

Катализ комплексами палладия — новые возможности в аминировании арил- и гетарилхлоридов

В.Т.Абаев, О.В.Сердюк

Северо-Осетинский государственный университет

362025 Владикавказ, ул. Ватутина, 46, факс (8672)54–4422

Институт катализа им. Лейбница университета г. Росток

18059 Росток, ул. Альберта Эйнштейна, 29а, Германия, факс + 49(0)381–1281–5000

Освещены основные достижения в химии катализируемого комплексами палладия аминирования хлораренов. Рассмотрен общий механизм реакции Бухвальда–Хартвига, а также основные типы каталитических систем, используемых при аминировании арил- и гетарилхлоридов. Библиография — 122 ссылки.

Оглавление

I. Введение	177
II. Механизм и кинетика аминирования галогенаренов	178
III. Катализ комплексами палладия с монофосфинами	180
IV. Катализ комплексами палладия с дифосфинами	185
V. Катализ палладациклами и палладатами	188
VI. Катализ комплексами палладия с карбеновыми лигандами	190

I. Введение

Металлокомплексный катализ давно перешагнул рамки лабораторной практики и находит все более широкое применение в промышленных технологиях. Большинство (~90%) современных производственных химических процессов включают как минимум одну каталитическую стадию. Катализаторы на основе палладия широко применяют в реакциях образования новых связей C–C, а также связей C–N, C–O и C–S.^{1–6}

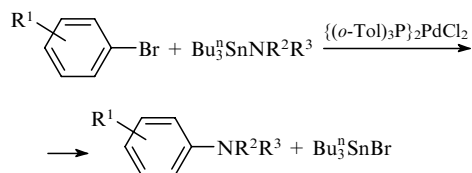
Аминирование, катализируемое комплексами палладия, — относительно новое направление. Реакция образования N-замещенных анилинов из арилгалогенидов и амидов олова в присутствии комплексов палладия с триарилфосфинами была открыта Бухвальдом и Хартвигом в 1994 г.^{7,8}

В.Т.Абаев. Кандидат химических наук, заведующий кафедрой органической и физической химии СОГУ. Телефон: (8672)53–1214, e-mail: hampazero@mail.ru

Область научных интересов: общий органический синтез, химия гетероциклических и металлоорганических соединений, гомогенный катализ.

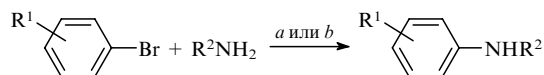
О.В.Сердюк. Кандидат химических наук, научный сотрудник ЛИКАТ. Телефон: 49(0)381–1281–207, e-mail: oserduke@mail.ru
Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклических соединений, реакции, катализируемые комплексами палладия, асимметричное гидрирование.

Дата поступления 26 мая 2007 г.



R¹ = Alk, OAlk, NAlk, CO₂Alk; R², R³ = Alk, Ar.

В 1996 г. токсичные амиды олова и P(*o*-Tol)₃ заменили аминами и хелатирующие дифосфины.^{9,10} Благодаря высоким выходам и хорошей воспроизводимости аминирование Бухвальда–Хартвига зарекомендовало себя как надежный метод получения ароматических аминов.



a — Pd₂(dba)₃, BINAP, NaOBu^t, PhMe, 80°C (Бухвальд), например: R¹ = CN, R² = Hex (Hex = n-C₆H₁₃), выход 98%;

b — (dppf)PdCl₂, dppf, NaOBu^t, THF, 100°C (Хартвиг), например: R¹ = R² = Ph, выход 94%;

dba — дибензилиденacetон, BINAP — 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, dppf — 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен.

В качестве исходных соединений в реакциях каталитического аминирования чаще использовали арилбромиды.^{11,12} Широко доступные хлорарены в классических условиях Бухвальда–Хартвига (с триарилфосфиновыми комплексами палладия) оказались неактивны, что объясняется большим

значением энергии связи C—Cl по сравнению со связью C—Br.¹³

Ph—X	PhI	PhBr	PhCl	PhF
$E_{\text{дисс.}}, \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$	65	81	96	126

Впервые провести реакцию с активированными хлораренами удалось в присутствии палладацикла (Беллер, 1997 г.; см. раздел V), с неактивированными хлораренами — в присутствии комплексов палладия с электронодонорными триалкилфосфинами (Редди, Танака, 1997 г., см. раздел III). В течение последующих десяти лет это направление интенсивно развивалось, во многом благодаря работам исследовательских групп Бухвальда и Хартвига.¹⁴ Настоящий обзор посвящен основным достижениям в этой области за последние годы. Поскольку обычно химик-синтетик, имея конкретные субстрат и реагент, свободен лишь в выборе условий реакции, мы подробнее остановились на последних.

Возможность протекания аминирования зависит от нескольких факторов: строения субстрата, свойств аминирующего агента, природы катализатора, в частности лиганда, выбора основания, растворителя, температуры и т.д. С нашей точки зрения, рассматриваемый материал удобно систематизировать по типам лигандов. Подобная классификация каталитических реакций встречается не часто,¹⁵ но для химика-синтетика вполне оправдана. Поскольку число публикаций, посвященных взаимодействию хлораренов с разнообразными N-нуклеофильными реагентами в присутствии комплексов палладия, довольно внушительно (более 320),⁵ в обзоре приведены примеры наиболее распространенных каталитических систем. В него не включены материалы по аминированию в суперкритических средах¹⁶ и при микроволновом облучении,^{17–23} а рассмотрены реакции, которые протекают в условиях, близких к классическим условиям аминирования Бухвальда–Хартвига.

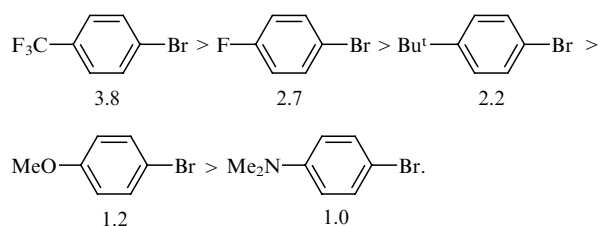
II. Механизм и кинетика аминирования галогенаренов

Первоначально предполагали, что каталитический цикл аминирования независимо от природы субстрата, лиганда и основания соответствует общей схеме реакций кросс-сочетания и включает три основные стадии: окислительное присоединение арилгалогенида к комплексу Pd^0 (a); трансметаллирование с образованием ариламидного комплекса $\text{L}_n\text{Pd}(\text{Ar})\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^1)\text{R}^2$ (b) и восстановительное элиминирование последнего (c). Конкурирующий процесс — протекающее в некоторых случаях β -элиминирование атома водорода (d) — приводит к имину и арилпалладийгидридному комплексу,

восстановление которого дает побочные продукты — арены (схема 1).

Роль лигандов, например ди- и монофосфинов,²⁴ заключается в стабилизации Pd^0 . Очевидно, что более электронодонорные фосфины стабилизируют металлический центр в большей степени и способствуют тем самым окислительному присоединению. Скоростопределяющей стадией процесса считали трансметаллирование.²⁵

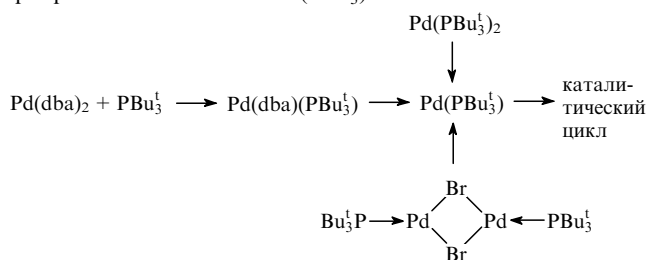
Аналогично другим реакциям кросс-сочетания существенное влияние на скорость аминирования оказывают пространственное строение субстрата и электронные эффекты заместителей: электроноакцепторные группы ее заметно увеличивают, а донорные, напротив, снижают.²⁵ Относительные скорости аминирования *para*-замещенных бромаренов действием $\text{Bu}_3^t\text{SnNMe}_2$ уменьшаются в ряду



Однако в действительности каталитический цикл гораздо сложнее. Механизм аминирования определяется совокупностью факторов, и в зависимости от них лимитирующей может быть любая стадия цикла. Остановимся кратко на его ключевых моментах.

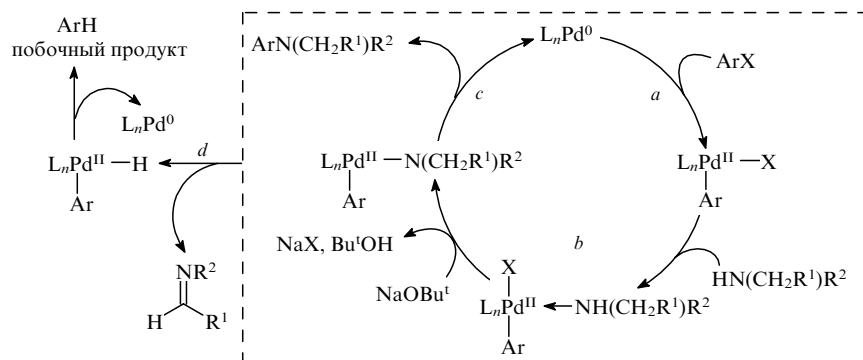
1. Образование активных частиц катализатора

Согласно современным представлениям, первой стадией каталитического аминирования, часто скоростопределяющей, является образование активных частиц Pd^0L , где L — лиганд, например моно- или дифосфин. Так, для PBu_3^t скорость аминирования контролируется образованием монофосфинового комплекса $\text{Pd}(\text{PBu}_3^t)$.²⁶

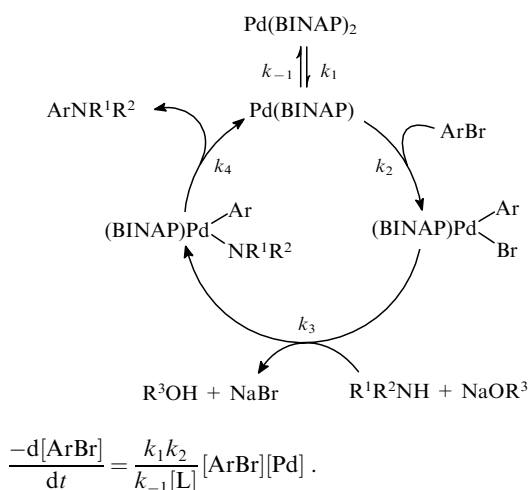


В случае дифосфинов активные частицы Pd^0L генерируются в результате диссоциации Pd^0L_2 . Например,

Схема 1

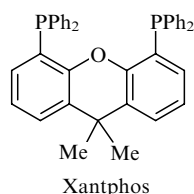


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}$; Ar ; L — фосфин; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$.



$\text{Pd}(\text{BINAP})_2$ не участвует в каталитическом цикле, находясь в равновесии с $\text{Pd}(\text{BINAP})$.²⁷ Амин и основание реагируют с $\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Ar}(\text{Br})$ с образованием арилпалладийамидного комплекса, восстановительное элиминирование которого приводит к ариламину. Таким образом, аминирование в присутствии лиганда BINAP представляет собой реакцию нулевого порядка по амину, первого порядка по бромарену и обратного первого порядка по лиганду (схема 2).

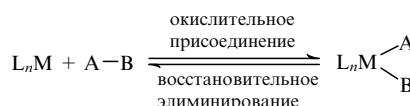
Аналогично выглядит каталитический цикл для лиганда Xantphos: изменение его концентрации в растворе значительно влияет на скорость реакции. При высокой концентрации лиганда скорость резко уменьшается из-за образования комплекса $\text{Pd}(\text{Xantphos})_2$. Низкая каталитическая активность последнего обусловлена недостаточной растворимостью в обычных органических растворителях и малой скоростью диссоциации, что ингибирует образование активных частиц $\text{Pd}^0(\text{Xantphos})$ и окислительное присоединение.²⁸



2. Окислительное присоединение

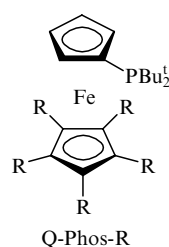
При прочих равных условиях скорость окислительного присоединения²⁹ и восстановительного элиминирования опре-

деляется стерическими и электронными характеристиками лиганда.^{30–32}



Однако их относительные вклады и чувствительность скорости реакции к их суммарному эффекту до конца не изучены. В целом фосфины с более электронодонорными заместителями, например алкильными группами, способствуют окислительному присоединению в большей степени, чем триарилфосфины.³⁰

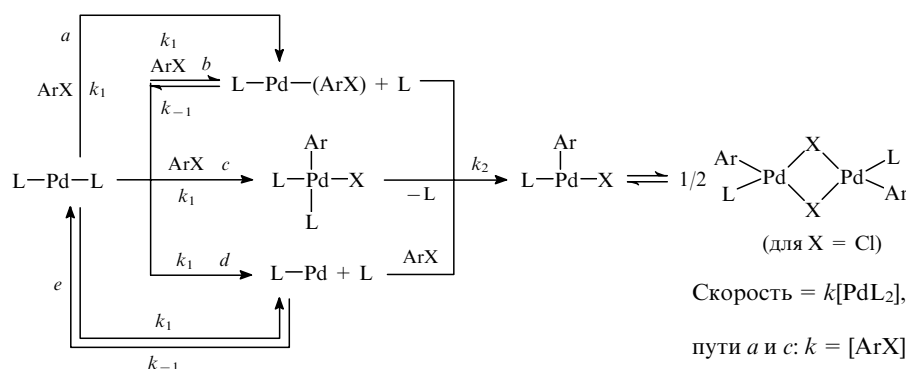
В случае стерически затрудненных монофосфинов Q-Phos-R ($\text{R} = 4\text{-Tol}, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) характер первой стадии (диссоциация или окислительное присоединение) зависит от природы галогена.



Возможные механизмы окислительного присоединения галогенаренов к комплексу PdL_2 и соответствующие выражения для константы скорости представлены на схеме 3. Так, присоединение иодбензола протекает как стандартное замещение (путь *a*). В случае бромбензола сначала протекает необратимая диссоциация фосфина — лимитирующая стадия (путь *d*). Для хлорбензола аналогичная диссоциация обратима, а лимитирующей стадией является окислительное присоединение (путь *e*).³³

В зависимости от природы лиганда присоединение может протекать по двум конкурирующим механизмам, один из которых (анионный) включает образование комплекса $[\text{LPd}(\text{OR})]^-$ на первой стадии (схема 4).³⁴ Реакции с объемными дифосфинами имеют нулевой порядок по основанию. Напротив, реакции с монофосфинами, например PBu_3 , протекают по двум механизмам одновременно. Очевидно, что образование комплексов $[\text{LPd}(\text{OR})]^-$ будет ускорять окислительное присоединение и трансметаллирование, облегчая в целом протекание реакции.

Схема 3



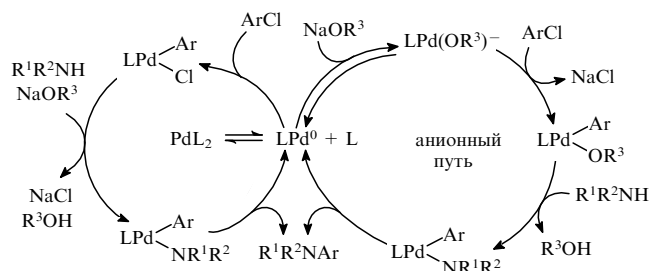
$$\text{Скорость} = k[\text{PdL}_2],$$

$$\text{пути } a \text{ и } c: k = [\text{ArX}]; \quad \text{путь } d: k = k_1;$$

$$\text{путь } b: k = \frac{k_1 k_2 [\text{ArX}]}{k_{-1} [\text{L}] + k_2}; \quad \text{путь } e: k = \frac{k_1 k_2 [\text{ArX}]}{k_{-1} [\text{L}] + k_2 [\text{ArX}]} .$$

$\text{L} = \text{Q-Phos-R}$ ($\text{R} = 4\text{-Tol}, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$); $\text{Ar} = \text{Ph}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$.

Схема 4

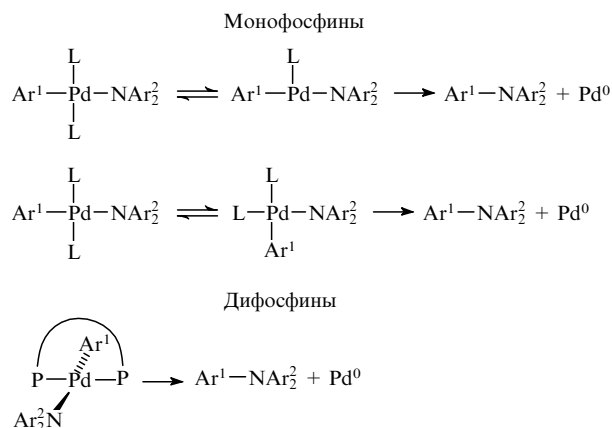


$L = \text{P}(\text{Bu}^t)_3$; $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$; $\text{R}^3 = \text{Bu}^t$, 2,4,6- $\text{Bu}_3\text{C}_6\text{H}_2$; $\text{Ar} = \text{Ph}$.

3. Восстановительное элиминирование

Восстановительное элиминирование — наиболее хорошо изученная стадия данного каталитического цикла.^{35–43} В отличие от окислительного присоединения ее скорость выше для комплексов фосфинов, содержащих электроноакценторные группы. Последние несколько понижают электронную плотность на металлическом центре и способствуют восстановлению. Аналогично влияние стерических затруднений в лиганде. Способствуя восстановительному элиминированию, хелатирующие лиганды затрудняют конкурирующий процесс — β -элиминирование атома водорода. Влияние стерического фактора доминирует над электронными эффектами.⁴³ Яркий пример — лиганд $\text{P}(\text{Bu}^t)_3$, обладающий уникальной комбинацией свойств. С одной стороны, наличие электронодонорных алкильных групп благоприятствует окислительному присоединению, но одновременно затрудняет элиминирование. С другой стороны, стерические характеристики данного фосфина способствуют восстановительному элиминированию. Суммарный эффект приводит к необычайно высокой активности комплексов $\text{P}(\text{Bu}^t)_3$ с палладием.

Известно, что восстановительное элиминирование протекает как диссоциативный процесс с образованием трех- или четырехкоординационных амидных интермедиатов, причем в первом случае реакция идет быстрее. При низкой концентрации монофосфины дают трехкоординационные или Т-образные интермедиаты, при высокой — четырехкоординационные. В случае дифосфинов, например dppf , элиминирование идет непосредственно из четырехкоординационного комплекса.



Однако скорость элиминирования для бидентатных лигандов может быть выше, чем для монодентатных.⁴² При этом лиганды, образующие больший угол на центральном атоме (угол $\text{P}-\text{M}-\text{P}$, β_n), способствуют восстанови-

тельному элиминированию в большей степени.^{44,45} В процессе миграции фосфиновые лиганды склонны к увеличению угла β_n , а фосфины с большим углом β_n ускоряют миграцию.

Лиганд	BINAP	Xantphos	dppf
β_n , град	92	111	99

Выбор лиганда определяет не только скорость реакции, но и селективность. Так, при взаимодействии бромаренов с аминопроизводными некоторых NH-гетероциклов в зависимости от лиганда сочетание может протекать по аминогруппе или по циклическому атому азота.⁴⁶

Не менее важен выбор подходящего основания.^{5,47} Стандартное основание в каталитическом аминировании — *трет*-бутилат натрия. Однако в случае субстратов с лабильными функциональными группами (например, COR, COOR и т.п.) используют более слабые основания (K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 и др.).

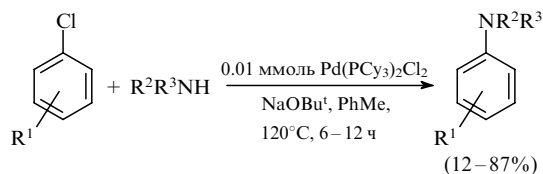
Аминирование чаще проводят в органических растворителях, которые одновременно выполняют несколько функций: растворение исходных соединений и частично основания, определение температурного режима реакции, а также стабилизация интермедиатов. Наиболее часто используют толуол, реже — диоксан, ксилол, диметоксиэтан, ТГФ. В большинстве случаев растворители должны быть абсолютными и не содержать следов кислорода. В присутствии устойчивых к окислению лигандов реакцию можно проводить в аэробных условиях. Некоторые каталитические системы допускают наличие воды в реакционной смеси.

В зависимости от растворителя и катализатора температурный режим аминирования варьируется от 25°C (для наиболее активных катализаторов) до 140°C. В большинстве случаев процесс протекает при температурах в интервале 70–100°C.

III. Катализ комплексами палладия с монофосфинами

1. Триалкилфосфины

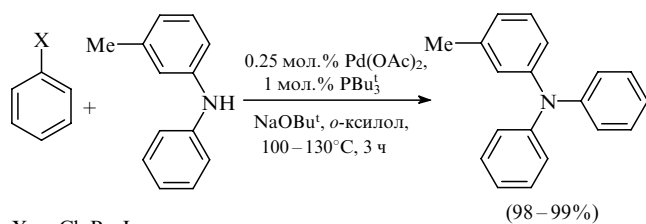
Первое сообщение об аминировании неактивированных хлораренов в присутствии триалкилфосфина PCy_3 (Cy — циклогексил) было опубликовано в 1997 г.⁴⁸ В описанных условиях превращение сопровождается побочными процессами — дегидрированием аминов и восстановлением исходных субстратов. Провести реакцию с первичными алифатическими аминами, склонными к образованию иминов, в таких условиях не удается.



$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 2\text{-Me}, 4\text{-CN};$

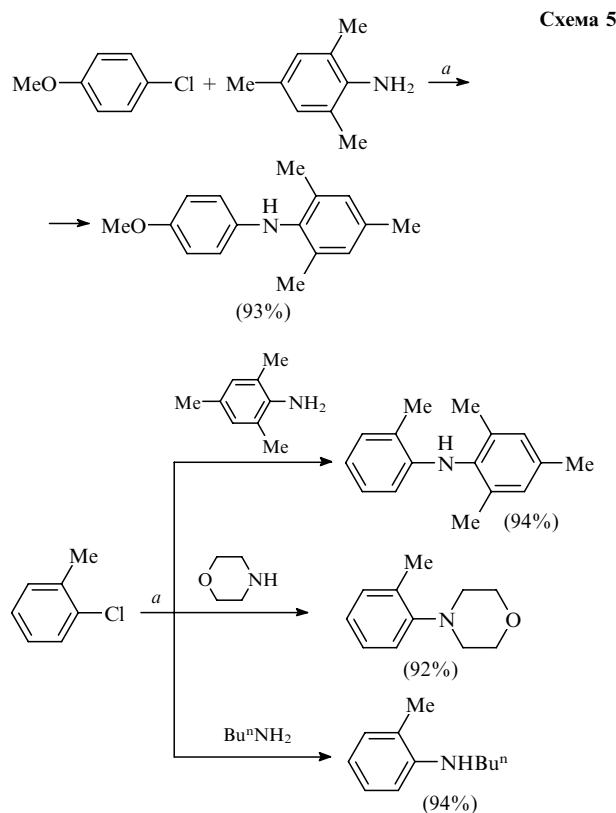
$\text{R}^2\text{R}^3\text{NH} = \text{MeN} \text{ (piperidine)}, \text{Hex}_2\text{NH}, \text{Bn}_2\text{NH}.$

Более эффективен в C–N-сочетаниях три-*трет*-бутилфосфин, одинаково подходящий для аминирования ароматических хлоридов, бромидов и иодидов.^{49,50} Так, взаимодействие хлорбензола с замещенным дифениламино протекает за 3 часа с количественным выходом продукта.



X = Cl, Br, I.

Согласно результатам исследования⁵¹, наиболее эффективны в реакциях сочетания арилгалогенидов с аминами (а также с бороновыми кислотами и магнийорганическими соединениями) системы $\text{PBu}_3^t\text{–Pd}(\text{dba})_2$ и $\text{PBu}_3^t\text{–Pd}_2(\text{dba})_3$. Последние позволяют осуществлять аминирование дезактивированных арилхлоридов, в том числе *орто*-замещенных, вторичными и первичными ароматическими и алифатическими аминами при 60°C (схема 5).

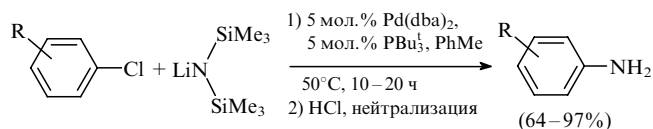


a — 3 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 3 мол.% PBu_3^t , NaOBu_4^t , диоксан, 60°C, 18 ч.

В качестве аминирующего агента могут также выступать амиды,⁵² NH-содержащие гетероциклы,^{53, 54} карбамат⁵³ (табл. 1).

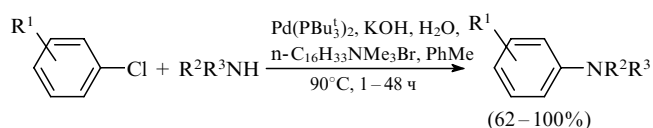
Таблица 1. Взаимодействие хлораренов ($\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$) с NH-гетероциклами и карбаматом ($\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$).

R^1	$\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$	Катализатор	Условия	Выход, %	Ссылки
4-Me		5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 5 мол.% PBu_3^t	Cs_2CO_3 , толуол, 100°C, 12 ч	64	53
4-Me		4 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 4 мол.% PBu_3^t	NaOPh , толуол, 100°C, 24 ч	59	53
4-CHO		1 мол.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1 мол.% PBu_3^t	K_2CO_3 , <i>o</i> -ксилол, 120°C, 6 ч	71	54



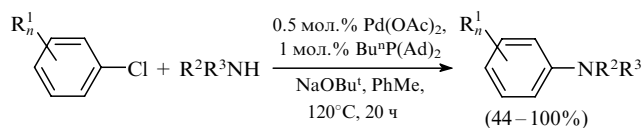
R = H, 4- CO_2Me , 4- Bu^n , 4-OMe, 3-OMe, 3-Me, 4-F.

Вместо алколятов можно использовать водные гидроксиды калия или натрия с катализатором межфазного переноса $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{NMe}_3\text{Br}$. Будучи более слабыми основаниями, щелочи позволяют проводить реакции с субстратами, содержащими лабильные функциональные группы (COOR , NO_2 , CN и др.). Готовый $\text{Pd}(\text{PBu}_3^t)_2$ менее активен, чем катализатор, генерируемый *in situ* из соединения палладия и PBu_3^t , но устойчив к действию KOH и NaOH .⁵⁵



R^1 = H, 2-Me, 4- CO_2Me , 4-Me, 4-OMe, 4- NO_2 , 4-CN, 4-Ac;
 R^2 = H, Alk, R^3 = Alk; R^2 = H, Ar, R^3 = Ar.

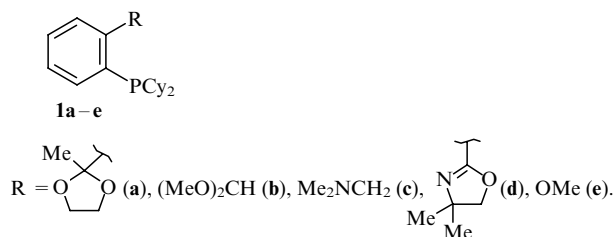
Полное превращение наблюдается при взаимодействии арилхлоридов, в том числе *орто*,*орто*-дизамещенных, с вторичными алифатическими и первичными ароматическими аминами в присутствии комплекса палладия с ди(1-адмантил)бутилфосфином ($\text{Bu}^n\text{P}(\text{Ad})_2$, торговое название *cataCXium*[®] A).⁵⁶



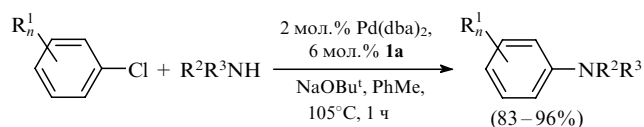
R_n = H, 4-Me, 3-Me, 3-OMe, 2-Ac, 2-F, 2,6-Me2;
 R^2 , R^3 = Alk; R^2 = H, R^3 = Ar.

2. Диалкиларилфосфины

Дициклогексиларилфосфины **1a–e**, которые содержат гетероатом в заместителе, находящемся в *орто*-положении к фосфиновой группе, образуют с металлом хелаты.



Из соединений **1** наиболее эффективен лиганд **1a**; его комплексы с палладием катализируют взаимодействие субстратов, содержащих объемные заместители в *орто*-положении, с первичными и вторичными ароматическими и алифатическими аминами.^{57, 58}

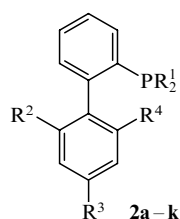


$\text{R}_n^1 = 2\text{-OMe}, 4\text{-C(O)Ph}, 4\text{-CN}, 4\text{-CF}_3, 2,5\text{-Me}_2, 3,5\text{-Me}_2$;

$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$.

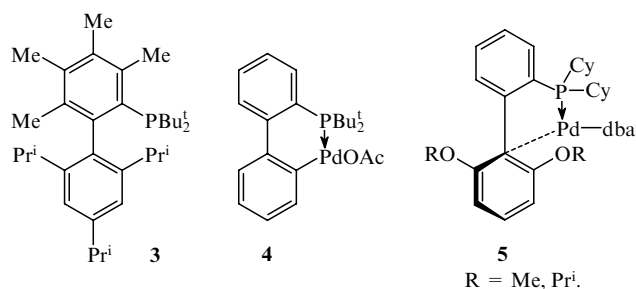
3. Диалкилфосфинобифенилы и родственные биарилы

Широкое применение в реакциях кросс-сочетания нашли так называемые фосфины Бухвальда **2a–k**, **3** (табл. 2).^{59, 60}

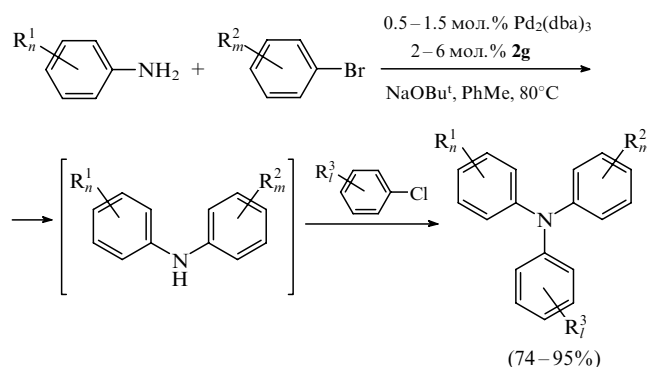


Лиганд 2	R^1	R^2	R^3	R^4
a (Cyclohexyl JohnPhos)	Cy	H	H	H
b (MePhos)	Cy	Me	H	H
c (DavePhos)	Cy	NMe ₂	H	H
d (X-Phos)	Cy	Pr ⁱ	Pr ⁱ	Pr ⁱ
e (S-Phos)	Cy	OMe	H	OMe
f	Cy	OPr ⁱ	H	OPr ⁱ
g (JohnPhos)	Bu ^t	H	H	H
h	Bu ^t	Me	H	H
i	Bu ^t	NMe ₂	H	H
j	Bu ^t	Pr ⁱ	H	H
k	Bu ^t	Pr ⁱ	Pr ⁱ	Pr ⁱ

Стерические и электронные свойства таких лигандов можно моделировать, варьируя заместители в ароматических кольцах. Взаимодействие π -системы биарила с Pd-центром может привести к циклопалладированию, что увеличивает стабильность катализатора (подробнее о палладациклах см. раздел V). Фосфины, содержащие заместители в положениях 2' и 6', образуют палладациклы типа **4** не способны. Однако донорные группы (OMe или OPrⁱ) увеличивают электронную плотность и объем бифенильного фрагмента, что дополнительно стабилизирует Pd-комплекс **5**.

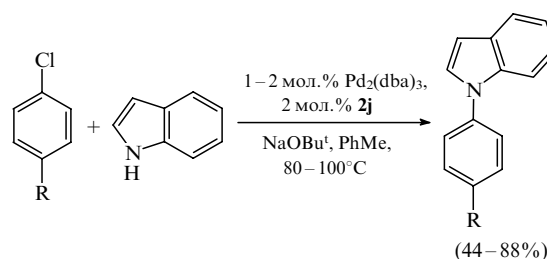


Аминирование бромаренов в присутствии лиганда **2g** и последующее взаимодействие образующихся диариламинов с хлораренами представляет удобный одnoreакторный (one-pot) синтез несимметричных триариламинов.⁶⁷



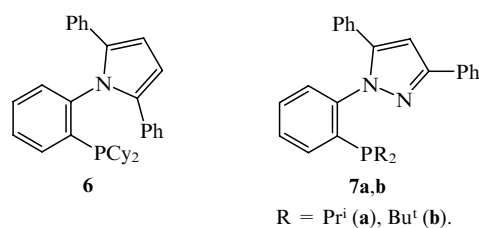
R_n^1	R_m^2	R_j^3
4-Me	3,5-Me ₂ 2,5-Me ₂ 4-OMe	2,5-Me ₂ 3-OMe 4-Bu ⁿ
4-OMe	3-OMe	2-OMe
3-Me	4-NMe ₂	4-OMe
2,4-Me ₂	4-OMe	3-Me
3-NH ₂	4-Bu ^t	4-Me

В присутствии диалкилфосфинобифенила **2j** с высоким выходом протекает *N*-арилрование индола.⁶⁸



$\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}^n, \text{CO}_2\text{Me}$.

Диалкилфосфинобиарили **6**, **7a,b**, содержащие в *орто*-положении к фосфиновой группе гетероциклический фрагмент (пиррольный или пиазольный цикл), эффективно катализируют C–N-сочетания замещенных бромаренов с первичными и вторичными ароматическими и алифатическими аминами.



Взаимодействие 4-хлортолуола с морфолином в присутствии Pd₂(dba)₃ и одного из указанных лигандов также протекает с хорошим выходом.⁶⁹

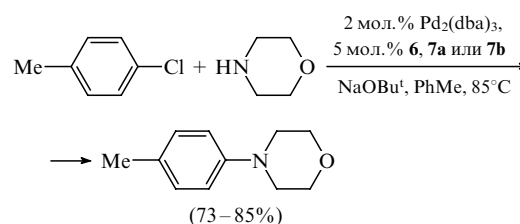
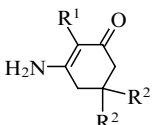


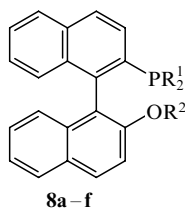
Таблица 2. Аминирование хлораренов ($\text{RC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ или $\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}$) в присутствии комплексов палладия и диалкилфосфинобиенилов.

R или R_2	Амины ^a	Катализатор	Условия	Выход, %	Ссылки
4-Me, 4-OMe, 4-CN, 2,5-Me ₂	Вторичные и первичные алифатические и ароматические	0.5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1.5 мол.% 2c	NaOBu^t , толуол, 80–100°C, 11–27 ч	83–99	61
4-NO ₂ , 3-OMe, H, 2-Me, 4-CO ₂ Me	 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me};$ $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{H}$	0.5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1 мол.% 2c	Cs_2CO_3 , ТГФ, 80°C, 2.5–48 ч	80–98	62
4-NO ₂ , 4-Ac, H, 3-CO ₂ Me	Вторичные алифатические и ароматические, первичные ароматические, бензофенонимин	То же	K_3PO_4 , DME, ^b 100°C, 16–22 ч	81–83	63
3-OH, 3-(CH ₂) ₂ OH, 3-NHAc	Вторичные и первичные алифатические и ароматические	0.5–1.5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1.2–3.6 мол.% 2c	$\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, ТГФ, 65°C, 14–25 ч	59–83	64
3-CN, 4-NO ₂ , 3-Ac, 3-CO ₂ Me, 2-NO ₂	Вторичные алифатические и ароматические, первичные ароматические	0.5–2.5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1–5 мол.% 2a	K_3PO_4 , DME, 100°C, 16–40 ч	75–95	63
4-OMe, 2-OMe, 2-пиридил	$\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$	0.5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1.2 мол.% 2a	Толуол–ТГФ, 65–100°C, 16–20 ч	95–98	65
2-Me, 4-Bu ⁿ , 3-CONH ₂ , 4-CO ₂ H, 4-NHAc, 4-NHCO ₂ Bu ^t	Вторичные и первичные алифатические и ароматические	1 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 4–5 мол.% 2d	K_2CO_3 , Bu ^t OH; или NaOBu^t , толуол; или Cs_2CO_3 , диоксан, 80–110°C, 11–24 ч	78–98	66
3-NO ₂ , 3-CF ₃ , 2,5-Me ₂ , 4-Bu ^t , 4-Ph, 4-Bu ⁿ , 3-пиридил	То же	0.5 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 2 мол.% 2d	KOH, H ₂ O, 110°C, 3–18 ч	84–96	66
4-Me, 2,5-Me ₂ , 4-OMe, 4-CN, 2-OMe, 3-OMe, 3,5-MeO ₂	»	1–2 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 2–4 мол.% 2g	NaOBu^t , толуол, комнатная температура, 14–21 ч	71–99	63
4-Me, 2,5-Me ₂ , 4-OMe, 2-OMe, 3,5-(OMe) ₂ , 2,6-Me ₂ , 2,6-Pr ⁱ ₂	Вторичные и первичные алифатические и ароматические, бензофенонимин	0.5–4 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 1–8 мол.% 2g	NaOBu^t , толуол, 80°C, 2.5–24 ч	73–100	63
4-Me, 2,3-Me ₂	То же	0.025 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 0.1 мол.% 2g	NaOBu^t , толуол, 110°C, 19–22 ч	89–97	63
4-Me, 2-OMe, 2-Me, 2-пиридил	LiNH_2	1 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 2.4 мол.% 2g	NaOBu^t , толуол–диоксан, 80–100°C, 19–22 ч	64–95 ^b	65

^a И родственные соединения, например бензофенонимин; ^b DME — 1,2-диметоксизтан.

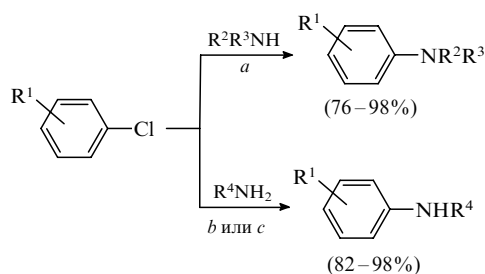
4. 2-Диалкилфосфино-1,1'-бинафтилы

Для 2-диалкилфосфино-1,1'-бинафтилов **8a–f** характерно Р,О-хелатирование (как и для лигандов **1a,b,e**).


 $\text{R}^1 = \text{Cy}; \text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**), Pr^i (**b**), Bu (**c**);

 $\text{R}^1 = \text{Bu}^t; \text{R}^2 = \text{Me}$ (**d**), Pr^i (**e**), Bu (**f**).

В реакциях с первичными аминами более эффективен бинафтил **8e** с объемной алкильной группой у атома кислорода, а в реакциях с вторичными аминами — бинафтил **8a**.⁷⁰

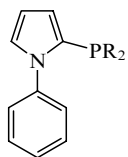

 a — $\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-CO}_2\text{Me}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Alk}, \text{Ar}; 2\text{--}3 \text{ мол.}\% \text{ Pd}(\text{dba})_2$,
 3–5 мол.% **8a**; NaOBu^t , PhMe, 110°C, 12–24 ч;

 b — $\text{R}^1 = \text{H}, 2\text{-OMe}, 4\text{-OMe}; \text{R}^4 = \text{Alk}, \text{Ar}; 1\text{--}2 \text{ мол.}\% \text{ Pd}(\text{dba})_2$,
 2–4 мол.% **8e**; NaOBu^t , PhMe, 110°C, 12–24 ч;

 c — $\text{R}^1 = 4\text{-CO}_2\text{Me}; \text{R}^4 = \text{Alk}, \text{Ar}; 2 \text{ мол.}\% \text{ Pd}(\text{OAc})_2$; 2–4 мол.% **8e**;
 Cs_2CO_3 , DME, 110°C, 12–24 ч.

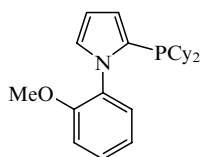
5. 2-Диалкилфосфиногетарилы

В 2004 г. была разработана новая каталитическая система на основе палладия и N-замещенных гетарилфосфинов **9–12** (торговое название cataCXium® P). Среди последних наиболее широкое применение в реакциях образования связей C–N нашли 2-диалкилфосфино-N-фенилиндолы **12a,b** (cataCXium® PIn).

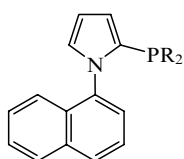


9a–d (cataCXium® P)

R = Ph (**a**), Cy (**b**),
Bu^t (**c**), Ad (**d**).

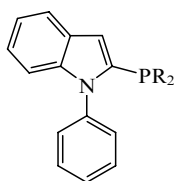


10



11a,b

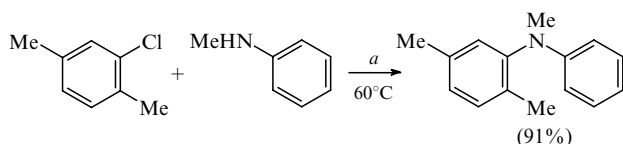
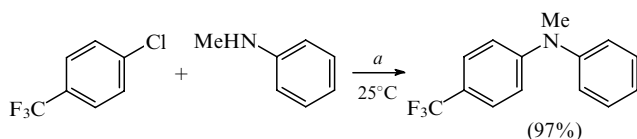
R = Cy (**a**), Bu^t (**b**).



12a–c (cataCXium® PIn)

R = Cy (**a**), Bu^t (**b**), Ad (**c**).

Катализаторы на основе cataCXium® PIn позволяют проводить аминирование хлораренов с низкими нагрузками катализатора и в достаточно мягких условиях.⁷¹

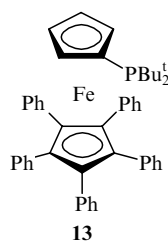


a — 0.5 мол. % Pd(OAc)₂, 1 мол. % **12a,b**, NaOBu^t, PhH, 20 ч.

6. Монофосфины с ферроценовым, флуореновым, инденовым и циклопентадиенильным заместителями

Комплекс палладия с объемным фосфином Хартвига Q-Phos-Ph (**13**) катализирует взаимодействие хлораренов с

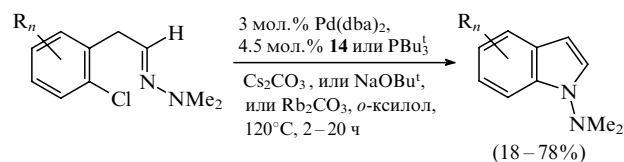
первичными и вторичными ароматическими и алифатическими аминами (табл. 3).⁷²



13

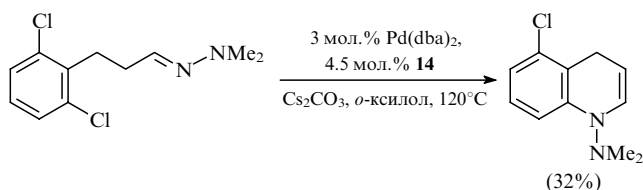
Лиганд **13** отличается высокой активностью и удобством в применении, поскольку устойчив по отношению к кислороду воздуха в растворах и в твердом состоянии.

Внутримолекулярное каталитическое аминирование может быть использовано в синтезе гетероциклов.⁷³ Подобные реакции больше характерны для бромаренов, однако известны примеры внутримолекулярного аминирования производных хлораренов. Например, в результате циклизации *N,N*-диметилгидразонов 2-хлорарилацетальдегидов образуются индолы.

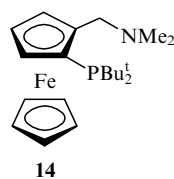


R = Cl, F; R₂ = OCH₂O.

Аналогичная реакция *N,N*-диметилгидразона 2,6-дихлорфенилпропаналя дает 1-диметиламино-4*H*-хинолин.⁷⁴



В качестве лиганда в этих случаях могут выступать фосфин **14** или PBu₃.



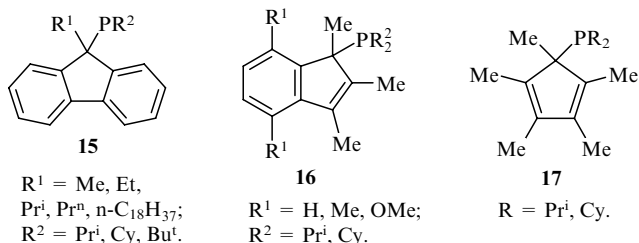
14

Таблица 3. Аминирование хлораренов (RC₆H₄Cl и R₂C₆H₃Cl) в присутствии комплекса палладия с лигандом **13** (см. 72).^a

Амин	R или R ₂	Количество Pd(dba) ₂ , мол. %	Температура и время проведения реакции	Выход, %
Дифениламин	H, 4-OMe, 2-Me, 4-CN, 2-OMe	0.5–1.0	45–100°C, 5–21 ч	95–99
<i>N</i> -Метиланилин	2-Me	0.5	100°C, 28 ч	89
Морфолин	4-OMe, 4-CN, 4-Me	1.0	45–70°C, 27 ч	82–98
Ди- <i>n</i> -бутиламин	H, 4-OMe	0.5–1.0	100°C, 20 ч	93–94
Анилин	H, 4-OMe, 2-Me, 4-CN ^b	0.5–1.0	70–100°C, 15 ч	86–97
Бензиламин	H, 4-OMe, 4-Me, 4-CN ^b	1.0	100°C, 4–24 ч	92–95
<i>n</i> -Гексиламин	4-OMe, 2-Me, 4-COPh, 2-OMe, 2,5-Me ₂ , 2,6-Me ₂ , 4-CN ^b , 3-dox ^c	1.0–2.0	50–100°C, 8–24 ч	78–97

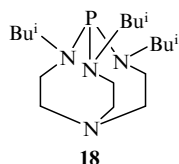
^a Условия проведения реакций: соотношение Pd : лиганд = 1 : 2, NaOBu^t, толуол; ^b в этих случаях реакции проводили в присутствии K₃PO₄ в DME; ^c dox — 1,3-диоксолан-2-ил.

Алкилфосфины **15–17** с флуореновым, инденовым и циклопентадиенильным заместителями также обладают характеристиками, необходимыми для создания высокоэффективных катализаторов, — электронодонорными свойствами и стерической затрудненностью. Катализаторы на основе соответствующих фосфониевых солей эффективны в сочетаниях Сузуки, Соногаширы и Бухвальда–Хартвига, причем солеобразная форма катализатора позволяет проводить реакцию в водной среде, что имеет большие преимущества с точки зрения экологии.^{75, 76}



7. Бициклические триаминофосфины

В качестве лиганда можно применять 2,8,9-триалкил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабицикло[3.3.3]ундеканы, нуклеофильность которых значительно увеличена за счет соседства атома фосфора с атомами азота. В ациклических триаминофосфинах один из атомов азота имеет пирамидальную конфигурацию. Его неподеленная электронная пара ориентирована в противоположную сторону относительно свободной пары фосфора, и в целом данный атом азота выступает как акцептор. Бициклические триаминофосфины подобного недостатка лишены. Наиболее эффективно из них триизобутилпроизводное **18**:⁷⁷ его комплексы с палладием позволяют проводить сочетания хлораренов с различными аминами,⁷⁸ а также с арилбороновыми кислотами⁷⁹ и нитрилами.⁸⁰

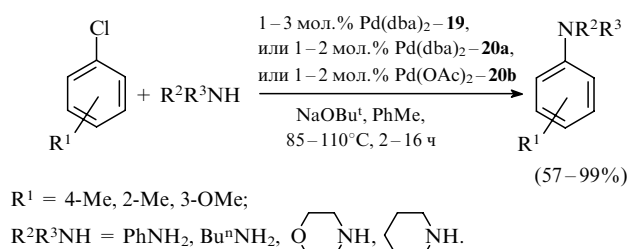
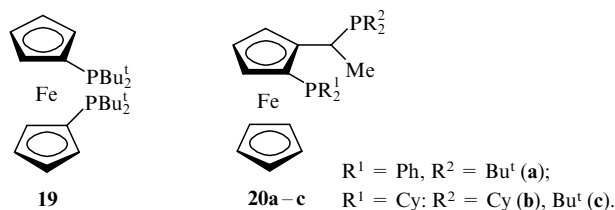
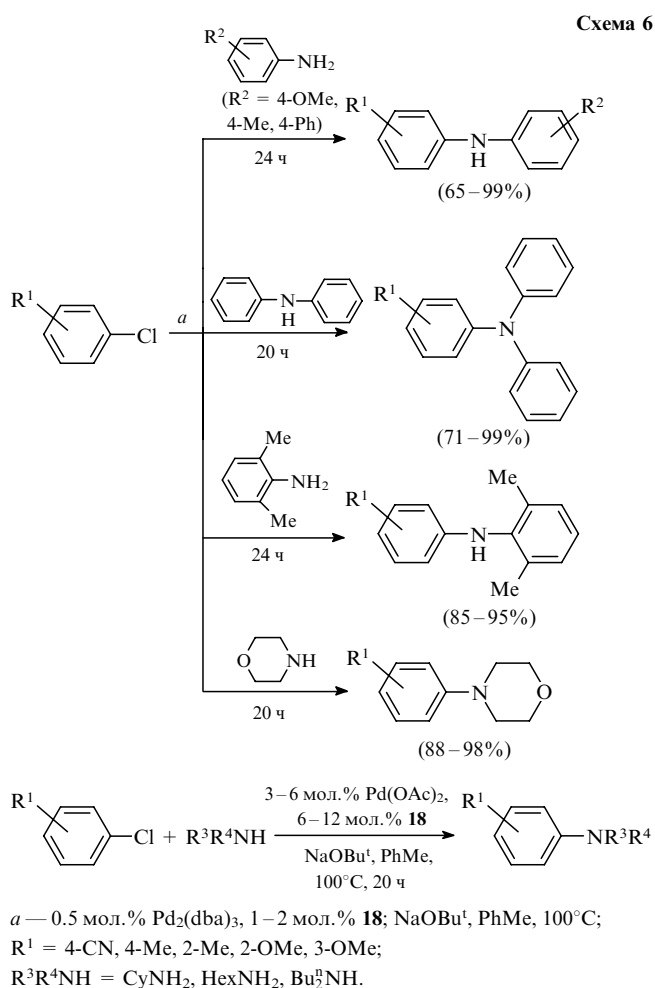


В качестве основания при аминировании можно использовать гидроксид натрия без катализатора межфазного переноса, однако скорость реакции при этом несколько понижается, что может быть связано с недостаточной растворимостью NaOH в толуоле (схема 6).⁷⁸

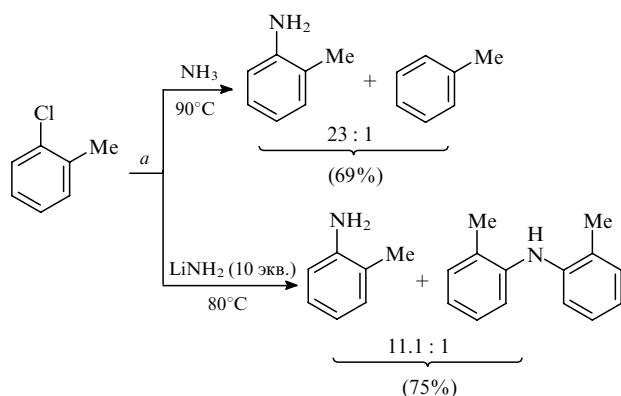
IV. Катализ комплексами палладия с дифосфинами

1. Дифосфины с ферроценовой структурой

Среди дифосфинов с ферроценовой структурой более эффективны бис(диалкилфосфино)ферроцены, сочетающие наряду с повышенной электронной плотностью на атоме фосфора высокую хелатирующую способность. Так, неактивированные хлорарены в присутствии комплексов палладия с дифосфинами **19**, **20a, b** реагируют с первичными и вторичными аминами с высокими выходами.⁸¹

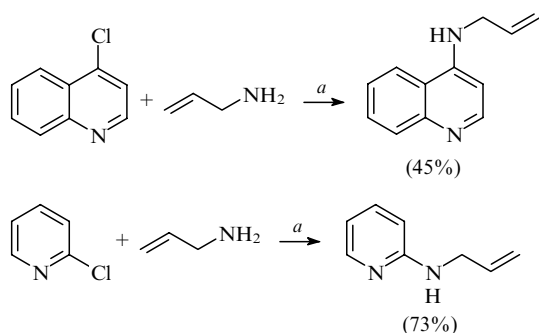


Взаимодействие галогенаренов с аммиаком и амидом лития, катализируемое комплексом палладия с лигандом **20c**, приводит к замещенным анилинам.⁸² В данном превращении во всех случаях наблюдается образование побочных продуктов — аренов или диариламинов.



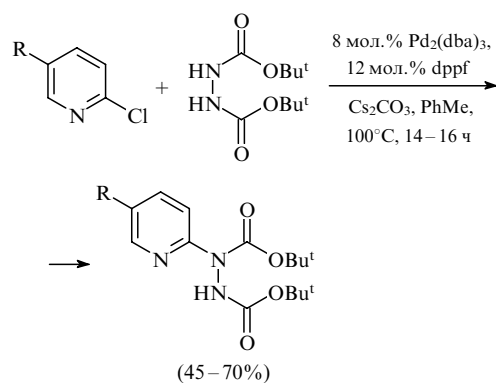
a — 1 мол.% PdCl_2 , 1 мол.% **20c**, NaOBu^t , 24 ч.

1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен менее эффективен в реакциях сочетания, чем его аналог **19**. Комплексы палладия с *dppe* катализируют аминирование исключительно π -дефицитных гетарил- и арилхлоридов.^{83,84} Так, взаимодействие 2-хлорпиридина и 4-хлорхинолина с *N*-аллил- и *N,N*-диаллилами приводит к соответствующим вторичным или третичным аминам.⁸³ Последние легко превращаются в первичные гетариламины при кипячении в спирте с метансульфокислотой в присутствии каталитических количеств 10%-ного Pd/C .



a — 5 мол.% PdCl_2 , 15 мол.% *dppe*, NaOBu^t , THF, 80°C , 3 ч.

В качестве аминирующего реагента могут выступать производные гидразина.⁸⁴



$R = \text{H}, \text{CO}_2\text{Ph}$.

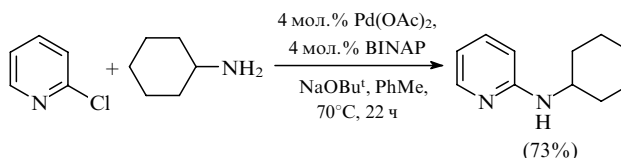
Взаимодействие 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона с нитро-ариламины в присутствии системы $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ –*dppe* протекает при 80°C (выходы продукта 40–90%).⁸⁵

2. Лиганд BINAP

Аналогично лиганду *dppe* другие дифосфины с ароматическими заместителями эффективны при аминировании иод-,

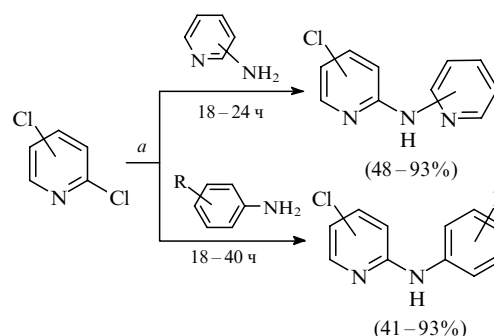
бромаренов и арилтрифлатов. Уступая по нуклеофильности триалкилфосфинам, они позволяют проводить реакции лишь с хлорпроизводными некоторых π -дефицитных гетероциклов и аренов, содержащих электроакцепторные группы.

Первое сообщение о C–N-сочетании в результате замещения атома хлора в присутствии комплекса палладия — аминирование 2-хлорпиридина в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ –BINAP — было опубликовано в 1996 г.⁸⁶



Указанная система наряду с системой $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ –BINAP позволяет аминировать хлорпроизводные других гетероциклических систем: хинолина, бензимидазола, бензотиазола, бензоксазола, пурина, пиридазина и т.д. (табл. 4).^{87–92}

Благодаря различной подвижности атомов хлора в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях пиридинового кольца замещение может протекать селективно. Так, в результате реакции 2,3-, 2,5- и 2,6-дихлорпиридинов в присутствии лиганда BINAP образуются исключительно хлорзамещенные 2-аминопиридины.^{92–94} Заместить атом хлора в дезактивированном положении 3 удается в присутствии более электронодонорного лиганда Cyclohexyl JohnPhos.⁹³



$R = 2\text{-CN}, 4\text{-OMe}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-CO}_2\text{Et}$;

a — 2 мол.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2 мол.% BINAP, 20 экв. Cs_2CO_3 , PhMe, кипячение.

Примеров аминирования хлораренов с участием лиганда BINAP крайне мало. Например, взаимодействие 1,8-дихлорантрацена и 1,8-дихлорантрахинона с тетрааминами, триоксадиаминами и азкараун-эфирами протекает с невысоким выходом, требует длительного кипячения и больших нагрузок катализатора.^{95–97}

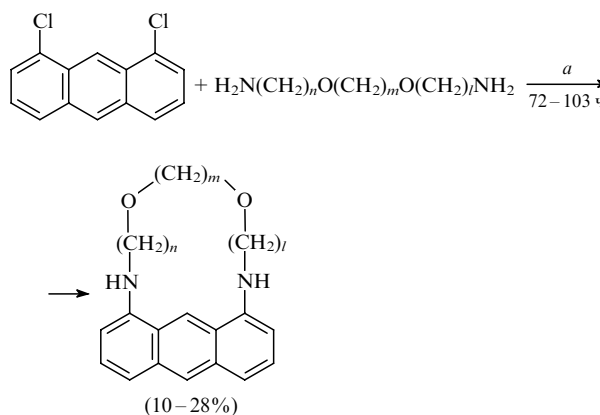
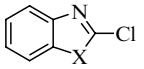
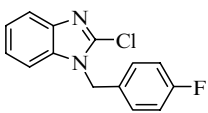
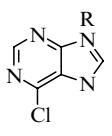
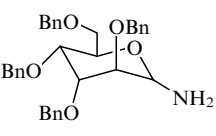
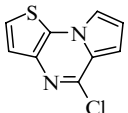
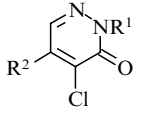
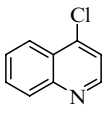
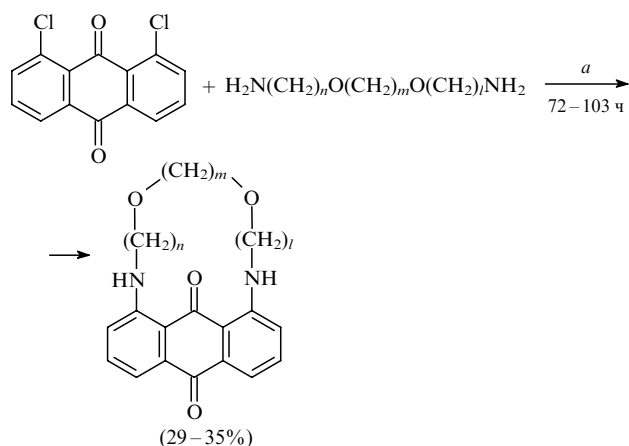
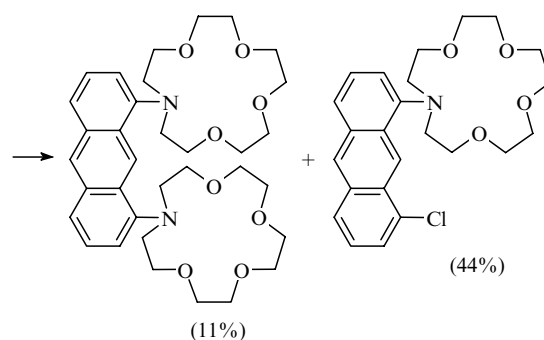
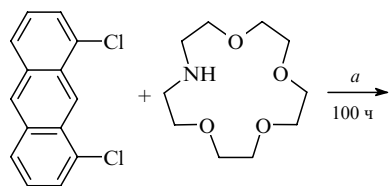


Таблица 4. Аминирование хлоргетаренов в присутствии комплексов палладия и лиганда BINAP.

Хлоргетарены	Амины	Катализатор	Условия	Выход, %	Ссылки
 $X = O, S, NR$	Вторичные алифатические (циклические)	0.5–4 мол.% $Pd(OAc)_2$ или $Pd_2(dba)_3$, 0.75–6 мол.% BINAP	$NaOBu^t$, толуол, $85^\circ C$, 1–16 ч	66–98	87
	Первичные алифатические	2–5 мол.% $Pd_2(dba)_3$, 6–15 мол.% BINAP	То же	67–81	88
 $R = H, 4-MeOC_6H_4CH_2, Me_3Si(CH_2)_2OCH_2$		10 мол.% $Pd_2(dba)_3$, 12–20 мол.% BINAP	$NaOBu^t$, толуол, $140^\circ C$, 1–14 ч	61–79	89
	Первичные алифатические и ароматические	2.5 мол.% $Pd_2(dba)_3$, 7.5 мол.% BINAP	$NaOBu^t$, толуол или ксилол, $110–130^\circ C$, 1–24 ч	72–94	90
 $R^1 = Me, Ph, Bn$ $R^2 = OMe, SEt, OPh$	Первичные ароматические	2 мол.% $Pd(OAc)_2$, 2 мол.% BINAP	K_2CO_3 или Cs_2CO_3 (5-кратный избыток), толуол, $120^\circ C$, 2–48 ч	81–100	91
	То же	То же	K_2CO_3 (20-кратный избыток), диоксан, $110^\circ C$, 24 ч	60	92



$n = 2, 3; m = 2, 4; l = 2, 3.$



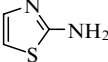
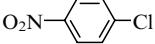
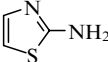
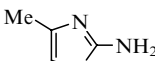
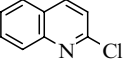
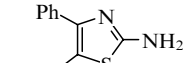
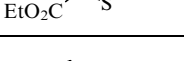
a — $Pd(dba)_2$, BINAP, $NaOBu^t$, диоксан, кипячение.

3. Лиганд Xantphos

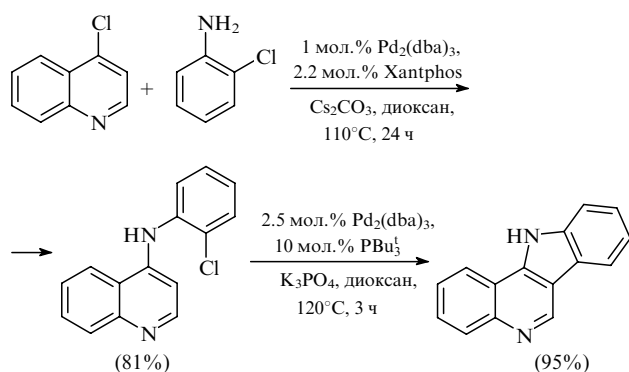
Катализаторы на основе лиганда Xantphos используют преимущественно для аминирования бромаренов. Однако в присутствии данного дифосфина π -дефицитные гетероциклы и нитроарены взаимодействуют с первичными ароматическими аминами (табл. 5).^{92,98}

На последовательности реакции Бухвальда–Хартвига в присутствии лиганда Xantphos и сочетания Хека основан новый подход к построению индоло[3,2-*c*]хинолиновой гетеросистемы.⁹²

Таблица 5. Аминирование арил- и гетарилхлоридов первичными гетариламинами в присутствии комплексов палладия и лиганда Xantphos.⁹⁸

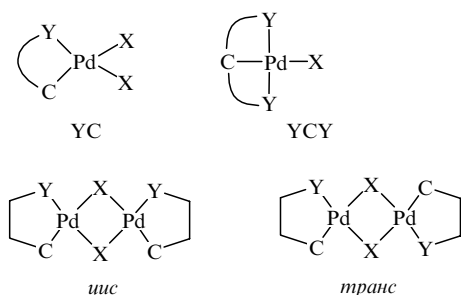
Арил- и гетарилхлориды	Амины	Катализатор	Условия	Выход, %
	См. ^a	1–2.5 мол.% Pd ₂ (dba) ₃ 2–3 мол.% Xantphos	Cs ₂ CO ₃ , или K ₃ PO ₄ , или Na ₂ CO ₃ , диоксан, 100°C, 15–16 ч	64–91
		2 мол.% Pd ₂ (dba) ₃ , 2.2 мол.% Xantphos	K ₃ PO ₄ , диоксан, 100°C, 15–16 ч	96
		То же	Na ₂ CO ₃ , толуол, 100°C, 15–16 ч	91
		»	То же	87
	 	»	»	98

^a Использованы амины: PhNH₂, , , , .



V. Катализ палладациклами и палладатами

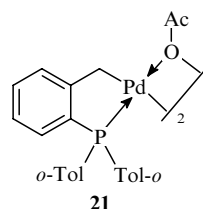
В последнее время все более важную роль в гомогенном катализе играют палладациклы.^{99–101} Большинство из них представляют собой 4e- или 6e-донорные лиганды типа CY и YCY соответственно. Первые обычно существуют в виде димеров в *цис*- либо *транс*-конформации с ацетатным или галогеновым мостиком.



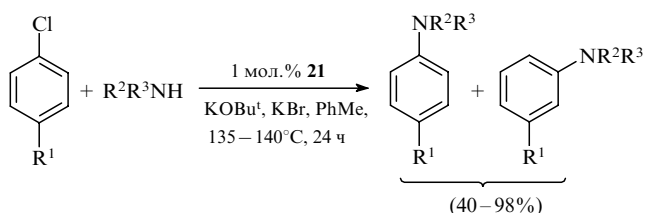
Электронные и стерические характеристики палладациклов зависят от нескольких факторов: от размера металлацикла (от 3 до 11 атомов); от типа металлированного атома углерода (алифатический, ароматический, винильный); от природы донорного атома (N, P, S, O) и заместителей у него (Alk, Ar); от природы группы X (Hal, OTf или растворитель).

В зависимости от перечисленных факторов палладациклы могут быть мономерными или димерными, анионными, катионными или нейтральными. Очевидно, что их свойства можно моделировать, меняя соответствующие характеристики, что наряду с термической стабильностью и устойчивостью на воздухе обеспечивает их широкое применение в каталитических реакциях.¹⁰⁰

Так, впервые аминирование активированных хлораренов в присутствии палладацикла **21** было осуществлено в 1997 г.^{102–104}



Однако наряду с продуктами замещения атома хлора в данной реакции образуются продукты замещения атома водорода в соседнем положении, что свидетельствует о возможности аринового механизма. В пользу данного предположения говорит тот факт, что аналогичное превращение в присутствии KOBu^t протекает и без палладиевого катализатора и лиганда.¹⁰⁵



R¹ = CF₃, C(O)Ph; R²R³NH = Bu₃NH, PhMeNH, .

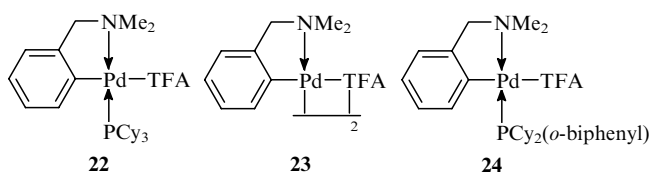
При использовании более слабых оснований такая побочная реакция не протекает. В целом палладациклы **4**, **22–28** эффективно катализируют аминирование хлораренов

Таблица 6. Аминирование хлораренов ($\text{RC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ и $\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}$) в присутствии палладациклов.

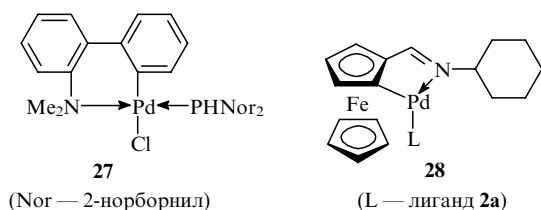
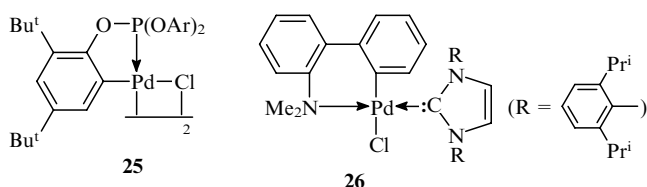
R или R_2	Амины	Катализатор	Условия	Выход, %	Ссылки
4-Me, 3-OMe, 2-OMe, 4-Bu ^t , 3-CN, 3-NO ₂ , 3-CO ₂ Me, 2,5-Me ₂	Вторичные и первичные алифатические и ароматические	0.5–2 мол.% 4 ^a	NaOBu ^t , толуол, 80°C; или KOH, толуол, 90°C; или NaOMe, Et ₃ N, толуол, 120°C, 1–20 ч	75–98	106
4-OMe	Морфолин	0.5 мол.% 22	NaOBu ^t , толуол, 110°C, 17 ч	25	107
	»	0.1 мол.% 23 , 0.1 мол.% PBu_3^t	То же	92	107
	»	0.5 мол.% 24	»	63	107
H, 4-OMe, 4-CF ₃ , 4-Me, 2-Me, 2-OMe	Вторичные алифатические и ароматические	1 мол.% 25 , 2 мол.% PBu_3^t	NaOBu ^t , толуол, 100°C, 17 ч	71–96	108
H, 4-OMe, 4-Me, 2-OMe, 4-CN, 4-CF ₃ , 3-пиридил, 2-пиридил	Вторичные и первичные алифатические и ароматические	1 мол.% 26	NaOBu ^t , диоксан, 70°C, 0.5–4 ч	87–100	109
4-Me, 4-OMe	Вторичные алифатические и ароматические	0.5–2 мол.% 27	NaOBu ^t , толуол, 110°C, 15 ч	100	110
H, 4-Me, 2-Me, 4-OMe, 2-OMe, 2,6-Me ₂ , 4-Ac, 3-NO ₂ , 3-пиридил	Вторичные и первичные алифатические и ароматические	0.2–2 мол.% 28	KOH, Bu ^t OH, H ₂ O, 95°C, 24 ч	39–98	111

^a В случае системы KOH – толуол добавляли еще 0.01 моль лиганда **2g**.

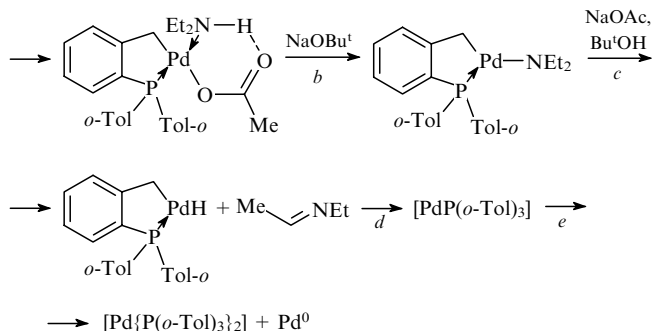
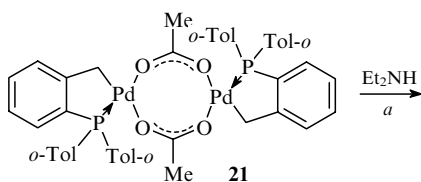
(табл. 6), в том числе в водной среде.¹¹¹ Наиболее активны из них циклы с фосфиновыми или карбеновыми лигандами.



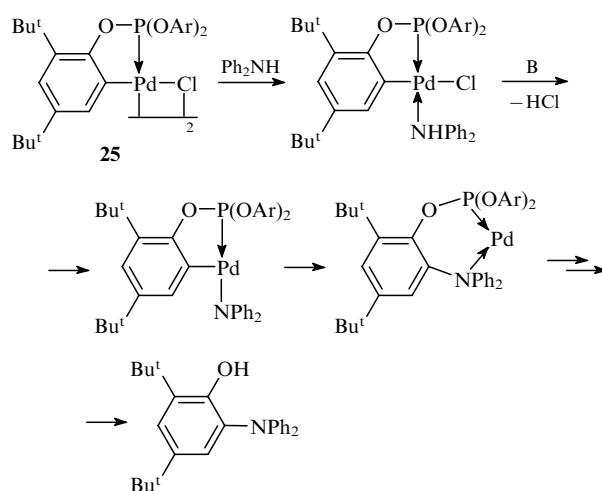
TFA = CF_3CO_2^- .



Предполагаемый механизм образования активных частиц катализатора Pd^0 зависит от структуры палладацикла. Так, для палладацикла **21** он включает: расщепление димера (*a*); депротонирование (*b*); β-элиминирование атома водорода (*c*); восстановительное элиминирование (*d*) и диспропорционирование (*e*).^{101, 104}

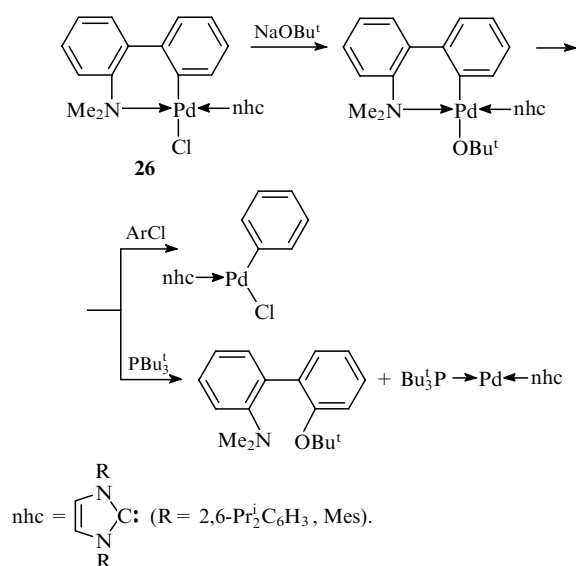


Для соединения **25** не исключено раскрытие цикла с образованием *o*-аминофенола.¹⁰⁸

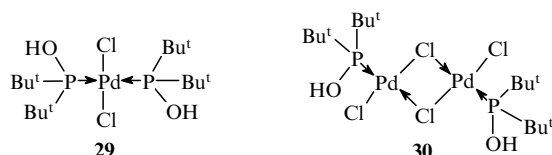


B — основание.

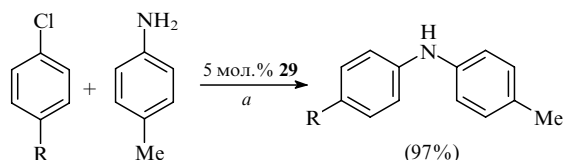
В случае палладацикла **26** активация может осуществляться двумя способами. Один из них включает образование палладацикла с N-гетероциклическим карбеном (nhc) в качестве лиганда.¹⁰⁹



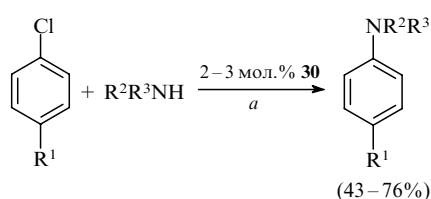
В присутствии комплексов палладия с фосфинистыми кислотами **29**, **30**



с хорошим выходом протекает взаимодействие хлораренов с ароматическими аминами и морфолином.^{112, 113}



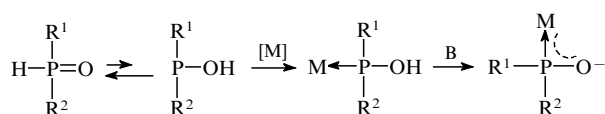
R = H, Me.



a — NaOBu^t, PhMe или диоксан, 110°C, 24 ч;

R¹ = H, Me; R²R³NH = PhMeNH,

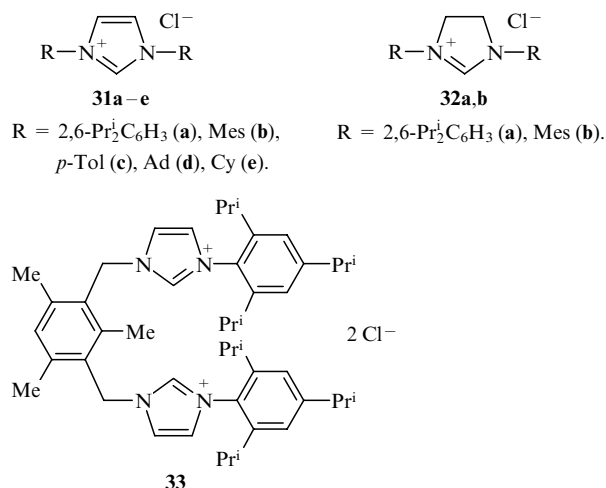
Комплексы **29**, **30** образуются из фосфиноксидов, которые в присутствии переходных металлов переходят в кислотную форму. Кислоты координируются металлическим центром через атомы фосфора. Депротонирование образующегося комплекса приводит к аниону, способствующему окислительному присоединению.



VI. Катализ комплексами палладия с карбеновыми лигандами

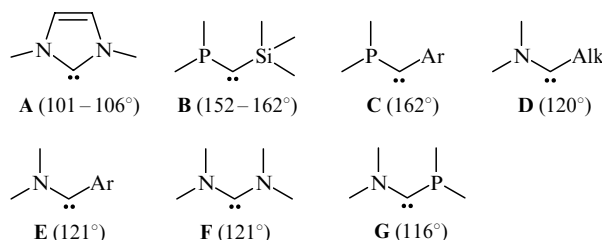
Альтернативу фосфиновым лигандам в реакциях кросс-сочетания составляют нуклеофильные N-гетероциклические карбены, способные, как и фосфины, выступать донорами двух электронов.^{101, 114, 115}

Использование этих лигандов обусловлено рядом причин. Их пространственные характеристики можно изменять, варьируя заместители у атомов азота. Комплексы карбеновых лигандов с металлическим центром не склонны к легкой диссоциации и в целом достаточно устойчивы, поэтому проведение реакции с ними не требует избытка лиганда и инертной атмосферы. Проводить аминирование в присутствии nhc можно при комнатной температуре с малыми нагрузками катализатора. Безусловно, разнообразие предшественников N-гетероциклических карбенов не ограничивается гидрохлоридами **31**–**33**. Наиболее эффективны в реакции Бухвальда–Хартвига катализаторы на основе соединений **31a** и **32a** (табл. 7).¹¹⁴



Комплекс палладия с карбеном **31a** также позволяет получать ариламинопроизводные ряда π-дефицитных гетероциклов.¹²¹

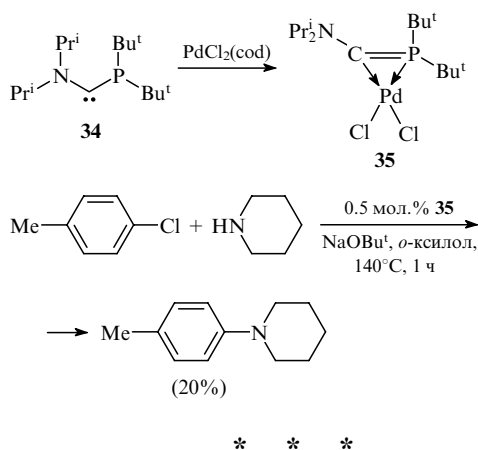
По пространственным характеристикам N-гетероциклическим карбенам **A** среди ациклических карбенов типов **B**–**G** подобны карбены **G**.¹²² Плохая координирующая способность многих ациклических карбенов связана с большей величиной валентного угла у двухвалентного атома углерода (указан в скобках) (для типов **B**–**F**) и чувствительностью к кислороду воздуха (для типов **C**–**E**).



Амино(фосфино)карбен **34** в присутствии PdCl₂(cod) (cod — циклоокта-1,5-диен) образует устойчивый комплекс **35**, эффективно катализирующий аминирование бромаренов. Аналогичная реакция с 4-хлортолуолом протекает с невысоким выходом.¹²²

Таблица 7. Аминирование хлораренов ($\text{RC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ и $\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}$) в присутствии комплексов палладия с карбеновыми лигандами.

R или R_2	Амины ^a	Катализатор	Условия	Выход, %	Ссылки
4-Ме, 4-ОМе, 2,5-Ме ₂	Вторичные циклические, вторичные и первичные алифатические и ароматические, бензофенонимин	1 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_3$, 4 мол.% 31a	KO^tBu , диоксан, 100°C, 3–48 ч	59–99	116, 117
4-CN, 4-Ме, 4-ОМе, 2-Ме, 2-пиридил, 3-пиридил	Вторичные циклические, алифатические и ароматические, первичные ароматические, бензофенонимин	0.02–2 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 0.08–2 мол.% 32a	NaO^tBu или $\text{KO}(\text{t-C}_5\text{H}_{11})$, DME, комнатная температура или 100°C (с малым количеством катализатора)	71–100	118, 119
4-Ме	Вторичные циклические	4 мол.% $\text{Pd}(\text{dba})_3$, 4 мол.% 33	NaO^tBu , диоксан, 100°C, 30 ч	66	120

^a И родственные соединения, например бензофенонимин.

За последние годы аминирование, катализируемое комплексами палладия, претерпело существенные изменения. Превращения, изначально требующие инертной атмосферы и длительного кипячения, теперь можно осуществлять при комнатной температуре, в аэробных условиях, что приближает классическую реакцию Бухвальда – Хартвига к методам «зеленой химии». Однако разработка новых каталитических систем продолжается, поскольку аминирование Бухвальда – Хартвига представляет простой и эффективный способ получения ароматических аминов. Основные усилия исследователей направлены на поиск лигандов, которые превосходят по активности уже известные и синтез которых более дешев и менее трудоемок.

Литература

- J. Tsuji. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovation in Organic Synthesis*. Wiley, New York, 1998
- J.J. Li, G.W. Gribble. *Palladium in Heterocyclic Chemistry. A Guide for the Synthetic Chemist*. Pergamon Press, New York, 2000
- Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. (Ed. E. Negishi). Wiley, New York, 2002
- A.R. Muci, S.L. Buchwald. *Top. Curr. Chem.*, **219**, 131 (2002)
- B. Schlummer, U. Scholz. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1599 (2004)
- S.L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 23 (2006)
- F. Paul, J. Patt, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5969 (1994)
- A.S. Guram, S.L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7901 (1994)
- J.P. Wolfe, S. Wagaw, S.L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215 (1996)
- M.S. Driver, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7217 (1996)
- C.G. Frost, P. Mendonca. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2615 (1998)
- J.F. Hartwig. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2046 (1998)
- V.V. Grushin, H. Alper. *Chem. Rev.*, **94**, 1047 (1994)
- A.F. Littke, G.C. Fu. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 4176 (2002)
- J.-P. Corbet, G. Mignani. *Chem. Rev.*, **106**, 2651 (2006)
- C.J. Smith, M.W.S. Tsang, A.B. Holmes, R.L. Danheiser, J.W. Tester. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 3767 (2005)
- G.V. Salmoria, E. Dall'Oglio, C. Zucco. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2471 (1998)
- G. Luo, L. Chen, G.S. Poindexter. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5739 (2002)
- Y.-J. Chong. *Tetrahedron*, **58**, 1125 (2002)
- B.U.W. Maes, K.T.J. Loones, G.L.F. Lemièrre, R.A. Dommissie. *Synlett*, 1822 (2003)
- G. Burton, P. Cao, G. Li, R. Rivero. *Org. Lett.*, **5**, 4373 (2003)
- T.A. Jensen, X. Liang, D. Tanner, N. Skjaerbaek. *J. Org. Chem.*, **69**, 4936 (2004)
- B.U.W. Maes, K.T.J. Loones, S. Hostyn, G. Diels, G. Rombouts. *Tetrahedron*, **60**, 11559 (2004)
- U. Christmann, R. Vilar. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 366 (2005)
- J.F. Hartwig. *Synlett*, 329 (1997)
- M.W. Hooper, M. Utsunomiya, J.F. Hartwig. *J. Org. Chem.*, **68**, 2861 (2003)
- S. Shekhar, P. Ryberg, J.F. Hartwig, J.S. Mathew, D.G. Blackmond, E.R. Strieter, S.L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3584 (2006)
- L.M. Klingensmith, E.R. Strieter, T.E. Barder, S.L. Buchwald. *Organometallics*, **25**, 82 (2006)
- J.F. Hartwig, F. Paul. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5373 (1995)
- B.C. Hamann, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3694 (1998)
- E.R. Strieter, D.G. Blackmond, S.L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13978 (2003)
- T.E. Barder, M.R. Biscoe, S.L. Buchwald. *Organometallics*, **26**, 2183 (2007)
- F. Barrios-Landeros, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 6944 (2005)
- L.M. Alcazar-Roman, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12905 (2001)
- J. Louie, J.F. Hartwig. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3609 (1995)
- M.S. Driver, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4708 (1995)
- J.F. Hartwig, S. Richards, D. Barañano, F. Paul. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3626 (1996)
- M.S. Driver, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8232 (1997)
- J.F. Hartwig. *Acc. Chem. Res.*, **31**, 852 (1998)
- A.H. Roy, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1232 (2001)
- M. Yamashita, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5344 (2004)
- K. Fujita, M. Yamashita, F. Puschmann, M.M. Alvarez-Falcon, C.D. Incarvito, J.F. Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9044 (2006)
- J.F. Hartwig. *Inorg. Chem.*, **46**, 1936 (2007)

44. P.W.N.M.van Leeuwen, P.C.J.Kamer, J.N.H.Reek, P.Dierkes. *Chem. Rev.*, **100**, 2741 (2000)
45. P.C.J.Kamer, P.W.N.M.van Leeuwen, J.N.H.Reek. *Acc. Chem. Res.*, **34**, 895 (2001)
46. N.Cabello-Sanchez, L.Jean, J.Maddaluno, M.-C.Lasne, J.Rounden. *J. Org. Chem.*, **72**, 2030 (2007)
47. C.Meyers, B.U.W.Maes, K.T.J.Loones, G.Bal, G.L.F.Lemière, R.A.Dommissie. *J. Org. Chem.*, **69**, 6010 (2004)
48. N.P.Reddy, M.Tanaka. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4807 (1997)
49. M.Nishiyama, T.Yamamoto, Y.Koie. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 617 (1998)
50. T.Yamamoto, M.Nishiyama, Y.Koie. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2367 (1998)
51. A.C.Frisch, A.Zapf, O.Briel, B.Kayser, N.Shaikh, M.Beller. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **214**, 231 (2004)
52. S.Lee, M.Jørgensen, J.F.Hartwig. *Org. Lett.*, **3**, 2729 (2001)
53. J.F.Hartwig, M.Kawatsura, S.I.Hauck, K.H.Shaughnessy, L.M.Alcazar-Roman. *J. Org. Chem.*, **64**, 5575 (1999)
54. M.Watanabe, M.Nishiyama, T.Yamamoto, Y.Koie. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 481 (2000)
55. R.Kuwano, M.Utsunomiya, J.F.Hartwig. *J. Org. Chem.*, **67**, 6479 (2002)
56. A.Ehrentraut, A.Zapf, M.Beller. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **182–183**, 515 (2002)
57. X.Bei, A.S.Guram, H.W.Turner, W.H.Weinberg. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1237 (1999)
58. X.Bei, T.Uno, J.Norris, H.W.Turner, W.H.Weinberg, A.S.Guram. *Organometallics*, **18**, 1840 (1999)
59. C.C.Mauger, G.A.Mignani. *Aldrichim. Acta*, **39**, 17 (2006)
60. K.W.Anderson, R.E.Tundel, T.Ikawa, R.A.Altman, S.L.Buchwald. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 6523 (2006)
61. D.W.Old, J.P.Wolfe, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998)
62. S.D.Edmondson, A.Mastracchio, E.R.Parmee. *Org. Lett.*, **2**, 1109 (2000)
63. J.P.Wolfe, H.Tomori, J.P.Sadighi, J.Yin, S.L.Buchwald. *J. Org. Chem.*, **65**, 1158 (2000)
64. M.C.Harris, X.Huang, S.L.Buchwald. *Org. Lett.*, **4**, 2885 (2002)
65. X.Huang, S.L.Buchwald. *Org. Lett.*, **3**, 3417 (2001)
66. X.Huang, K.W.Anderson, D.Zim, L.Jiang, A.Klapars, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6653 (2003)
67. M.C.Harris, S.L.Buchwald. *J. Org. Chem.*, **65**, 5327 (2000)
68. D.W.Old, M.C.Harris, S.L.Buchwald. *Org. Lett.*, **2**, 1403 (2000)
69. R.A.Singer, S.Caron, R.E.McDermott, P.Arpin, N.M.Do. *Synthesis*, (Spec. Iss.), 1727 (2003)
70. X.Xie, T.Y.Zhang, Z.Zhang. *J. Org. Chem.*, **71**, 6522 (2006)
71. F.Rataboul, A.Zapf, R.Jackstell, S.Harkal, T.Riermeier, A.Monsees, U.Dingerdissen, M.Beller. *Chem. – Eur. J.*, **10**, 2983 (2004)
72. N.Kataoka, Q.Shelby, J.P.Stambuli, J.F.Hartwig. *J. Org. Chem.*, **67**, 5553 (2002)
73. G.Zeni, R.C.Larock. *Chem. Rev.*, **106**, 4644 (2006)
74. M.Watanabe, T.Yamamoto, M.Nishiyama. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 2501 (2000)
75. C.A.Fleckenstein, H.Plenio. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 2701 (2007)
76. C.A.Fleckenstein, H.Plenio. *Organometallics*, **26**, 2758 (2007)
77. S.Urgaonkar, M.Nagarajan, J.G.Verkaide. *J. Org. Chem.*, **68**, 452 (2003)
78. S.Urgaonkar, J.G.Verkaide. *J. Org. Chem.*, **69**, 9135 (2004)
79. S.Urgaonkar, M.Nagarajan, J.G.Verkaide. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8921 (2002)
80. J.You, J.G.Verkaide. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5051 (2003)
81. B.C.Hamann, J.F.Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7369 (1998)
82. Q.Shen, J.F.Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 10028 (2006)
83. S.Jaime-Figueroa, Y.Liu, J.M.Muchowski, D.G.Putman. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1313 (1998)
84. J.B.Atreburn, K.Venkateswara Rao, R.Ramdas, B.R.Dible. *Org. Lett.*, **3**, 1351 (2001)
85. X.-L.Wang, X.-F.Zheng, J.Reiner. *Synlett*, 942 (2006)
86. S.Wagaw, S.L.Buchwald. *J. Org. Chem.*, **61**, 7240 (1996)
87. Y.Hong, G.J.Tanoury, H.S.Wilkinson, R.P.Bakale, S.A.Wald, C.H.Senanayake. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5607 (1997)
88. Y.Hong, C.H.Senanayake, T.Xiang, C.P.Vandenbossche, G.J.Tanoury, R.P.Bakale, S.A.Wald. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3121 (1998)
89. N.Chida, T.Suzuki, S.Tanaka, I.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2573 (1999)
90. J.Rouden, A.Bernard, M.-C.Lasne. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8109 (1999)
91. J.Košmrlj, B.U.W.Maes, G.L.F.Lemière, A.Haemers. *Synlett*, 1581 (2000)
92. T.H.Jonckers, B.U.W.Maes, G.L.F.Lemière, G.Rombouts, L.Pieters, A.Haemers, R.A.Dommissie. *Synlett*, 615 (2003)
93. T.H.M.Jonckers, B.U.W.Maes, G.L.F.Lemière, R.Dommissie. *Tetrahedron*, **57**, 7027 (2001)
94. L.F.Frey, K.Marcantonio, D.E.Frantz, J.A.Murry, R.D.Tillyer, E.J.J.Grabowski, P.J.Reider. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6815 (2001)
95. I.P.Beletskaya, A.D.Averin, A.G.Bessmertnykh, R.Guilard. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4987 (2001)
96. I.P.Beletskaya, A.D.Averin, A.G.Bessmertnykh, R.Guilard. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4983 (2001)
97. I.P.Beletskaya, A.D.Averin, A.G.Bessmertnykh, F.Denat, R.Guilard. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1193 (2002)
98. J.Yin, M.M.Zhao, M.A.Huffman, J.M.McNamara. *Org. Lett.*, **4**, 3481 (2002)
99. J.Dupont, M.Pfeffer, J.Spencer. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1917 (2001)
100. J.Dupont, C.S.Consorti, J.Spencer. *Chem. Rev.*, **105**, 2527 (2005)
101. W.A.Herrmann, K.Öfele, D.V.Preysing, S.K.Schneider. *J. Organomet. Chem.*, **687**, 229 (2003)
102. M.Beller, T.H.Riermeier, C.-P.Reisinger, W.A.Herrmann. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2073 (1997)
103. T.H.Riermeier, A.Zapf, M.Beller. *Top. Catal.*, **4**, 301 (1997)
104. J.Louie, J.F.Hartwig. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **35**, 2359 (1996)
105. M.Beller, C.Breindl, T.H.Riermeier, A.Tillack. *J. Org. Chem.*, **66**, 1403 (2001)
106. D.Zim, S.L.Buchwald. *Org. Lett.*, **5**, 2413 (2003)
107. R.B.Bedford, C.S.J.Cazin, S.J.Coles, T.Gelbrich, P.N.Norton, M.B.Hursthouse, M.E.Light. *Organometallics*, **22**, 987 (2003)
108. R.B.Bedford, M.E.Blake. *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1107 (2003)
109. M.S.Viciu, R.A.Kelly III, E.D.Stevens, F.Naud, M.Studer, S.P.Nolan. *Org. Lett.*, **5**, 1479 (2003)
110. A.Schnyder, A.F.Indolese, M.Studer, H.-U.Blaser. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 3668 (2002)
111. C.Xu, J.-F.Gong, Y.-J.Wu. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1619 (2007)
112. G.Y.Li, G.Zheng, A.F.Noonan. *J. Org. Chem.*, **66**, 8677 (2001)
113. G.Y.Li. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 1513 (2001)
114. E.A.B.Kantchev, C.J.O'Brien, M.G.Organ. *Aldrichim. Acta*, **39**, 97 (2006)
115. J.C.Green, B.J.Herbert, R.Lonsdale. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 6054 (2005)
116. J.Huang, G.Grasa, S.P.Nolan. *Org. Lett.*, **1**, 1307 (1999)
117. G.A.Grasa, M.S.Viciu, J.Huang, S.P.Nolan. *J. Org. Chem.*, **66**, 7729 (2001)
118. S.R.Stauffer, S.Lee, J.P.Stambuli, S.I.Hauck, J.F.Hartwig. *Org. Lett.*, **2**, 1423 (2000)
119. M.S.Viciu, R.M.Kissling, E.D.Stevens, S.P.Nolan. *Org. Lett.*, **4**, 2229 (2002)
120. J.Cheng, M.L.Trudell. *Org. Lett.*, **3**, 1371 (2001)
121. S.Ding, N.S.Gray, X.Wu, Q.Ding, P.G.Schultz. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1594 (2002)
122. E.Teuma, C.Lyon-Saunier, H.Gornitzka, G.Mignani, A.Baceiredo, G.Bertrand. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 5541 (2005)

CATALYSIS BY PALLADIUM COMPLEXES: NEW POSSIBILITIES IN AMINATION OF ARYL AND HETARYL CHLORIDES

V.T.Abaev, O.V.Serdyuk

North-Ossetian State University

46, Ul. Vatutina, 362025 Vladikavkaz, Russian Federation, Fax +7(8672)54-4422

Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock

29a, Albert-Einstein-Str., 18059 Rostock, Deutschland, Fax +49(0)381-1281-5000

The key achievements in the chemistry of palladium complex-catalysed amination of chloroarenes are discussed. The general mechanism of the Buchwald–Hartwig reaction and the main types of catalyst systems used for amination of aryl and hetaryl chlorides are considered.

Bibliography — 122 references.

Received 26th May 2007