



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского

На правах рукописи

УДК 547.539.2 + 547.62 + 547.1'134

БУРУКИН Александр Сергеевич

**КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КОМПЛЕКСАМИ ПАЛЛАДИЯ
АРИЛИРОВАНИЕ И АМИНИРОВАНИЕ ПОЛИХЛОРАРЕНОВ**

(02.00.03 – Органическая химия)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена в лаборатории тонкого органического синтеза
Института органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской Академии наук.

Научный руководитель: д.х.н., вед. н. с. А. А. Васильев

Официальные оппоненты: д.х.н. А. З. Воскобойников
д.х.н. О. А. Ракин

Ведущая организация: Нижегородский государственный университет
им. Н. И. Лобачевского

Защита состоится “22” декабря 2006 г. в 11-30 часов на заседании
Диссертационного совета К 002.221.01 по присуждению ученой степени кандидата
химических наук при Институте органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН
(119991 Москва, Ленинский проспект, 47, конференц-зал).

Автореферат разослан “ “ ноября 2006 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета К 002.221.01,
профессор



В. В. Веселовский

Актуальность проблемы. Долгосрочная стратегия экологической безопасности Европейских стран предусматривает прекращение производства и утилизацию опасных для окружающей среды химических веществ к 2020 году. К числу опасных химических веществ относятся и некоторые полихлорированные ароматические соединения (полихлорарены, ПХА), к которым, в свою очередь, принадлежат инсектициды первого поколения и полихлорбифенилы (компоненты трансформаторных масел), а также образующиеся при их разложении в окружающей среде полихлордиоксины. Наиболее распространенный способ химической утилизации ПХА состоит в каталитическом гидрогенолизе связи С-Сl. Однако химическая ценность образующихся при этом соединений невелика. Из других реакций ПХА достаточно подробно изучено только ароматическое нуклеофильное замещение. Вместе с тем разработка методов замещения обычно малореакционных связей С-Сl на связи С-С и С-гетероатом открывает широкие возможности переработки ПХА в практически полезные соединения ароматического ряда. Одним из путей решения этой задачи представляется разработка новых, катализируемых комплексами переходных металлов реакций кросс-сочетания ПХА, сопровождающихся формированием связей С-С или С-гетероатом. Такие реакции могут иметь важное промышленное значение в связи с доступностью и низкой стоимостью большинства ПХА. ПХА состава Cl₃ – Cl₄ ранее вовлекались в реакции кросс-сочетания лишь с магнийорганическими соединениями. Данные о реакциях кросс-сочетания с участием более высокохлорированных аренах отсутствуют.

Основная часть работы выполнена в соответствии с планом НИР ИОХ РАН (Гос. рег. № 01.2.006-06621), в рамках Программы № 1 фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН и гранту INTAS 04-82-7271.

Целью работы является изучение катализируемых комплексами переходных металлов реакций кросс-сочетания полихлорбензолов, содержащих 2-6 атомов хлора, и некоторых их функциональных производных с арилбороновыми кислотами, цинкорганическими соединениями и аминами.

Научная новизна. Исследованы реакции литнированных ПХА с рядом электрофилов, из которых наиболее удобными в препаративном отношении являются альдегиды и оксираны. Показано, что ПХА способны вступать в кросс-сочетание с цинкорганическими соединениями в присутствии Pd(PPh₃)₄. Установлено, что для реакции ПХА с арилбороновыми кислотами требуется

применение каталитических систем на основе электронобогатенных стерически затрудненных фосфиновых лигандов. Применение *N*-гетероциклических карбеновых комплексов палладия менее эффективно. Добавки соединения ряда бис(тетразолил)бензолов ингибируют эту реакцию. Обнаружено, что кросс-сочетание ПХА можно проводить в условиях безлигандного катализа. Исследовано кросс-сочетание ПХА с аминами, показана его перспективность для стерически незатрудненных ПХА. Исследованы хемо- и региоселективность указанных выше процессов. Процессы арилирования неселективны, однако во многих случаях позволяют получать продукты исчерпывающего замещения всех атомов хлора. При аминировании наблюдается тенденция к монозамещению.

Практическая ценность работы. Полученные результаты могут быть использованы при разработке технологий синтеза практически полезных веществ на основе дешевых ПХА.

Апробация работы. Полученные результаты были представлены на международном симпозиуме “Advances in Science for Drug Discovery” (ASDD-2005) и II Молодежной конференции ИОХ РАН (2006 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 2 тезисов докладов.

На защиту выносятся следующие положения:

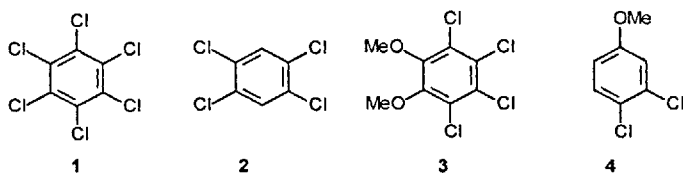
- реакции кросс-сочетания ПХА с циклоорганическими соединениями, арилбороновыми кислотами и аминами в различных условиях;
- выявленный ингибирующий эффект производных бис(тетразолил)бензола на кросс-сочетание арилгалогенидов с арилбороновыми кислотами;
- реакции литиирования ПХА и взаимодействие образующихся хлорсодержащих литийорганических соединений с рядом электрофилов.

Структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 131 странице и содержит 20 таблиц. Список литературы состоит из 338 ссылок.

Основное содержание работы

1. Реакции полихлорфениллитиевых соединений с электрофилами

Одной из характерных особенностей ПХА, в отличие от монохлораренов, является легкость их литиирования при действии алкиллитиевых реагентов. Последовательность литиирования и обработки электрофильным реагентом дает возможность получения разнообразных функциональных производных – перспективных синтонов для реакций кросс-сочетания. В настоящей работе изучено литиирование ПХА 1-4.



Реакция гексахлорбензола (**1**) с *n*-BuLi в ТГФ приводит к обмену Cl→Li и образованию C₆Cl₅Li, который может взаимодействовать с рядом электрофилов (таблица 1). Альдегиды, присоединяясь к C₆Cl₅Li, дают соответствующие вторичные пентахлорфенилкарбинолы (**5a-c**) с препаративными выходами (оп. 1-3). Реакции C₆Cl₅Li с кетонами не приводят к образованию третичных спиртов, основным продуктом является C₆HCl₅ – результат протонирования C₆Cl₅Li подвижными α-Н атомами енолизирующихся кетонов, либо водой на стадии обработки. Ацетилхлорид, как и кетоны, выступает донором протона, результатом чего является образование значительных количеств C₆HCl₅. Реакции бензоилхлорида (оп. 4) и метилбензоата (оп. 5) даже с избытком C₆Cl₅Li останавливаются на стадии 2,3,4,5,6-пентахлорбензофенона (**6b**) (выходы 7-9%). Окиси этилена и пропилена гладко реагируют с C₆Cl₅Li в присутствии 1 экв ГМФТА и дают спирты **7a** и **7b** соответственно. Этилхлорформат, как и другие производные карбоновых кислот, взаимодействует с C₆Cl₅Li, давая даже в условиях избытка последнего этиловый эфир пентахлорбензойной кислоты (**8**). Бромциан реагирует с C₆Cl₅Li как бромлирующий агент, приводя к пентахлорбромбензолу (**9a**)

(оп. 9). При «гашении» C_6Cl_5Li раствором иода образуется пентахлоридбензол (**9b**) (оп. 10). Попытка синтеза пентахлорфенилбороновой кислоты из C_6Cl_5Li обработкой $B(OAlk)_3$ успехом не увенчалась.

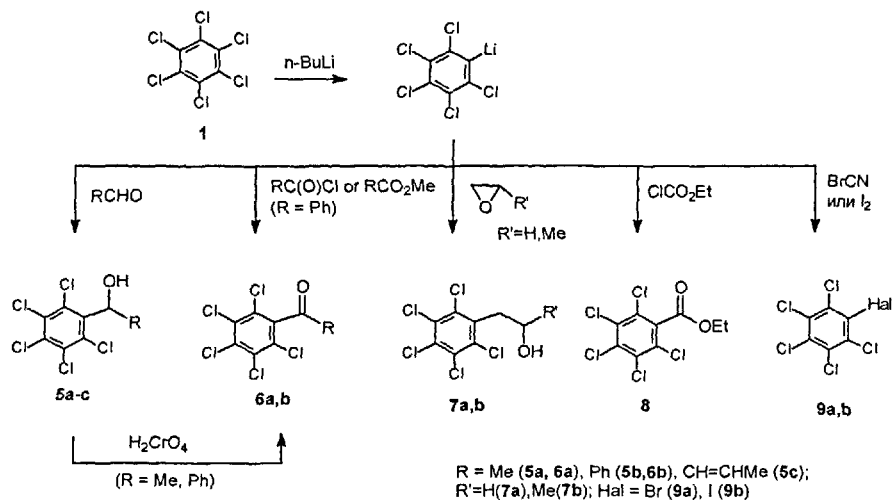
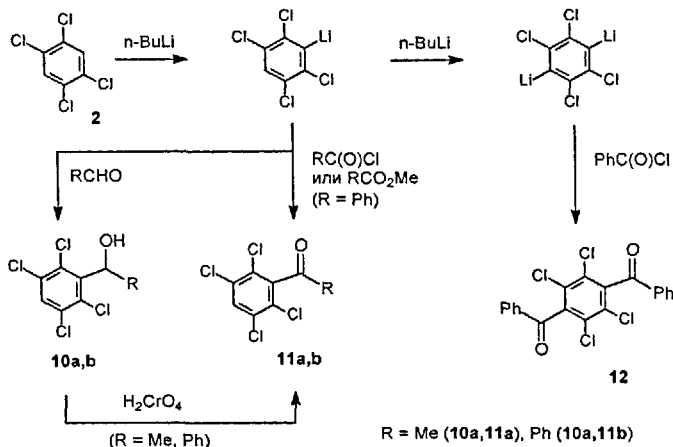


Таблица 1. Реакции литированных ПХА 1 и 2 с электрофилами.

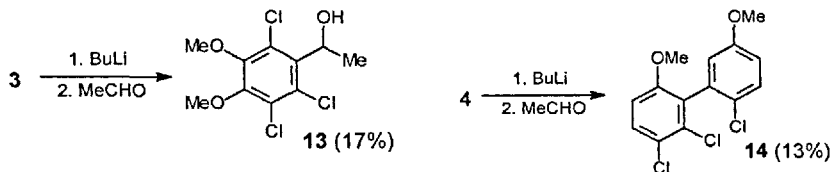
№ п/п	Исходный ПХА	Электрофил	Количество электрофила (моль/моль) по отношению к арену	Полученные продукты	Выход, %
1	1	MeCHO	0.8	5a	52
2	1	PhCHO	1.0	5b	81
3	1	MeCH=CHCHO	1.0	5c	68
4	1	PhC(O)Cl	0.32	6b	9
5	1	PhCO ₂ Me	0.32	6b	7
6	1	Окись этилена	1.0	7a	60
7	1	Окись пропилена	1.2	7b	46
8	1	ClC(O)OEt	0.5 и 1.3	8	34 и 18
9	1	BrCN	0.8	9a	~ 45
10	1	I ₂	0.8	9b	41
11	2	MeCHO	1.6	10a	51
12	2	PhCHO	1.2	10b	23
13	2	PhCO ₂ Me	1.0 и 0.5	11b	55 и 12
14	2	PhC(O)Cl	0.5	12	12

В отличие от C_6Cl_6 (**1**), 1,2,4,5-тетрахлорбензол (**2**) содержит атомы водорода в бензольном кольце, которые при взаимодействии с *n*-BuLi замещаются на металл.

Монолитиевое производное арена (**2**) было идентифицировано образованием продуктов (**10** и **11**) при его взаимодействии с альдегидами и метилбензоатом (таблица 1, оп. 11-13), дилитиевое производное – выделением, хотя и с небольшим выходом, diketона (**12**) (оп. 14). Аналогично C_6Cl_5Li , литированный (**2**) с кетонами не реагирует.

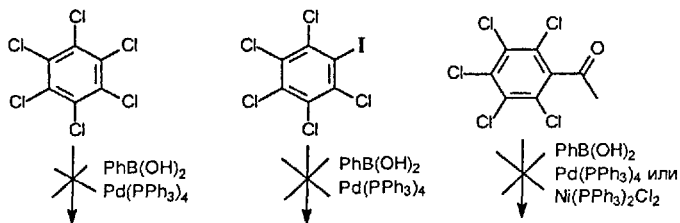


Литирование ПХА **3** и **4** приводит к интермедиатам, недостаточно устойчивым даже при пониженных температурах, продукты их превращения **13** и **14** выделены с умеренными выходами. Строение соединений **13** и **14** было установлено с привлечением двумерной спектроскопии ЯМР (COSY, HSQC, HMBS, NOESY). Возможно, что биарил **14** образуется через стадию образования замещенного дегидробензола (по аналогии с литературными данными).



2. Реакции С–С кросс-сочетания полихлораренов

Мы предполагали, что взаимное активирующее влияние атомов хлора в соединениях **1** и **2** облегчит протекание реакций кросс-сочетания, по сравнению с монохлораренами, для которых требуются специальные каталитические системы. Оказалось, однако, что в условиях реакций арилбромидов и иодидов, ПХА **1** и **2** с арилбороновыми кислотами и терминальными ацетилами не взаимодействуют. Так, при попытке осуществления реакции Сузуки в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 1,2-диметоксиэтан / Na_2CO_3 (aq) наблюдалось только гомосочетание арилбороновых кислот с образованием симметричных биариллов. Сходное гомосочетание фенилацетилена в 1,4-дифенилбута-1,3-диин наблюдалось и при попытке проведения реакции Соногашира в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / CuI / *i*- Pr_2NH . При взаимодействии **2** с фенилбороновой кислотой в присутствии $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ или $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и K_3PO_4 в диоксане искомые продукты кросс-сочетания образуются лишь в следовых количествах. Отрицательные результаты были получены и при попытке проведения реакции Сузуки [$\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 (aq)] с пентахлорацетофеноном, содержащим активирующий электроноакцепторный замеситель. Вероятно, низкая активность изученных ПХА обусловлена как прочностью связи С–Cl, так и стерическими препятствиями, создаваемыми атомами хлора. Роль стерических факторов подтверждается инертностью в указанных выше условиях нодпентахлорбензола, который содержит обычно высокоактивную связь С–I.



Таким образом, решение поставленной задачи следует искать в двух направлениях, включающих использование более активных каталитических систем и более активной нуклеофильной компоненты.

2.1. Реакции полихлораренов с цинкорганическими соединениями

Цинкорганические соединения являются существенно более сильными нуклеофилами, чем арилбороновые кислоты. Нами найдено, что PhZnCl и $\text{PhC}\equiv\text{CZnCl}$ при взаимодействии с ПХА **1** и **2** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (реакция Негиши) образуют продукты кросс-сочетания (**15-18**) с удовлетворительными выходами (таблица 2). При этом в заметной степени протекают побочные процессы: сдвигание нуклеофильной и электрофильной компонент, а также восстановительное дехлорирование (таблица 2).

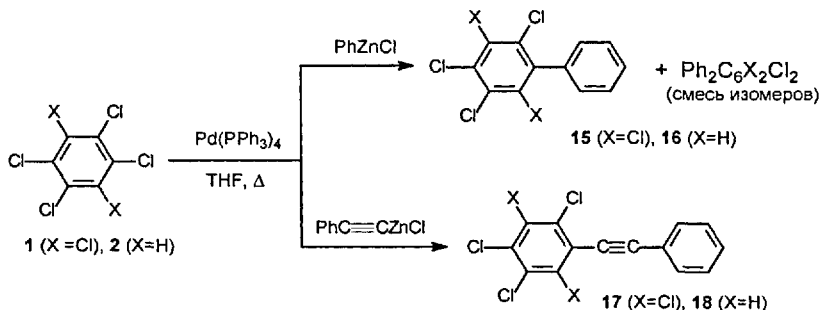
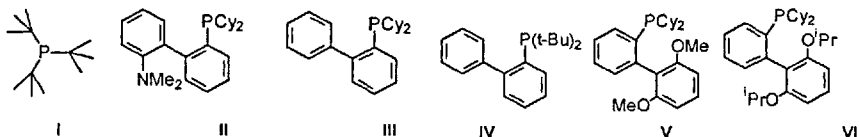


Таблица 2. Реакция ПХА **1** и **2** с цинкорганическими соединениями ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, ТГФ, Δ , 24 ч).

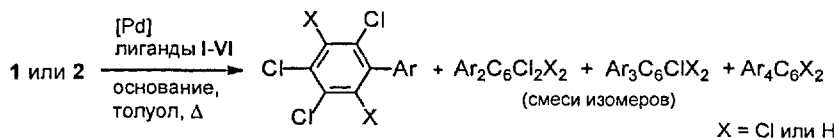
№ оп.	ПХА	Нуклео- фильная компонента	Состав смеси по данным ХМС, мольн. %			
			моно-	ди-	исход- ный	прочие компоненты
1	1	PhZnCl	67 (15)	4	11	9 (C_6HCl_5), 6 (Ph-Ph), 3 (PhC_6HCl_4)
2	1	$\text{PhC}\equiv\text{CZnCl}$	45 (17)		42	13 ($\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CPh}$)
3	2	PhZnCl	52 (16)	2 + 3	23	16 (Ph-Ph), 4 ($\text{Cl}_3\text{H}_2\text{C}_6-\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3$)
4	2	$\text{PhC}\equiv\text{CZnCl}$	21 (18)		30	49 ($\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CPh}$)

2.2. Реакции полихлораренов с арилбороновыми кислотами с участием специальных фосфиновых лигандов

Альтернативным решением поставленной задачи было использование в реакции Сузуки более активных каталитических систем, предложенных в последнее время для замещения ароматического хлора, в том числе стерически затрудненного. Большая группа таких систем основана на комбинации источника палладия $[Pd(OAc)_2]$ или $Pd(dba)_2]$ и электронообогатенных стерически затрудненных фосфиновых лигандов, в частности, три(*трет*-бутил)фосфина **I** (G.C.Fu, 2000) и биарильных производных **II-VI** (S.L.Buchwald, 1999-2005).



Применение указанных каталитических систем позволило значительно повысить эффективность кросс-сочетания (таблица 3). Наиболее высокие конверсии были достигнуты в случае 2-диметиламино-2'-дициклогексилфосфинобифенила (**II**) в качестве лиганда.



Реакция ПХА с $PhB(OH)_2$ в целом оказались не селективны и приводили к смесям продуктов моно-, ди-, три- и тетразамещения, большинство из которых также представляли собой смеси региоизомеров. Вероятно, введение первого фенильного заместителя в молекулу ПХА активирует оставшиеся атомы хлора, в результате чего скорость их замещения возрастает. Побочным процессом является восстановительное дехлорирование исходных ПХА и продуктов их сочетания. При использовании в качестве основания метанольного раствора метилата калия (оп. 13) были получены исключительно не содержащие хлора бифенилы и терфенилы (по-видимому, кросс-сочетание протекает все же быстрее, чем дехлорирование).

Таблица 3. Кросс-сочетание ПХА с PhV(OH)₂ с участием объемных электроно-обогатенных фосфиновых лигандов (Pd(OAc)₂, K₃PO₄, толуол, 90 °С, 7-8 ч).

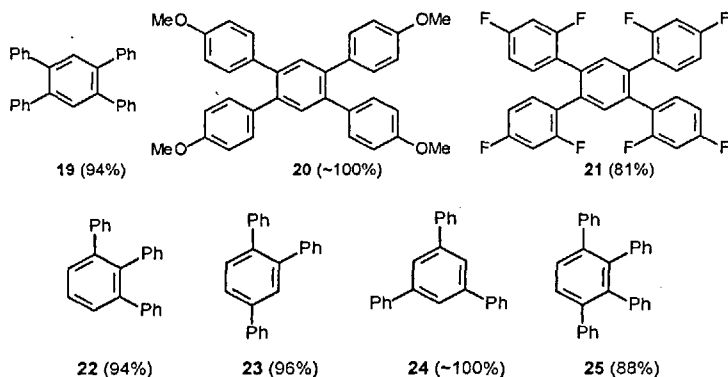
№ оп.	Исходный ПХА	Лиг-анд	Ph-V(OH) ₂ экв.	Состав смеси по данным ХМС, мольн. %				
				Продукты замещения ^a				исход-ный
				моно-	ди-	три-	тетра-	
1	C ₆ Cl ₆	I ^b	1.0	19	10+9	-	-	62
2		II	1.1	23+(4)	9+8+4	3+9+1	1+2	23+(13)
3		II	2.5	14+(3+3)	11+9+6+ (2+1+2+2)	5+22+2+(2)	-	12+(4)
4		II	8.6	-	-	3+(3+4)	6+21+30+ (1+2+10) ^c	-
5		II	9.1	-	-	23+4+(8)	7+28+15+ (8+7)	-
6		III	1.1	12+(3)	5	7	-	59+(14)
7		IV	1.1	7	-	-	-	81+(12)
8		V	1.1	5+(1)	3+3+5	1+4	-	76+(2)
9		VI	1.1	5+(1)	6+3+2	4+9	-	69+(1)
10	C ₆ H ₂ Cl ₄	I ^b	1.0	66	5+11	-	-	18
11		II	1.1	97	0.4+0.6	-	-	2
12		II ^d	1.1	44+(2)	7+4+9	5	-	29
13		II ^{e,f}	1.1	(81)	(5+5+9)	-	-	0
14		II	2.5	20+(5)	22+17+34+(2)	-	-	-
15		II ^f	2.5	11	14+10+19	31	15	-
16		II	6.6	-	-	6	94	-
17		III	1.1	45+(1+1)	4+4+6	1+6	-	31+(1)
18			6.6	-	2+2+5	40+(4)	47	-
19		IV	1.1	32+(1)	1+2	-	-	60+(4)
20			6.6	29+(2)	4+11+32	10	10	2
21		V	1.1	22+(1+1)	7+4+7	-	-	55+(3)
22		VI	1.1	23	16+7+13	12	-	29
23	1,2-C ₆ H ₂ Cl ₄	II ^g	1.5	80	14	-	-	6
24		II	3.0	50	50	-	-	-
25		II	3.0	-	~100	-	-	-
26		V	2.3	74	22	-	-	4
27	1,3-C ₆ H ₂ Cl ₄	II	3.0	64	36	-	-	-
28		II	3.0	-	~100	-	-	-
29		V	2.3	55	45	-	-	-
30	1,4-C ₆ H ₂ Cl ₄	II ^h	1.5	43	57	-	-	-
31		II ^g	1.5	78	22	-	-	-
32		II	3.0	10 + (43)	47	-	-	-
33		II	3.0	-	~100	-	-	-
34		V	2.3	32	68	-	-	-

^a В скобках указаны выходы монохлорированных аналогов; ^b использовался Pd(dba)₂;

^c образуются Ph₅C₆Cl и Ph₅C₆H (Σ 20%); ^d основание КОН; ^e основание MeOK; ^f в диоксане;

^g при 80 °С; ^h при 100 °С

При избытке нуклеофильной компоненты удается получить с высокими выходами продукты исчерпывающего замещения атомов хлора в тетрахлорбензоле (2) – соединения **19-21**. В сходных условиях были получены с практически количественными выходами три- и тетрафенилбензолы **22-25** из соответствующих 1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,5-трихлор и 1,2,3,4-тетрахлорбензолов.



Получить гладко гексафенилбензол из гексахлорбензола (**1**) в условиях реакции Сузуки нам не удалось (хотя он и был зарегистрирован в небольших количествах в реакционной смеси). После введения четырех фенильных групп оставшиеся атомы хлора в изомерных продуктах $\text{Ph}_4\text{C}_6\text{Cl}_2$ замещаются на водород в условиях реакции. Состав этой смеси был изучен химическим путем: сырой продукт подвергали восстановительному дехлорированию (1 атм. H_2 , 10% Pd/C, Et_3N , MeOH), после чего проводили сравнительный ГЖХ анализ полученной смеси олигофенилбензолов с заведомыми индивидуальными образцами – изомерными терфенилами и соединениями **19,22-25**. Оказалось, что среди тризамещенных продуктов заметно (76%) преобладал 1,2,4-трифенилбензол (**23**), а среди тетразамещенных – 1,2,3,5-тетрафенилбензол (74%). Продукты дизамещения (*o*-, *m*- и *p*-терфенилы) образовывались примерно в равных количествах (36 : 34 : 30).

Исчерпывающее замещение двух атомов хлора в изомерных дихлорбензолах удалось реализовать в присутствии более сильного основания (KOH вместо K_3PO_4).

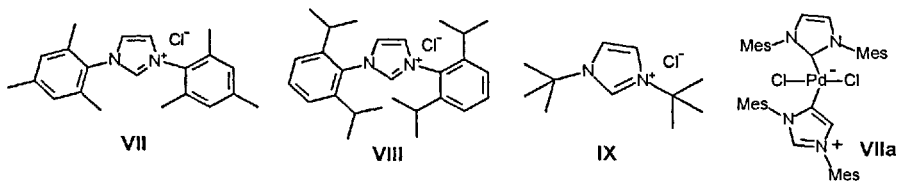
2.3. Реакции полихлорарсенов с арилборновыми кислотами с участием солей имидазолия

Согласно литературным данным, хорошей альтернативой дорогостоящим фосфиновым лигандам в кросс-сочетании моноклорарсенов являются *N*-гетероциклические карбеновые комплексы палладия. Их удобно генерировать *in situ* из 1,3-дизамещенных солей имидазолия под действием оснований в присутствии источника палладия. В настоящей работе в реакции кросс-сочетания ПХА были вовлечены соли имидазолия VII-IX и «аномальный» комплекс VIIa (см. *JACS*, 2004, 128, 5046) с объемными заместителями, хорошо себя зарекомендовавшие в кросс-сочетании моноклорарсенов (таблица 4).

Таблица 4. Кросс-сочетание ПХА с PhB(OH)₂ (1.1 экв.) с участием *N*-гетероциклических карбеновых лигандов (Pd(OAc)₂, диоксан, 90 °С, 7-8 ч).

№ оп.	Исходный ПХА	Лиганд	Основание	Состав смеси по данным ХМС, мольн. %				
				продукты замещения				исходный
				моно-	ди-	три-	тетра-	
1	C ₆ H ₂ Cl ₄	VII	Cs ₂ CO ₃	5	8+3	3	-	81
2		VII	K ₃ PO ₄	-	-	-	-	~100
3		VII	K ₂ CO ₃	7	-	-	-	93
4		VII	Cs ₂ CO ₃	5	13	10	-	72
5		VII	KOH	4	4	-	10	82
6		VIIa	Cs ₂ CO ₃	12 + 1 ^b	12+1+2	3	-	67+ 2 ^b
7		VIII	K ₃ PO ₄ ^a	23	5	-	-	72
8		VIII	KOH	-	4	4	7	85
9		VIII	MeOK ^{c,d}	Σ38 ^b	Σ36 ^b	Σ8 ^b	-	18
10		VIII	KOH ^e	1+5 ^b	Σ 16 ^b	3+15 ^b	-	54+6 ^b
11		VIII	KOH ^f	3+7 ^b	Σ 60 ^b	10 ^b	-	20
12		VII	<i>t</i> -BuONa	Σ18 ^b	35+6	22	-	19
13		IX	Cs ₂ CO ₃ ^g	10	4+2+3	1+2	-	78
14		IX	<i>t</i> -BuONa ^g	13	3+6+13	-	-	65
15		IX	MeOK ^{c,d}	4	-	-	-	72+24 ^b
16	C ₆ Cl ₆	VII	<i>t</i> -BuONa ^d	-	-	-	-	90+10 ^b
17		VII	MeOK ^{c,d,h}	Σ6 ^b	Σ45 ^b	Σ29 ^b	-	20
18		VIII	Cs ₂ CO ₃	1	Σ4	3	-	92
19		VIII	MeOK ^{c,d,h}	Σ34 ^d	Σ48 ^b	-	-	14+4 ^b
20		VIII	KOH ^e	3+5 ^b	Σ20 ^b	3 ^b	7 ^b	52+10 ^b
21		IX	Cs ₂ CO ₃	-	-	-	-	90+10 ^b

Примечания: ^a в ДМФА; ^b смеси соответствующих соединений с различной глубиной дехлорирования; ^c в толуоле; ^d использовался Pd(dba)₂; ^e в смеси диоксана и метанола; ^f в смеси диоксана и 2-пропанола; ^g в смеси толуола и диоксана; ^h с добавкой Bu₄NBr.



Из таблицы 4 видно, что конверсия тетрахлорбензола (2) и особенно гексахлорбензола (1) существенно ниже, чем при применении фосфиновых лигандов. Высокие выходы продуктов кросс-сочетания были достигнуты при применении метилата калия в качестве основания (оп. 9,19), однако в этом случае реакция сопровождается восстановительным дехлорированием. Дехлорирование протекало и в случае КОН с добавкой метанола (оп. 10,20) или 2-пропанола (оп. 11), что подтверждает восстановительные свойства спиртов, содержащих α -водородные атомы. При переходе к *tert*-бутилату натрия, восстановительные свойства которого менее выражены, степень дехлорирования не превышала 10% (оп. 12 и 16). В этом случае тетрахлорбензол (2) давал смесь продуктов с суммарным выходом 81%, однако C_6Cl_6 в таких условиях претерпевал лишь в незначительной степени (~10%) гидродеchlorирование. Среди испытанных солей имидазолия VII-IX наилучшие результаты дает соединение VIII, содержащее наиболее объемные заместители.

2.4. Реакции полихлораренов с арилбороновыми кислотами с участием лигандов ряда бис(тетразолил)бензола. Безлигандный вариант кросс-сочетания

Недавно в качестве перспективного лиганда пинцетного типа был предложен 1,3-бис(1-тетразолил)бензол (X), (С.Н.Оh, 2004) при участии которого даже неактивированные монохлорарены, как сообщалось, дают целевые продукты с удовлетворительными выходами. Нами изучено влияние на реакцию кросс-сочетания ПХА соединения X и его структурных аналогов XI-XV, которые в качестве лигандов в реакции Сузуки ранее не применялись. Реакции проводили в ДМФА при ~ 90 °С с применением $Pd(OAc)_2$, K_3PO_4 и катализаторов фазового переноса (таблица 5).

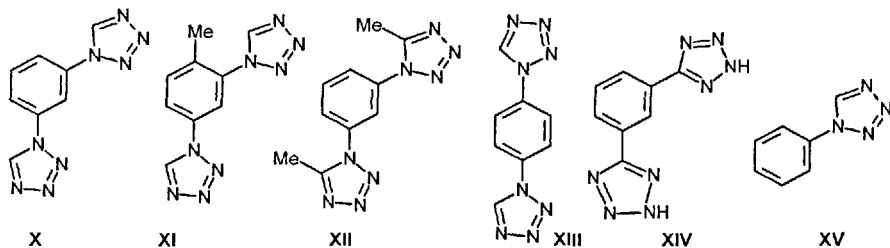


Таблица 5. Влияние лигандов X-XV на выходы продуктов кросс-сочетания $ArHal^*$.

№ оп.	ArHal	Добавки	Состав смеси по данным ХМС, молн. %		
			продукты кросс-сочетания	непрорагировавший исходный	Ph ₂
1	4-BrC ₆ H ₄ OMe	X+18-краун-6	47	48	5
2		XI+18-краун-6	74	23	3
3		XII+18-краун-6	82	17	1
4		XII+Bu ₄ NBr	~100	-	следы
5		XII	~100	следы	-
6		XIII+18-краун-6	36	61	3
7		XIV+18-краун-6	4	94	2
8		18-краун-6	100	-	-
9		-	100	-	-
10	C ₆ Cl ₆	X+18-краун-6	11 (PhC ₆ Cl ₅)+ 5 (PhC ₆ HCl ₄)	51 (C ₆ Cl ₆)+ 10 (C ₆ HCl ₅)	23
11		XIII+18-краун-6	-	90	10
12		18-краун-6	16 (PhC ₆ Cl ₅)+3 (Ph ₂ C ₆ HCl ₃)+ 4 (Ph ₂ C ₆ Cl ₄)	50	27
13		-	18 (PhC ₆ Cl ₅)+7 (Ph ₂ C ₆ HCl ₃)+ 13+4+4 (Ph ₂ C ₆ Cl ₄)+ 5+4 (Ph ₃ C ₆ Cl ₃)+6 (Ph ₃ C ₆ HCl ₂)	18	21
14	C ₆ H ₂ Cl ₄	X+18-краун-6	11 (PhC ₆ H ₂ Cl ₃)+2 (Ph ₂ C ₆ H ₂ Cl ₂)	87	-
15		XII+18-краун-6	27 (PhC ₆ H ₂ Cl ₃)+3 (Ph ₂ C ₆ H ₂ Cl ₂)	70	-
16		XV+18-краун-6	20 (PhC ₆ H ₂ Cl ₃)	76	4
17		18-краун-6	57 (PhC ₆ H ₂ Cl ₃)+ 3+2+7 (Ph ₂ C ₆ H ₂ Cl ₂)	31	-
18		-	42 (PhC ₆ H ₂ Cl ₃)+ 5+6 (Ph ₂ C ₆ H ₂ Cl ₂)	39	8

* Условия: 8 молн. % Pd(OAc)₂, 8 молн. % лигандов X-XV, 12 молн. % катализаторов фазового переноса, 1,1 экв. PhV(OH)₂, 4 экв. K₃PO₄, ДМФА, 95 °С, 7-8 ч.

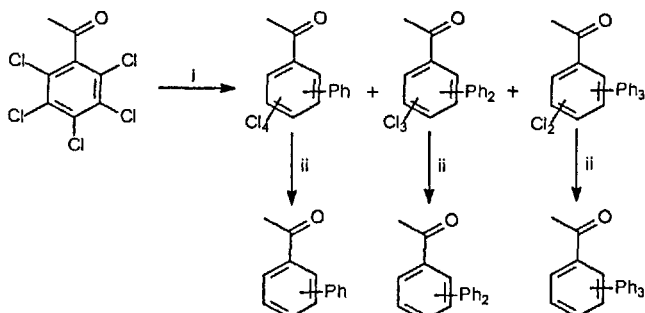
На примере модельного соединения – 4-броманизола – неожиданно было обнаружено, что большинство из тетразольных лигандов X-XV являются скорее ингибиторами, чем промоторами кросс-сочетания. Их ингибирующий эффект особенно заметен в реакциях с участием менее активных хлорароматических соединений, включая ПХА. Влияние катализаторов фазового переноса неоднозначно: в одних случаях их применение позволяет повысить выход продуктов кросс-сочетания (оп. 17), в других – оказывает противоположное влияние (оп 12). Вероятно, в полярном ДМФА перенос неорганических ионов при повышенных температурах может осуществляться и без их участия. Почти во всех случаях в заметной мере протекает гомосочетание фенолбороновой кислоты, приводящее к симметричному бифенилу.

Можно предположить, что при нагревании в ДМФА из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ образуется мелкодисперсный, возможно наноразмерный, палладий, способный катализировать кросс-сочетание. Координация пинцетных *meta*-дизамещенных лигандов X-XII по палладию, по-видимому, снижает его активность. *para*-Дизамещенное производное XIII, хотя и не способно выступать как пинцетный лиганд, также затрудняет протекание реакции (причины этого явления требуют выяснения). Лиганд XIV, являющийся N-H кислотой, депротонируется в условиях реакции, а образующийся анион, вероятно, взаимодействует с палладием с образованием каталитически неактивного комплекса. Монодентантный 1-фенилтетразол (XV) реакцию не ингибирует.

Таким образом, нами найдено, что кросс-сочетание некоторых ПХА можно проводить и в условиях безлигандного катализа.

2.5. Кросс-сочетание функционально-замещенных полихлораренов

Введение в молекулу ПХА функциональной группы в зависимости от ее природы может как активировать, так и дезактивировать атомы хлора, и таким образом влиять на регионаправленность присоединения кросс-компоненты. Результаты кросс-сочетания некоторых полихлорацетофенонов с $\text{PhV}(\text{OH})_2$ представлены в таблице 6.



Реагенты и условия: i, PhV(OH)₂, Pd(OAc)₂, лиганды II, V, K₃PO₄, толуол, 90 °С, 7-8 ч; ii, H₂ (1 атм.), 10% Pd/C, MeOH, Et₃N, 20 °С.

Таблица 6. Кросс-сочетание некоторых полихлорацетофенонов с PhV(OH)₂.

№ оп.	Исходный ПХА	Лиг-анд	Ph-V(OH) ₂ , экв.	Состав смеси по данным ХМС, мольн. %			
				Продукты замещения*			исходный
				моно	ди	три	
1	C ₆ Cl ₃ Ac	II	0.8	8+10+7	3+2+1	-	67+(1+1)
2		II	1.1	8+11+6+(1+1)	3+11+1+7+4	-	41+(4+2)
3		II	2.5	6+9+6+(2+2)	5+26+5+20+13		6
4		V	1.1	3+3+2	2+3+3+2	2+3	77
5	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ Ac	II	2.5	18+1+(3)	78	-	-
6	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ Ac	II	2.5	-	~100	-	-
7	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ Ac	II	2.2	(18) + (3)	79	-	-
8	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ Ac	II	2.2	(27)	73	-	-
9	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ Ac	II	2.2	10	90	-	-
10	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ Ac	II	2.5	2 + (2)	96	-	-

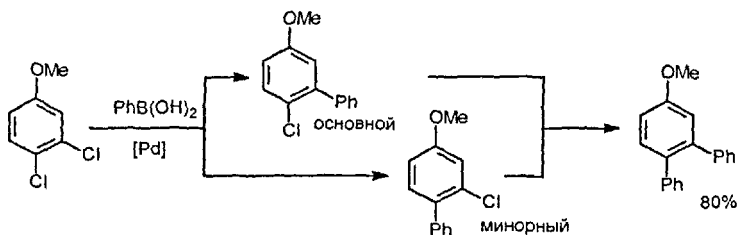
*В скобках указаны выходы монодеchlorированных аналогов.

Кросс-сочетание пентахлорацетофенона (6а) в условиях процесса Бухвальда протекает неселективно (оп. 1-4). Даже при эквимольных соотношениях реагентов в смеси присутствует заметное количество продуктов дизамещения, при этом 40-53% исходного (6а) не вступает в реакцию. В условиях избытка (2.5 экв.) PhV(OH)₂ (оп. 3) конверсия 6а превышает 90%, но результатом реакции является смесь изомерных продуктов моно-, ди- и тризамещения. Идентификацию моно- и дизамещенных продуктов проводили гидродеchlorированием сырого и

сравнительного ГЖХ анализа полученной смеси моно- и дифенилацетофенонов с заведомыми индивидуальными образцами. Последние были получены с высокими выходами кросс-сочетанием изомерных моно- и дихлорацетофенонов с $\text{PhV}(\text{OH})_2$ в аналогичных условиях (оп. 5-10).

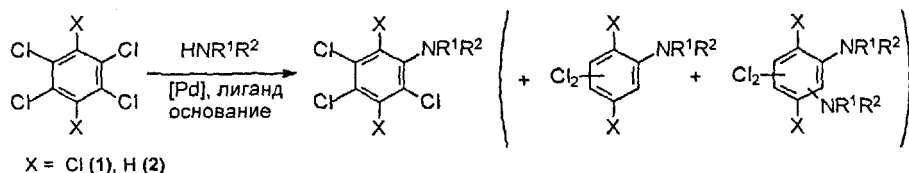
Таким образом, в зависимости от количества взятой $\text{PhV}(\text{OH})_2$ соотношение сумм моно- и дифенилацетофенонов в различных экспериментах составляло от $\sim 3:1$ до $\sim 1:4$, соотношение же среди изомеров этих групп соединений оставалось приблизительно постоянным. Так, в одном из экспериментов среди монозамещенных продуктов изомерное соотношение составило $o/m/n = 33/40/27$, среди дизамещенных – $2,3-/2,6-/3,4-/2,4-/2,5-/3,5- = 16/9/43/15/13/4$ (приведенная изомерная последовательность также соответствует последовательности их времен удерживания при ГЖХ анализе). Среди дизамещенных продуктов заметно (43%) преобладает 3,4-дифенил-изомер, минорным продуктом является 3,5-изомер. Распределение изомеров позволяет сделать вывод, о том что активирующий эффект фенильной группы в реакциях кросс-сочетания ПХА сильнее влияния ацетильной группы.

3,4-Дихлоранизол, содержащий электронодонорную метоксигруппу, в реакции с 1 экв. $\text{PhV}(\text{OH})_2$ образует главным образом продукт замещения атома хлора в положении 3 (соотношение региоизомеров 11:2). Строение этого соединения установлено идентичностью времен удерживания продукта его восстановительного дехлорирования с заведомого 3-фениланизола. При использовании избытка $\text{PhV}(\text{OH})_2$ кросс-сочетание приводит к 4'-метокси-*o*-терфенилу с выходом 80%. Преимущественное замещение атома хлора в положении 3, очевидно, связано с отсутствием действия на это положение +M-эффекта метоксигруппы.

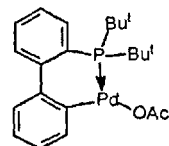


3. Каталитическое аминирование полихлораренов

В настоящей работе впервые исследованы реакции ПХА с аминами, сопровождающиеся образованием связи С-N (таблица 7).



Реакции проводились с применением каталитических систем Бухвальда $[Pd(OAc)_2 + \text{лиганды II, V}]$, а также палладациклического комплекса **XVI** и *N*-гетероциклического карбенового комплекса, генерированного из имидазолиевой соли **VIII**. Оказалось, что в изученных условиях аминодехлорирование сопровождается побочной реакцией гидродехлорирования.



XVI

Соответствующие производные анилинов были получены с выходами от умеренных до хороших в случае 1,2,4,5-тетрахлорбензола (**2**) (таблица 7). В отличие от С-С кросс-сочетания, в ПХА (**1**) и (**2**) удастся ввести одну аминогруппу с хорошей селективностью что можно объяснить дезактивацией атомов хлора за счет электронодонорного эффекта введенной аминогруппы. Небольшие количества диаминов все же были зарегистрированы в некоторых случаях.

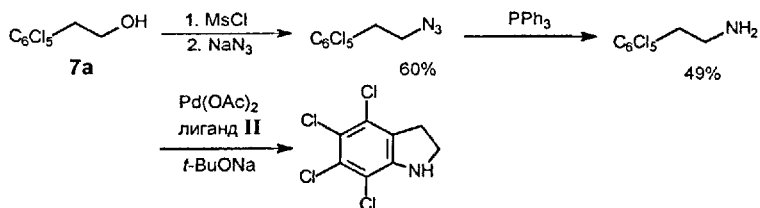
Гексахлорбензол (**1**) в изученных условиях дает продукты аминирования со значительно более низкими выходами ($\leq 9\%$), возможно из-за стерических препятствий, создаваемых атомами хлора.

Таблица 7. Катализируемое палладием аминодехлорирование гекса- и тетрахлорбензолов.^а

№ оп.	ПХА	Амин	Каталитическая система и основание	Условия реакции	Состав реакционной смеси (ХМС), %	
					исходные ПХА и продукты их гидрохлорирования	продукты аминирования (R = NR ¹ R ²)
1	C ₆ Cl ₆	Пирролидин	Pd(OAc) ₂ , II, <i>t</i> -BuONa	100 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (1), C ₆ H ₂ Cl ₄ (9), C ₆ HCl ₅ (26), C ₆ Cl ₆ (58)	C ₆ HCl ₄ R (3) C ₆ Cl ₅ R (3)
2			XVI, <i>t</i> -BuONa	80 °С, 7 ч	C ₆ H ₂ Cl ₄ (4), C ₆ HCl ₅ (32), C ₆ Cl ₆ (64)	-
3		Морфолин	Pd(OAc) ₂ , II, K ₃ PO ₄	100 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (19), C ₆ H ₂ Cl ₄ (72)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (1), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (8)
4			XVI, <i>t</i> -BuONa	80 °С, 7 ч	C ₆ HCl ₅ (17), C ₆ Cl ₆ (77)	C ₆ HCl ₄ R (6)
5	C ₆ H ₂ Cl ₄	Пирролидин	Pd(OAc) ₂ , II, <i>t</i> -BuONa	100 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (32), C ₆ H ₂ Cl ₄ (32)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (5+5), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (26)
6			Pd(dba) ₂ , II, <i>t</i> -BuONa	100 °С, 7 ч	C ₆ Cl ₂ H ₄ (5+10), C ₆ Cl ₃ H ₃ (44), C ₆ Cl ₄ H ₂ (10)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (9+7), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (15)
7			Pd(OAc) ₂ , II, K ₃ PO ₄	100 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (71), C ₆ H ₂ Cl ₄ (27)	C ₆ H ₂ Cl ₃ R (~2)
8			Pd(OAc) ₂ , II, <i>t</i> -BuONa	50 °С, УЗ ^б , 3 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (21), C ₆ H ₂ Cl ₄ (72)	C ₆ Cl ₂ F ₃ R (следы), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (7)
9			XVI, <i>t</i> -BuONa	80 °С, 7 ч	не определяли	C ₆ H ₂ Cl ₃ R (~20, выделенный)
10		Пирролидин (8 экв)	Pd(OAc) ₂ , V, K ₃ PO ₄	100 °С, 7 ч	C ₂ H ₂ Cl ₂ (6+16+10), C ₆ H ₃ Cl ₃ (18)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (20+19), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (11)
11		Морфолин	Pd(OAc) ₂ , II, <i>t</i> -BuONa	100 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (14), C ₆ H ₂ Cl ₄ (18)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (13+11+17), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (25), C ₆ H ₂ Cl ₂ R ₂ (2)
12			Pd(OAc) ₂ , V, <i>t</i> -BuONa	80 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (10), C ₆ H ₂ Cl ₄ (60)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (2+1+4), C ₆ Cl ₃ H ₂ R (18+1), C ₆ Cl ₂ H ₄ R ₂ (3+1)
13			Pd(OAc) ₂ , VIII, <i>t</i> -BuONa	90 °С, 7 ч	C ₆ H ₄ Cl ₂ (100)	-
14			Pd(dba) ₂ , VIII, <i>t</i> -BuONa	90 °С, 7 ч	C ₆ H ₄ Cl ₂ (100)	-
15		Морфолин (8 экв)	Pd(OAc) ₂ , II, K ₃ PO ₄	80 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (4), C ₆ H ₂ Cl ₄ (58)	C ₆ H ₂ Cl ₃ R (34), C ₆ H ₂ Cl ₂ R ₂ (4)
16		BuNH ₂	Pd(OAc) ₂ , II, K ₃ PO ₄	80 °С, 7 ч	C ₆ H ₄ Cl ₂ (5), C ₆ H ₃ Cl ₃ (83)	C ₆ H ₂ Cl ₃ R (12)
17			Pd(OAc) ₂ , II, K ₃ PO ₄	80 °С, 7 ч	C ₆ H ₃ Cl ₃ (7), C ₆ H ₂ Cl ₄ (8)	C ₆ H ₃ Cl ₂ R (4), C ₆ H ₂ Cl ₃ R (72), C ₆ H ₂ Cl ₂ R ₂ (9)

Примечание: ^а Условия реакции: 6 мольн. % Pd(OAc)₂ или Pd(dba)₂, 12 мольн. % лигандов, 1.2 экв. амина, 1.4 экв. основания, толуол. ^б Ультразвуковое облучение.

Влиянием пространственных факторов, вероятно, объясняется и неудачная попытка внутримолекулярной циклизации β -(пентахлорфенил)этиламина, синтезированного в три стадии из спирта **7a**. Хотя целевой 4,5,6,7-тетрахлориндолин и был зафиксирован по данным ХМС, выделить его в чистом виде нам не удалось.



Выводы.

1. Малореакционноспособные полихлорарены, содержащие 3-6 атомов хлора в одном ароматическом кольце, впервые вовлечены в реакции C–C кросс-сочетания с цинкорганическими соединениями и арилбороновыми кислотами в условиях металлокомплексного катализа.
2. Установлено, что три- и тетрахлорбензолы взаимодействуют с избытком арилбороновых кислот под действием каталитических систем Pd(OAc)₂ – стерически затрудненный фосфин, образуя продукты исчерпывающего замещения всех атомов хлора на арильные группы. Системы Pd(OAc)₂ – соли 1,3-диалкил- и 1,3-диарилимидазолия менее активны в указанных реакциях.
3. Методом хроматомасс-спектрометрии показано, что реакции 1,2,4,5-тетрахлор- и гексахлорбензолов с недостатком фенилбороновой кислоты в изученных каталитических системах протекают неселективно с образованием смесей продуктов кросс-сочетания.

4. Обнаружено, что полихлорарены способны вступать в кросс-сочетание с фенолбороновой кислотой в ДМФА под действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в отсутствие лигандов.
5. На примере 1,2,4,5-тетрахлорбензола впервые продемонстрирована возможность одностадийного синтеза ароматических аминов из полихлораренов и алкиламинов под действием каталитических систем Бухвальда.
6. Предложен метод получения функциональных производных полихлораренов взаимодействием их литиевых производных с электрофилами, в том числе альдегидами и оксиранами.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. А. С. Бурукин, А. А. Васильев, М. И. Стручкова, В. В. Качала, С. Г. Злотин. Реакции полихлорфениллитиевых соединений с электрофилами. *Известия АН, сер. хим.*, 2005, (4), 941-946.
2. А. С. Бурукин, А. А. Васильев, А. О. Чижов, С. Г. Злотин. Катализируемое комплексами палладия кросс-сочетание полихлораренов с фенолбороновой кислотой и цинкорганическими соединениями. *Известия АН, сер. хим.*, 2005, (4), 947-951.
3. А. С. Бурукин, А. А. Васильев, Н. Л. Меркулова, М. И. Стручкова, С. Г. Злотин. Бис(тетразолил)бензолы как лиганды в реакции Сузуки: промоторы или ингибиторы? *Известия АН, сер. хим.*, 2006, (1), 114-117.
4. A. S. Burukin, A. A. Vasil'ev, and S. G. Zlotin. New reactions of polychloroarenes. In: *Advances in Science for Drug Discovery, Moscow '05 (International Symposium ASDD-2005), Moscow – Kiji – Valaam – St.Petersburg, 11-16 July 2005 (book of abstracts)*, С-29.
5. А. С. Бурукин, А. А. Васильев, С. Г. Злотин. Реакции литирования и кросс-сочетания полихлораренов. *II Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 13-14 апреля 2006 г (сборник тезисов)*, стр. 91-93.

Заказ № 83/11/06 Подписано в печать 10.11.2006 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,25



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 778-22-20
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru

