстановительной системе арен – литий – изопропанол – этилендиамин при их мольном соотношении 1: 2–6: 4–12: 0,25–0,5 соответственно. Установлено, что время восстановления одного моля исходного арена при конверсии до 90–96 % и температуре процесса 75–85 °С составляет не более одного часа. Содержание в продуктах реакции 2,5-дигидропроизводных аренов находится в пределах от 80 до 96 % в зависимости от структуры исходного арена. Данный способ отличается низким количеством алифатического амина по сравнению с существующими аналогами и прост в технологическом исполнении. Продукты реакции идентифицировали методом ГЖХ на хроматографе ЛХМ-6МД с пламенно-ионизационным детектором.

Ключевые слова: восстановление, ароматические соединения, 2,5-дигидропроизводные аренов, система литий – этилендиамин – изопропанол.

Цитирование: Федоров П. И., Федорова Т. П., Васильев А. Н., Зиновьева Е. Г., Заживихина Е. И., Маркова С. А., Смирнова С. Н. Усовершенствованный способ восстановления аренов системой литий – изопропанол – этилендиамин. Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2023, 16(4). С. 531–538. KСХNQY

Введение

Методы получения из моно-, ди- и тризамещенных аренов их дигидропроизводных хорошо известны. К ним относятся методы Берча, Бенкесера, модификации Реггеля, Уайльдса и Нельсона и др. Полученные соединения с двумя расположенными в 1,4-положении двойными связями, разными по химической активности, широко используются как синтоны в органической химии, в синтезе стероидов, гормонов, феромонов, простагландинов и других мультифункциональных веществ с широким спектром биологического действия. Замещенные циклогекса-1,4-диены являются перспективными синтонами (реакция Альдера – Риккерта) для строительства разнообразных бициклических структур, в том числе природного строения, например, антибиотиков и стимуляторов роста растений [1–3].

К недостаткам, затрудняющим использование выше приведенных методов восстановления аренов в препаративной и тем более в промышленной практике можно отнести, во-первых, проведение реакции при низких температурах; во-вторых, длительность процесса (как правило несколько часов). В-третьих, использование значительных количеств соединений с аминогруппами (на один моль восстанавливаемого арена приходится до 60 молей низкомолекулярных аминов или до 200 молей очищенного жидкого аммиака). В случае плохо растворимых в аминах восстанавливаемых ароматических соединений применяют добавочные растворители, что также усложняет технологический процесс [4].

Использование хорошо растворяющего ароматические соединения и обеспечивающего высокую концентрацию сольватированных электронов в его растворе этилендиамина (ЭДА) (модификация Реггеля) позволило проводить процесс без ухудшения эффективности при любой удобной температуре (до 100 °С) без добавочных растворителей [5]. Тем не менее и в этом случае авторы также использовали значительный избыток ЭДА (25 моль) по отношению к арени.

Интересный вариант предложен турецкими химиками для восстановления простейших ароматических углеводородов. При соотношении (в молях) ароматический углеводород – литий – третичный бутанол – тетрагидрофуран (или диоксан) как 1: 3: 3: 4(3) из бензола, толуола, кумола, *o*-ксилола с конверсией 80–100 % были получены соответствующие 1,4-циклогексидины с выходом 79–87 % [6]. Несмотря на то, что реакции по этому варианту проводят при комнатной температуре, сложность процесса заключается в необходимости подвода постоянного тока газообразного аммиака из баллона в течение 5–24 часов.

В работе [7] Burrows J. с коллегами привели примеры безаммиачного восстановления по Берчу бензойной кислоты и её производных литием и ЭДА или его аналогами при температуре окружающей среды, применяя в качестве добавочного растворителя тетрагидрофуран.

К альтернативным способам восстановления аренов можно отнести: механохимическое дисперсией натрия в парафиновом масле в сочетании с 1,3-диметил-2-имидозалидином [8–9], фотохимическое [10–12], с использованием энзимов [13], краун-эфиров [14], электрохимическое с определенным режимом подачи тока [15–16] и др.

Целью настоящей работы является усовершенствование чисто химического способа получения 2,5-дигидропроизводных аренов восстановлением различных функциональных производных бензола с помощью системы литий – изопропанол – ЭДА с высоким выходом без существенных трудо- и энергозатрат и без различных добавок.

Экспериментальная часть

Анализ ГЖХ полученных соединений проводили на хроматографе ЛХМ-6МД модель 3 с пламенно-ионизационным детектором на колонке (3000x3 мм), заполненной носителем инертном AW-DMCS (зернение 0.25–0.315 мм), пропитанным силиконовым каучуком SE-30 (5 %). Температура колонки 95 °С, газ-носитель – азот, расход – 50 мл/мин. Продукты реакции идентифицировали методом добавления известных веществ при проведении ГЖХ анализа.

Для восстановления использовали промышленно выпускаемые реактивы марки х.ч. Изопропиловый спирт (ИПС) (99.5 %) и ЭДА (97 %) для обезвоживания предварительно перегоняли над натрием.

Методика восстановления ароматических соединений. В смесь 1.0 моля арена, 4–12 молей абсолютного ИПС и 0.25–0.5 молей абсолютного ЭДА при 75–85 °С в течение 10–15 мин при достаточном охлаждении реакционной колбы внесли порциями 2–6 моль мелко нарезанного лития. Через 20–30 мин (т.е. после растворения металла) смесь охладили до комнатной температуры и добавили дистиллированную воду до полного растворения осадка (1.5–2.0 л). Органический слой трижды промыли водой и высушили безводным Na_2SO_4 .

Оптимальные соотношения реагентов для восстановления различных функциональных производных бензола приведены в табл. 1 и 2.

Результаты и их обсуждение

Впервые о возможности применения для получения дигидропроизводных аренов восстановительной системы литий – ИПС – ЭДА при мольном соотношении 2–3: 4–6: 0.25–0.5 на 1 моль исходных производных бензола сообщается в работе [17]. С выходом 50–67 % от теоретического количества были получены моно- и диалкил-1,4-циклогексадиены. Алифатический амин ЭДА обеспечивает генерирование свободных электронов в окислительно-восстановительном процессе, а ИПС – донор протонов; его избыток служит реагентом для регенерации амина из его амида.

В продолжение работы [17] нами изучены восстановительные системы с новыми соотношениями компонентов, что позволило увеличить выход продуктов реакции. В табл. 1 приведены мольные соотношения компонентов восстановительной системы, приходящиеся на один моль арена, а также конверсия исходного арена; соотношение продуктов реакции (2,5-дигидропроизводное/циклены) и выход 2,5-дигидропроизводного в процентах по предлагаемому нами усовершенствованному варианту. Для сравнения приведены литературные данные восстановления по источникам [17–18], методам Берча и Реггеля.

Как видно по данным табл. 1 по усовершенствованному варианту изменение соотношения компонентов в восстановительной системе приводит к увеличению выхода дигидропроизводных аренов. В случае восстановления бензола и толуола повышаются конверсия и увеличивается процентное содержание 2,5-дигидропроизводного арена по отношению к цикленам.

Отметим, что по предлагаемому нами варианту восстановление кумола и изомеров ксилола ранее не проводилось. Их конверсия находится в пределах 92–95 %, а выход дигидропроизводных – 88–91 %, что свидетельствует о перспективности проведения синтезов с разнообразными замещенными аренами в присутствии системы литий – ИПС – ЭДА.

Схема восстановления аренов **1** показана на рис. 1.

В присутствии протонодонорного растворителя ИПС основными продуктами реакции становятся 1,4-диены **2**. Без ИПС восстановление ароматических углеводов приводит к тетрагидропроизводным цикленам **3**. По аналогии с механизмом восстановления, предложенным Бенкесером [19], образующийся на первой стадии 1,4-диен **2** в отсутствие спиртов изомеризуется в сопряженный диен, который легко восстанавливается до циклоалкена **3**.

Изомеризация 1,4-диена в сопряженные диены в присутствии ИПС не происходит. На этот факт указывает контрольный опыт, где чистый 1,4-циклогексадиен при данном соотношении реагентов в восстановительной системе после обработки реакционной смеси выделяется в неизменном виде [20].

Таблица 1. Восстановление ароматических углеводородов (1 моль) системой литий – ИПС – ЭДА в сравнении с другими методами

Table 1. Recovery of aromatic hydrocarbons (1 mol) by the lithium – IPS – EDA system in comparison with other methods

| Соотношение реагентов, моль | | | | Конверсия, % | Соотношение продуктов реакции (2,5-дигидропроиз- водное/циклены), % | Выход 2,5-дигидро- производного, % |
|-----------------------------|----|-----|--------------------------|-----------------|---|---------------------------------------|
| Арен | Li | ИПС | ЭДА | | | |
| Бензол | 2 | 4 | 0.25 | 76 | 93/7 | 64 [17] |
| Толуол | 3 | 6 | 0.5 | 89 | 91/9 | 67 [17] |
| <i>o</i> -Цимол | 2 | 6 | 0.5 | 95 | 62/38 | 50* [17] |
| Восстановление по Берчу | | | | | | |
| Бензол | 2 | 2 | 80 (NH ₃) | 90 | 92/8 | 83 [18] |
| Толуол | 2 | 2 | 80 (NH ₃) | 90 | 92/8 | 83 [18] |
| Восстановление по Реггелю | | | | | | |
| Бензол | 4 | 4 | 30 | 89 | 95/5 | 85 |
| Толуол | 4 | 4 | 30 | 85 | 92/8 | 78 |
| Усовершенствованный вариант | | | | | | |
| Бензол | 4 | 8 | 0.5 | 95 | 93/7 | 80 |
| Толуол | 4 | 8 | 0.5 | 96 | 94/6 | 81 |
| Кумол | 4 | 8 | 0.25 | 92 | 96/4 | 88 |
| <i>n</i> -Ксилол | 4 | 8 | 0.25 | 94 | 94/6 | 88 |
| <i>o</i> -Ксилол | 3 | 8 | 0.25 | 95 | 96/4 | 91* |
| <i>n</i> -Цимол | 3 | 8 | 0.5 | 95 | 90/10 | 85 |
| <i>o</i> -Цимол | 3 | 8 | 0.5 | 93 | 80/20 | 74* |

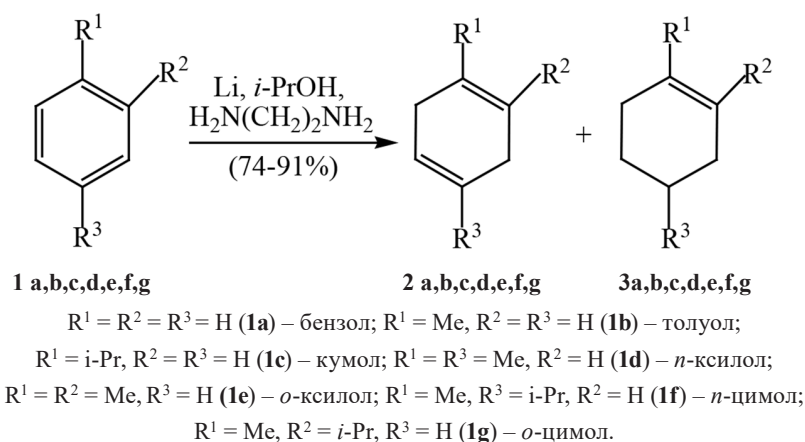
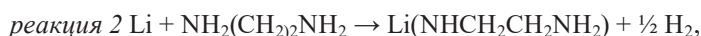
*Для *орто*-изомеров – 3,6-дигидропроизводные вместо 2,5-дигидропроизводных аренов*For *ortho*-isomers – 3,6-dihydro derivatives instead of 2,5-dihydro derivatives of arenes

Рис. 1. Схема образования дигидропроизводных аренов

Fig. 1. Scheme for the formation of dihydro derivatives of arenes

При повышенной температуре растворение лития сопровождается образованием комплекса катиона лития с отрицательно заряженным растворителем (*реакция 1*), а также наблюдается конкурентная реакция между металлом и растворителем с образованием водорода и амида (*реакция 2*) [21]. Возможно обратимое взаимодействие изопропилата лития, полученного по *реакции 3*, с ЭДА (*реакция 4*):



При достаточном избытке спирта в реакционной смеси ЭДА, затраченный на взаимодействие с металлом и изопропилатом лития, возвращается в восстановительную систему, т.е. использование его в качестве растворителя не обязательно. Было найдено, что при двух-трехкратном избытке ИПС по отношению к литию восстановление бензола в 1,4-циклогексадиен протекает с хорошим выходом вплоть до соотношения (в моль) литий: ЭДА как 8: 1 и бензол: ЭДА, равном 4: 1 [20].

Предложенная методика оказалась эффективной и для восстановления метилоксизамещенных бензола (эфиров фенола): анизол [22], изомерных *o*-, *n*- и *m*-метиланизолов [23], оксиалкилбензолов (*орто*- и *пара*-цимен-9-олов) [24].

В табл. 2 приведены мольные соотношения компонентов восстановительной системы, приходящиеся на один моль эфира фенола, выход масла, конверсия и выход 2,5-дигидропроизводного в процентах по предлагаемому нами усовершенствованному варианту. Для сравнения приведены литературные данные восстановления по источникам [14, 22–24].

По данным табл. 2 видно, что ранее не изученное восстановление по предлагаемой нами методике метилового эфира тимола привело к получению 2,5-дигидропроизводных с выходом 76 % от теоретического рассчитанного количества при конверсии арена, равной 94 %.

Варьирование природой и соотношением компонентов восстановительной системы на примере анизол приводит к изменению выхода масла от 31 до 98 %, а выхода 2,5-дигидропроизводных – в пределах от 26 до 78 %. Максимальная конверсия анизол достигается при использовании системы литий – ИПС – ЭДА при мольном соотношении компонентов, равном 5: 10: 0.25 соответственно.

Изомерные эфиры фенола, в частности триада 2-, 3- и 4-метил-анизолы, в одинаковых условиях при одной и той же восстановительной системе имеют схожие значения степени конверсии, выходов масла и дигидропроизводных.

Аналогичная картина наблюдается и для двух изомеров *орто*- и *пара*-цимен-9-ола.

Заключение

Таким образом, нами предложен усовершенствованный способ превращения функциональных производных бензола в их дигидропроизводные при следующем соотношении компонентов восстановительной системы (в молях) литий – изопропиловый спирт – этилендиамин, равном 1: 2–6: 4–12: 0.25–0.5 на один моль арена. Впервые по данному способу проведено восстановление кумола, *орто*- и *пара*-изомеров ксилола, метилового эфира тимола.

2,5-Дигидропроизводные аренов образуются с хорошим выходом, а сам процесс восстановления технологически будет легко осуществим на практике в лабораторных условиях и промышленности.

Список литературы / References

- [1] Rao Subba G. S.R. Birch reduction and its application in the total synthesis of natural products. *Pure Appl. Chem.* 2003. 75(10), 1443–1451.
- [2] Odinson V. N., Akhmetova V. R., Khasanov Kh.D., Abduvakhobov A. A., Bazylchik V. V., Fedorov P. I. and Tolstikov G. A. Isomerization During the Partial Ozonolysis of 1,4-Cyclohexadiene. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science.* 1989. 38(5), 1052–1053.
- [3] Kukovinets O. S., Kasradze V. G., Chernukha E. V., Odinson V. N., Galin E. Z., Ahdullin M. I., Fedorov P. I. and Tolstikov G. A. Ozonolysis of Alkenes and Study of Reactions of Polyfunctional Compounds: LXII. New Synthetic Route to 7E,9Z-Dodecadien-1-yl Acetate, Pheromone of the Leaf Roller Moth (*Lobesia botrana*). *Russ. J. Org. Chem.* 2000. 36(2), 211–213.
- [4] Wilds A. L., Nelson N. A. The Facile Synthesis of 19-Nortestosterone and 19-orandrostenedione from Estrone. *J. Am. Chem. Soc.* 1953. 75(1), 5366–5369.
- [5] Reggel L., Friedel R. A., Wende R. I. Lithium in Ethylenediamine: A New Reducing System for Organic Compounds. *J. Org. Chem.* 1957. 22(8), 891–894.
- [6] Altundaş A., Menzek A., Gültekin D. D., Karakaya M. Excellent and Convenient Procedures for Reduction of Benzene and Its Derivatives. *Turk. J. Chem.* 2005. 29, 513–518.
- [7] Burrows J., Kamo S. and Koide K. Scalable Birch reduction with lithium and ethylenediamine in tetrahydrofuran. *Science.* 2021. 374(6568), 741–746.
- [8] Sobi Asako, Ikko Takahashi, Takashi Kurogi, Yoshiaki Murakami, Laurean Ilies and Kazuhiko Takai. Birch Reduction of Arenes Using Sodium Dispersion and DMI under Mild Conditions. *Chemistry Letters.* 2022. 51(1), 38–40.
- [9] Hernández J. G. and Bolm C. Altering product selectivity by mechanochemistry. *The Journal of organic chemistry.* 2017. 82(8), 4007–4019.
- [10] Yoshimi Y., Ishise A., Oda H., Moriguchi Y., Kanezaki H., Nakaya Y., Katsuno K., Ito T., Inagaki S., Morita T., Hatanaka M. Hydroxide ion as electron source for photochemical Birch-type reduction and photodehalogenation. *Tetrahedron Lett.* 2008. 49(21), 3400–3404.
- [11] Chatterjee A., König B. Birch-type photoreduction of arenes and heteroarenes by sensitized electron transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. 58(40), 14289–14294.
- [12] Cole J. P., Chen D. F., Kudisch M., Pearson R. M., Lim C. H., Miyake G. M. Organocatalyzed Birch reduction driven by visible light. *J. Am. Chem. Soc.* 2020. 142(31), 13573–13581.
- [13] Thiele B., Rieder O., Golding B. T., Müller M., Boll M. Mechanism of enzymatic Birch reduction: Stereochemical course and exchange reactions of benzoyl-CoA reductase. *J. Am. Chem. Soc.* 2008. 130(43), 14050–14051.
- [14] Lei P., Ding Y., Zhang X., Adijiang A., Li H., Ling Y. and An J. A practical and chemoselective ammonia-free Birch reduction. *Organic letters.* 2018. 20(12), 3439–3442.
- [15] Dhattrak N. Birch and Benkeser Reductions: Application of Electride Salts in Organic Chemistry. *Resonance.* 2019. 24(7), 735–740.

[16] Hayashi K., Griffin J., Harper R. C., Kawamata Y. and Baran P. S. Chemoselective (hetero) arene electroreduction enabled by rapid alternating polarity. *Journal of the American Chemical Society*, 2022. 144(13), 5762–5768.

[17] Базыльчик В.В., Фёдоров П.И., Одинокое В.Н. Новая модификация восстановления бензола и его алкилзамещенных в 1,4-дигидропроизводные в системе литий – изопропиловый спирт – этилендиамин. *ЖОрХ*. 1990. 26(9), 1929–1932. [Bazylchik V.V., Fedorov P.I. and Odiokov V.N. New modification of benzene and its alkyl-substituents reduction to 1,4-dihydro derivatives in the lithium-isopropyl alcohol-ethylenediamine system. *Zh. Org. Khim.*, 1990, 26(9), 1929–1932. (In Rus.)].

[18] Substituted Benzenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1959. 81(14), 3658–3666.

[19] Benkeser R.A., Hazdra J. J., Lambert R. F., Ryan P. W. Reduction of Organic Compounds by Lithium in Low Molecular Weight Amines. V. The Mechanism of Formation of Cyclohexanes. Utility of the Reducing Medium in Effecting Stereospecific Reductions. *J. Org. Chem.* 1959. 24(6), 854–856.

[20] Федоров П.И. Синтез, изучение свойств, химического строения и превращений о-ментадиенов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Москва, 1984. 28 [Fedorov P.I. Sintez, izuchenie svojstv, himicheskogo stroeniya i prevrashchenij o-mentadienov. Dis. kand. him. nauk [Synthesis, study of properties, chemical structure and transformations of o-mentadienes. Extended Abstract of D. Sc. Thesis]. Moscow, Moscow Order of Lenin and the Order of the Red Banner of Labor Agricultural Academy named after K. A. Timiryazev. 1984. 28 (In Rus.)].

[21] Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза / Пер. с англ. Под ред. И.Л. Кнунянц, Р.Г. Костяновского. М.: Мир, 1970. 2. 142–143. [Fieser L., Fieser M. Reagenty dlya organicheskogo sinteza [Reagents for Organic Synthesis]. Moscow, Mir. 1970. 2. 142–143. (In Rus.)]

[22] Базыльчик В.В., Оверчук Т.Н., Федоров П.И. Способ получения 1-метоксициклогекса-1,4-диена или его метилзамещенных. Авторское свидетельство СССР № 1685912. 1991. Бюл. № 39. [Bazylchik V.V., Overchuk T.N., Fedorov P.I. Sposob polucheniya 1-metoksiciklogeksa-1,4-diena ili ego metilzameshchennyh [Method for obtaining 1-methoxycyclohexa-1,4-diene or its methyl-substituted] Patent Russia, no. 1685912. 1991 (In Rus.)]

[23] Fedorov P.I., Fedorova T.P., Erschov O.V., Pavlov G.P., Vasiliev A.N., Petrukhina V.A., Koltsov N.I. *Butlerov Communications*, 2018. 54(4), 104–109.

[24] Федоров П.И., Федорова Т.П., Шевердов В.П., Павлов Г.П., Еремкин Ф.В. Исследование соединений ряда ментана. Синтез непредельных первичных спиртов о- и п-ментановой структуры *ЖОрХ*. 2016. 52(6), 821–826. [Fedorov P.I., Fedorova T.P., Sheverdov V.P., Pavlov G.P., Eremkin F.V. Compounds of the menthane series. Synthesis of unsaturated primary alcohols with the o- and p-menthane skeletons. *Russ. J. Org. Chem.* 2016, 52(6), 806–812. (In Rus.)].