

ПАЛАДІЄВИЙ КАТАЛІЗАТОР

Нобелівську премію 2010 року в галузі хімії присуджено трьом дослідникам: Річардові Ф. Хеку (університет Делавару, Ньюарк, США), Еїті Негісі (університет Пердью, Індіана, США), Акірі Сузукі (почесний професор університету Хоккайдо, Японія). Їх нагороджено «за розроблення нових, ефективніших шляхів зв'язування атомів вуглецю для синтезу складних молекул». Завдяки відкриттям цьогоорічних нобеліантів у світі сьогодні виробляють понад 30% ліків.

Утворення зв'язку вуглець-вуглець — одна з найважливіших проблем органічної хімії, передумова виникнення життя на Землі. За допомогою створення вуглецевих ланцюгів, кілець, складних молекул удається синтезувати сполуки-молекули життя. Про важливість створення вуглець-вуглецевих зв'язків свідчить відзначення Нобелівськими преміями фундаментальних відкриттів у галузі органічної хімії: реакцій Гриньяра (1912), Дільса-Альдера (1950), Віттіга (1979), олефінового метатезису (2005), безпосередньо пов'язаних з утворенням вуглецевих зв'язків.

Протягом др. пол. ХХ ст. перехідні метали почали відігравати важливу роль в органічній хімії — за їхньою участю було розроблено чимало каталітичних реакцій. І це не дивно, адже перехідні метали мають унікальну властивість активувати різноманітні органічні сполуки, завдяки чому можуть каталізувати утворення нових зв'язків. У каталітичних процесах, поряд з іншими металами, широко застосовують паладій. Подією, яка стимулювала дослідження з його використанням, стало відкриття і впровадження у виробництво компанією Wacker процесу окиснення етилену киснем повітря за присутності паладієвого каталізато-

ра, що довело перспективність реакцій, каталізованих перехідними металами. Крім того, ці метали, а особливо паладій, надзвичайно важливі для створення вуглець-вуглецевого зв'язку.

РЕАКЦІЇ КРОС-СПОЛУЧЕННЯ ДЛЯ УТВОРЕННЯ ВУГЛЕЦЬ-ВУГЛЕЦЕВОГО ЗВ'ЯЗКУ

Заміщення алкіл-, арил-, вінілгалогенідів або їх аналогів С-нуклеофілами, що їх каталізують комплекси перехідних металів, називають реакцією крос-сполучення. Як правило, вона відбувається за механізмом окиснювального приєднання, переметалювання, відновного елімінування. Останнім часом реакціями крос-сполучення почали звати і процеси за участю гетероатомних нуклеофілів [1].

Принцип паладій-каталізованого крос-сполучення передбачає координацію молекул двох реагентів на металі завдяки утворенню зв'язків вуглець-паладій. Далі відбувається їх сполучення, яке приводить до утворення простого вуглець-вуглецевого зв'язку.

Реакції крос-сполучення умовно поділяють на два типи, кожен з яких каталізує нульвалентний паладій. При цьому в ролі електрофільних компонентів використовуву-

ють органілгалогеніди чи їх аналоги (трифлати, тозилати).

У першому типі реакцій нуклеофільною компонентою виступає металоорганічна сполука, у другому – олефін. Таким чином, ці типи реакцій доповнюють один одного. Спільне для обох використання паладію, на якому і відбувається процес сполучення реагентів.

Як правило, до першої групи належать реакції, де використовують С-нуклеофіли на основі магнію (реакція Kumada–Corriu), бору (Suzuki–Miyaura), олова (Stille–Miyata), цинку (Negishi), кремнію (Hiyama).

Другу групу складають реакції за участю термінальних алкінів у присутності мідного співкаталізатора (реакція Sonogashira) чи алкени за його відсутності (реакція Heck).

Таким чином, серед широкого кола процесів крос-сполучення Нобелівською премією відзначено реакції, які знайшли найбільше практичне застосування. Масштабність їх використання в органічній хімії можна оцінити на базі запиту в пошуковій системі на сайті <http://pubs.acs.org>. Так, на запит «Heck reaction» було отримано близько 10 000 посилань, «Suzuki reaction» – 55 000, «Negishi reaction» – 6 500 посилань.

ПІОНЕРСЬКІ РОБОТИ Р. ХЕКА З КРОС-СПОЛУЧЕННЯ ЗА УЧАСТЮ ОЛЕФІНІВ

У 1968 році Р. Хек опублікував серію робіт, присвячених реакціям за участю паладію. У першому експерименті розчинений в ацетонітрилі дихлорид паладію взаємодіяв із хлоридом фенілртуті в кімнатній температурі в атмосфері етилену за тиску 1 атм [2]. Результатом стало утворення стиrolу з високим виходом, що засвідчило перебіг реакції арилювання олефінів. Інтенсивні дослідження паладійорганічних сполук, синтезованих із використанням хлориду фенілртуті, показали, що реакції з монооксидом вуглецю, алкенами, дієнами, алкінами також відбуваються за м'яких умов, у тому числі



Р. Хек

за наявності в реагентах різноманітних функціональних груп. Було цілком очевидно, що з'явилась рідкісна можливість для утворення нових вуглець-вуглецевих зв'язків. Особливо значимим був факт прийнятності реакційних умов практично для всіх звичайних функціональних груп. Однак потребували розв'язання дві проблеми:

- ртутьорганічні сполуки, зазвичай, токсичні та дорогі;

- необхідність використання стехіометричних кількостей дорогого паладію.

Невдовзі вийшла праця, присвячена успішному утворенню арилпаладійгалогенофосфінового комплексу з паладій(0) фосфінового комплексу й арилгалогеніду, що дозволило відмовитись від застосування ртутьорганічних сполук. Також удалося зробити цю реакцію каталітичною щодо паладію з використанням основи, яка зв'язувала галогенід водню, що виділявся. Завдяки цьому реакція стала однією з найважливіших при утворенні простого вуглець-вуглецевого зв'язку. Р. Хек запропонував достовірний механізм цієї реакції, який дозволив пояснити її стереохімічні особливості. У новій версії органо-паладієвий комплекс $RPdX$ утворюється з органілгалогеніду і паладію в процесі окиснювального приєднання. Арилювання олефінів за стандартною методикою відбувається в разі взаємодії арилгалогеніду з олефіном у присутності паладієвого каталізатора [3].

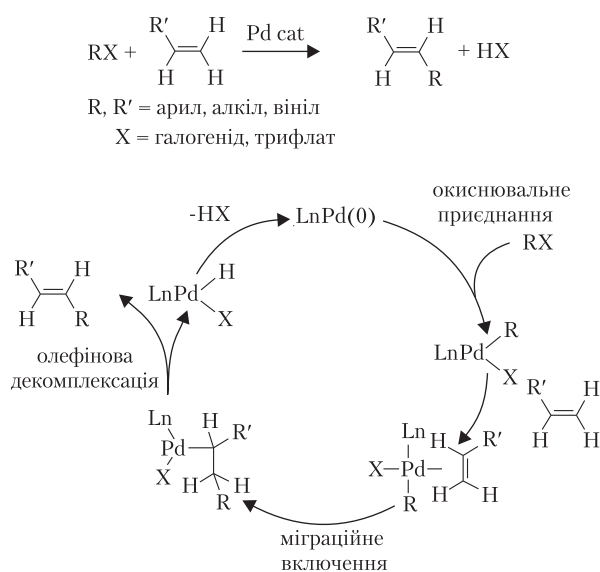


Рис 1. Механізм реакції Хека

На першій стадії реакції окиснювальний стан паладію формально змінюється з Pd(0) до Pd(II) з утворенням нового зв'язку вуглець-паладій. На наступному етапі олефін координується до паладію таким чином, що органічна група й олефін розташовуються на паладії та можуть реагувати одне з одним. У подальшому замісник R мігрує з паладію до одного із вуглецевих атомів олефіну, а паладій утворює зв'язок з іншим атомом вуглецю. Такий процес має назву міграційного включення. На завершальній стадії відбувається вивільнення органічної групи через гідридне елімінування й утворення нового олефіну і нестабільного HPdX, що втрачає HX і вивільняє Pd(0), який починає новий цикл.

КРОС-СПОЛУЧЕННЯ НЕГІСІ ЗА М'ЯКИХ УМОВ

Е. Негісі 1976 р. розпочав вивчення хемоселективних металоорганічних сполук для паладій-каталізованого крос-сполучення з органічними галогенідами. У перших роботах він використав високореакційні цирконій-, алюмінійорганічні сполуки. Проте найважливіші результати були отримані

1977 р., коли в ролі нуклеофільних реагентів для паладій-каталізованих реакцій крос-сполучення застосували цинкоорганічні сполуки. Це суттєво підвищило виходи і селективність [4]. Крім цього, умови реакції були дуже м'якими, що дозволило використовувати реагенти з широким колом функціональних замісників і стало відчутною перевагою порівняно з реактивами Грин'єра і літійорганічними сполуками. Ця нова реакція крос-сполучення стала важливим методом створення вуглець-вуглецевого зв'язку й отримала назву реакція Негісі.



Е. Негісі

У 1978 р. вчений з'ясував, що алкілборонні сполуки також зазнають крос-сполучення з органічними галогенідами в присутності паладієвого каталізатора. Це був перший приклад такого перетворення, а використання борорганічних сполук у реакції крос-сполучення ґрунтовно дослідив А. Сузукі.

РЕАКЦІЯ СУЗУКІ

Із трьох розглянутих хімічних процесів найширше використовують реакцію Сузукі, яку зазвичай називають реакцією Сузукі-Міяури, на честь Н. Міяури, члена дослідницької групи А. Сузукі. 1979 р. А. Сузукі та співавтори опублікували дві статті, де показали, що борорганічні сполу-

ки можна використовувати як нуклеофільні компоненти в паладій-каталізованих реакціях крос-сполучення з вініл- і арилгалогенідами [5]. Використання основи для активації борорганічних сполук сприяє переносу органічної групи від бору до паладію. Зростання кількості застосувань цієї реакції пов'язане в першу чергу з доступністю органілборонових кислот та їх естерів, отриманих за допомогою реакцій трансметалювання чи гідроборилування. Крім того, вони стабільні до дії вологи, кисню повітря. Водночас, проблеми, які виникають у разі алкіл- і алкінілборонових похідних, розв'язує впровадження в реакцію органілтрифтороборатів калію [6]. Отримані сполуки виявили виняткову стабільність до нуклеофільних реагентів, а також до дії кисню і вологи повітря. Абсолютна більшість таких реагентів може зберігатись нескінченно довго в кімнатній температурі без будь-яких запобіжних заходів.

Встановлено, що реакція може перебігати з використанням різних каталізаторів, основ, розчинників, при чому їхні комбінації істотно впливають на вихід і селективність. Так, найпоширеніший каталізатор — $[Pd(PPh_3)_4]$. Інші каталізатори отримують, додаючи фосфіновий ліганд до паладієвого комплексу з дибензиліденацетоном. Як вихідні сполуки для отримання каталізаторів використовують хлорид або ацетат паладію(II), які відновлюються *in situ* в присутності фосфінового ліганду. Варто зазначити, що пошук оптимальних лігандів для паладієвого каталізатора — одна з важливих проблем, яка постійно постає перед дослідниками. Професор С. Бухвальд з Массачусетського технологічного інституту 1998 р. запропонував серію нових фосфінових лігандів. Каталізатори Бухвальда належать до електронодонорних об'ємних фосфінів на основі біфенілу. Проводячи подібні дослідження, професор Г. Фу визначив об'ємний та електронодонорний ліганд — трис-(трет-бутил)фосфін [7]. Стабільність, не-



А. Сузукі

токсичність, низька нуклеофільність борорганічних сполук, можливість використання реагентів з широким спектром функціональних груп, а також висока хемоселективність сприяли широкому практичному застосуванню цієї реакції, особливо в фармацевтичній індустрії.

МЕХАНІЗМ РЕАКЦІЙ НЕГІСІ ТА СУЗУКІ

У реакціях Негісі та Сузукі цинк- чи борорганічна сполука з'єднується з органічним галогенідом (трифлатом, тозилатом або діазасполукою) у присутності каталітичних кількостей паладієвого комплексу. Внаслідок цього утворюється новий вуглець-вуглецевий зв'язок. Механізм цих реакцій наведений на схемі 2 і на першій стадії включає окиснювальне приєднання галогеніду $R'X$ до $Pd(0)$ з утворенням паладійорганічної сполуки. Відтак (це має назву трансметалювання) відбувається перенесення органічної групи R із цинку чи бору на паладій. Таким чином, обидві органічні групи зв'язуються з паладієм, утворюючи вуглець-паладієві зв'язки. У заключній стадії реакції групи R і R' з'єднуються з утворенням нового простого $C-C$ зв'язку. На цьому етапі $Pd(II)$ відновлюється до $Pd(0)$, що й дало назву процесові — відновне елімінування.

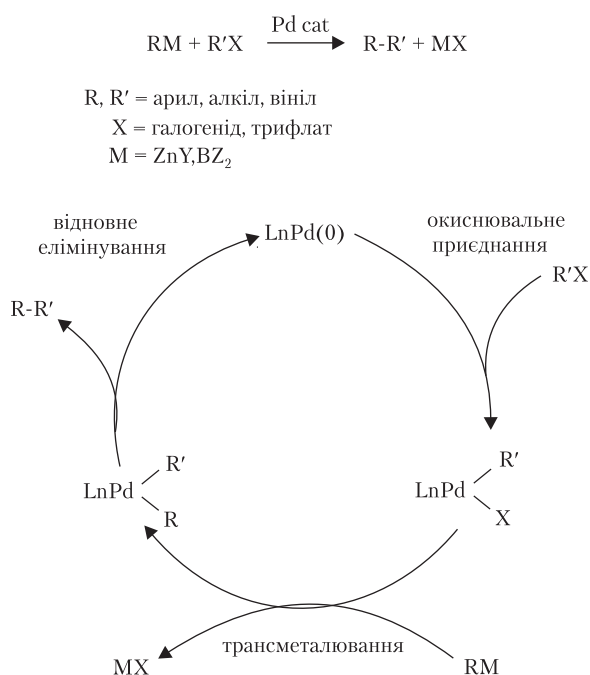


Рис. 2. Механізм паладій-каталізованих реакцій крос-сполучення Сузукі та Негісі

ЗАСТОСУВАННЯ ПАЛАДІЙ-КАТАЛІЗОВАНИХ РЕАКЦІЙ КРОС-СПОЛУЧЕННЯ

Потреба складних хімічних речовин, які застосовують у медицині, сільському господарстві, електронній промисловості, все росте. Нобелівська премія з хімії визнала роботи лауреатів із паладій-каталізованих реакцій крос-сполучення інструментом, який може ефективно допомагати задоволенню цієї потреби. Паладій-каталізовані реакції утворення вуглець-вуглецевого зв'язку, розроблені Хеком, Негісі, Сузукі, мають величезний вплив на синтетичну органічну хімію. Їх застосовують у цілеспрямованому органічному синтезі, що в першу чергу зумовлено м'якими реакційними умовами, використанням реагентів з різноманітними функціональними групами. Хоча багато типів реакцій крос-сполучення були відомі впродовж декількох десятиліть, останнім часом масштаби їх практичного застосування суттєво розширились. Нині їх активно використовують для син-

тезу природних сполук, нових матеріалів біоорганічної хімії, у промисловому виробництві ліків, агрохімікатів, полімерів.

До реакції Сузукі часто вдаються в пошукові біоактивних сполук. Сьогодні багато фармацевтичних фірм послуговуються нею для отримання бібліотек хімічних сполук. Володіючи набором боронових кислот, арилгалогенідів, можна швидко здійснити синтез різноманітних бібліотек хімічних сполук. Провідні закордонні хімічні фірми BASF, Clariant, FMC Lithium, Sigma-Aldrich, Strem Chemicals, а також вітчизняна компанія «Укроргсинтез» пропонують широкий набір органілборонових сполук.

У паладій-каталізованому крос-сполученні арилгалогенідів і арилборних кислот утворюються біарили — структурні фрагменти природних продуктів і біологічно активних сполук. Саме тому реакція Сузукі особливо корисна для синтезу поліфункціональних біарильних систем, оскільки дозволяє отримувати цільові об'єкти з полярними гідрокси- чи аміногрупами, не використовуючи методик їх тимчасового захисту.

Серед комерційних продуктів, одержаних із використанням реакції Сузукі, слід відзначити антигіпертензивний препарат валсартан (valsartan) фірми Novartis, фунгіцид боскалід (boscalid) фірми BASF, а також ряд мономерів для світловипромінювальних полімерів «Lumination» фірми Dow Chemical [8].

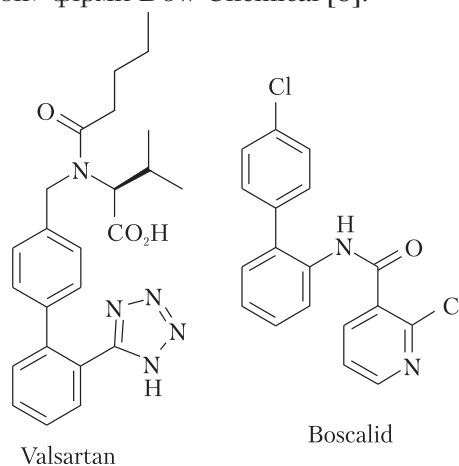


Рис. 3. Хімічні формули препаратів валсартан і боскалід

РОЗРОБКИ УКРАЇНСЬКИХ УЧЕНИХ У ГАЛУЗІ РЕАКЦІЙ КРОС-СПОЛУЧЕННЯ

Українські вчені зробили гідний внесок у цю галузь органічної хімії. Зокрема, в Інституті органічної хімії (ІОХ) НАН України під керівництвом проф. О.М. Пінчука впродовж багатьох років досліджують синтез нових фосфінових лігандів. У співпраці із французькими вченими отримано фосфінові каталізатори на основі фероцену, які показали високу ефективність у реакціях крос-сполучення.

Слід зазначити, перший приклад реакції амінування Бухвальда–Хартвіга реалізував в ІОХ НАН України в 1985 р. проф. Л.М. Ягупольський, з'ясувавши, що полізаміщені активовані хлороарени й аніліни вступають у каталізовану $[PdPh(PPh_3)_2I]$ реакцію крос-сполучення [9].

Дослідники Київського національного університету імені Тараса Шевченка проф. І.В. Комаров, аспірант В.А. Біленко спільно з німецькими колегами з Інституту дослідження каталізу (м. Росток, ФРН) розробили моно- і дифосфінові ліганди для реакцій крос-сполучення й інших процесів за участю комплексів перехідних металів [10, 11]. Один з таких лігандів (названий RosCuPhos на честь міст Росток і Києва) запатентований компанією Degussa і представлений у каталозі компанії Strem Chemicals.

Окиснювальну олігомеризацію бензолу, каталізовану паладієм(II) у сірчаноокислих розчинах, реалізував у 1983 р. проф. Є.С. Рудаков (Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України) [12]. Під час взаємодії бензолу з $PdSO_4$ у концентрованій сірчаній кислоті поряд із дифенілом паралельно утворюються також продукти окиснювальної тримеризації бензолу.

Професор С.А. Мітченко (Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України) у співавторстві з академіком РАН І.П. Білецькою знайшов [13] елегантну реакцію каталітичного C-C сполучення, де термінальні алкіни $HC\equiv CR$

($R=H, CH_2OH$) у системі $[PtI_6]^{2-}-I_3^-$ каталітично з повною регіо- і стереоселективністю перетворюються в заміщені дієни $E,E-RIC=CH-CH=CR$ [14].

Відтак можна сказати, що українські вчені йдуть у ногу зі світовою науковою спільнотою, активно проводять хімічні дослідження в актуальних, затребуваних часом напрямках.

1. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions / de Meijere A., Diederich F. (Eds.). – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – P. 916.
2. E. Negishi // Journal of Organometallic Chemistry. – 1999. – XV–XVI. – P. 576.
3. H.A. Dieck, F.R. Heck // Journal of Organometallic Chemistry. – 1975. – 93. – P. 259–263.
4. M. Qian, E. Negishi // Tetrahedron Letters. – 2005. – 46. – P. 2927–2930.
5. M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori // J. Amer. Chem. Soc. – 1979. – 79. – P. 1623.
6. S. Darses, J.-P. Genet // Chem. Rev. – 2008. – 108. – P. 288–325.
7. Accounts of Chemical Research / Buchwald S.L. (Ed.). – 2008. – Vol. 41. – Nov. 11. – P. 1439–1564.
8. Rouhi M. // Chem. & Eng. News. – 2004. – 82 (36). – Sept. 6. – P. 49.
9. Н.В. Кондратенко, А.А. Коломейцев, В.О. Мозилевская, Н.М. Варламова, Л.М. Ягупольський // ЖОргХ. – 1986. – Т. 22. – Вып. 8. – С. 1721–1729.
10. V. Bilenko, A. Spannenberg, W. Baumann, I. Komarov, A. Börner New chiral monodentate phospholane ligands by highly stereoselective hydrophosphination // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17. – P. 2082–2087.
11. Komarov I.V., Monsees A., Kadyrov R., Fischer C., Schmidt U., Börner A. A new hydroxydiphosphine as a ligand for Rh(I)-catalysed enantioselective hydrogenation // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Vol. 13. – №15. – P. 1615–1620.
12. E.C. Рудаков, В.Л. Лобачев, Р.И. Рудакова // Докл. АН СССР. – 1983. – 273 (2). – С. 81–86.
13. S.A. Mitchenko, V.P. Ananikov, I.P. Beletskaya, Yu.A. Ustynyuk A Novel Stereoselective and Catalytic C-C Coupling Reaction: Acetylene Dimerization Accompanied by Addition of Iodine to Yield (E,E)-1,4-Diiodobutadiene-1,3 in the PtIV-I-I2-MeOH System // Mendeleev Commun. – 1997. – №4. – P. 130–131.
14. а) V. Ananikov, S.A. Mitchenko, I.P. Beletskaya, S.E. Nefedov, I.L. Eremenko // Inorg. Chem. Commun. – 1998. – 1. – P. 411–414.
б) V.P. Ananikov, S.A. Mitchenko, I.P. Beletskaya // J. Organomet. Chem. – 2000. – V. 604. – №2. – P. 290–292.