

Переходные металлы в аминировании хлораренов

О.В.Сердюк, В.Т.Абаев

Институт катализа им. Лейбница университета Росток

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

Северо-Осетинский государственный университет

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

Обзор посвящен реакциям каталитического аминирования хлораренов и хлоргетаренов. Рассмотрены примеры образования связи С—N в присутствии каталитических систем на основе железа, никеля и меди. Библиография — 96 ссылок.

Оглавление

I. Введение	1113
II. Катализ соединениями железа и кобальта	1114
III. Катализ никелем и его соединениями	1114
IV. Катализаторы на основе меди и ее соединений	1119
V. Заключение	1126

I. Введение

Значение ароматических и гетероароматических аминов в современной фармакологии,¹ сельском хозяйстве,² фото- и копировальной технике^{3,4} трудно переоценить. Их применяют в синтезе природных веществ и полимеров,^{5,6} проводящих материалов и их предшественников (некоторые примеры представлены на следующей странице).^{7,8}

Неудивительно, что огромные промышленные масштабы химии ароматических аминов требуют все более совершенных методов синтеза. Недавно опубликованы книги^{9,10}, а также обзор¹¹, освещающие современные способы получения ариламинов. В настоящем обзоре рассмотрены реакции аминирования, катализируемые переходными металлами и их соединениями.

В реакциях образования связи С—N в качестве катализатора наиболее широко применяется палладий, который

позволяет проводить кросс-сочетания С—С, С—N, С—O, С—S быстро, в мягких условиях и с высокими выходами. Значительный вклад в это направление исследований внесли исследовательские группы Бухвальда и Хартвига, работающие с палладиевыми катализаторами (см., например,^{12,13}). Однако высокая стоимость палладия и предпочтительность гетерогенных процессов в промышленности стимулировали поиск новых катализаторов на основе других, более дешевых и доступных, переходных металлов.

Катализ комплексами палладия подробно рассмотрен в обзоре¹⁴. Кроме того, опубликованы обзоры, посвященные реакциям образования новой связи С—N, катализируемым комплексами палладия и никеля,^{15,16} реакциям кросс-сочетания хлораренов в присутствии палладия,¹⁷ катализируемым палладием реакциям арилгалогенидов с аминами в промышленности.¹⁸ Общий обзор запатентованных технологий кросс-сочетаний представлен в работе¹⁹, С—N- и С—O-сочетаний — в работах^{20,21}.

Мы остановимся подробнее на примерах образования связи С—N в присутствии железа, никеля и меди, их соединений и комплексов — аминировании и амидировании галогенаренов и N-арилровании гетероциклов.

Известно, что переходные металлы играют немаловажную роль в синтезе гетероциклических соединений и их функционализации.²² Так, реакции внутримолекулярного каталитического аминирования можно использовать для построения гетероциклического каркаса. Как и межмолекулярные реакции, они протекают быстрее и в более мягких условиях при микроволновом облучении.²³ Однако описания превращений в условиях микроволнового облучения встречаются в литературе довольно редко и в обзор не включены.

Внушительное число публикаций по выбранной тематике вынудило нас ограничиться в основном примерами аминирования наиболее доступных и дешевых субстратов —

О.В.Сердюк. Кандидат химических наук, научный сотрудник LIKAT. Телефон: 49(0)381-1281-207, e-mail: oserduke@mail.ru

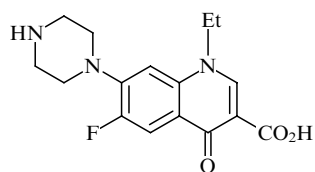
Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклических соединений, металлокомплексный катализ, реакции кросс-сочетания, окислительное и каталитическое аминирование, тандемные и домино-реакции, асимметрическое гидрирование.

В.Т.Абаев. Кандидат химических наук, заведующий кафедрой органической и физической химии СОГУ.

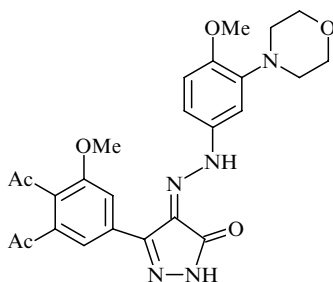
Телефон: (8672)53-1214, e-mail: hampazero@mail.ru

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

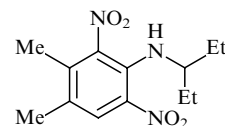
Дата поступления 11 января 2009 г.



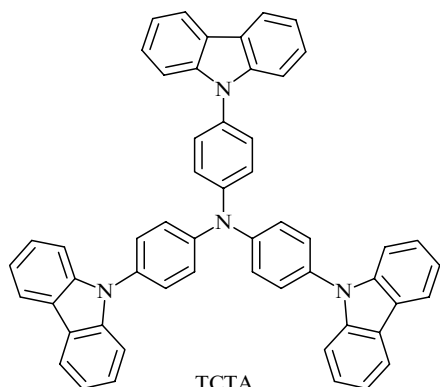
Норфлоксацин — антибактериальное средство



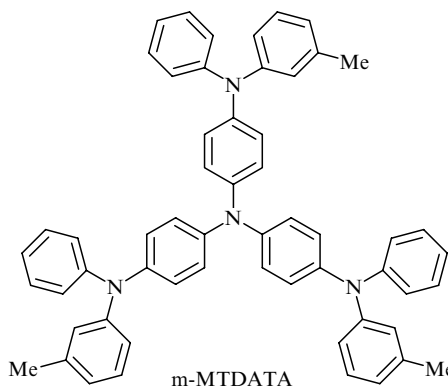
Потенциальное средство против диабета и болезни Альцгеймера



Пендиметалин — гербицид



TCTA



m-MTDATA

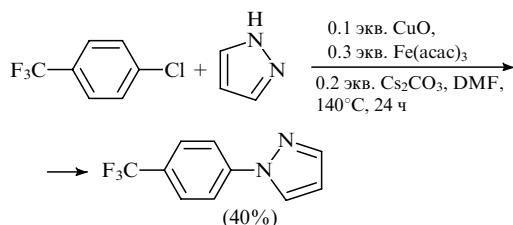
Материалы для изготовления термически устойчивых электролюминесцентных устройств

хлораренов²⁴ и их гетероциклических аналогов. Большинство цитируемых работ опубликованы в 2000–2008 гг.

II. Катализ соединениями железа и кобальта

Железо как катализатор долгое время находилось в тени других переходных металлов, катализаторы на его основе в реакциях кросс-сочетания использовали редко (подробнее о превращениях в присутствии железосодержащих катализаторов см. обзор²⁵). Несмотря на некоторые преимущества (низкую стоимость, доступность и экологическую чистоту), серьезную альтернативу другим катализаторам в соединениях и комплексах железа увидели совсем недавно (см. обзоры^{26–28}). На настоящий момент известно всего несколько примеров N-арилрования азолов в присутствии соединений железа.^{29–31}

Так, иод-, бромарены и 4-трифторметилхлорбензол реагируют с пиразолом, имидазолом, 1,2,4- и 1,2,5-триазолами, индолом в присутствии оксида меди(II) и Fe(acac)₃, например:²⁹



Превращение протекает с выходом 40–98% и не сопровождается образованием побочных продуктов — аренов и диариллов. Примечательно, что в отсутствие одного из компонентов данного диметаллического катализатора арирование не идет. Однако использование *N,N*-димитилэтилендиамина в качестве добавки к FeCl₃ или Fe₂O₃ позволяет проводить реакцию азолов с иод- и бромаренами

без медного сокатализатора.³⁰ Механизм превращения пока не изучен.

Использование солей кобальта в качестве катализатора аминирования хлораренов неэффективно. Так, в присутствии хлорида кобальта(II) при 210°C в течение 6 ч лишь 5% хлорбензола реагирует с диметиламином (в отсутствие катализатора — 1%).³² Бромбензол в аналогичных условиях дает ~62% продукта.

III. Катализ никелем и его соединениями

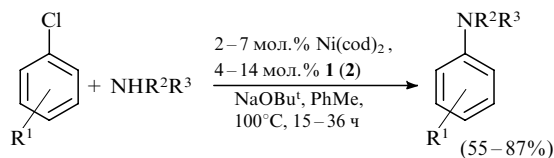
1. Взаимодействие хлораренов с вторичными алифатическими и ароматическими аминами

Катализаторы на основе никеля прочно заняли свою нишу в синтетической органической химии. Их широко применяют в асимметрическом синтезе, циклоизомеризации, циклоолигомеризации, карбонилировании, реакциях кросс-сочетания.³³

Еще в 1950 г. изучение активности медных и других металлических катализаторов в реакции хлорбензола с метиламином позволило предположить,³⁴ что соли никеля также способны служить эффективными катализаторами разнообразных превращений галогенаренов, в том числе аминирования. И действительно, взаимодействие хлорбензола с диметиламином в присутствии NiCl₂ протекает с выходом 68% при температуре 210°C за 6 ч.³² Однако довольно жесткие условия реакции и невысокий выход продукта долгое время ограничивали сферу ее применения. Открытие новых каталитических систем на основе палладия, в частности проведение аминирования хлораренов в присутствии триалкилфосфиновых комплексов палладия, вернуло внимание синтетиков к никелевым катализаторам.

Первое сообщение³⁵ об аминировании хлораренов в присутствии комплексов никеля в относительно мягких условиях было опубликовано в 1997 г. Так, взаимодействие хлораренов с вторичными ароматическими и алифатическими аминами

нами протекает с хорошим выходом в присутствии каталитических количеств $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (cod — циклоокта-1,5-диен) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (dppf , **1**). Реакция протекает подобно аминированию в присутствии комплексов палладия и соответствующих лигандов, стабилизирующих металл в нулевой степени окисления и способствующих окислительному присоединению.¹⁴ Первичные амины в описанных условиях дают большое количество побочных продуктов — иминов и аренов, образующихся в результате β -гидридного элиминирования.

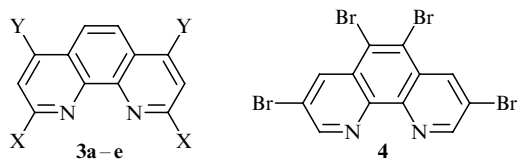


$R^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 2,5\text{-Me}_2, 4\text{-CN};$

$R^2R^3\text{NH} = \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}, \text{MeNHPh}.$

Аналогичным образом реагируют хлоргетарены HetCl (например, $\text{Het} = 3\text{-Py}, 4\text{-Py}; \text{Py}$ — пиридил). В роли лиганда вместо dppf может выступать фенантролин (phen , **2**). Использование в данной реакции PPh_3 , $\text{P}(o\text{-tol})_3$, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, 1,2-бис(дифенилфосфино)этана и ряда других фосфинов было признано неэффективным.³⁵

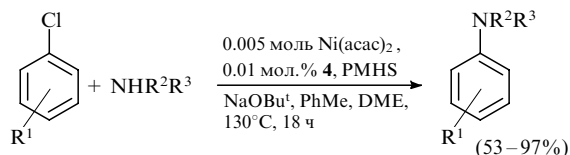
Следует отметить, что активность катализатора на основе никеля и замещенного фенантролина зависит не от природы, а от положения заместителей в ароматической системе лиганда. Так, фенантролины **3a,b** и 5,6-метилendioксифенантролин с электронодонорными группами в пиридиновых фрагментах дают в этой реакции сходные результаты по сравнению с незамещенным фенантролином (**2**), тогда как катализатор на основе фенантролина **3c** практически не проявляет активности. В то же время комплексы никеля и 4,7-диарил- или 4,7-дигалогензамещенных фенантролинов (**3d,e**), а также фенантролина **4** по активности превосходят комплекс с незамещенным аналогом **2**.³⁶



$X = \text{H}; Y = \text{OMe}$ (**a**), $N\text{-Py}$ (**b**); $X = \text{Me}, Y = \text{H}$ (**c**);

$X = \text{H}; Y = \text{Ph}$ (**d**), Cl (**e**) (Py — пирролин-1-ил).

В присутствии небольших количеств ацетилацетоната никеля, фенантролина **4** и полиметилгидросилоксана (PMHS) разнообразные хлорарены взаимодействуют с вто-

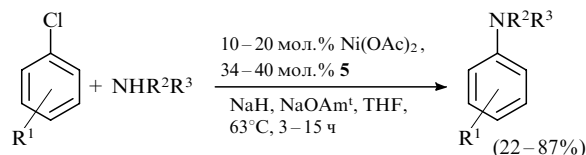


$R^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 2\text{-Me}, 4\text{-Bz}, 4\text{-CF}_3, 4\text{-CH}(\text{OCH}_2)_2, 3\text{-CO}_2\text{Bu}^t, 3\text{-F-2-CH}(\text{OCH}_2)_2;$

$R^2R^3\text{NH} = \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N-Boc} \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}, \text{MeNHPh}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NHMe}, \text{Bu}_2\text{NH}, \text{MeNHBn}.$

ричными ароматическими и алифатическими аминами.³⁶ Полиметилгидросилоксан при этом выполняет функцию восстановителя $\text{Ni}^{\text{II}} \rightarrow \text{Ni}^0$.

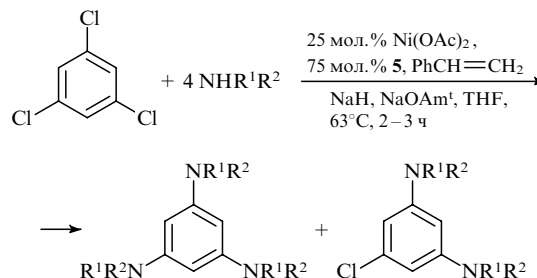
В качестве катализатора может выступать комплекс никеля с 2,2'-бипиридином (**5**).³⁷⁻⁴² При этом замещенные хлорарены реагируют с вторичными аминами в достаточно мягких условиях.³⁸ Однако присутствие сильного основания существенно сужает круг функциональных групп, наличие которых допустимо в субстрате.



$R^1 = 2\text{-Me}, 3\text{-Me}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 4\text{-CF}_3;$

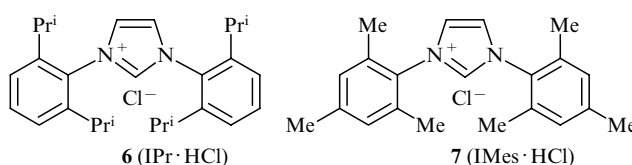
$R^2R^3\text{NH} = \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{NMe} \end{array}, \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{NCO}_2\text{Et} \end{array}, \text{NHPr}^n, \text{NHMeBu}^n, \text{NHMeAm}^n, \text{MeNHBn}, \text{Bn}_2\text{NH} (\text{Am} = \text{C}_5\text{H}_{11}).$

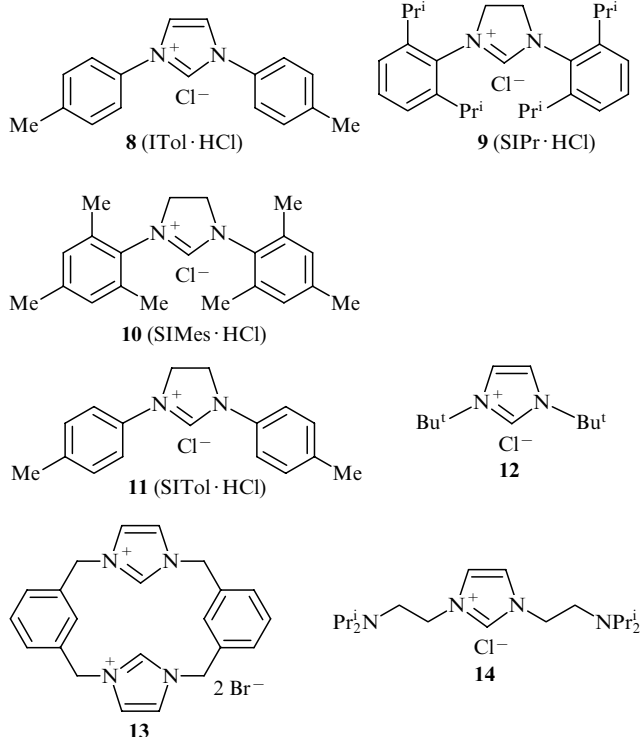
В указанных условиях достаточно легко протекает диарилрование пиперазина,³⁹ аминирование 1,3,5-трихлорбензола и 1,2-, 1,3- и 1,4-дихлорбензолов,⁴⁰⁻⁴² в том числе селективное. Например, проведение реакции 1,3,5-трихлорбензола с 2 моль амина приводит к продукту монозамещения, тогда как в случае использования 4 моль амина образуется преимущественно 1,3,5-триаминобензол. Избегать протекания побочной реакции — восстановления связи $\text{C}-\text{Hal}$ — позволяет небольшая добавка стирола, реагирующего с избытком водорода.



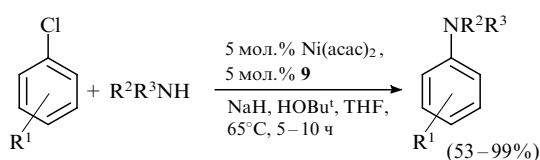
Амин	Соотношение продуктов три- и дизамещения
$\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	71 : 14
$\text{MeN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	60 : 7
$\text{EtO}_2\text{CN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	75 : 7

В роли лигандов, стабилизирующих Ni^0 и облегчающих протекание реакции, могут выступать N-гетероциклические карбены (nhc), предшественниками которых являются имидазолиевые соли **6-14**.



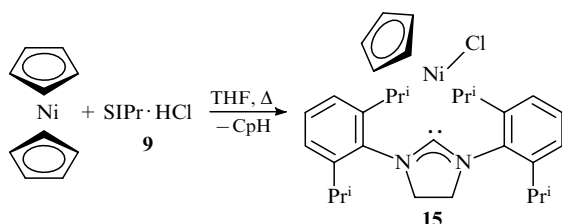


Наибольшую активность в реакции аминирования проявляет катализатор на основе комплекса Ni^0 с лигандом SIPr · HCl (**9**). В его присутствии замещенные хлорарены реагируют с вторичными алифатическими аминами с наиболее высокими выходами.^{43,44} Катализатор генерируется *in situ* из $\text{Ni}(\text{acac})_2$, имидзольевой соли, *tert*-бутилового спирта и гидрида натрия. Последний образует с Bu^tOH алколят NaOBu^t , депротонирующий имидзольевую соль $\text{pnc} \cdot \text{HCl}$, и восстанавливает Ni^{II} до Ni^0 .

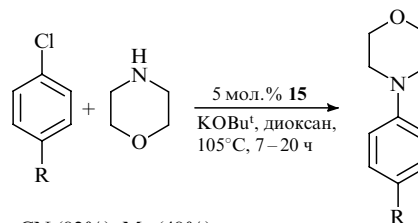


$\text{R}^2\text{R}^3\text{NH} = \text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{O}, \text{HN}(\text{CH}_2)_4, \text{HN}(\text{CH}_2)_5, \text{HN}(\text{CH}_2)_6\text{NMe},$
 $\text{MeNHBN}, \text{Bn}_2\text{NH}, \text{MeNHCH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2.$

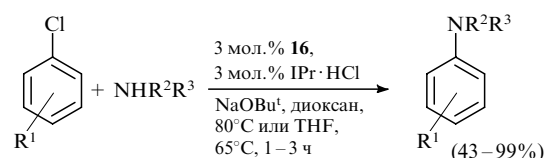
В качестве катализатора аминирования может выступать комплекс **15**, который легко получается при кипячении в тетрагидрофуране никелотена с имидзольевой солью **9**.



Авторы полагают, что движущей силой реакции выступает образование связи $\text{Ni}-\text{Cl}$, поскольку с тетрафтороборатом $(\text{pnc} \cdot \text{HBF}_4)$ подобная реакция не идет. В системе диоксан– KOBU^t –**15** при 105°C *n*-хлорбензонитрил реагирует с морфолином с образованием в течение 7 ч соответствующего аминопроизводного с выходом 82%.⁴⁵



Более эффективен в реакции хлораренов с циклическими алкиламинами комплексный катализатор, включающий $\text{IPr} \cdot \text{HCl}$ (**6**) и $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2(\text{Ph})\text{Br}$ (**16**).⁴⁶ В его присутствии дополнительное восстановление не требуется и превращение протекает за 1–3 ч.



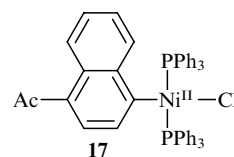
$\text{R}^2\text{R}^3\text{NH} = \text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{O}, \text{HN}(\text{CH}_2)_4, \text{HN}(\text{CH}_2)_5.$

Подобные σ -арильные комплексы Ni^{II} легкодоступны (из $\text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) (см.⁴⁷) и удобны в обращении, поскольку устойчивы к действию воздуха и влаги. Предполагаемый механизм активации комплекса можно представить следующим образом.

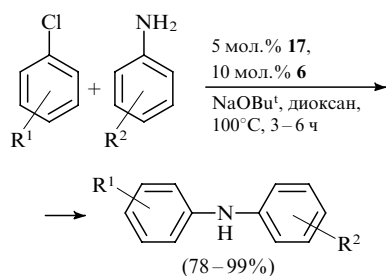


2. Взаимодействие хлораренов с первичными ароматическими аминами

Комплекс никеля **17** (подобный комплексу **16**) эффективно катализирует взаимодействие хлораренов с первичными ароматическими аминами.

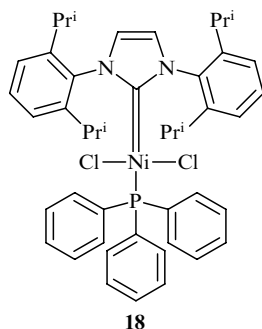


В его присутствии реакция протекает за 3 ч практически с количественным выходом.⁴⁶

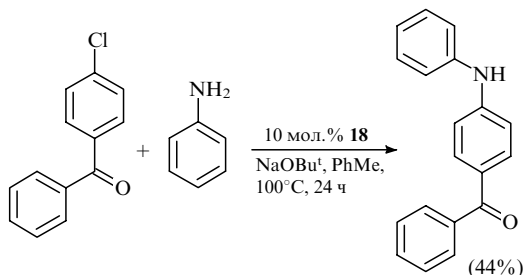


$R^1 = \text{H}, 2\text{-Me}, 4\text{-Me}, 4\text{-Bz}; R^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 3\text{-Me}, 2,6\text{-Me}_2$.

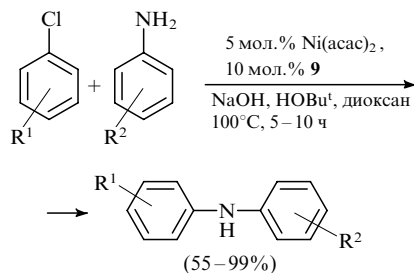
Чуть менее активен комплекс никеля **18**,



катализирующий взаимодействие бромаренов и активированных хлораренов (например, *n*-хлорбензофенона) с анилином.⁴⁸ Катализатор легкодоступен и устойчив на воздухе.

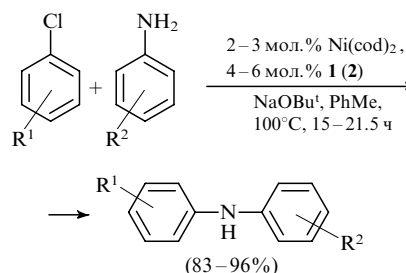


Аминирование в присутствии комплекса $\text{Ni}^0\text{-SIPr}$ протекает с более высоким выходом, за исключением некоторых *орто*-замещенных анилинов, например *о*-анизидина. Неполное превращение в данном случае можно объяснить уменьшением активности катализатора вследствие координации никеля с атомами кислорода и азота ариламина.⁴⁴ При проведении реакции важно соблюдать соотношение лиганд:металл = 2:1, использовать небольшой избыток амина и диоксан в качестве растворителя.



$R^1 = \text{H}, 2\text{-Me}, 3\text{-Me}, 4\text{-Me}, 3\text{-F}, 2,5\text{-Me}_2$;
 $R^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 2\text{-Et}, 2,4,6\text{-Me}_3, 2,6\text{-Pr}_2^i, 3\text{-MeO}, 4\text{-MeO}, 3\text{-F}, 2\text{-F}$.

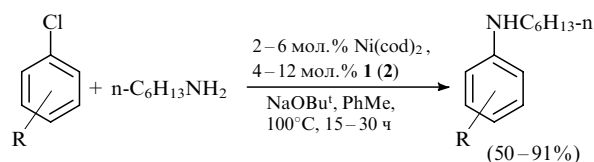
Столь же эффективно катализируют взаимодействие хлораренов с первичными ароматическими аминами системы $\text{Ni}(\text{cod})_2\text{-dppf}$ и $\text{Ni}(\text{cod})_2\text{-phen}$.³⁵



$R^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 2,5\text{-Me}_2, 4\text{-CN}; R^2 = 2\text{-Me}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}$.

3. Взаимодействие хлораренов с первичными алифатическими аминами и бензофенониминном

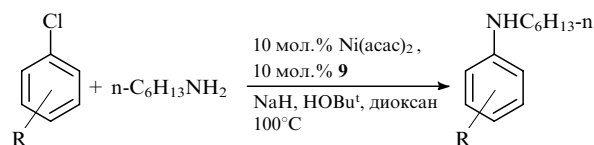
В присутствии каталитических количеств $\text{Ni}(\text{cod})_2$ и dppf (**1**) или фенантролина (**2**) хлорарены реагируют с *n*-гексиламином с выходами от умеренных до высоких.³⁵



$R = 2,5\text{-Me}_2, 4\text{-Bz}$.

Аналогично протекает взаимодействие 3-хлорпиридина и замещенных бром- и иодаренов с бензофенониминном.⁴⁹

Взаимодействие активированных хлораренов с первичными алифатическими аминами катализирует комплекс $\text{Ni}^0\text{-SIPr}$. Реакция с незамещенным хлорбензолом идет медленнее. Невысокий выход продуктов в случае алкиламинов авторы работы⁴⁴ объясняют образованием неактивных бисамино- или бисамидомостиковых комплексов никеля.

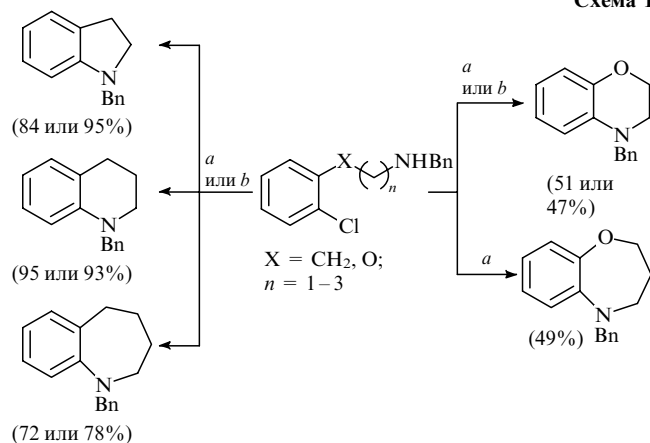


$R = \text{Bz} (65\%), \text{H} (37\%)$.

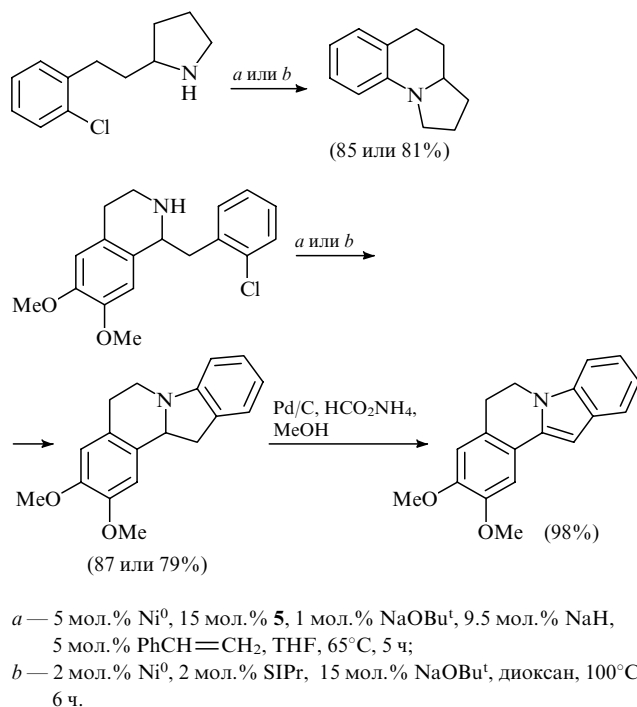
4. Внутримолекулярные реакции аминирования в синтезе гетероциклов

Внутримолекулярное каталитическое аминирование можно использовать в синтезе азотсодержащих гетероциклов — дигидроиндолов, тетрагидрохинолинов, тетрагидробензазепинов, а также тетрагидробензоксазинов и тетрагидробензоксазепинов. Катализаторами в данном случае служат комплексы никеля с 2,2'-бипиридином (**5**) или SIPr (схема 1).⁵⁰

Схема 1



Эта методика позволяет также синтезировать бензо[е]-индолизины и 5,6-дигидроиндоло[2,1-а]изохинолины.⁵⁰

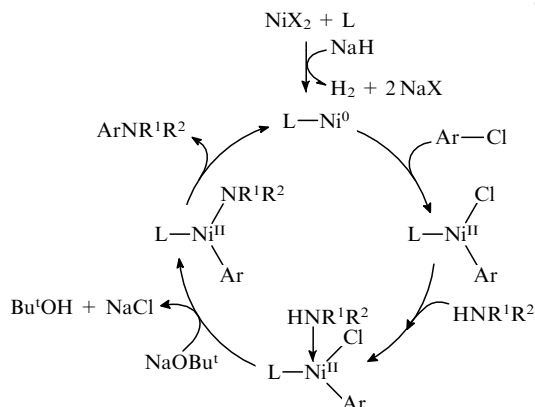


5. Механизм аминирования

Механизм аминирования хлораренов в присутствии комплексов никеля подобен механизму аминирования, катализируемого палладием.¹⁴ Однако активность комплексов Ni^0 значительно выше, чем комплексов Pd^0 (см.²⁴).

Согласно современным представлениям, первая стадия каталитического цикла включает образование активных частиц катализатора Ni^0 и координирование их с лигандом. Электронодонорные свойства последнего облегчают окислительное присоединение хлорарена к Ni^0 — вторую стадию, за которой следует трансметаллирование (третья стадия). Стерические характеристики, в частности большой объем лиганда, способствуют в свою очередь восстановительному элиминированию (заклучительная стадия) (схема 2).⁴⁴

Схема 2



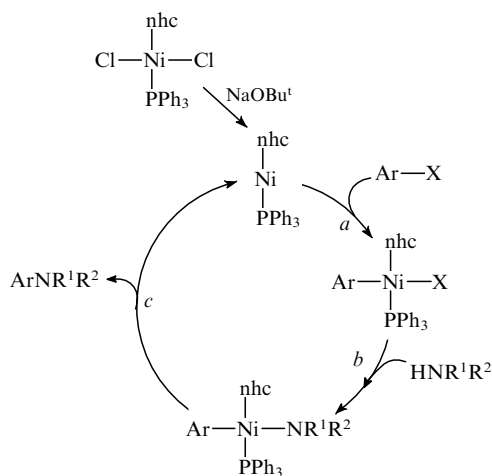
$\text{Ar} = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 2\text{-Py}, 3\text{-Py}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ и др.;

$\text{R}^2\text{R}^3\text{NH} = \text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2, \text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)_3, \text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)_4, \text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)_5, \text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)_6, \text{MeNHBN}, \text{Bn}_2\text{NH}, \text{MeNHCH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$.

$X = \text{асас}; L$ — лиганды **6–14**.

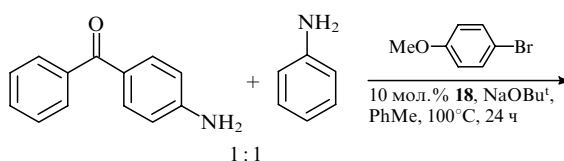
В случае комплекса **18** окислительное присоединение (стадия *a*) протекает быстро вследствие высокой активности частиц Ni^0 и не оказывает существенного влияния на скорость реакции (схема 3).⁴⁸

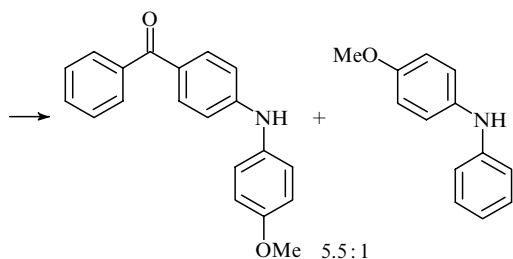
Схема 3



$\text{nhc} = \textbf{18}; \text{Ar} = \text{RC}_6\text{H}_4$ ($\text{R} = \text{H}, 4\text{-MeO}, 4\text{-Bz}, 4\text{-CF}_3$); $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$;
 $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2, 2\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4, 2,6\text{-Pr}^i_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$.

В отличие от катализируемого палладием аминирования наблюдается зависимость между основностью амина и выходом продукта аминирования. Так, менее основные амины реагируют с галогенаренами с более высоким выходом, что подчеркивает роль трансметаллирования в каталитическом цикле (стадия *b*).⁴⁸

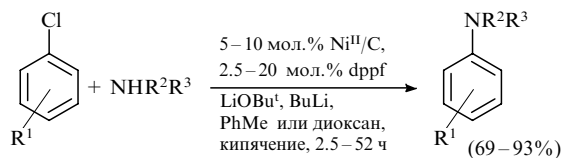




6. Гетерогенный катализатор Ni^0/C : получение, превращения, механизм катализа

В некоторых случаях альтернативу гомогенным палладиевым катализаторам в реакции аминирования может составить гетерогенный катализатор на угле (Ni^0/C), позволяющий также проводить восстановление хлораренов, сочетания Негиши, Кумады и Сузуки.⁵¹ Катализатор получают при восстановлении 5–10% $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2/\text{C}$ бутиллитием.

В присутствии Ni/C и лиганда dppf (**1**) хлорарены взаимодействуют с первичными и вторичными ароматическими и алифатическими аминами.⁵² С имидазолом и азакраун-эфиром реакция не идет.



$\text{R}^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 4\text{-Bz}, 4\text{-CN}, 2\text{-Me-5-F};$

$\text{R}^2\text{R}^3\text{NH} = \text{HN}(\text{CH}_2)_2\text{O}, \text{HN}(\text{CH}_2)_3, \text{HN}(\text{CH}_2)_4, \text{Bn}_2\text{NH}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NH}_2, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{NH}_2, \text{PhNH}_2.$

В большинстве случаев достаточно 5 мол.% катализатора и 2.5 мол.% фосфина **1**. В качестве растворителя лучше использовать не ТГФ, а более высококипящие толуол или диоксан. Известно, что с алкоголятами лития реакция идет легче, чем с алкоголятами натрия и калия. Использование других оснований в данном превращении неэффективно. Катализатор легко удаляется фильтрованием, и по окончании реакции в растворе присутствуют лишь следы никеля, что особенно важно для синтеза лекарственных соединений в промышленности.

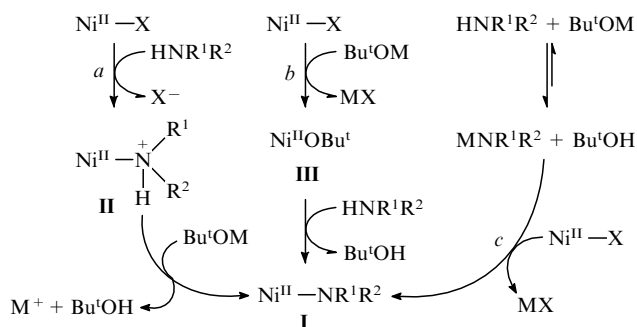
Следует отметить, что с увеличением содержания никеля на угольной основе степень превращения хлорарена уменьшается. Восстановление $\text{Ni}^{\text{II}}/\text{C}$ в активные частицы Ni^0/C водородом протекает при 425°C и также снижает активность катализатора. Использование Bu^nLi позволяет существенно снизить температуру процесса восстановления $\text{Ni}^{\text{II}}/\text{C} \rightarrow \text{Ni}^0/\text{C}$ и увеличить активность катализатора по сравнению с Ni^0/C , образующимся при 425°C. Чем можно объяснить подобную зависимость?

Авторы работы⁵³ установили, что в каталитическом цикле кросс-сочетания участие принимают гомогенные частицы никеля, т.е. в условиях реакции никель частично переходит с твердой угольной основы в раствор. Его содержание в растворе несколько увеличивается при нагревании реакционной смеси и восстановлении $\text{Ni}^{\text{II}}/\text{C}$ действием Bu^nLi . При восстановлении водородом образуются более крупные по размеру частицы никеля, труднее переходящие в раствор. Большое содержание никеля на поверхности угля приводит к

блокированию пор, что также затрудняет миграцию частиц Ni в раствор и снижает активность катализатора.

Восстановление $\text{Ni}^{\text{II}}/\text{C} \rightarrow \text{Ni}^0/\text{C}$ возможно в результате взаимодействия *трет*-бутилата металла с амином без добавления Bu^nLi , однако в этом случае для протекания реакции необходимо несколько минут (индукционный период). Образование ключевого амидного комплекса Ni^{II} **I** может протекать разными путями (схема 4).

Схема 4



$\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}.$

Путь *a* включает образование комплекса Ni^{II} с амином (**II**) и его последующее депротонирование, путь *b* подразумевает предварительное формирование комплекса Ni^{II} с *трет*-бутилат-ионом (**III**), депротонирование амина и его взаимодействие с комплексом **III**. Согласно пути *c*, скоростьопределяющей стадией является реакция амина с *трет*-бутилатом металла с образованием амида металла MNR^1R^2 , который далее дает комплекс с Ni^{II} (**I**). Экспериментально установлено, что из трех возможных вариантов скорость реакции определяют депротонирование амина и комплексообразование с соединением **III** (путь *b*).⁵⁴

IV. Катализаторы на основе меди и ее соединений

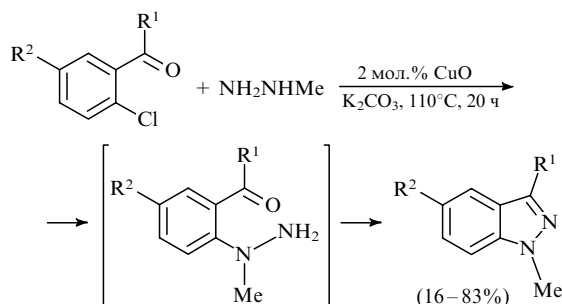
Реакции кросс-сочетания с образованием новых связей $\text{C}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{S}$ в присутствии меди известны уже более века. Так, ставшая классической конденсация Ульмана (синтез диариламинов при взаимодействии арилгалогенидов с ароматическими аминами) была открыта в 1903 г. Однако жесткие условия реакции — высокая температура, присутствие сильных оснований, использование стехиометрических количеств меди или ее солей — не способствовали ее широкому применению. Возрождение интереса к конденсации Ульмана связано с развитием химии палладия, разработкой новых каталитических систем на его основе и синтезом новых лигандов, детальным исследованием механизма разнообразных кросс-сочетаний. Современным синтетическим методам образования новых связей $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{S}$ в присутствии меди посвящены обзоры^{55–59}. Несмотря на бурный прогресс в этой области большинство примеров аминирования в присутствии медных катализаторов относится к иод- и бромаренам, реакции аминирования хлораренов не столь многочисленны.

1. Взаимодействие хлораренов с аммиаком и гидразинами

Способность хлораренов вступать в реакции с аминами и аммиаком в присутствии меди известна давно. Так, хлорбензол реагирует с аммиаком в присутствии солей меди(I) (CuI ,

CuCl). Последние более активны в данном превращении, чем соли меди(II).

В роли катализатора может выступать оксид меди(II). Например, *N*-метилгидразин в его присутствии реагирует с 2-хлорарилкетонами и замещенными *o*-хлорбензойными кислотами, выполняя при этом функции аминирующего реагента и растворителя одновременно. Последующая самопроизвольная внутримолекулярная циклизация образующихся арилгидразинов приводит к 1-метил-1*H*-индазолам.



R¹ = Me, Ph, OH; R² = H, Cl, NO₂, MeO.

Использование более дорогостоящих Cu₂O и Cu/CuO дает аналогичные результаты.⁶⁰ Незамещенная *o*-хлорбензойная кислота недостаточно растворима в *N*-метилгидразине, поэтому реакцию проводили в бензоле.

2. Взаимодействие хлораренов с ароматическими аминами

Взаимодействие *o*-хлорбензойной кислоты с ароматическими аминами в воде в присутствии 1 экв. K₂CO₃ и 3 мол.% медьсодержащего катализатора протекает, как правило, с хорошим выходом (табл. 1). Источником меди в данном случае могут служить Cu₂O, CuI, CuOAc, Cu₂SO₄.⁶¹

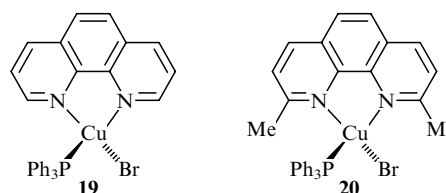
Реакцию можно также проводить в бутаноле, этиленгликоле и этоксиэтаноле. Для аминирования в этоксиэтаноле наиболее эффективный катализатор — Cu/Cu₂O. Из ряда оснований (Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, NaOAc, KOBu^t, тетраметилпиперидин) с наибольшим выходом про-

дукт аминирования образуется в присутствии карбонатов калия и натрия.^{63, 65}

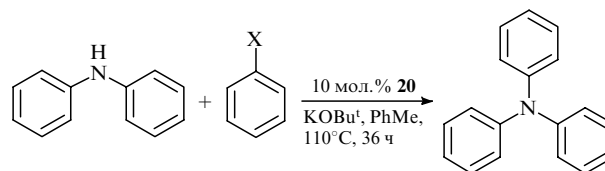
Однако с практической точки зрения в качестве катализатора более удобен комплекс Cu(py)₂Cl₂, который позволяет проводить аминирование *o*-хлорбензойной кислоты в отсутствие инертной атмосферы и с достаточно высоким выходом (см. табл. 1).⁶⁴

Наночастицы CuO (Aldrich, размер частиц 33 нм) также эффективно катализируют аминирование галогенаренов в присутствии кислорода воздуха. Взаимодействие хлорбензола с анилином в ДМСО в присутствии KOH и наночастиц CuO при 110°C приводит к дифениламину с выходом 60% (18 ч). Обычный оксид меди, а также соли меди(II) в данных условиях дают продукт аминирования с более низким выходом.⁶⁶

Не менее удобны в применении комплексы меди **19** и **20**, устойчивые к действию воздуха и влаги, растворимые во многих органических растворителях (дихлорметане, хлорформе, толуоле, бензоле, ДМФА, ДМСО).⁶⁷



Комплексы **19** и **20** катализируют взаимодействие галогенаренов с вторичными ароматическими аминами, однако в случае хлорбензола реакция протекает с невысоким выходом. Использование таких оснований, как K₃PO₄, K₂CO₃, CsF, NaOMe, NaNH, в данных условиях неэффективно.



X = Cl (49%), Br (77%).

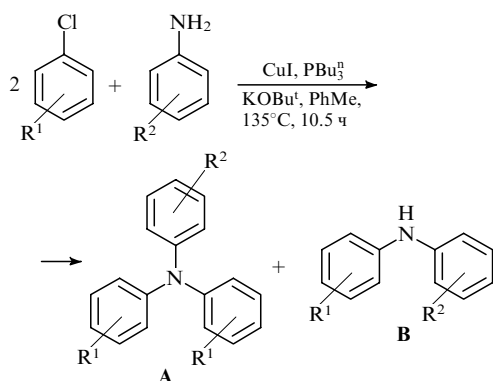
Одним из наиболее эффективных катализаторов аминирования хлораренов оказалась система CuI–PBu₃ⁿ.

Таблица 1. Взаимодействие *o*-хлорбензойной кислоты с ароматическими аминами.

R	Катализатор	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход, %	Ссылки
4-Me, 3-NO ₂ , 3-Cl, 4-NO ₂ , 4-MeO, 4-SO ₃ H	3 мол.% Cu ₂ O	H ₂ O	100	5	9–89	61
См. ^a	3 мол.% Cu	H ₂ O	100	6	64	62
H, 2-Me, 3-Me, 2-Pr ⁱ , 2-Bu ^t , 3-Bu ^t , 2-Ph, 4-MeO, 4-NO ₂ , 3-Cl, 4-CO ₂ H, 3,5-Me ₂ , 2,6-Me ₂ , 2,3-бензо	9 мол.% Cu/4 мол.% Cu ₂ O	EtOCH ₂ CH ₂ OH	130	24	65–99	63
H, 4-Me, 4-MeO, 4-NO ₂ , 4-CO ₂ H, 4-CN, 3-Cl, 3-Br, 2,3-бензо	10 мол.% Cu(py) ₂ Cl ₂	HOCH ₂ CH ₂ OH	130	24	56–84	64

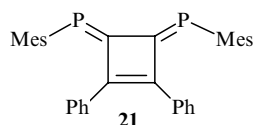
^a Амин — 2-аминопиридин.

В присутствии $\text{CuI}-\text{PBu}_3^{\text{II}}$ и KOBU^{I} в толуоле реакция замещенных хлораренов с первичными ароматическими аминами протекает с высоким выходом. Полного превращения не наблюдается лишь в случае слабого нуклеофила *n*-нитроанилина и *n*-нитрохлорбензола.⁶⁸

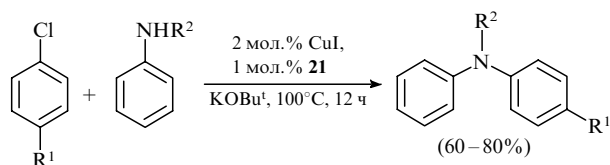


R^1, R^2	Выход, %	
	A	B
H, 2-Me, 4-MeO	80–87	2–5
4-NO ₂	29–41	8–11

В качестве лиганда может выступать дифосфин **21**.

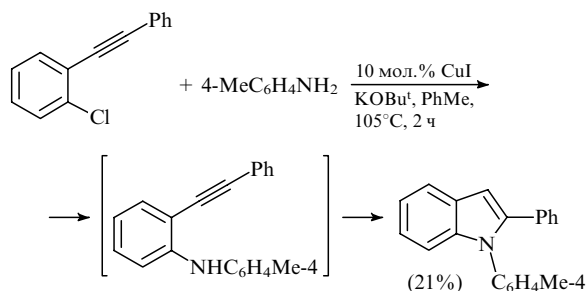


Так, взаимодействие хлорбензола и *n*-хлортолуола с анилином или *N*-метиланилином в присутствии системы $\text{CuI}-\text{21}-\text{Bu}^{\text{I}}\text{OK}$ приводит к продуктам аминирования с хорошими выходами. Реакцию проводят без растворителя, его функцию выполняют сами хлорарены.⁶⁹



$R^1, R^2 = \text{H, Me}$.

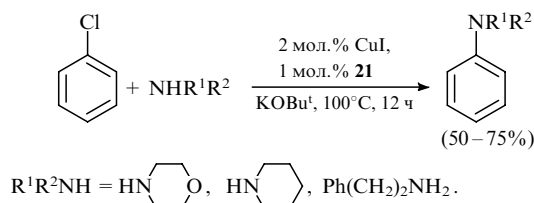
В результате аминирования *o*-алкинилгалогенаренов и последующей внутримолекулярной циклизации образующихся аминопроизводных могут быть получены замещенные индолы. Реакция протекает в системе толуол– KOBU^{I} в при-



сутствии каталитических количеств CuI с выходом 53–84% для *o*-алкинилбромаренов. В случае хлорпроизводного превращение требует более длительного времени и сопровождается образованием побочных продуктов, что снижает выход индола.⁷⁰

3. Взаимодействие хлораренов с алифатическими аминами

Взаимодействие хлорбензола с первичными и вторичными циклическими алкиламинами можно проводить без растворителя в присутствии системы $\text{CuI}-\text{21}-\text{KOBU}^{\text{I}}$ (см.⁶⁹).

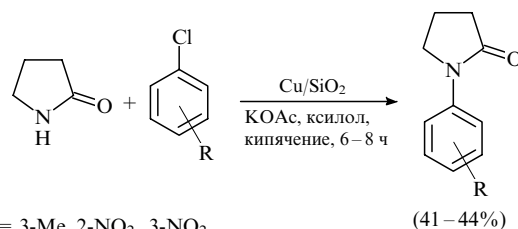


В качестве гетерогенного катализатора аминирования удобны медьсодержащие гидротальциты $\text{Cu}/\text{Al-NT}$ ($\text{Cu}:\text{Al} = 2.5:1$) — слоистые материалы состава $[\text{M}_{1-x}^{\text{II}}\text{M}_x^{\text{III}}(\text{OH})_2]\text{A}_{x/n}^{n-}\cdot y\text{H}_2\text{O}$ (M^{II} и M^{III} — катионы двух- и трехвалентных металлов Cu^{2+} , Mg^{2+} и Al^{3+} ; в роли противоиона (A) могут выступать OH^- , Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} и др.). В присутствии $\text{Cu}/\text{Al-NT}$ активированные хлорарены взаимодействуют с алифатическими аминами. Превращение протекает при 160°C в *N*-метилпирролидоне или в отсутствие растворителя, роль которого выполняет амин. Выход продукта достигает 45–93%, время реакции — 6–16 ч.⁷¹

4. Взаимодействие хлораренов с амидами

Реакция Ирмы Голдберг — катализируемое медью *N*-арилирование амидов — была открыта вслед за реакцией Ульмана в 1906 г. и по аналогичным причинам долгое время имела довольно узкую сферу применения. На сегодняшний день примеры взаимодействия хлораренов с амидами также немногочисленны.

Например, в присутствии катализатора Cu/SiO_2 2(3)-нитрохлорбензол и 3-хлортолуол реагируют с циклическими амидами с невысоким выходом, тогда как реакция с бромбензолом дает конечный продукт с выходом 91%.⁷²

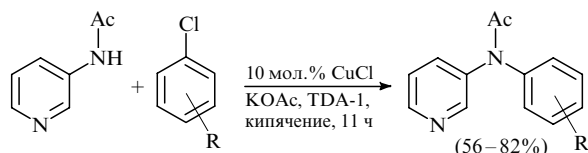


$R = 3\text{-Me, 2-NO}_2, 3\text{-NO}_2$.

В присутствии каталитических количеств трис(3,6-диоксагептил)амин (TDA-1) и хлорида меди(I) с азеотропной отгонкой воды протекает *N*-арилирование пиридин-3-ил-ацетамида.⁷³ Амин TDA-1 известен способностью увеличивать растворимость солей меди в органических растворителях и часто применяется как катализатор межфазного переноса.⁷⁴

Таблица 2. Взаимодействие хлораренов с амидами карбоновых кислот.^{75, 76}

R ¹	Амид	T, °C	Выход, %
Me	BzNH ₂	110	93
Me		130	95
MeO		130	51
CO ₂ Me		130	62



R = 2-Cl, 3-Cl.

Использование *транс*-*N,N'*-диметил-1,2-циклогександиамина (**22**) в качестве лиганда позволяет проводить амидирование арилиодидов, -бромидов и -хлоридов с высокими выходами (табл. 2). В качестве источника меди лучше использовать CuI. Другие соединения меди(I) или меди(II) (CuCl, CuSCN, Cu₂O, Cu(асас)₂) и порошок меди дают продукт амидирования с меньшим выходом. Еще более существенную роль играет выбор основания. Так, с сильными основаниями — гексаметилдисилазидом калия (KHDMS) или NaOBu^t — превращение протекает с выходом 1 или 10% соответственно. Однако если KHDMS добавлять в реакционную смесь медленно, наблюдается почти полное превращение исходного галогенарена. Этот факт свидетельствует о совпадении скоростей депротонирования амида и амидирования. В случае накопления избытка депротонированного амида образуются нереакционноспособные амидные комплексы меди (подробнее см. раздел IV.7). Величина pK_{HA} основания также должна быть ниже pK_{HA} амида. Таким образом, наиболее подходящие основания для проведения реакции — K₂CO₃ и K₃PO₄, термодинамически сильные в апротонных и малорастворимых в неполярных органических растворителях.

5. N-Арилирование NH-гетероциклов

Медь, ее оксиды и соли катализируют N-арилирование NH-гетероциклов (пиррола, пиразола, имидазола, их производных и бензоаналогов). Катализ может осуществляться в присутствии лигандов или без них.

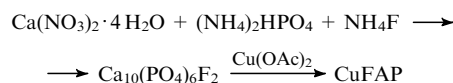
а. Безлигандный катализ

При нагревании до 170–250°C в присутствии порошка меди и K₂CO₃ карбазол реагирует с замещенными нитрохлорбензолами. Выход продукта N-арилирования невысок, однако при проведении реакции без катализатора он снижается до 10% и лишь в случае динитрохлорбензола не изменяется и составляет 50% (табл. 3).⁷⁷

Конденсацию Ульмана с активированными хлораренами эффективно катализирует оксид меди(I), покрытый наночастицами меди. Последний получается при нагревании ацетилацетоната меди в олеиламине и не дает продукта реакции арилирования лишь в случае незамещенного хлорбензола и его аналогов с электронодонорными заместителями. Превращение протекает в ДМСО при 150°C с карбонатом цезия в качестве основания.⁷⁸ Высокую активность катализатора авторы объясняют большой площадью поверхности, а также возможной координацией олеиламина с наночастицами меди. В пользу данного предположения свидетельствует тот факт, что обычный оксид меди(I) чуть менее эффективен при аминировании хлораренов с сильными акцепторными заместителями. Реакцию проводят в системе ДМСО–KOH при 130°C в течение суток. В случае иод- и бромаренов выход продукта составляет 85–92%.

В качестве катализатора могут также выступать соли меди(I) и меди(II), оксид меди(II) (см. табл. 3).

Высокую активность проявляет гетерогенный катализатор CuFAP, получаемый из образующегося *in situ* фторопатита путем ионного обмена на Cu^{II}.



В присутствии CuFAP хлор- и фторарены реагируют с пирролом, пиразолом, бензимидазолом, пиперидином. Превращение протекает в ДМФА (K₂CO₃, 120°C) с активированными галогенаренами в течение 1–10 ч с выходами 88–95%, с дезактивированными — в течение 1–36 ч с выходами 55–85%.⁸⁷

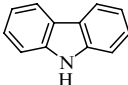
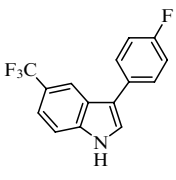
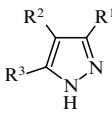
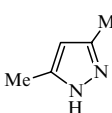
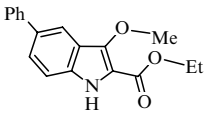
б. Катализ в присутствии лигандов

Взаимодействие 2-хлорпиридина с пиразолом и бензимидазолом катализирует порошок меди в присутствии 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL). Превращение осуществляют в ДМСО при 125°C с карбонатом цезия в качестве основания. Выход продукта арилирования составляет 85–88%.⁸⁸

В роли бидентатных O,O-лигандов могут также выступать соединения **23–28**, причем наиболее эффективна система Cu₂O–**23** (табл. 4).⁸⁹ В качестве основания лучше использовать KOH. Карбонаты калия и цезия, а также фосфат калия в данном случае дают низкий выход продукта. Не менее значительна роль растворителя. Так, при замене ДМСО на менее полярный толуол реакция практически не идет.

В присутствии бромида меди(I), 2-аминопиримидин-4,6-диола (**29**) и Bu₄NF различные имидазолы подвергаются N-арилированию с умеренным выходом. Более высокий

Таблица 3. Взаимодействие хлораренов и хлоргетаренов (ArCl) с NH-гетероциклами.

Ar	Гетероцикл	Катализатор	Основание	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход, %	Ссылки
2-O ₂ NC ₆ H ₄ , 2-NO ₂ -4-MeC ₆ H ₃ , 2-NO ₂ -4-ClC ₆ H ₃ , 2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ , 2-NO ₂ -4-CNC ₆ H ₃		Cu	K ₂ CO ₃	—	170–250	3–12	15–50	77
4-O ₂ NC ₆ H ₄ , 4-AcC ₆ H ₄ , 4-F ₃ CC ₆ H ₄ , 4-CHOC ₆ H ₄ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2-Py, 4-Py	  	5 мол. % Cu ₂ O/Cu	CS ₂ CO ₃	DMCO	150	18	63–97	78
4-F ₃ CC ₆ H ₄ , 2-Py		10 мол. % Cu ₂ O	KOH	DMCO	130	24	88–89	79
3,6-Диалкилпипразин-2-ил (Alk = Me, Bu ¹), 3,5-дифенилпипразин-2-ил		5 мол. % CuI	K ₂ CO ₃	DMA ^a	Кипячение	12	37–72	80
4-Py		CuBr	K ₂ CO ₃	NMP ^b	»	18	31	81
5-Нитропиридин-2-ил, 6-метилпиридин-2-ил	 (R ¹ = R ³ = H; R ² = H, NO ₂ ; R ¹ = R ³ = Ph, R ² = NO ₂)	CuO	K ₂ CO ₃	Пиридин	»	24	20–58	82
6-Метокси-4-метил- хинолин-2-ил		CuO	K ₂ CO ₃	»	»	28	6	83
2-NO ₂ -4-ClC ₆ H ₃		CuO	K ₂ CO ₃	»	»	24	45	84
Антрахинон-1-ил		Cu(OAc) ₂	KOAc	PhNO ₂	»	—	—	85
См. ^c		Cu(OAc) ₂	KOAc	PhNO ₂	»	—	—	86

^a DMA — диметилацетамид; ^b NMP — *N*-метил-2-пирролидон; ^c ArCl — 6,11-дихлорнафтацен-5,12-дион.

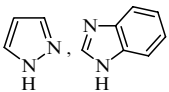
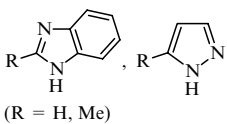
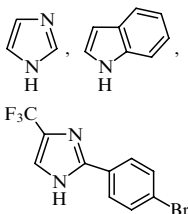
выход продукта (до 100%) дает реакция азолов с 2-хлорпиримидином. Превращение протекает при высокой температуре и не требует растворителя.⁹⁰

Более мягкие условия позволяет использовать система CuI–**30**.⁹¹ Производное (*S*)-пирролидинметилимидазола **30** достаточно устойчиво и может быть получено из недорогих

реагентов с высоким выходом. Арилирование следует проводить в полярных растворителях в присутствии карбоната цезия при соотношении CuI : **30** ~ 1 : 2.

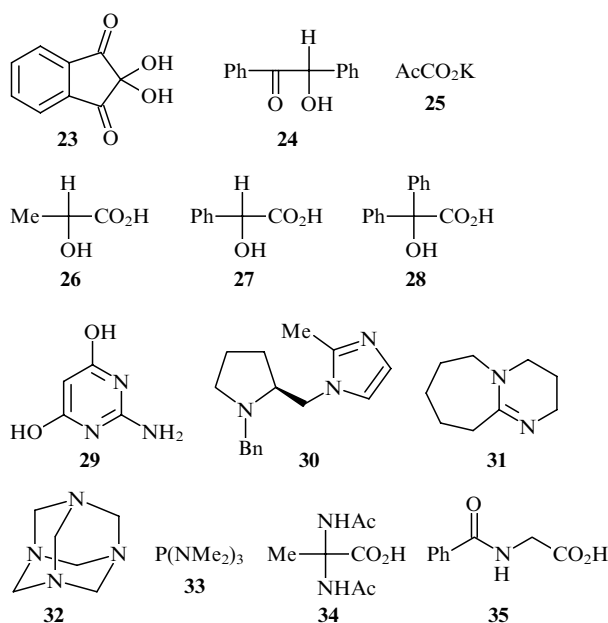
В ряду лигандов **31–35** наибольшие выходы продукта дает арилирование в присутствии карбоната цезия, ацетата

Таблица 4. Взаимодействие хлораренов и хлоргетаренов (ArCl) с NH-гетероциклами в присутствии разных лигандов.

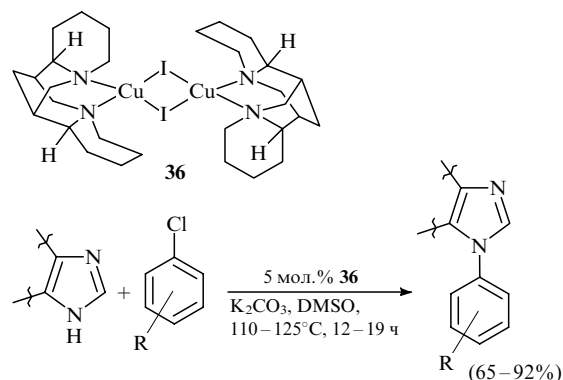
Ar	Гетероциклы	Катализатор	Лиганд	Основание	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход, %	Ссылки
2-Py		1 ммоль Cu	BINOL ^a	Cs ₂ CO ₃	ДМСО	125	48	85–88	88
Ph, 4-MeC ₆ H ₄ , 4-F ₃ CC ₆ H ₄ , 2-Py		0.1 ммоль Cu ₂ O	23	KOH	ДМСО	130–150	24–48	46–91	89
Ph, 4-O ₂ NC ₆ H ₄ , 2-Py, пиримидин-2-ил	 (R = H, Me)	10 мол.% CuBr	29	Bu ₄ NF	—	145–150	24	40–100	90
4-O ₂ NC ₆ H ₄ , 4-NCC ₆ H ₄ , 3-Py		5 мол.% CuI	30	Cs ₂ CO ₃	ДМФА	110	24	92–97	91
Ph, 4-O ₂ NC ₆ H ₄		20 мол.% Cu(OAc) ₂ · H ₂ O	35	Cs ₂ CO ₃	ДМФА	140	20	55–87	92

^a BINOL — 1,1'-бинафтил-2,2'-диола.

меди и гиппуровой кислоты (**35**) в качестве лиганда. Использование других оснований в данном случае неэффективно.⁹²

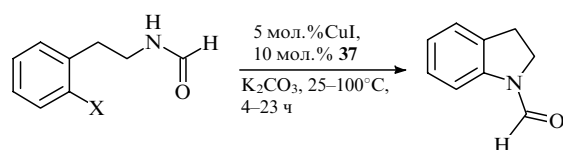


Взаимодействие активированных хлораренов с имидазолом и бензимидазолом протекает с высоким выходом при катализе комплексом [Cu₂I₂((-)-sparteine)₂] (**36**).⁹³ В то же время неактивированный хлорбензол (R = H) даже после проведения реакции в течение 24 ч дает <10% продукта арилирования.

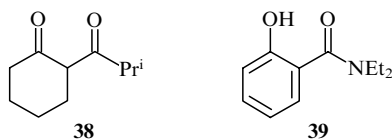
R = 4-NO₂, 2-NO₂, 4-CN, 2-CN, 4-CF₃, 4-Ac, 4-CHO.

6. Внутримолекулярные реакции аминирования и амидирования в синтезе гетероциклов

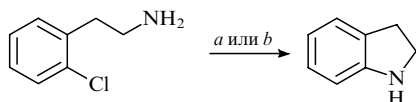
Внутримолекулярное аминирование и амидирование в присутствии медьсодержащих катализаторов также может быть использовано в синтезе гетероциклов и их производных. Подобные реакции протекают легче, чем межмолекулярные, — в случае бромидов при комнатной температуре.⁷⁵

X = Cl (88%), Br (100%); **37** = MeNH(CH₂)₂NHMe.

В качестве лиганда могут выступать diketон **38** и амид **39**.^{94,95}



В последнем случае реакцию следует проводить либо 48 ч при 50°C, либо 14 ч при более высокой температуре (100°C).



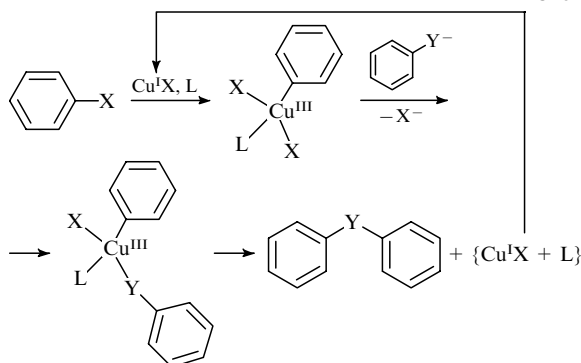
a — 5 мол.% CuI, 20 мол.% **38**, Cs₂CO₃, DMF, 60°C, 10 ч, выход 86%;
b — 5 мол.% CuOAc, 20 мол.% **39**, K₃PO₄, DMF, 50–100°C, 14–48 ч, выход 78%.

7. Механизмы аминирования, амидирования и N-арилирования

В настоящее время механизм катализируемого медью образования связи C–N надежно не установлен.⁵⁹

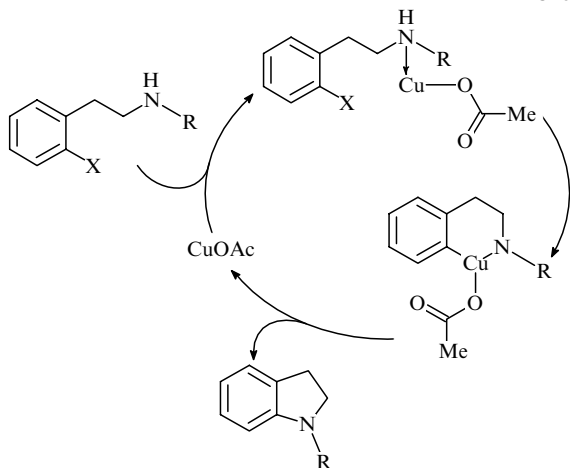
В общем виде каталитический цикл меж- и внутримолекулярной реакции Ульмана можно описать схемами 5 и 6. Предположительно превращение протекает через образование Cu^I- и Cu^{III}-интермедиатов, участвующих в стадиях окислительного присоединения, трансметаллирования и восстановительного элиминирования.

Схема 5



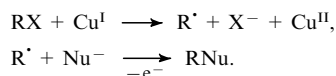
X = Cl, Br, I; Y = NH, O.

Схема 6



X = Hal; R = H, Buⁿ, Bn и др.

Отличие от палладия и никеля медь может участвовать в процессах одноэлектронного переноса по радикальному механизму (например, в реакции Зандмейера).⁹⁶



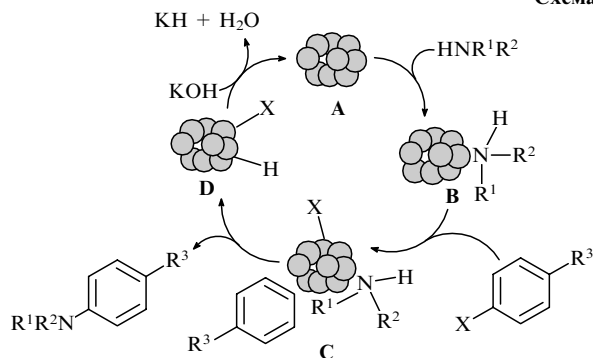
Другая особенность меди — способность легко приобретать степени окисления от 0 до +3, тогда как для палладия и никеля наиболее характерны 0 и +2.

Кроме того, соединения, в том числе комплексы, меди плохо растворимы во многих органических растворителях. Оценить, какая доля катализатора участвует в превращении, достаточно трудно. Именно в силу недостаточной растворимости реакции первоначально проводили при высокой температуре в присутствии стехиометрических количеств меди или ее солей. Использование лигандов, стабилизирующих Cu^{III}-интермедиаты, или хорошо растворимых комплексов меди позволило значительно смягчить условия аминирования.

Остановимся подробнее на нескольких конкретных примерах каталитического цикла реакции Ульмана.

При использовании в качестве катализатора наночастиц CuO (**A**) (схема 7) аминирование также протекает через стадии окислительного присоединения и восстановительного элиминирования. Стабилизация CuO диметилсульфоксидом и амином приводит к образованию активного кластера **B**. Окислительное присоединение к нему хлорарена дает интермедиат **C**, положительный заряд в котором может быть распределен между наночастицами CuO, находящимися на поверхности кластера. Восстановительное элиминирование интермедиата **C** сопровождается образованием новой связи C–N. Гетерогенный катализатор после регенерации не теряет своей активности.⁶⁶

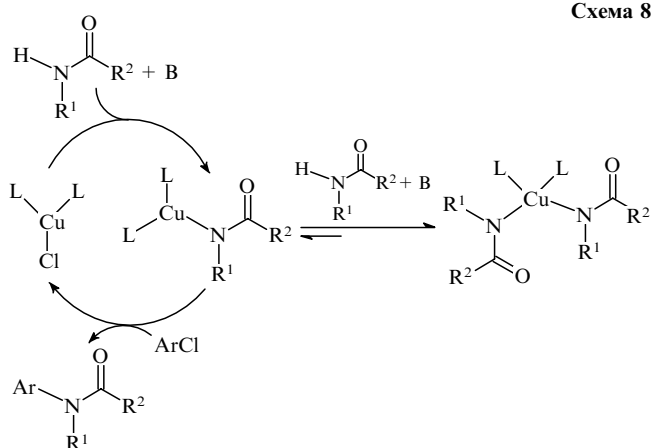
Схема 7



● — CuO; R¹, R² = H, Alk, Ar; R³ = H, NO₂, MeO; X = I, Br, Cl.

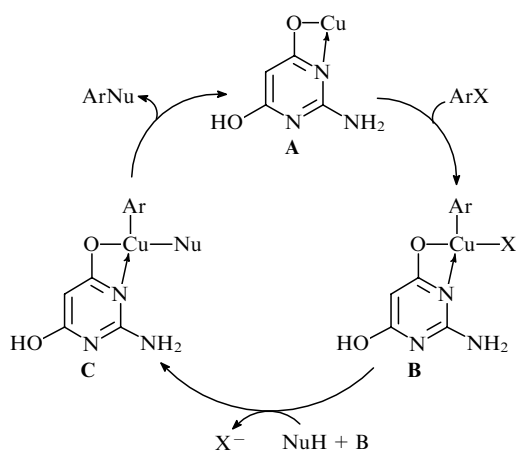
Каталитический цикл амидирования хлораренов в присутствии комплексов меди и диаминов (например, амина **22**) представлен на схеме 8. Отметим, что в присутствии избытка депротонированного амида образуются неактивные амидные комплексы меди.⁷⁵

Механизм взаимодействия хлораренов с NH-гетероциклами, катализируемого комплексом меди и лиганда **29**, в целом соответствует общей схеме N-арилирования (схема 9). Образование хелатного комплекса Cu^I с диолом **29** (**A**) приводит к увеличению реакционной способности Cu^I, способствуя окислительному присоединению к хелату **A** хлорарена, и одновременно стабилизирует интермедиат **B**. В присутствии основания последний взаимодействует с имидазолом с образованием интермедиата **C**, восстано-



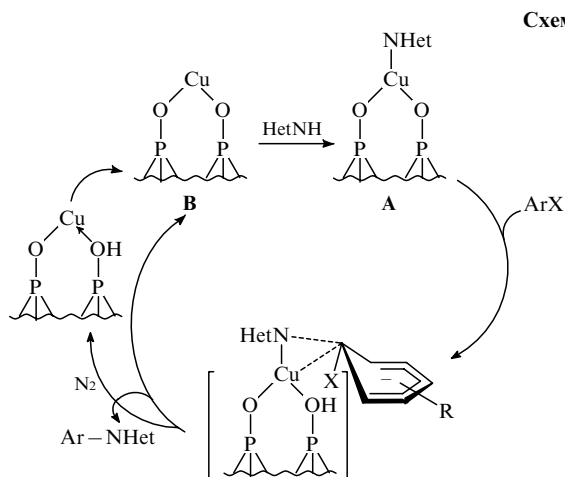
L — диамин, B — основание; Ar, R¹, R² см. в табл. 2.

тельное элиминирование последнего дает конечный продукт N-арилирования.⁹⁰



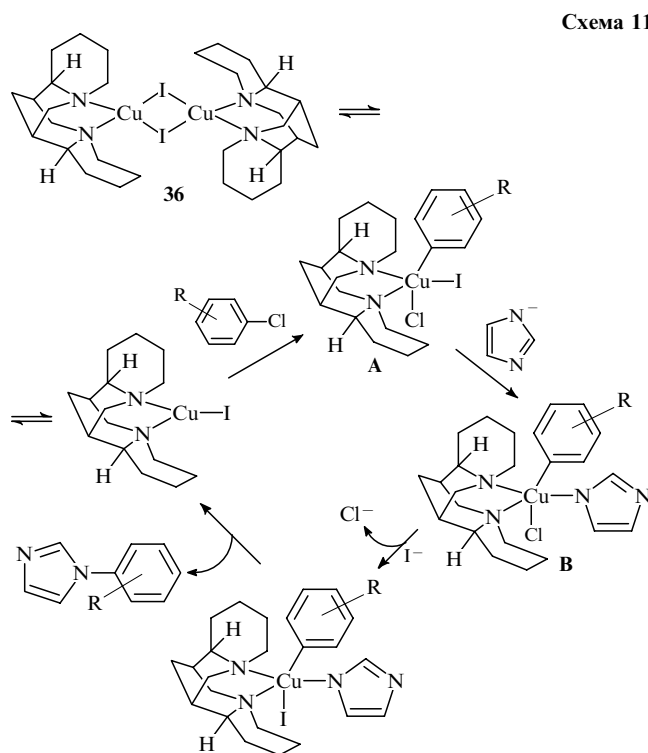
Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-Py, 2-тиенил и др.; X = Br, Cl; NuH — имидазолы.

Предполагаемый каталитический цикл с участием гетерогенного катализатора CuFAP представлен на схеме 10. При проведении арилирования имидзола (HetNH) на первой стадии образуется его комплекс с медьсодержащим



катализатором **A** синего цвета. Последующая его реакция с хлорбензальдегидом дает конечный N-арилимидазол и Cu^{II}-форму катализатора **B** в обычных условиях или Cu^I-форму в атмосфере азота.⁸⁷

Окислительное присоединение хлорарена к комплексу Cu^I-(–)-спартеин (**36**) приводит к Cu^{III}-интермедиату **A** (схема 11). В результате нуклеофильного замещения I[–] в интермедиате **A** на анион имидазола образуется комплекс **B**.⁹³ В подтверждение своих предположений авторы приводят расчетные данные, объясняющие высокую активность комплекса **36** в реакциях с арилхлоридами. Согласно им, ключевую роль в данном случае играет разница в геометрии и энергии связывания Cu^{III}-интермедиатов **A** и **B**.



R = 2-NO₂, 4-NO₂, 2-CN, 4-CN, 4-CF₃, 4-Ac, 4-CHO.

V. Заключение

Как видно из представленного в обзоре материала, различная природа, а следовательно, активность катализаторов на основе разных переходных металлов предъявляет разные требования к структуре хлораренов, вступающих в реакции аминирования. Безусловно, для строгих выводов необходимы детальные исследования, тем более что механизм аминирования изучен не до конца. Вместе с тем на основе имеющейся в настоящее время информации можно сделать некоторые заключения.

Так, высокая активность и хорошая растворимость никельсодержащих катализаторов позволяют проводить аминирование субстратов, дезактивированных электронодонорными заместителями. Использование соединений и комплексов меди зачастую требует более жестких условий или наличия акцепторных групп в субстрате. Известные катализаторы на основе железа пока позволяют проводить лишь реакции N-арилирования гетероциклов галогенаренами.

В целом, несмотря на постоянный прогресс в области металлокомплексного катализа, примеры аминирования,

амидирования хлораренов и N-арилирования гетероциклов в присутствии переходных металлов действительно немногочисленны. Хлорпроизводные ароматических соединений, уступая по реакционной способности бром- и иодаренам, являются наиболее доступными и дешевыми субстратами, что стимулирует поиск новых более активных каталитических систем — синтез новых лигандов и комплексов, варьирование условий.

Долгое время основное внимание исследователей было приковано к реакциям, катализируемым соединениями палладия. Однако уже сейчас очевидно, что палладий — далеко не единственный претендент на первенство среди металлов, которые находят применение в лабораторных и промышленных синтезах, основанных на реакциях кросс-сочетания.

Литература

1. A.W.Czarnik. *Acc. Chem. Res.*, **29**, 112 (1996)
2. J.H.Montgomery. *Agrochemicals Desk Reference: Environmental Data*. Lewis Publ., Chelsea, MI, 1993
3. R.O.Loutfy, C.K.Hsiao, P.M.Kazmaier. *Photogr. Sci. Eng.*, **27**, 5 (1983)
4. L.B.Schein. *Electrography and Development Physics*. (2nd Ed.). Springer-Verlag, Berlin, 1992
5. A.G.MacDiarmid, A.J.Epstein. In *Science and Applications of Conducting Polymers*. (Eds W.R.Salaneck, D.T.Clark, E.J.Samuelsen). Hilger, New York, 1991. P. 117
6. H.K.Hall, D.W.Polis. *Polym. Bull.*, **17**, 409 (1987)
7. Y.Kuwabara, H.Ogawa, H.Inada, N.Noma, Y.Shirota. *Adv. Mater.*, **6**, 677 (1994)
8. M.Strukelj, R.H.Jordan, A.Dodabalapur. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1213 (1996)
9. J.F.Hartwig. In *Modern Amination Methods*. (Ed. A.Ricci). Wiley, Weinheim, 2000
10. *Amino Group Chemistry. From Synthesis to the Life Science*. (Ed. A.Ricci). Wiley, Weinheim, 2007. P. 408
11. M.Kienle, S.R.Dubbaka, K.Brade, P.Knochel. *Eur. J. Org. Chem.*, 4166 (2007)
12. J.P.Wolfe, S.Wagaw, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215 (1996)
13. M.S.Driver, J.F.Hartwig. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7217 (1996)
14. В.Т.Абаев, О.В.Сердюк. *Успехи химии*, **77**, 177 (2008)
15. J.F.Hartwig. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2046 (1998)
16. J.P.Wolfe, S.Wagaw, J.-F.Marcoux, S.L.Buchwald. *Acc. Chem. Res.*, **31**, 805 (1998)
17. A.F.Littke, G.C.Fu. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 4176 (2002)
18. S.L.Buchwald, C.Mauger, G.Mignani, U.Scholz. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 23 (2006)
19. J.-P.Corbet, G.Mignani. *Chem. Rev.*, **106**, 2651 (2006)
20. A.R.Muci, S.L.Buchwald. *Top. Curr. Chem.*, **219**, 131 (2002)
21. B.Schlummer, U.Scholz. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1599 (2004)
22. I.Nakamura, Y.Yamamoto. *Chem. Rev.*, **104**, 2127 (2004)
23. B.U.W.Maes. *Top. Heterocycl. Chem.*, **1**, 155 (2006)
24. V.Grushin, H.Alper. *Chem. Rev.*, **94**, 1047 (1994)
25. C.Bolm, J.Legros, J.Le Paih, L.Zani. *Chem. Rev.*, **104**, 6217 (2004)
26. S.Enthaler, K.Junge, M.Beller. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 3317 (2008)
27. A.Correa, O.G.Mancheño, C.Bolm. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1108 (2008)
28. B.D.Sherry, A.Fürstner. *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1500 (2008)
29. M.Taillefer, N.Xia, A.Ouali. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 934 (2007)
30. A.Correa, C.Bolm. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 8862 (2007)
31. V.H.Jadhav, D.K.Dumbre, V.B.Phapale, H.P.Borate, R.D.Wakharkar. *Catal. Commun.*, **8**, 65 (2007)
32. R.Cramer, D.R.Coulson. *J. Org. Chem.*, **40**, 2267 (1975)
33. *Modern Organonickel Chemistry*. (Ed. Y.Tamaru). Wiley, Weinheim, 2005
34. H.C.Hughes, F.Veatch, V.Elersich. *Ind. Eng. Chem.*, **42**, 787 (1950)
35. J.Wolfe, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6054 (1997)
36. G.Manolikakes, A.Gavryushin, P.Knochel. *J. Org. Chem.*, **73**, 1429 (2008)
37. E.Brenner, Y.Fort. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5359 (1998)
38. E.Brenner, R.Schneider, Y.Fort. *Tetrahedron*, **55**, 12829 (1999)
39. E.Brenner, R.Schneider, Y.Fort. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2881 (2000)
40. C.Desmarests, R.Schneider, Y.Fort. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2875 (2000)
41. C.Desmarests, R.Schneider, Y.Fort. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 247 (2001)
42. C.Desmarests, R.Schneider, Y.Fort. *Tetrahedron*, **57**, 7657 (2001)
43. B.Gradel, E.Brenner, R.Schneider, Y.Fort. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5689 (2001)
44. C.Desmarests, R.Schneider, Y.Fort. *J. Org. Chem.*, **67**, 3029 (2002)
45. R.A.Kelly, N.M.Scott, S.Díez-González, E.D.Stevens, S.P.Nolan. *Organometallics*, **24**, 3442 (2005)
46. C.Chen, L.-M.Yang. *J. Org. Chem.*, **72**, 6324 (2007)
47. L.Brandsmas, S.F.Vasilevsky, H.D.Verkruijsse. In *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*. Springer-Verlag, New York, 1998. P. 3
48. K.Matsubara, K.Ueno, Y.Koga, K.Hara. *J. Org. Chem.*, **72**, 5069 (2007)
49. J.Wolfe, J.Ahman, J.P.Sadighi, R.A.Singer, S.L.Buchwald. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6367 (1997)
50. R.Omar-Amrani, A.Thomas, E.Brenner, R.Schneider, Y.Fort. *Org. Lett.*, **5**, 2311 (2003)
51. B.A.Frieman, B.R.Taft, C.-T.Lee, T.Butler, B.H.Lipshutz. *Synthesis*, 2989 (2005)
52. B.H.Lipshutz, H.Ueda. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4492 (2000)
53. B.H.Lipshutz, S.Tasler, W.Chrisman, B.Splithoff, B.Tesche. *J. Org. Chem.*, **68**, 1177 (2003)
54. S.Tasler, B.H.Lipshutz. *J. Org. Chem.*, **68**, 1190 (2003)
55. J.-P.Finet, A.Y.Fedorov, S.Combes, G.Boyer. *Curr. Org. Chem.*, **6**, 597 (2002)
56. J.Hassan, M.Sévignon, C.Gozzi, E.Schulz, M.Lemaire. *Chem. Rev.*, **102**, 1359 (2002)
57. K.Kunz, U.Scholz, D.Ganzer. *Synlett*, 2428 (2003)
58. S.V.Ley, A.W.Thomas. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5400 (2003)
59. I.P.Beletskaya, A.P.Cheprakov. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2337 (2004)
60. D.Viña, E.del Olmo, J.L.López-Pérez, A.S.Feliciano. *Org. Lett.*, **9**, 525 (2007)
61. R.F.Pellón, R.Carrasco, L.Rodés. *Synth. Commun.*, **23**, 1447 (1993)
62. R.F.Pellón, R.Carrasco, L.Rodés. *Synth. Commun.*, **26**, 3869 (1996)
63. X.Mei, A.T.August, C.Wolf. *J. Org. Chem.*, **71**, 142 (2006)
64. M.B.Maradolla, M.Amaravathi, V.Naveen Kumar, G.V.P.Chadra Mouli. *J. Mol. Catal., A*, **266**, 47 (2007)
65. X.Mei, C.Wolf. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 14736 (2004)
66. L.Rout, S.Jammi, T.Punniyamurthy. *Org. Lett.*, **9**, 3397 (2007)
67. R.K.Gujadhur, C.G.Bates, D.Venkataraman. *Org. Lett.*, **3**, 4315 (2001)
68. N.M.Patil, A.A.Kelkar, Z.Nabi, R.V.Chaudhari. *Chem. Commun.*, 2460 (2003)
69. A.S.Gajare, K.Toyota, M.Yoshifuji, F.Ozawa. *Chem. Commun.*, 1994 (2004)
70. L.Ackermann. *Org. Lett.*, **7**, 439 (2005)
71. P.R.Likhar, R.Arundhathi, M.L.Kantam. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 3911 (2007)
72. B.Renger. *Synthesis*, 856 (1985)
73. A.Greiner. *Synthesis*, 312 (1989)
74. G.Soula. *J. Org. Chem.*, **50**, 3717 (1985)

75. A.Klapars, X.Huang, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7421 (2002)
76. A.Klapars, J.C.Antilla, X.Huang, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7727 (2001)
77. H.G.Dunlop, S.H.Tucker. *J. Chem. Soc.*, 1945 (1939)
78. S.U.Son, I.K.Park, J.Park, T.Hyeon. *Chem. Commun.*, 778 (2004)
79. Y.-Z.Huang, H.Miao, Q.-H.Zhang, C.Chen, J.Xu. *Catal. Lett.*, 344 (2008)
80. Y.Akita, Y.Itagaki, S.Takizawa, A.Ohta. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1477 (1989)
81. K.Andersen, J.Perregaard, J.Arnt, J.B.Nielsen, M.Begtrup. *J. Med. Chem.*, **35**, 4823 (1992)
82. M.A.Khan, A.A.A.Pinto. *Monatsh. Chem.*, **111**, 883 (1980)
83. S.P.Singh, R.K.Vaid, I.Prakash, O.Prakash. *Indian J. Chem., Sect. B*, **25**, 945 (1986)
84. A.Y.Merwade, S.B.Rajur, L.D.Basanagoudar. *Indian J. Chem., Sect. B*, **29**, 1113 (1990)
85. F.Ullmann, E.Illgen. *Chem. Ber.*, **47**, 383 (1914)
86. H.Waldmann, K.G.Hindenburg. *J. Prakt. Chem.*, **156**, 157 (1940)
87. B.M.Choudary, C.Sridhar, M.L.Kantam, G.V.Venkanna, B.Sreedhar. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9948 (2005)
88. D.Zhu, R.Wang, J.Mao, L.Xu, F.Wu, B.Wan. *J. Mol. Catal., A*, **256**, 256 (2006)
89. Y.-Z.Huang, J.Gao, H.Ma, H.Miao, J.Xu. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 948 (2008)
90. Y.-X.Xie, S.-F.Pi, J.Wang, D.-L.Yin, J.-H.Li. *J. Org. Chem.*, **71**, 8324 (2006)
91. L.Zhu, L.Cheng, Y.Zhang, R.Xie, J.You. *J. Org. Chem.*, **72**, 2737 (2007)
92. J.Mao, J.Guo, H.Song, S.-J.Ji. *Tetrahedron*, **64**, 1383 (2008)
93. H.Maheswaran, G.G.Krishna, K.L.Prasanth, V.Srinivas, G.K.Chaitanya, K.Bhanuprakash. *Tetrahedron*, **64**, 2471 (2008)
94. A.Shafir, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8742 (2006)
95. F.Y.Kwong, S.L.Buchwald. *Org. Lett.*, **5**, 793 (2003)
96. J.Lindley. *Tetrahedron*, **40**, 1433 (1984)

TRANSITION METALS IN CHLOROARENE AMINATION

O.V.Serdyuk, V.T.Abaev

Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock

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

North-Ossetian State University

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

The review deals with catalytic amination of chloroarenes and chloroheteroarenes. Examples of C—N bond formation in the presence of iron-, nickel- and copper-based catalytic systems are given.

Bibliography — 96 references.

Received 11th January 2009