

УДК 546.98:66.097.12

А.Т. Хабиев<sup>1\*</sup>, К. Геблер<sup>2</sup>, Г. Ланг<sup>2</sup>, Б.С. Селенова<sup>1</sup><sup>1</sup>Казахский национальный технический университет им. К.И. Сатпаева, Республика Казахстан, г. Алматы<sup>2</sup>Технический университет Хемнитц, Германия, г. Хемнитц

\*E-mail: alibek1324@mail.ru

**Изучение кинетики палладиевых катализаторов с 2-метоксифенил-диферроценил- и фенил-диферроценил-фосфиновыми лигандами в реакции Судзуки-Мияра**

В работе исследована кинетика палладиевых катализаторов с 2-метоксифенил-диферроценил- и фенил-диферроценил-фосфиновыми лигандами в Судзуки-Мияра тестовых реакциях. Преимуществом Судзуки-Мияра реакций, в отличие от других реакций кросс-сочетания, является применение органоборсоединений, являющихся термостабильными веществами, нечувствительными к воде и кислороду. В качестве борной кислоты была использована фенилборная кислота, а в качестве слабого основания – фосфат калия. Все применяемые катализаторы показали хорошую активность с бром-арилами и слабую активность с хлор-арилами.

**Ключевые слова:** палладиевые катализаторы, реакции C,C-кросс-сочетания, реакция Судзуки-Мияра, гомогенный катализ.

A.T. Khabiyev, Ch. Gebler, H. Lang, B.S. Selenova

**Investigation of the kinetic of palladium catalysts with 2-metoxypheyl-dipheroccenyl- and metoxyphenyl-dipheroccenyl-phosphin ligands in Suzuki-Miyara reaction**

The article represents results of the study on kinetic of palladium catalyst with 2-metoxypheyl-diferoccenyl- and phenyl-diferoccenyl-phosphin ligands in Suzuki-Miyara test-reactions. The advantage of Suzuki reactions in difference from other cross-coupling reactions is the use of insensitive to water and oxygen thermostable organoboron compounds. As boronic acid was used phenylboronic acid and as weak base – potassium phosphate. All used catalysts showed high activity with arylbromides and weak activity with arylchlorides.

**Key words:** palladium catalysts, C,C-cross-coupling reactions, Suzuki-Miyara reaction, homogeneous catalyses.

А.Т. Хабиев, К. Геблер, Г. Ланг, Б.С. Селенова

**Судзуки-Мияра реакциясында 2-метоксифенил-диферроценил- және метоксифенил-диферроценил-фосфинді лигандалары пайдаланылған палладий катализаторларының кинетикасын зерттеу**

Мақалада Судзуки-Мияра реакциясында қолданылған 2-метоксифенил-диферроценил- және фенил-диферроценил-фосфинді лигандалары пайдаланылған палладий катализаторларының кинетикасы сынамақ- реакцияларда зерттелген. Судзуки-Мияра реакциялардың басқа кросс-байланыстыру реакциялардан артықшылық айырмашылығы оттекке және суға сезгіш емес термотұрақты органобор-заттарды қолдану. Барлық қолданылған катализаторлар бром-арилдармен жақсы белсенділік, ал хлор-арилдармен әлсіз белсенділік көрсетті.

**Түйін сөздер:** палладий катализаторлары, C,C-кросс-байланыс реакциялары, Судзуки-Мияра реакциясы, гомогенді катализ.

**Введение**

В основе большинства каталитических процессов лежит катализ с применением переходных металлов. Катализаторы на основе

никеля, палладия и платины считаются наиболее эффективными в реакциях C,C-кросс-сочетания. К таким реакциям относят именные реакции нобелевских лауреатов Ричарда Ф. Хека, Ай-ичи Негиши и Акиры Судзуки, а

также реакции Кумада, Хек-карбонилирования, Мурагаши, Зонюгашира, Стил-Мильтштайна, Хияма, Бахвальд-Хартвига, цианирования, гидроксирования и т.д.

Синтез сложных молекул, встречающихся в природе, обладающих противоопухолевым, антибактериальным, обезболивающим воздействием, излучающих свет, способных полимеризоваться, является задачей, требующей новых методов с применением различных катализаторов.

Органоборсоединения (в основном борные кислоты) в сравнении с другими металлоорганическими веществами (например, олово- и цинксодержащими соединениями) в реакции перекрестного соединения являются термостабильными веществами, нечувствительными к

воде и кислороду. Их общая доступность и низкая токсичность обособливает реакцию Судзуки-Мияра как наиболее важную вследствие «мягких» условий протекания (100 °С, 1 атм.) и возможности применения разнообразных функциональных групп. Благодаря высокой регио- и стереоселективности Судзуки-Мияра реакции нашли широкое применение в синтезе природных соединений и материаловедении. Примером индустриального масштаба в фармацевтическом и тонком органическом синтезе может служить многотоннажное производство 2-циано-4'-метилбифенила – промежуточного продукта в синтезе антагониста ангиотензина II (рисунк 1а), луцилактаена – ингибитора клеточного цикла [1] (рисунок 1б) и антибиотика ванкомицина [2-4] (рисунок 1в):

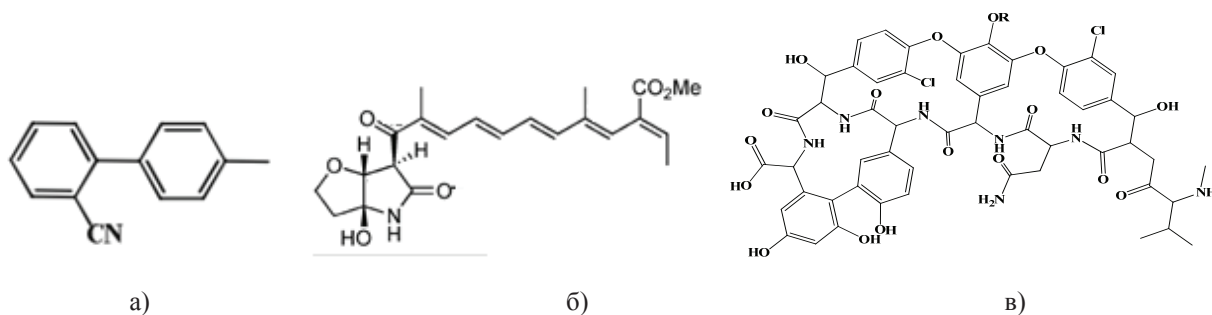


Рисунок 1 – Структура 2-циано-4'-метилбифенила (а), луцилактаена (б) и антибиотика ванкомицина (в)

Кроме того Судзуки-Мияра реакция позволила существенно облегчить синтез жидкокристаллических соединений [5].

В сравнении с никелем и платиной, упомянутыми выше, катализаторы на основе палладия считаются более эффективными благодаря низкой чувствительности органилов палладия к воздуху и воде, возможности широкого приме-

нения в своем составе функциональных групп и возможности участия во всех важных частях (этапах) каталитического цикла (диссоциация лигандов, окислительное присоединение, инсерция, восстановительное элиминирование, β-Н элиминирование и т.д.). Общая схема для такого цикла представлена на рисунке 2:

#### Механизм

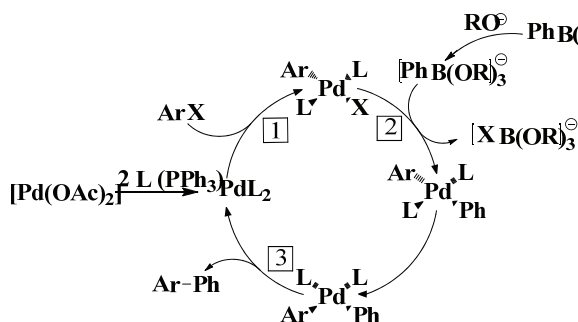
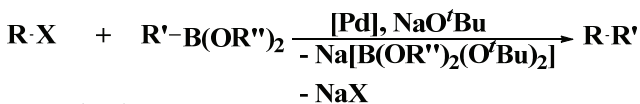


Рисунок 2 – Общая схема каталитического цикла реакции Судзуки-Мияра

#### Результирующая реакция:



R = R' = Арил, винил

R'' = H, метил, этил

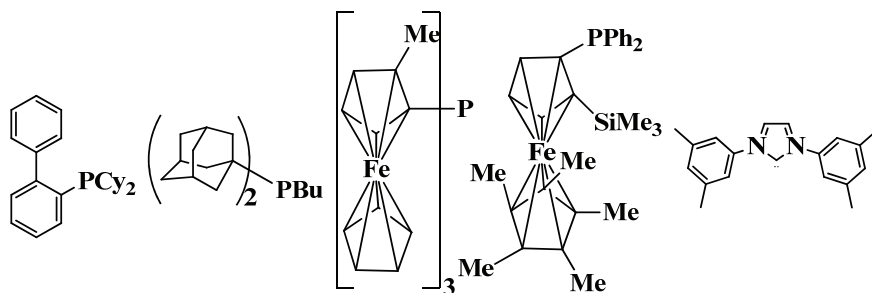
X = Cl, Br, I, OTf (Tf = трифлат, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, трифторометансульфонат)

[Pd] = [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], [PdCl<sub>2</sub>], [Pd(OAc)<sub>2</sub>]

В сравнении с арилбромидами арилхлориды в среднем дешевле в 4 раза, а арилиодиды дороже в 15 раз. [6,7] В связи с этим органические хлориды являются более привлекательными для использования в промышленном масштабе, хотя очень часто органические арилхлориды ввиду стабильности связи углерод-хлор показывают низкую активность и в результате низкой эффективности в реакциях перекрестного соединения не используются.

В конце 1990-х годов в данном направлении произошел большой прорыв. Были созданы

новые каталитические системы, лиганды, позволяющие проводить экономически выгодные реакции с арилхлоридами [3]. Несмотря на электронные свойства и структуру арилхлоридов в 1998 году были созданы катализаторы, способные к работе в сравнительно мягких условиях. Примеры таких электронобогатых (сильных  $\sigma$ -доноров), стерически требовательных катализаторов показаны на рисунке 3, которые являются или фосфанами, или N-гетероциклическими карбенами.



Me = метил  $\text{CH}_3$ , Cy = циклогексил  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ , Bu = бутил  $\text{C}_4\text{H}_9$ , Ph = фенил  $\text{C}_6\text{H}_5$

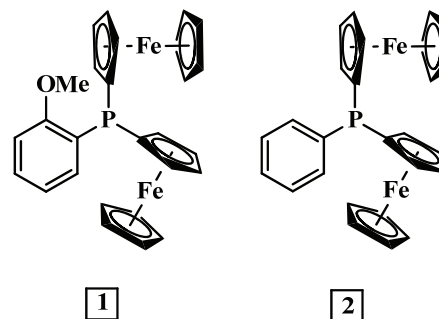
**Рисунок 3** – Эффективные лиганды нового поколения для активации связи углерод – хлор

Проблема разделения гомогенных катализаторов в реакциях C,C-кросс-сочетания остается наиболее острым вопросом. Частично решением вышеназванной проблемы является иммобилизация [8-11] или гетерогенизация гомогенных катализаторов, а также использование легкоразделяемых многокомпонентных систем (например, водная/органическая, органическая/суперкритич.  $\text{CO}_2$ ) [12] или применением ионных растворителей, как предложила к примеру рабочая группа профессора университета Эрланген в Нюрнберге/Германия Б. Вассершайда [13].

В данной статье представлены данные кинетики реакции Судзуки-Мияра с применением палладиевых катализаторов с 2-метоксифенил-диферроценил- и фенил-диферроценил-фосфиновыми лигандами. В результате реакции были получены различные субституированные бифенилы, являющиеся промежуточными продуктами для получения различных материалов, лекарственных препаратов, конечными продуктами в качестве теплоносителя и т.д. Экспериментально была доказана рентабельность применения реакции Судзуки-Мияра с применением бромариллов, так как выход продукта в течение трех часов составляет выше 95 %.

### Экспериментальная часть

В результате лабораторных исследований в Техническом университете Хемнитц / Германия были синтезированы и исследованы 2 катализатора Судзуки-Мияра (рисунок 4). Препаратором для них служил ацетат палладия (1,12 мг), взятый в стехиометрическом количестве с катализатором. В качестве борной кислоты для всех реакций была применена фенилборная кислота (1,3 моль), взятая в небольшом избытке по сравнению с арилгалогенидом (0,2 - 0,3 мл).



**Рисунок 4** – Катализаторы Судзуки-Мияра (1 и 2), синтезированные на базе Технического университета Хемнитц

Чтобы усилить каталитические свойства катализаторов и стабильность 18-и электронного палладийфосфинового комплекса был использован фосфат калия в качестве основания (4 моль).

Для исследования эффективности катализаторов 1 и 2 были использованы хлор- и бром-ароматические тестовые системы (таблица 1). Общим растворителем в этих системах служил безводный и бескислородный толуол, а также

раствор, состоящий из диоксана и воды в пропорции 2:1.

Индивидуальные характеристики используемых арилгалогенидов и сопряженных с ними продуктов-замещенных бифенилов наиболее хорошо анализируемы с помощью Н-ЯМР. Каждый из продуктов и исходных веществ содержит легкоанализируемый водородный пик при метил-группе (таблица 1).

**Таблица 1** – Сигнал Н-ЯМР метильной группы исходного арилхлорида и продукта при реакции с фенилборной кислотой

Исходный арилхлорид					
a	b	c	d	e	f
4-хлор-ацетофенон	2-хлор-толуол	4-хлор-анизол	2-бром-толуол	2-бром-мезитилен	4-бром-анизол
Сигнал метильной группы арилхлорида					
2.48	2.30	3.68	2.30	2.27 (6H), 2.13 (3H)	3.68
Продукт реакции					
4-ацетил-1,1'-бифенил	2-метил-1,1'-бифенил	4-метокси-1,1'-бифенил	2-метил-1,1'-бифенил	2,4,6-триметил-1,1'-бифенил	4-метокси-1,1'-бифенил
Сигнал продукта реакции					
2.53	2.18	3.75	2.18	1.9 (6H), 2.23 (3H)	3.75

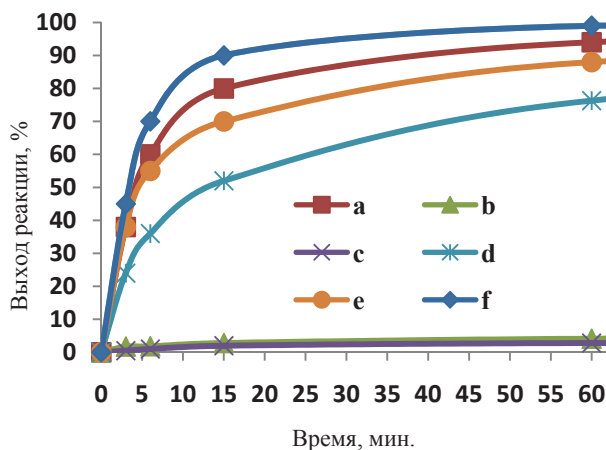
Для более удобного и точного вычисления выхода продуктов реакции к исходной смеси добавляли ацетилферроцен, имеющий ЯМР-сигнал протонов при метильной группе, равный 4,08 м.д. Выход реакции был вычислен методом интегрирования пиков протонов соответствующих метильных групп.

### Результаты и обсуждение

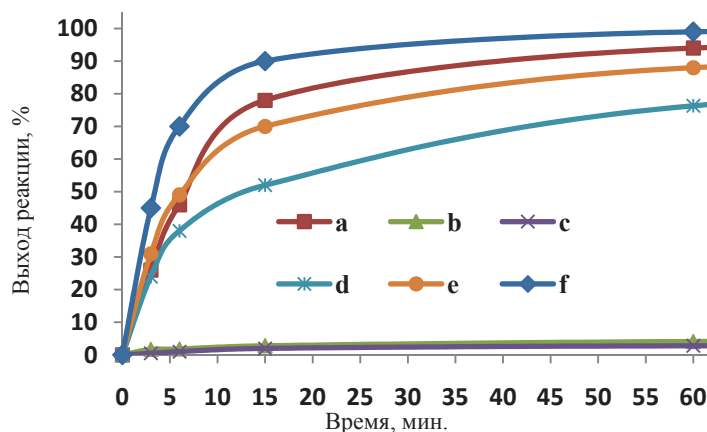
Как показывает график на рисунке 5, катализатор 1 проявляет более лучшую активность в Судзуки-Мияра реакции с 4-бром-анизолом по сравнению с другими веществами. В результате часового воздействия вещество f реагирует с выходом в 99 %. Далее на основании полученных данных активность веществ в течение часа имеет вид:  $f > a > e > d > b > c$ , что соответствует ряду выхода реакции:  $99 > 94 > 88 > 76,3 > 4,1 > 2,8$ . Важно отметить, что в течение суток активность веществ a, e, d

повышается до 99 %, а веществ b и c до 7,3 % и 3,3 % соответственно. Низкая активность хлорариллов b и c по сравнению с бромарилами f, e, d объясняется более прочной связью C-Cl в отличие от C-Br. Хлорарил a активируется за счет метилкарбоксильной группы в пара положении ацетофенона.

На рисунке 6 (выход реакции для катализатора 2) наблюдается аналогичная картина, что и на рисунке 5 (выход реакции для катализатора 1). Катализатор 2 проявляет также хорошую активность как катализатор 1. 4-бром-анизол в течение часа реакции также имеет степень превращения 99 %. Активность веществ в течение часа также имеет вид:  $f > a > e > d > b > c$ , что соответствует ряду выхода реакции:  $99 > 92 > 85 > 73 > 3,1 > 2,4$ . В течении суток выход реакции также растет и составляет для веществ a, e, d 99 %, а для веществ b и c соответственно 7,1 и 2,9 %. 4-хлорацетофенон также как и в случае применения катализатора 1 имеет высокую активность.



**Рисунок 5** – Выход реакции для катализатора 1 при тестировании 4-хлор-ацетофенона (a), 2-хлор-толуола (b), 4-хлор-анизола (c), 2-бром-толуола (d), 2-бром-мезитилена (e) и 4-бром-анизола (f) в Судзуки-Мияра реакции



**Рисунок 6** – Выход реакции для катализатора 2 при тестировании 4-хлор-ацетофенона (a), 2-хлор-толуола (b), 4-хлор-анизола (c), 2-бром-толуола (d), 2-бром-мезитилена (e) и 4-бром-анизола (f) в Судзуки-Мияра реакции

## Заключение

Проанализировав результаты активности катализаторов 1 и 2 в реакциях с веществами a-f можно сделать вывод, что катализатор 1 является, в общем, более активным катализатором реакции Судзуки-Мияра (кроме системы с 2-хлор-толуолом) с применением фенилборной кислоты и фосфата калия в качестве слабого основания. Более высокая активность

катализатора 1 объясняется наличием метокси-группы в орто-положении от фосфиновой группы. Общий ряд активности веществ:  $f > a > e > d > b > c$  объясняется группой факторов, среди которых основными являются различие активности хлор- и бром-производных, наличие стерических препятствий и активация за счет заместителей в пара- и орто-положении, оттягивающие электронную плотность на себя и между тем ослабляющие связь галоген-углерод.

## References

- 1 Coleman R.S., Walczak M.C., Campbell E.L. Total synthesis of lucilactaene, a cell cycle inhibitor active in p53-inactive cells // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – № 127. – P. 16038-16039.
- 2 Schulz T., Torborg C., Schaffner B., Huang J., Zapf A., Kadyrov R., Borner A., Beller M. Practical Imidazole-Based Phosphine Ligands for Selective Palladium-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides // Angew. Chem. – 2009. – № 121. – P. 936 – 939.

- 3 Beller M., Zapf A., Maegerlein W. Efficient Synthesis of Fine Chemicals and Organic Building Blocks Applying Palladium-Catalyzed Coupling Reactions // W. Chem. Eng. Technol. – 2001. – № 24. – P. 575–582.
- 4 Baumeister P., Seifert G., Steiner H. Process for the preparation of substituted benzenes and benzene sulfonic acid and derivatives thereof and a process for the preparation of N'N-substituted ureas // EP 0584043 A1, 1992.
- 5 Nicolaou, K. C., Bulger P. G., Sarlah. D. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – № 44. – P. 4442–4489.
- 6 Littke A. F., Fu G. C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – № 41. – P. 4176–4211.
- 7 Grushin V. V., Alper H. *N*-Heterocyclic carbene–palladium(II)-1-methylimidazole complex catalyzed Mizoroki - Heck reaction of aryl chlorides with styrenes // Chem. Rev. – 1994. – № 94. - P. 1047–1062.
- 8 Cornils B., Herrmann, W. A., Schlogl R., Wong C.-H., Zanthgoff H.-W. Catalysis from A to Z. – 4th ed. – Weinheim: Wiley-VCH, 2013. – 2516 p.
- 9 Steinborn D. Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse. – 2nd ed. – Wiesbaden: Vieweg + B.G.. Teubner Verlag, 2010. – 434 p.
- 10 Hagen J. Industrial Catalysis – A Practical Approach. – 2nd ed. – Weinheim: Wiley – VCH, 2006. – 493 p.
- 11 De Vos D. E., Vanketelecom I.F.G., Jacobs P.A. Chiral catalyst immobilization and recycling. – Weinheim: Wiley – VCH, 2000. – 307 p.
- 12 Cornils B. Multiphase homogeneous catalysis. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – 853 p.
- 13 Wasserscheid P., Welton T. Ionic Liquids in Synthesis. – 2nd ed. – Weinheim: Wiley-VCH, 2007. – 776 p.