Отчет по гранту РНФ 14-23-00186П за 2017-2018 гг.

1) Использование наночастиц меди в качестве катализатора в реакциях Соногаширы и образования связи C-S

Восстановлением безводной соли меди $CuCl_2$ по методике Юса-Алонсо получены наночастицы меди (CuNPs) размером 1-2 нм на различных твердых подложках на основе оксидов металлов TiO_2, МК-10, ZrO_2, Al_2O_3, а также на углеродных подложках (активированный уголь и графен). Каталитическая активность изучена на примере реакции образования связи C-C (реакция Соногаширы), реакции с образованием связи C-S (с тиофенолами) и реакции образования связи C-N (на примере азолов: бензимидазола, имидазола, пиразола, индола). Обнаружено, что природа подложки сильно влияет на результаты реакции, однако несколько неожиданным оказалось, что это влияние различно для различных реакций. Более того, в случае образования связи C-N результаты отличаются даже для различных азолов.

В реакции Соногаширы (Схема 1, Табл. 1) образуются диарилацетилены.

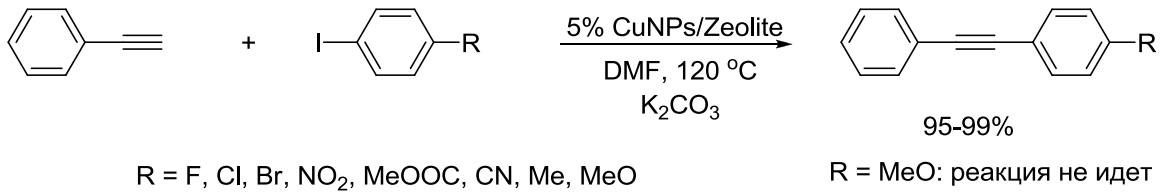


Схема 1.

Таблица 1. Синтез диарилацетиленов, катализируемый CuNPs/цеолит.

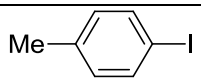
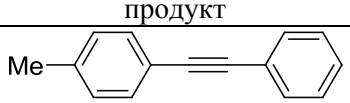
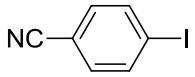
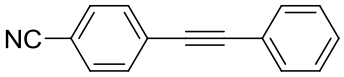
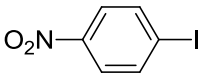
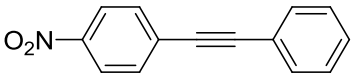
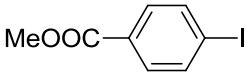
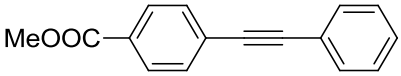
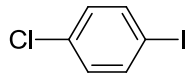
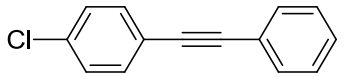
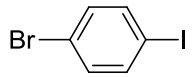
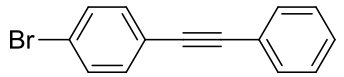
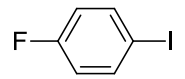
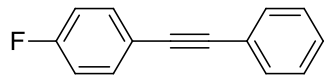
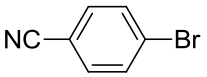
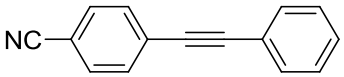
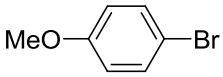
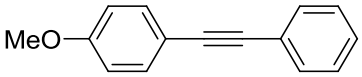
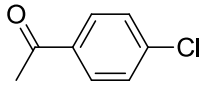
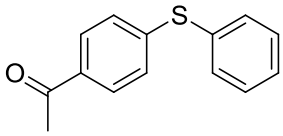
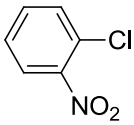
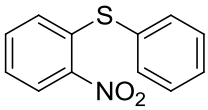
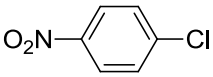
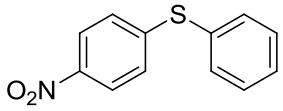
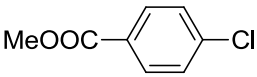
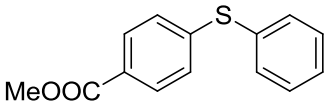
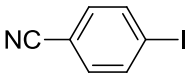
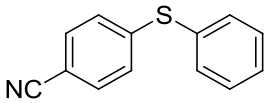
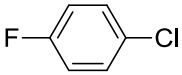
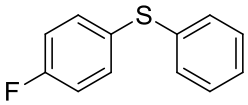
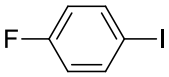
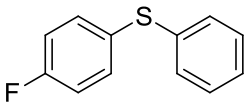
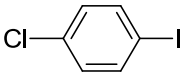
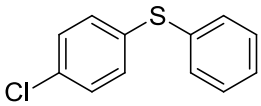
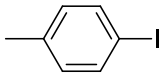
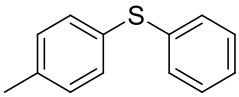
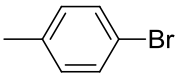
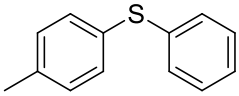
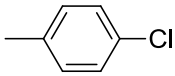
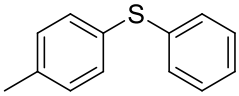
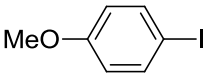
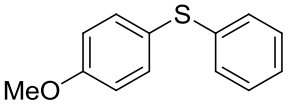
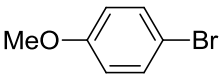
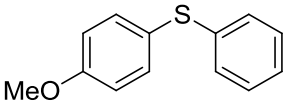
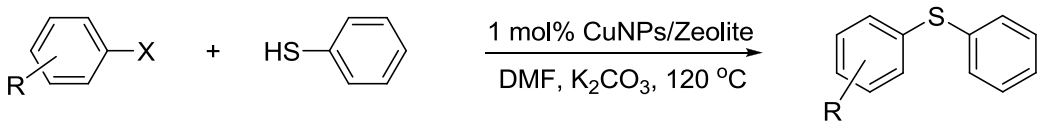
Оп.	R	t, ч	продукт	выход, %
1		8		99
2		4		98
3		2		95
4		2		98
5		4		98
6		4		98
7		4		96
8		8		25
9		8		0

Таблица 2. Синтез диарилсульфидов катализируемый CuNPs/цеолит.

Оп.	R	t, ч	Продукт	Выход, %
1		2		99
2		2		98
3		2		97
4		2		95
5		2		99
6		16		0
7		8		96
8		8		96
9		16		97
10		16		15
11		16		0
12		16		60
13		16		0

При сочетании с тиолами наблюдалась более сложная картина в связи с сильной зависимостью выходов продуктов реакции от заместителей в ароматическом ядре (Схема 2, Табл. 2). В реакции получения диарилсульфидов удалось рециклизовать катализатор три раза без потери каталитической активности.



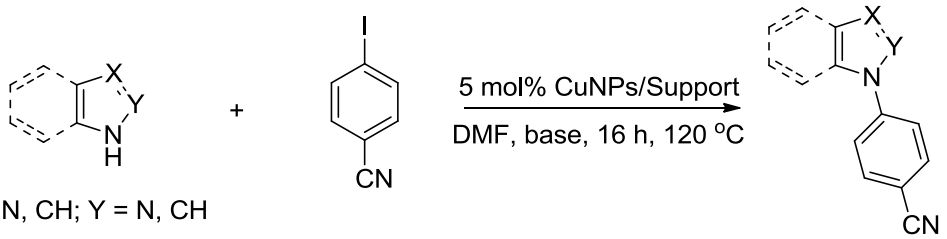
до 99%

R = *p*-Cl, *p*-F, *p*-COOMe, *p*-Me, *p*-MeO, *p*-COMe, *p*-NO_2, *o*-NO_2

X = Cl, Br, I

Схема 2.

Если вышеописанные реакции успешно проходили при использовании в качестве подложки цеолита, то арилирование азолов требовало специального подбора подложки и основания для определенного гетероцикла (Схема 3, Табл. 3).



X = N, CH; Y = N, CH

Схема 3

Таблица 3. Медь-катализируемое сочетание азотсодержащих гетероциклов с 4-йодбензонитрилом.

Оп.	Носитель	Основание	Выход, %			
			Имидазол	Пиразол	Бензимидазол	Индол
1a	TiO_2	K_2CO_3	90	82	72	59
1b		Cs_2CO_3	99	99	79	80
2	Цеолит	K_2CO_3	50	75	49	36
3	MK-10	K_2CO_3	65	75	68	41
4	C	K_2CO_3	71	80	61	59

В результате оказалось, что наилучшим основанием для арилирования азолов является карбонат цезия. а самой подходящей подложкой – оксид титана.

2) Применение наночастиц меди в карбоксилировании терминальных алкинов

CuNPs, полученные путем импрегнирования подложки водным раствором $CuSO_4$ с последующим выпариванием и нагреванием при 300°C в токе водорода, на подложке оксида алюминия оказались активными в карбоксилировании алкина (Схема 4). Соответствующий эфир был получен практически с количественным выходом.

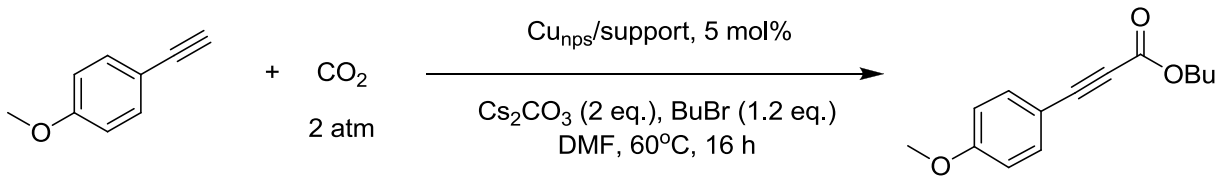


Схема 4.

Высокую активность показали также катализаторы на углеродных подложках: выход продукта для CuNPs/C и CuNPs/GO (GO = оксид графена) составил 76% и 86% соответственно. Эти выходы значительно превысили как выходы, полученные с использованием других носителей ($Cu/CaCO_3$, Cu/TiO_2 и Cu/SiO_2), так и выходы, полученные для CuO и Cu_2O, а также наночастиц Cu_2O/SiO_2.

Проведено исследование зависимости эффективности карбоксилирования от природы основания. Установлено, что K_2CO_3, Bu_4NOAc и DABCO, широко используемые в карбоксилировании, в данном случае совершенно неактивны. Cs_2CO_3 обеспечивает высокий выход при использовании двух эквивалентов, а уменьшение до 1 экв. резко снижает выход продукта. За исключением ДМФА и ДМА, другие опробованные растворители оказались малопригодными, а при использовании данных растворителей выходы составили 86-97%.

Исследована зависимость выхода реакции от времени ее протекания, проведено исследование температурной зависимости, имеющей линейный характер. Результаты экспериментов по рециклизации показывают, что в течение пяти циклов выходы меняются незначительно (Рис. 1).

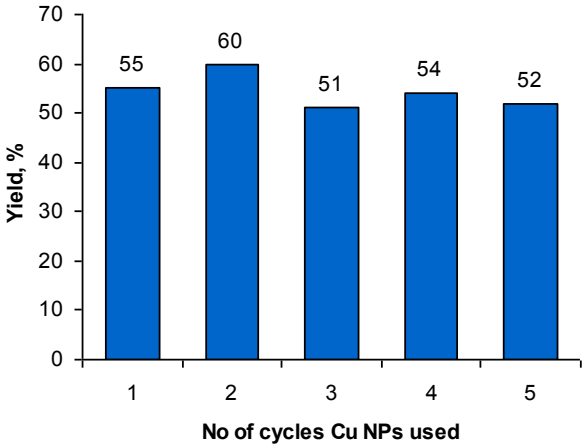


Рис. 1. Результаты экспериментов по рециклизации иммобилизованного катализатора.

В найденных оптимальных условиях (2 экв. Cs_2CO_3, 5 мол. % of $CuNPs/Al_2O_3$, 1.2 экв. BuBr, 2 атм. CO_2 и 60◦ C в DMF) проведено карбоксилирование серии терминальных алкинов (Схема 5). В случае фенилацетилена и ароматических алкинов с элекронодонорными заместителями соответствующие эфиры получены с высокими выходами 78–97%, менее активные алкины с электроноакцепторными заместителями реагировали несколько медленнее и за 16 часов соответствующие продукты были получены с выходами 61-96%. Для гетероароматического и алифатического алкина потребовалось не только увеличение времени реакции, но и повышение температуры до 80^oC и давления CO_2 до 4 атм., соответствующие эфиры были получены с выходами 65 и 61% соответственно. Во всех случаях реакции проходили без образования побочных продуктов.

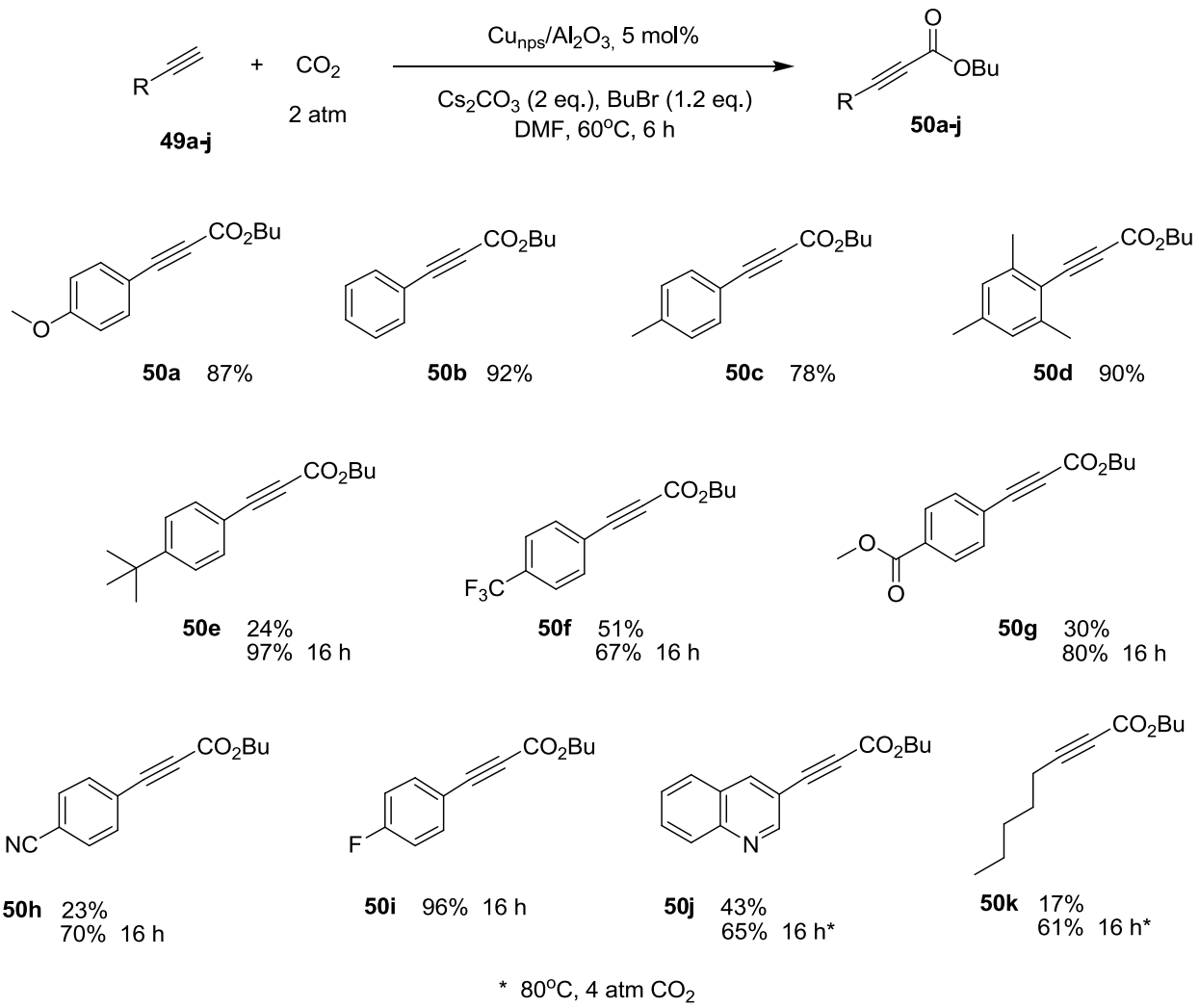


Схема 5.

3) Иммобилизованные медные катализаторы в реакции Чана-Лама-Эванса

Проведен скрининг ряда медь-содержащих катализаторов (10 мол%) на модельной реакции *N*-арилирования сукцинимида фенилборной кислотой в течение 2 часов при 45°C в атмосфере кислорода (Схема 6).

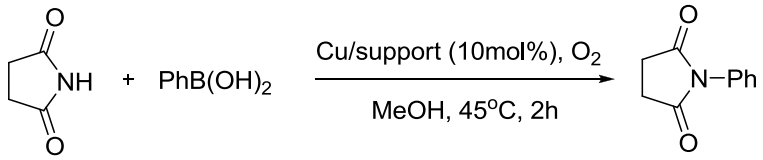


Схема 6

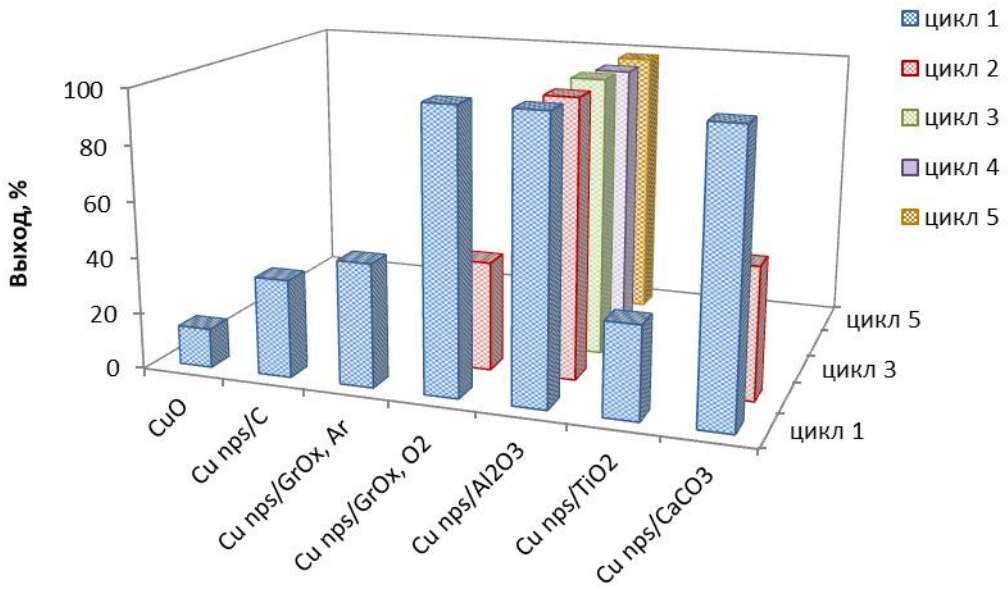


Рис. 2. Скрининг медных катализаторов в *N*-фенилировании сукцинимида.

Как видно из диаграммы (Рис. 2), в рассматриваемых условиях реакции оксид меди (II) оказался практически неактивным, использование меди на активированном угле привело к 35% выходу продукта. Применение окисленного графита (GrOx) в качестве подложки и окислителя одновременно (при этом реакция проводилась в атмосфере аргона, а не кислорода, как указано выше) привело к выходу продукта реакции 44%, а при проведении реакции в присутствии кислорода выход достигал 99%. Скрининг оксидных подложек показал, что медь на алюмоксидной подложке показала прекрасные результаты, давая количественный выход не только в первом, но и в последующих циклах (98-100%).
Данный катализатор был использован для изучения кинетики реакции арилирования сукцинимида *n*-толилборной кислотой (Схема 7), при этом через 120 мин выход арилимида достигает 100%.

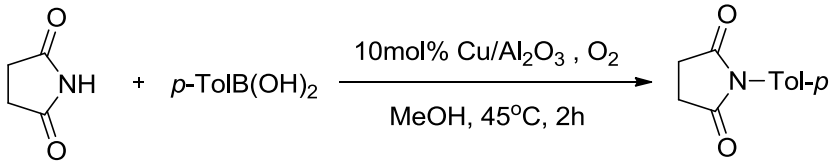


Схема 7.

Для дальнейшего изучения каталитической системы был проведен поиск наиболее эффективного растворителя (Таблица 4). Показано, что практически единственным подходящим растворителем является метанол, а ДМФА может быть также использован, но выходы при этом значительно ниже, при том, что и температура и время реакции должны быть существенно увеличены.

Таблица 4. Влияние растворителя на выход продукта *N*-арилирования сукцинимида *пара*-толилборной кислоты.

Растворитель	MeOH	EtOH	ТФЭ	ДМФА*	Диоксан	CH_3CN	Толуол	CH_2Cl_2
Выход, %	93	0	0	54	0	0	0	0
Конверсия, %	97	<5	<5	78	<5	<5	<5	<5

*-3ч 100°C.

В найденных оптимальных условиях (10 мол.% CuNPs/Al_2O_3, 1 атм. O_2 и 45◦ С в MeOH) проведено *N*-арилирование сукцинимида различными арилборными кислотами (Схема 8). В случае фенилборной кислоты и кислот с электронодонорными заместителями продукты были получены с практически количественными выходами (92-100%). Арилборные кислоты, содержащие объемный *пара*-трет-бутильный или создающий пространственные затруднения *орто*-метильный заместитель, дают более низкие выходы продуктов (68-78%). Электроноакцепторные *пара*-заместители (трифторметильный и ацетильный) в арилборной кислоте снижают выходы до 69% и 39% соответственно.

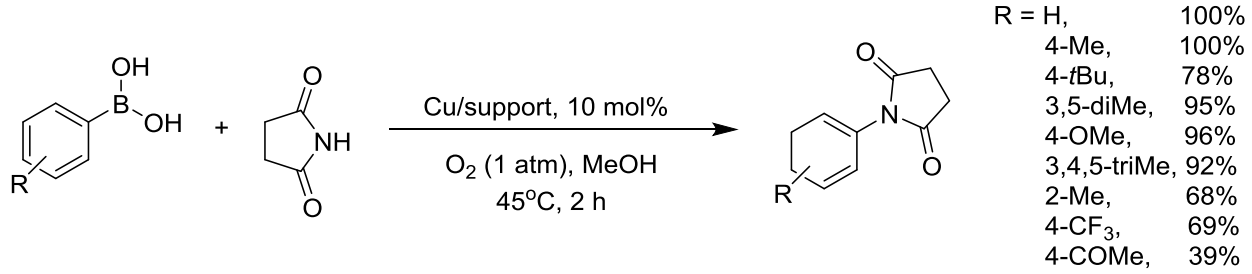


Схема 8.

2-Пирролидон в метаноле за 14 часов реагирует с *пара*-толилборной кислотой с выходом продукта 57% (Схема 9), а в реакции пирролидина с *пара*-третбутилфенилборной и 3,5-диметилфенилборной кислотами выходы уменьшаются до 44% и 48% соответственно.

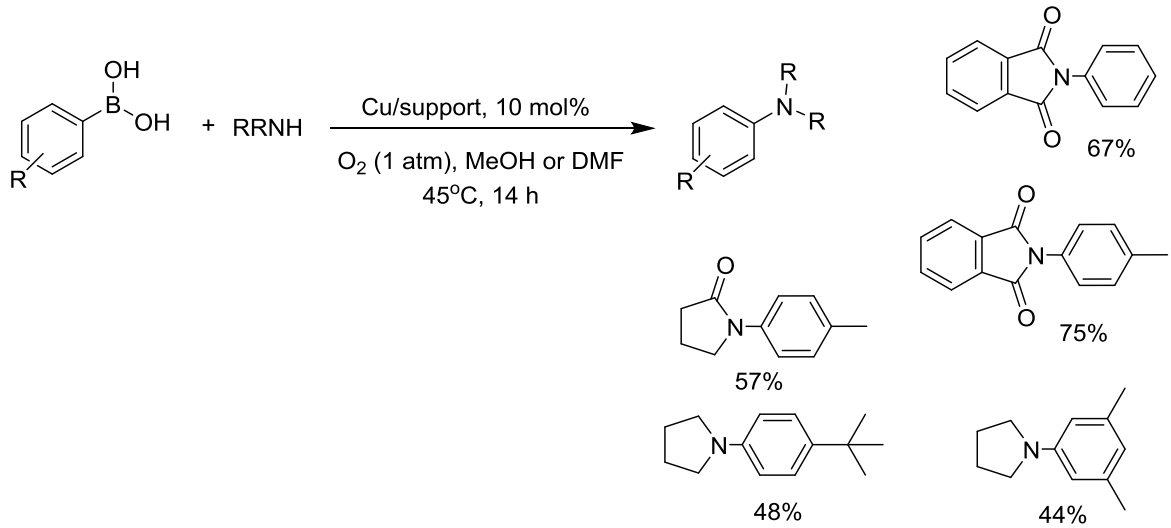


Схема 9.

Для анилинов данная каталитическая система оказалась менее эффективной (Схема 10).

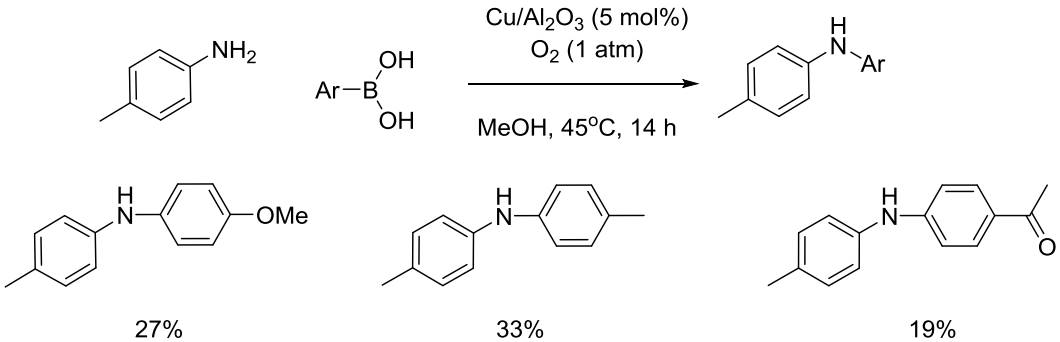


Схема 10.

Также катализатор был опробован в S-арилировании, при этом каптакс был проарилирован *пара*-толилборной кислотой с выходом 63% (Схема 11).

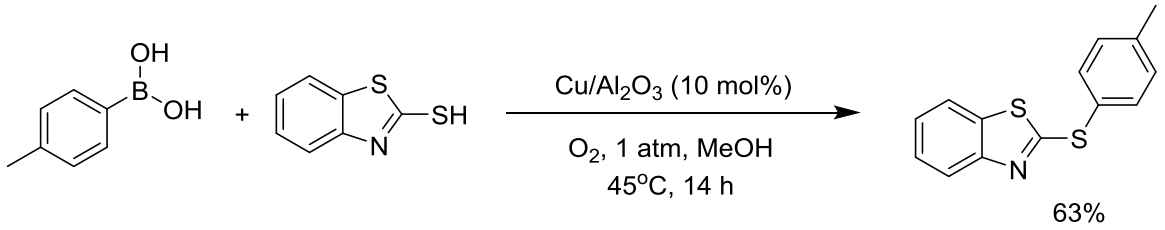


Схема 11.

4) Применение медных катализаторов на «мягкой» подложке

Исследована каталитическая активность комплексов меди с серией сополимеров с разным соотношением *N*-поливинилимидазола и *N*-поливинилкапролактама в реакции [3+2]-циклоприсоединения *п*-нитробензилазида и фенилацетилена в смешанном растворителе (ТГФ/вода = 1/1) с использованием 1% сульфата меди в присутствии аскорбата натрия и триэтиламина при 50°С в течение 3 ч. Наиболее активными оказались сополимеры с содержанием винилимидазола с 25% до 85%, соответственно, для которых наблюдалась полная конверсия исходного азида. Однако, лишь полимер с содержанием винилимидазола (ВИ) 25% сохранил высокую активность в отсутствие основания, в то время как остальные стали намного менее активными. На примере данного наиболее активного полимера исследовано влияние соотношения ВИ:Cu на каталитическую активность и в дальнейшем при проведении реакций использовано соотношение ВИ:Cu = 4:1

Комплекс меди(II) с полимером, содержащим 25% винилимидазола (Cu@polymer25) использован для исследования возможности его рециклизации в реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов к алкинам. Оказалось, что катализатор сохраняет каталитическую активность, по крайней мере, в 5 циклах (Рис. 3). В реакцию могут быть введены различные азиды и алкины, образуя продукты сочетания с высокими выходами.

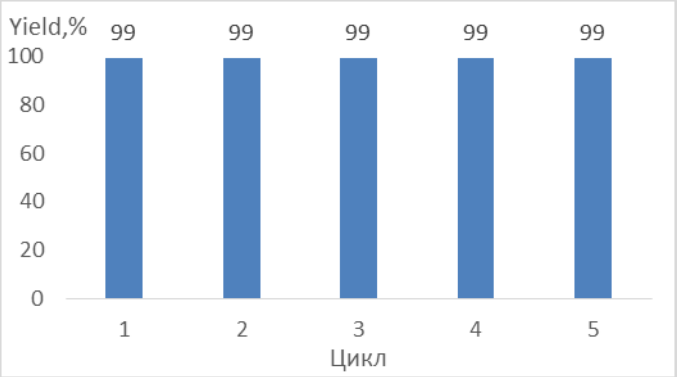


Рис. 3. Рециклизация катализатора Cu@polymer25

Была проверена каталитическая активность полимера Cu@polymer25, который был наиболее активен в клик-реакции, в реакции *п*-толилборной кислоты с имидазолом в окислительных условиях (Схема 12). При проведении реакции в метаноле в течение 4 ч удалось получить *п*-толилимидазол с выходом 96%. После реакции катализатор легко отделяется от продуктов реакции и может быть использован повторно без снижения каталитической активности по крайней мере в 5 последовательных реакциях (Таблица 5).

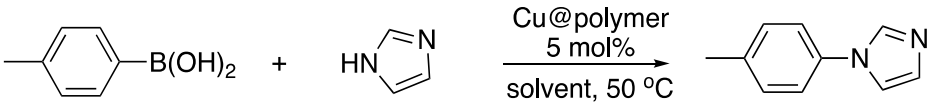
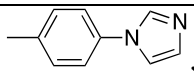
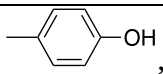


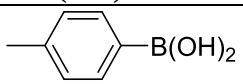
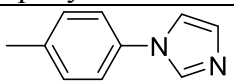
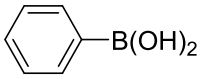
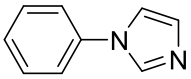
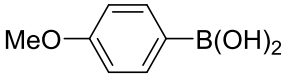
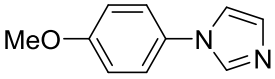
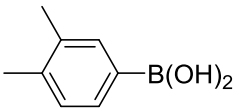
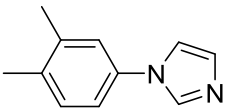
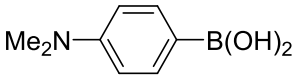
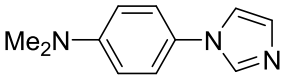
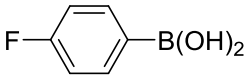
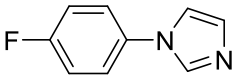
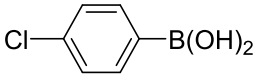
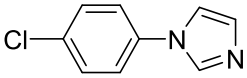
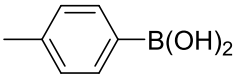
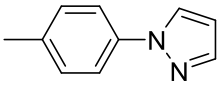
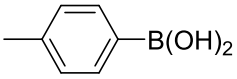
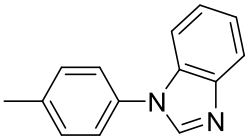
Схема 12.

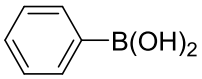
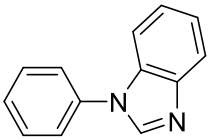
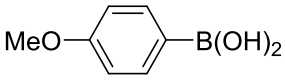
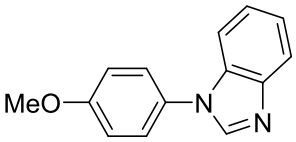
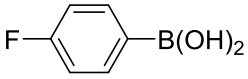
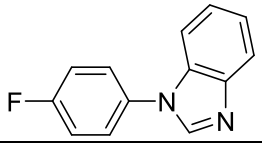
Таблица 5. Подбор условий и рециклизация катализатора в реакции *п*-толилборной кислоты с имидазолом.

Оп.	Растворитель	Время, ч	T, °C	 , %	 , %
1	H_2O/THF = 1:1	6	50	49	21
2	H_2O/THF = 1:1	16	50	82	18
3	H_2O/MeOH = 1:1	6	50	71	19
4	MeOH	4	50	97	3
5(cycle 2)	MeOH	4	50	95	3
6(cycle 3)	MeOH	4	50	95	2
7 (cycle 4)	MeOH	4	50	95	3
8 (cycle 5)	MeOH	4	50	95	2

Далее катализатор использовался для получения серии арилированных имидазолов с использованием серии арилборных кислот. Арилборные кислоты с донорными заместителями гладко реагируют с имидазолом в данных условиях с образованием соответствующих продуктов с высокими выходами за то же время (4 ч). Однако, наличие акцепторных заместителей приводит к замедлению реакции до 16 ч. (Таблица 6).

Таблица 6. Сочетание арилборных кислот с азолами.

Оп.	$ArB(OH)_2$	азол	t, ч	продукт	выход, %
1		имидазол	4		97
2		имидазол	8		90
3		имидазол	4		93
4		имидазол	4		92
5		имидазол	4		90
6		имидазол	16		94
7		имидазол	16		93
8		пиразол	16		90
9		бензимидазол	8		88

10		бензимидазол	16		91
11		бензимидазол	8		87
12		бензимидазол	16		80

Катализатор Cu@polymer25 также оказался способен катализировать реакцию *п*-толилборной кислоты с азидом натрия с получением толилазида (Схема 8), который легко может быть введен в клик- реакцию с фенилацетиленом с образованием соответствующего продукта с высоким выходом (Схема 13).

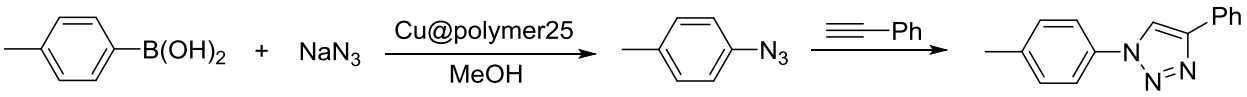


Схема 13.

5) Гетерогенизированные медьсодержащие катализаторы

Осуществлена иммобилизации комплексов меди(I) с диэтоксифосфорил-1,10-фенантролинами на мезопористый оксид титана с удельной площадью поверхности 590-650 м^2/г. Для этого первоначально получены силиловые эфиры 1,10-фенантролиновых лигандов, далее проведено их комплексообразование с $Cu(PPh_3)_3Br$, и полученные комплексы иммобилизованы на оксид титана (Схема 14). Однако при иммобилизации происходит частичное разрушение комплексов.

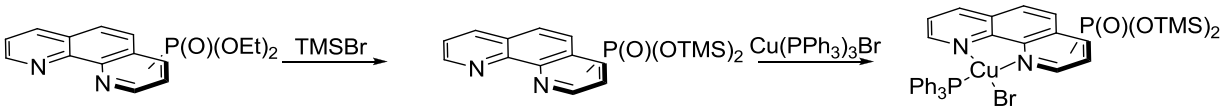


Схема 14.

В связи с этим была опробована возможность их иммобилизации с использованием постадийной сборки металлокомплексов из материала с поверхностно привитым лигандом. Для этого был использован материал, полученный прививкой свободного лиганда на мезопористый оксид титана с удельной площадью поверхности 590 м^2/г. Данный материал обрабатывали комплексами меди $Cu(PPh_3)_3Br$ или $Cu(MeCN)_4PF_6$, наилучшие результаты получены при использовании комплекса меди с ацетонитрилом $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ для проведения координации с предварительно привитым лигандом, в данном случае медь полностью входит в состав иммобилизованного комплекса (обозначение Cu(3-Pphen)TiO_2). Полученный материал Cu(3-Pphen)TiO_2 был использован в качестве гетерогенного катализатора в реакциях двух типов: в реакции замещения на примере реакции Соногаширы и в реакции присоединения на примере взаимодействия бис(дипинаколил)диборана, тиолов и органическими азидами с фенилацетиленом (алкинами). В качестве модельной реакции Соногаширы использовалось взаимодействие

n-йоданизола с фенилацетиленом в толуоле при 110 °C с использованием 5 мол% Cu(3-Pphen)TiO_2 с добавлением 10 мол% PPh_3.За 16 ч выход продукта составил 98% (Схема 15, Таблица 7).

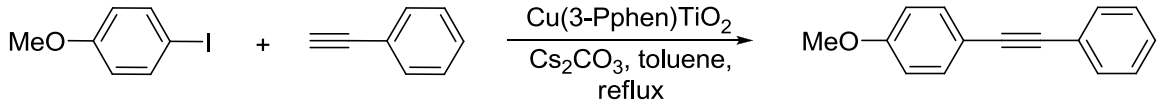


Схема 15.

Таблица 7. Арилирование фенилацетилена *n*-йоданизолом, катализируемое материалами Cu(3-Pphen)TiO_2 и Cu/TiO_2.[а]

Оп.	Катализатор, 5 мол%	PPh_3, мол%	Время, ч	Выход[б], %
1	Cu(3-Pphen)TiO_2	-	24	27
			48	55
			72	77
1a	фильтрат	-	24	0
2	Cu/TiO_2	-	16	0
	Cu/TiO_2	10	16	следы
3	TiO_2	10	16	0
4 (1 цикл)	Cu(3-Pphen)TiO_2	10	16	98
4a	фильтрат	-	16	traces

[а]Условия реакции: 0.75 ммоль фенилацетилена, 0.5 ммоль *n*-йоданизола, 1 ммоль Cs_2CO_3, 5 мол% (в расчете на иммобилизованный комплекс) катализатора в толуоле при кипячении в атмосфере аргона.
[б]Выход определен методом ЯМР ^{1}H.

После промывки метанолом и высушивания Cu(3-Pphen)TiO_2 использовался в последовательных пяти циклах с полным сохранением выхода и селективности (Рис. 4).

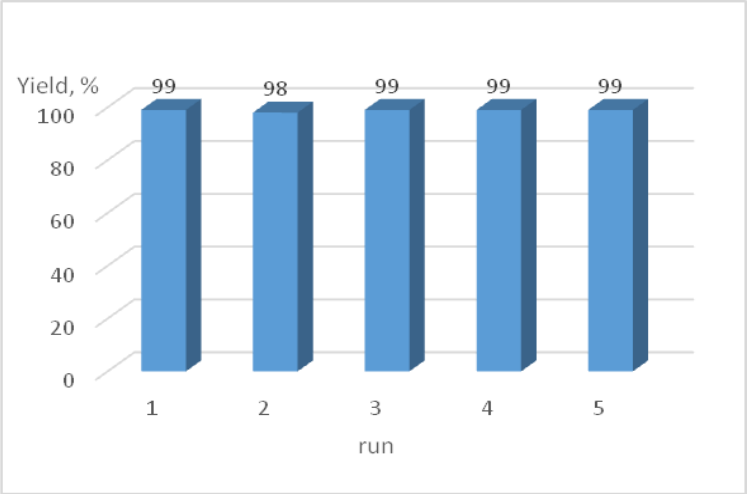


Рис. 4. Рециклизация катализатора Cu(3-Pphen)TiO_2 в реакции Соногаширы.

Тот же самый катализатор (без дополнительно очистки) был использован в реакции с другими арилйодидами (Схема 16, Таблица 8). Независимо от природы заместителя ,так же как независимо от его положения в бензольном кольце, выходы продуктов были количественными.

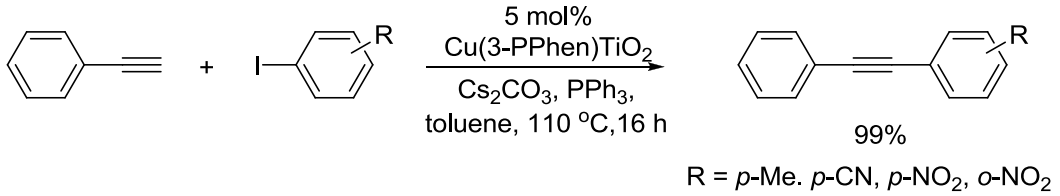
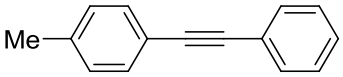
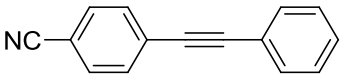
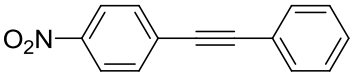
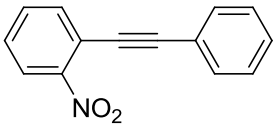


Схема 16.

Таблица 8. Катализируемая Cu(3-Pphen)TiO_2 реакция фенилацетилена с арилйодидами.[a]

Оп.	R	Продукт	Выход, %
1	*p*-Me		99
2	*p*-CN		99
3	*p*-NO_2		99
4	*o*-NO_2		99

[a]Условия реакции: 0.75 ммоль фенилацетилена, 0.5 ммоль *n*-йоданизола, 1 ммоль Cs_2CO_3, 5 мол% (в расчете на иммобилизованный комплекс) катализатора в толуоле при кипячении в атмосфере аргона

В случае реакции *о*-йодфенола и *о*-йод(трифторацетил)анилина проходили каскадные реакции, включающие катализируемые реакции циклизации в результате присоединения N-H и O-H связи к тройной связи с образованием бензофурана и индола (снятие защиты происходило в процессе реакции) (Схема 17).

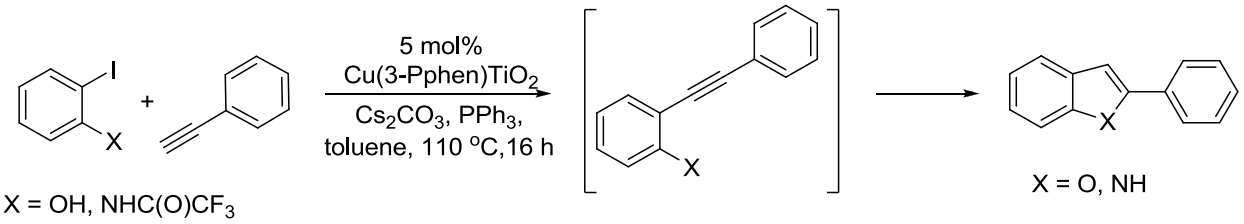


Схема 17.

При использовании вместо фенилацетилена ароматических алкинов с другими заместителями продукты получались с количественным выходом и 100% селективностью (Схема 18, Табл. 9).

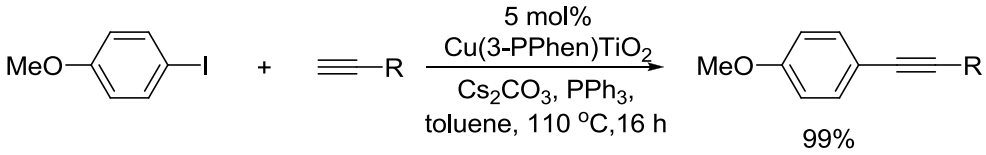
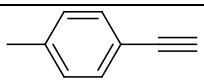
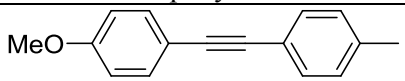
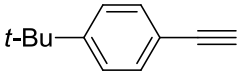
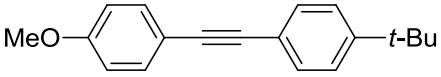
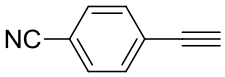
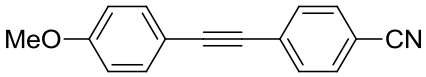
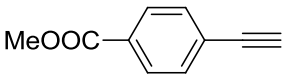
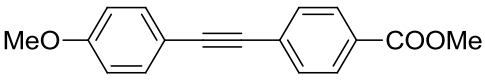
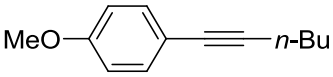
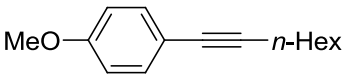


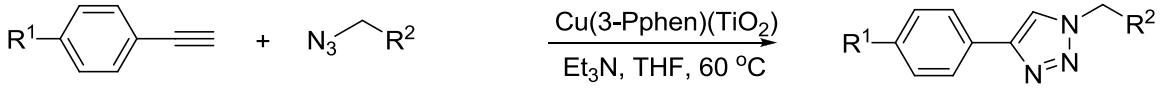
Схема 18.

Таблица 9. Катализируемая Cu(3-Pphen)TiO_2 реакция *n*-йоданизола с алкинами[a].

Оп.	Алкин	Продукт	Выход, %
			99
			
			
			
			99
			99

[a]Условия реакции: 0.75 ммоль алкина, 0.5 ммоль *n*-йоданизола, 1 ммоль Cs_2CO_3, 5 мол% (в расчете на иммобилизованный комплекс) катализатора в толуоле при кипячении в атмосфере аргона

Катализатор Cu(3-Pphen)TiO_2 также был использован в катализе реакции циклоприсоединения азидов к алкинам (Схема 19, Табл. 10).

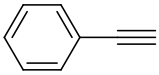
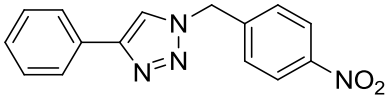
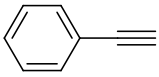
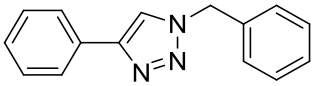
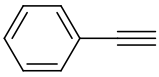
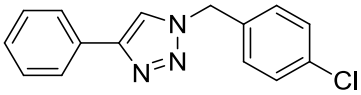
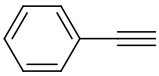
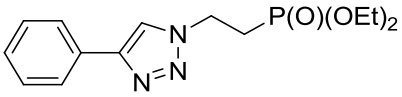
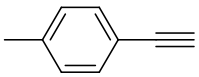
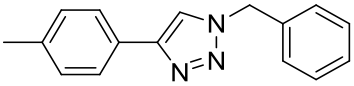
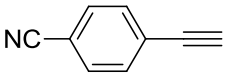
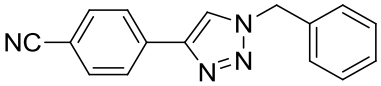
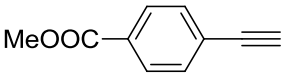
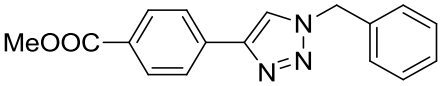
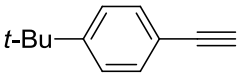
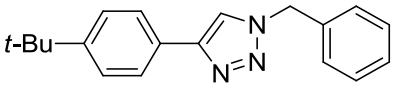


92-99%

R^1 = CN, MeOOC, *t*Bu; R^2 = Ph, *p*-$NO_2C_6H_4$, *p*-ClC_6H_4, $CH_2P(O)(OEt)_2$

Схема 19.

Таблица 10. Катализируемое Cu(3-Pphen)TiO_2 циклоприсоединение алкинов к азидам.

Оп.	Алкин	Продукт	Выход[a], %
1			99
2			99
3			99
4			95
5			99
6			92
7			96
8			99

[a]Выходы продуктов реакции были определены методом ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Возможность рециклизации катализатора была проверена в 10 последовательных циклов, в которых не наблюдалось значительного падения выхода продукта реакции (Рис. 5). В реакцию могут вступать соединения. содержащие различные заместители в фенильном кольце.

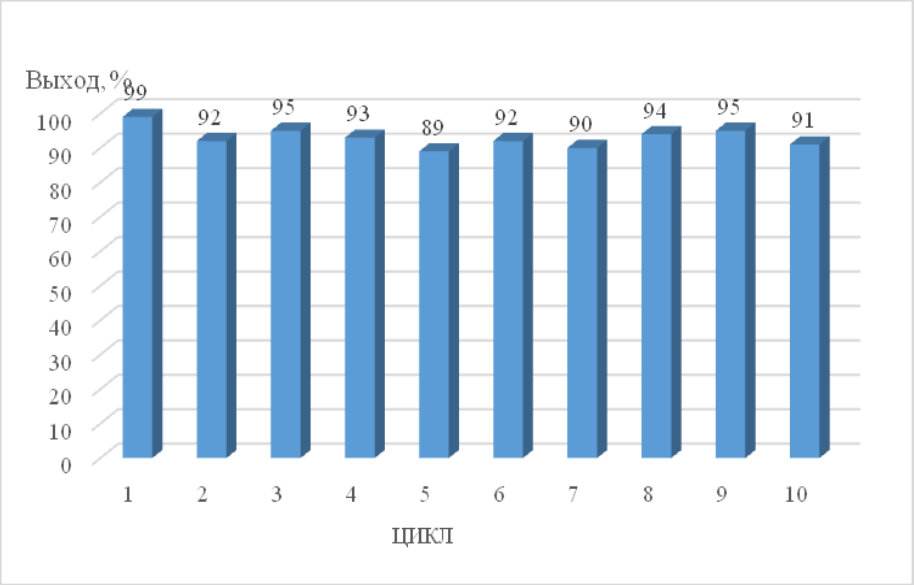


Рис. 5. Рециклизация Cu(3-Pphen) в реакции присоединения бис(пинаколил)диборана к фенилацетилену.

6) Реакция Зандмейера на иммобилизованных на силикагель медных катализаторах

Четвертичные аммониевые (Et_3PrNCl) и имидазолиниевые (EtPrImCl) соли были привиты на поверхность специально приготовленного силикагеля (Silochrom) и в их состав были введены соли одновалентной и двухвалентной меди ($CuCl_2$ и CuCl). На примере модельной реакции тетрафторбората 4-фторфенилдиазония с хлоридом лития в присутствии 5 мол% катализатора (в пересчете на медь) было найдено, что наиболее активным катализатором является $CuCl/CuCl_2/Et_3PrNCl$, в котором одновалентная медь составляет 36% (Схема 20). За 1 час конверсия в 4-хлорфторбензол составила 100%. Катализатор $CuCl/CuCl_2$/EtPrImCl с содержанием 90% одновалентной меди менее активен, однако также может обеспечивать 98% конверсию в продукт за 3 ч. Рециклизация данного катализатора оказалась более успешной, чем предыдущего, т.к. он не потерял активности в 3-м цикле. в то время как конверсия соли диазония в продукт в присутствии первого уменьшилась до 90%.

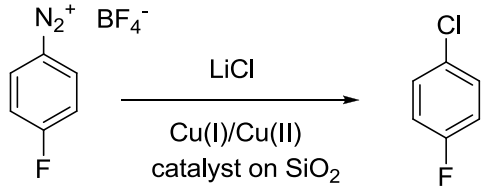


Схема 9.

С использованием $CuCl/CuCl_2$/EtPrImCl (1 моль%) проведена реакция с бромидом лития, в результате 4-бромфторбензол получен с 96% выходом, оказалось также, что при увеличении времени реакции возможно использование значительно меньшего количества катализатора (0.005 мол%) для замещения диазо группы на хлор (в реакции с LiCl или Et_3BnNCl), бром (в реакции с LiBr), SCN (в реакции с KSCN), причем выходы соответствующих продуктов составили 93-96%. С использованием данного катализатора

(0.025 ммол%) успешно проведены реакции различных замещенных диазониевых солей, а также процессы, в которых соли диазония были получены in situ из соответствующих замещенных анилинов (Схема 21).

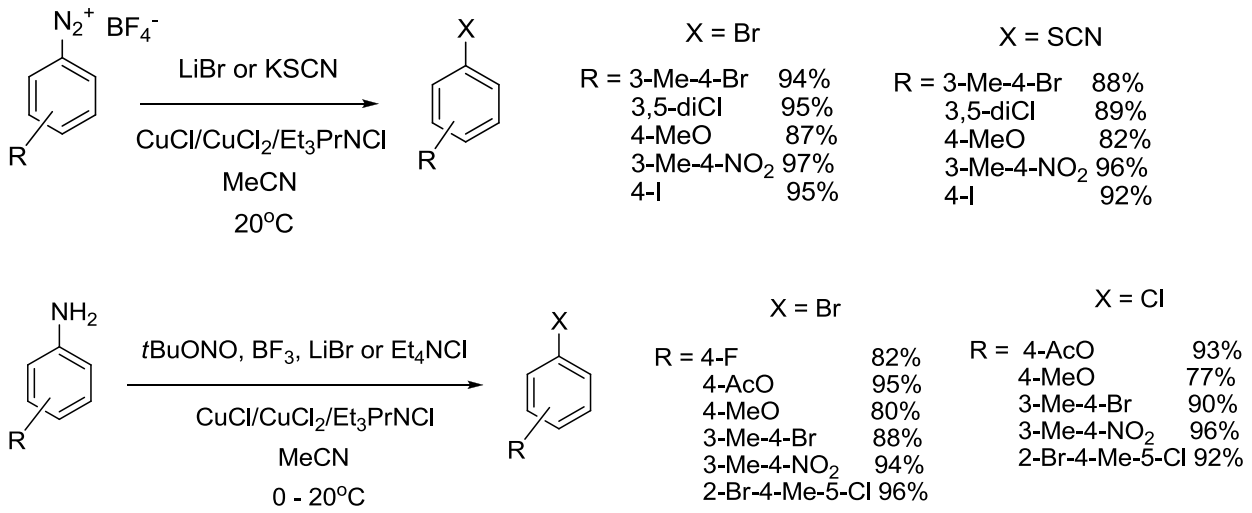


Схема 21.

7) Разработка нового подхода к производным бензоксазола на основе медь-катализируемых реакций

В рамках создания нового подхода к 1,2,3-триазол-конденсированным гетероциклам с помощью медь-катализируемых реакций нами разработан новый метод синтеза производных бензоксазола. В процессе подбора условий для медь-катализируемой внутримолекулярной циклизации 2-(5-иодтриазолил)фенолов обнаружено, что под действием оснований они превращаются в производные бензоксазола. Последующее элиминирование азота в реакции Бэмфорда-Стивенса приводит к образованию алкена (Схема 22).

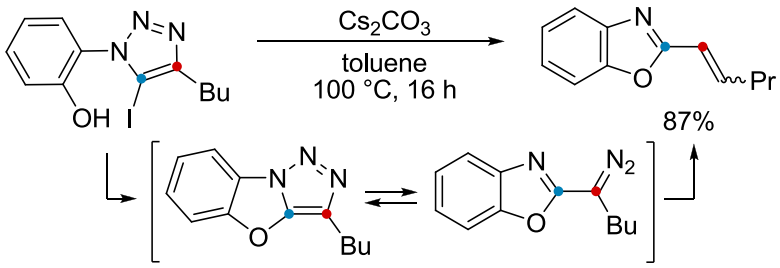


Схема 22.

На основе этого процесса, приводящего к чрезвычайно реакционноспособному диазосоединению, осуществлена попытка его перехвата с помощью переходных металлов с последующим внедрением металлокарбеноида в связь N-H (Схема 23).

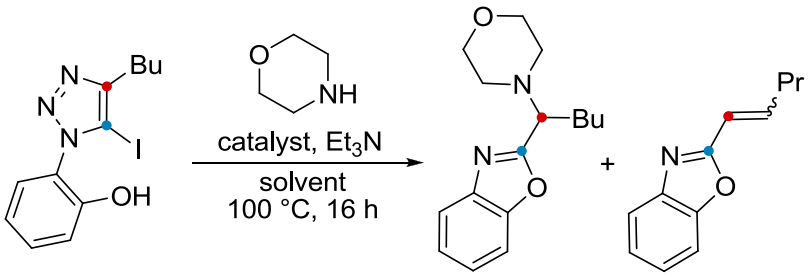


Схема 23.

Таблица 11. Подбор каталитических условий для образования аминозамещнных бензоксазолов.

Оп.	Катализатор (мол %)	Растворитель	Выход (%)	
			Амин	Алкен
1	–	PhMe	17	53
2	$Pd(OAc)_2$ (10)	PhMe	9	21
3	AgCl (10)	PhMe	17	66
4	$Rh_2(OAc)_4$ (5)	PhMe	42	9
5	CuI (10)	PhMe	65	5
6	CuTC (10)	PhMe	64	6
7	Cu(IMes)Cl (10)	PhMe	67	6
8	CuI (10)	DMF	47	3
9	CuI (10)	MeCN	65	7
10	CuI (10)	THF	72	5
11	CuI (10)	dioxane	75	6

В качестве модельного соединения для оптимизации условий реакции выбрана реакция иодтриазола с морфолином в присутствии триэтиламина в качестве основания (Схема 24, Таблица 11). Проведенная оптимизация показала, что налучшая селективность реакции и высокий выход продукта аминирования наблюдаются при использовании CuI в качесвте катализатора и диоксана в качестве растворителя.

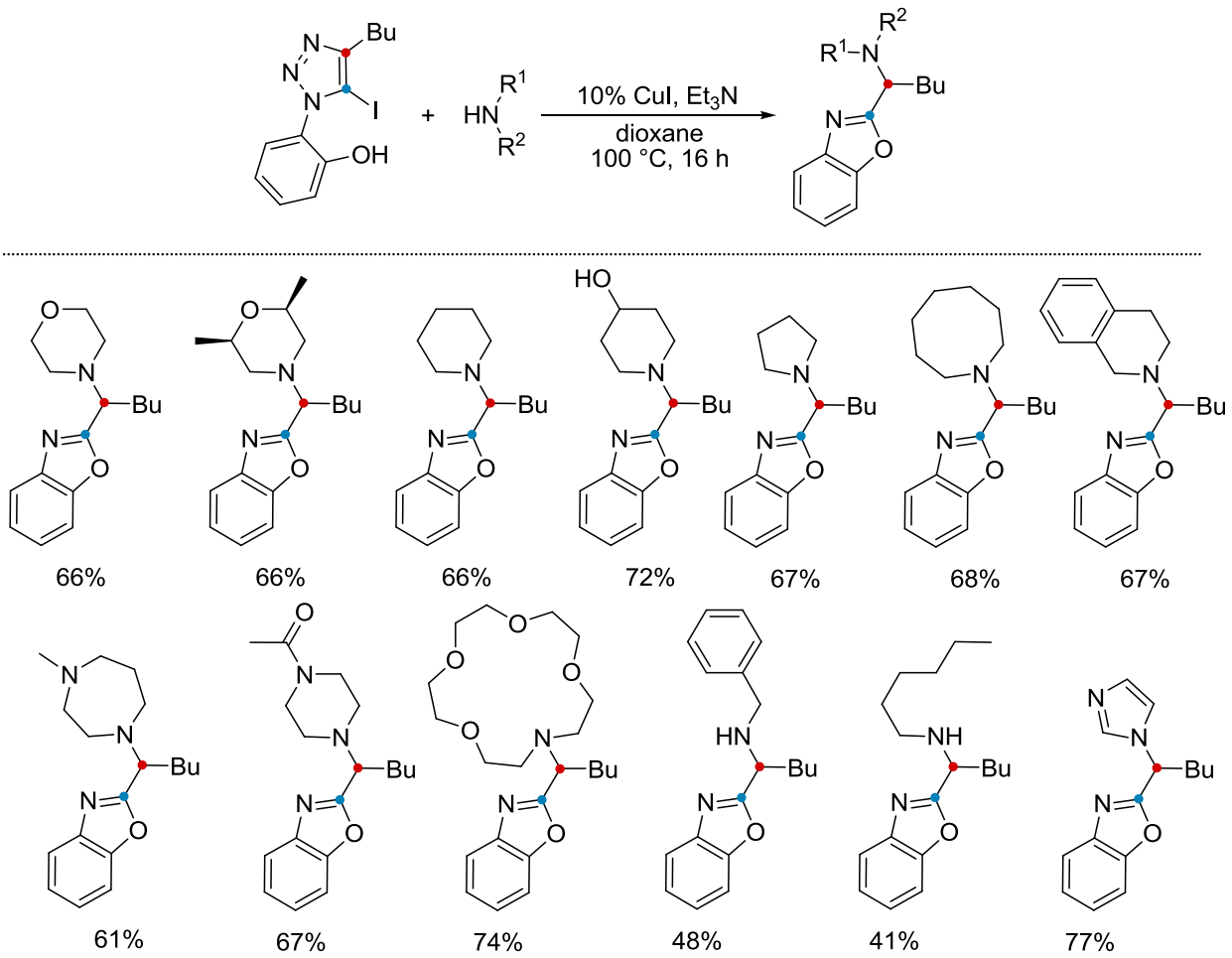


Схема 24.

В оптимизированных условиях были исследованы границы применимости протокола с использованием различных азотсодержащих нуклеофилов (Схема 24). Разработанная реакция оказалась достаточно эффективной и общей, продукты аминирования были получены с выходами 48-77%.

Круг иодтриазолов, способных служить предшественниками диазоиминов, изучен в медь-катализируемой реакции с морфолином (Схема 25). И электронодонорные (Me, OMe), и электроноакцепторные (Cl, Br, NO_2, CO_2Me) заместители в ароматическом кольце не влияют существенно на выход продукта аминирования, также не наблюдается аминолиза. Атом галогена в различных галогенфенолах не замещается на амин в условиях реакции, хотя аминирование арилгалогенидов является хорошо известным процессом.

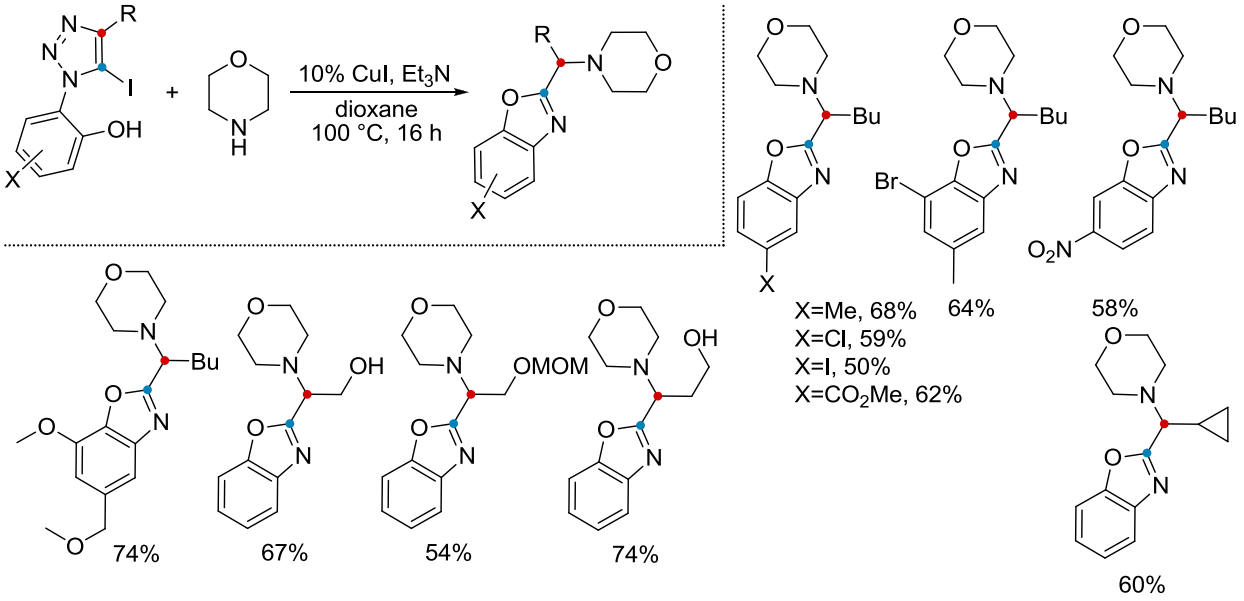


Схема 25.

8) Использование хлорида цинка на окиси алюминия для получения циклических карбонатов.

Проведено сравнение активности различных кислот Льюиса в реакции окиси стирола с CO_2 (0.6 мол% катализатора, 1.6 мол% тетрабутиламмоний иодида, 60°C, 4 атм., без растворителя) (Схема 26). Наилучшие выходы циклического карбоната были достигнуты при использовании бромида и хлорида цинка (100 и 90%, соответственно).

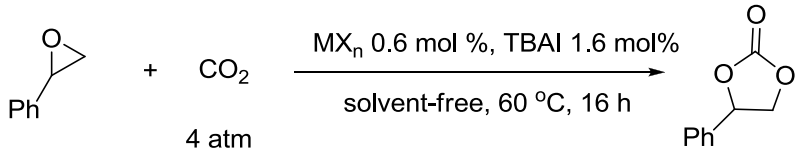
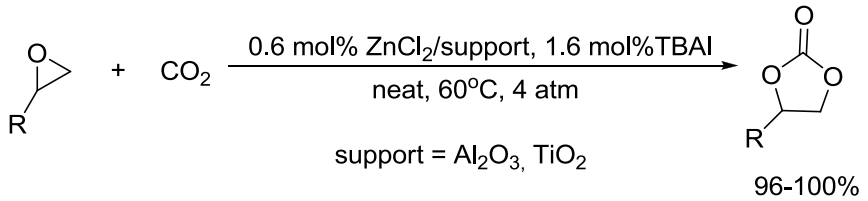


Схема 26.

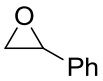
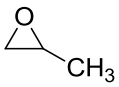
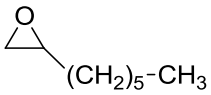
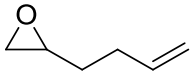
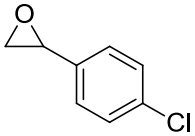
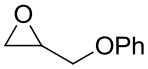
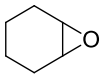
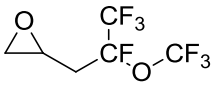
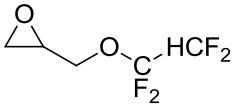
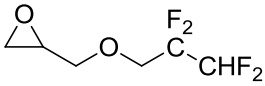
В качестве подложек для галогенидов были протестированы оксиды кремния, алюминия, титана, цинка и церия. Катализаторы на основе солей цинка на данных подложках показали прекрасные результаты: выходы циклического карбоната составили 89-100%. Для наиболее активных катализаторов высокие выходы достигаются уже за 6 ч, при использовании $ZnCl_2/SiO_2$, $ZnCl_2/Al_2O_3$ и $ZnCl_2/TiO_2$ наблюдаются количественные выходы. В выбранных условиях (температура 60°C и давление CO_2 4 атм.) были проведены реакции с различными замещёнными эпоксидами (Схема 27, Таблица 12). В результате установлено, что практически вне зависимости от строения заместителя R возможно получение целевого карбоната с практически количественными выходами, только в случае длинных алкильных или перфторалкильных заместителей требуется увеличение времени реакции до 16-24 ч. Также оказалось, что катализаторы на обеих подложках – окиси алюминия и диоксиде титана – могут быть использованы с одинаковой эффективностью.



R = Ph, CH_3, C_6H_{13}, Allyl, i-ClC_6H_4, CH_2OPh, $CH_2CF(CF_3)OCF_3$, $CH_2OCF_2CHF_2$, $CH_2OCH_2CF_2CHF_2$

Схема 27.

Таблица 12. Каталитическое циклоприсоединение CO_2 к эпоксидам.

Оп.	Субстрат	Катализатор	t, ч	Выход, %
1		$ZnCl_2/Al_2O_3$	6	100
		$ZnCl_2/TiO_2$	6	100
2		$ZnCl_2/Al_2O_3$	2	100
		$ZnCl_2/TiO_2$	2	100
		$ZnCl_2/Al_2O_3$	2	97[a]
3		$ZnCl_2/Al_2O_3$	16	100
			6	98
4		$ZnCl_2/Al_2O_3$	6	100
5		$ZnCl_2/Al_2O_3$	6	80
			8	96
6		$ZnCl_2/Al_2O_3$	3	70
			4	100[b]
			16	100[c]
7		$ZnCl_2/Al_2O_3$	16	11
			16	34[b]
			32	60[d]
		$ZnBr_2/Al_2O_3$	16	21
			24	76[e]
8		$ZnCl_2/Al_2O_3$	24	100[f]
9		$ZnCl_2/Al_2O_3$	24	100[f]
10		$ZnCl_2/Al_2O_3$	24	100[f]

[a] – 2 атм.; [b] - 100 °C; [c] - в этиленкарбонате; [d] - 6 атм, 110 °C; [e] – 8 атм, 80 °C; [f] – 6 атм, 70 °C, TBAB

Для исследования рециклизации использовали пропилен оксид как самый активный субстрат. Данная каталитическая система на протяжении пяти циклов сохраняет активность без значительного снижения выхода (Рис. 6). Многократно используется не только сам катализатор, но и нуклеофил, который в конце каждого цикла высаживается из раствора диэтиловым эфиром и снова вводится в реакцию.

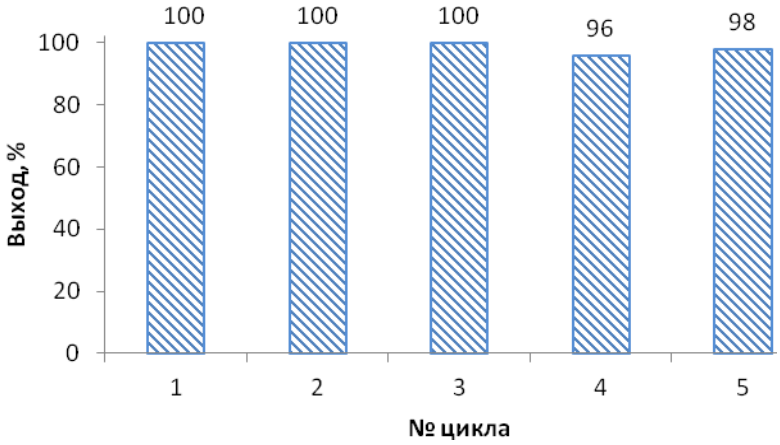


Рис.6. Рециклизация $ZnCl_2/Al_2O_3$ в синтезе пропилен карбоната (0.6 mol % $ZnCl_2/Al_2O_3$, TBAI 1.6 mol %, 60°C, 4 атм. CO_2).

9) Zn(II)-катализируемая алкин-альдегид-аминовая конденсация

Проведено исследование трёхкомпонентной реакции конденсации терминальных алкинов с альдегидами и аминами – т.н. А3-конденсация (А-алкин, А-альдегид, А-амин В ходе работы был протестирован катализатор на основе кислоты Льюиса, закрепленной на подложке из оксида алюминия. Сравнение активности различных кислот Льюиса в в трехкомпонентной реакции А3 проводили, используя анисовый альдегид, в качестве алкиновой компоненты – фенилацетилен, в качестве амина – морфолин (Схема 28). Реакцию вели с использованием 5 мол% катализатора при 120°C без растворителя, выход продукта измеряли через 16 часов.

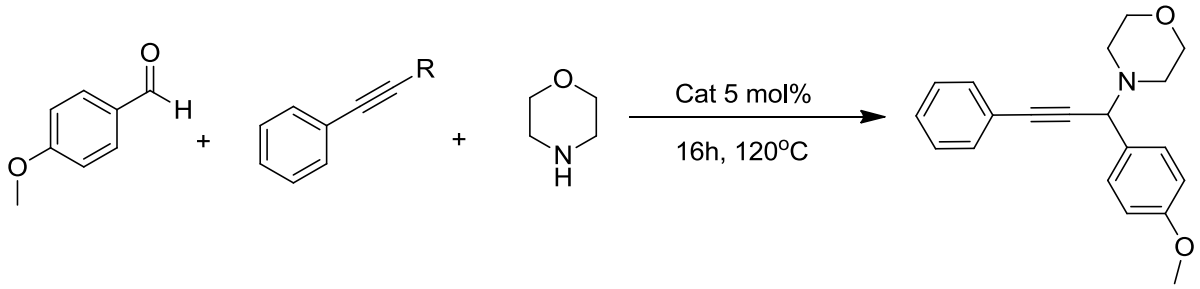


Схема 28.

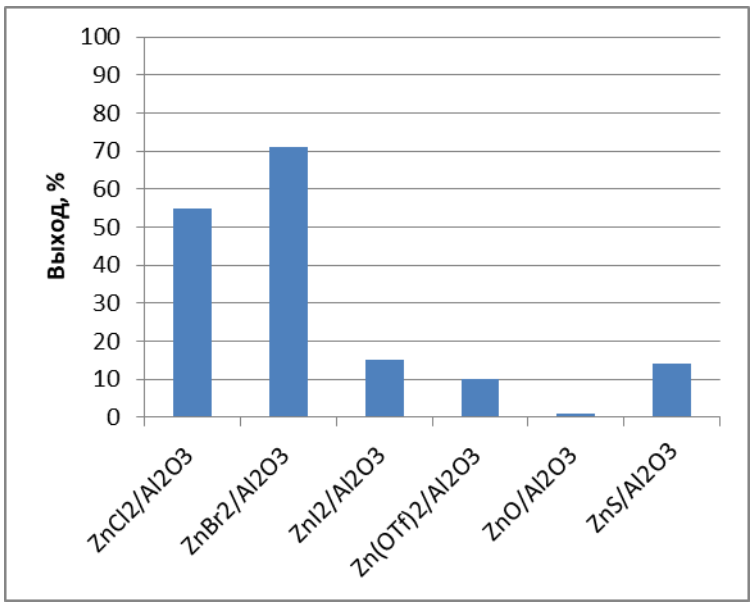


Рис. 7. Зависимость выхода продукта конденсации от природы цинкового катализатора.

Из диаграммы, приведенной на Рис. 7, следует, что в ряду ZnI_2- $ZnBr_2$-$ZnCl_2/Al_2O_3$ лучше всего зарекомендовал себя бромид цинка, при этом выход пропаргиламина достигает 71%, чуть хуже работает $ZnCl_2/Al_2O_3$, обеспечивая конверсию в 53%. Остальные каталитические системы оказались малоэффективны. Увеличение количества катализатора до 8 мол% позволяет достигать количественных выходов за 16 часов при 120°C без растворителя.

В оптимальных условиях реакции была проведена рециклизация катализатора (Рис. 8). Из диаграммы видно, что при последовательном проведении пяти последовательных циклов выход меняется незначительно от 95% до 98%.

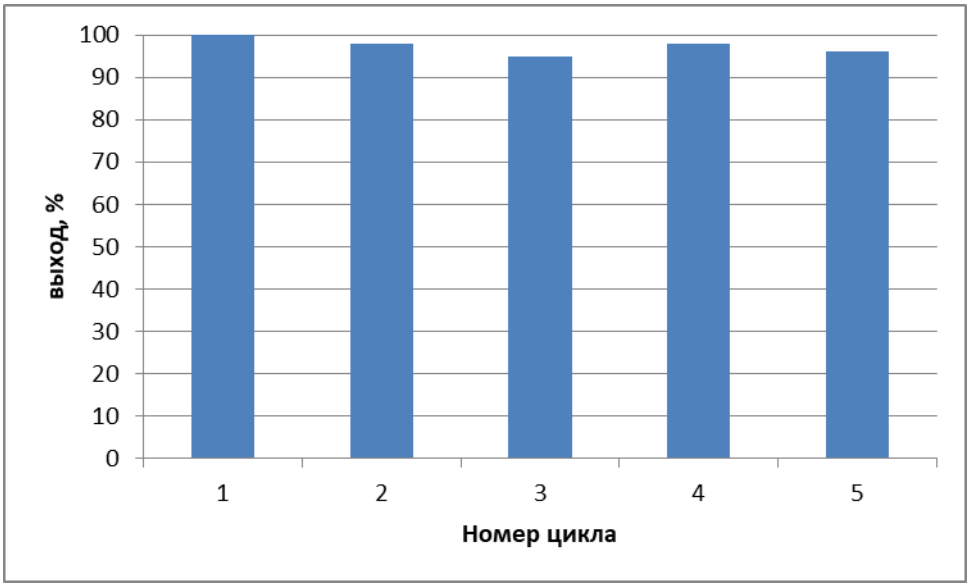


Рис. 8. Рециклизация катализатора $ZnBr_2/Al_2O_3$.

В найденных оптимальных условиях были получены различные пропаргиламины, при этом в значительном числе случаев с практически количественными выходами (Схема 29).

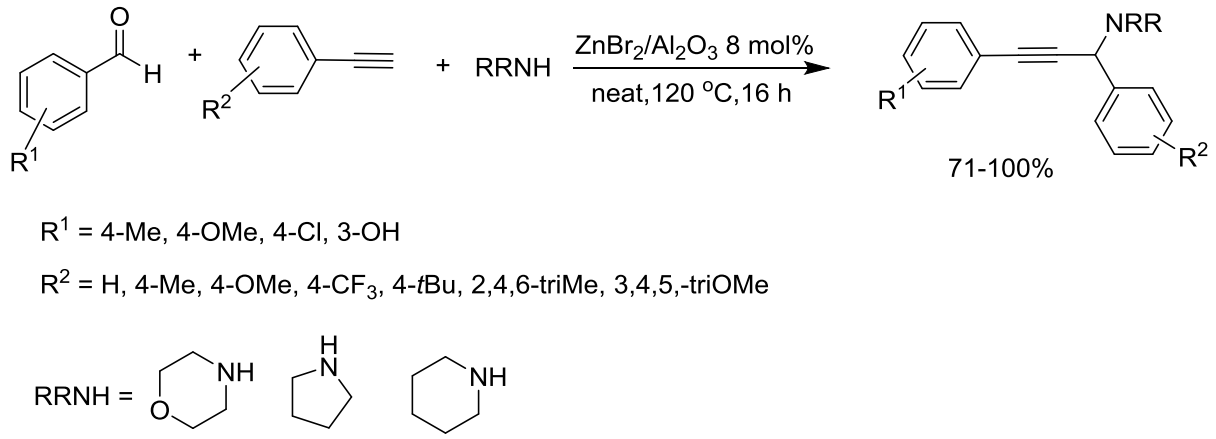


Схема 29.

Использование фенилпропионовой кислоты вместо терминального ацетилена в данной реакции также позволяет получать требуемые продукты (Схема 30). При увеличении загрузки катализатора до 8 мол% удалось достичь практически количественных выходов продуктов.

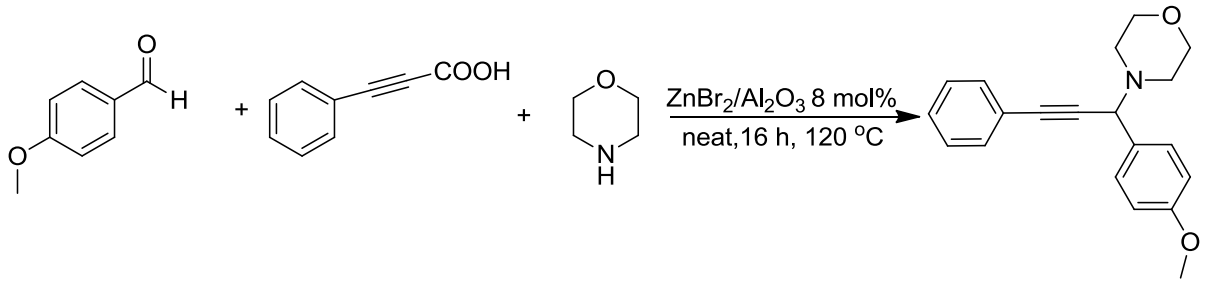


Схема 30.

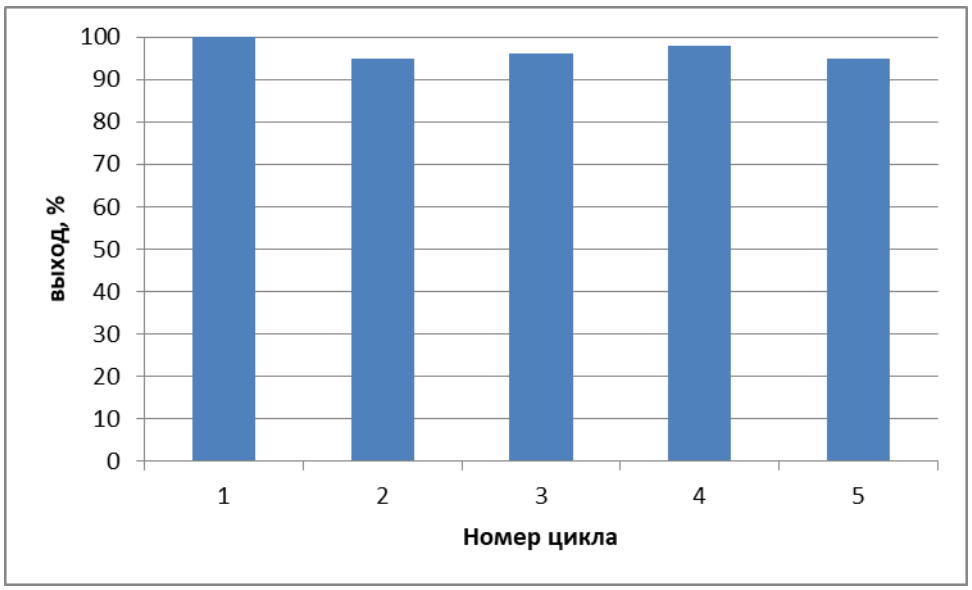


Рис. 9. Рециклизация катализатора $ZnBr_2/Al_2O_3$.

В данном случае рециклизация катализатора проходит так же успешно, как и в предыдущем, и в течение 5 циклов выход продукта не опускается ниже 95% (Рис. 9). Успешно продемонстрированы возможности данной реакции для других аминов (пирролидин, пиперидин) и ряда замещенных альдегидов (Схема 31).

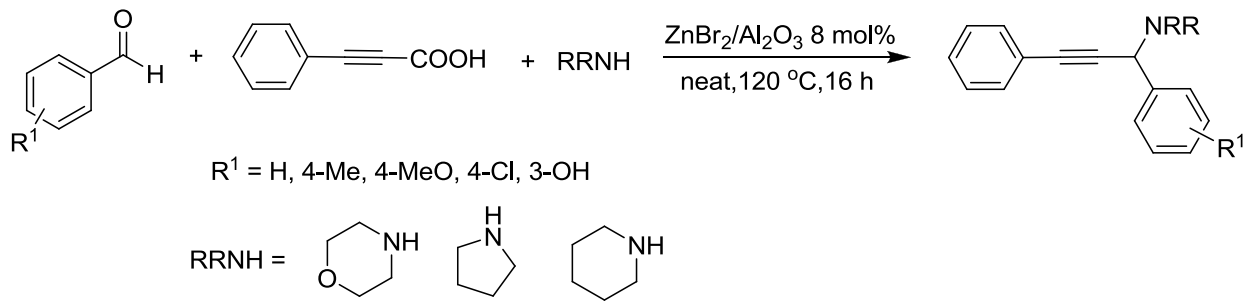


Схема 31.

10) Реакции внутримолекулярного гидроаминирования, катализируемые комплексами золота

С использованием методики С-алкилирования практически с количественным выходом синтезирован диэтил (1-((дифенилметилен)амино)-2-(2-иодфенил)этил)фосфонат (Схема 32).

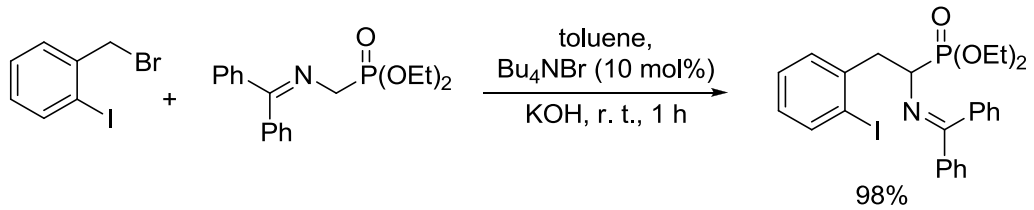


Схема 32.

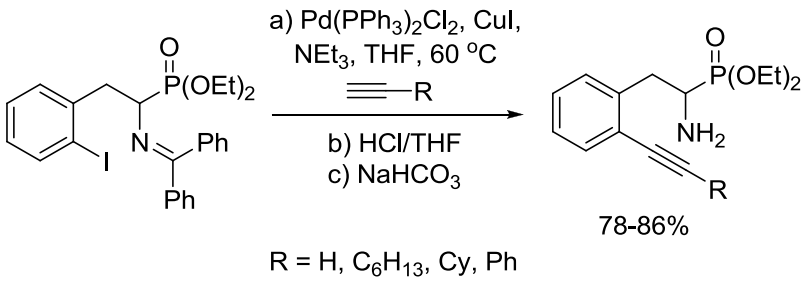


Схема 33.

Таблица 13. Образование алкинов.

R	Выход, %
C_6H_5	86
4-MeC_6H_5	71
4-*t*-BuC_6H_5	84
4-$MeO_2CC_6H_5$	80
4-$CF_3C_6H_5$	73
H	78
н-Гексил	86
Циклогексил	85

Данное соединение было введено в реакцию Соногаширы с рядом ацетиленов при использовании 1 мол% $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 2 мол% CuI в триэтиламине при комнатной

температуре. Продукты реакции гидролизовали 2М раствором HCl в ТГФ, обрабатывали гидрокарбонатом натрия и получали фосфорсодержащие алкины с высокими выходами 78-86% (Схема 33, Табл. 13).

На заключительной стадии использовали Au-катализируемое внутримолекулярное гидроаминирование с последующим восстановлением для получения фосфорзамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (Схема 34, Табл. 14), предварительно была проведена оптимизация метода с использованием таких производных золота, как PPh_3AuNTf_2, $(C_6F_5)_3PAuNTf_2$, IPrAuCl, $NaAuCl_4{\cdot}2H_2O$, $AuCl_3$.

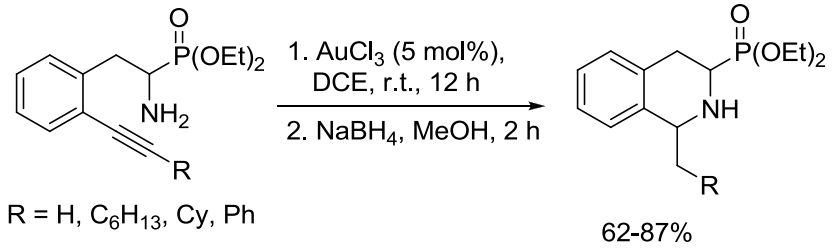


Схема 34.

Таблица 14. Образование продуктов циклизации.

Продукт	R	Выход, %
60	Ph	70
61	4-MeC_6H_5	83
62	4-*t*-BuC_6H_5	76
63	4-$MeO_2CC_6H_5$	77
64	4-$CF_3C_6H_5$	81
65	H	87
66	*n*-Hexyl	62
67	Cyclohexyl	67

Реакции проводили в ТГФ, ацетонитриле, дихлорэтане, толуоле. Оказалось, что оптимальным является применение трихлорида золота в дихлорэтане при комнатной температуре, в результате выходы целевых продуктов составили от хороших до высоких (Схема 23, Таблица 16).

11) Энантиоселективное присоединение индолов и пирролов к карбалкоксикумаринам.

В рамках настоящего проекта исследовано асимметрическое алкилирование индола по Фриделю-Крафтсу производными кумарина с использованием в качестве катализатора хиральных кислот Льюиса. Первоначально была изучена реакция присоединения индола к 3-карбэтоксикумарину в ТГФ в условиях катализа трифлатами различных металлов. При использовании в качестве катализаторов $Ni(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$ и $La(OTf)_3$ реакция вообще не протекала. Катализ солями $Sm(OTf)_3$ и $Yb(OTf)_3$ приводил лишь к небольшой конверсии 3-карбэтоксикумарина. Максимальная конверсия в продукт присоединения достигалась при использовании $In(OTf)_3$ (63%), $Sc(OTf)_3$ (79%) и $Cu(OTf)_2$ (82%) (Схема 35).

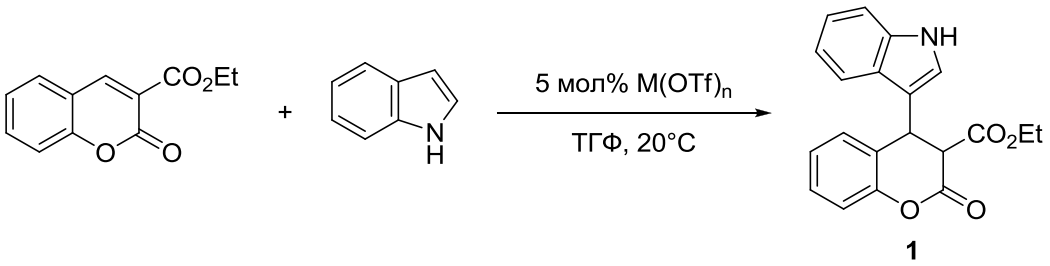


Схема 35.

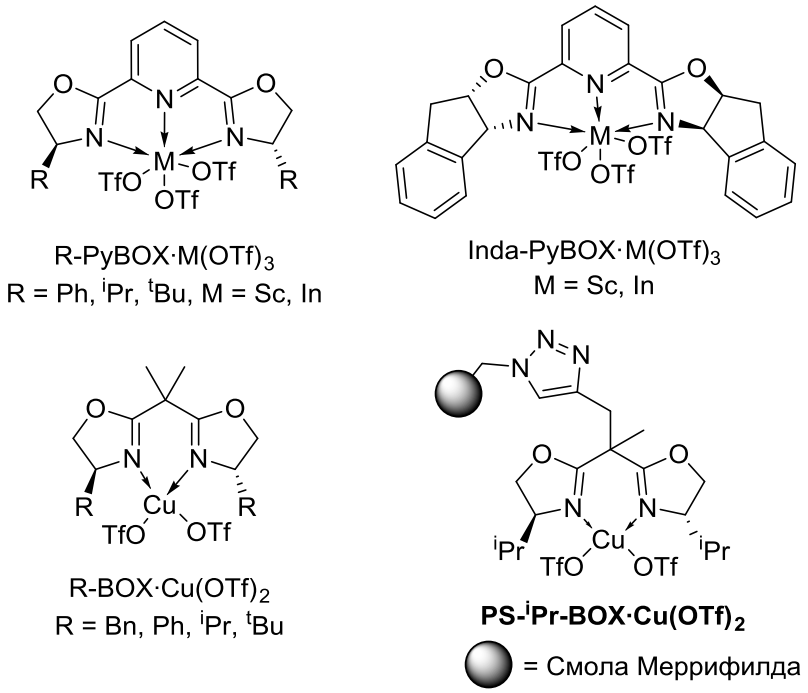


Рис. 10.

В качестве катализаторов асимметрического присоединения индола к 3-карбэтоксикумарину были использованы комплексы R-PyBOX с $In(OTf)_3$ и $Sc(OTf)_3$, а также комплексы меди R-BOX·$Cu(OTf)_2$ (Рис. 10). Реакция, катализируемая хиральными комплексами R-PyBOX·$In(OTf)_3$, приводила к умеренным выходам продукта (44-61%) за и низким значениям *ee* (6-23%). Выходы в условиях катализа комплексами R-PyBOX·$Sc(OTf)_3$ в целом были выше, чем при катализе комплексами R-PyBOX·$In(OTf)_3$, и достигали 91% для комплекса Inda-PyBOX·$Sc(OTf)_3$, энантиоселективность при этом оставалась на достаточно низком уровне и составляла 8-17% *ee*. Результаты суммированы в Табл. 15.

Таблица 15. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбэтоксикумарину.

Оп.	$M(OTf)_3$	L	Растворитель	Время, ч	Выход, %	*ee*, %[b]
1	$In(OTf)_3$	Ph-PyBOX	MeCN	72	58	23
2	$In(OTf)_3$	^{i}Pr-PyBOX	MeCN	72	52	16
3	$In(OTf)_3$	^{t}Bu-PyBOX	MeCN	96	61	6
4	$In(OTf)_3$	Ind-PyBOX	MeCN	48	44	13
5	$Sc(OTf)_3$	Ph-PyBOX	MeCN	24	77	8
6	$Sc(OTf)_3$	^{i}Pr-PyBOX	MeCN	24	68	10
7	$Sc(OTf)_3$	^{t}Bu-PyBOX	MeCN	24	41	10
8	$Sc(OTf)_3$	Inda-PyBOX	MeCN	24	91	17
9	$Sc(OTf)_3$	Inda-PyBOX	THF	24	67	9
10	$Sc(OTf)_3$	Inda-PyBOX	CH_2Cl_2	24	63	18
11	$Sc(OTf)_3$	Inda-PyBOX	CH_2Cl_2[c]	48	48	25
12[d]	$Sc(OTf)_3$	Inda-PyBOX	CH_2Cl_2	96	31	27

[a] Условия реакции: 1 ммоль 3-карбоалкоксисикумарина, 2 ммоль индола, 10 мол% катализатора, 0.5 мл растворителя.

[b] Определён методом хиральной ВЭЖХ.

[c] 4 мл CH_2Cl_2.

[d] При 0°C.

Переход от катализа $Cu(OTf)_2$ к катализу комплексами $Cu(OTf)_2$ с R-BOX (Схема 36) приводит к существенному замедлению реакции: выходы за 7 суток не превышали 59%, тогда как при использовании $Cu(OTf)_2$ без лиганда в аналогичных условиях выход составил 76%. Энантиоселективность также была невысокой, и наибольшее значение *ee* (50%) достигалось при R = ^{t}Bu, однако выход при этом уменьшился до 29%. Далее было увеличено количество катализатора до 10 мол%, а температура снижена до 0°C, и в этом случае удалось увеличить как выход продукта, так и энантиоселективность (до 56%). При использовании этанола в качестве растворителя выход увеличился 66%, энантиоселективность увеличилась в CH_2Cl_2 и в МТБЭ до 66% и 65% соответственно. При -30°C максимальный выход продукта (41%) был достигнут в ТГФ, при этом энантиоселективность во всех случаях была сравнима (*ee* 66-70%). Результаты суммированы в Табл. 16.

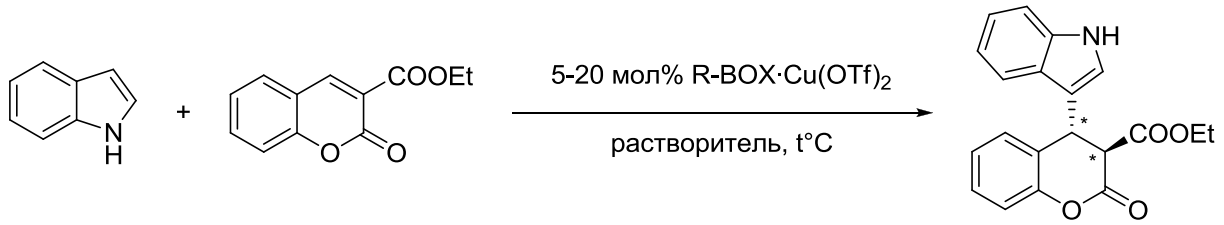


Схема 36.

Таблица 16. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбоэтоксикумарину, катализируемое хиральными комплексами Cu(II).[a]

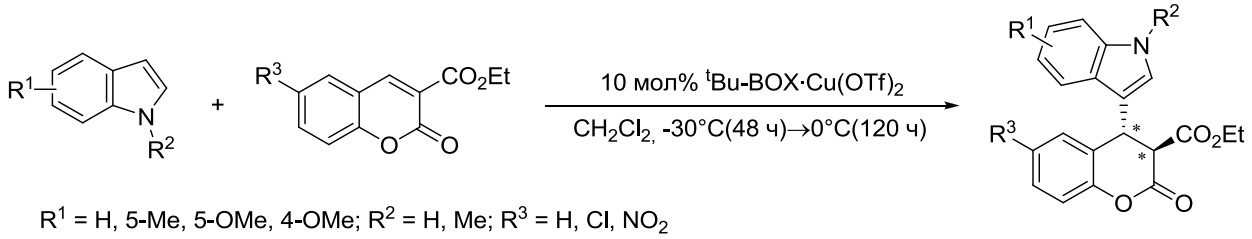
Оп.	R	мол% кат.	Растворитель	Температура, °C	Время, суток	Выход, %	*ee*, %[b]
1[c]	-	5	ТГФ	20	1	76	-
2	Bn	5	ТГФ	20	7	59	10
3	Ph	5	ТГФ	20	7	47	28
4	^{i}Pr	5	ТГФ	20	7	7	6
5	^{t}Bu	5	ТГФ	20	7	29	50
6	^{t}Bu	10	ТГФ	0	6	52	56
7	PS-^{i}Pr	10	ТГФ	20	7	80	10
8	^{t}Bu	5	ТГФ	-30	22	7	74
9	Ph	5	ТГФ	-30	22	3	37
10	PS-^{i}Pr	10	ТГФ	-30	22	29	11
11	^{t}Bu	10	EtOH	0	6	66	22
12	^{t}Bu	10	CH_2Cl_2	0	3	49	66
13	^{t}Bu	10	МТБЭ	0	3	46	65
14	^{t}Bu	20	ТГФ	-30	3 (+ 4 при 0°C)	47	69

[a] Условия реакции: 1 ммоль 3-карбоэтоксикумарина, 2 ммоль индола, 5-20 мол% катализатора, 2 мл растворителя.

[b] Определено методом хиральной ВЭЖХ.

[c] 5 мол% $Cu(OTf)_2$.

На примере асимметрической реакции индола с 3-карбэтоксикумарином, катализируемой комплексом *t*Bu-BOX·$Cu(OTf)_2$, при -30°C в CH_2Cl_2 было изучено влияние заместителей в реагентах на результат реакции (Схема 37). Было установлено, что природа заместителей в положении 5 индола не оказывает существенного влияния на выход продукта, составляющий 40-47%, и на энантиоселективность реакции, изменяющуюся в пределах 60-67%. Использование в реакции *N*-метилиндола привело к резкому повышению выхода до 81%, при этом энантиоселективность незначительно уменьшилась и составила 63%. Введение акцепторных заместителей (Cl, NO_2) в шестое положение 3-карбэтоксикумарина привело к росту энантиоселективности до 70-83%. Результаты суммированы в Табл. 17.



R^1 = H, 5-Me, 5-OMe, 4-OMe; R^2 = H, Me; R^3 = H, Cl, NO_2

Схема 37.

Таблица 17. Энантиоселективное присоединение замещённых индолов к 3-карбоэтоксикумаринам, катализируемое комплексом ^{t}Bu-BOX·Cu(OTf).[a]

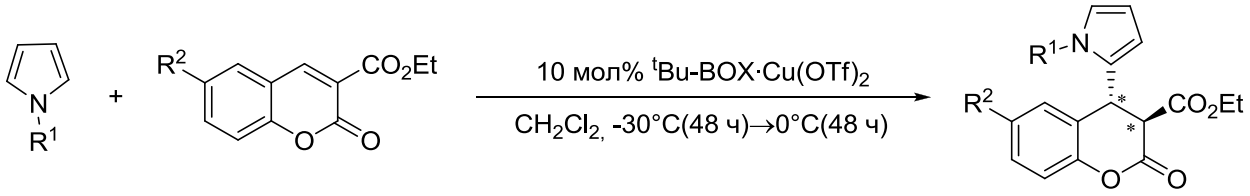
Оп.	R^1	R^2	R^3	Выход, %	*ee*, %[c]
1	H	H	H	40	66
2	5-OMe	H	H	47	67
3	5-Me	H	H	44	60
4	4-OMe	H	H	следы	-
5	H	H	Cl	46	78
6	H	H	NO_2	43	83
7	H	Me	H	81	63
8	H	Me	Cl	59	70
9	H	Me	NO_2	41	80

[a] Условия реакции: 0.5 ммоль 3-карбоэтоксикумарина, 1 ммоль индола, 10 мол% катализатора, 0.5 мл CH_2Cl_2, температура -30ºС 2 дня, затем 0ºС 5 дней. Для 3-карбоэтокси-6-хлоркумарина использовали 1.5 мл CH_2Cl_2, для карбоэтокси-6-нитрокумарина использовали 4 мл CH_2Cl_2 из-за их плохой растворимости.

[b] Во всех реакциях получен только *транс*-диастереомер.

[c] Определено методом хиральной ВЭЖХ.

В аналогичных условиях были проведены реакции присоединения пиррола и *N*-метилпиррола к 3-карбэтоксикумарину и его 6-замещенным производным (Схема 38). При этом наблюдалось образование смеси диастереомеров с преимущественным образованием *транс*-изомера. Для *N*-метилпиррола выходы в асимметрическом варианте достигали 77%, а энантиоселективность 82%.



R^1 = H, Me; R^2 = H, Cl, NO_2

Схема 39.

12) Асимметрическая реакция Фриделя-Крафтса индола с диэтил-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метилен)малонатом.

Установлено, что незамещённый индол присоединяется к фталимидометиленмалонату при комнатной температуре в условиях катализа кислотами Льюиса (Схема 40):

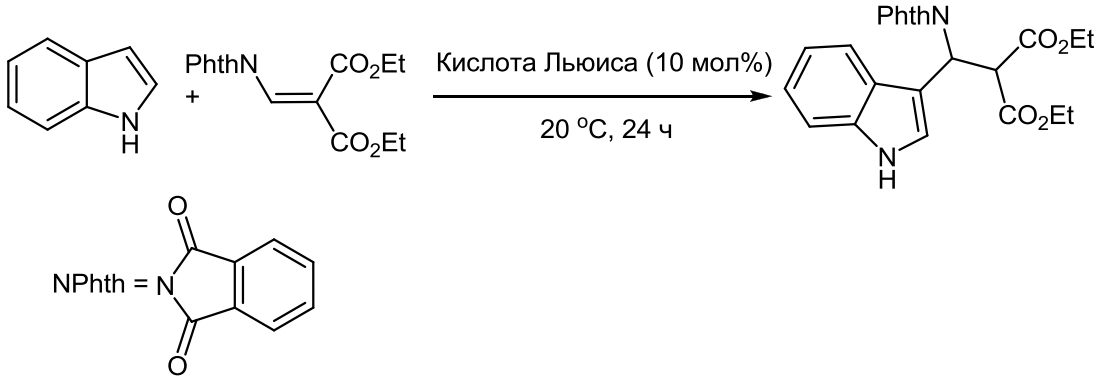
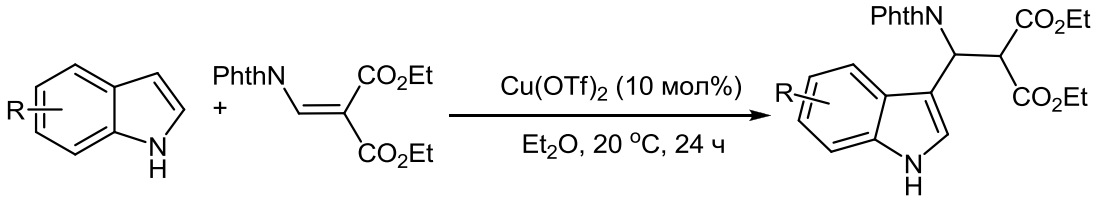


Схема 40.

Среди исследованных в данной реакции разнообразных кислот Льюиса и растворителей выбраны трифлат меди (II) в качестве катализатора и диэтиловый эфир в качестве растворителя, при использовании которых конверсия фталимидометиленмалоната в реакции с индолом достигала 100%. При введении в реакцию с фталимидометиленмалонатом индола и ряда замещённых индолов в найденных оптимальных условиях был получены неописанные ранее рацемические продукты присоединения с высокими выходами 74-90% (Схема 41). Результаты экспериментов представлены в Таблице 18.



R = 1-Me, 2-Me, 2-Ph, 4-OMe, 5-Me, 5-OMe, 5-F, 4-Cl, 4-Br, 5-I, 6-COOMe

Схема 41.

Таблица 18. Получение рацемических продуктов присоединения индолов к фталимидометиленмалонату.

Оп.[а]	R	Выход, %[б]
1	H	90
2	2-Ph	88
3	2-Me	85
4	1-Me	82
5	4-OMe	74
6	5-OMe	83
7	5-Me	78
8	5-F	84
9	5-Cl	75
10	5-Br	84
11	5-I	87
12	6-Cl	35
13[в]	5-CO_2Me	25
14[в]	6-CO_2Me	88
15	5-NO_2	следы продукта

[а]Условия реакции: индол (0.275 ммоль), фталимидометиленмалонат (0.25 ммоль), $Cu(OTf)_2$ (0.025 ммоль, 10 мол.%), диэтиловый эфир (1.5 мл). [б]Выход после колоночной хроматографии. [в]Время реакции 72 часа.

Помимо индолов, в реакцию с фталимидометиленмалонатом были введены пиррол и *N*-метилпиррол при использовании их 10-кратных избытков и в присутствии лиганда 2,2´-бипиридила. Это позволило получить целевые соединения с высокими выходами (83% и 88%) (Схема 42).

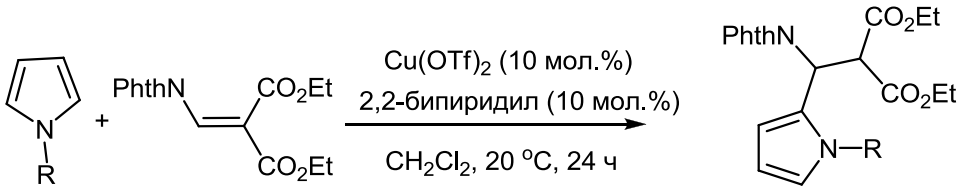


Схема 42.

При использовании в реакции индола с фталимидометиленмалонатом в качестве катализатора комбинации $Cu(OTf)_2$ с хиральным бисоксазолиновым лигандом iPrBox, а в качестве растворителя дихлорметана при комнатной температуре удалось получить целевой продукт с высоким выходом (89%) и достаточно высоким значением *ee* (88%) После оптимизации условий лучшие результаты были получены в 1,4-диоксане с тем же *i*PrBox-лигандом (выход 95%, *ee* 95%).

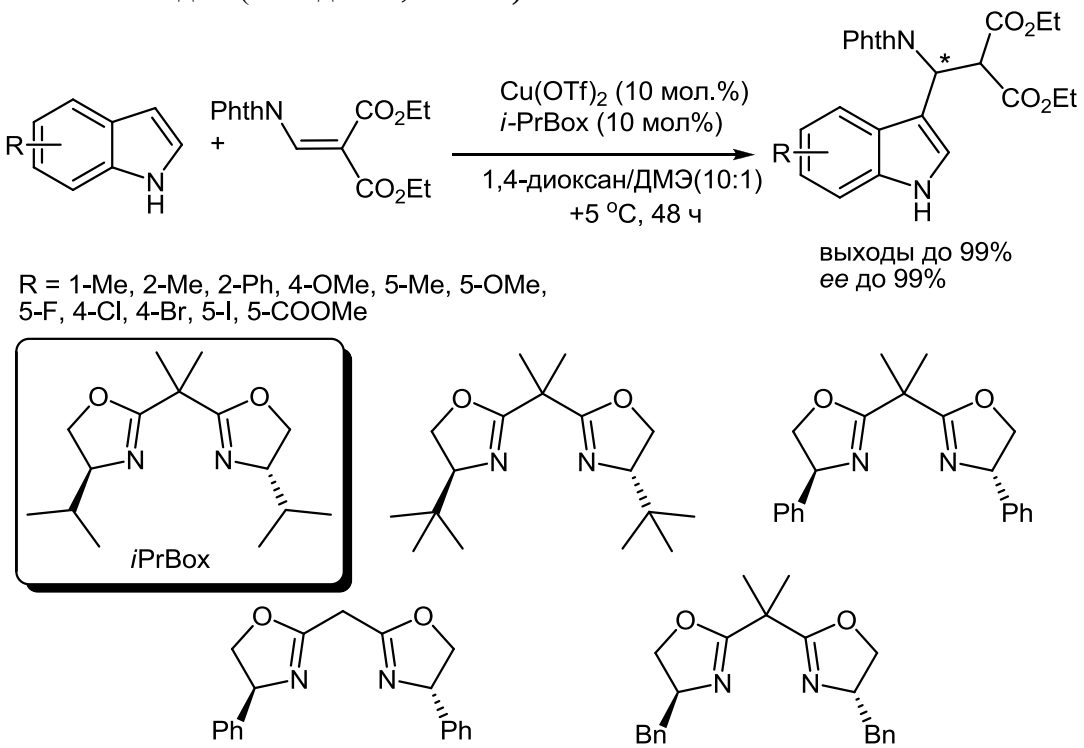


Схема 43.

При понижении температуры до +5°C и использовании смеси 1,4-диоксан /DME (10:1) удалось повысить энантиомерный избыток до 98%. В оптимизированных условиях в присутствии комплекса $Cu(OTf)_2$ с *i*PrBox-лигандом мы ввели в энантиоселективное присоединение к фталимидометиленмалонату ряд замещённых индолов (Схема 43). В результате были получены соответствующие продукты с высокими энантиомерными избытками. Выходы продуктов присоединения составили в основном от 78 до 99% а энантиомерные избытки составили большей частью 96-99%. Результаты представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Энантиоселективное присоединение индолов к фталимидометиленмалонату.

Оп.[а]	R	Выход, %[б]	*ee*, %[в]	$[\alpha]_D^{20}$,°
1	H	94	98	-15.6
2[г]	2-Ph	0	-	-
3	2-Me	99	79	-54.4
4	1-Me	83	74	-2.0
5	4-OMe	93	96	+72.4
6	5-OMe	93	98	-70.0
7	5-Me	93	97	-57.6
8	5-F	94	98	-25.2
9	5-Cl	78	98	-88.8
10	5-Br	97	99	-100.4
11	5-I	90	99	-124.8
12	6-Cl	83	98	-31.2
13[д]	5-CO_2Me	54	98	-139.6
14[д]	6-CO_2Me	37	нет данных	-34.0

[а]Условия реакции: индол (0.275 ммоль), фталимидометиленмалонат (0.25 ммоль), $Cu(OTf)_2$ (0.025 ммоль, 10 мол.%), лиганд (0.025 ммоль, 10 мол.%), 1,4-диоксан-ДМЭ 10:1 (1.5 мл). [б]Выход после колоночной хроматографии. [в]Определено методом хиральной ВЭЖХ. [г]Температура реакции 20°C. [д]Время реакции 72 часа.

13) Асимметрический катализ с использованием кислот Льюиса в реакциях присоединения к метилтрифторпирувату.

Асимметрический катализ с использованием комплексов кислот Льюиса с хиральными бис(оксазолиновыми) RBox- и RPyBox-лигандами был использован для исследования энантиоселективного присоединения 4-гидроксикумаринов по карбонильной группе метилтрифторпирувата. В модельной реакции незамещённого 4-гидроксикумарина с метилтрифторпируватом были исследованы комплексы $Cu(OTf)_2$ с различными RBox-лигандами, а также комплексы $Sc(OTf)_3$ и $In(OTf)_3$ с PhPyBox-лигандом (Схема 44). Результаты представлены в Таблице 20. Установлено, что оптимальным с точки зрения активности и энантиоселективности в данной реакции является комплекс $Cu(OTf)_2$/PhBox и проведение реакции при -70°C в ТГФ. В найденных оптимальных условиях удалось получить продукт присоединения 4-гидроксикумарина к метилтрифторпирувату с высоким выходом (92%) и достаточно высоким энантиомерным избытком (87%). В случае использования *i*-PrBox-лиганда вместо PhBox в реакции незамещённого 4-гидроксикумарина с метилтрифторпируватом в качестве продукта получен другой энантиомер с выходом 98% и *ee* 38%.

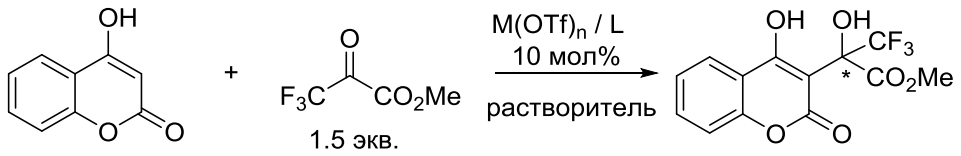
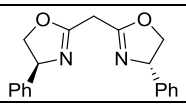
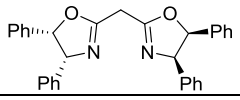
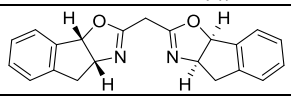


Схема 44.

Таблица 20. Энантиоселективное присоединение метилтрифторпирувата к 4-гидроксикумарину[а]

Оп.	$M(OTf)_n$	Лиганд L	Раство-ритель	Темп., °C	Время, ч	Выход[б], %	*ee*[в], %
1	-	-	ТГФ	20	24	94	-
2	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	20	24	90	14
3	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	72	69	75
4	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	120	89	77
5	$Cu(OTf)_2$	*i*-PrBox	ТГФ	-70	120	88	-28
6	$Cu(OTf)_2$	*i*-PrBox	ТГФ	-70	24	98	-36
7	$Cu(OTf)_2$	*t*-BuBox		-70	120	99	62
8	$Cu(OTf)_2$	*t*-BuBox	ТГФ	0	18	98	23
9	$Cu(OTf)_2$		ТГФ	-70	120	95	52
10	$Cu(OTf)_2$		ТГФ	-70	120	89	51
11	$Cu(OTf)_2$		ТГФ	-70	120	73	0
12	$Sc(OTf)_3$	PhPyBox	ТГФ	-70	72	44	11
13	$In(OTf)_3$	PhPyBox	ТГФ	-70	72	55	3
14[г]	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	72	78	50
15	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	18	93	80
16	$Cu(OTf)_2$	PhBox	MeOH	-70	18	70	10
17	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ацетон	-70	18	75	25
18[д]	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	18	56	44
19[е]	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	18	95	59
20[ж]	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	72	92	87
21[з]	$Cu(OTf)_2$	PhBox	ТГФ	-70	24	98	83

[а] Условия реакции: 0.5 ммоль 4-гидроксикумарина, 0.75 ммоль метилтрифторпирувата, 10 мол% $M(OTf)_n$, 10 мол% лиганда L, 2 мл растворителя. [б] После колоночной хроматографии. [в] Определён методом хиральной ВЭЖХ. [г] Этилтрифторпируват был использован. [д] 4 мл ТГФ. [е] 5% Катализатора. [ж] 3 Эквивалента метилтрифторпирувата. [з] 5 Эквивалентов метилтрифторпирувата.

Введение в реакцию 6-метил и 6-хлорзамещённых 4-гидроксикумаринов привело к существенному уменьшению выхода в первом случае и к понижению энантиомерного избытка во втором (Схема 45). В настоящее время исследуется энантиоселективное присоединение других производных 4-гидроксикумарина к метилтрифторпирувату.

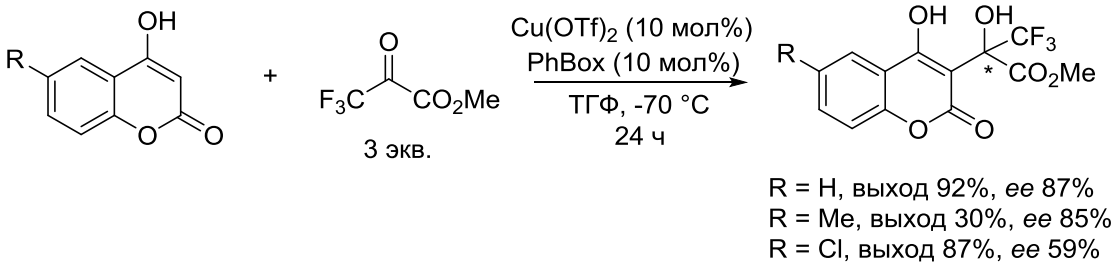


Схема 45.

14) Асимметрический катализ с использованием солей магния и кальция

Изучено присоединение замещенных индолов по связи C=O в этилглиоксилате (Схема 46). Оказалось, что в присутствии 10 мол% иодида магния в дихлорметане при комнатной температуре взаимодействие между 2 экв. индола и этилглиоксилата приводит к соответствующим продуктам алкилирования индола по положению 3 с выходами от хороших (70%) до очень высоких (95%) при наличии различных по электронной природе заместителей в положениях 5 и 6 индола.

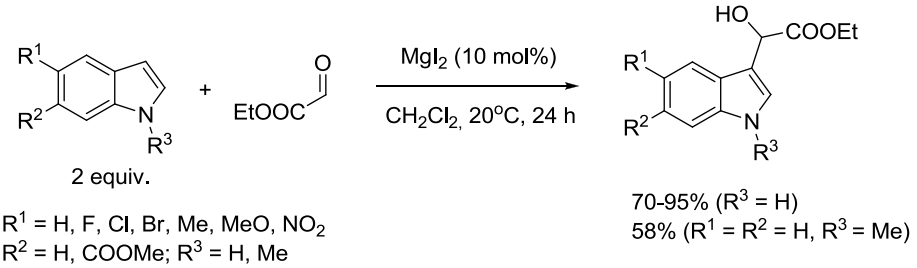


Схема 46.

В аналогичную реакцию можно вводить некоторые электронообогащенные ароматические и гетероароматические соединения (Схема 47). Так, весьма успешно прошла реакция алкилирования 1,3,5-триметоксибензола и 2-метилфурана (выходы 70-75%), менее электронообогащенные производные бензола (1,3-диметоксибензол, *N,N*-диэтиланилин) дали умеренные выходы продуктов присоединения по связи C=O.

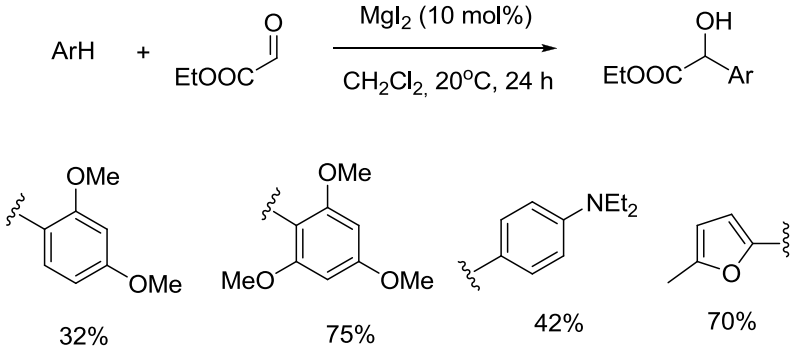


Схема 47.

Присоединение замещенных индолов (2 экв.) к нитростиролу под действием иодида магния (10 мол%) также проходит при комнатной температуре в дихлорметане с образованием продуктов реакции с выходами до 93% (Схема 48).

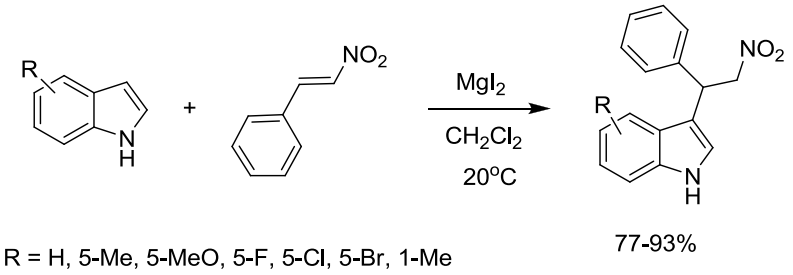


Схема 48.

Данный процесс был распространен и на электронообогащенные производные бензола (Схема 49). Алкилирование 1,3-диметоксибензола, 1,3,5-триметоксибензола и *N,N*-диэтиланилина прошло с выходом 56-68%, а 2-метилфурана – с выходом 44%. Удалось

ввести в реакцию и пиррол, при этом образовались продукты моно и диалкилирования по положениям 2 и 2,5, с выходами 43 и 31%, соответственно.

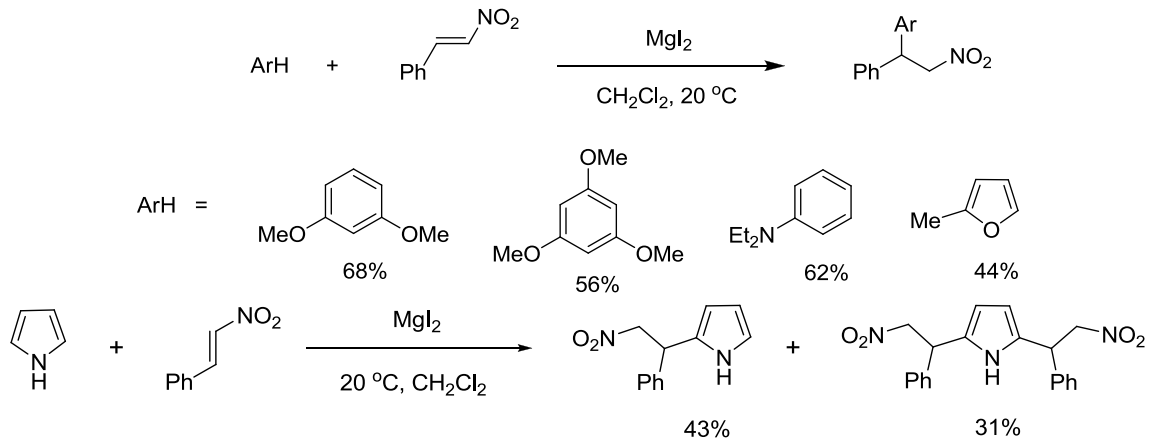


Схема 49.

Иодид магния не активен при попытке использовать в данной реакции соединение с тризамещенной двойной связью – этил (*Z*)-3-нитро-2-фенилакрилат. Реакция идет намного более успешно при замене иодида магния на трифлат кальция (Схема 50). Оказалось возможным провести алкилирование данным алкеном *N*,*N*-диэтиланилин, пиррол и *N*-метилпиррол, при этом в двух последних случаях реакция прошла с хорошим выходом.

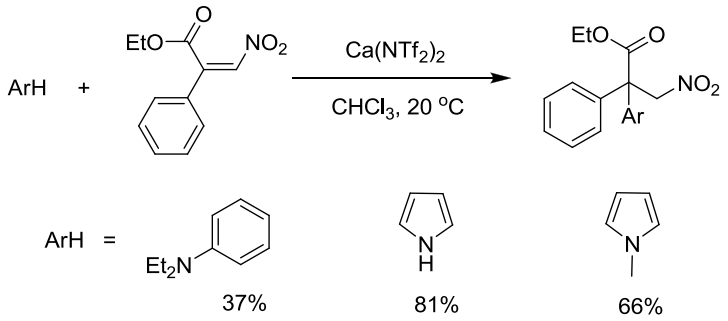


Схема 50.

15) Органокатализ с использованием фосфиновых катализаторов

Карбонаты Морита-Бейлиса-Хиллмана (MBH-карбонаты), синтезированные в две стадии по стандартной методике из соответствующих ароматических альдегидов и метилакрилата с последующим введением Boc-защитной группы (Схема 51), содержат разнообразные заместители в *пара*-положении фенильного кольца, как донорные,так и акцепторные.

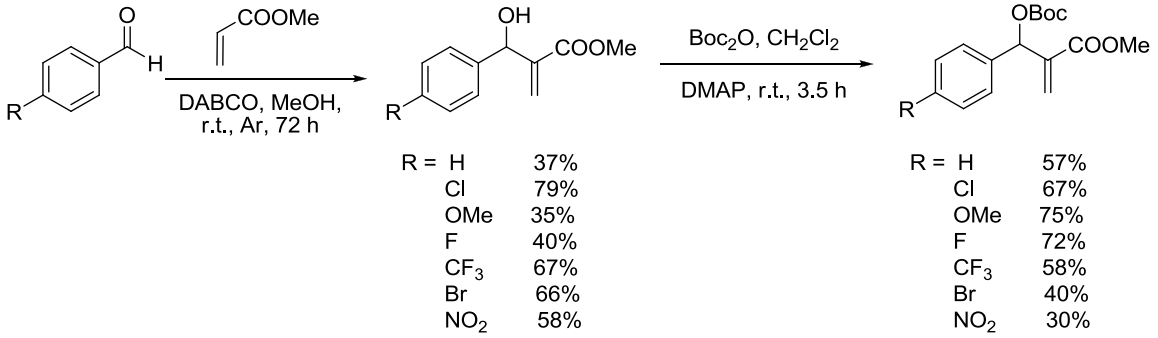
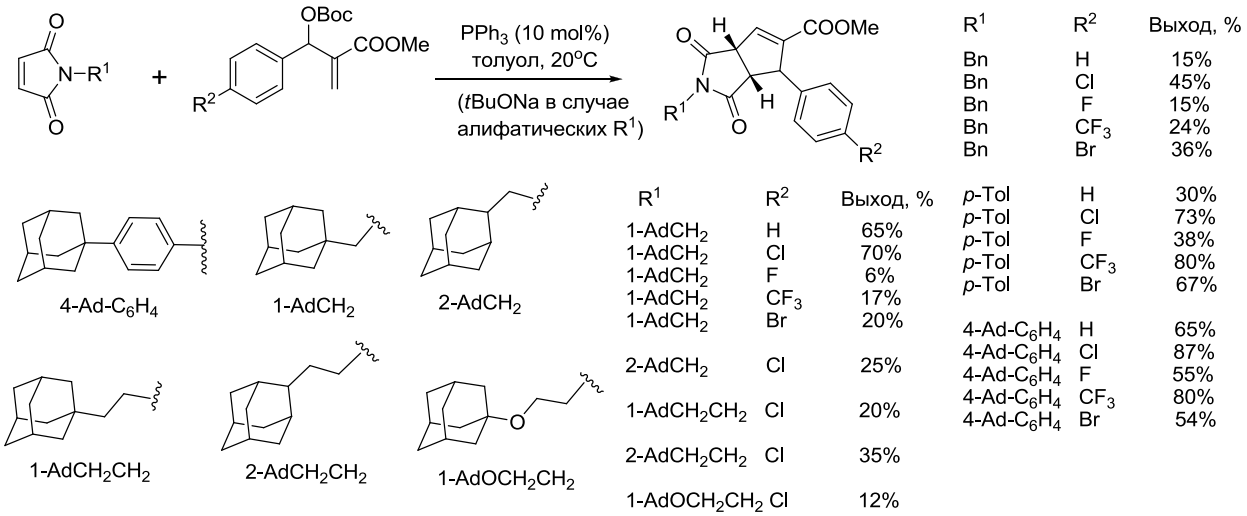


Схема 51.

Реакция циклоприсоединения карбонатов МВН к *N*-замещенным малеимидам катализируется трифенилфосфином и протекает в течение 72 часов. Реакцию изучали на модельных *N*-бензил- и *N*-толил-малеимидах (Схема 52). В случае алифатических малеимидов требуется добавление 20 мол% трет-бутилата натрия. Продемонстрирована возможность получения адамантансодержащих продуктов из соответствующих *N*-замещенных малеимидов. Оказалось, что зависимость выходов продуктов циклизации от строения обоих реагентов весьма сложна и неоднозначна. Наилучшие результаты с выходами бициклов от 54 до 87% получены в серии реакция с 4-(1-адамантил)фенилзамещенным малеимидом.



R^1	R^2	Выход, %
Bn	H	15%
Bn	Cl	45%
Bn	F	15%
Bn	CF_3	24%
Bn	Br	36%
p-Tol	H	30%
p-Tol	Cl	73%
p-Tol	F	38%
p-Tol	CF_3	80%
p-Tol	Br	67%
4-Ad-C_6H_4	H	65%
4-Ad-C_6H_4	Cl	87%
4-Ad-C_6H_4	F	55%
4-Ad-C_6H_4	CF_3	80%
4-Ad-C_6H_4	Br	54%

R^1	R^2	Выход, %
1-$AdCH_2$	H	65%
1-$AdCH_2$	Cl	70%
1-$AdCH_2$	F	6%
1-$AdCH_2$	CF_3	17%
1-$AdCH_2$	Br	20%
2-$AdCH_2$	Cl	25%
1-$AdCH_2CH_2$	Cl	20%
2-$AdCH_2CH_2$	Cl	35%
1-$AdOCH_2CH_2$	Cl	12%

Схема 52.

Для расширения круга адамантансодержащих малеимидов с ароматическими фрагментами был осуществлен синтез разнообразных исходных соединений для их последующей модификации. Были подобраны условия Cu(I)-катализируемого арилирования ряда адамантансодержащих аминов иодбензолом, при этом наилучшей каталитической системой была признана CuI/rac-BINOL в присутствии основания карбоната цезия. Показано, что выходы продуктов арилирования зависят от пространственных препятствий у аминогруппы в исходных аминах, а при использовании *пара*-замещенных иодбензолов – и от природы заместителя. С широким кругом адамантансодержащих аминов удалось получить целевые продукты арилирования с выходами от хороших до высоких (Схема 53).

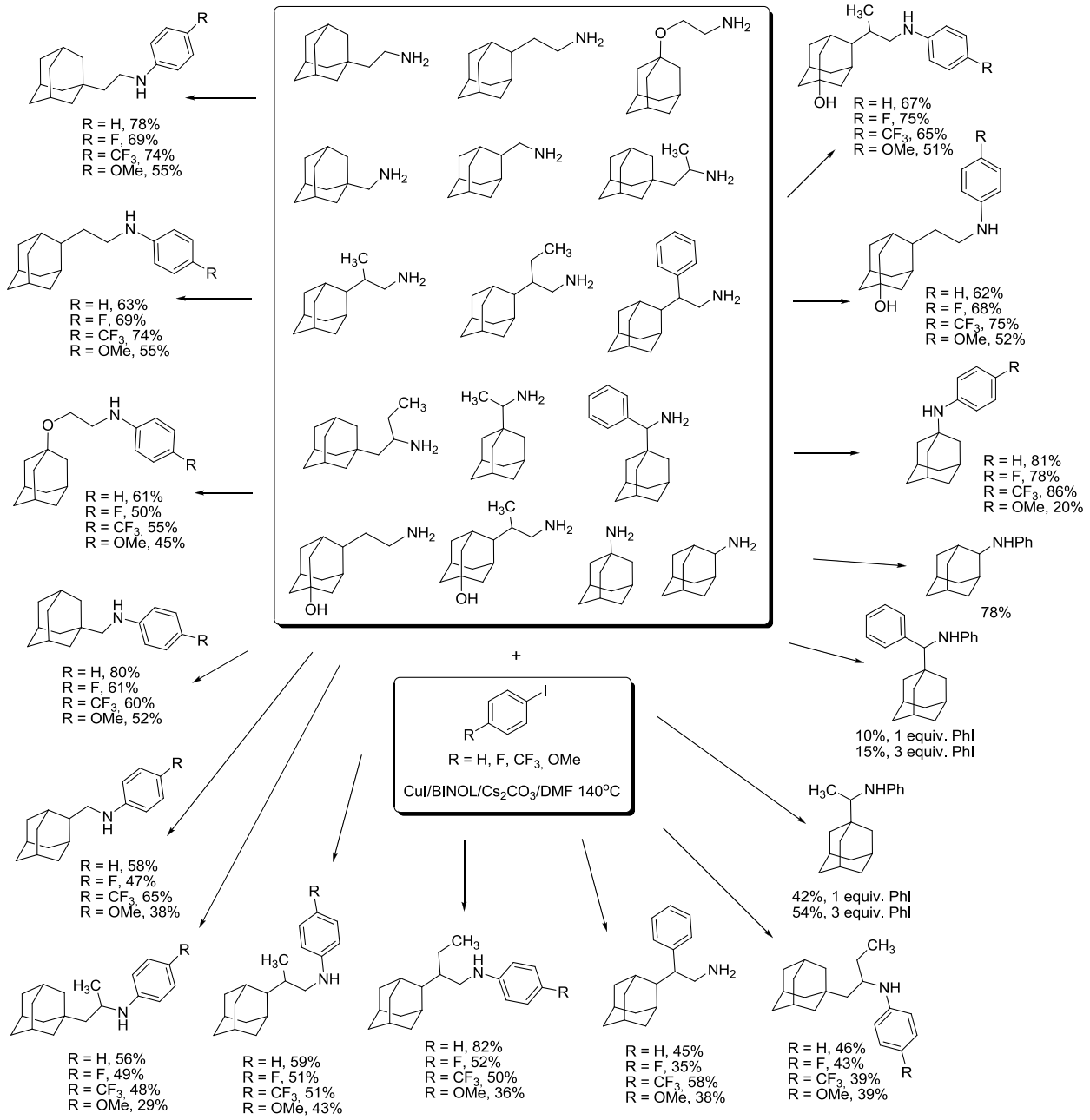


Схема 53.

Успешно осуществлены эксперименты по фосфин-катализируемому [3+2] циклоприсоединению МВН-карбонатов к изотиоцианатам (Схема 54).

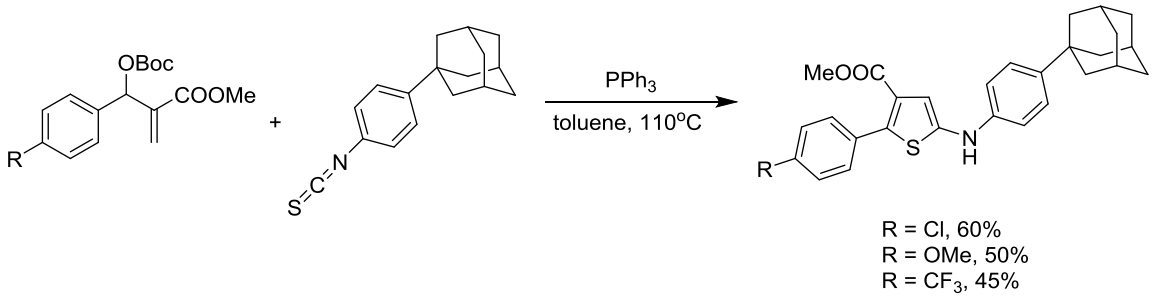


Схема 54.

На примере двух малеимидов было изучено [3+2] диполярное циклоприсоединение азометинов к малеимидам в хиральном и ахиральном вариантах с использованием каталитических систем $AgClO_4$/*rac*-BINAP и $AgClO_4$/*(S)*-BINAP (Схема 55). Целевые продукты получены с выходами 47% и 84%.

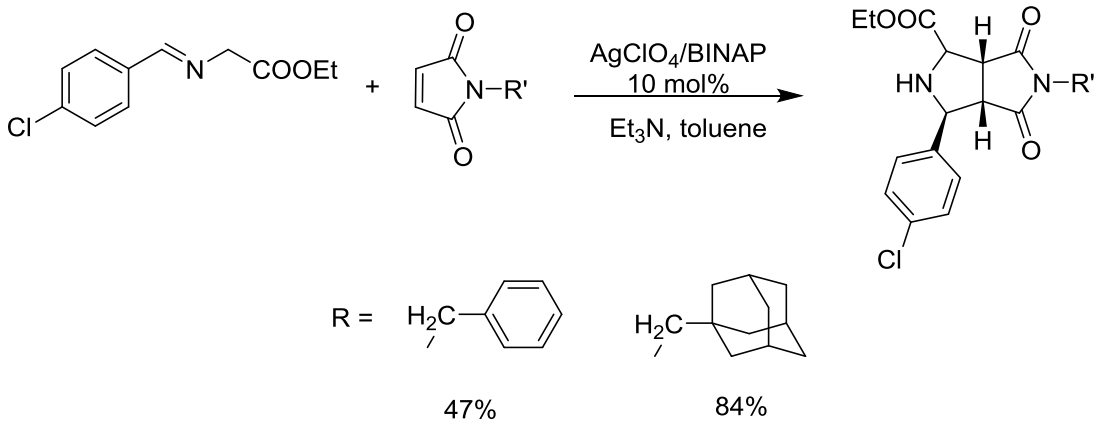


Схема 55.

16) Палладиевый катализ при образовании связей углерод-углерод и углерод-фосфор в порфиринах

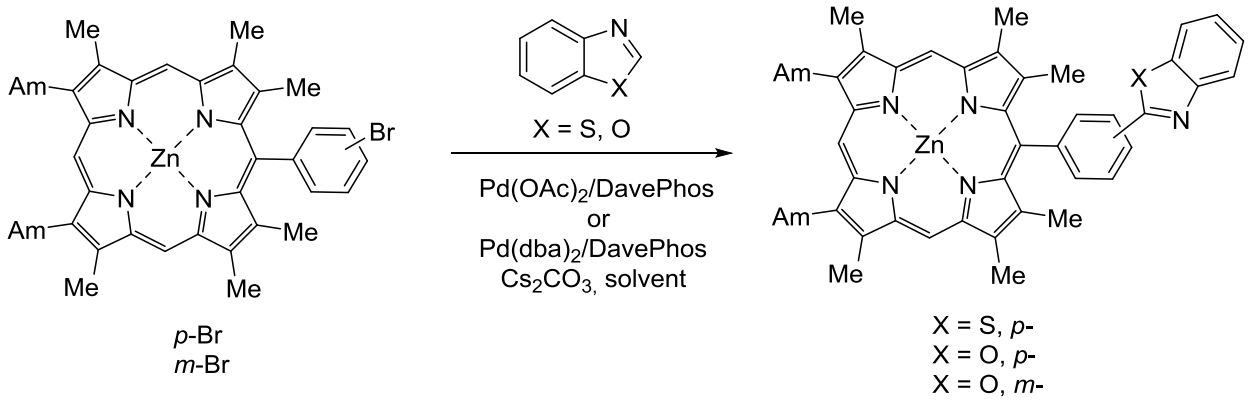


Схема 56.

Для подбора условий каталитического арилирования гетероциклов *мезо*-(бромфенил)порфиринатами цинка применяли бензтиазол и бензоксазол с использованием таких каталитических систем, как $Pd(OAc)_2$/DavePhos (20/20 мол%) и $Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%), растворителей ДМФА и диоксан, варьировали соотношение реагентов (Схема 56, Табл. 21). Оптимальным оказалось использование 2-кратного избытка гетероцикла при проведении реакции в диоксане в присутствии $Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%), при этом выход продукта арилирования в случае бензоксазола выше, чем в случае бензтиазола.

Таблица 21. Арилирование порфиринатов цинка бензтиазолом и бензоксазолом.

Оп.	Порфирин	Гетероцикл	Каталитическая система	Растворитель, темп., ^{o}C	Выход продукта, %
1	*p*-Br	бензтиазол (1 экв.)	$Pd(OAc)_2$/DavePhos (20/20 мол%)	ДМФА, 150	8
2	*p*-Br	бензтиазол (2 экв.)	$Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%)	ДМФА, 150	32
3	*p*-Br	бензтиазол (2 экв.)	$Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%)	Диоксан, 100	34
4	*p*-Br	бензтиазол (0.5 экв.)	$Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%)	ДМФА, 150	19
5	*p*-Br	бензоксазол (1 е экв.)	$Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%)	Диоксан, 100	83
6	*m*-Br	бензоксазол (2 экв.)	$Pd(dba)_2$/DavePhos (20/22 мол%)	Диоксан, 100	45

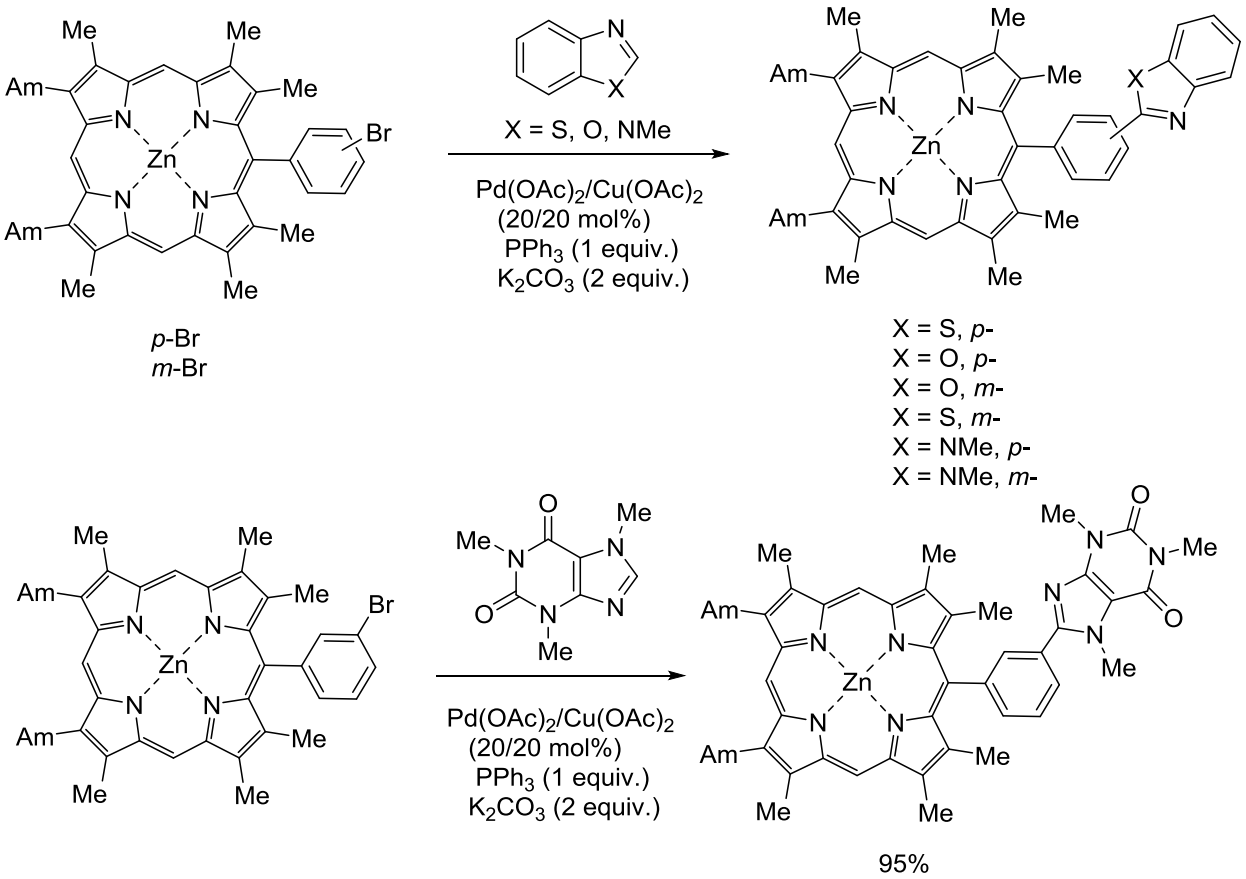


Схема 57.

На следующем этапе была изучена другая каталитическая система, содержащая двухвалентный палладий и двухвалентную медь: $Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$, Реакции порфиринатов цинка с бензтиазолом, бензоксазолом, N-метилбензимидазолом и кофеином проводили в присутствии 20 мол% данного смешанного катализатора, 1 экв. трифенилфосфина, в присутствии карбоната калия в кипящем толуоле (Схема 57, Табл. 22). При этом в случае применения 2 экв. гетероцикла удалось повысить выходы продуктов арилирования: так, в реакции с *N*-метилбензимидазолом выход целевого соединения **97** возрос до 90%, а с кофеином – до почти количественного (95%).

Таблица 22. Каталитическое арилирование порфиринатов в каталитических условиях: $Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$ (20/20 мол%), PPh_3, 1 экв., K_2CO_3, толуол, 110°C).

Оп.	Порфирин	Гетероцикл	Соотношение порфирин: гетероцикл	Время, ч	Выход продукта, %
1	*p*-Br	бензтиазол	1:0.9	24	35
2	*p*-Br	бензтиазол	1:2	24	60
3	*p*-Br	бензоксазол	1:0.9	24	47
4	*p*-Br	бензоксазол	1:2	24	60
5	*p*-Br	бензоксазол	1:2	40	67
6	*p*-Br	N-метил-бензимидазол	1:0.9	24	0
7	*p*-Br	N-метил-бензимидазол	1:2	24	29
8	*p*-Br	N-метил-бензимидазол	1:2	40	79
9	*m*-Br	бензтиазол	1:2	40	55
10	*m*-Br	бензоксазол	1:2	40	50
11	*m*-Br	N-метил-бензимидазол	1:2	40	90
12	*m*-Br	кафеин	1:2	40	95

При проведении диарилирования с использованием ди-мезо-(бромфенил)порфиринатов цинка было использовано две каталитических системы: $Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2/PPh_3$ и $Pd(dba)_2$/DavePhos (Схема 58, Табл. 23). При этом было увеличено количество эквивалентов гетероциклов до 4. Оказалось, что обе эти системы позволяют проводить диарилирование в случае бензоксазола, в то время как с бензтиазолом и *N*-метилбензимидазолом могут быть выделены только продукты моноарилирования.

Таблица 23. Каталитическое диарилирование порфиринатов цинка.

Оп.	Порфирин	Гетероцикл	Каталитическая система	Выход продукта, %
1	*n*-Pr, *p*-Br	бензоксазол	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2/PPh_3$	65
2	*n*-Pr, *p*-Br	бензтиазол	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2/PPh_3$	64
3	*n*-Pr, *p*-Br	N-метил-бензимидазол	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2/PPh_3$	83
4	*n*-Am, *p*-Br	бензоксазол	$Pd(dba)_2$/DavePhos	52
5	*n*-Pr, *m*-Br	бензтиазол	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2/PPh_3$	19

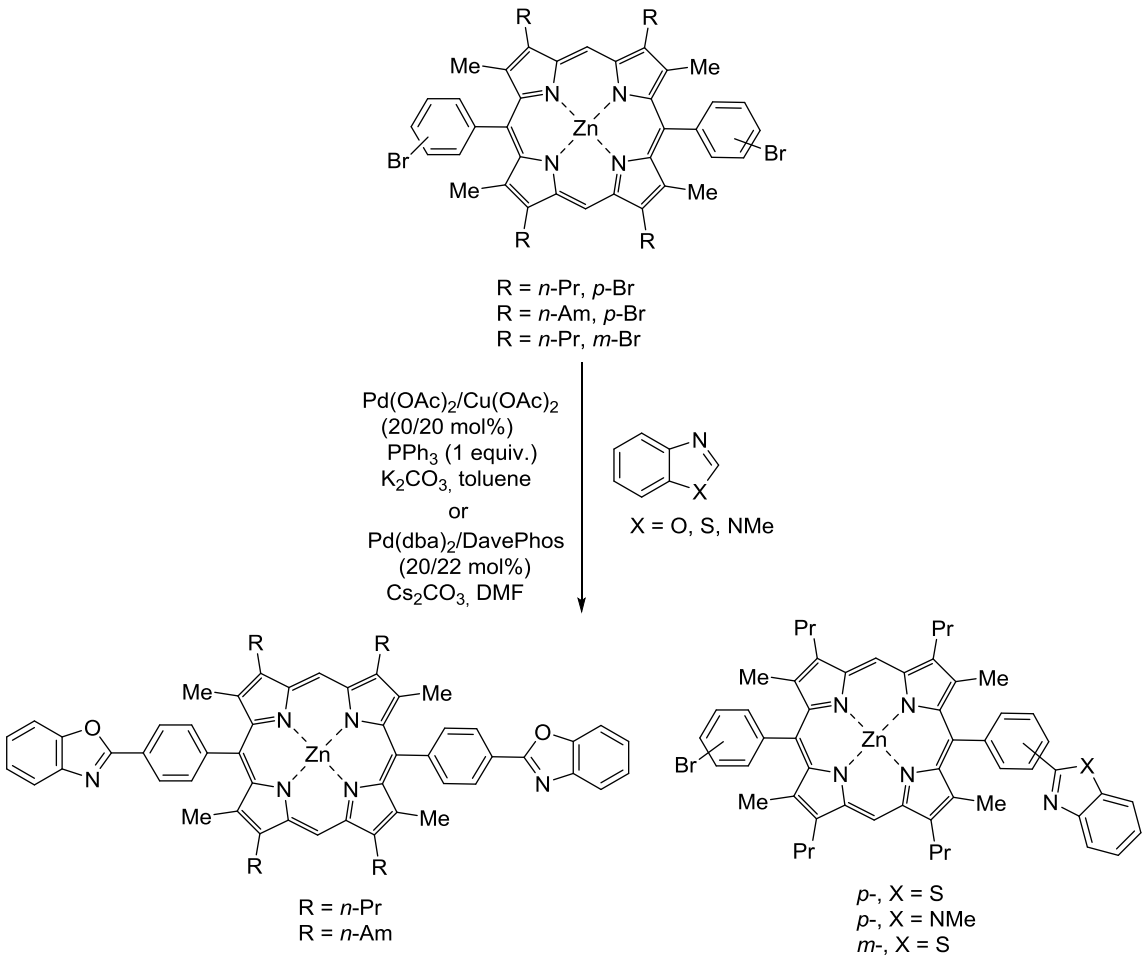


Схема 58.

Проведено детальное исследование закономерностей прямого окислительного фосфонирования моно- и дизамещеных порфиринов диэтилфосфитом в *мезо*-положение в условиях катализа двухвалентным палладием. Показано, что при использовании 5-мезитилпорфирина в виде свободного основания и избытка диэтилфосфита в присутствии ацетата палладия, лиганда бипиридила, окислителя $K_2S_2O_8$ происходит преимущественное замещение в положение 15 порфиринового кольца (Схема 59, Табл. 24). Выход продукта фосфонирования определяется количеством эквивалентов фосфонирующего агента, а также использованным растворителем.

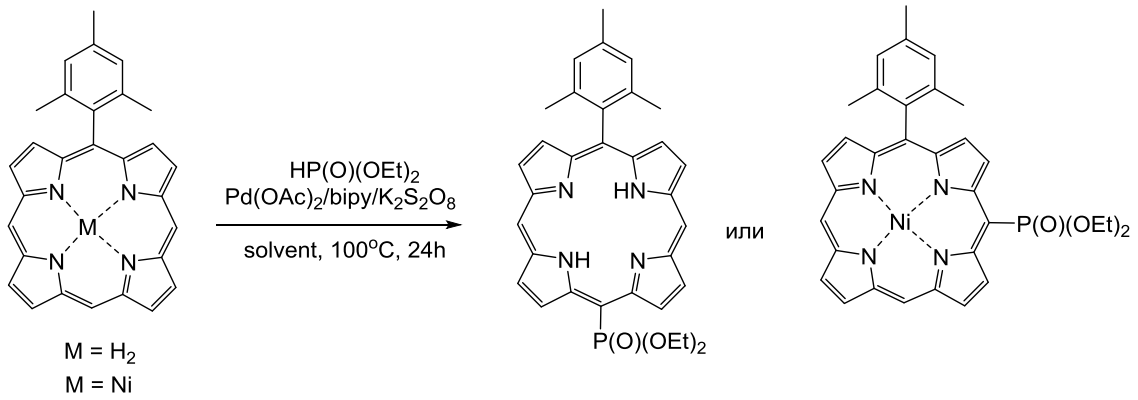


Схема 59.

Таблица 24. Pd(II)-катализируемое монофосфонирование 5-мезитилпорфирина и его Ni(II) комплекса диэтилфосфитом.

Оп.	Порфирин	$HP(O)(OEt)_2$, экв.	$Pd(OAc)_2$, мол%	bipy, экв.	$K_2S_2O_8$, экв.	Растворитель	Выход продукта, %
1	M = H_2	2	60	2.4	12	Диоксан	30
2	M = H_2	3	60	1.8	9	MeCN	49
3	M = Ni	8	40	1.2	6	Диоксан	80
4	M = Ni	8	60	2.4	12	Диоксан	50

Неожиданно оказалось, что хемоселективность реакции зависит от того, в каком виде используется порфирин: в виде свободного основания или его никелевого комплекса. В последнем случае образуется преимущественно продукт замещения в положении 10. При использовании значительного избытка диэтилфосфита (8 экв.), 40 мол% катализатора, 1.2 экв. бипиридила и 6 экв. $K_2S_2O_8$ выход продукта достигает 80%.
Возможности дифосфонирования изучены на примере симметричного 5,15-димезитилпорфирина и его Ni(II) и Zn(II) комплексов (Схема 60, Табл. 25).

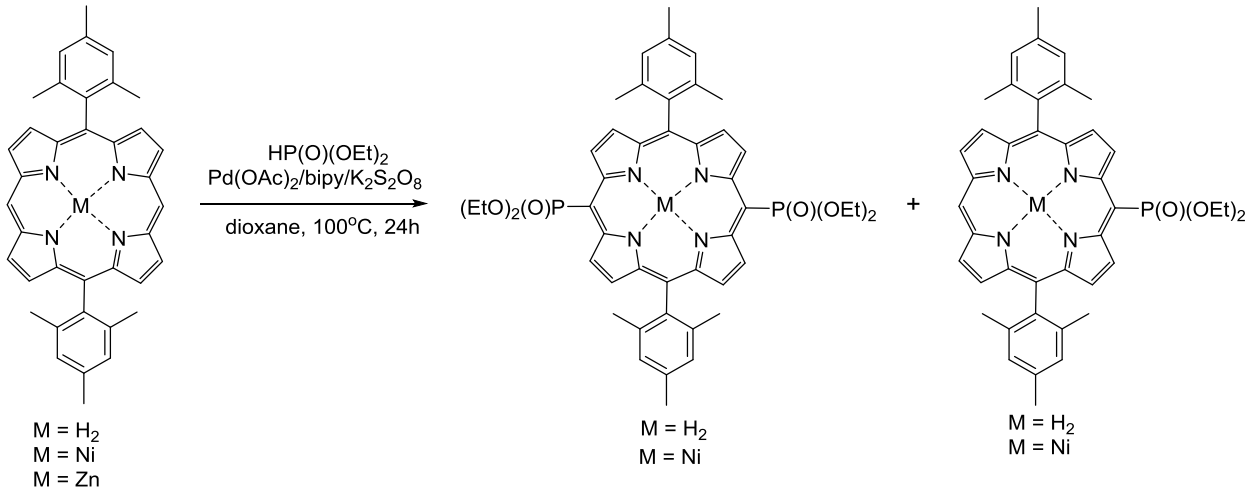


Схема 60.

Проведены многочисленные эксперименты по варьированию следующих параметров реакции: количество эквивалентов диэтилфосфита, количество палладиевого катализатора, лиганда, окислителя, природа растворителя. Для свободного основания показано, что предпочтительным растворителем является MeCN, который способствует увеличению выхода продукта дифосфонирования (di-P), при этом увеличение количества катализатора, лиганда и окислителя является более важным, чем увеличение количества эквивалентов диэтилфосфита. В случае порфирината никеля увеличению выхода продукта дифосфонирования способствует и увеличение избытка диэтилфосфита, и загрузки палладиевого катализатора, при этом в целом удается получить более высокие выходы продуктов ди- и монофосфонирования (di-P или mono-P) по сравнению с аналогичными свободными основаниями. Совсем иначе реагирует порфиринат цинка: в условиях, аналогичных порфиринату никеля: продукт дифосфонирования удалось наблюдать в исчезающе малых количествах в реакционной смеси, а в индивидуальном состоянии с малым выходом был выделен только монофосфорный продукт. Важно отметить, что в этой реакции происходит деметаллирование порфиринового комплекса, что можно объяснить либо действием избытка диэтилфосфита, являющегося достаточно сильным

лигандом для образования промежуточного пятикоординационного комплекса с цинком, либо за счет действия образующейся в ходе реакции уксусной кислоты, которая разрушает менее стабильный цинковый комплекс.

Таблица 25. Pd(II)-катализируемое дифосфонирование 5,15-димезитилпорфирина и его Ni(II) и Zn(II) комплексов диэтилфосфитом.

Оп.	Порфирин	$HP(O)(OEt)_2$, экв.	$Pd(OAc)_2$, мол%	bipy, экв.	$K_2S_2O_8$, экв.	Растворитель	Продукт	Выход, %[a)]
1	M = H_2	2	40	1.2	3	Диоксан	di-P	(19)
							mono-P	(23)
2	M = H_2	2	80	2.4	6	Диоксан	di-P	10
							mono-P	25
3	M = H_2	8	40	1.2	6	MeCN	di-P	25
							mono-P	12
4	M = H_2	2.5	100	3	15	MeCN	di-P	(39) 32
							mono-P	(33) 20
5	M = Ni	2	40	1.2	3	Диоксан	di-P	(32)
							mono-P	(23))
6	M = Ni	8	40	1.2	6	Диоксан	di-P	(43) 29
							mono-P	(56) 32
7	M = Ni	2	80	1.2	6	Диоксан	di-P	(45)
							mono-P	(38)
8	M = Zn	8	40	1.2	6	Диоксан	di-P	следы
							mono-P	16

[a)] Выход в скобках определен с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H реакционной смеси, без скобок – препаративный после колоночной хроматографии.