

На правах рукописи



Топчий Максим Анатольевич

**Каталитические системы образования связей
C-N, C-B и C-C без использования растворителей**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН) в лаборатории органического катализа.

Научный руководитель: **Асаченко Андрей Фёдорович**
кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Трушков Игорь Викторович**
доктор химических наук
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), профессор, доцент кафедры органической химии Факультета физико-математических и естественных наук
Логинов Дмитрий Александрович
доктор химических наук
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», ведущий научный сотрудник отдела металлорганических соединений, 102 Лаборатории пи-комплексов переходных металлов
Измер Вячеслав Валерьевич
кандидат химических наук
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета

Защита диссертации состоится «11» апреля 2018 г. в 12⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, в аудитории 446.

e-mail: tvm@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/102221115/>

Автореферат разослан «07» марта 2018 г.

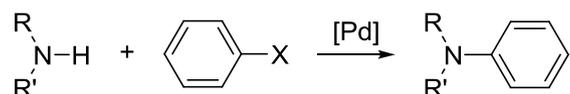
Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.02.01
доктор химических наук, профессор

Магдесиева Т.В.

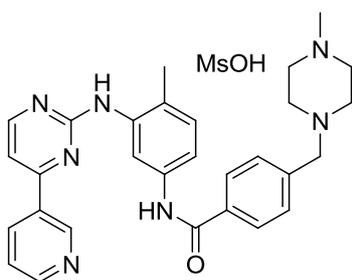
Общая характеристика работы

Актуальность работы

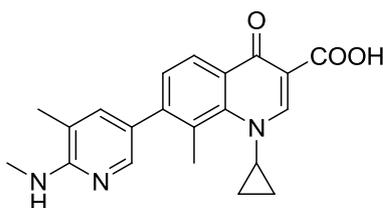
В последние 30 лет палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания с образованием связей C-N, C-B, C-C нашли широкое применение в лабораторной практике и в промышленном тонком органическом синтезе. Одной из важнейших палладий-катализируемых реакций в современной органической химии является аминирование по Бухвальду-Хартвигу.



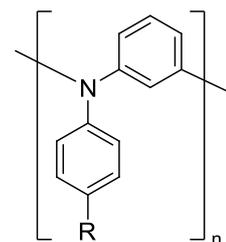
Данная реакция является наиболее общей и часто используемой для получения N- и N,N-замещенных ариламинов, являющихся структурными фрагментами лекарственных препаратов (например, иматиниб и озеноксацин) и материалов для органической электроники.



Мезилат иматиниба

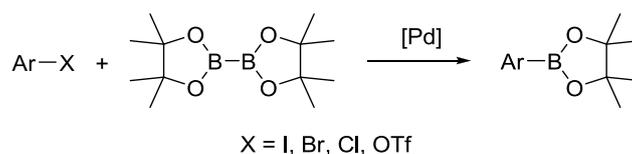


Озеноксацин

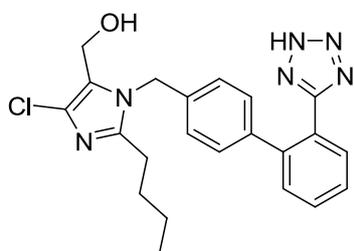
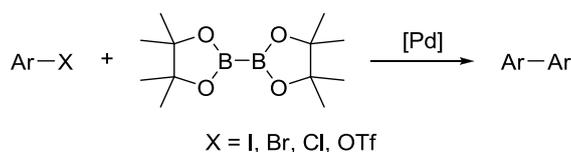


Поли(триариламины)

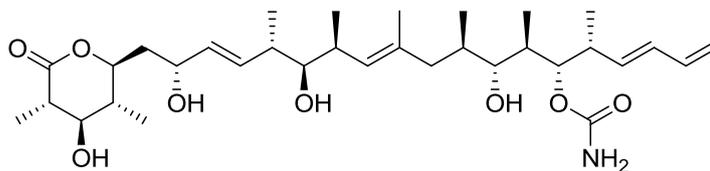
Эфиры арилборных кислот широко применяются в реакциях образования связей C-C, C-O, C-N, C-S. Часто используемым методом получения эфиров арилборных кислот является взаимодействие триалкилборатов с ариллитиевыми или арилмагниевыми производными. Однако, этот метод имеет очевидные ограничения, поскольку многие функциональные группы активны по отношению к литий- и магниорганическим реагентам. Наиболее общим альтернативным методом синтеза арилборных производных является палладий-катализируемая реакция Мияуры (борилирование арилиодидов, бромидов, хлоридов и трифлатов).



Наиболее распространенным применением эфиров арилборных кислот является синтез биариллов методом кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. В 2010 году Акире Сузуки за открытие реакции Сузуки-Мияуры была присуждена Нобелевская премия по химии. Эта реакция является наиболее часто упоминаемой в публикациях среди всех реакций кросс-сочетания. В период с 2008 по 2018 год вышло около 16 тысяч публикаций, упоминающих реакцию Сузуки-Мияуры. Эта реакция нашла промышленное применение в синтезе таких лекарственных препаратов, как лозартан, дискодермолид, кризотиниб. Синтез симметричных биариллов (реакция гомосочетания) является частным, но достаточно важным случаем кросс-сочетания Сузуки-Мияуры.



Лозартан



Дискодермолид



Кризотиниб

Актуальной задачей современной органической химии является разработка методов синтеза, характеризующихся не только высокой эффективностью и селективностью, но и отвечающих требованиям «зеленой» химии: экологически безопасных, без использования токсичных реагентов и растворителей. Одной из количественных мер «экологичности» химических процессов является E-фактор, предложенный Шелдоном. Он определяется отношением массы отходов реакции к массе полезных продуктов. E-фактор для методов тонкого органического синтеза, как правило, превышает 100. Наибольший вклад в величину E-фактора вносят органические растворители, многие из которых являются токсичными и экологически вредными. Их использование требует дорогостоящих процедур регенерации или утилизации. Отказ от органических растворителей снижает стоимость и пожарную опасность химических процессов.

Несмотря на то, что реакции кросс-сочетания являются одними из наиболее широко применяемых в современной органической химии, примеры проведения таких реакций без использования органических растворителей крайне редки. Так, первый пример аминирования арилбромидов по Бухвальду-Хартвигу без использования растворителей опубликован Бухвальдом в 1996 г. К настоящему времени опубликовано лишь тринадцать работ по этой тематике, из них три были выполнены в рамках представленной диссертационной работы. Примеры реакций борилирования Мияуры и одnoreакторного двухстадийного гомосочетания арилгалогенидов без использования растворителей ранее не описаны.

Цель работы

Целью работы являлась разработка методов проведения палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания связей C-N, C-B и гомосочетания связей C-C без использования растворителей.

Задачи работы

1. Исследование палладий-катализируемой реакции Бухвальда-Хартвига без использования растворителей. Разработка методов аминирования (гетеро)арилгалогенидов N-ариламинами, N,N-диариламинами, N-арил-N-алкиламинами и N,N-диалкиламинами.
2. Исследование палладий-катализируемой реакции Мияуры без использования растворителей. Разработка методов борилирования арилгалогенидов бис(пинаколато)дибором.
3. Исследование палладий-катализируемого гомосочетания арилгалогенидов без использования растворителей. Разработка методов получения симметричных биариллов из арилгалогенидов с применением бис(пинаколато)дибора.

Научная новизна и практическая значимость работы

Разработан набор синтетических методов аминирования арилгалогенидов по Бухвальду-Хартвигу моно- и диариламинами, а также диалкиламинами без использования растворителей. Впервые показана возможность селективного моно- и диарилирования анилинов в таких условиях. Аминирование арилгалогенидов диалкиламинами осуществляется с использованием N-гетероциклического карбенового комплекса (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl или с помощью системы Pd(OAc)₂/RuPhos. Третичные ариламины из вторичных ариламинов образуются при использовании Pd(OAc)₂/RuPhos. Диариламины селективно получают при использовании (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl. Последовательное

применение двух каталитических систем открывает доступ к одnoreакторному получению несимметричных триариламинов из соответствующего ариламина и двух различных арилгалогенидов.

Впервые разработаны каталитические методы борилирования арилгалогенидов и одnoreакторный двухстадийный подход к гомосочетанию арилгалогенидов методом последовательного борилирования / сочетания Сузуки-Мияуры без использования растворителей.

Все разработанные методы характеризуются высокими выходами продуктов, простотой проведения эксперимента, хорошей масштабируемостью и могут применяться в качестве препаративных.

Предложенные методы проведения кросс-сочетания арилгалогенидов без растворителей имеют ряд преимуществ: низкие загрузки катализаторов, доступные основания, активация обычным нагреванием, реакции борилирования и гомосочетания проводятся в аэробных условиях, методы применимы для широкого круга субстратов.

Разработанные синтетические подходы соответствуют ряду требований «зеленой химии». Органические растворители не используются на стадии синтеза, на стадиях выделения и очистки продуктов показана возможность не использовать растворители. Предложенные методы характеризуются низкими значениями E-факторов Шелдона в пределах от 1 до 5.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Метод аминирования вторичными аминами арилгалогенидов по Бухвальду-Хартвигу без использования растворителей.
- 2) Метод получения триариламинов из ариламинов по Бухвальду-Хартвигу без использования растворителей.
- 3) Метод получения арилборпинаколатов по реакции Мияуры без использования растворителей.
- 4) Метод синтеза симметричных биариллов с помощью гомосочетания арилгалогенидов по реакциям Мияуры и Сузуки-Мияуры без использования растворителей.

Личный вклад автора

Состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач и разработки методов синтеза до выполнения синтетической работы, анализа и публикации полученных результатов.

Публикации

Основное содержание работы отражено в 7 публикациях: 5 – в научных рецензируемых журналах и 2 – в тезисах сборников докладов научных конференций.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 118 стр., содержит 1 рисунок, 45 схем и 33 таблицы. Список литературы включает в себя 201 наименование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Образование C-N связи

Реакция аминирования по Бухвальду-Хартвигу является важным инструментом создания C-N связей. Несмотря на предпринятые до нас попытки разработки методов кросс-сочетания без растворителей, все еще не был разработан универсальный подход, позволяющий вводить в реакцию арилгалогениды и амины без серьезных ограничений. Предложенные каталитические системы страдают от ряда недостатков, например, все они характеризуются низкой каталитической активностью, высокими нагрузками палладиевых комплексов, необходимостью проведения реакции в инертной атмосфере. Узкий круг субстратов в опубликованных работах, позволяет говорить о несовместимости условий реакции с реагентами (арилгалогениды, амины) содержащими функциональные группы и катализаторами. Практически полное отсутствие примеров реакции Бухвальда-Хартвига без растворителей с неактивированными арилхлоридами, по видимости, является следствием низкой активности предложенных каталитических систем. Таким образом, актуальной задачей является поиск общих условий проведения реакции Бухвальда-Хартвига без использования растворителей, позволяющих аминировать широкий круг (гетеро)арилгалогенидов с функциональными группами.

Двойное арилирование ариламинов

В литературе показано, что использование безлигандных каталитических систем в реакциях кросс-сочетания без растворителей приводит к низким конверсиям арилбромидов и хлоридов. Поэтому в нашей работе для поиска каталитической системы двойного арилирования ариламинов были исследованы различные соединения палладия в смеси с лигандами различной природы: часто используемые $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, $[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2\text{PdCl}_2$; современные каталитические системы на основе объемных фосфинов

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$; палладиевые комплексы N-гетероциклических карбенов (NHC) $\text{SIPrPd}(\text{cinn})\text{Cl}$, $\text{IPrPd}(\text{cinn})\text{Cl}$, PEPPSI-IPr (Схема 1, **1-3**), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{IPr}\cdot\text{HCl}$; палладиевые комплексы NHC новых поколений $(\text{THP-Mes})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$, $(\text{THD-Mes})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$, $(\text{THP-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$, $(\text{THD-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (Схема 1, **5, 6, 8, 9**).

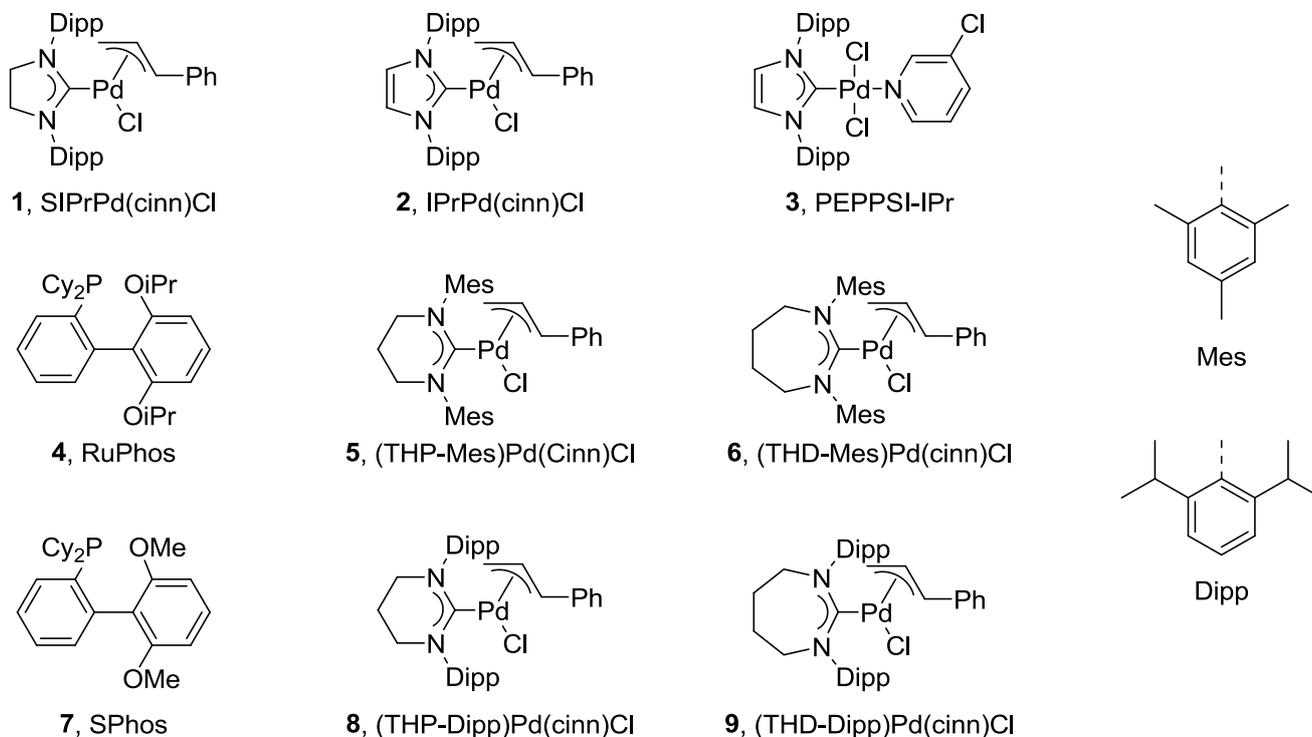


Схема 1

В качестве модельной реакции исследовалось взаимодействие 1 эквивалента анилина с 2,2 эквивалентами бромбензола в присутствии 2 мол % палладиевого катализатора, 4 мол % лиганда (в случае если он добавлялся), и 2,4 экв. *трет*-бутилат натрия. Реакции проводились с загрузкой исходного анилина 1 ммоль, в стеклянных пузырьках с завинчивающейся крышкой и магнитным элементом для перемешивания. Для получения воспроизводимых результатов пузырьки с реакционной смесью погружали в заранее прогретую до 110 °С масляную баню, это позволило избежать колебаний температуры.

Оказалось, что каталитические системы, содержащие фосфиновые лиганды, а также палладиевые комплексы карбенов, содержащие N-гетероциклические карбены с пятичленным циклом, не проявляют активности. Наибольшую активность показал комплекс $(\text{THP-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**8**). Целевой продукт, трифениламин, был выделен с выходом близким к количественному.

На следующем этапе была исследована активность каталитической системы $(\text{THD-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**8**) в реакции получения триариламинов по Бухвальду-Хартвигу без использования растворителей.

Реакции проводились таким же образом, как и модельная: смесь 1 эквивалента анилина, 2,2 эквивалентов бромбензола и 2 мол % (THD-Dipp)Pd(cinn)Cl (**8**) помещали в стеклянную пробирку с завинчивающейся крышкой, затем добавляли 2,4 эквивалента *tert*-бутилата натрия и магнитный перемешивающий элемент. Все вещества были либо жидкими при комнатной температуре, либо расплавились при температуре проведения реакции (110 °С), поэтому гомогенизация реакционной смеси не вызывала проблем. Диарилрование бромбензолом ариламинов, содержащих алкильные, донорные и акцепторные заместители, приводит к образованию триариламинов с практически количественными выходами.

Реакции анилинов, содержащих одну или две метильных группы в *ortho*-положении к атому азота, привели к практически количественному выходу продуктов (Схема 2, **12**, **17**). 2,6-диэтиланилин, содержащий объемные заместители в *ortho*-положении к атому азота, реагирует с удовлетворительным выходом (Схема 2, **18**). Не удалось провести арилирование анилинов с функциональными группами, чувствительными к действию сильных оснований (Схема 2, **19**, **20**). В данном случае была получена смесь неидентифицированных соединений.

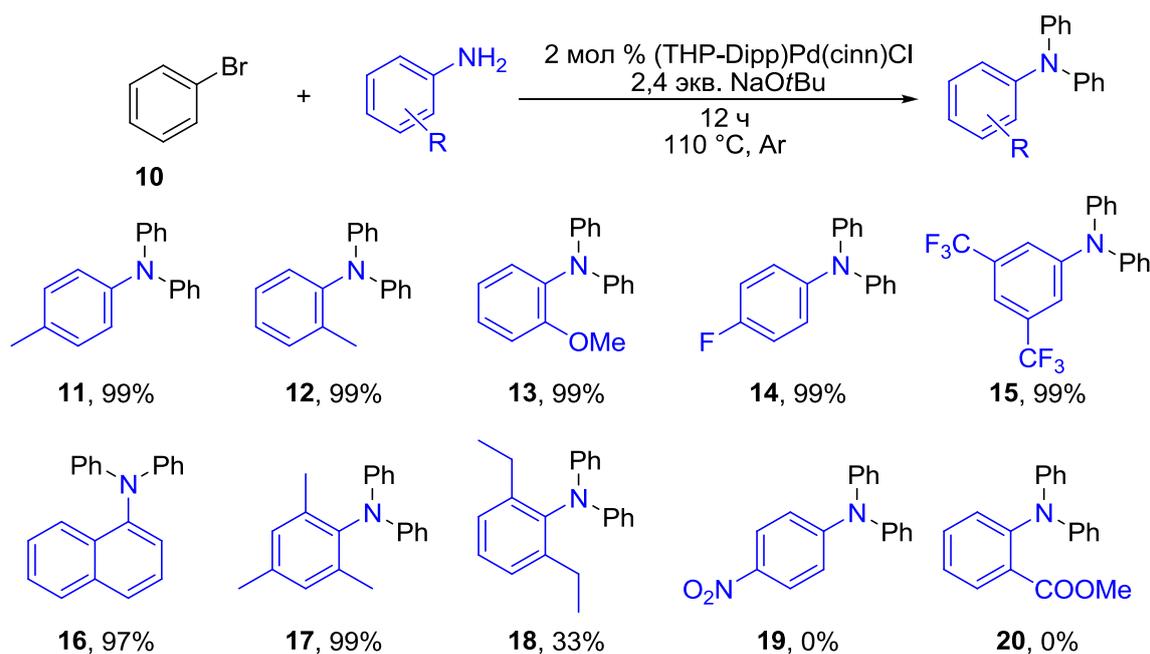


Схема 2

В реакцию диарилрования удалось ввести фторзамещенные анилины, соответствующие продукты были получены с выходами близкими к количественному (Схема 2, **14**, **15**). Анилины, содержащие донорные заместители в *ortho*-положении к аминогруппе, также вступают в реакцию с высокими выходами (Схема 2, **13**).

На следующем этапе каталитическая активность комплекса (THD-Dipp)Pd(cinn)Cl (**8**) была исследована в реакциях кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвику между анилином (**21**)

и различными (гетеро)арилхлоридами и бромидами (Схема 3). Эти реакции проводились аналогично модельной реакции между анилином и бромбензолом. Как и в предыдущем случае, гомогенизация реакционной смеси была достигнута за счет использования легкоплавких реагентов либо реагентов жидких при комнатной температуре. Реакция диарилрования анилина (гетеро)арилхлоридами и бромидами, катализируемая комплексом **8**, позволяет получать триариламины с высокими выходами.

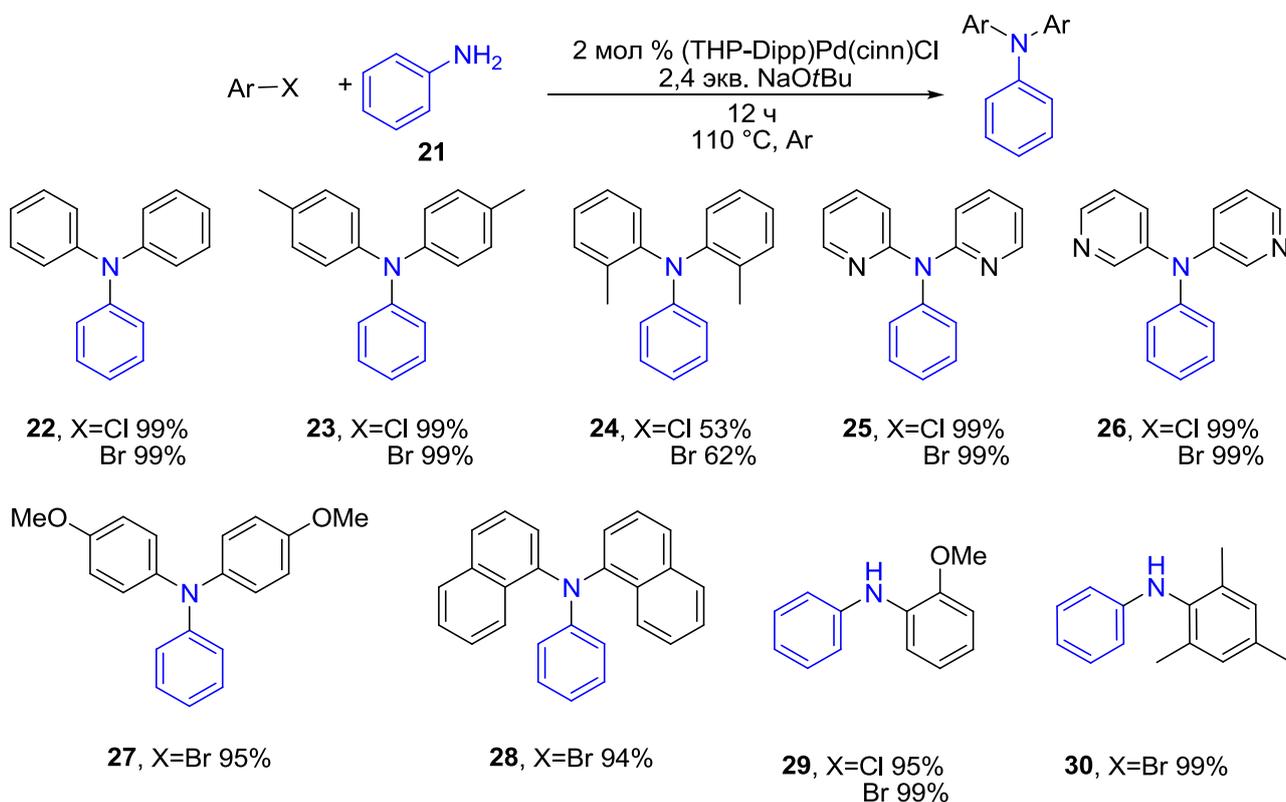


Схема 3

Однако, в случаях использования арилгалогенидов, содержащих *орто*-заместители, наблюдалось снижение выходов. Так, кросс-сочетание 2-бром- и 2-хлортолуола с анилином протекало со средними выходами (Схема 3, **24**). А в случаях мезитилбромида, 2-хлор- и 2-броманизола продукты двойного арилирования не были обнаружены. Наблюдалось образование продуктов моноарилрования (Схема 3, **29**, **30**). Мы предположили, что это обусловлено стерическим экранированием затрудняющим введение второго арильного заместителя.

Так как было обнаружено, что двойное арилирование проходит с высокими выходами только для субстратов, не содержащих *орто*-заместителей, мы исследовали последовательные стадии введения первого и второго арильного заместителей.

Моноарилирование ариламинов

Процесс моноарилирования ариламинов изучался на примере двух реакций: арилирование ариламинов бромбензолом (Схема 4) и арилирование анилина (гетеро)арилхлоридами и бромидами (Схема 5).

В реакции арилирования ариламинов бромбензолом использовался 1 мол % комплекса (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl (**8**). Реакции проводились аналогично рассмотренным ранее, но с использованием 1 эквивалента ариламина, 1 эквивалента бромбензола и 1,2 эквивалента *трет*-бутилата натрия. Во всех случаях, за исключением 2-аминопиридина (Схема 4, **39**), реакция аминирования приводит к образованию продуктов с выходами близкими к количественным. Следует отметить, что введение первого N-арильного заместителя проходит с высокой эффективностью для анилинов, содержащих как донорные (Схема 4, **29**), так и акцепторные заместители (Схема 4, **34**), а также для стерически нагруженных анилинов (Схема 4, **36-38**).

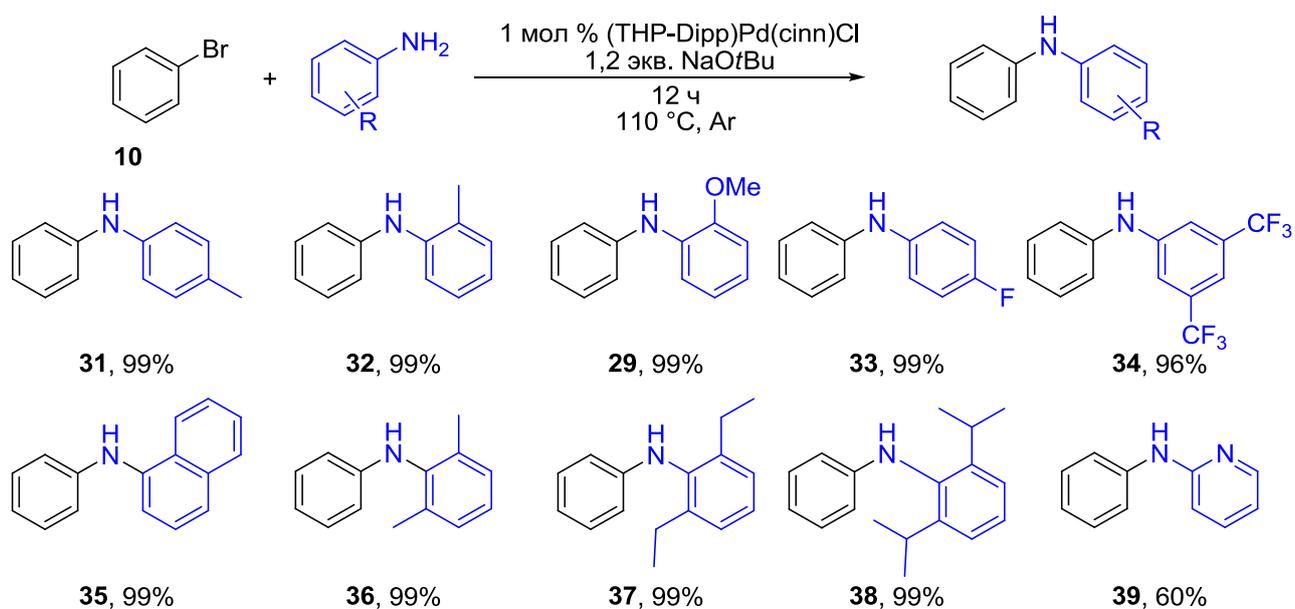


Схема 4

Арилирование анилина (гетеро)арилхлоридами и бромидами, катализируемое комплексом (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl, является высокоэффективным процессом (Схема 5).

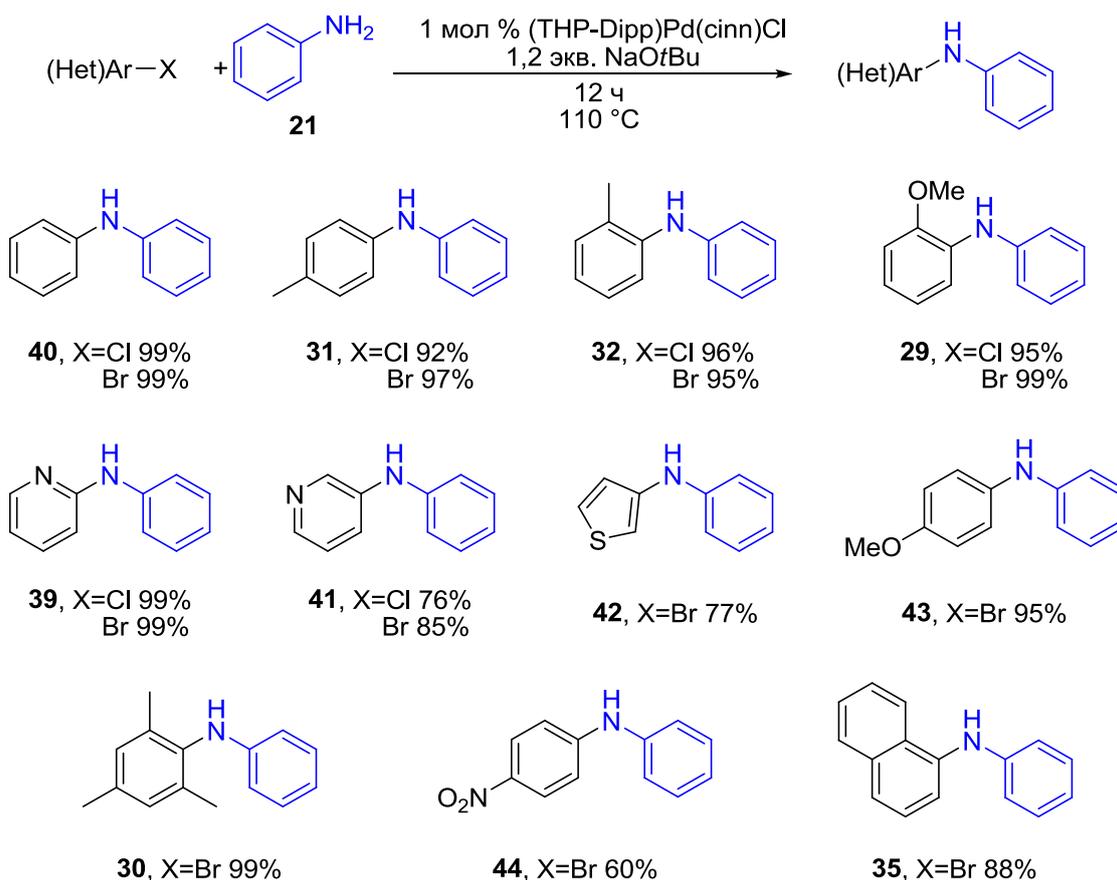


Схема 5. Аминирование анилином различных (гет)арилгалогенидов.

Субстраты, содержащие донорные заместители (Схема 5, **29**, **43**), а также стерически затрудненные субстраты (Схема 5, **30**, **32**, **35**) вступают в реакцию с образованием продуктов с выходами от высоких до близких к количественному. Следует отметить, что даже 3-галогенпиридины и 3-галогентиофены, являющиеся «сложными» субстратами для реакции аминирования Бухвальда-Хартвига, вступают в реакции сочетания с хорошими выходами (Схема 5, **39**, **41**, **42**). Средний выход был получен для активированного субстрата – 4-нитробромбензола. По всей видимости, это обусловлено низкой стабильностью 4-нитробромбензола в присутствии сильного основания (Схема 5, **44**).

Аминирование арилгалогенидов вторичными аминами

Второй этап процесса диарилрования ариламинов мы исследовали на примере реакций аминирования (гетеро)арилгалогенидов дифениламино в присутствии комплекса **8** (Схема 6). Арилгалогениды, содержащие в *пара*-положении к атому галогена донорные (Схема 6, **13**, **45**) и акцепторные группы (Схема 6, **19**), вступают в реакцию с дифениламино с высокими выходами. Реакции с 2- и 3-галогенпиридинами также дают продукты с выходами близкими к количественному (Схема 6, **46**, **47**). Однако, *орто*-замещенные арилгалогениды не вступают в реакцию аминирования дифениламино (Схема 6, **12**, **13**).

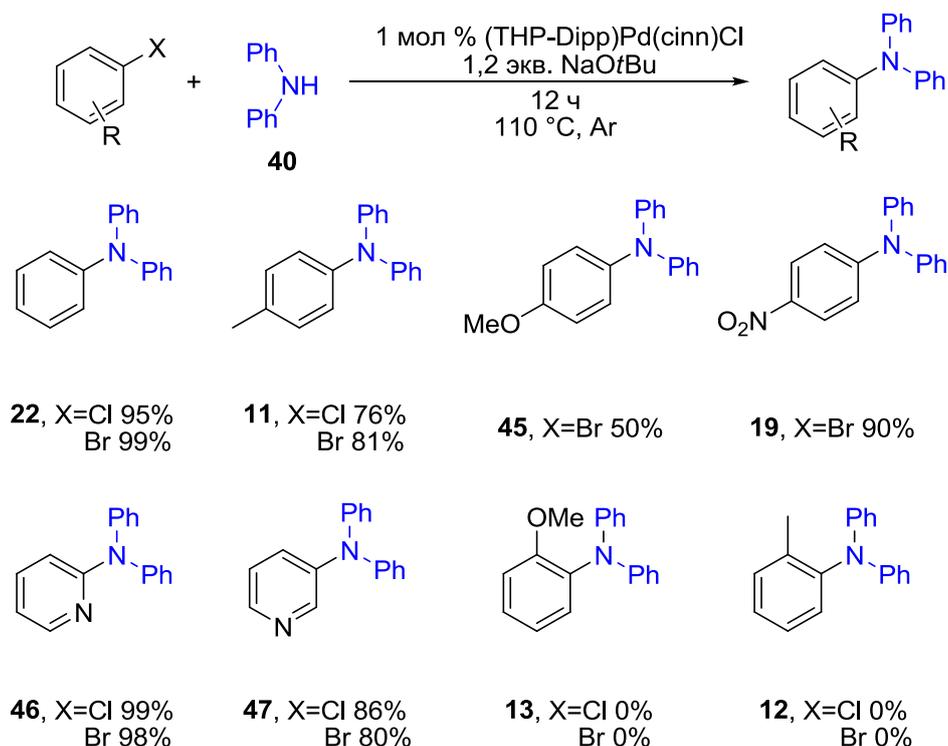


Схема 6

Поскольку применение комплекса (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl (**8**) не позволяет вводить в реакцию аминирования дифениламином *орто*-замещенные арилгалогениды мы провели повторный поиск каталитической системы для этой реакции. Было обнаружено, что наиболее активными каталитическими системами являются соли палладия в смеси с объемными фосфиновыми лигандами. Наиболее эффективной каталитической системой оказалась комбинация Pd(OAc)₂/RuPhos (Схема 1, **4**). Продукты реакций были получены с выходами близкими к количественным. Проведение реакции с этой каталитической системой на воздухе показало, что присутствие кислорода и атмосферной влаги не влияет на выход и чистоту продукта, поэтому дальнейшие эксперименты проводили в аэробных условиях.

Следующим этапом исследования было определение границ применимости разработанной каталитической системы Pd(OAc)₂/RuPhos. Были исследованы реакции аминирования (гетеро)арилгалогенидов дизамещенными аминами различной природы: 1) N,N-диариламинами (дифениламин); 2) N-алкил-N-ариламинами (N-метиланилин); 3) N,N-диалкиламинами (морфолин). В разработанных условиях арилбромиды и арилхлориды аминируются вторичными аминами с высокими или близкими к количественному выходами (Схема 7).

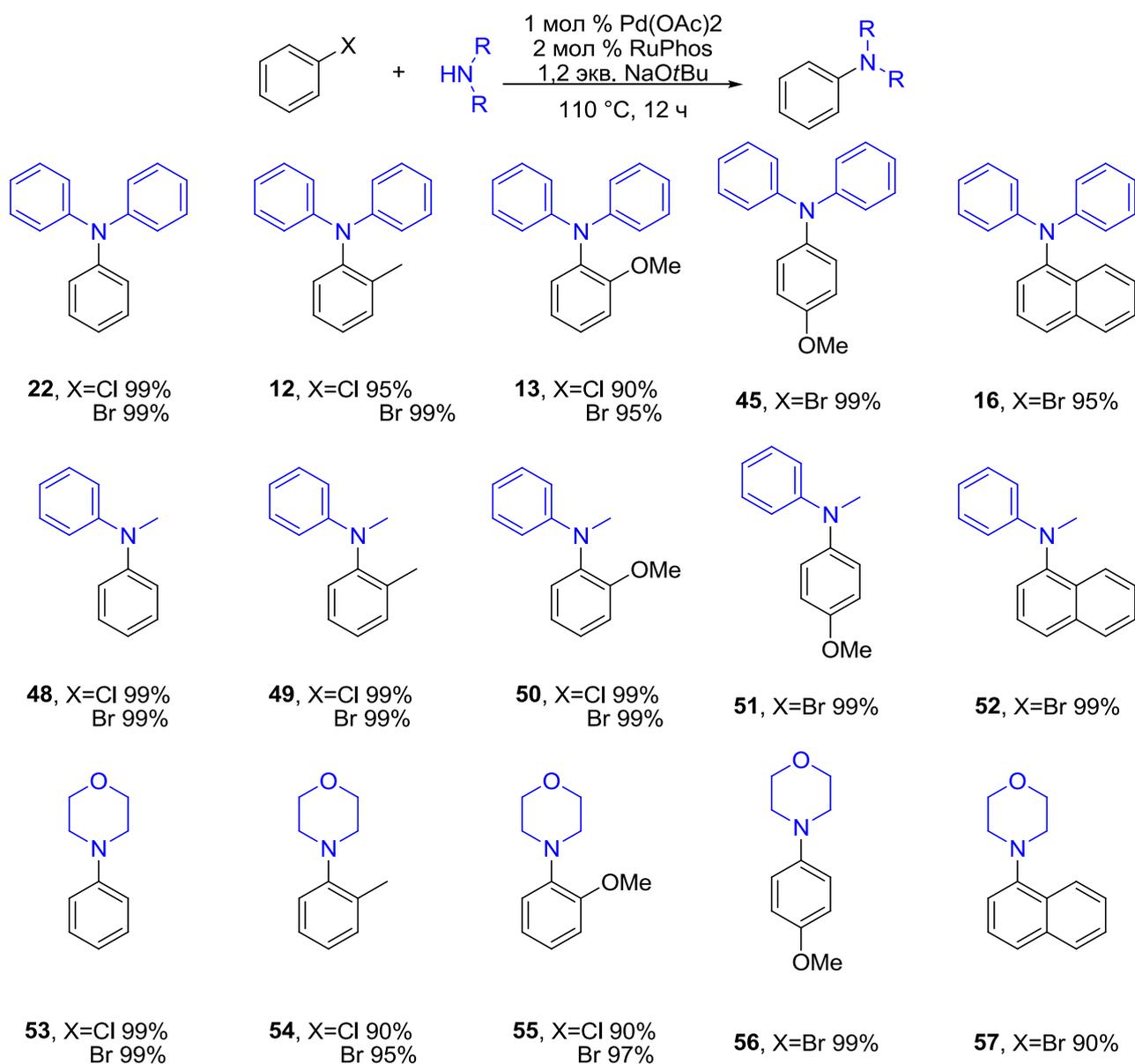
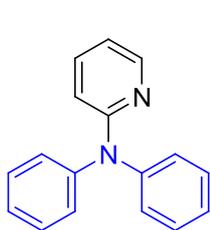
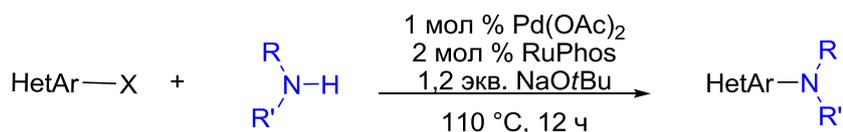


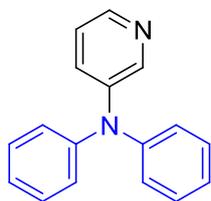
Схема 7

В реакциях *орто*-замещенных арилгалогенидов с дифениламино и морфолином были получены продукты с выходами 90-97 % (Схема 7, **12**, **13**, **54**, **55**). Во всех реакциях с *N*-метиланилином продукты (Схема 8, **48-52**) были получены с выходами близкими к количественному.

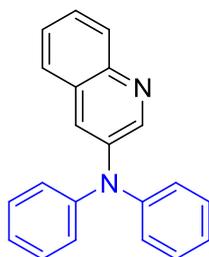
Активированные к замещению шестичленные гетероциклы, такие как 2-галогенпиридины, реагируют с дизамещенными аминами с высокими выходами (Схема 8, **46**, **61**, **66**). Неактивированные шестичленные гетероциклы, такие как 3-хлорпиридин (Схема 8, **47**, **62**, **67**) и 3-бромхинолин (Схема 8, **58**, **63**, **68**), также реагируют с высокими выходами.



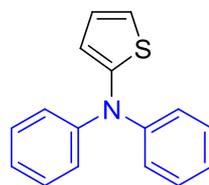
46, X=Cl 99%
Br 99%



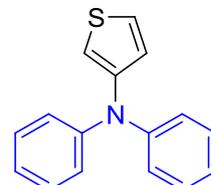
47, X=Cl 96%
Br 97%



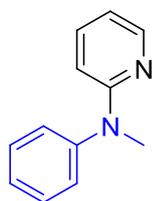
58, X=Br 99%



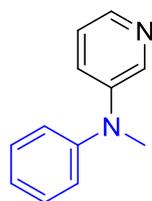
59, X=Br 0%



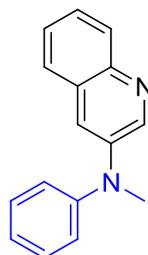
60, X=Br 0%



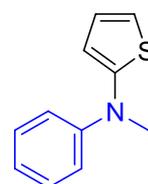
61, X=Cl 99%
Br 99%



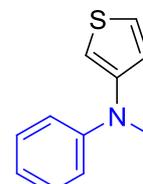
62, X=Cl 99%
Br 77%



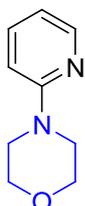
63, X=Br 99%



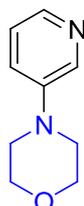
64, X=Br 99%



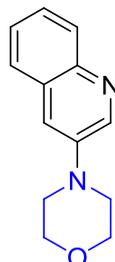
65, X=Br 99%



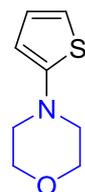
66, X=Cl 99%
Br 90%



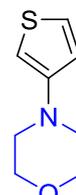
67, X=Cl 95%
Br 50%



68, X=Br 85%



69, X=Br 0%



70, X=Br 60%

Схема 8

Однако в реакциях 3-бромпиридина с морфолином и N-метиланилином продукты были получены со средними выходами (Схема 8, **47**, **62**, X = Br). Наиболее «сложными» субстратами в этой реакции оказались 2- и 3-бромтиофены (Схема 8, **59**, **60**, **69**, **70**). С высокими выходами были получены продукты аминирования N-метиланилином (Схема 8, **64**, **65**).

Препаративное применение методов аминирования без растворителей

Отдельный интерес представляла оценка возможности масштабирования реакций аминирования Бухвальда-Хартвига без использования растворителей, а также определение минимально необходимого количества катализатора.

Оптимизация количества катализатора и масштабирование реакции без растворителей проводились на модельной реакции бромбензола с морфолином (Схема 9). Уменьшение количества катализатора ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$) до 0,125 мол % не привело к снижению выхода. N-фенилморфолин (**53**) был выделен с выходом 99%.

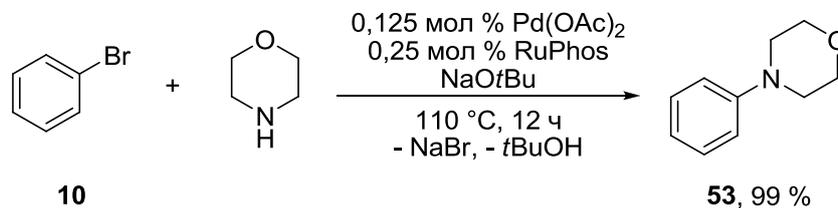


Схема 9

Масштабирование реакции до загрузки бромбензола в 25 ммоль проводилось в присутствии 0,125 мол % катализатора. Реакция протекала без заметного экзотермического эффекта. Продукт был выделен путем вакуумной дистилляции из реакционного сосуда в охлаждаемую жидким азотом ловушку с последующей отгонкой *трет*-бутанола в вакууме при комнатной температуре. Продукт высокой степени чистоты был получен с выходом 95 %. В таком варианте проведения реакции и выделения продукта рассчитанное значение E-фактора Шелдона составило всего 1,38, что является хорошим показателем для реакций кросс-сочетания.

Представляет особый интерес тестирование разработанных синтетических методов для получения соединений, имеющих практическое применение. Триариламины широко применяются для создания материалов, используемых в органической электронике. Так, соединения ТТА, MeO-TPD, DDP и TDP (Схема 10, **71-74**) используются в качестве компонентов дырочно-проводящих слоев в органических светоизлучающих диодах (OLED).

Триариламины были синтезированы в количестве 50 ммоль каждый. Продукты реакций выделялись возгонкой в высоком вакууме. ТТА (Схема 10, **71**) был получен из *пара*-толуидина и 4-бромтолуола, MeO-TPD (Схема 10, **72**) из бензидина и 4-броманизола с выходами 95 % и 89 %, соответственно. Эти соединения были получены с использованием в качестве катализатора комплекса (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl (**8**). Рассчитанные значения E-факторов Шелдона составили 1,66 и 1,94, соответственно. DDP (**73**) и TPD (Схема 10, **74**) были получены взаимодействием дифениламина с 1,4-дибромбензолом и 4,4'-дибромбифенилом, соответственно. В качестве катализатора использовалась система $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$. Полученные выходы близки к количественным, рассчитанные E-факторы Шелдона составляют 1,19 и 0,89, соответственно.

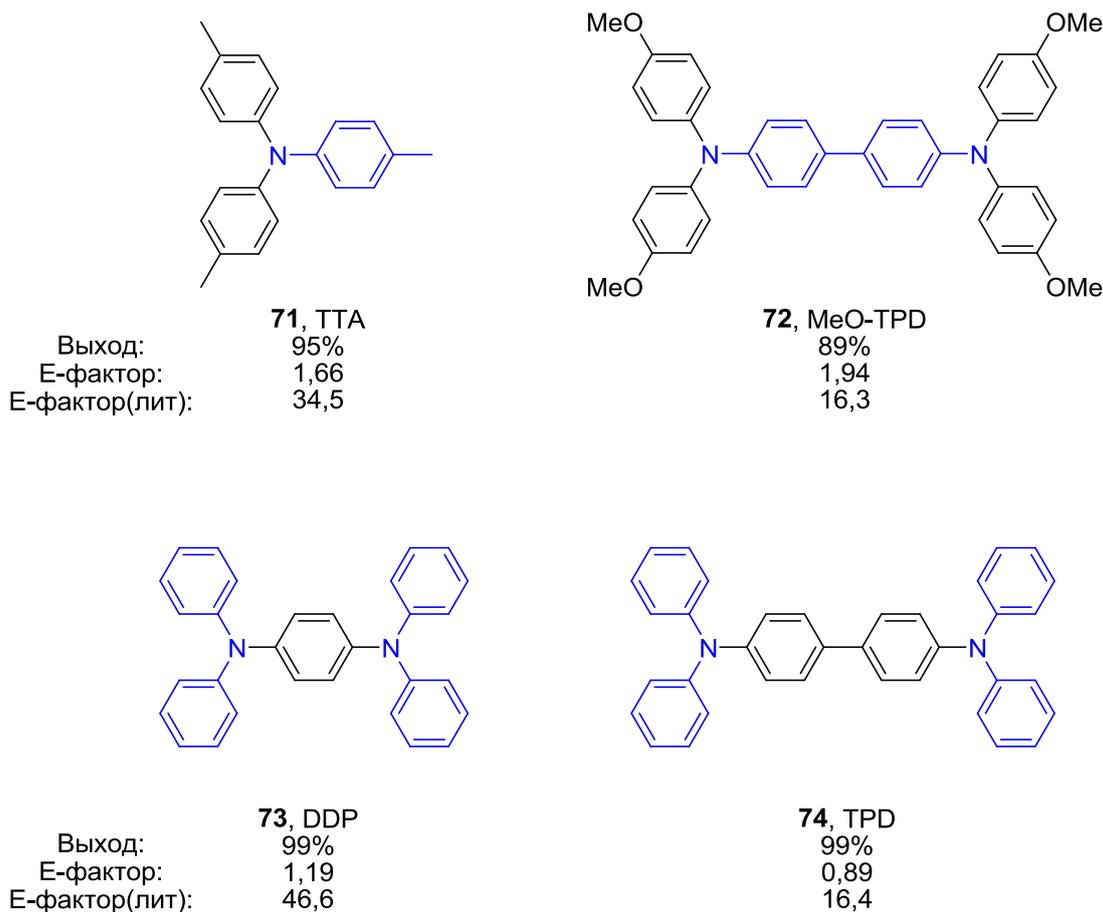


Схема 10. Триариламины, компоненты материалов для органической электроники.

Для сравнения эффективности разработанных подходов к синтезу ТТА, MeO-TPD, DDP и TPD было проведено сравнение рассчитанных значений Е-факторов Шелдона для новых методов и методов, описанных в литературе. Следует отметить, что при расчете Е-факторов процессов синтеза **71-74**, описанных в литературе, не учитывались растворители, использованные для очистки веществ. Даже при таком приблизительном расчете наблюдается снижение величин Е-факторов в 8-39 раз.

Образование связей С-В и С-С

Борилирование арилгалогенидов, реакция Мияуры, без растворителей

Эфиры арилборных кислот широко применяются для синтеза биариллов в реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Основным методом синтеза эфиров арилборных кислот является реакция триалкилборатов с ариллитиевыми соединениями или реагентами Гриньяра. Данный метод синтеза имеет очевидные ограничения в связи с активностью различных функциональных групп по отношению к литий- или магнийорганическим реагентам.

Как правило, в реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияуры используются предварительно синтезированные и выделенные в чистом виде эфиры арилборных кислот. Представляет интерес разработка метода получения арилборных эфиров с минимально возможным количеством органических отходов, и введения их в реакции кросс-сочетания без предварительного выделения и очистки. В литературе было описано лишь несколько примеров синтеза биариллов с использованием одnoreакторного двухстадийного метода борилирования / кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Первый пример данного подхода был описан в 2004 году. Гомосочетание арилбромидов, иодидов и трифлатов (всего 14 примеров) проводилось в ДМСО с использованием 4 мол % палладиевого катализатора. Выходы продуктов кросс-сочетания варьировались от средних до высоких (40 - 98 %). В 2007 году также была описана каталитическая система гомосочетания арилбромидов. Эти каталитические системы не позволяли использовать арилхлориды в качестве субстратов для получения симметричных биариллов.

В 2007 году была предложена каталитическая система гомосочетания арилхлоридов, но в качестве субстратов указаны только четыре примера. В 2009 году был описан циклопалладированный ферроценилиминовый комплекс, позволяющий проводить гомосочетание арилгалогенидов с выходами от средних до высоких.

Тем не менее, в литературе не было найдено примеров проведения реакции борилирования Мияуры или одnoreакторной двухстадийной последовательности борилирования / кросс-сочетания без растворителей.

На момент выполнения работы в литературе отсутствовали примеры создания связи С-В с помощью реакции Мияуры без использования растворителей. Поэтому, фосфиновые лиганды, использованные для поиска активной каталитической системы для реакции Мияуры без растворителей, были выбраны из набора наиболее активных лигандов для реакции Мияуры с использованием растворителей. Кроме того, из литературы известно, что реакция Мияуры чувствительна к выбору основания. Использование слабых оснований, например ацетатов щелочных металлов, позволяет селективно получать арилборпинаколаты без образования в качестве побочных продуктов реакции кросс-сочетания. В нашей работе в качестве основания был выбран доступный ацетат натрия.

Начальный подбор каталитической системы для реакции Мияуры проводили на модельной реакции: взаимодействие бромбензола с 1,2 эквивалента B_2Pin_2 в присутствии 1 мол % палладиевого катализатора и 2 эквивалентов безводного ацетата натрия при температуре 110 °С в аэробных условиях. Были протестированы различные палладий-содержащие каталитические системы: фосфиновые каталитические системы новых поколений $Pd(dba)_2/P(t-Bu)_3\cdot HBF_4$, $Pd(OAc)_2/SPhos$ (Схема 1, **4**), $Pd(dba)_2/RuPhos$ (Схема 1, **7**),

$\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{XPhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/t\text{-BuXPhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/t\text{-BuDavePhos}$ (Схема 11, **75-78**), палладиевый комплекс с N-гетероциклическим карбеном (THP-Dipp) $\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$, а также традиционные системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppf}$ (Схема 11, **79**) и $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DPEPhos}$ (Схема 11, **80**). Наиболее высокий, близкий к количественному, выход был получен при использовании бидентатного лиганда DPEPhos.

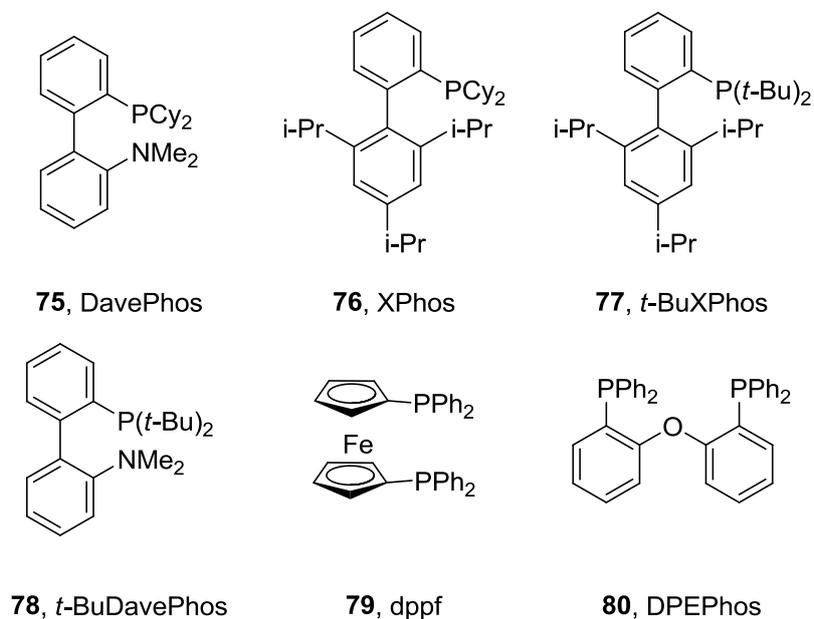


Схема 11. Фосфиновые лиганды, использованные в реакции Мияуры.

Поиск оптимальной каталитической системы для кросс-сочетания хлорбензола с V_2Pin_2 проводился в аналогичных условиях. Наиболее активная для арилбромидов каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DPEPhos}$ не проявила активности в борилировании хлорбензола. Использование SPhos и DavePhos привело к низким выходам продукта, в то время как при использовании XPhos продукт был получен с выходом близким к количественному.

Активность каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DPEPhos}$ была исследована на широком круге арилбромидов (Схема 12).

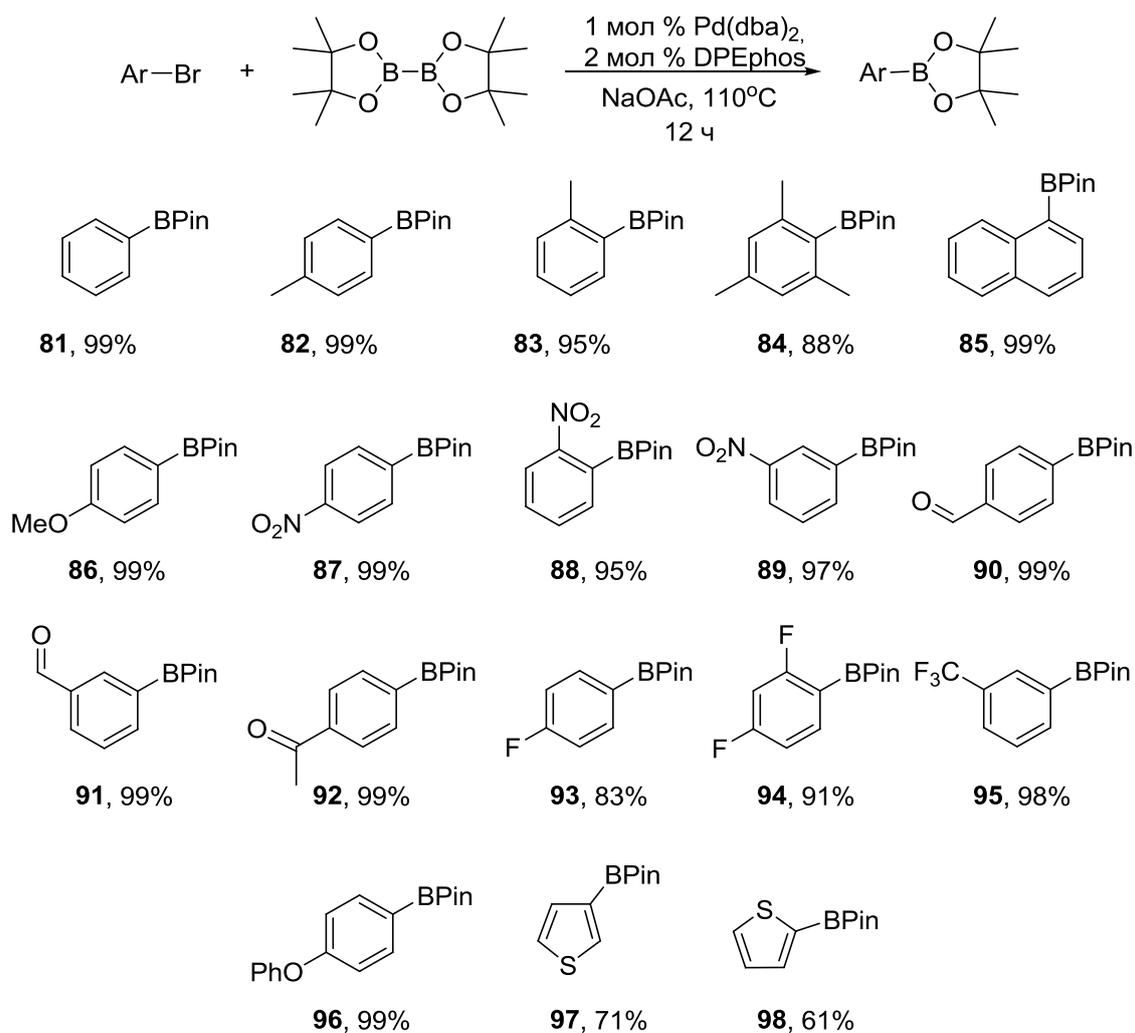


Схема 12. Бори́рование арилбромидов.

Арилбромиды, содержащие заместители в *мета*- или *пара*-положении к атому галогена, реагируют с выходами, близкими к количественному, независимо от электронных свойств заместителей (Схема 12, **86, 87, 89, 90**). *Орто*-замещенные арилбромиды вступают в реакцию бори́рования с несколько меньшими выходами (Схема 12, **83, 84, 88**). Снижение выходов в реакциях бори́рования 1-бром-4-фторбензола и 1-бром-2,4-дифторбензола обусловлено потерями при выделении, связанными с относительно высокой летучестью продуктов (Схема 12, **93, 94**). Анализ реакционных смесей методом ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта показал, что продукты **93** и **94** образуются с выходом 98 % и 97 %, соответственно. Средние выходы наблюдались в случае бори́рования бромзамещенных тиофенов (Схема 12, **97, 98**). Попытки бори́рования азотсодержащих бромзамещенных гетероциклов (3-бромхиолин, 2- и 3-бромпиридин) оказались неудачными.

Каталитическая система $\text{Pd(dba)}_2/\text{XPhos}$ оказалась высокоактивной в реакции бори́рования арилхлоридов различной природы. *Орто*-, *мета*- и *пара*-замещенные

субстраты, содержащие как акцепторные, так и донорные заместители, вступают в реакцию Мияуры с выходами выше 95 % (Схема 13, **82**, **83**, **87**, **99-101**).

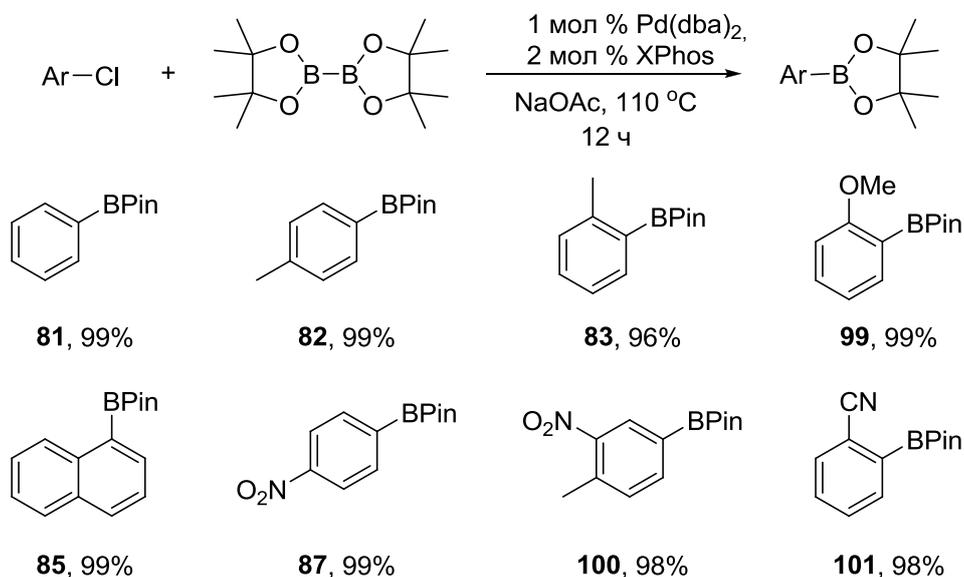


Схема 13. Боририрование арилхлоридов.

Гомосочетание арилгалогенидов без использования растворителей

Первоначально, гомосочетание арилхлоридов и арилбромидов проводили в условиях оптимизированных для реакции Мияуры с заменой ацетата натрия на более сильное основание, *трет*-бутилат калия. Однако, было обнаружено, что более эффективным является использование в качестве источника палладия соли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. В результате, оптимальными каталитическими системами для однореакторного двухстадийного метода боририрования / кросс-сочетания Сузуки-Мияуры оказались: 1 мол % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2 мол % XPhos (арилхлориды) или DPEPhos (арилбромиды), 2,2 эквивалента $\text{KO}t\text{Bu}$, 110 °C. Во всех случаях выходы симметричных биариллов варьировались в пределах от хороших до близких к количественному (81-99 %). Следует отметить, что наличие *орто*-заместителей в арилгалогенидах приводит к незначительному снижению выходов продуктов гомосочетания (Схема 14, **104**, **106**, **108**). Однако, в случае мезитилбромида, содержащего два *орто*-заместителя, образование продукта не наблюдалось (Схема 14, **112**).

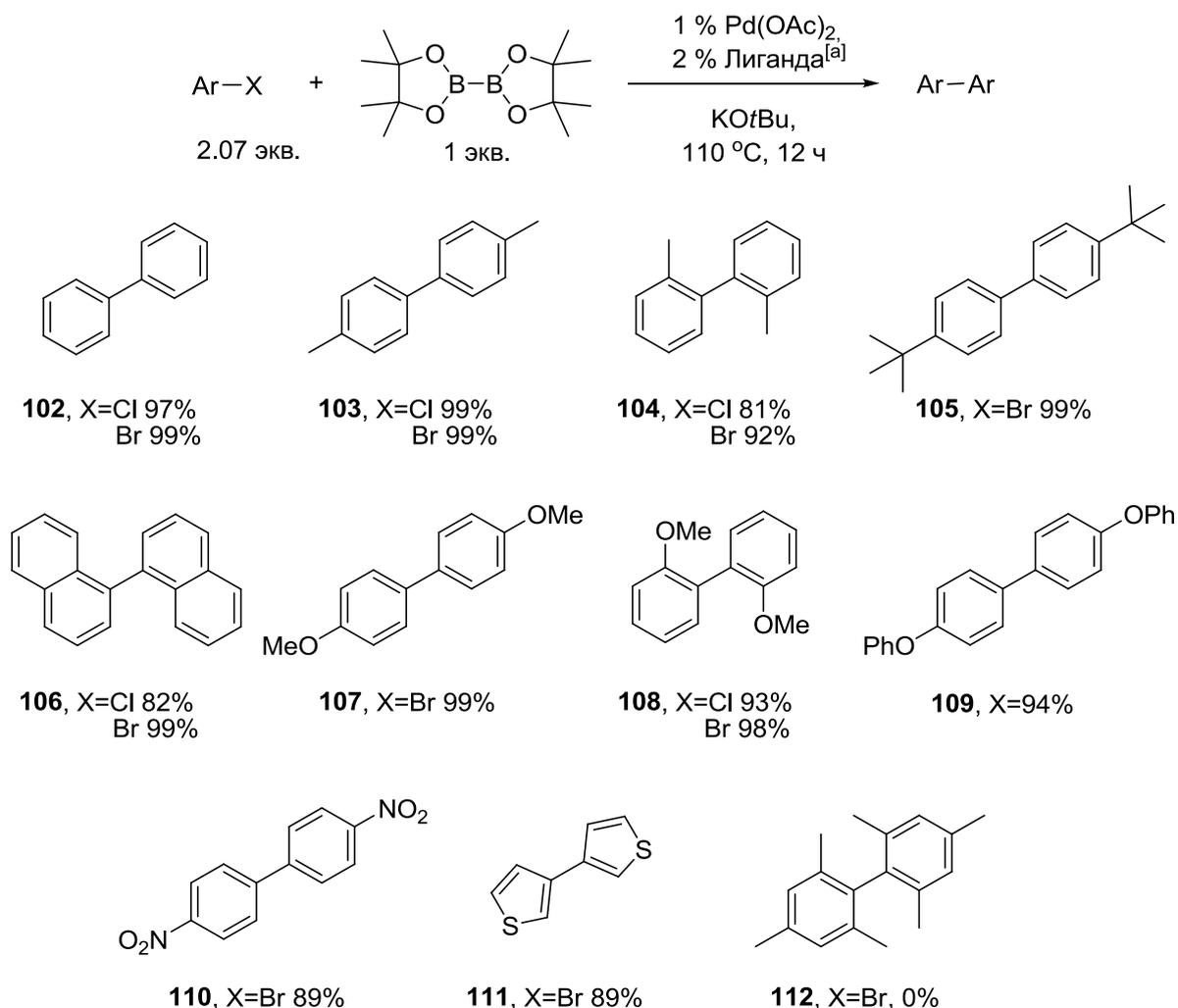
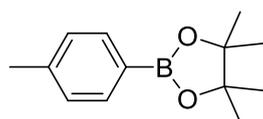


Схема 14. Двухстадийное one-pot гомосочетание арилхлоридов (бромидов)

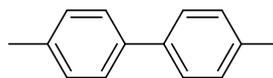
^[a] X = Cl, лиганд – Xphos, X = Br, лиганд – DPEPhos.

Препаративное применение реакций Мияуры и гомосочетания без использования растворителей

Была исследована возможность масштабирования реакции Мияуры и одnoreакторной двухстадийной последовательности борилирование Мияуры / сочетание Сузуки-Мияуры с использованием 50 ммоль 4-хлортолуола в качестве модельного субстрата. В обоих случаях соответствующие продукты были выделены с высокими выходами (Схема 15, **82**, **103**). Следует подчеркнуть, что выделение продуктов этих реакций также проводилось без использования растворителей методом перегонки в высоком вакууме.



82, 96%
E-фактор = 1,91
E-фактор(лит) = 36-680



103, 95%
E-фактор = 3,88
E-фактор(лит) = 318

Схема 15. Масштабирование реакций борилирования и гомосочетания.

Было проведено сравнение рассчитанных значений E-факторов новых методов и методов, опубликованных в литературе. Применение методов без использования растворителей позволило снизить значения E-факторов с 36 - 680 до 1,91 для **82**, и с 318 до 3,88 для **103** (Схема 15).

Выводы

1. Разработан универсальный набор методов палладий-катализируемого аминирования по Бухвальду-Хартвигу без использования растворителей. Новые методы позволяют с высокой эффективностью аминировать (гетеро)арилгалогениды N-ариламинами, N,N-диариламинами, N-арил-N-алкиламинами и N,N-диалкиламинами.
2. Впервые показана возможность селективного аминирования (гетеро)арилхлоридов и бромидов анилинами с образованием диариламинов. Катализатором этого процесса является комплекс (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl, содержащий N-гетероциклический карбеновый лиганд. Комплекс (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl также эффективно катализирует реакции диарилрования анилинов (гетеро)арилгалогенидами, не содержащими заместителей в *орто*-положении к атому галогена.
3. Разработан двухстадийный метод синтеза триариламинов из арилгалогенидов, содержащих *орто*-заместители. Первая стадия – селективное моноарилрование ариламинов, катализируемое комплексом (THP-Dipp)Pd(cinn)Cl. Вторая стадия – арирование диариламинов *орто*-замещенными (гетеро)арилгалогенидами, катализируемое системой Pd(OAc)₂/RuPhos.
4. Впервые разработаны методы борилирования (реакция Мияуры) и гомосочетания арилгалогенидов бис(пинаколато)дибором без использования растворителей.
5. Показано, что выбор фосфинового лиганда в каталитической системе определяется природой арилгалогенида. Так, арилбромиды наиболее эффективно борилируются в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/DPEPhos, а для борилирования арилхлоридов более эффективной является система Pd(dba)₂/XPhos. Наиболее активной каталитической системой для реакции гомосочетания арилбромидов является Pd(OAc)₂/DPEPhos, для гомосочетания арилхлоридов Pd(OAc)₂/XPhos.

6. Продемонстрировано, что новые методы аминирования, борилирования и гомосочетания арилгалогенидов без использования растворителей имеют ряд преимуществ: а) низкие загрузки катализаторов; б) доступные основания; в) реакции борилирования и гомосочетания проводятся в аэробных условиях; г) методы применимы для широкого круга субстратов; д) методы масштабируемы, и могут использоваться в качестве препаративных; е) соответствуют ряду требований «зеленой химии», характеризуются низкими значениями E-факторов Шелдона.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- 1) В.П. Анаников, Л.Л. Хемчян, Ю.В. Иванова, В.И. Бухтияров, А.М. Сорокин, И.П. Просвирин, С.З. Вацадзе, А.В. Медведько, В.Н. Нуриев, А.Д. Дильман, В.В. Левин, И.В. Коптюг, К.В. Ковтунов, В.В. Живонитко, В.А. Лихолобов, А.В. Романенко, П.А. Симонов, В.Г. Ненайденко, О.И. Шматова, В.М. Музалевский, М.С. Нечаев, А.Ф. Асаченко, О.С. Морозов, П.Б. Джеваков, С.Н. Осипов, Д.В. Воробьева, **М.А. Топчий**, М.А. Зотова, С.А. Пономаренко, О.В. Борщев, Ю.Н. Лупоносов, А.А. Ремпель, А.А. Валеева, А.Ю. Стахеев, О.В. Турова, И.С. Машковский, С.В. Сысолятин, В.В. Малыхин, Г.А. Бухтиярова, А.О. Терентьев, И.Б. Крылов. Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точностью // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83. – С. 885–985.
- 2) **М.А. Топчий**, A.F. Asachenko, M.S. Nechaev. Solvent-Free Buchwald–Hartwig Reaction of Aryl and Heteroaryl Halides with Secondary Amines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – № 16. – P. 3319–3322.
- 3) **М.А. Топчий**, P.B. Dzhevakov, M.S. Rubina, O.S. Morozov, A.F. Asachenko, M.S. Nechaev. Solvent-Free Buchwald–Hartwig (Hetero)arylation of Anilines, Diarylamines, and Dialkylamines Mediated by Expanded-Ring N-Heterocyclic Carbene Palladium Complexes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 2016. – № 10. – P. 1908–1914.
- 4) P.B. Dzhevakov, **М.А. Топчий**, D.A. Zharkova, O.S. Morozov, A.F. Asachenko, M.S. Nechaev. Miyaura Borylation and One-Pot Two-Step Homocoupling of Aryl Chlorides and Bromides under Solvent-Free Conditions // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – № 6. – P. 977–983.
- 5) G.A. Chesnokov, P.S. Griбанov, **М.А. Топчий**, L.I. Minaeva, A.F. Asachenko, M.S. Nechaev, E.V. Bermesheva, M.V. Bermeshev. Solvent-free Buchwald–Hartwig amination with low palladium loadings // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27. – № 6. – P. 618–620.

- 6) M.S. Nechaev, A.F. Asachenko, P.B. Dzhevakov, O.S. Morozov, **M.A. Topchiy**, M.S. Rubina, K.R. Sorochkina. Expanded Ring N-Heterocyclic Carbenes As Super-Donor Ligands. Synthesis, Structure, Applications In Catalysis. International symposium “Modern trends in organometallic chemistry and catalysis” - A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences. (Moscow, Russia, 2013).
- 7) А.Ф. Асаченко, М.С. Нечаев, **М.А. Топчий**, П.С. Грибанов, А.А. Туков, П.Б. Джеваков, О.С. Морозов, Е.Л. Колычев. Стабильные карбены с расширенным циклом: теоретические аспекты, синтез, комплексы с переходными металлами, применение в катализе. Ежегодная конференция-конкурс научно-исследовательских работ молодых учёных и специалистов ИНЭОС РАН. (Москва, Россия, 2017).