

59. Mackay A.L. Acta Crystallogr., 1961, v. 15, p. 916.
60. Тео В.К., Sloan N.J.A. Inorg. Chem., 1985, v. 24, p. 45457.
61. Загородников В.П., Варгафтик М.Н., Кочубей Д.И. и др. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1989, с. 849.
62. Poulin C., Kagan H.B., Vargaftik M.N., Stolarov I.P., Moiseev I.I. J. Mol. Catalysis A, 1995, v. 95, p. 109.
63. Volokitin Ya., Sinzig J., de Jongh L.J. e. a. Nature, 1996, v. 384, p. 621.
64. Столяров И.П., Варгафтик М.Н., Моисеев И.И. Кинетика и катализ, 1987, т. 28, с. 1359.
65. Pasichnyk P.I., Starchevsky M.K., Pazdersky Yu.A. e. a. Mendeleev Commun., 1994, p. 1.
66. Старчевский М.К., Гладий С.Л., Ластовяк Я.В. и др. Кинетика и катализ, 1996, т. 37, с. 408.
67. Гладий С.Л., Старчевский М.К., Паздерский Ю.А., Варгафтик М.Н., Моисеев И.И. Известия АН. Сер. хим., 2001, с. 881.
68. Moiseev I.I., Vargaftik M.N. In: «Perspectives in Catalysis». Eds. J.A. Thomas, K.I. Zamaraev. Oxford: Blackwell, 1992, p. 91–123.
69. Moiseev I.I., Tsirkov G.A., Gekhman A.E., Vargaftik M.N. Mendeleev Commun., 1997, с. 1.
70. Moiseev I.I., Vargaftik M.N. In: «Catalysis by Di- and Polynuclear Metal Cluster Complexes. Ed. R.D. Adams, F.A. Cotton. NY: Wiley-VCH, 1998, p. 395–442.
71. Moiseev I.I., Vargaftik M.N., Chernysheva T.V. e. a. J. Mol. Catal. A, 1996, v. 108, p. 77.
72. Абрамова Л.А., Баранов С.П., Дулов А.А. и др. Докл. АН, 2001, т. 377, с. 344.
73. Энергии разрыва химических связей. Потенциалы ионизации и сродство к электрону. Ред. В.Н. Кондратьев. М.: Наука, 1974, с. 39.

УДК 542.97:546.98

Перспективы использования палладий-катализируемых реакций в тонком органическом синтезе: создание связи углерод-углерод

В. В. Афанасьев, Н. Б. Беспалова, И.П.Белецкая

ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ АФАНАСЬЕВ — кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории каталитических превращений олефинов Объединенного центра исследований и разработок. Область научных интересов: металлокомплексный катализ, метатезис олефинов, элементоорганическая химия. E-mail afanasievvv@yrd.ru

НАТАЛИЯ БОРИСОВНА БЕСПАЛОВА — доктор химических наук, заведующая лабораторией каталитических превращений олефинов Объединенного центра исследований и разработок, ведущий научный сотрудник Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН. Область научных интересов: металлоорганическая химия и катализ, нефтехимия, реакции метатезиса олефинов и родственные процессы.

ИРИНА ПЕТРОВНА БЕЛЕЦКАЯ — академик РАН, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией элементоорганических соединений Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: органический синтез и механизмы реакций металлоорганических соединений. Автор шести монографий и более 800 статей в российских и международных журналах.

119333 Москва, Ленинский проспект, 55/1, стр. 2, Объединенный центр исследований и разработок, тел. (495)730-61-01, факс (495)730-61-02, E-mail research-centre@yrd.ru

Крупнейшими мировыми потребителями палладия являются автомобилестроительные компании (производство нейтрализаторов выхлопных газов), электронная промышленность, значительные количества металла расходуются в ювелирных изделиях и стоматологии. Другим, не менее перспективным и традиционным направлением является использование палладия в составе катализаторов. Следует отметить, что это не только гетерогенные катализаторы, широко используемые в химической и нефтехимической промышленности, но и гомогенные металлокомплексные ка-

тализаторы, отличающиеся высокой селективностью. Такие катализаторы позволяют создавать экономически эффективные и экологически чистые процессы и в ряде случаев имеют значительные преимущества перед гетерогенными аналогами. Металлоорганические соединения и катализаторы на их основе успешно используются для синтеза полимеров, пластических масс и каучуков, пестицидов, лекарственных препаратов и получения сверхчистых металлов и полупроводников. Исследования сопровождаются значительными инвестициями в данную область со стороны промышлен-

ленных компаний развитых стран, поскольку индустриальная металлоорганическая химия имеет большие перспективы в развитии новых эффективных технологий.

Создание связи углерод—углерод — наиболее важный процесс, играющий ключевую роль в синтезе органических молекул. Химики-органики открыли множество реакций создания связи sp^3 , однако до начала 1970-х годов, когда металлокомплексный катализ обогатил традиционную органическую химию новыми реакциями — метатезиса олефинов и кросс-сочетания, отсутствовали простые методы создания связи между C_{sp^2} — C_{sp^2} и C_{sp^2} — C_{sp} атомами углерода. В последующие годы был открыт и изучен широкий спектр реакций образования связи C—C, катализируемых комплексами палладия, что позволило поставить их в ряд наиболее действенных и успешных инструментов органического синтеза [1–3]. В настоящий момент известны разнообразные каталитические реакции с участием нульвалентного палладия [4].

Представленный обзор посвящен использованию катализаторов на основе палладия для синтеза важных классов соединений таких, как биарилы, стиролы, арилацетилены и полиены, в реакциях кросс-сочетания с участием различных металло- или элементоорганических соединений: лития и магния (Tamao, Kumada), цинка (Negishi), олова (Kosugi, Migita, Stille) и особенно органических производных бора (Suzuki, Miyaura). Рассмотрены также чрезвычайно перспективные кремнийорганические соединения (Niyama), реакции между арил- или винилгалогенидами и терминальными ацетиленами (Sonogashira-Nagihara), реакции арилирования олефинов (Heck-Mizogaki) (схема 1).

Реакция кросс-сочетания была открыта в 1972 году независимо двумя группами ученых в Японии (Кумада, Тамао) и Франции (Coggiu) как реакция литийорганических соединений при катализе комплексами никеля, но сделалась общим методом после того, как стали использовать комплексы палладия (главным образом фосфиновые комплексы типа $Pd(PPh_3)_4$) и разнообразные металлоорганические соединения.

Механизм реакции кросс-сочетания, катализируемой комплексами Pd^0 , может быть представлен стандартным каталитическим циклом (схема 2, в которой для простоты не представлены лиганды L). Движущей

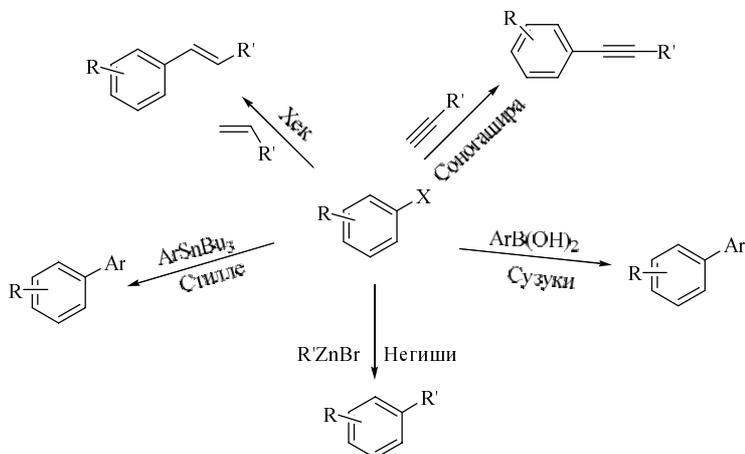
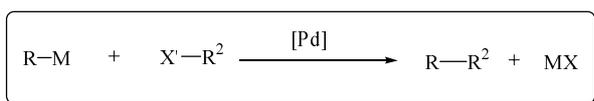


Схема 1. Основные реакции создания связи углерод—углерод с участием комплексов палладия

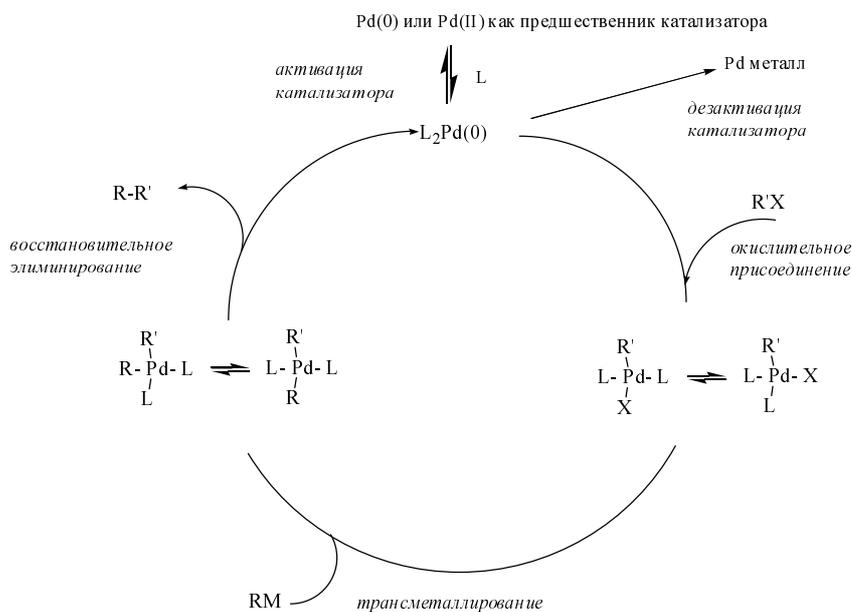


Схема 2. Каталитический цикл реакций кросс-сочетания

силой всех этих процессов является активация электрофила (арил-, винилгалогенида) комплексом палладия посредством окислительного присоединения. Следующие две стадии каталитического цикла — переметаллирование и восстановительное элиминирование. Активность электрофилов уменьшается в ряду от арил(винил)галогенидов к алкилгалогенидам; анионов X — в ряду: $I > OTf > Br > Cl$ ($Tf = SO_2CF_3$). Механизмы реакций Хека и Соногаширы имеют свои особенности и будут рассмотрены отдельно.

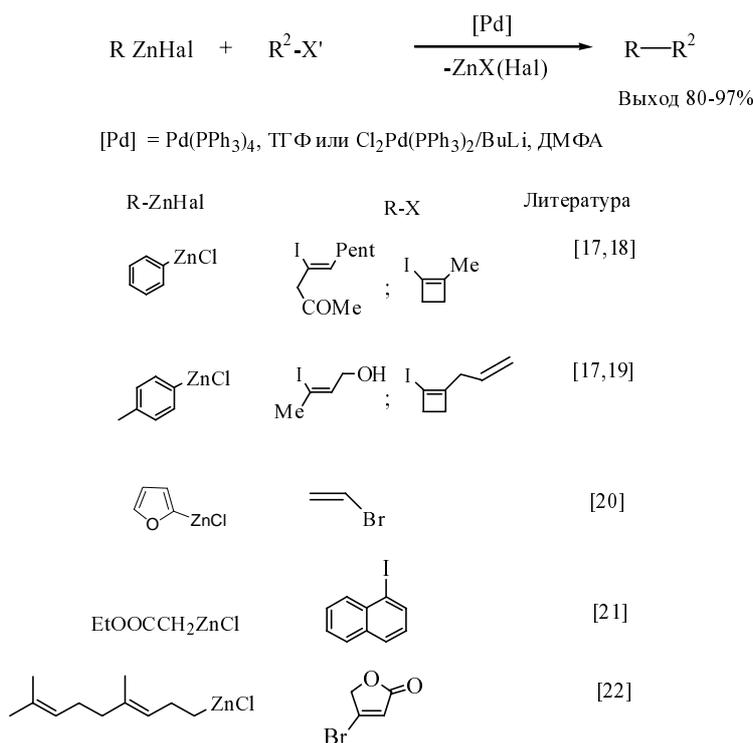


Схема 3. Кросс-сочетание Негиши (Negishi)

Реакции кросс-сочетания с элементоорганическими соединениями

Кросс-сочетание с металлоорганическими соединениями

Открытие каталитической реакции арил- или винилгалогенидов с литий- и магниорганическими соединениями в присутствии комплексов никеля представило новые возможности классической реакции кросс-сочетания [5]. Дальнейшие исследования показали, что фосфиновые комплексы палладия являются превосходными катализаторами этой реакции с различными металлоорганическими соединениями, несколько научных групп [6–13] сообщили о разработках в области палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания.

В дальнейшем в реакции кросс-сочетания были введены разнообразные соединения алюминия [8, 9] цинка [14, 15], бора, ртути и циркония [16].

Из перечисленных выше металлоорганических соединений производные цинка оказались одними из наиболее приемлемых в кросс-сочетании и, несмотря на высокую чувствительность к кислороду и влаге, нашли применение в лабораторной практике.

Отдельные примеры, представленные на схеме 3, иллюстрируют широкие возможности использования этой реакции в органическом синтезе.

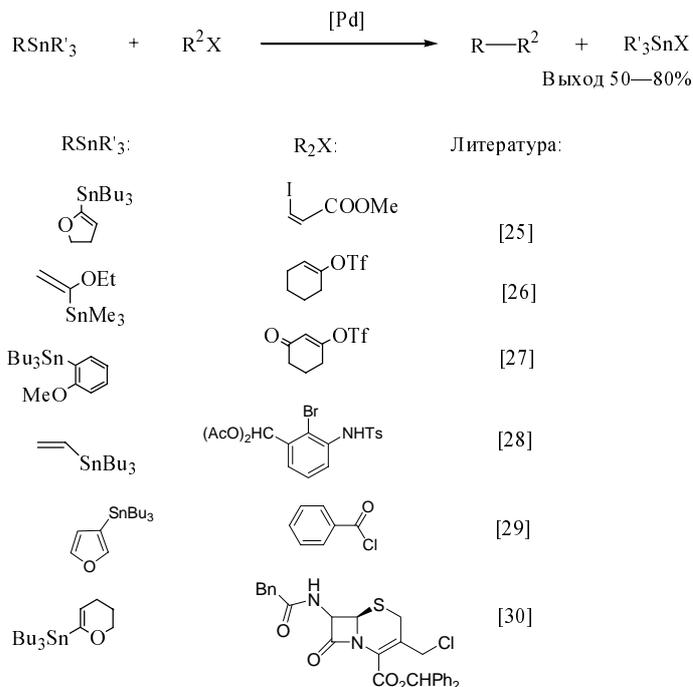
Кросс-сочетание с оловоорганическими соединениями

Взаимодействие органических производных олова с электрофилами в присутствии комплексов палладия впервые показано Косуги (Kosugi) [12, 13], а затем подробно изучено Стилле (Stille). Реакция протекает в мягких условиях с высокой селективностью [23, 24].

Оловоорганические соединения устойчивы к кислороду и влаге воздуха, толерантны к большинству функциональных групп. Даже небольшое число примеров (схема 4) характеризует эту реакцию как эффективный способ создания углерод-углеродной связи, позволяющий вовлекать в реакции различные пары реагентов. Однако высокая токсичность соединений олова ограничивает применение этого метода, особенно для получения фармацевтических, пищевых, косметических и др. продуктов тонкого органического синтеза.

Кросс-сочетание с производными кремния

Несмотря на значительные успехи в разработке реакций кросс-сочетания с кремнийорганическими соединениями их синтетическое приложение ограничено, в реакции вступают только активированные акцепторными заместителями и непредельные силаны. Кремнийорганические соединения менее токсичны по сравнению с оловоорганическими реагентами, синтезируются с хорошими выходами и толерантны к большинству заместителей, поэтому перспектива их использования может стать



[Pd] = Pd(PPh₃)₄ и Pd(PPh₃)₄/LiCl; Pd(dba)₂ и Pd(dba)₂/LiCl; Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃
dba — дибензильденацетон

Схема 4. Кросс-сочетание Стилле

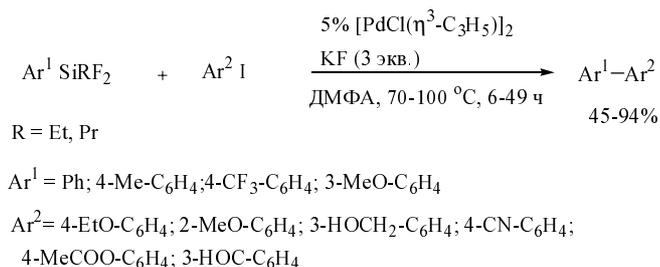


Схема 5. Кросс-сочетание с кремнийорганическими соединениями

эффективным инструментом в производстве продуктов тонкого органического синтеза (схема 5).

Для успешного протекания реакции необходимо присутствие сокатализатора — фторид-иона. Промотирующее действие F⁻ связано с комплексобразованием через стадию образования пентакоординированного комплекса, что облегчает стадию переметаллирования (схема 6).

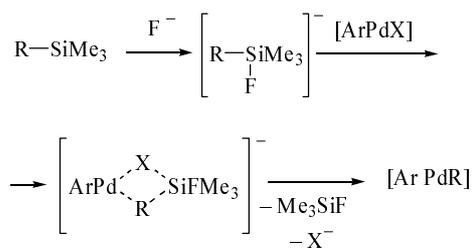


Схема 6. Механизм промотирующего действия фторид-иона

трис-(Диэтиламино)сульфон-дифтортриметилсилкат (Et₂N)₃S⁺(Me₃SiF₂)⁻ (TASF) — один из лучших активаторов и может самостоятельно вступать в реакцию с арилгалогенидом с образованием метилированных аренов [31] (схема 7).

Кремнийорганические ацетилены взаимодействуют с арил- и винилгалогенидами в присутствии TASF по типу реакции Соногаширы. Варьируя активность эле-

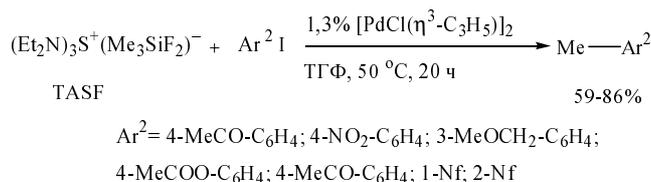


Схема 7. Метилирование аренов

ментоорганических групп, например, используя олово- и кремнийорганические ацетилены, можно последовательно вводить нужные заместители [32] (схема 8).

Кросс-сочетание с борорганическими соединениями

Среди реакций кросс-сочетания с участием металлоорганических соединений следует отдельно выделить реакцию Сузуки-Мияура (Suzuki-Miyaura) [33, 34], представляющую собой сочетание арил-, винилборных кислот с арил-, винилгалогенидами (схема 9). Сочетание борорганических соединений отличается от Li-, Mg-, Al-, Zn-соединений толерантностью к функциональным группам и высокой эффективностью и большей устойчивостью исходных борных кислот (эфиров). Примеры пар реагентов, представленные на схеме 9, демонстрируют препаративные возможности кросс-сочетания Сузуки, выход и селективность реакций во многих случаях близки к количественным.

Кросс-сочетание Сузуки является одним из наиболее простых и удобных методов создания связи (=C—C=), что представляет несомненный интерес для синтеза природных соединений, новых материалов и макромолекул [41]. Эти реакции можно проводить даже в водной среде с использованием широкого круга комплексов Pd(0) или предшественников, чаще всего достаточно Pd(PPh₃)₄. Важной модификацией реакции Suzuki-Miyaura является осуществление процесса (часто в водной среде) с катализаторами, не содержащими фосфинов [42]. Для малоактивных субстратов, таких как арилхлориды, используют комплексы с пространственно-затрудненными фосфинами, палладоциклы или комплексы палладия с карбеновыми N-гетероциклическими лигандами, которые рассмотрены далее.

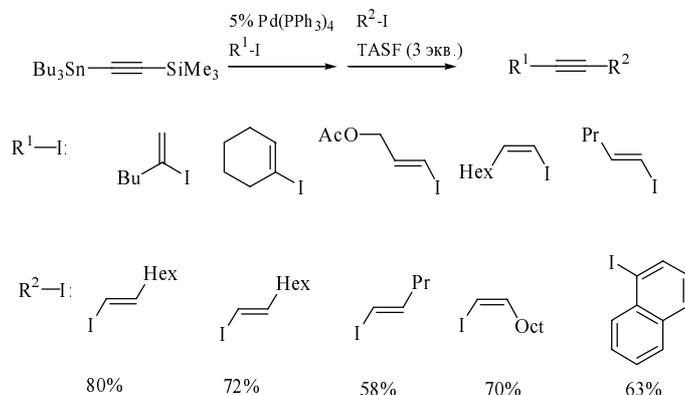


Схема 8. Примеры использования кросс-сочетания Хаямы (Нияма)

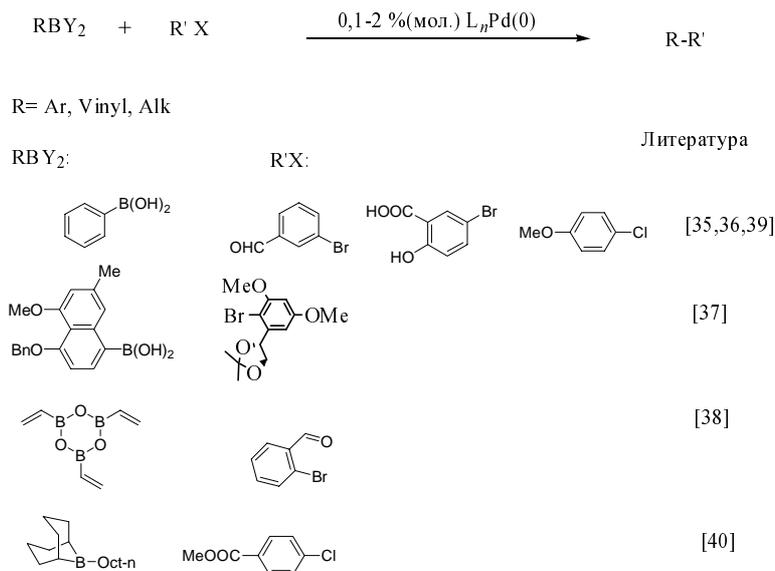


Схема 9. Кросс-сочетание Сузуки-Маяура

Кросс-сочетание с терминальными алкинами

Катализируемая палладием реакция арил-, винилгалогенидов с терминальными ацетиленами в присутствии солей меди и основания, известная как реакция Соногаширы (Sonogashira), представляет собой удобный и эффективный метод синтеза интернальных алкинов и енинов (схема 10).

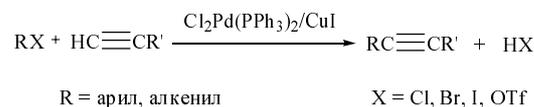
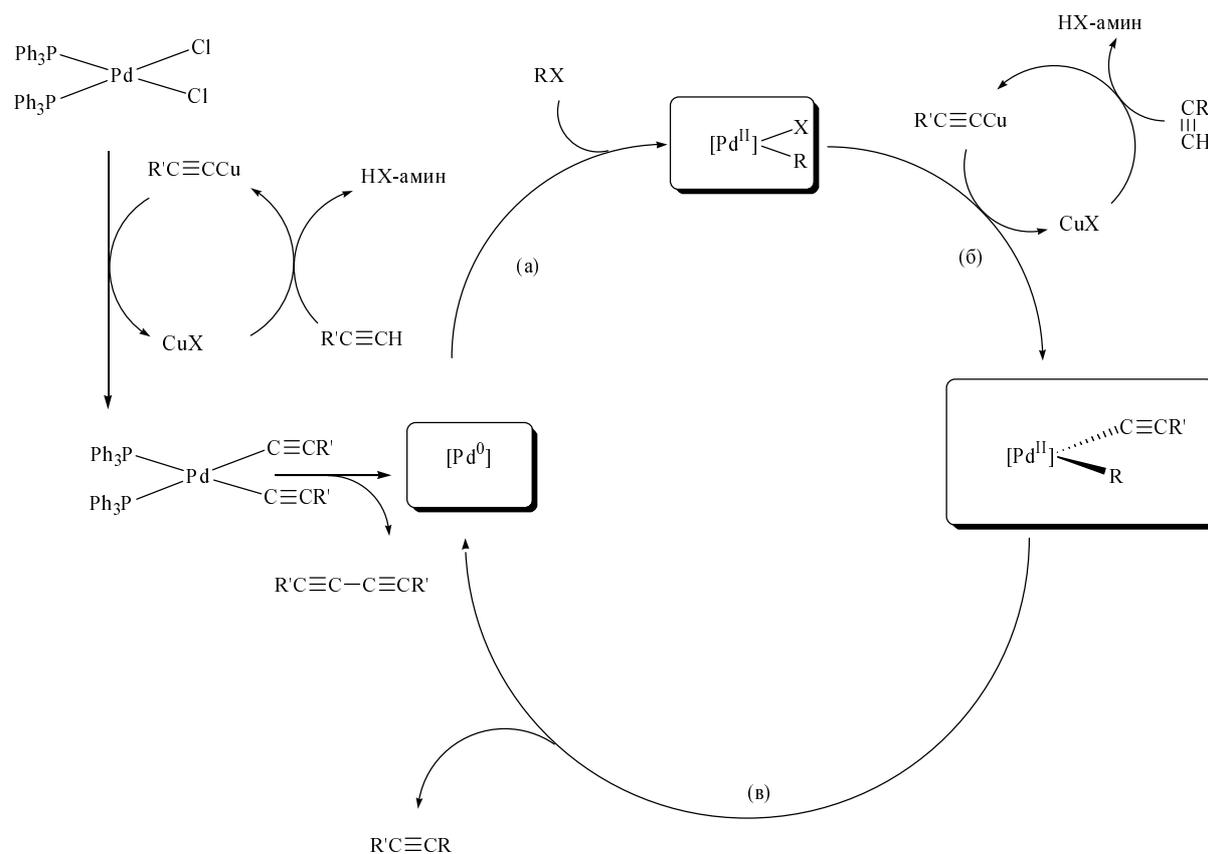


Схема 10. Реакция Соногаширы

Характерная особенность каталитической системы для реакции Соногаширы – использование иодида меди (0,1–5% (мол.)) для активации ацетилена, который участвует в переметаллировании (схема 11).

В ряде случаев реакция протекает довольно легко при комнатной температуре за несколько часов. Известны также при-



- (а) окислительное присоединение
- (б) переметаллирование
- (в) восстановительное элиминирование

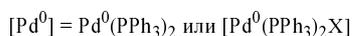


Схема 11. Каталитический цикл реакции Соногаширы

Примеры использования реакции Соногаширы

	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}^2$	Литература		$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}^2$	Литература
	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$	[45]			[49]
	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$	[46]		$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	[50]
		[47, 48]		$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2$	[51]
		[47]			

Катализатор: $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ и $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PhCN})_2/\text{CuI}$. Выходы: 90–99%

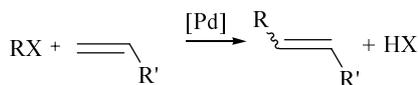
меры реакций Соногаширы в отсутствие меди [43, 44] (табл. 1).

Использование донорных и пространственно-затрудненных фосфиновых лигандов позволяет, как и в случае реакций кросс-сочетания, вводить в реакцию даже малоактивные арилхлориды [52].

Реакция Хека (Heck)

В начале 1970-х годов ряд исследователей [53, 54] независимо осуществили Pd-катализируемое взаимодействие арил- и алкенилгалогенидов с алкенами. Дальнейшие исследования показали эффективность новой каталитической реакции. В последние 25–30 лет опубликовано огромное число работ по реакции Хека, были осуществлены многие элегантные синтезы сложных молекул, реакция использовалась также для получения разнообразных карбо- и гетероциклов [55–57] (схема 12).

Механизм реакции Хека отличен от ранее представленных механизмов и может варьироваться в зависимости от природы



R = арил, алкенил X = Cl, Br, I, OTf

Схема 12. Реакция Хека

лигандного окружения катализатора. Неотъемлемой частью каталитического цикла является карбопалладирование — присоединение Pd–R по двойной связи (схема 13).

К настоящему моменту реакция Хека является одним из лучших и продуктивных способов синтеза терминальных и интернальных олефинов (табл. 2). Подбор оптимальной каталитической системы по-

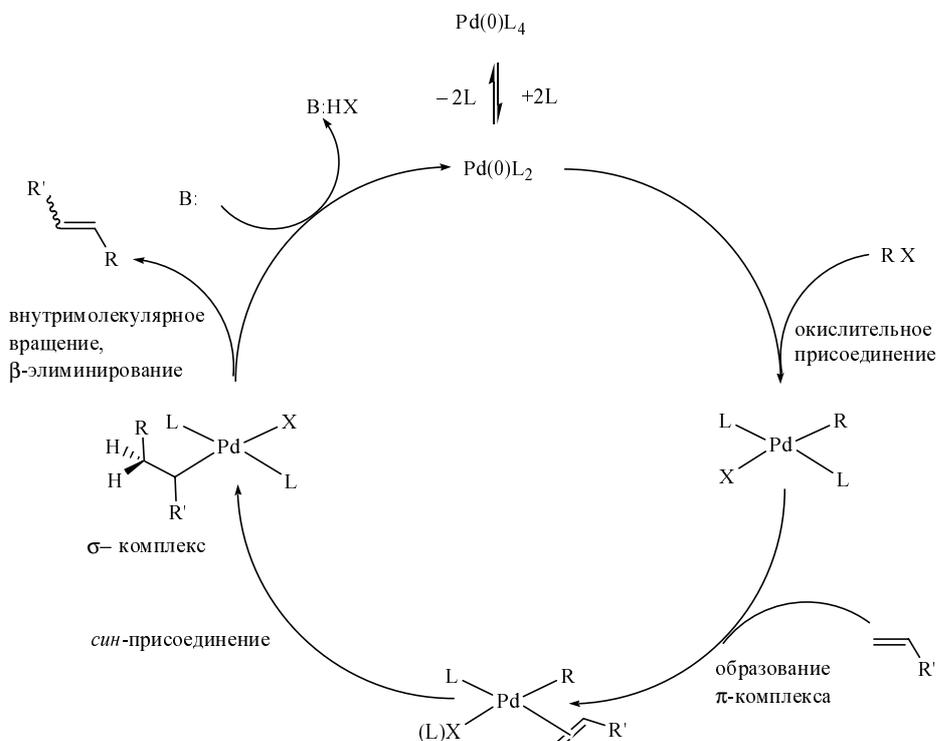


Схема 13. Классический механизм реакции Хека

Таблица 2

Примеры использования реакции Хека

	Олефин	Катализатор	Выход, %	Литература
		Pd(OAc) ₂ /K ₂ CO ₃ /KOAc/H ₂ O	98	[58]
		Pd ₂ (dba) ₃ / P(<i>t</i> -Bu) ₃ /C ₂ S ₂ CO ₃	82	[59]
		Pd(dba) ₂ /dppf/ <i>i</i> -Pr ₂ NEt	75	[60]
		Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ /Ag ₂ CO ₃	81	[61]
		Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	99	[62]
	2	Pd(OAc) ₂ /KF	83	[63]
		Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	~100	[64]
		ArPdBr/Bu ₄ NBr/CaCO ₃	92	[65]

звояет вводить в реакцию не только акцепторные, но и донорные олефины, а также малоактивные дизамещенные олефины. В ряде случаев нет необходимости в инертной атмосфере и абсолютных растворителях — водная среда является хорошим растворителем.

Палладиевые катализаторы, получение и свойства

Уникальное электронное строение атома палладия позволяет ему легко образовывать π-комплексы и σ-связи с алкил- и арилгалогенидами, непредельными соединениями, N, P, S, и O-нуклеофилами, что обуславливает каталитические свойства палладиевых комплексов. Большинство соединений палладия, используемых в катализе, — это комплексы Pd(0), Pd(II). Они содержат лиганды различного типа, обычно соединения неметаллов V–VI групп. Исходные соединения для синтеза комплексов палладия — это соли с галоген- или кислородсодержащими анионами (PdCl₂, M₂PdCl₄ (M=Li, Na), (NH₄)₂PdCl₄, Pd(OAc)₂, Pd(acac)₂). К настоящему моменту синтезировано и описано колоссальное число комплексов палладия, однако не все из них нашли применение в катализе. Природа лиганда, его пространственные и донорные свойства во многом определяют успех каталитической реакции.

Лиганды на основе трехвалентного фосфора нашли широкое применение в гомогенном палладиевом катализе: комплексы могут содержать фосфины (PR₃), фосфиты [P(OR)₃] или другие производные в комбинации с C, H, N-заместителями. Лиганды могут быть моно-, ди- и полидентатными, т.е. содержать один или более атомов фосфора (азота, серы и др.). Наиболее доступными и широко используемыми фосфинами являются: PPh₃, P(*o*-Tol)₃, P(*t*-Bu)₃, PCy₃, dppre — Ph₂PCH₂CH₂PPh₂, dppp — Ph₂P(CH₂)₃PPh₂, dppb — Ph₂P(CH₂)₄PPh₂, dppf — Ph₂PCpFeCpPPh₂.

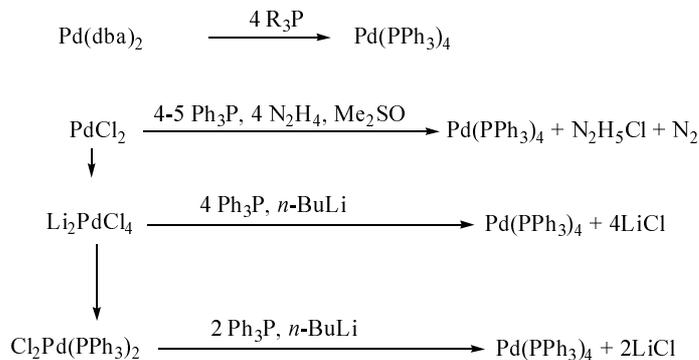
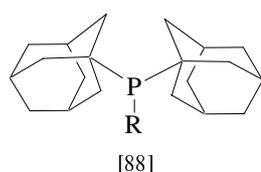
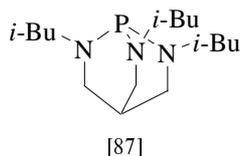
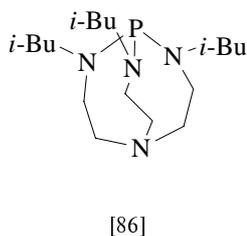
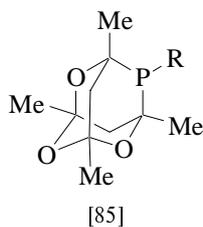
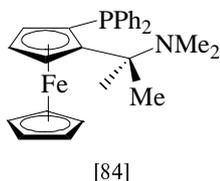
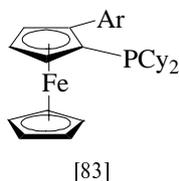
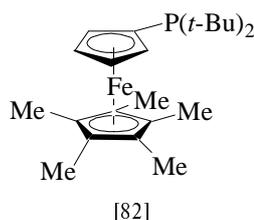
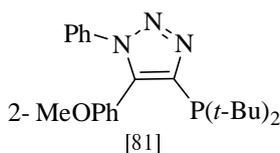
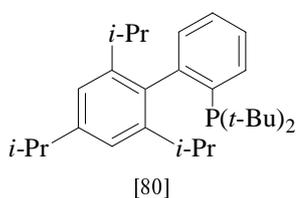
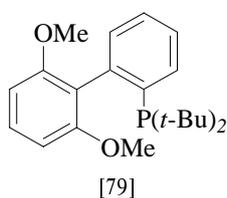
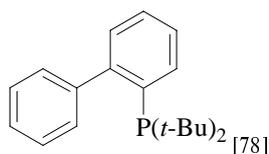
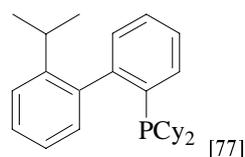


Схема 14. Синтез комплексов нульвалентного палладия

Синтез Pd(0)-фосфиновых комплексов типа Pd(0)(PR₃)₄, таких как Pd(0)(PPh₃)₄ [66], или комплексов с бидентатными лигандами — Pd(dppe)₂ [67, 68] может быть осуществлен с использованием Pd(0)(dba)₂ или других комплексов со слабыми лигандами [69]. Методика с использованием двухвалентного палладия требует введения восстановителя: гидразина [70], *n*-BuLi и др. (схема 14).

Новое поколение лигандов — пространственно-затрудненные и донорные фосфины наиболее эффективны в палладиевом катализе [71], три(*трет*-бутил)-фосфин значительно превосходит трифенилфосфин в каталитических реакциях Хека [72, 73], Сузуки [74], Соногаширы [75] и аминирования [76]:

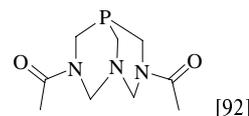
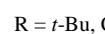
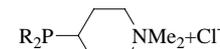
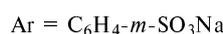
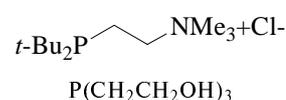
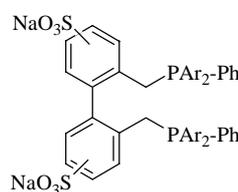
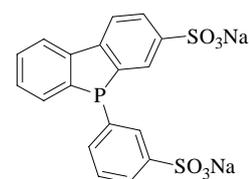
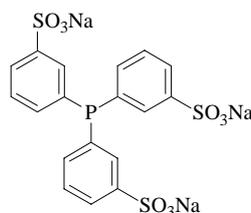


Лиганды этого класса получены и испытаны в реакциях кросс-сочетания.

Отдельный класс модифицированных фосфиновых лигандов предназначен для палладий-водно-органических систем [89]. Их использование не требует дорогостоящих и токсичных растворителей, продукты

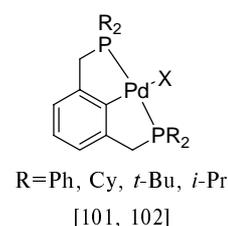
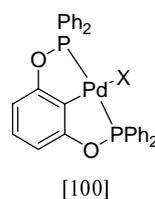
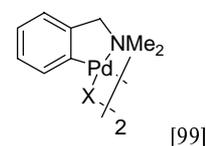
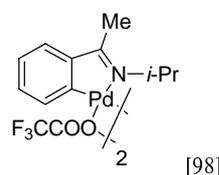
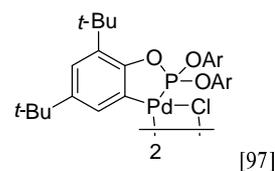
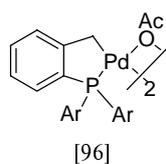
реакции легко отделяются, а эффективность системы не уступает стандартной. Во многих случаях катализатор может быть вновь использован.

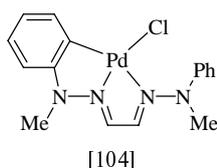
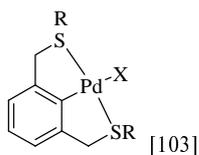
При проведении реакций в водных растворителях или чистой воде для растворения катализатора необходимы фосфиновые лиганды с гидрофильными заместителями. Наиболее доступные «водорастворимые» лиганды — фосфины, модифицированные введением сульфо- [90], аммонийной [91] или другой гидрофильной группы:



Комплексы с этими двумя типами лигандов обычно формируют непосредственно в реакционной смеси из предшественников с легко замещающимися лигандами: [Cl₂Pd(II)(PhCN)₂, Pd(0)(dba)₂] или др.

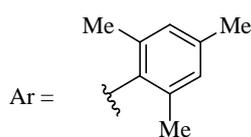
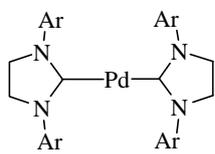
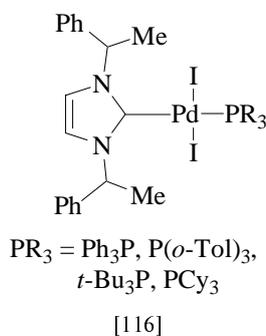
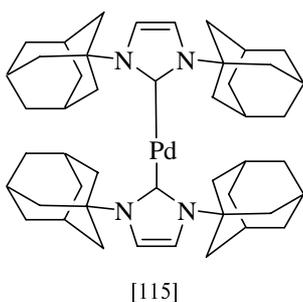
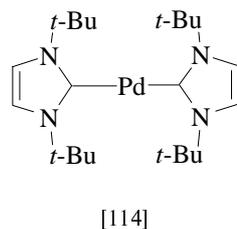
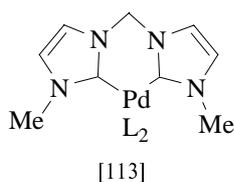
Некоторые лиганды могут образовывать комплексы, содержащие в своей структуре не только Pd-L(π), но и σ-связь Pd—C. Это палладоциклы и комплексы пинцера типа:





Комплексы этого типа — палладоциклы обладают рядом уникальных свойств. Устойчивость палладоциклов к каталитическим ядам, относительно высокая активность и термическая стабильность позволяет иногда в 100—10000 раз снизить их количество [93—95].

N-гетероциклические карбены — еще один пример лигандов, активно исследуемых в последние годы [105]:



[107, 108]

Высокая донорность и уникальные пространственные свойства карбенов делают их серьезной альтернативой пространственно-затрудненным фосфинам.

Карбеновые комплексы палладия успешно работают в реакциях Сузуки [106—109], Хека [110, 111] и аминирования [112] даже с малоактивными арилхлоридами. Синтез комплексов может быть осуществлен из соли имидазола и палладиевого предшественника $[Cl_2Pd(PhCN)_2, Pd(OAc)_2, Pd(dba)_2]$ в присутствии основания.

Высокая стоимость, а также низкая стабильность и трудности с отделением катализатора ограничивают широкое использование палладия в химических процессах, поэтому увеличение времени жизни катализатора является наиболее важной технологической задачей для улучшения окупаемости процессов. Традиционные подходы к увеличению времени жизни металлокомплексных катализаторов успешно реализуются для палладиевых катализаторов — это закрепление комплексов на носителях: полимерах [117, 118], гелях [119] или неорганических материалах [120, 121], использование ионных жидкостей [122, 123]. По завершении реакции нанесенный катализатор может быть легко отделен фильтрованием, декантацией или экстракцией. К сожалению, в большинстве случаев значительно падает активность катализатора, фиксированного на носителе.

Наиболее эффективный способ удержания палладия на носителе обеспечивается лигандом, химически привитым к поверхности или включенным в полимерную цепь [124] (схема 15).

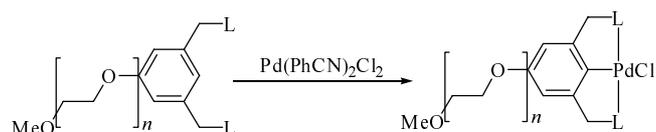
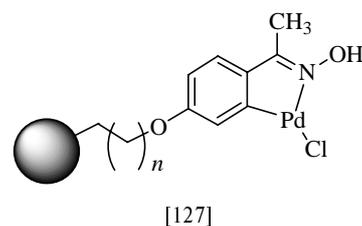
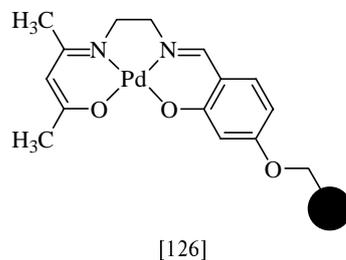
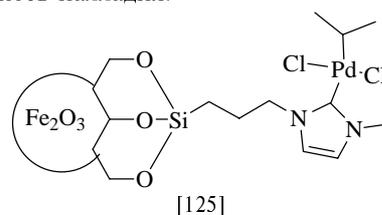
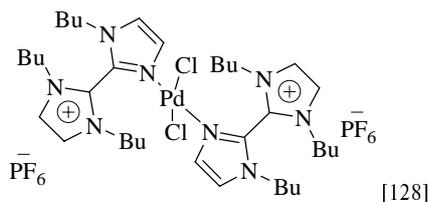


Схема 15. Катализатор на полимерной подложке

Ниже приведены примеры иммобилизованных комплексов палладия:



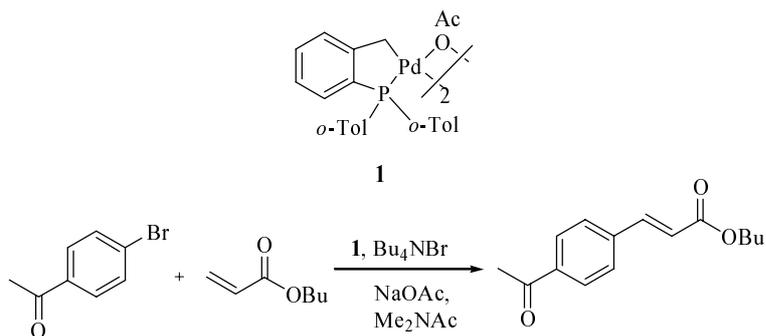


Эти катализаторы обеспечивают до десяти рециклов в реакциях Хека и Сузуки. Оригинальный пример иммобилизации катализатора предложил Янг Гао [125], комплекс палладия закреплен на поверхности наночастиц оксида железа и может быть выделен из реакционной смеси с помощью постоянного магнита.

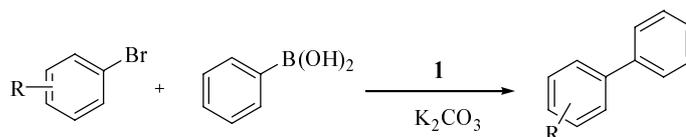
Последние достижения в палладиевом катализе, перспективы коммерческого использования

По данным исследований Bayer AG [129] около 75% фармацевтических препаратов содержат в своей структуре бензольное или гетероароматическое кольцо. Среди многих способов функционализации ароматических соединений, процессы кросс-сочетания и реакции Хека, Соногаширы, аминирования Бухвальда—Хартвига представляются наиболее удобными [130, 131]. Высокая активность и продуктивность палладиевых катализаторов позволили использовать их в производстве медицинских препаратов, пестицидов и других востребованных веществ. Фармацевтические препараты — Naproxen [132], Terbinafin [133], Ibuprofen и фунгициды — Prosulfuron [134, 135] в настоящее время получают в необходимых количествах (для фунгицидов и пестицидов в масштабе до 1 т) с участием палладиевых катализаторов реакций образования связей углерод-углерод (схема 16).

Достижения в создании новых лигандов позволяют значительно увеличить производительность катализаторов [134]. Реакции Хека и Сузуки с арилбромидами в



TON 1 000 000, TOF 42 000, выход > 99%



TON > 70 000

Схема 17. Катализ комплексом 1 — лучшие результаты

присутствии комплекса 1 (схема 17) показывают феноменальное значение TON (число оборотов катализатора) до 1000000. Комплекс 1а получают из доступных реагентов: ацетата палладия и три(*o*-толил)фосфина.

Для проведения реакций с более доступными, но менее реакционноспособными арилхлоридами синтезирован ряд пространственно-затрудненных донорных фосфинов [73, 76, 136—138]. Ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин *cataCXium*® (A) (схема 18), в отличие от большинства фосфинов, стабилен на воздухе и получен с хорошим выходом. Фосфин (A) в комбинации с ацетатом палладия обеспечивает TON до 60000 в реакции Сузуки с арилхлоридами [139]. Это один из лучших результатов в настоящее время. Он также эффективен в реакциях аминирования [140] и α -арилирования кетонов [141].

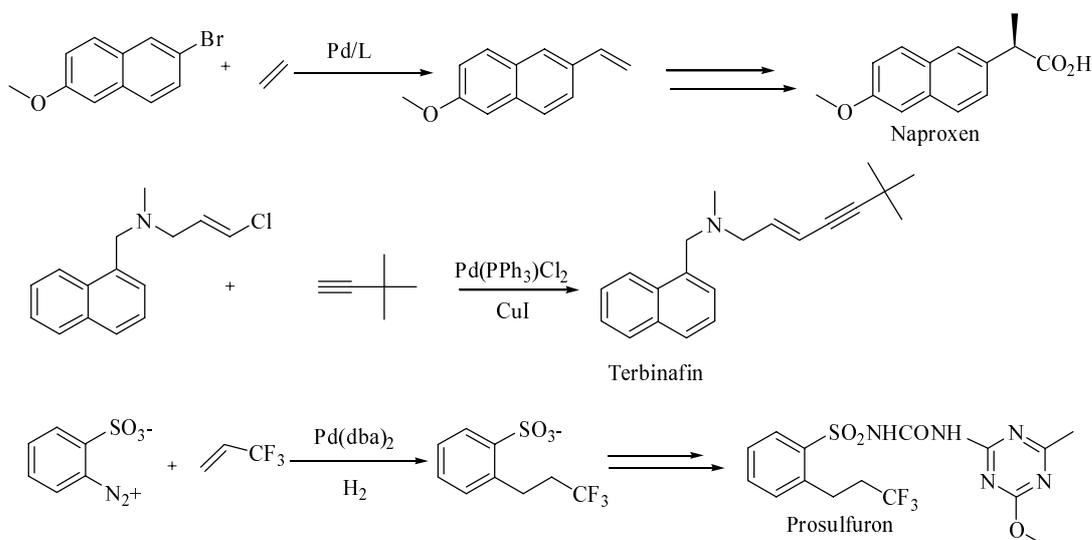


Схема 16. Примеры коммерческого использования палладий-катализируемых реакций в производстве фармацевтических препаратов и фунгицида Prosulfuron

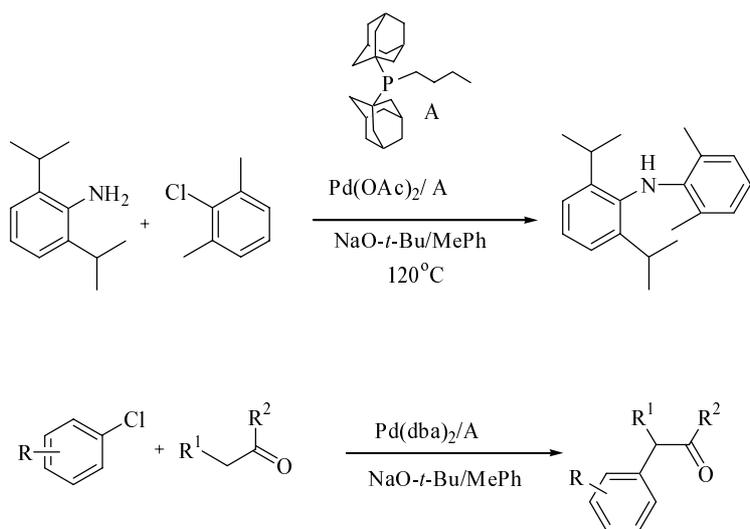


Схема 18. Примеры использования лиганда (А)

Показано, что иногда для успешного проведения реакции с малоактивными арилхлоридами достаточно предотвратить образование палладиевой черни введением бромид-иона или(и) трифенилфосфина в соотношении 1 : 20 [142–144]. Ранее упоминаемые N-гетероциклические карбеновые комплексы немного уступают пространственно-затрудненным донорным фосфинам в реакциях Хека и Сузуки, в реакции Кумадэ [145] (кросс-сочетание с реактивами Гриньяра) карбеновые комплексы часто более эффективны [146].

Развитие металлокомплексного катализа значительно расширило синтетические возможности современной органической и макромолекулярной химии, упростило стратегии синтеза ряда соединений и позволило осуществлять превращения, которые невозможно реализовать традиционными методами. Представленные в обзоре примеры эффективного использования палладиевых катализаторов только в немногих направлениях органического синтеза показывают роль палладиевого катализа в синтетической и уже в промышленной практике. Нет сомнений, что в ближайшие годы появятся еще более впечатляющие примеры использования комплексов палладия в индустрии. В связи с этим авторы надеются, что настоящий обзор окажется полезным специалистам, интересующимся применением палладия в каталитической химии.

ЛИТЕРАТУРА

- Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. Ed. Negishi E. New York: Wiley-Interscience, 2002, p. i-3314.
- Djederich F., Stang P.J. Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-WCH, 1998, p. 1–270.
- a) Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. Comprehensive Coordination Chemistry II. 2004, Elsevier Pergamon, v. 9, p. 305–368; б) Alonco F., Beletskaya I.P., Yus M. Tetrahedron, 2005, v. 61, p. 11771–11835; в) Beletskaya I.P. Pure Appl. Chem., 1997, v. 69, p. 471–476.
- Tsuji J. Palladium Reagents and Catalysts Innovations in Organic Synthesis. New York: Wiley-Interscience, 1995, p. 1–550.
- Tamao K., Sumitani K., Kumada M. J. Am. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 4374–4376.
- Yamamura M., Moritani I., Murahashi S.I. J. Organomet. Chem., 1975, v. 91, p. 39.
- Cassar L. Ibid., 1975, v. 93, p. 253–257.
- Negishi E., Baba S. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1976, p. 596–601.
- Baba S., Negishi E. J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 6729–6731.
- Fauvarque J.F., Jutand A. Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, p. 765–774.
- Sekiya A., Ishikawa N. J. Organomet. Chem., 1976, v. 118, p. 349–354.
- Kosugi M., Sasazawa K., Shimizu Y., Migita T. Chem. Lett., 1977, p. 301–310.
- Kosugi M., Shimizu Y., Migita T. Ibid., 1977, p. 1423–1426.
- Negishi E., King A.O., Okukado N. J. Org. Chem., 1977, v. 42, p. 1821–1823.
- King A.O., Okukado N., Negishi E. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, p. 683–691.
- Negishi E. Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry. New York: Plenum, 1978, p. 285.
- Luo F.-T., Hsieh L.-C. J. Org. Chem., 1996, v. 61, p. 9060–9061.
- Negishi E., Liu F., Choueiry D. e. a. Ibid., 1996, v. 61, p. 8325–8328.
- Negishi E., Ay M., Gulevich Yu. V., Noda Y. Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, p. 1437–1440.
- Negishi E. Acc. Chem. Res., 1987, v. 20, p. 65–72.
- Favarque J. F., Jutand A., J. Organomet. Chem., 1981, v. 209, p. 109–114.
- Kobayashi M., Negishi E. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 5223–5225.
- Stille J.K. Angew. Chem. Int. Ed., 1986, v. 25, p. 508–524.
- Beletskaya I.P. J. Organomet. Chem., 1983, v. 250, p. 551–564.
- MacLeod D., Moorcroft D., Quayle P. e. a. Tetrahedron Lett., 1990, v. 31, p. 6077–6080.
- Kwon H.B., McKee B.H., Stille J.K. J. Org. Chem., 1990, v. 55, p. 3114–3118.
- Farina V., Roth G.P. Tetrahedron Lett., 1991, v. 32, p. 4243–4246.
- Krobski M.E., Renaldo A.F., Rudisill D.E., Stille J.K. J. Org. Chem., 1988, v. 53, p. 1170–1176.
- Yang Y., Wong H.N.C. Tetrahedron, 1994, v. 50, p. 9583–9608.
- Bateson J.H., Burton G., Elsmere S.A., Elliot R.L. Synlett, 1994, p. 152–154.
- Hatanaka Y., Hiyama T. Tetrahedron Lett., 1988, v. 29, p. 97–98.
- Hatanaka Y., Matsui K., Hiyama T. Ibid., 1989, v. 30, p. 2403–2406.
- Miyaura N., Suzuki A. Chem. Rev., 1995, v. 95, p. 2457–2483.
- Suzuki A. J. Organomet. Chem., 1999, v. 576, p. 147–168.
- Chamoïn S., Houldsworth S., Kruse C.G. e. a. Tetrahedron Lett., 1998, v. 39, p. 4179–4182.
- Bumagin N.A., Nikolai A., Bykov V.V. Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 14437–14450.
- Watanabe T., Uemura M. Chem. Commun., 1998, p. 871–872.
- a) Kerins F., O’Shea D.F. J. Org. Chem., 2002, v. 67, p. 4968–4971.
- Slugovc C., Perner B., Stelzer F., Mereiter K. Organometallics, 2004, v. 23, p. 3622–3626.
- Li G.Y. J. Org. Chem., 2002, v. 67, p. 3643–3650.
- Furstner A., Leitner A. Synlett, 2001, v. 2, p. 290–292.
- Miyaura N., Yamada K., Suginome H., Suzuki A. J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 972–980.

42. *Beletskaya I.P., Cheprakov A.V.* In: Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. Ed. E.-I. Negishi. New York: Wiley-Interscience, 2002, p. 2957–3006.
43. *Gholap A.R., Venkatesan K., Pasricha R. e. a.* J. Org. Chem., 2005, v. 70, p. 4869–4872.
44. *Y. Liang, Ye-X. Xie, J-H Li.* Ibid., 2006, v. 71, p. 379–381.
45. *Thorand S., Krause N.* Ibid., 1998, v. 63, p. 8551–8553.
46. *Singh R., Just G.* Ibid., 1989, v. 54, p. 4453–4457.
47. *Havens S.H., Hergenrother P.M.* Ibid., 1985, v. 50, p. 1763–1765.
48. *Mal'kina A.G., Brandsma L., Vasilevsky S.F., Trofimov B.A.* Synthesis, 1996, p. 589–590.
49. *Wang C., Batsanov A.S., Bryce M.R.* J. Org. Chem., 2006, v. 71, p. 108–116.
50. *Nakatani K., Isoe S., Maekawa S., Saito I.* Tetrahedron Lett., 1994, v. 35, p. 605–608.
51. *Miller M.W., Johnson C.R.* J. Org. Chem., 1997, v. 62, p. 1582–1583.
52. *Kollhofer A., Pullmann T., Plenio H.* Angew. Chem. Int. Ed., 2003, v. 42, p. 1056–1058.
53. *Mizoroki T., Mori K., Ozaki A.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 1971, v. 44, p. 581–586.
54. *Heck R.F., Nolley J.P.* J. Org. Chem., 1972, v. 37, p. 2320–2322.
55. *Brase S., de Meijere A.* Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions. Eds. P.J. Stang, F. Diederich, Weinheim: VCH, 1997, p. 99–166.
56. *Beletskaya I.P., Cheprakov A.V.* Chem. Rev., 2000, v. 100, p. 3009–3066.
57. *Negishi E., Coperet C., Liou S.Y. e. a.* Ibid., 1996, v. 96, p. 365–393.
58. *Bumagin N. A., More P. G., Beletskaya I. P.* J. Organomet. Chem., 1989, v. 371, p. 397–401.
59. *Littke A.F., Fu G.C.* J. Org. Chem., 1999, v. 64, p. 10–11.
60. *Hansen A.L., Skrydstrup T.* Org. Lett., 2005, v. 7, p. 5585–5587.
61. a) *Jeffery T.* Tetrahedron Lett., 1990, v. 31, p. 6641–6644.
- 6) *Slugovc C., Perner B., Stelzer F., Mereiter K.* Organometallics, 2004, v. 23, p. 3622–3626.
62. *De Vries R.A., Mendoza A.* Ibid., 1994, v. 13, p. 2405–2411.
63. *Malesevic M., Karmiski-Zamola G., Bajic M., Boykin D.W.* Heterocycles, 1995, v. 41, p. 2691–2699.
64. *Scherf U., Mullen K.* Synthesis, 1992, p. 23–38.
65. *Albeniz A.C., Espinet P., Martin-Ruiz B., Milstein D.* Organometallics, 2005, v. 24, p. 3679–3684.
66. *Townsend J.M., Reingold I.D., Kendall M.C.R., Spencer T. A.* J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 2976–2978.
67. *Backvall J.E., Vagberg J.O., Zercher C. e. a.* Ibid., 1987, v. 52, p. 5430–5435.
68. *Genet J.P., Uziel J., Juge S.* Tetrahedron Lett., 1988, v. 29, p. 4559–4562.
69. *Takahashi Y., Ito T., Sakai S., Ishii Y.* Chem. Commun., 1970, p. 1065–1068.
70. *Coulson D.R.* Inorg. Synth., 1972, v. 13, p. 121.
71. *Valentine D.H., Hillhouse J.H.* Synthesis, 2003, v. 16, p. 2437–2460.
72. *Littke A.F., Fu G.* J. Am. Chem. Soc., 2001, v. 123, p. 6989–7000.
73. *Shaughnessy K.H., Kim P., Hartwig J.F.* Ibid., 1999, v. 121, 2123–2132.
74. *Cornils B.* Proc. Res. Dev., 1998, v. 2, p. 121–127.
75. *Hundertmark T., Littke A.F., Buchwald S.L., Fu G.C.* Org. Lett., 2000, v. 2, p. 1729–1731.
76. a) *Hartwig J.F.* Polym. Preprints (Am. Chem. Soc., Div Polym. Chem.), 2000, v. 41, p. 420–477.
- 6) *Hartwig J.F., Goodson F.E., Louie J., Hauck S.* Polym. Mater. Sci. Eng., 1999, v. 80, p. 41–47.
77. *Wolfe J.P., Singer R.A., Yang B.H., Buchwald S.L.* J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, p. 9550–9561.
78. *Tomori H., Fox J.M., Buchwald S.L.* J. Org. Chem., 2000, v. 65, p. 5334–5341.
79. *Barder T.E., Walker S.D., Martinelli J.R., Buchwald S.L. J.* Am. Chem. Soc., 2005, v. 127, p. 4685–4696.
80. *Liu S.-H., Choi M. J., Fu G.C.* Chem. Commun., 2001, p. 2408–2409.
81. *Liu D., Gao W., Dai Q., Zhang X.* Org. Lett., 2005, v. 7, p. 4907–4910.
82. *Kataoka N., Shelby Q., Stambuli J.P., Hartwig J.F.* J. Org. Chem., 2002, v. 67, p. 5553–5566.
83. *Jensen J.F., Johannsen M.* Org. Lett., 2003, v. 5, p. 3025–3028.
84. *Cambridge A.N., Crepy K.V.L.* Chem. Commun., 2000, p. 1723–1724.
85. *Adjabeng G., Brenstrum T., Wilson J. e. a.* Org. Lett., 2003, v. 5, p. 953–955.
86. *Urgaonkar S., Nagarajan M., Verkade J. G.* Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 8921–8924.
87. *Urgaonkar S., Xu J.-H., Verkade J. G.* J. Org. Chem., 2003, v. 68, p. 8416–8423.
88. a) *Goerlich J.R., Schmutzler R.* Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem., 1995, v. 102, p. 211–232.
- 6) *Stauffer S.R., Beare N.A., Stambuli J.P., Hartwig J.F.* J. Am. Chem. Soc., 2001, v. 123, p. 4641–4642.
89. *Bedford R.B., Hazelwood S.L., Limmert M.E. e. a.* Chem. Eur. J., 2003, v. 9, p. 3216–3227.
90. *Sommer W.J., Yu K., Sears J.S. e. a.* Organometallics, 2005, v. 24, p. 4351–4361.
91. *Consorti C.S., Ebeling G., Rodembusch F. e. a.* Inorg. Chem., 2004, v. 43, p. 530–536.
92. *Beller M., Fischer H., Herrmann W.A., Brossmer O.K.* Angew. Chem., Int. Ed., 1995, v. 34, p. 1848–1849.
93. *Albisson D.A., Bedford R.B., Lawrence S.E., Scully P.N.* Chem. Commun., 1998, p. 2095–2096.
94. *Weissman H., Milstein D.* Ibid., 1999, p. 1901–1902.
95. *Albisson D. A., Bedford R.B., Scully P. N.* Tetrahedron Lett., 1998, v. 39, p. 9793–9796.
96. *Bedford R.B., Draper S.M., Scully P.N., Welch S.L.* New J. Chem., 2000, v. 24, p. 745–747.
97. a) *van der Boom M.E., Milstein D.* Chem. Rev., 2003, v. 103, p. 1759–1792; 6) *Moulton C.J., Shaw B.L.* J. Chem. Soc., Dalton Trans, 1976, p. 1020–1031.
98. *Kawatsura M., Hartwig J.F.* Organometallics, 2001, v. 20, p. 1960–1964.
99. a) *Bergbreiter D.E., Osburn P.L., Liu Y.-S.* J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, p. 9531–9538; 6) *Bergbreiter D. E., Wilson A., Sink E.* Ibid., 2000, v. 122, p. 9058–9064.
100. *Mino T., Shiraie Y., Sakamoto M., Fujita T.* J. Org. Chem., 2005, v. 70, p. 2191–2194.
101. a) *DeVasher R.B., Moore L.R., Shaughnessy K.H.* Ibid., 2004, v. 69, p. 7919–7927; 6) *Harper B.A., Chance Rainwater J., Birdwhistell K., Knight D.A.* J. Chem. Education, 2002, v. 6, p. 79–89; b) *Fan Q.-H., Li Y.-M., Chan A.S.C.* Chem. Rev., 2002, v. 102, p. 3385–3466.
102. a) *Herrmann W.A., Kohlpaintner C.W., Bahrmann H., Konkol W. J.* Mol. Catal., 1992, v. 73, p. 191–201; 6) *Herrmann W.A., Kohlpaintner C.W., Manetsberger R.B. e. a.* Ibid., 1995, v. 97, p. 65–72; b) *Herd O., Hoff D., Kottsieper K. W. e. a.* Inorg. Chem., 2002, v. 41, p. 5034–5042.
103. *Shaughnessy K.H., Booth R.S.* Org. Lett., 2001, v. 3, p. 2757–2759.
104. *Darensbourg, D.J. Ortiz C.G., Kamplain J.W.* Organometallics, 2004, v. 23, p. 1747–1754.
105. *Hillier A.C., Grasa G.A., Viciu M.S. e. a.* J. Organomet. Chem., 2002, v. 653, p. 69–82.
106. *Fairlamb I.J.S., Kapdi A.R., Lee A.F.* Org. Lett., 2004, v. 6, p. 4435–4438.
107. *Zhang, C. Huang J., Trudell M. L., Nolan S. P. J.* Org. Chem., 1999, v. 64, p. 3804–3805.
108. *Grasa G. A., Viciu M. S., Huang J. e. a.* Organometallics, 2002, v. 21, p. 2866–2873.
109. *Furstner A., Leitner A.* Synlett, 2001, p. 290–292.

110. *Litke A.F., Fu G.C.* Angew. Chem. Int. Ed., 1998, v. 37, p. 3387–3388.
111. a) *Calo V., Del Sole R., Nacci A. e. a.* Eur. J. Org. Chem., 2000, p. 869–871.
- 6) *McGuinness D.S., Green M.J., Cavell K.J. e. a.* J. Organomet. Chem., 1998, v. 565, p. 165–178.
112. *Grasa G.A., Viciu M. S., Huang J., Nolan S.P.* J. Org. Chem., 2001, v. 66, p. 7729–7737.
113. *Herrmann W.A., Reisinger C.-P., Spiegler M.* J. Organomet. Chem., 1998, v. 557, p. 93–96.
114. *Bohm V.P.W., Gstottmayr C.W.K., Weskamp T., Herrmann W.A.* Ibid., 2000, v. 595, p. 186–190.
115. *Herrmann W.A.* Angew. Chem. Int. Ed., 2002, v. 41, p. 1290–1309.
116. a) *Bohm W.T., Herrmann W.A.* J. Organomet. Chem., 1999, v. 585, p. 348–352; 6) *Bohm W.T., Gstottmayr V.P.W., Reisinger G. M., Weskamp C.-P.* Ibid., 2001, v. 616, p. 617–618.
117. *Andersson C.M., Karabelas K., Hallberg A. Andersson C.* J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 3891–3895.
118. *Jang S.-B.* Tetrahedron Lett., 1997, v. 38, p. 1793–1796.
119. *Zhang T.Y., Allen M.J.* Ibid., 1999, v. 40, p. 5813–5816.
120. *Anson M.S., Mirza A.R., Tonks L., Williams M.J.* Ibid., 1999, v. 40, p. 7147–7150.
121. *Cai M.-Z., Song C.-S., Huang X.* J. Chem. Res. Synop., 1998, 264–272.
122. *Dupont J., de Souza R.F., Suarez P.A.Z.* Chem. Rev., 2002, v. 102, p. 3667–3692.
123. *Clement N.D., Cavell K.J.* Angew. Chem. Int. Ed., 2004, v. 43, p. 3845–3847.
124. *Bergbreiter D.E., Osburn P. L., Liu Y.-S.* J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, p. 9531–9538.
125. *Stevens P.D., Li G., Fan J. e. a.* Chem. Commun., 2005, p. 4435–4437.
126. *Phan N.T.S., Browna D.H., Styring P.* Tetrahedron Lett., 2004, v. 45, p. 7915–7919.
127. *Baleizao C., Corma A., Garcia H., Leyva A.* J. Org. Chem., 2004; v. 69, p. 439–446.
128. *Xiao J.-C., Twamley B., Shreeve J.M.* Org. Lett., 2004, v. 6, p. 3845–3847.
129. *Stetter J., Lieb F.* Angew. Chem. Int. Ed., 2000, v. 39, p. 1724–1744.
130. *Zapf A., Beller M.* Chem. Commun., 2005, p. 431–440.
131. *Li J.J., Johnson D.S., Sliskovic D.R., Roth B.D.* Contemporary drug synthesis. New York: Wiley-Interscience, 2004, p. 1–229.
132. US Patent 5,315,026, 1994.
133. *Beutler U., Mazacek J., Penn G., Schenkel B.* Chimia, 1996, v. 50, 154–159.
134. *Bader R.R., Baumeister P., Blaser H.-U.* Ibid., 1996, v. 50, 99–107.
135. *Beller M., Riermeier T.H., Haber S. e. a.* Chem. Ber., 1996, Bd. 129, S. 1259.
136. DE 7681771, 2000.
137. *Beller M., Zapf A., Riermeier T.* Spec. Chem. Mag., 2004, v. 24, p. 4–22.
138. *Wolfe J.P., Tomori H., Sadighi J.P. e. a.* J. Org. Chem., 2000, v. 65, p. 1158–1174.
139. *Zapf A., Ehrentrau A., Beller M.* Angew. Chem., Int. Ed., 2000, v. 112, p. 4315–4317.
140. *Ehrentrau A., Zapf A., Beller M.* J. Mol. Catal. A: Chem., 2002, v. 182–183, p. 515–523.
141. *Ehrentrau A., Zapf A., Beller M.* Adv. Synth. Catal., 2002, v. 344, p. 209–217.
142. *Herrmann W.A.* Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds. Weinheim: VCH, 1996, p. 712.
143. *Beller M., Zapf A.* Synlett, 1998, p. 792–793.
144. *Zapf A., Beller M.* Chem. Eur. J., 2000, v. 6, p. 1830–1833.
145. *Frisch A., Zapf A., Briel O. e. a.* J. Mol. Catal. A: Chem., 2004, v. 214, p. 231–239.
146. *Jackstell R., Harkal S., Jiao H. e. a.* Chem. Eur. J., 2004, v. 10, p. 3891–3900.