

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова
Российской академии наук

на правах рукописи



Асаченко Андрей Федорович

**Металлокомплексный катализ без использования органических растворителей в
синтезе функционализированных арен**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук

Москва 2019

Работа выполнена в лаборатории органического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН)

Официальные оппоненты:

Кукушкин Вадим Юрьевич

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой физической органической химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Щекотихин Андрей Егорович

доктор химических наук, профессор РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Карасик Андрей Анатольевич

доктор химических наук, профессор, руководитель Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Защита диссертации состоится «22» октября 2019 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

Автореферат разослан _____ 2019 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН по адресу: 119991, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28 и на сайте: www.ineos.ac.ru

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.250.01

кандидат химических наук



Ольшевская В.А..

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Современное развитие химической индустрии, отличающееся чрезвычайно высоким уровнем и темпами создания новых наукоемких технологий, привело к существенной трансформации традиционных принципов органического синтеза. В последнее десятилетие особое значение приобрели разработка безотходных химических технологий на основе доступного сырья и использование экологически безопасных синтетических методологий в сочетании с высокой эффективностью и низкой себестоимостью.

В настоящее время одним из наиболее перспективных подходов, удовлетворяющих вышеуказанным требованиям, является металлокомплексный катализ. Реакции образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, катализируемые комплексами переходных металлов, уже приобрели большое значение в производстве продуктов тонкого органического синтеза, фармацевтических препаратов, природных соединений, конструкционных материалов и материалов для органической электроники. Такие каталитические процессы дают принципиальную возможность исключить использование химических реагентов, вызывающих образование вредных отходов, и более коротким путем привести к целевым продуктам с максимальной эффективностью и селективностью.

Использование органических растворителей в большинстве химических процессов оказывает наиболее заметное негативное воздействие на окружающую среду, составляя на сегодняшний день основную долю образующихся химических отходов (до 80%). Высокие материальные и энергетические затраты, требуемые для утилизации больших объемов растворителей (часто высокотоксичных), многократно увеличивает стоимость целевых продуктов. Уменьшение объема традиционных органических растворителей или, в идеальном случае, их полное отсутствие в реакционной среде способно не только существенно минимизировать указанные выше проблемы, но и привести к улучшению таких технологически важных параметров, как уменьшение загрузки катализатора, увеличение скорости реакции, и, как следствие, повышение производительности химического процесса в целом.

Актуальной задачей является разработка новых и совершенствование существующих металлокатализируемых методов образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом без использования органических растворителей. Успешное решение этой задачи дает возможность существенного продвижения в реализации стратегии природосбережения и устойчивого развития, а также способствует реализации приоритетных направлений научно-технологического развития Российской Федерации: по переходу к новым материалам и противодействию техногенным угрозам за счет создания технологий, в которых не используются токсичные и пожароопасные растворители.

Цель работы. Разработка новой универсальной и экологически безопасной методологии образования связей углерод-углерод и углерод-азот в синтезе ароматических и гетероароматических соединений, обладающих высоким потенциалом использования в наиболее инновационных отраслях науки и техники, в условиях металлокомплексного катализа без использования органических растворителей.

При выборе процессов и объектов исследования учитывались следующие основные факторы: 1) Исследование наиболее значимых для промышленности металлокатализируемых реакций, приводящих к образованию новых C-C и C-N

связей. 2) Поиск эффективных каталитических систем на основе наиболее распространенных в синтетической химии металлов, таких как палладий, медь и золото. 3) Изучение возможности применения классических подходов, таких как катализ фосфиновыми комплексами металлов, так и разработка новых типов лигандов и комплексов на их основе.

Задачи: 1) Разработка метода синтеза биарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры в воде. 2) Разработка методов синтеза биарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры и Стилле, ароматических аминов по реакции Бухвальда-Хартвига, арилборпинаколатов по реакции Мияуры, а также трибутилариластаннанов без использования растворителей. 3) Разработка метода катализируемого комплексами золота гидрогидразинирования алкинов без использования растворителей. 4) Разработка метода катализируемого комплексами меди циклоприсоединения алкинов к арилазидам без использования растворителей. 5) Систематическое исследование методов синтеза новых типов лигандов, *N*-гетероциклических карбенов с расширенным циклом (6-, 7-, 8-), их комплексов с переходными металлами, применимости комплексов в реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига, а также в реакциях активации алкинов без использования растворителей. 6) Исследование применимости новых методов в актуальных прикладных направлениях: синтез фармацевтических субстанций, создание компонентов конструкционных материалов и материалов для органической электроники.

Научная новизна и практическая значимость работы. В результате проведенных исследований разработана общая эффективная методология проведения наиболее распространенных в современной синтетической химии реакций кросс-сочетания, приводящих к селективному образованию новых связей углерод-углерод и углерод-азот без использования органических растворителей при катализе доступными комплексами переходных металлов, содержащими *N*-гетероциклические карбеновые (NHC) и фосфиновые лиганды. Систематически исследовано влияние размера цикла и стерических особенностей карбеновых лигандов на каталитическую активность комплексов. Варьирование этих параметров позволило найти оптимальные катализаторы для исследуемых процессов.

Разработан эффективный метод синтеза разнообразных биарильных и гетеробиарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры в водной среде. Найдены оптимальные условия и каталитическая система на основе легко доступного палладиевого NHC-комплекса (6-Dipp)Pd(cinn)Cl для кросс-сочетания различных гетарилгалогенидов, включая малоактивные гетарилхлориды, с арил(гетарил)борными кислотами.

Впервые разработаны общие эффективные условия проведения важнейших металлокатализируемых реакций в отсутствии растворителей, таких как реакции Мияуры, Сузуки-Мияуры и Стилле. Обнаружены наиболее активные каталитические системы и вспомогательные реагенты, обеспечивающие максимальные выходы целевых продуктов. Установлено, что найденные условия применимы для широкого круга функционально замещенных ароматических субстратов вне зависимости от электронной и стерической природы заместителей.

Систематически исследована реакция аминирования по Бухвальду-Хартвику разнообразных арил(гетарил)галогенидов. Разработана универсальная каталитическая система на основе смешаннолигандного карбен-фосфинового комплекса палладия, способная эффективно катализировать реакции арилирования как первичных, так и

вторичных ароматических аминов в условиях без использования растворителей. Найденная каталитическая система позволяет получать из первичных ариламинов в одну синтетическую стадию (one pot) уникальные триариламины, широко применяемые в оптоэлектронике.

Разработаны общие эффективные условия проведения реакции CuAAC терминальных ацетиленов с арилазидами без использования растворителей на комплексах меди с ННС-лигандами. При этом установлена зависимость увеличения каталитической активности от увеличения размера цикла в ННС-лиганде. Так, наибольшую активность в «click»-реакции продемонстрировал специально синтезированный медный комплекс, содержащий 8-и членный ННС-лиганд.

Разработаны условия для CuAAC полимеризации ароматических бисазидов с ароматическими диацетиленами без использования растворителей, что открывает новые области применения ароматических политриазолов в создании композиционных материалов, перспективных в авиационной и космической промышленности. Кроме того, найдены синтетические подходы, позволяющие в одну стадию получать труднодоступные азидо-, ацетилено- и азид-ацетиленотриазолы из соответствующих симметричных ароматических диазидов и диацетиленов.

Разработан эффективный метод синтеза нового стабильного комплекса золота с 7-и членным ННС-лигандом и слабокоординирующим трифлат-анионом, который, за счет согласованного влияния лигандов, способен эффективно катализировать мало изученный к настоящему времени процесс гидрогидразинирования ацетиленов, позволяя получать разнообразные *N*-Ts и *N*-Boc производные арилгидразонов с высокими выходами и селективностью в условиях без применения растворителей и инертной атмосферы. Показано, что в данной реакции условия без использования растворителей превосходят традиционные условия и позволяют получать целевые продукты с более высокими выходами на меньшей загрузке катализатора.

Показано, что разработанные условия помимо очевидных экологических и экономических преимуществ в ряде случаев не только не уступают, но и превосходят по эффективности существующие классические методы. Среди очевидных преимуществ разработанной методологии: полное отсутствие растворителей и инертной атмосферы; низкие загрузки доступных катализаторов и вспомогательных реагентов; простая активация реакций (нагревание) и выделение чистых продуктов, а также возможность масштабирования без потери эффективности.

Личный вклад автора. Выбор темы, постановка цели и задач исследования, анализ литературы, обсуждение и обобщение полученных результатов, формулирование научных положений и выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат автору настоящей работы. Вся экспериментальная работа представленной диссертации выполнена автором совместно с коллегами. По тематике представленной работы под руководством автора была успешно защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Апробация работы. Основные результаты исследований представлены в 24 статьях в рецензируемых отечественных и международных научных журналах и 1 патенте Российской Федерации, а также были представлены на 14 конференциях, в том числе на: Международном симпозиуме «Современные тенденции в металлоорганической химии и катализе» (Москва, 2013), Международной Конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, 2014), Международном конгрессе по химии гетероциклических соединений "КОСТ-2015" (Москва, 2015), 4-ой и 5-ой Международной научной конференции «Advances in

Synthesis and Complexing» (Москва, 2017, 2019), 5-я Международная школа-конференция по катализу для молодых ученых «Каталитический дизайн: от исследований на молекулярном уровне к практической реализации» (Москва, 2018), 5-th EuChemS Inorganic Chemistry Conference «EICC-5» (Москва, 2019).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав основной части, в которых представлены и проанализированы результаты проведенных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 398 страницах и включает 86 схем, 41 таблицу и 7 рисунков. Список литературы включает в себя 674 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Катализируемые комплексами палладия реакции кросс-сочетания в воде

Проведение катализируемых комплексами палладия реакций в воде имеет ряд важных преимуществ: уменьшение органических отходов и исключение опасных реакционных условий. Кроме того, будучи одним из наиболее полярных растворителей, вода способна ускорять катализ за счет эффектов сольватации, облегчающих внедрение металла по связям углерод-(псевдо)галоген, а также защищать катализатор от возможного вытеснения лабильных лигандов из координационной сферы. Использование воды в качестве растворителя может значительно упростить выделение и очистку продуктов, а также процедуру регенерации катализатора. Также важно отметить, что вода, в отличие от традиционных органических сред, является нетоксичным, негорючим и наиболее дешевым растворителем.

N-гетероциклические карбены (NHC) являются чрезвычайно важными лигандами в современной координационной, металлоорганической химии и катализе. Их уникальные стереоэлектронные свойства, высокая σ -донорность, низкая π -акцепторность, возможность варьировать стерические свойства в широких пределах, дали возможность создания семейства стабильных комплексов палладия. Такие комплексы являются активными катализаторами в реакциях образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, таких как реакции кросс-сочетания с участием стерически затрудненных (гетеро)арилгалогенидов. Представляет большой интерес разработка универсальной каталитической системы на основе карбеновых комплексов палладия для каталитических реакций кросс-сочетания в водной среде.

Впервые катализируемые комплексами палладия реакции кросс-сочетания в водной среде с участием ароматических бромидов и иодидов были исследованы академиком И. П. Белецкой и сотр. в конце 80-х годов 20 века (*Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1989**, 38, 2206). Однако, несмотря на бурное развитие данной области, реакции кросс-сочетания арилбороновых кислот с ароматическими и гетероароматическими хлоридами без использования органических растворителей до настоящей работы исследованы не были.

Кросс-сочетание Сузуки-Мияуры в синтезе бис(гетеро)арильных соединений в воде

Реакции кросс-сочетания $C_{Ar}-C_{Ar}$, катализируемые комплексами переходных металлов, представляют собой фундаментальные трансформации в современной органической химии. Данная стратегия дает возможность получать разнообразные биарильные и гетеробиарильные соединения, являющиеся важными строительными

блоками в синтезе фармацевтических и агрохимических препаратов, лигандов для асимметрического синтеза, а также функциональных материалов.

Катализируемая комплексами палладия реакция Сузуки-Мияуры является одним из наиболее эффективных методов синтеза бис(гетеро)ариллов как симметричного, так и несимметричного строения. К основным преимуществам данной реакции относятся: мягкие условия ее проведения, а также коммерческая доступность разнообразных производных бороновых кислот, использование которых предпочтительно с экологической точки зрения по сравнению с другими металлоорганическими реагентами.

Несмотря на впечатляющие успехи в развитии данного метода с использованием традиционных органических растворителей, осуществление реакции Сузуки-Мияуры в водной среде до сих пор имеет ряд ограничений. Так, более доступные и дешевые арилхлориды малоактивны в данных условиях. Их реакции, как правило, приводят к целевым продуктам с низкими выходами. Видимо поэтому большинство разработанных каталитических условий предусматривают использование не чистой воды, а ее смесей с органическим растворителем. В реакциях с участием гетероароматических хлоридов встречаются серьезные проблемы, связанные с их активацией. Примеры кросс-сочетания гетарилхлоридов в чистой воде до начала наших исследований отсутствовали в литературе. Поэтому разработка эффективных каталитических систем, а также более простых и универсальных по отношению к субстратам условий для реализации данного процесса в воде имеет большое научное и прикладное значение.

Первым этапом работы стал поиск оптимальной каталитической системы, способной эффективно функционировать в водной среде. Руководствуясь литературными сведениями о высокой стабильности комплексов палладия с NHC-лигандами, а также данными о повышении донорной способности и стерической нагрузки NHC-лиганда с увеличением размера его цикла, представлялось целесообразным синтезировать серию комплексов с *er*-NHC-лигандами, содержащими 6-ти и 7-ми членные циклы, и протестировать их каталитическую активность в реакции Сузуки-Мияуры в воде.

Синтез прекурсоров *er*-NHC с расширенным циклом – циклических амидиниевых солей **1** – был осуществлен по модифицированной литературной методике, включающей взаимодействие доступных ациклических *N,N'*-диариламидинов с 1,3-дибромпропаном или 1,4-дибромбутаном в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) и тетрафторбората натрия. Обработка солей **1** бис(триметилсилил)амидом натрия (NaHMDS), приводящая к генерированию свободных NHC *in situ*, с последующей реакцией с димерным комплексом $[Pd(cinn)Cl]_2$, в мягких условиях завершается образованием соответствующих циннамильных комплексов **2-5** с выходами от 70 до 90 % (Схема 1).

Принципиальная возможность осуществления реакции Сузуки-Мияуры в воде с использованием NHC комплексов палладия была исследована на модельной реакции кросс-сочетания 3-хлорпиридина с 4-толилборной кислотой. С целью выявления наиболее активной каталитической системы наряду с новыми комплексами **2-5**, содержащими 6-ти и 7-ми членные *er*-NHC лиганды, были протестированы и их известные аналоги, содержащие 5-ти членные циклы, на основе насыщенного имидазольного ядра SIMesPd(cinn)Cl (**6**) и SIPrPd(cinn)Cl (**7**).

Наибольшую активность показал комплекс (6-Dipp)Pd(cinn)Cl (**3**), содержащий карбен с шестичленным гетероциклом и объемными 2,6-диизопропилфенильными

заместителями при атомах азота. Продукты **8-22** были получены с выходами от хороших до количественных как в реакциях (гетеро)арилбромидов, так и более доступных (гетеро)арилхлоридов.

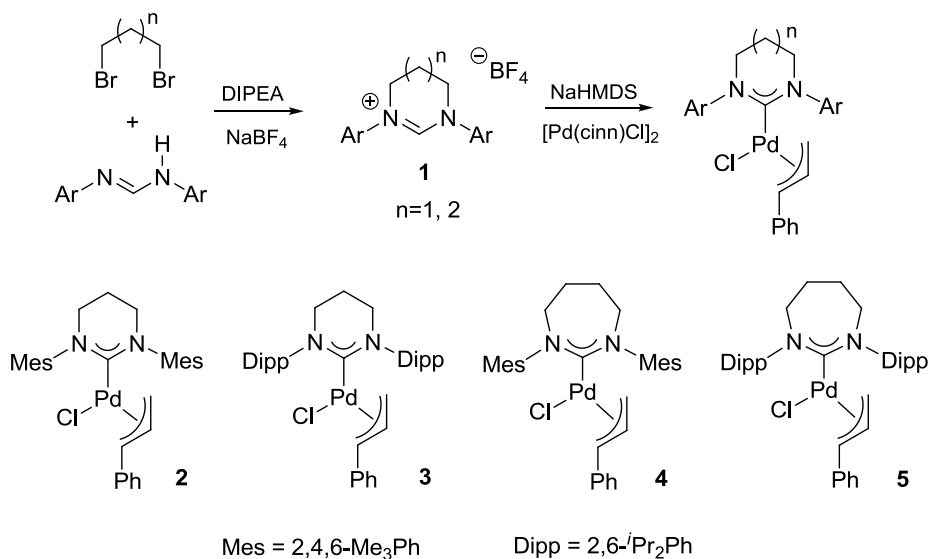


Схема 1. Синтез комплексов **2-5**, содержащих NHC-лиганды с расширенным циклом.

Следует отметить, что реакция Сузуки-Мияуры в водной среде с участием гетероциклических хлоридов на основе пиримидина, пиразина и пиридазина была осуществлена впервые (Схема 2).

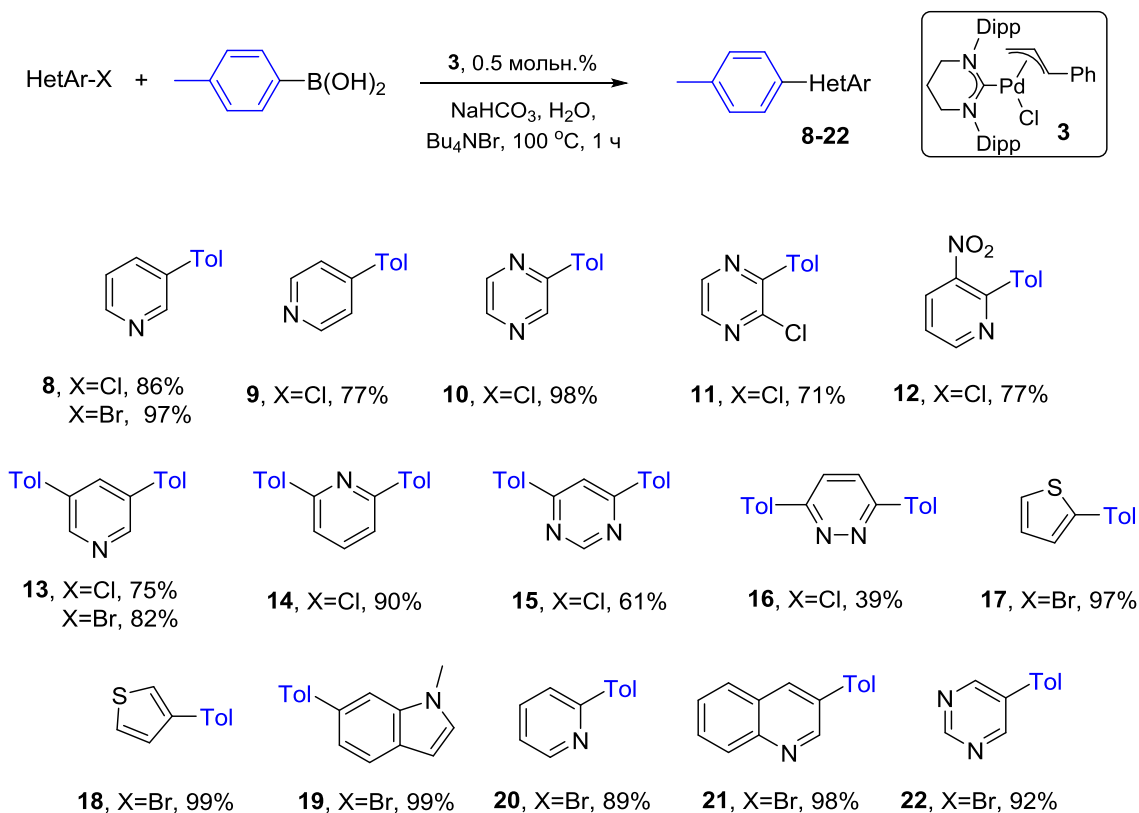


Схема 2. Взаимодействие гетарилгалогенидов с 4-толилборной кислотой.

Далее, нами была протестирована серия арилбороновых кислот в реакции с 2-хлорпиридином. Во всех случаях, вне зависимости от природы и положения

заместителя в ароматическом ядре арилбороновой кислоты, соответствующие продукты кросс-сочетания **20**, **23-27** были получены с выходами близкими к количественным. Пример синтеза тиофенсодержащего соединения **23** демонстрирует принципиальную возможность использования разработанных условий для сочетания гетероарил-гетероарил (Схема 3).

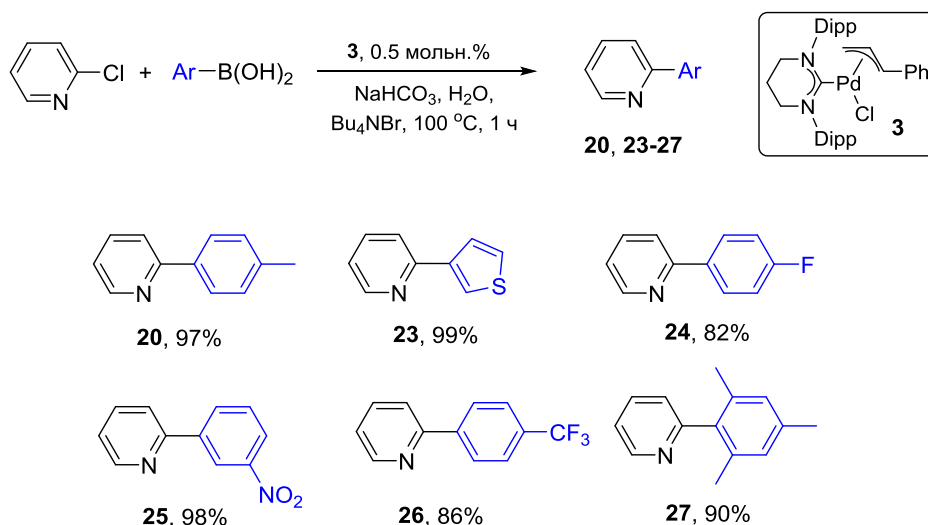


Схема 3. Реакция 2-хлорпиридина с арилборными кислотами.

В результате, нами был разработан эффективный метод синтеза биарильных и гетеробиарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры в водной среде. Найлены оптимальные условия и каталитическая система на основе легко доступного *er*-NHC комплекса палладия для кросс-сочетания различных (гетеро)арилгалогенидов, включая малоактивные (гетеро)арилхлориды, с (гетеро)арилборными кислотами. Разработанные условия выгодно отличаются от стандартных по простоте проведения, эффективности и экологической безопасности, обладая рядом преимуществ: 1) реакции осуществляются в чистой воде без использования органических со-растворителей и не требуют предварительной дегазации и инертной атмосферы; 2) в реакциях используется дешевое и экологически неопасное основание NaHCO_3 , 3) незначительные количества агента межфазного переноса Bu_4NBr . Кроме того, реакции легко подвергаются масштабированию и позволяют надежно получать целевые продукты с высокими выходами в мультиграммовых количествах.

Кросс-сочетание Сузуки-Мияуры в синтезе 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов в воде

В течение последнего десятилетия 1,2,3-триазолы нашли широкое применение в медицинской химии, агрохимии, а также в синтезе новых функциональных материалов. Основной метод синтеза 1,2,3-триазолов – катализируемое комплексами меди 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к терминальным алкинам (CuAAC или «click» реакция). Этот метод позволяет получать 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы с высокой селективностью. Однако для получения полностью замещенных триазолов, которые являются наиболее ценными объектами исследований, данный метод требует существенных модификаций, связанных с селективным введением дополнительного заместителя, особенно ароматических групп. Необходимость увеличения числа стадий, использование труднодоступных металлоорганических реагентов и дорогостоящих катализаторов, а также отсутствие надежных и

безопасных экспериментальных методик, существенно ограничивает доступность 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов. Поэтому разработка новых универсальных методов их синтеза является актуальным направлением исследований в данной области.

На основе разработанных нами каталитических условий проведения реакции Сузуки-Мияуры в воде для синтеза биарильных соединений представляло интерес исследовать их эффективность в кросс-сочетании 4- и 5-галотриазолов с арилбороновыми кислотами для получения соответствующих 4- и 5-арил-1,2,3-триазолов.

Первоначально, в связи с отсутствием в литературе общего синтетического подхода к 1,4,5-тризамещенным 5-гало-1,2,3-триазолам, нами был разработан новый эффективный метод их синтеза с помощью катализируемой комплексами меди тандемной реакции ацетиленидов меди с органическими азидами (CuAAC) с последующим *in situ* галогенированием образующихся триазиолов меди (Схема 4).

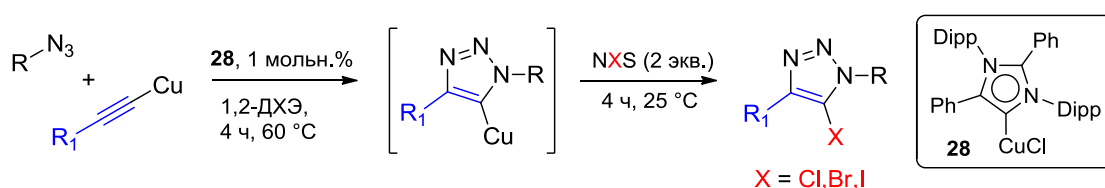


Схема 4. Синтез 1,4,5-тризамещенных 5-гало-1,2,3-триазолов.

В результате отработки условий, включающей варьирование температуры, растворителя, времени реакции, каталитической системы, удалось подобрать оптимальный режим и катализатор на основе доступного комплекса меди с мезоионным “abnormal” NHC лигандом **28** для эффективного осуществления «click» реакции на первой стадии, а также подобрать подходящие галогенирующие агенты, такие как *N*-галогенсукцинимиды (NXS, X = Br, Cl, I) для завершающей стадии образования 1,4,5-тризамещенных 5-гало-1,2,3-триазолов. Следует отметить, что данная реакция представляет собой редкий пример тандемного процесса, в котором металлоорганический субстрат не участвует в образовании новой связи на первой стадии.

Для определения области применения разработанного тандемного метода, нами была протестирована серия различных алкил- и арилазидов в «click»-реакции с алкил- и арилацетиленидами меди с последующим галогенированием (Схема 5). Для синтеза 5-иод производных **31** и **34** в качестве иодирующего агента более эффективным оказалось использование I_2 .

В результате был разработан эффективный и экспериментально простой метод получения разнообразных 5-галотриазолов, позволяющий с высоким выходом осуществлять селективное циклоприсоединение ацетиленидов меди с органическими азидами (в том числе и с малоактивным арилазидами) с последующим электрофильным замещением меди триазиолида на соответствующий атом галогена.

На следующем этапе мы исследовали реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов в воде. На модельной реакции 4-бром-5-метил-1-фенил-1,2,3-триазола с 4-метилфенилборной кислотой было установлено, что, также, как и случае синтеза биарильных соединений, комплекс палладия (6-Dipp)Pd(cinn)Cl (**3**) является наиболее активным катализатором для данного процесса. Наибольший выход продукта **53** (97%) был получен при кипячении смеси реагентов в воде в течение 8 часов в присутствии 1 мольн.% **3**, 10 мольн.% Bu_4NBr , а также 2-х

эквивалентов КОН. Найденные оптимальные условия далее использовались для определения границ применимости метода на широкой линейке 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов и (гетеро)арилбороновых кислот (Схемы 6 и 7).

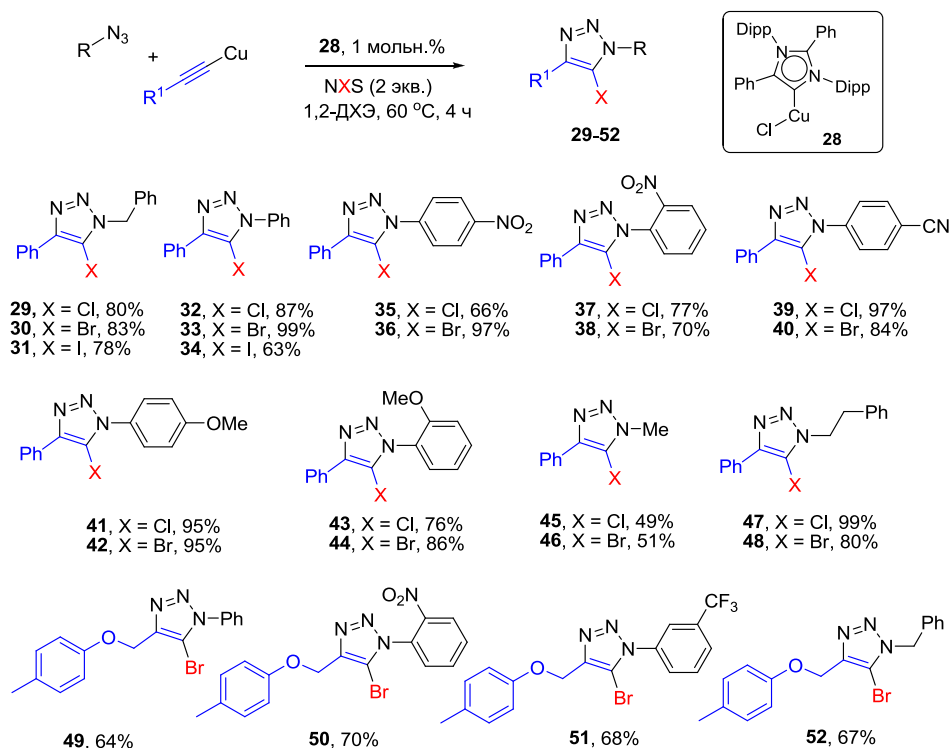


Схема 5. Получение 1,4,5-тризамещенных 5-гало-1,2,3-триазолов.

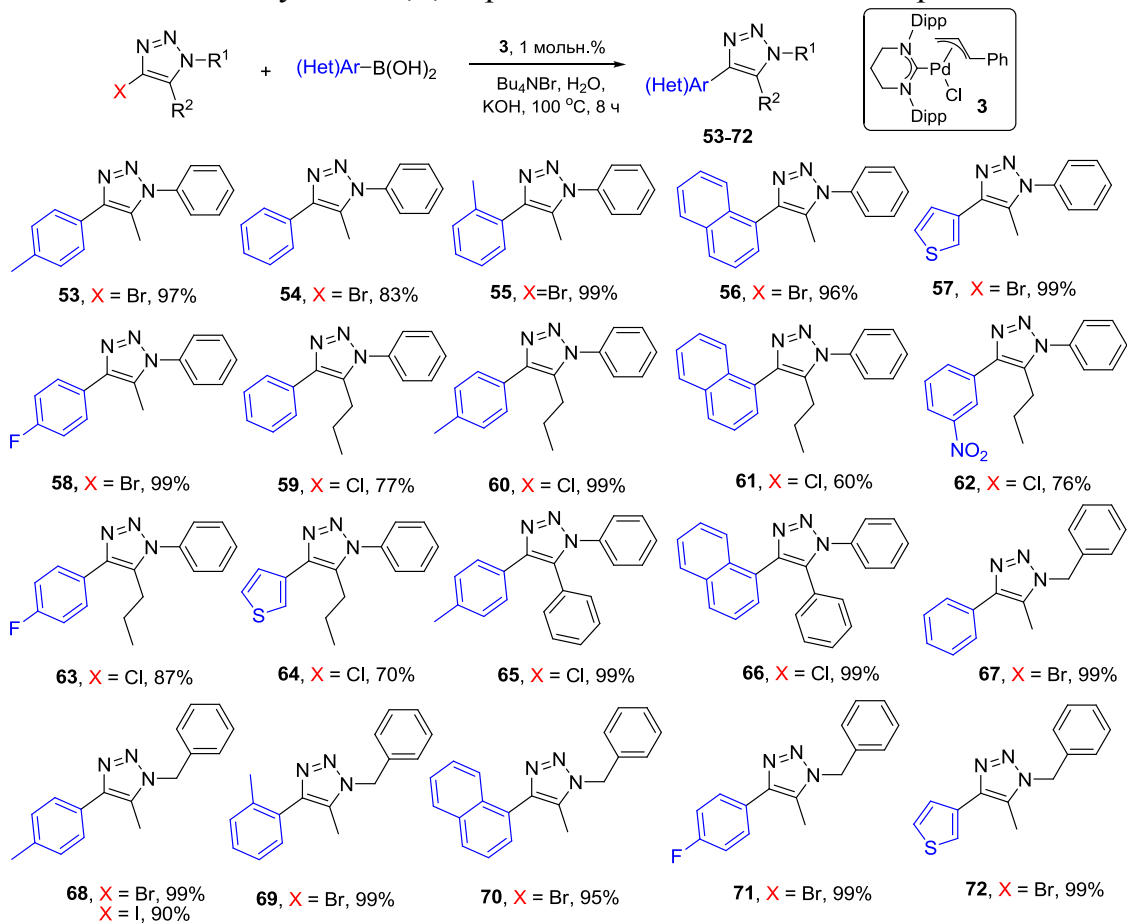


Схема 6. Кросс-сочетание 4-галотриазолов в воде.

В результате нами был разработан каталитический метод синтеза полностью замещенных 1,2,3-триазолов, содержащих разнообразные алкильные, арильные и гетарильные группы в положениях 1, 4, и 5 с высокими или близкими к количественным выходами. Найденные условия позволяют надежно осуществлять реакцию Сузуки-Мияуры в воде с участием 4- и 5-галотриазолов и (гетеро)арилбороновых кислот. Следует отметить, что кросс-сочетание 4- и 5-хлортриазолов по реакции Сузуки-Мияуры исследовано впервые.

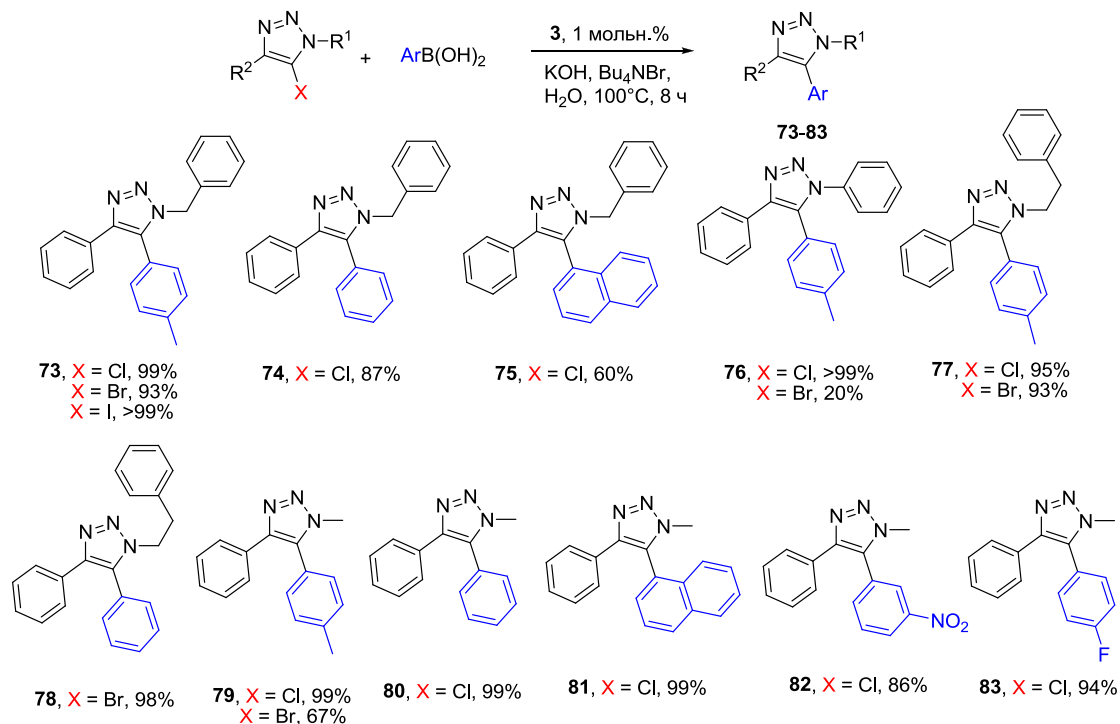


Схема 7. Кросс-сочетание 5-галотриазолов в воде.

В целом, в результате проведенного исследования найдена высокоэффективная каталитическая система на основе доступных ННС-комплексов палладия(II) с циннамильным лигандом, способная надежно катализировать реакцию Сузуки-Мияуры различных гетарилгалогенидов и галотриазолов с арил(гетарил)бороновыми кислотами в экологически безопасной водной среде без использования органических со-растворителей.

Регио- и стереоселективная димеризация арилацетиленов в (E)-1,3-енины.

Комплексы палладия с карбенами показали высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания Сузуки-Мияуры в воде. Это побудило нас исследовать применимость таких систем в других реакциях кросс-сочетания, таких как реакция Соногаширы. Однако, первая же попытка осуществить реакцию фенилацетилена с бромбензолом в воде в присутствии **3** неожиданно привела к образованию димера фенилацетилена голова-к-голове – соответствующему 1,4-дифенилбут-1-ен-3-ину с высоким выходом и (*E*)-селективностью. Продукт кросс-сочетания Соногаширы - толан, не был обнаружен в реакционной среде даже в следовых количествах (Схема 8).

Анализ литературных данных показал, что комплексы палладия ранее применялись для димеризации терминальных ацетиленов. Однако, в большинстве примеров использовались органические растворители, высокие загрузки

катализаторов (более 2 мольн.%), а также дорогостоящих вспомогательных реагентов (стерически нагруженных фосфинов). Поскольку сопряженные 1,3-енины являются важными строительными блоками в органическом синтезе и широко используются в конструировании различных биоактивных молекул и новых материалов, представлялось интересным разработать экспериментально простой и безопасный метод синтеза ароматических 1,3-енинов.

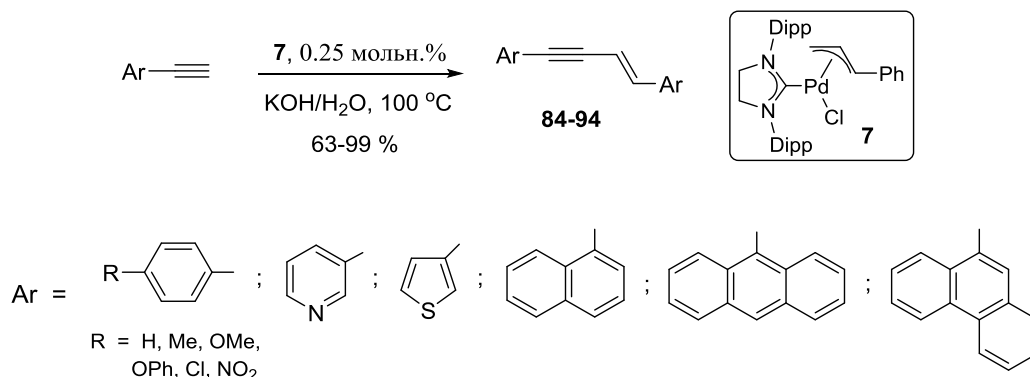


Схема 8. Димеризация терминальных алкинов в (E)-енины в воде.

В результате оптимизации условий реакции было установлено, что наиболее эффективным прекатализатором димеризации ацетиленов в воде является SiPrPd(cinn)Cl (7). В присутствии беспрецедентно низких загрузок катализатора (0.25 мольн.%), доступного основания KOH, в воде были получены продукты регио- и стереоселективной димеризации ацетиленов **84-94** с высокими выходами. Разработанная каталитическая система проявляет высокую эффективность в димеризации функционально замещенных ароматических, гетероароматических и полиароматических ацетиленовых систем различной природы.

В результате проведенных исследований установлено, что вода является уникальным растворителем, влияющим не только на активность катализатора и выход продукта, но и может являться фактором, определяющим направление реакции кросс-сочетания.

Катализируемые комплексами палладия реакции кросс-сочетания без использования растворителей

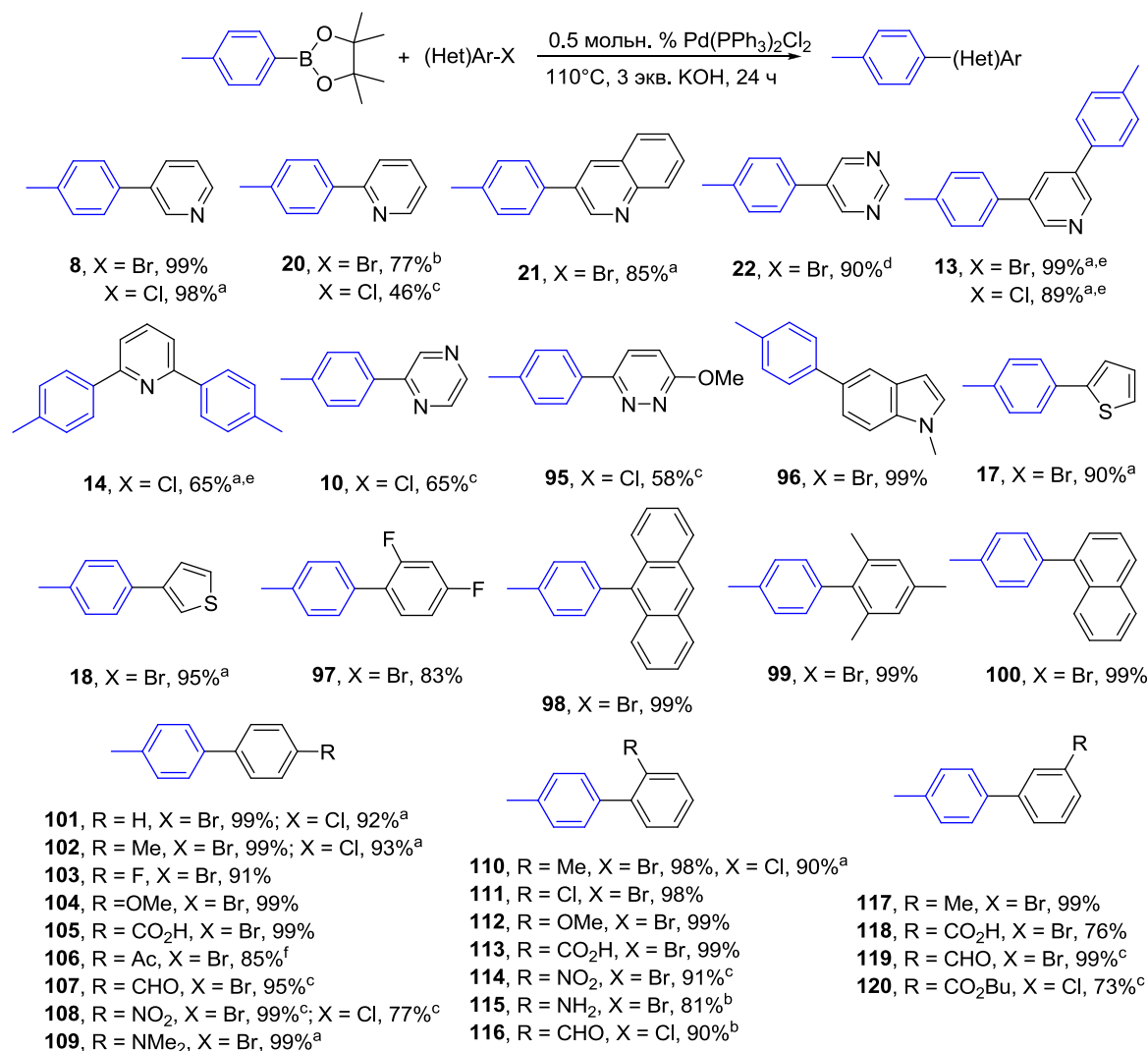
Применение органических растворителей вносит наибольший вклад в образование отходов в органическом синтезе. Для оценки экологичности процессов применяется *E*-фактор Шелдона, определяемый как отношение количества органических отходов (кг) к количеству получаемого продукта (кг). Снижение величины *E*-фактора химических процессов является одной из наиболее важных целей «зеленой» химии. Разработка новых эффективных методов органического синтеза без использования растворителей является актуальной задачей современной химической науки. Полный отказ от органических растворителей на всех стадиях, как синтеза, так и очистки продуктов, может снизить значения *E*-фактора на 1-2 порядка.

В настоящей работе были систематически исследованы наиболее значимые металлокатализируемые реакции образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом без использования растворителей. При этом ставилась задача по разработке простых и доступных методов: отсутствие инертной атмосферы, использование коммерчески доступных катализаторов и вспомогательных агентов.

Реакция Сузуки-Мияуры без использования растворителей

Одной из ключевых проблем проведения органических реакций без применения органических растворителей является обеспечение гомогенности реакционной среды. Для решения этой проблемы для реакции Сузуки-Мияуры в качестве борорганических соединений нами применялись пинаколовые эфиры арилборных кислот ArBPin , зачастую являющимися жидкими или легкоплавкими соединениями.

Отработка условий кросс-сочетания Сузуки-Мияуры без использования растворителей проводилась на модельной реакции *para*-толилборпинаколата с *орто*-броманизолом. Был осуществлен скрининг серии оснований (Et_3N , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH) и палладиевых катализаторов (PdCl_2 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $(6\text{-Mes})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (2), $(6\text{-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (3), $(7\text{-Mes})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (4), $(7\text{-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (5), $\text{SiMesPd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (6), $\text{SiPrPd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (7), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$). Наибольшую активность показали системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}/\text{KOH}$ и $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2/\text{KOH}$, обеспечивающие максимальный выход продукта кросс-сочетания **8** (более 99%). Применимость разработанного метода была исследована на большой серии (гетеро)арилгалогенидов (Схема 9).



^a $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, KOH , 110°C, 24 ч; ^b $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, K_3PO_4 , 110°C, 24 ч;

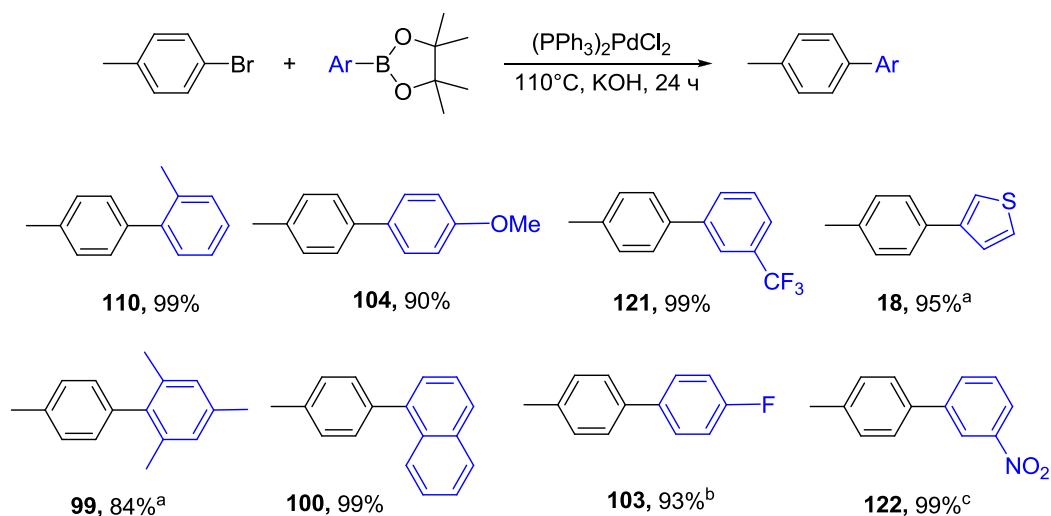
^c $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, K_2CO_3 , 110°C, 24 ч; ^d $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, K_3PO_4 , 60°C, 24 ч;

^e диарилирование, 2.5 мольн. экв. 94; ^f $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, KOH , 20°C, 24 ч.

Схема 9. Кросс-сочетание (гетеро)арил галогенидов.

Катализатор $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ в условиях без использования растворителей (110°C , KOH) продемонстрировал отличные выходы продуктов кросс-сочетания *para*-толилборпинаколата с (гетеро)арилбромидами, содержащими донорные, акцепторные и стерически объемные заместители. В случаях арилбромидов с функциональными группами, чувствительными к стандартным условиям реакции, кросс-сочетание проводилось при комнатной температуре (пример **106**), либо с использованием более мягкого K_2CO_3 , но в присутствии более стерически объемного фосфина SPhos (пример **107**). Для (гетеро)арилхлоридов наиболее эффективной оказалась система $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$.

Для определения универсальности предложенных условий реакции Сузуки-Мияуры мы осуществили серию кросс-сочетаний *para*-бромтолуола с арилборпинаколатами (Схема 10).



^a $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, KOH, 110°C ; ^b $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, K_3PO_4 , 60°C ; ^c $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, K_2CO_3 , 110°C .

Схема 10. Кросс-сочетание арилборпинаколатов.

Было показано, что $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ и/или $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$ являются весьма активными катализаторами в реакции Сузуки-Мияуры без растворителей с использованием арилборпинаколатов с донорными, акцепторами и стерически затрудненными заместителями. Также, на примере кросс-сочетания бромбензола с *para*-толилборпинаколатом было показано, что продукт **101** легко выделяется из реакционной среды перегонкой в вакууме с выходом 95%. Рассчитанное значение *E*-фактора этого процесса составляет рекордно низкое значение 2,12. На этих же субстратах была проведена серия экспериментов по снижению загрузки катализатора. При загрузке катализатора 0,01 мольн.% выход **101** составляет 97%, а TON = 9700.

Эффективность разработанного подхода далее была исследована в реакции Сузуки на более сложных субстратах – замещенных 1,2,3-галотриازолах (Схема 11). Так, в реакции хлор- и бром-1,2,3-триазолов наилучшую активность показала каталитическая система $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, а в случае высокореакционноспособных иод-1,2,3-триазолов более эффективным оказалось применение комплекса $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$. Разработанные синтетические методики легко масштабируются без существенной потери эффективности.

Результаты, полученные для реакции Сузуки-Мияуры без растворителей, логично поставили вопрос о возможности осуществления в таких условиях реакции

Мияуры, сочетания связей углерод-бор, а также о последовательной комбинации последней с реакцией Сузуки в одном реакционном сосуде.

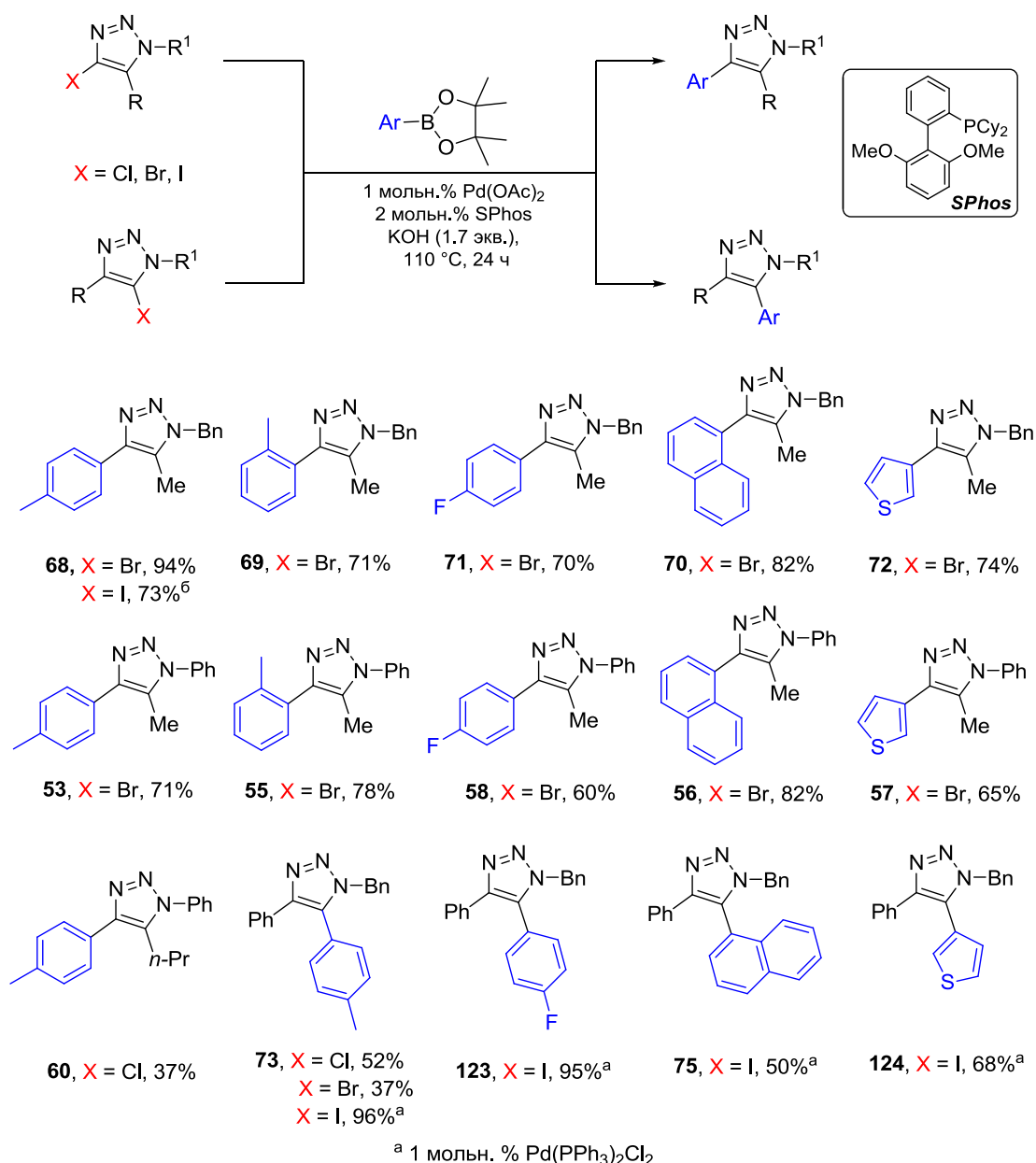


Схема 11. Кросс-сочетание 4- и 5-гало-1,2,3-триазолов с арилпинаколатами.

Успешная реализация данного подхода позволила бы осуществлять кросс-сочетание между двумя любыми арилгалогенидами без использования растворителей. Это может позволить упростить и удешевить синтез ряда лекарственных средств (соединения **113** и **116** являются ключевыми интермедиатами в синтезе анитигипертензивных препаратов *Валсартан* и *Лозартан*), а также расширить синтетический потенциал реакций Сузуки-Мияуры и Мияуры в органической химии.

Реакция Мияуры без использования растворителей

Первичный скрининг катализаторов для проведения реакции боририрования Мияуры без использования растворителей проводился на модельной реакции между бис(пинаcolato)дибором (B₂Pin₂) и бромбензолом на 1 мольн. % [Pd] и 1.2 экв. безводного NaOAc при 110°C. Был протестирован ряд каталитических систем

$\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(\text{t-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{XPhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{t-BuXPhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{RuPhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DavePhos}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{t-BuDavePhos}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2\text{-dppf}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DPEphos}$, $(6\text{-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**3**). Практически количественный выход фенолборпинаколата **125** был получен с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{DPEphos}$. Для арилхлоридов количественного выхода удалось достичь при использовании $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{XPhos}$. Найденные каталитические системы были протестированы на серии арилбромидов и арилхлоридов (Схема 12).

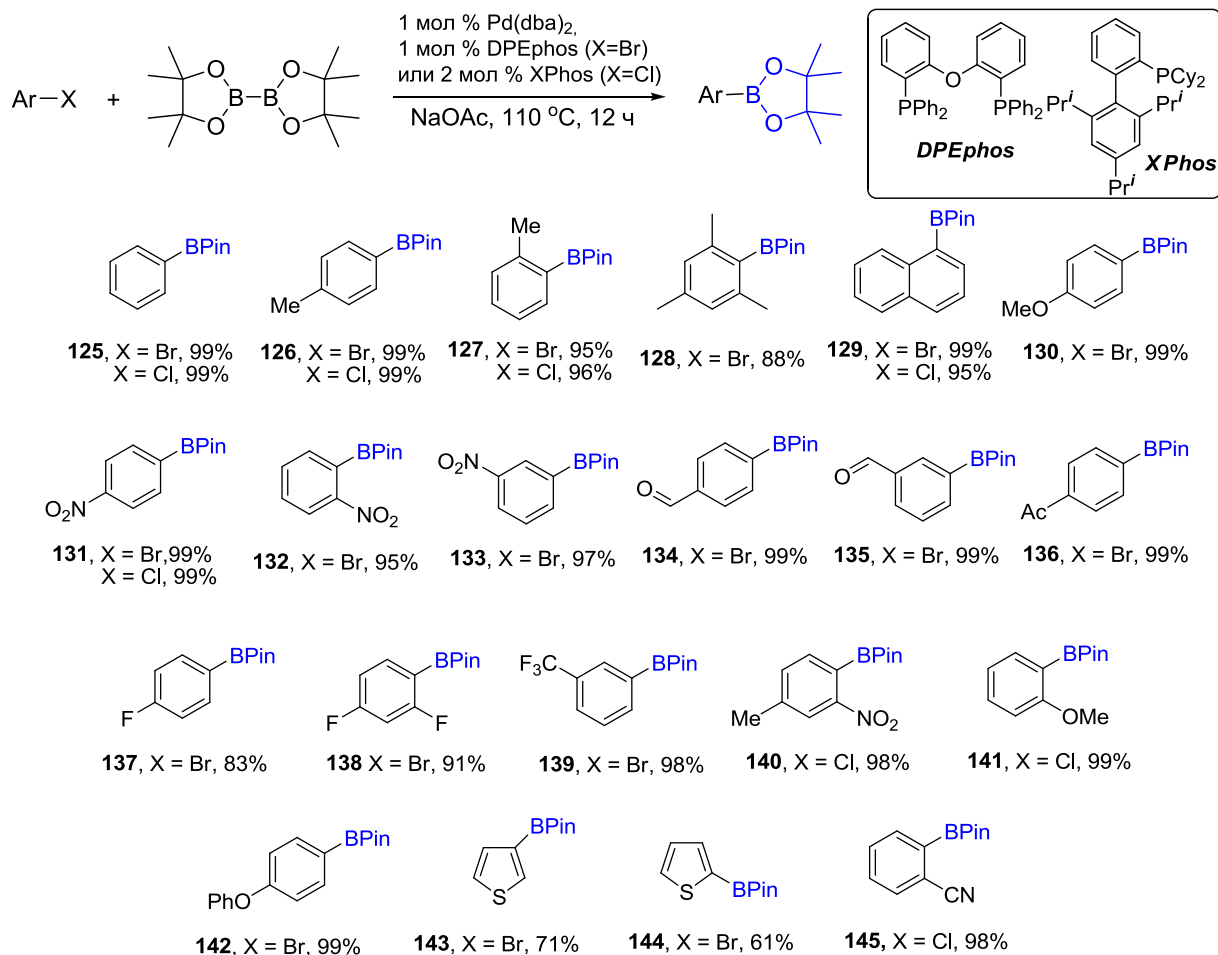


Схема 12. Реакция Мияуры с арилгалогенидами.

Представленные на Схеме 12 примеры демонстрируют, что разработанные условия проведения реакции Мияуры без растворителей применимы для борилирования разнообразных (гетеро)арилгалогенидов, вне зависимости от электронной и стерической природы заместителей, приводя к целевым продуктам с высокими или близкими к количественным выходами.

Гомосочетание арилгалогенидов

Далее нами был разработан удобный одnoreакторный (*one-pot*) метод синтеза биарильных соединений, основанный на двухстадийном процессе гомосочетания арилгалогенидов, который включает последовательное борилирование по Мияуре и кросс-сочетание по Сузуки-Мияуре. Первоначально, на простейших моделях гомосочетания бром- и хлорбензола была подобрана наиболее эффективная каталитическая система и температурный режим для успешного осуществления данного процесса без растворителя. В результате наибольшие выходы бифенила **146**

были достигнуты при использовании 1 мольн.% Pd(OAc)₂, 2 мольн.% DPEphos (для бромидов) или XPhos (для хлоридов) и 2.2 экв. *t*-BuOK при нагревании смеси реагентов (110°C) в течение 12 часов. Обнаруженные условия оказались оптимальными для серии арилгалогенидов, демонстрируя, таким образом, универсальность разработанного метода (Схема 13). Во всех случаях продукты гомосочетания **146-154** были получены с отличными выходами (81-99%).

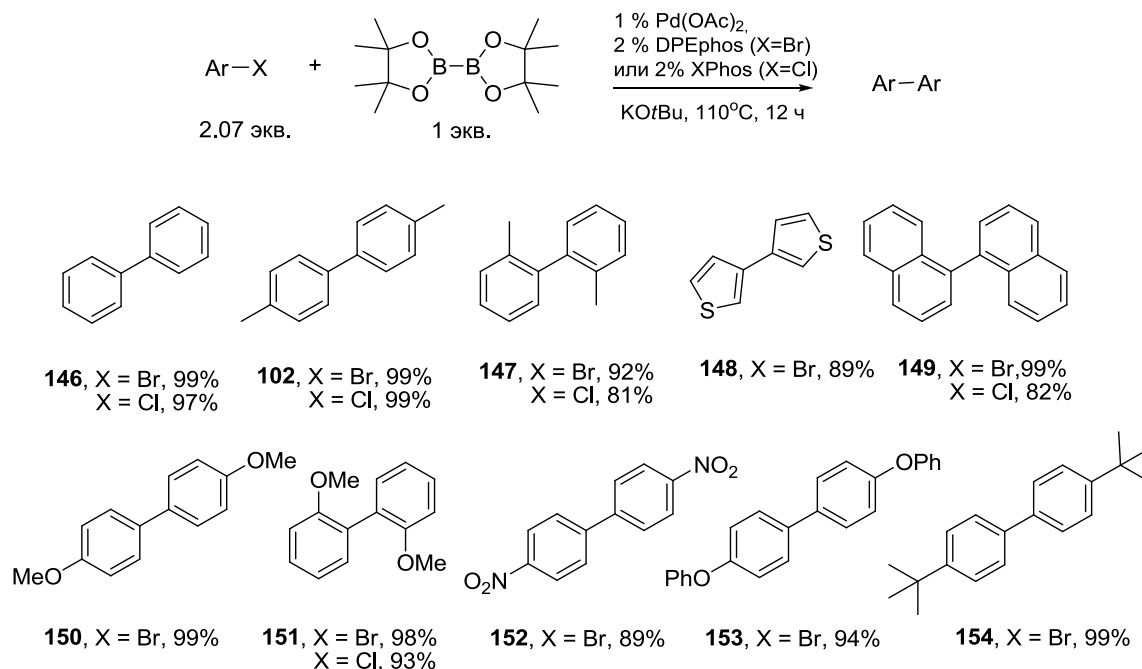


Схема 13. Гомосочетание арилбромидов и арилхлоридов.

На примере сочетания *пара*-бромтолуола было показано, что продукт реакции борилирования по Мияуре **126** (Схема 12) и продукт гомосочетания **102** (Схема 13) легко выделяются из реакционной среды простой перегонкой в вакууме с выходами 96% и 95%, соответственно. Расчет *E*-фактора для этих реакций дает чрезвычайно низкие значения: 1,91 и 3,88, соответственно.

Следует отметить, что реакции Мияуры, Сузуки-Мияуры без использования растворителей, включая одnoreакторное гомосочетание арилгалогенидов, были разработаны нами впервые. В найденных условиях в реакции вступают разнообразные, в том числе и функционально замещенные, (гетеро)арилгалогениды и (гетеро)арилборпинаколаты, вне зависимости от электронной и стерической природы заместителей, а также их положения в ароматическом ядре. К преимуществам разработанного метода, безусловно, можно отнести: 1) полное отсутствие растворителей и инертной атмосферы; 2) низкие загрузки коммерчески доступных катализаторов; 3) дешевые основания; а также 4) использование простого нагревания для активации процесса (без ультразвука, микроволнового излучения, перетирания и т.п.). Кроме того, все разработанные реакции легко поддаются масштабированию до мультиграммовых количеств без потери эффективности.

Реакция Бухвальда-Хартвига без использования растворителей

Реакция аминирования арилгалогенидов по Бухвальду-Хартвику является еще одним мощным инструментом в органической химии для формирования связи углерод-азот и широко применяется как в медицинской химии, так и в синтезе

функциональных материалов. Среди многообразия литературных методик, разработанных к настоящему времени, лишь небольшое количество примеров предусматривает осуществление данного процесса в отсутствии растворителей. Первый пример такой реакции был описан в 2003 году академиком И. П. Белецкой и сотр. для аминирования арилбромидов при катализе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPEphos}$ (*Mendeleev Commun.* **2003**, 13, 158). Позднее в реакцию были вовлечены и ароматические хлориды, для чего были разработаны более эффективные каталитические системы на основе палладия. Однако, большинство описанных реакций характеризуются низкими выходами (особенно в случае хлоридов), а также имеют существенные ограничения в выборе субстратов. Поэтому, основываясь на результатах, полученных в процессе исследования реакций Мияуры и Сузуки-Мияуры, представлялось интересным использовать разработанную методологию в синтезе ариламинов по Бухвальду-Хартвигу.

Так же, как и в предыдущих случаях, первоначально на модельной реакции хлорбензола с дифениламино проводилась отработка условий кросс-сочетания без использования растворителей. Был проведен скрининг серии стандартных оснований ($t\text{-BuONa}$, $t\text{-BuOK}$, Cs_2CO_3 , K_2CO_3) и доступных фосфин- и NHC-содержащих комплексов палладия: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, (6-Mes) $\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**2**), (6-Dipp) $\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**3**), (7-Mes) $\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**4**), (7-Dipp) $\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**5**), $\text{SIPrPd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (**7**), $\text{IPrPd}(\text{cinn})\text{Cl}$, PEPPSI-IPr. В результате была отобрана каталитическая система состава 1 мольн.% ацетата палладия и 2 мольн.% лиганда RuPhos, которая в присутствии 1,2 экв. $t\text{-BuONa}$ наиболее эффективно катализировала реакцию при 110 °C на воздухе, приводя к продукту кросс-сочетания **155** с выходом 99%. Затем, найденные условия были исследованы на универсальность в реакции со вторичными аминами, такими как *N*-метиланилин, пирролидин, морфолин, пиперазин и дипропиламин (Схема 14), а также на серии замещенных фенол-, нафтил-, 2(3)-пиридирил- и 3-хинолилгалогенидов (Схема 15), демонстрируя в большинстве случаев отличные выходы.

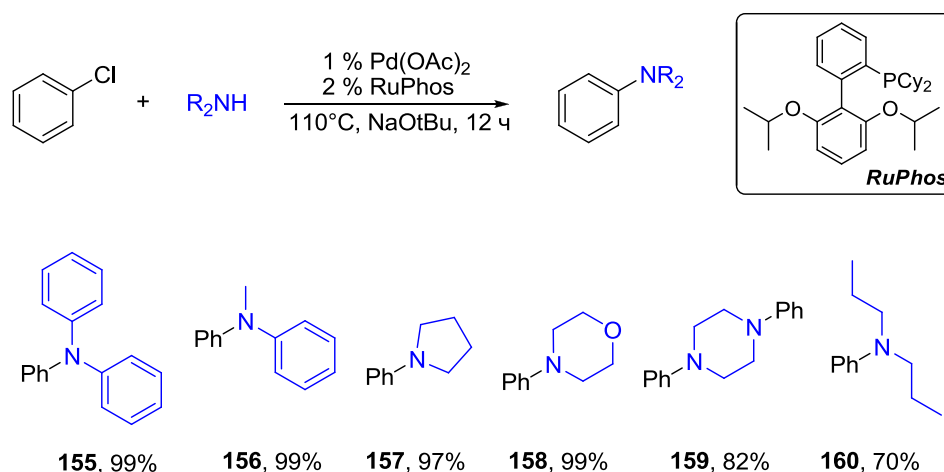


Схема 14. Кросс-сочетание хлорбензола с вторичными аминами.

На примере реакции бромбензола с морфолином была продемонстрирована принципиальная возможность использования найденных условий для масштабирования реакции Бухвальда-Хартвига при одновременном снижении загрузки катализатора. Так, было установлено, что реакция аминирования бромбензола столь же эффективно осуществляется при загрузке 0.25 мольн.% катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$ на загрузке субстрата 10 грамм. При этом продукт

кросс-сочетания **158** легко выделяется из реакционной смеси простой перегонкой в вакууме с выходом 95-97%. Рассчитанное значение *E*-фактора для данной реакции составило рекордно низкую величину 1.38.

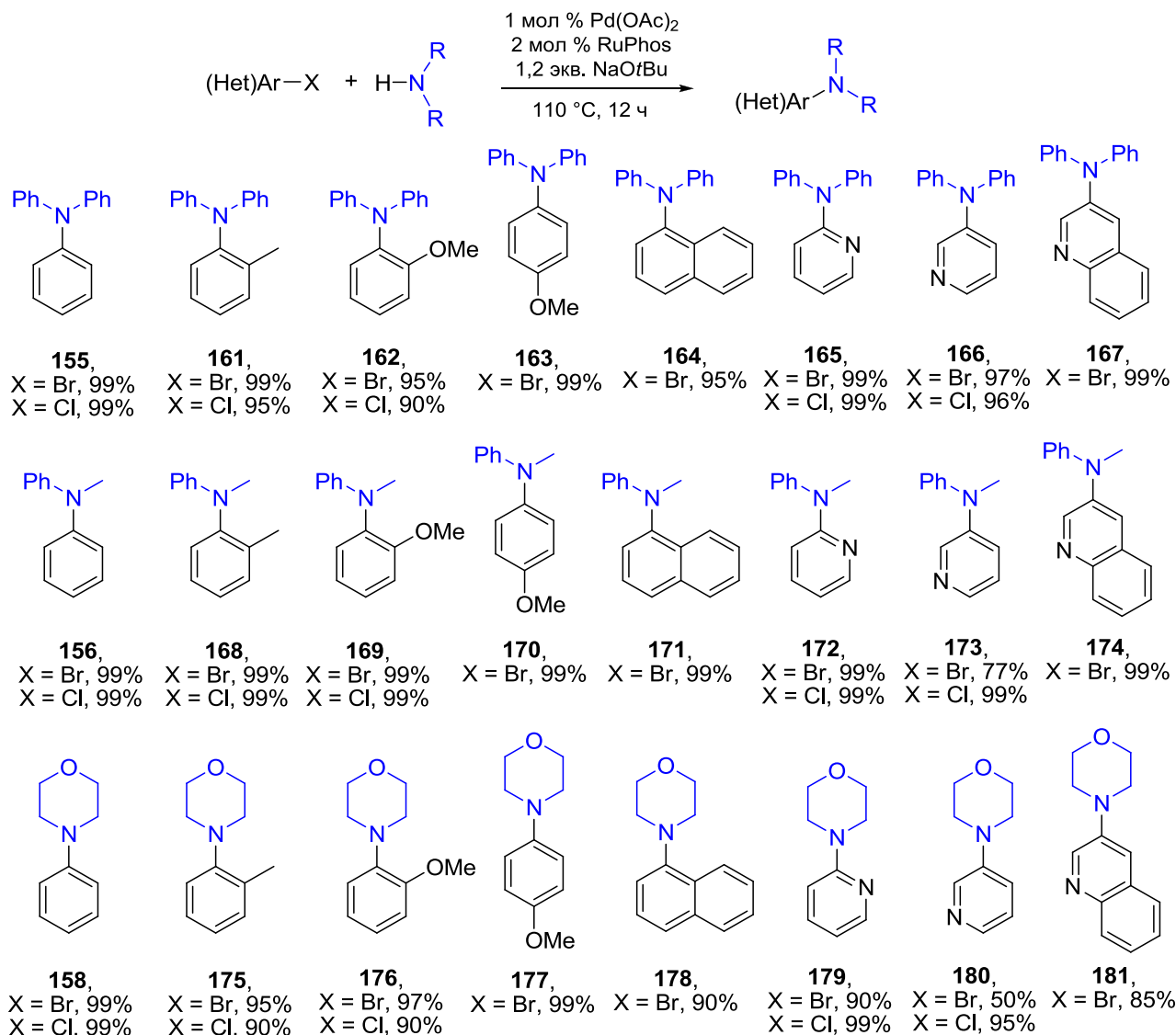
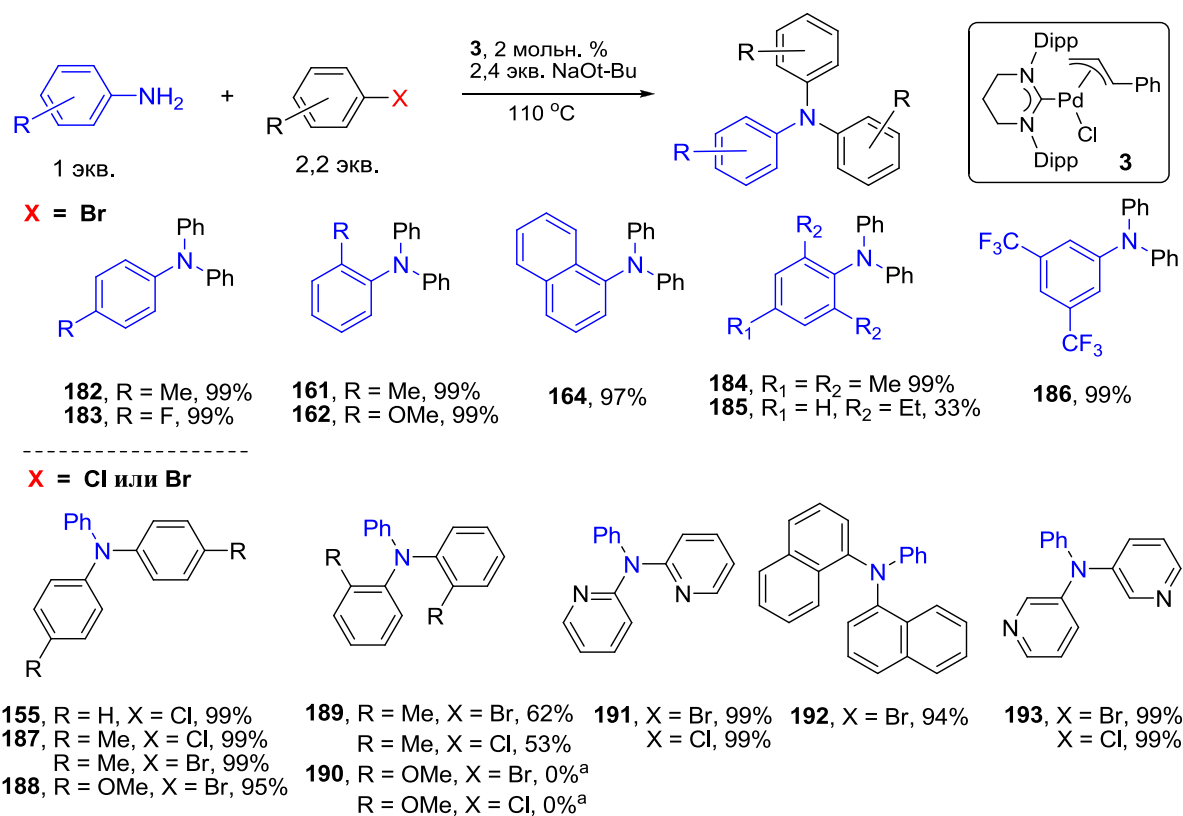


Схема 15. Аминирование (гетеро)арилхлоридов и бромидов вторичными аминами.

Учитывая, что прямой синтез триариламинов из первичных анилинов и арилгалогенидов является малоизученной трансформацией, далее наши усилия были направлены на разработку одностадийного подхода к таким соединениям с помощью каталитической методологии, не предусматривающей использование каких-либо растворителей. В результате скрининга каталитических систем на основе фосфиновых и NHC комплексов палладия на примере получения трифениламина **155** было обнаружено, что реакция двойного *N*-арилирования анилина осуществляется в присутствии небольшого избытка бромбензола (2.2 экв.) при катализе смесью *er*-NHC комплекса палладия **3** (2 мольн.%) с *трет*-бутилатом натрия (2.4 экв.) за 24 часа при 110 °С, приводя к продукту с количественным выходом. Данные условия оказались применимы в синтезе целого ряда триариламинов (Схема 16). Примечательно, что фосфинсодержащие каталитические системы, такие как Pd(OAc)₂/RuPhos, оказались абсолютно неактивными в процессе арилирования первичных ариламинов.



^a С количественным выходом получен продукт моноарилрования - *орто*-метоксидифениламин.

Схема 16. Двойное арилирование ариламинов при катализе NHC-Pd комплексом.

Диарилрование анилинов (гетеро)арилгалогенидами при катализе *er*-NHC комплексом **3**, как правило, происходит с высокими выходами. Единственным исключением является реакция с участием *орто*-броманизола, которая в данных условиях останавливается на стадии количественного образования продукта моноарилрования (*орто*-метоксидифениламин, пример **190**). Это ограничение, а также высокая селективность образования продукта моноарилрования, побудило нас более детально исследовать каждую из стадий двухстадийного каталитического процесса по отдельности.

Следует отметить, что вторичные амины представляют самостоятельный интерес не только как важные синтетические интермедиаты в органической химии, но и как ценные продукты для исследований в области дизайна новых лекарственных препаратов. Однако их синтез с помощью Pd-катализируемого аминирования первичных аминов часто сопровождается образованием трудноразделимых смесей продуктов моно- и диарилрования. Для решения проблемы селективности обычно используют стерически загруженные фосфиновые лиганды, которые способствуют связыванию каталитической частицы исключительно с исходным амином. Однако, несмотря на определенные успехи в дизайне таких лигандов, универсального катализатора реакции аминирования (гетеро)арилгалогенидов без использования растворителей до сих пор не существует. Актуальным является поиск новых каталитических систем для селективного синтеза вторичных ариламинов.

Первая стадия моноарилрования замещенных (гетеро)ариламинов различными (гетеро)арилгалогенидами без растворителя была нами успешно осуществлена при использовании 1 мольн.% *er*-NHC комплекса палладия (**3**) в присутствии третбулата натрия на примере реакции аминирования бромбензола

(Схема 17), а также арилгалогенидов с различными арил- и гетариламинами (Схема 18).

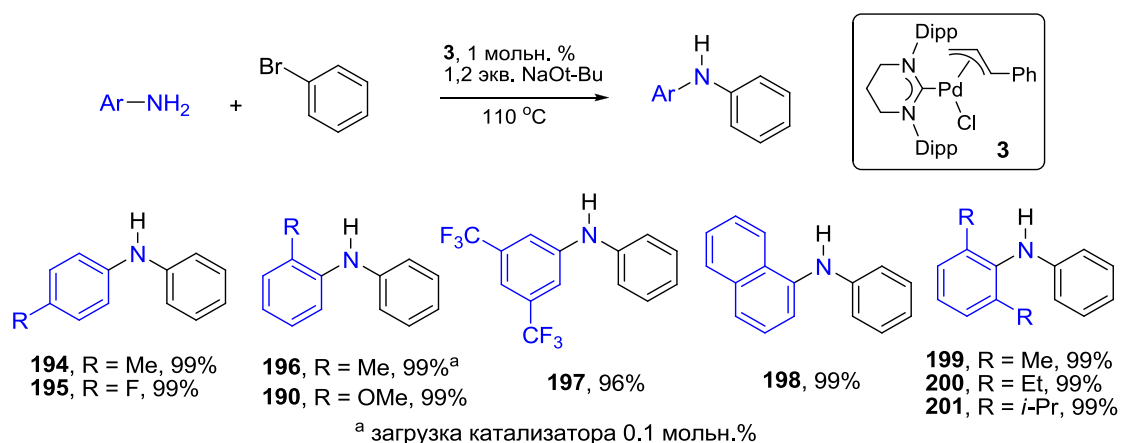


Схема 17. Аминирование бромбензола катализируемое *er*-NHC-Pd комплексом (**3**).

В большинстве случаев вторичные (гетеро)ариламины **190**, **194-216** образовывались с высокими выходами и селективностью, демонстрируя, таким образом, высокую эффективность катализатора **3** в моноарилровании ариламинов по Бухвальду-Хартвигу.

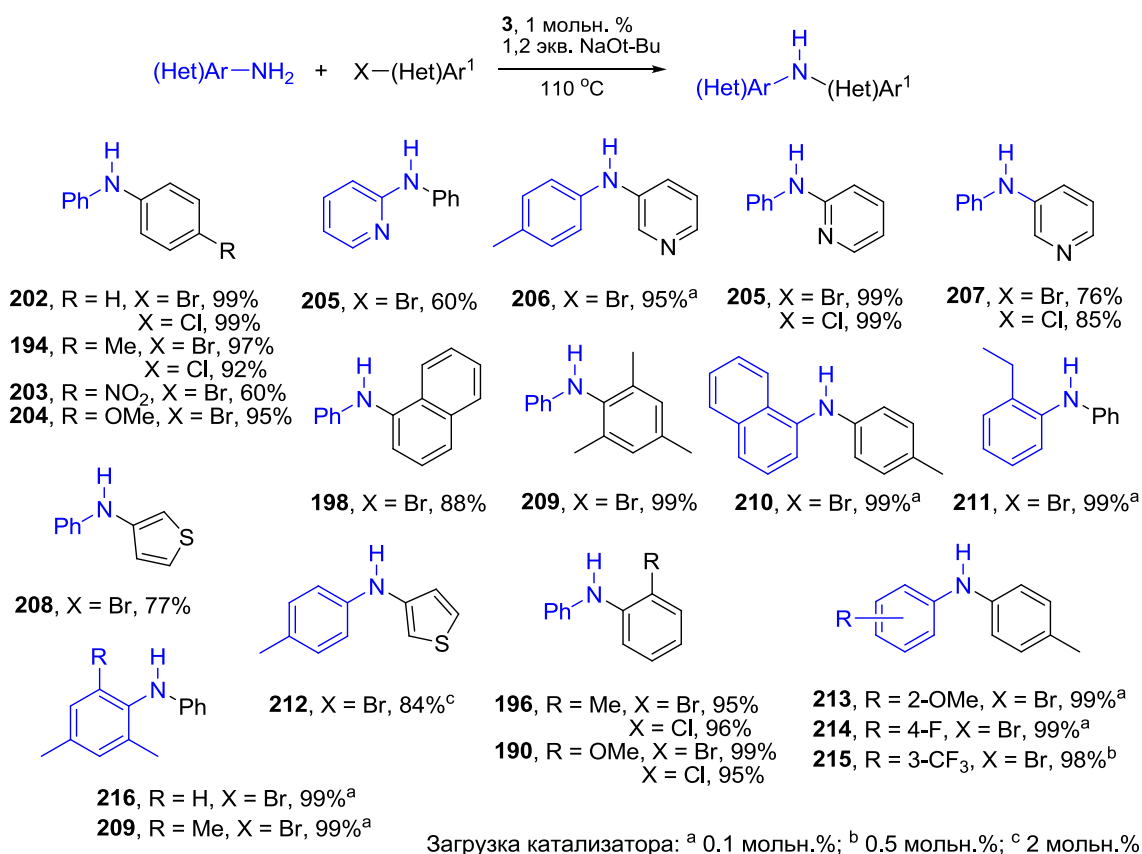


Схема 18. *er*-NHC-Pd катализ в синтезе вторичных ариламинов.

Однако данная NHC-содержащая каталитическая система **3** не всегда работает в реакции двойного арилирования первичных аминов, особенно в случае *орто*-замещенных арилгалогенидов. Добавление второго эквивалента электрофила не приводит к образованию желаемых продуктов диарилрования (пример **190**, Схема

16). Вместе с тем, как было установлено выше, триариламины, включая и *орто*-замещенные, количественно образуются в кросс-сочетании диариламинов с арилгалогенидами при катализе фосфинсодержащей системой Pd(OAc)₂/RuPhos (см. Схемы 14 и 15), которая, в свою очередь, оказалось каталитически неактивной в реакции арилирования первичных ариламинов. То есть, каждая из упомянутых систем имеет свои ограничения по применимости. Поэтому, логично было предположить, что комбинация фосфинового и НЧС лигандов в одном палладиевом комплексе могла бы привести к созданию универсальной каталитической системы, эффективно работающей как с первичными, так и вторичными аминами.

Нами была синтезирована серия комплексов палладия, содержащих одновременно и *N*-гетероциклический карбеновый и фосфиновый лиганды (Схема 19). Метод включал обработку наиболее активного в аминировании комплекса **3** хлористым водородом в диоксане для удаления циннамильного лиганда с количественным образованием соответствующего димерного интермедиата **217** и его последующую реакцию с третичными фосфинами, обладающими различной донорной способностью и стерическим объемом.

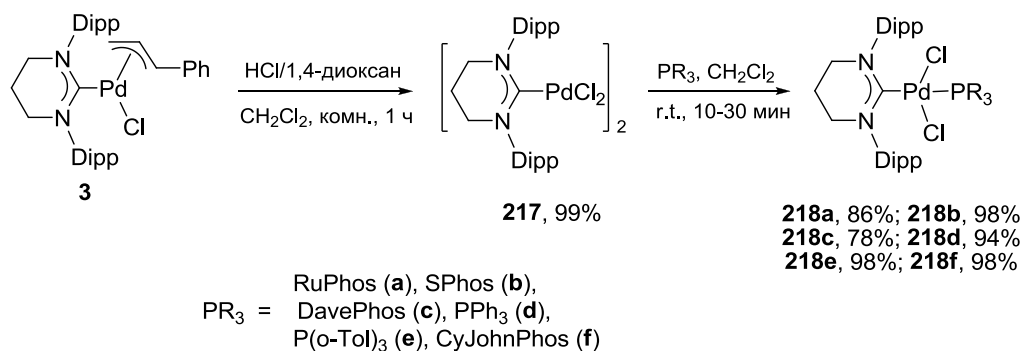


Схема 19. Синтез смешанолигандных комплексов (6-Dipp)(R₃P)PdCl₂ (**218**).

Полученные комплексы **218a-f** являются стабильными на воздухе порошкообразными веществами светло-желтого цвета. Состав и структура комплексов были подтверждены современными физико-химическими методами, включая рентгеноструктурный анализ для комплексов **218a** и **218b** (Рисунок 1).

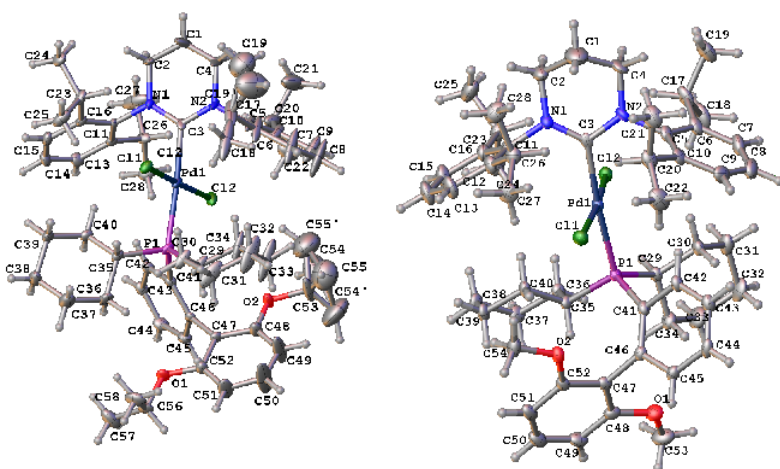


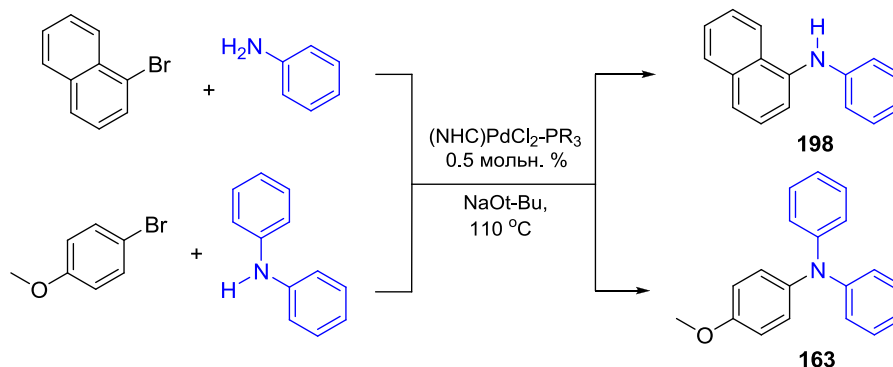
Рисунок 1. Молекулярная структура комплексов **218a** (слева) и **218b** (справа).

Каталитическая активность новых комплексов была протестирована в реакции аминирования без использования растворителя на модельных реакциях: взаимодействие 1-бромнафталина с анином (первичный амин) и *пара*-броманизола с дифениламин (вторичный амин). Наиболее высокую

активность продемонстрировал комплекс **218b**, содержащий лиганд

SPhos (Таблица 1).

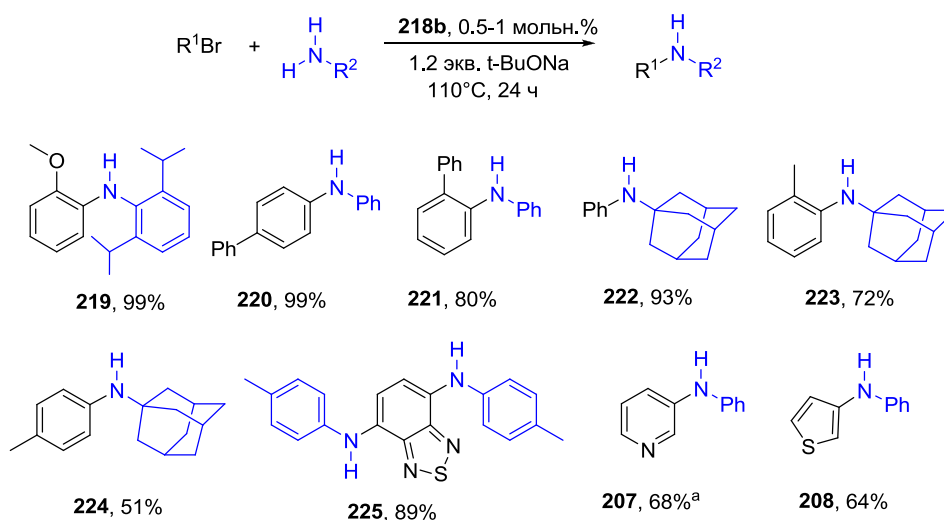
Таблица 1. Активность комплексов **218** в реакции с первичными и вторичными аминами.



№ п/п	Катализатор 218 (PR ₃)	Выход, %	
		198	163
1	218a (RuPhos)	86	93
2	218b (SPhos)	98	95
3	218c (DavePhos)	86	84
4	218d (PPh ₃)	48	15
5	218e [P(<i>o</i> -Tol) ₃]	98	14
6	218f (CyJohnPhos)	98	70

Интересно отметить, что активность комплексов **218a-f** находится в полном соответствии с донорной способностью фосфинового лиганда (по данным ³¹P ЯМР-анализа) и уменьшается в ряду **218b** (SPhos) > **218a** (RuPhos) > **218c** (DavePhos) > **218d** (CyJohnPhos) > **218e** (PPh₃) > **218f** [P(*o*-Tol)₃].

Каталитическая активность комплекса **218b** далее была исследована в реакциях с разнообразными первичными и вторичными аминами. Установлено, что кросс-сочетание первичных аминов приводит к образованию серии диариламинов с высокими выходами (Схема 20).



^a в реакции использовали 3-хлорпиридин.

Схема 20. Кросс-сочетание первичных аминов.

Найденная каталитическая система позволяет вводить в реакцию стерически загруженные арилбромиды (примеры **219**, **221**, **223**) и гетарилгалогениды (примеры **207**, **208**). Двойное аминирование дибромбензотиадиазола демонстрирует эффективный синтез соединения **225**, которое в настоящее время используется в дизайне сопряженных полианилинов с уникальными оптоэлектронными свойствами.

Результаты арилирования вторичных аминов моно-, ди- и тригало(гетеро)аренами представлены на Схеме 21. Все продукты были выделены с высокими, а часто и с количественными выходами, что указывает на высокую каталитическую активность комплекса **218b**. Стоит отметить, что найденная каталитическая система и условия, не предусматривающие применение растворителя, позволяют получать триамин **230** с выходом более чем в три раза превышающим литературное значение с использованием традиционных условий.

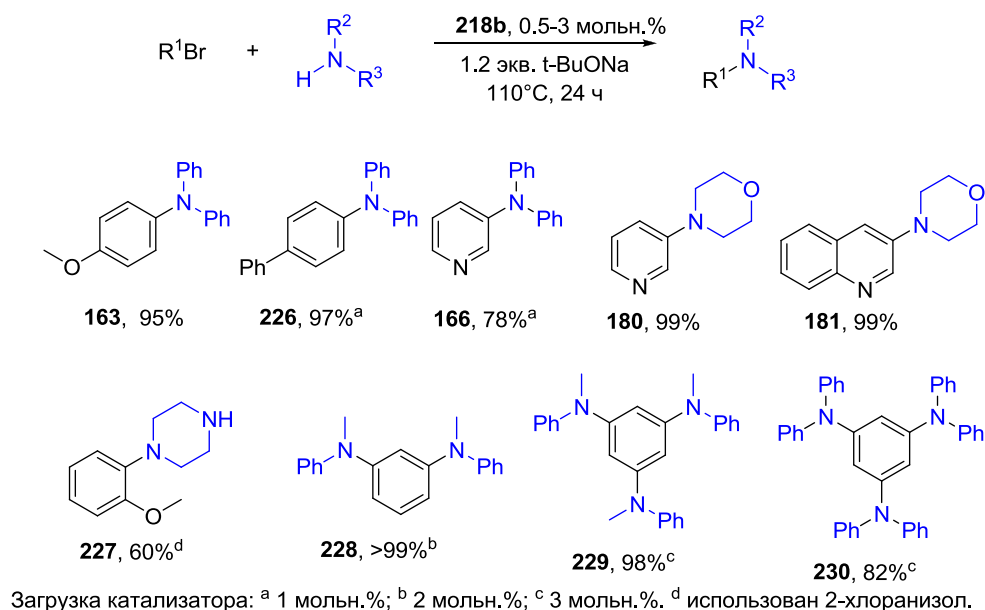


Схема 21. Кросс-сочетание вторичных аминов.

Особый интерес представляла проверка применимости разработанной каталитической системы для одnoreакторного (“one pot”) синтеза промышленно важных триариламинов двойным арилированием первичных аминов. Тритолиламин **231** (ТТА), широко применяемый в электронике в качестве полупроводника с дырочной проводимостью, а также серия планарных полиароматических систем, чрезвычайно востребованных в OLED технологиях, могут быть легко получены с применением данной синтетической стратегии (Схема 22).

Найденные условия реакции прекрасно применимы для синтеза *N*-арилкарбазолов, удачно демонстрируя возможность реализации двух процессов последовательного арилирования первичного и вторичного аминов внутримолекулярно. Следует отметить, что помимо уникальных термических, электронных и оптических свойств, производные карбазола обладают широким спектром биологической активности.

Аминирование 2,2'-дибромбифенила анилином и *para*-толуидином приводит к образованию соответствующих *N*-арилкарбазолов **234** и **235** с практически количественными выходами. В случае высокоплавких дибромбиариллов для завершения реакции требуется нагревание до 150 или 170 °C (Схема 22); при этом эффективность катализатора не уменьшается. В тех же условиях были получены

дибензокарбазолы **236** и **237** с выходами 44 и 52 %, соответственно, в то время как единственный литературный пример синтеза карбазола **236** был осуществлен всего лишь с 1 %-ым выходом. Также отдельного внимания заслуживает синтез дигидроакридинов **238** и **239**, ценных строительных блоков для получения фотокатализаторов и молекулярных машин. В отличие от известных многостадийных подходов, включающих восстановление акридинов в дигидроакридины с последующим *N*-арилацией, наш метод позволяет получать соединения данного типа в одну стадию.

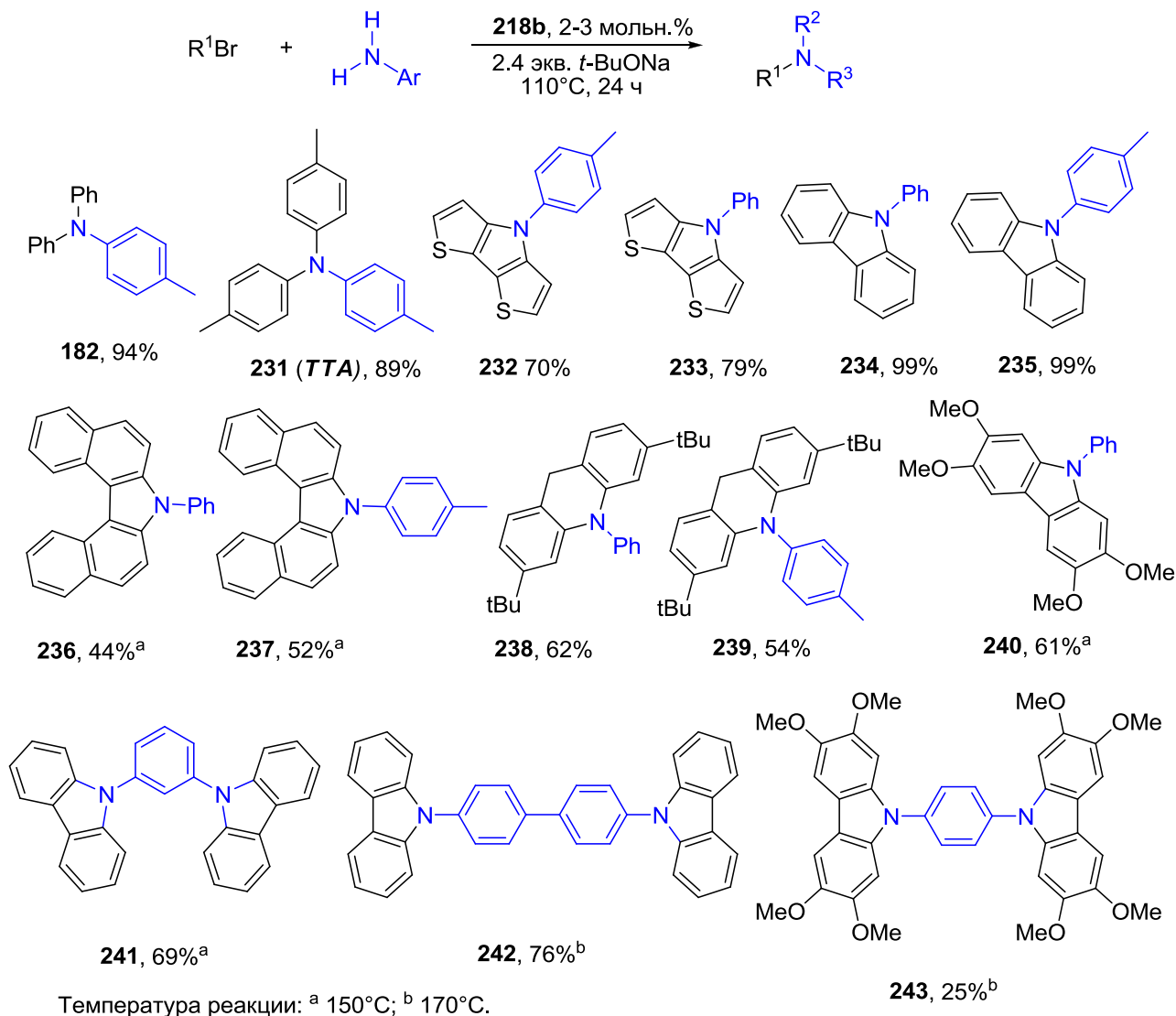


Схема 22. Двойное арилирование ариламинов.

В результате проведенного исследования разработан новый карбен-фосфиновый комплекс палладия, способный эффективно катализировать реакции арирования как первичных, так и вторичных аминов в условиях без использования растворителей. Разработанный метод позволяет легко получать с хорошими и отличными выходами разнообразные ди- и триариламины, включая уникальные производные карбазола, дигидроакридина и дитиенопиррола. Все реакции надежно работают на мультиграммовых количествах и могут найти применение не только в лабораторной практике, но и в новых экологически безопасных промышленных технологиях.

Для демонстрации одного из возможных дальнейших использований вторичных ариламинов, нами специально разработан удобный синтетический поход к *N*-арилиндолам, которые, формально являясь третичными ариламинами, широко востребованы в химии новых материалов и биоактивных веществ. Метод основан на модификации реакции Маделунга, предусматривающей в классическом варианте внутримолекулярную циклизацию *орто*-алкиланилидов под действием оснований. Одним из недостатков сборки индольного ядра по Маделунгу является невозможность прямого синтеза *N*-арилпроизводных из вторичных ариламинов. В результате реакции обычно образуются 2-замещенные NH-индолы, и введение заместителя, особенно арильной группы, по индольному азоту требует дополнительных стадий и не всегда тривиально.

Полученные по реакции Бухвальда-Хартвига диариламины, содержащие *орто*-метильную группу в арильном заместителе, были превращены в соответствующие 1,2-дизамещенные индолы с помощью одnoreакторной процедуры, включающей обработку исходного толилариламина соответствующим хлорангидридом в присутствии 1-го эквивалента *n*-бутиллития с последующим добавлением к результирующей реакционной смеси 2-х эквивалентов диизопропиламида лития. Реакция осуществляется в мягких условиях и приводит к высоким выходам желаемых индолов **244-246** (Схема 23).

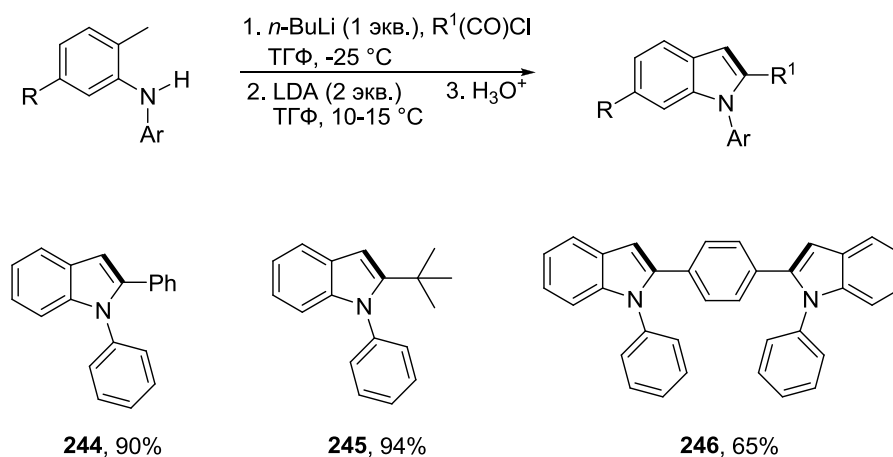


Схема 23. Одnoreакторный синтез *N*-арилиндолов из вторичных ариламинов.

Существенно большее число примеров, особенности данной трансформации и ее предполагаемый механизм подробно представлены в диссертации.

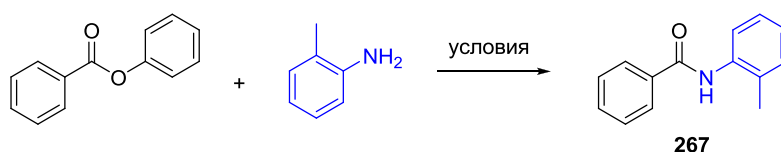
Синтез амидов из феноловых эфиров карбоновых кислот без использования растворителей

Стремительный рост публикационной активности в области катализируемых комплексами палладия реакций аминирования арилгалогенидов по Бухвальду-Хартвику свидетельствует о все возрастающем значении процессов формирования новых C-N связей в фармацевтической промышленности и в создании материалов с заданными свойствами. Однако столь популярная тематика часто приводит к тому, что химики-синтики в погоне за публикациями в условиях жесткой конкуренции используют палладиевый катализ даже там, где в этом нет большой необходимости. Так, например, в течение последних лет появилась серия работ, в которых авторы, мотивируя свои исследования возросшей ролью катализируемых комплексами

палладия методов образования C-N связей, предложили использовать фениловые эфиры карбоновых кислот в качестве субстратов в реакциях кросс-сочетания с анилинами для получения соответствующих анилидов. Сам факт селективного разрыва эфирной C(O)-O связи под действием комплексов палладия безусловно заслуживает отдельного внимания академического сообщества, однако, данный синтетический подход к амидам карбоновых кислот кажется не вполне оправданным как с экономической, так и с экологической точки зрения.

В рамках предложенной нами концепции, предусматривающей конструирование органических молекул в экологически благоприятных условиях, и учитывая важность амидов в химии биоактивных веществ, представлялось интересным разработать новую эффективную методику синтеза анилидов из феноловых эфиров ароматических карбоновых кислот без использования органических растворителей и катализаторов на основе переходных металлов. На модельной реакции *орто*-толуидина с фенилбензоатом были протестированы различные каталитические системы, основания и температурный режим для данного процесса. В результате было установлено, что, в отличие от недавно опубликованных условий проведения реакции в толуоле, при катализе аллильным NHC-комплексом IPrPd(allyl)Cl (пример 1, Таблица 2), отказ от растворителя и замена палладиевого катализатора на эквимольное количество гидроксида натрия приводит к столь же эффективному образованию анилида **247** (пример 4, Таблица 2).

Таблица 2.



№п/п	Условия	Выход, %
1	IPrPd(allyl)Cl (3 мольн.%), PhCH ₃ /H ₂ O, K ₂ CO ₃ , 110 °C	98
2	IPrPd(allyl)Cl (3 мольн.%), K ₂ CO ₃ , 110 °C	90
3	K ₂ CO ₃ , 110 °C	32
4	NaH, 130 °C	97

Найденные условия оказались общими для синтеза серии ароматических анилидов (Схема 24).

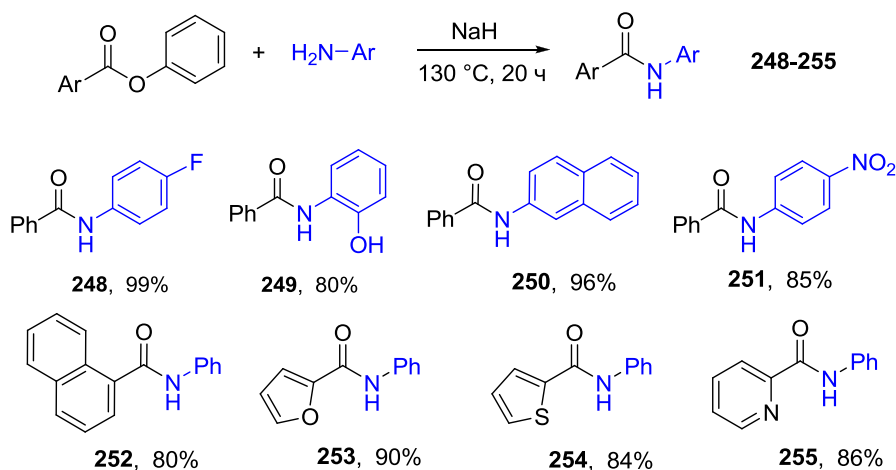


Схема 24. Синтез анилидов.

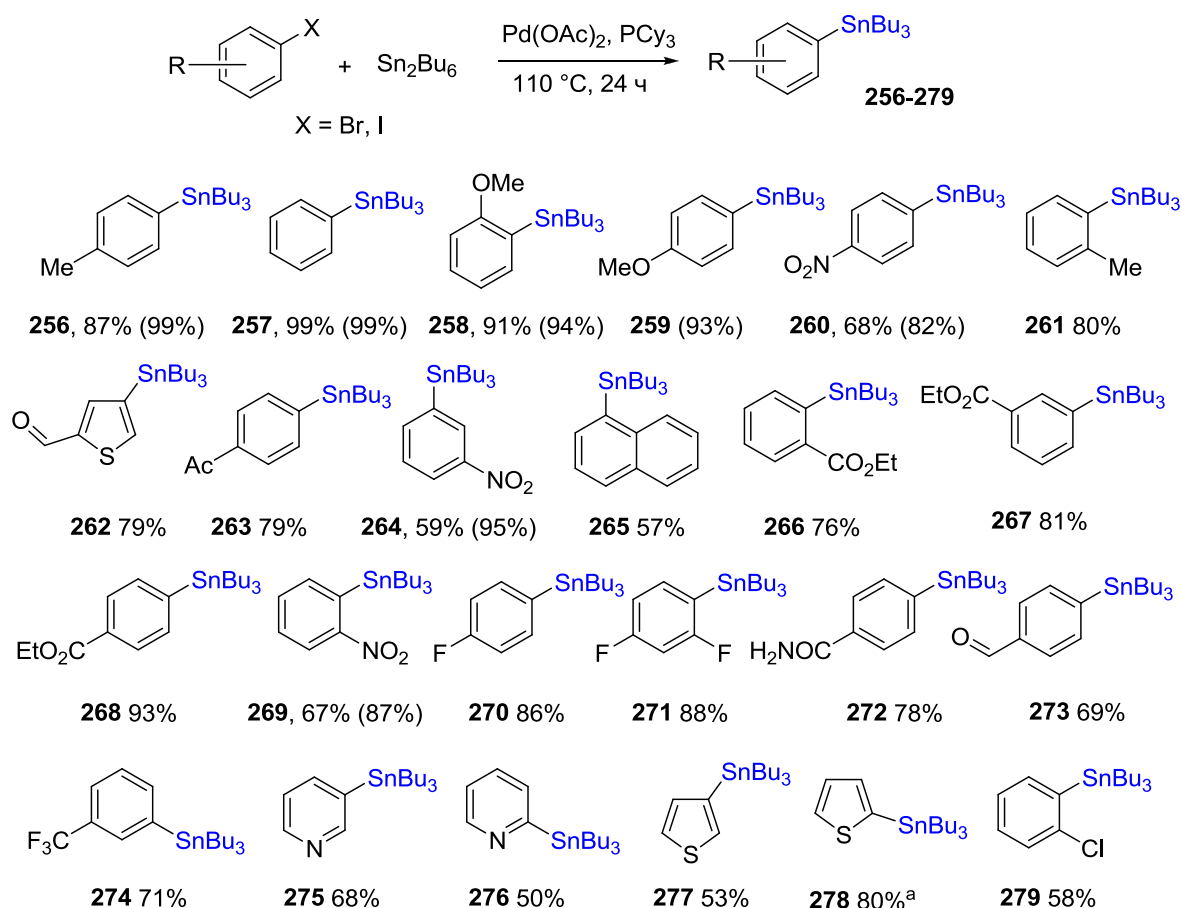
Полученные результаты не только еще раз указывают на плодотворность выбранной нами стратегии отказа от растворителей, но и подтверждают наше первоначальное предположение о том, что в ряде случаев нет необходимости в использовании дорогостоящих палладиевых комплексов.

Реакция Стилле без использования растворителей

Реакция Стилле является одним из наиболее важных методов получения функциональных биариллов. Благодаря высокой стабильности арилстаннанов по отношению к разнообразным функциональным группам, кислороду и влаге воздуха, данная реакция активно используется в настоящее время в синтезе высокофункционализированных би(гетеро)арильных соединений. Последние нашли широкое применение в качестве компонентов оптоэлектронных устройств, полевых транзисторов, а также в качестве предшественников многих лекарственных препаратов и пестицидов.

Обычно в реакции Стилле в качестве субстрата кросс-сочетания используются (гетеро)арилтрибутилстаннаны $(\text{Het})\text{ArSnBu}_3$, которые чаще всего не являются коммерчески доступными продуктами и их необходимо специально синтезировать из доступного сырья. Наиболее общим методом синтеза разнообразных $(\text{Het})\text{ArSnBu}_3$ является катализируемое комплексами палладия станнирование (гетеро)арилгалогенидов с использованием гексабутилдистаннана (Sn_2Bu_6) . Однако, следует отметить, что получение и сложная очистка токсичных арилстаннанов, а также последующее их сочетание с арилгалогенидами делает синтез целевых биариллов многостадийным процессом, не соответствующим требованиям экологической безопасности. В литературе опубликована лишь одна работа, посвященная разработке однореакторного (one pot) метода синтеза биариллов, предусматривающая использование микроволновой активации реагентов в условиях межфазного катализа с большим расходом палладиевого катализатора, катализатора межфазного переноса и основания. При этом реакции с участием арилхлоридов и стерически затрудненных субстратов до сих пор остаются неисследованными. Поэтому поиск новых универсальных условий осуществления реакции Стилле, которые бы удовлетворяли современным требованиям экологической химии, является на сегодняшний день актуальной задачей.

Нами был разработан эффективный и безопасный метод синтеза разнообразных арилстаннанов, которые, помимо использования в реакции Стилле, являются полезными реагентами для многих химических трансформаций. Так, реакция *пара*-бромтолуола с Sn_2Bu_6 была выбрана в качестве модели для поиска оптимальных условий осуществления процесса станнирования без использования растворителей. Мы провели скрининг катализаторов на основе комплексов фосфинов и карбенов $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPEphos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(t\text{-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(t\text{-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/t\text{-BuXPhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DavePhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/t\text{-BuDavePhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/t\text{-BuBrettPhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XantPhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-Tol})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DiPhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{RuPhos}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$, $\text{SiPrPd}(\text{cinn})\text{Cl}$, $(6\text{-Dipp})\text{Pd}(\text{cinn})\text{Cl}$ (3). Наибольшую активность показала система 1 мольн.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и 2 мольн.% PCy_3 . При нагревании смеси реагентов (110 °C) в течение 24-х часов выход продукта **256** составил 87%. Далее, была исследована применимость такой каталитической системы на серии (гетеро)арилбромидов и иодидов (Схема 25).



^a Реакцию проводили при 60°C, ^b В скобках указаны выходы для арилиодидов.

Схема 25. Синтез (гетеро)арилстаннанов.^{a,b}

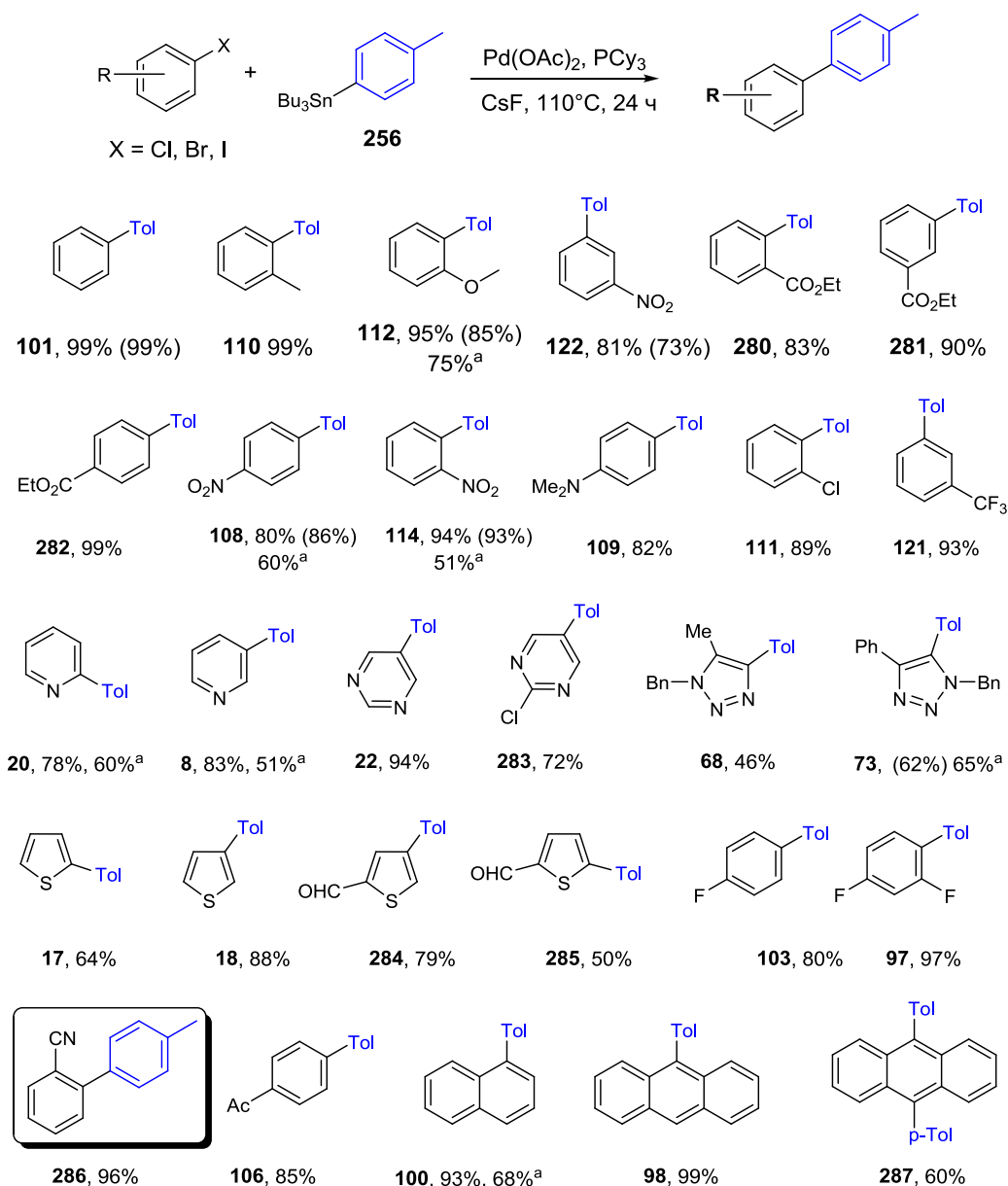
На примере стanniлирования бромбензола была продемонстрирована возможность масштабирования реакции (20 ммоль) и выделения продукта **257** из реакционной смеси перегонкой в вакууме. В результате фенилтрибутилстаннын **257** был получен в аналитически чистом виде с выходом 97%; рассчитанное значение *E*-фактора составило лишь 1.26.

На следующем этапе условия, найденные для стanniлирования арилгалогенидов, были адаптированы для реакции кросс-сочетания Стилле. С этой целью на модельной реакции *орто*-броманизола с *пара*-толилтрибутилстанныном **256** было протестировано влияние сокатализатора (CuI), а также слабых (CsF) и сильных (KOH, *t*-BuONa) оснований. Отработка реакции выявила наиболее активную каталитическую систему (1 мольн.% Pd(OAc)₂, 2 мольн.% PCy₃ и 1.5 экв. CsF), обеспечивающую высокий выход продукта **112** (95%). Такая каталитическая система оказалась оптимальной и в серии различных арилгалогенидов, демонстрируя общность найденных условий для осуществления реакции Стилле без использования растворителя (Схема 26).

Электронная и стерическая природа заместителей в арилгалогениде не оказывает существенного влияния на выход продуктов. В реакцию могут быть вовлечены (гет)арилгалогениды, такие как функционально замещенные галотифены, пиридины и пиримидины, давая соответствующие продукты кросс-сочетания с хорошими и отличными выходами.

Примеры синтеза 1,2,3-триазолсодержащих продуктов **68** и **73** впервые демонстрируют принципиальную возможность использования 5-гало-1,2,3-триазолов

в реакции Стилле. Кроме того, установлено, что в разработанных нами условиях процесс кросс-сочетания осуществляется даже в случае малоактивных арилхлоридов.



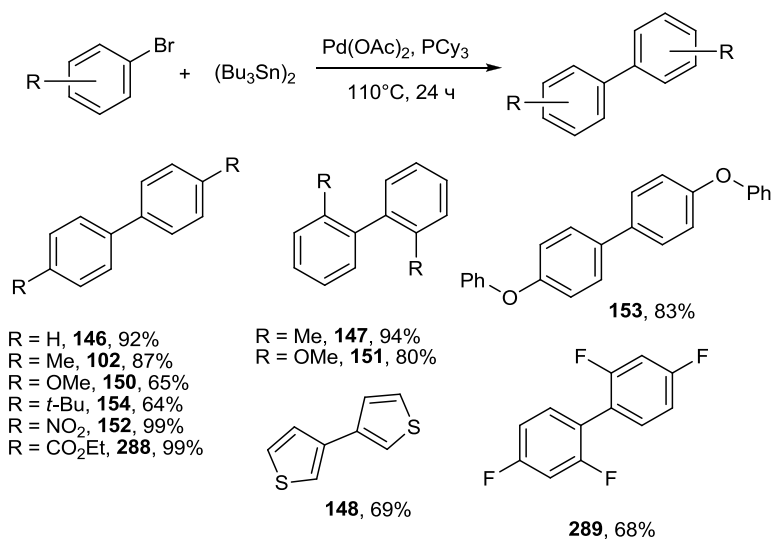
Условия: (гет)арилгалогенид (1 ммоль), p-TolSnBu₃ (1.1 ммоль), Pd(OAc)₂ (0.01 ммоль), PCy₃ (0.02 ммоль), CsF (1.5 ммоль), без растворителя, 110°C, 24 ч. ^a Выходы для арилхлоридов, ^b выходы в скобках для арилийодидов.

Схема 26. Реакция Стилле без растворителей.^{a,b}

Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени универсальности и эффективности предложенной методологии синтеза бис(гетеро)арильных соединений различной природы, обладающих большим потенциалом практического использования. Так, продукт кросс-сочетания **286** является ключевым интермедиатом в производстве антигипертензивных препаратов *Валсартан*, *Лозартан* и *Олмесартан* – самых назначаемых лекарств для лечения артериальной гипертензии в мире.

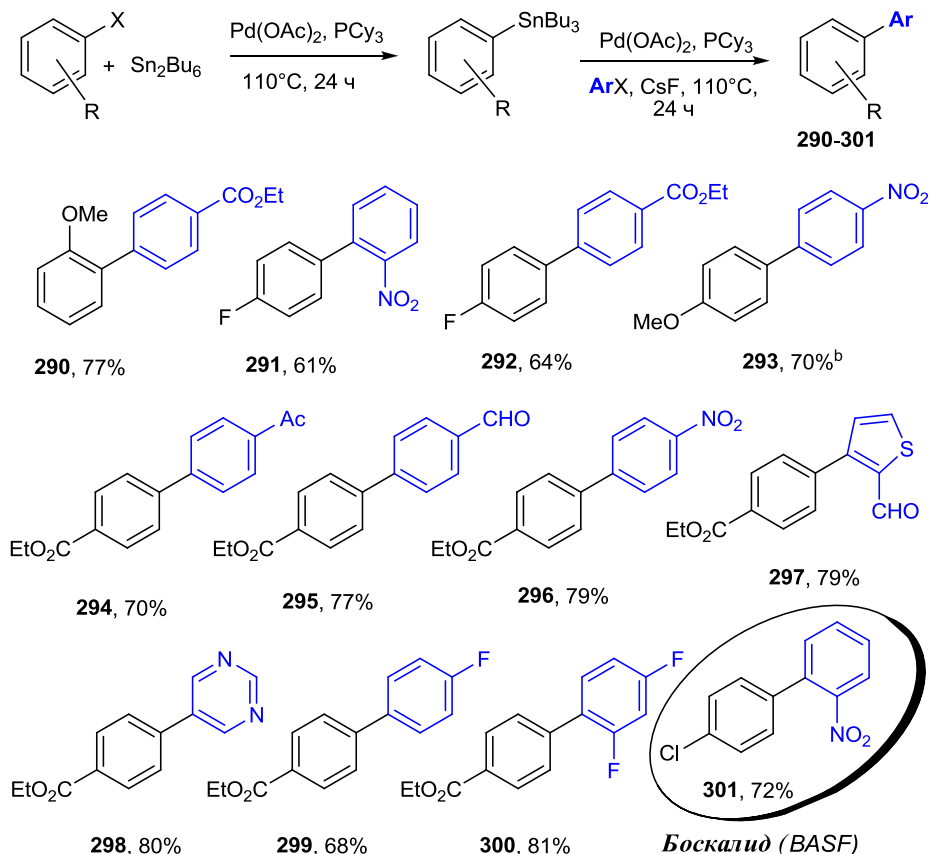
Оловоорганические соединения являются токсичными, поэтому представлялось целесообразным разработать однореакторную («one pot») стратегию синтеза биариллов, которая позволила бы существенно минимизировать опасность контакта с данными реагентами. Для этих целей нами была исследована возможность

осуществления такого процесса сначала для гомосочетания арилгалогенидов, а затем и для синтеза несимметричных биариллов. Полученные результаты представлены на Схемах 27 и 28.



Условия: арил бромид или иодид (1 ммоль), (Bu₃Sn)₂ (0.5 ммоль), Pd(OAc)₂ (0.01 ммоль), PCy₃ (0.02 ммоль), CsF (1.5 ммоль), без растворителей, 110°C, 24 ч.

Схема 27. Гомосочетание арилбромидов и арилиодидов. «One-pot» метод.



^a Условия: арилбромид (1 ммоль), (Bu₃Sn)₂ (1.1 ммоль), Pd(OAc)₂ (0.01 ммоль), PCy₃ (0.02 ммоль), без растворителя, 110°C, 24 ч; Условия реакции Стилла: ArSnBu₃, ArBr (1.1 ммоль), Pd(OAc)₂ (0.01 ммоль), PCy₃ (0.02 ммоль), CsF (1.5 ммоль), без растворителя, 110°C, 24 ч; ^b Первым реагентом для кросс-сочетания был 4-иоданизол, вторым - 4-иоднитробензол.

Схема 28. «One-pot» станнирование-Стилле кросс-сочетание.^a

Как гомосочетание, так и кросс-сочетание являются эффективными реакциями на широком ряде функционально замещенных (гетеро)арилгалогенидов, вне зависимости от положения и природы заместителя в ароматическом ядре. Для демонстрации возможного практического использования разработанной методологии нами синтезирован ключевой интермедиат в производстве пестицида *Боскалид*, который с 2003 года крупнотоннажно производится фирмой BASF (Германия). В целом, синтетическая процедура однореакторного метода чрезвычайно проста и, в случае синтеза несимметричных биариллов, предусматривает последовательное добавление новой порции одного и того же катализатора, основания и второго арилгалогенида сразу после завершения стадии станнилирования (контроль ТСХ).

Все реакции легко подвергаются масштабированию, а целевой продукт, чаще всего, выделяется из реакционной среды простой перегонкой в вакууме. Кубовые остатки, содержащие токсичные трибутиловобромид или иодид, перед утилизацией обрабатываются насыщенным раствором фторида калия для образования соответствующего инертного фторида, что полностью исключает контакт с токсичными реагентами.

В результате, нами впервые были разработаны эффективные каталитические системы и условия, не предусматривающие использования растворителей, для проведения реакций Мияуры, Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Стилле, которые являются высокоэффективными на большом числе различных функционально замещенных субстратов. По сравнению с традиционными подходами разработанная методология обладает рядом преимуществ: а) полное отсутствие растворителей и инертной атмосферы; б) низкие загрузки доступных катализаторов и вспомогательных реагентов; в) активация реакций за счет простого нагревания; г) методы легко масштабируются без потери эффективности. Все разработанные процессы кросс-сочетания отвечают современным требованиям «зеленой» химии и могут найти применение не только в лабораторной практике, но и в новых экологически безопасных промышленных технологиях.

Катализируемые комплексами меди и золота реакции ацетиленов без использования растворителей

Успешное применение комплексов палладия, содержащих *er*-NHC-лиганды с расширенным циклом, в реакциях кросс-сочетания в воде и без растворителя побудило нас исследовать возможность применения в катализе *er*-NHC-комплексов других переходных металлов, таких как золото и медь. Это позволило бы, в случае успеха, существенно расширить круг каталитических методов и реакций, которые можно осуществлять с соблюдением основных принципов «зеленой» химии.

Синтез новых комплексов (er-NHC)Au(I) и их каталитическая активность в реакции гидрогидразинирования алкинов

В течение последнего десятилетия катализ комплексами золота занимает одно из центральных мест в разработке новых атом-экономичных и безопасных металлокатализируемых процессов. Несмотря на то, что золото традиционно считается дорогим металлом, на самом деле оно сопоставимо по стоимости с комплексами палладия, родия и иридия, которые обычно используются для стандартных манипуляций, включая крупномасштабные промышленные синтезы. Как неорганические, так и органические комплексы золота широко применяются в

реакциях активации кратных связей углерод-углерод. Эффективная активация кратных связей обусловлена уникальными π -кислотными свойствами каталитических частиц катионного типа LAu^+ . Степень ионности комплексов LAuX определяется как природой аниона X^- , так и стереоэлектронными свойствами лиганда L.

Недавно было обнаружено, что золото может образовывать стабильные нейтральные, а также катионные комплексы с NHC-лигандами, стабилизирующее влияние которых связано с ярко-выраженными σ -донорными свойствами карбенов. Однако до сих пор исследования были сосредоточены в основном на комплексах с имидазольевыми карбенами. Комплексы NHC с расширенным 6-и и 7-и членным циклом были изучены лишь фрагментарно. Благодаря улучшенным донорным и стерическим свойствам насыщенных *er*-NHC-лигандов по сравнению с пятичленными аналогами, их применение для стабилизации катионов золота представляется весьма многообещающим. С другой стороны, использование слабокоординирующих анионов, таких как OTf^- и BF_4^- , способно привести к повышению степени ионности комплекса и, как следствие, к увеличению его электрофильности и каталитической активности.

Нами впервые были синтезированы комплексы золота, содержащие *er*-NHC-лиганды с расширенными циклами, со слабокоординирующими анионами. Метод основан на синтетической последовательности, включающей: 1) обработку исходной бромоамидиниевой соли **1** оксидом серебра; 2) переметаллирование комплекса серебра хлордиметилсульфидом золота(I), приводящее к соответствующим хлоридным комплексам **302a-c**; и 3) замена аниона хлора на трифлатный или тетрафторборатный анионы с помощью реакции ионного обмена с AgOTf или AgBF_4 приводит к получению комплексов **303a-f** (Схема 29, метод A). Комплекс **302c**, содержащий карбен с 7-членным циклом и объемными *Dipp*-заместителями был получен генерированием свободного карбена *in situ* из соответствующей тетрафторборатной соли с последующим обменом сульфидного лиганда в хлордиметилсульфиде золота(I) на NHC (Схема 29, метод B).

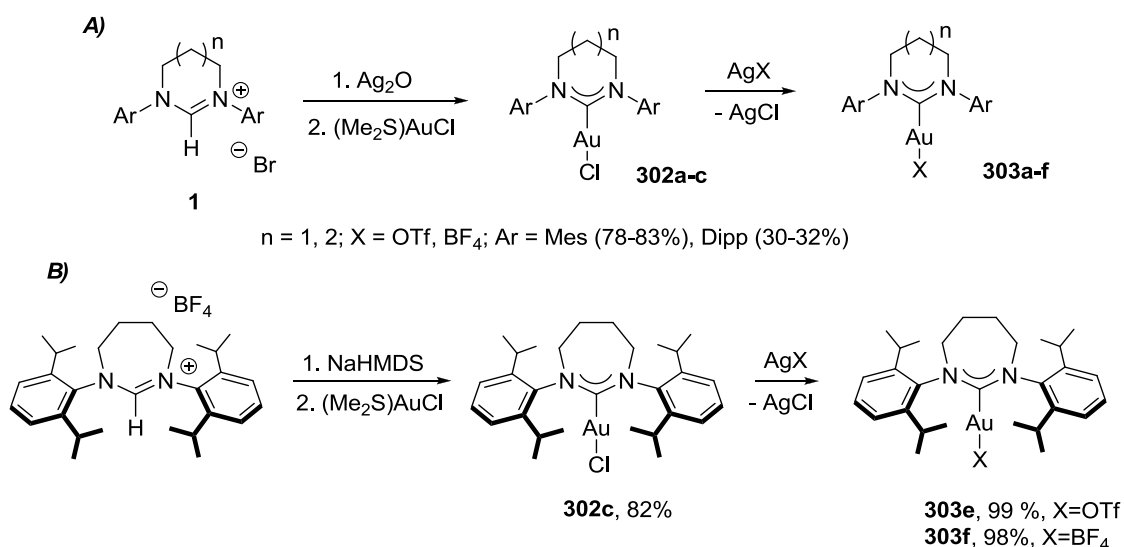


Схема 29

Были исследованы структурные и электронные особенности синтезированных комплексов в зависимости от стерического объема *er*-NHC-лиганда и природы аниона и установлены факторы, влияющие на степень ионизации связи золото-анион. Кроме

того, на модели внутримолекулярной циклизации 2-фенилэтиниланилина была проведена серия кинетических экспериментов, которые однозначно указывают на то, что степень ионизации комплексов напрямую коррелирует с их каталитической активностью. В результате был отобран наиболее эффективный катализатор активации ацетиленов **303e**, содержащий 7-и членный *er*-NHC с объемными диизопропилфенильными (Dipp) заместителями у атомов азота и трифлатным анионным лигандом (Рисунок 2).

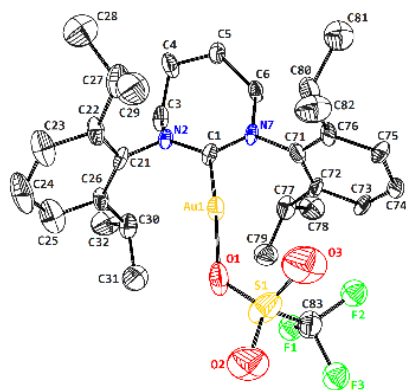


Рисунок 2. Структура комплекса 303e.

Каталитическая активность комплекса **303e** далее была исследована в реакции гидрогидразинирования арилацетиленов, приводящей к образованию соответствующих арилгидразонов. Наш интерес к гидразонам обусловлен прежде всего тем, что данные соединения являются важными строительными блоками в синтезе разнообразных биоактивных соединений. Так, например, арилгидразоны широко используются в синтезе индолов по Фишеру, *N*-тозилгидразоны применяются

для получения функциональных алкенов с помощью реакции Бамфорда-Стивенса и Шапиро, а также служат эффективными предшественниками различных диазосоединений.

Так, первоначально, на модельной реакции фенилацетилена с *para*-тозилгидразином нами были оптимизированы условия проведения процесса без использования растворителей. В результате обнаружено, что перемешивание расплава эквимольных количеств алкина и гидразина в присутствии 0.25 мольн.% **303e** при 100 °С приводит к практически количественному образованию соответствующего гидразона **304**. Найденные условия оказались общими для синтеза целой серии структурно разнообразных *N*-тозил(Ts) и *N*-третбутилоксикарбонил(Boc) производных арилгидразонов **304-317**. Реакции осуществляются с высокими выходами вне зависимости от положения и природы заместителя в ароматическом ядре (Схема 30).

Для сравнения большинство из представленных на схеме 30 реакций были протестированы в стандартных условиях в хлороформе, диоксане или тетрагидрофуране. Оказалось, что в растворе целевые продукты образуются с более низкими выходами, требуют увеличения загрузки катализатора до 2-х мольн.% и существенно более длительного нагревания. Примечательно, что мезитильные производные **313a,b** не образуются в данных условиях даже в следовых количествах.

Таким образом, нами синтезирован новый стабильный комплекс золота с 7-и членным NHC-лигандом и слабокоординирующим трифлатанионом **303e**, который, за счет согласованного влияния лигандов, способен эффективно катализировать мало изученный к настоящему времени процесс гидрогидразинирования ацетиленов, позволяя получать разнообразные *N*-Ts и *N*-Boc производные арилгидразонов с высокими выходами и селективностью в условиях без применения растворителей и инертной атмосферы.

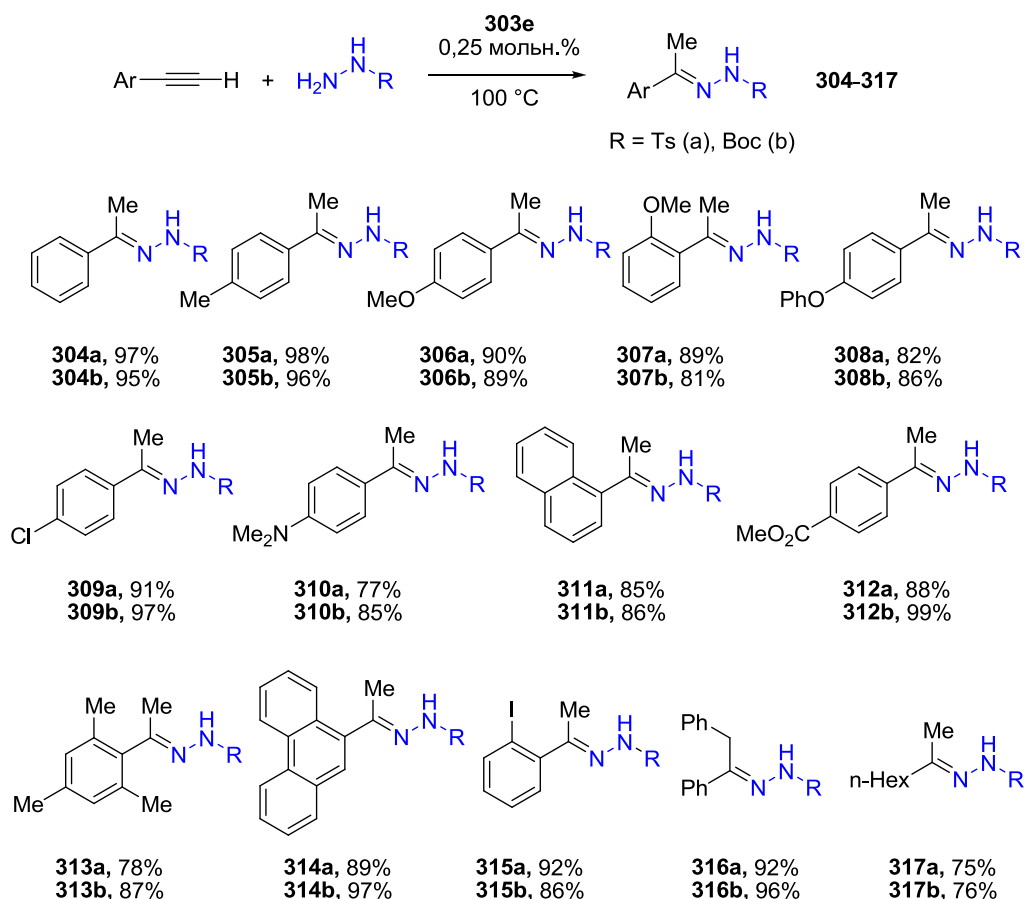


Схема 30. Каталитическое гидрогидразинирование алкинов без растворителя.

NHC-комплексы меди(I) в синтезе N-арилтриазолов

На основании полученных данных об эффективности использования комплексов переходных металлов (Pd, Au), содержащих *N*-гетероциклические карбены с расширенным циклом (*er*-NHC) в качестве высокоактивных катализаторов различных реакций образования C-C и C-N связей в условиях отсутствия органических растворителей, представлялось интересным исследовать возможность применения данной стратегии в Cu(I)-катализируемой реакции циклоприсоединения (CuAAC) ацетиленов к малоактивным арилазидам для получения функционально замещенных арилтриазолов. Последние, помимо потенциального применения в биомедицинской химии, являются чрезвычайно перспективными строительными блоками в создании композиционных материалов нового поколения.

Однако, сразу же мы столкнулись с проблемой отсутствия в литературе простого и безопасного метода получения арилазидов. Большинство известных методов предусматривают использование токсичного азиды натрия, часто, труднодоступных металлоорганических производных аренов или взрывоопасных арилдiazониевых солей. Поэтому, первоначально, наши усилия были направлены на разработку надежного синтетического подхода к разнообразно замещенным арилазидам, который исключал бы применение опасных реагентов, растворителей и катализаторов. Так, наше внимание привлекла реакция, более 100 лет назад открытая Эмилем Фишером, который всего лишь на двух примерах взаимодействия хлоридных солей арилдiazония с гидросилами продемонстрировал возможность синтеза соответствующих арилазидов. К сожалению, реакция не получила дальнейшего развития, видимо из-за высокой взрывоопасности diazonиевых солей.

Нами было обнаружено, что легкодоступные и высокостабильные тетрафторборатные соли арилдиазония в мягких условиях взаимодействуют с гидрохлоридом гидроксилamina в воде, давая разнообразно замещенные арилазиды **318-332** с хорошими выходами (Схема 31). Предложенный метод экспериментально прост, легко подвергается масштабированию и отлично работает на большом числе субстратов, содержащих заместители различной природы в ароматическом ядре (Схема 31).

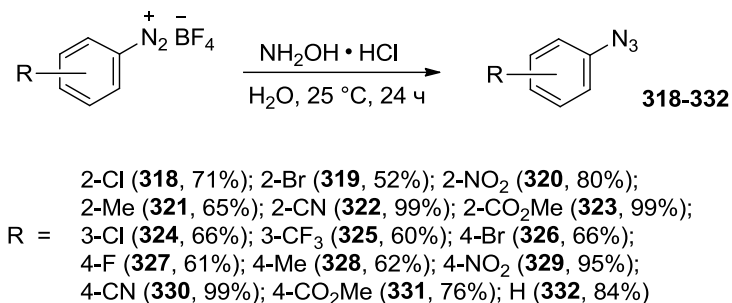


Схема 31. Синтез арилазидов

Для поиска оптимальной каталитической системы «click»-реакции в условиях без использования растворителя нами были синтезированы комплексы меди, содержащие *N*-гетероциклические карбеновые лиганды с расширенным циклом (*er*-NHC). Для синтеза 6-и и 7-и членных NHC-комплексов был применен метод, включающий переметаллирование ранее полученных комплексов серебра. Кроме того, представлялось интересным получить комплексы меди с 8-и членным NHC-лигандом и проверить их каталитическую активность. Для этой цели нами был разработан метод синтеза ранее неизвестных 8-и членных циклических амидиниевых солей **333a,b** конденсацией доступного 1,8-бис-(бромметил)нафталина с *Mes*- и *Dipp*-содержащими формамидами. Соли **333a,b** были превращены в целевые комплексы меди **334a,b** реакцией переметаллирования промежуточных комплексов серебра (Схема 32).

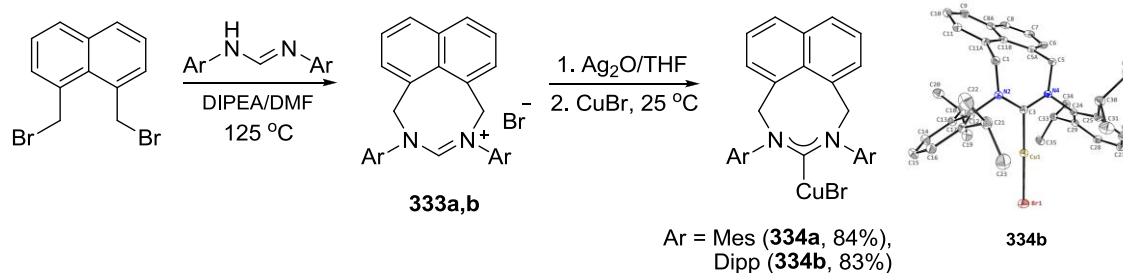


Схема 32. Синтез Cu-комплексов с 8-и членным NHC-лигандом.

Каталитическая активность серии комплексов (NHC)CuX в реакции CuAAC была протестирована на модельной системе: взаимодействие фенилацетилена с *para*-толилазидом. В качестве систем сравнения были использованы комплексы, исследованные в этой реакции ранее, SiMeCuBr (**336a**) и SiPrCuBr (**336b**) (Схема 33, Таблица 3).

Наиболее высокую каталитическую активность в исследуемых условиях (отсутствие растворителя, комнатная температура, 1 мольн.% катализатора) проявили *N*-*Mes*-содержащие комплексы **336a** и **334a** с 6-и и 8-и членным NHC-лигандом,

соответственно. Резкое падение активности было обнаружено в случае комплексов с Dipp-группами у атомов азота (Таблица 3, примеры 2, 4, 6, 8), которые создают существенно бóльшую стерическую загруженность вокруг металлоцентра. Дальнейшие эксперименты по снижению каталитической загрузки выявили явного лидера, которым оказался комплекс с 8-и членным NHC-лигандом **334a**. Так, использование 0.05 мольн.% катализатора **334a** приводит лишь к незначительному падению выхода; при этом TON реакции достигает 1560, что является весьма высоким показателем для данного типа превращений.

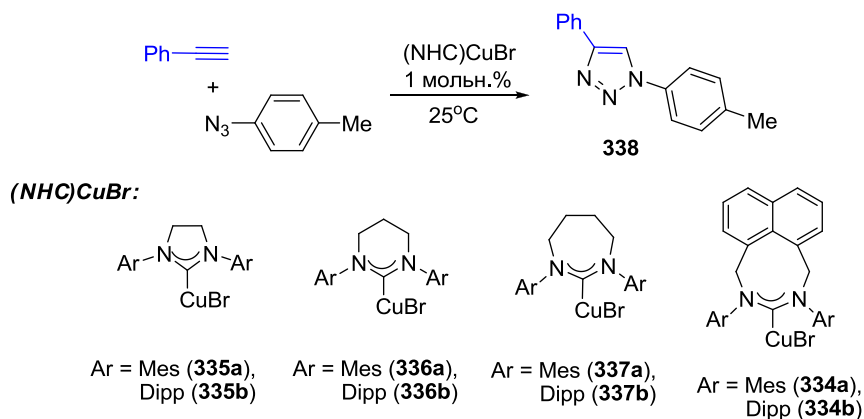


Схема 33. Каталитическая активность (NHC)CuBr.

Таблица 3

№ п/п	Размер цикла	(NHC)CuBr	Выход 338 , %
1	5	335a	90
2	5	335b	4
3	6	336a	99
4	6	336b	1
5	7	337a	33
6	7	337b	1
7	8	334a	99
8	8	334b	2

Найденный катализатор показал высокую активность на большой серии «click»-реакций с участием арилазидов и различных алкинов, включая алифатические легколетучие ацетилены (Схема 34). Общность разработанных условий была проверена на 35 примерах.

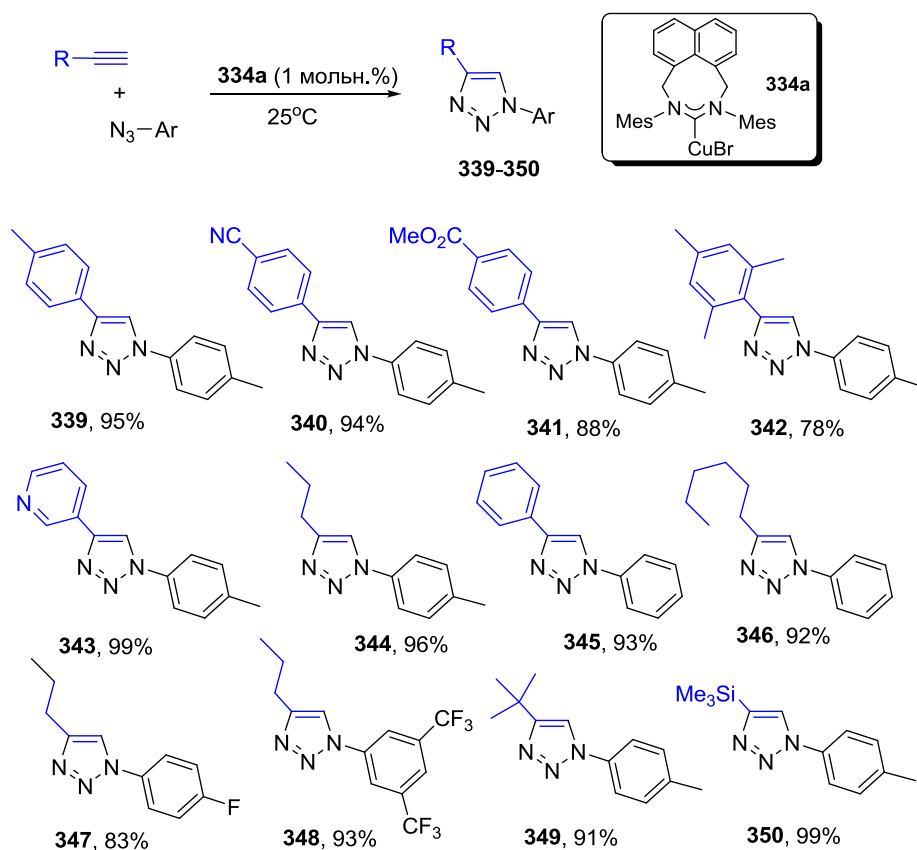


Схема 34. CuAAC реакция без использования растворителя.

В результате, нами была разработана новая каталитическая система на основе комплекса меди(I), содержащего *N*-гетероциклический карбен с расширенным восьмичленным циклом **334a**, который способен высокоэффективно катализировать CuAAC-реакции в условиях без использования растворителя.

*Синтез поли(*N*-арил-1,2,3-триазолов)*

В настоящее время полимерные композиционные материалы играют ключевую роль в стратегически важных отраслях промышленности, таких как производство космической и авиационной техники, в автомобильной индустрии. Их применение даёт значительный экономический эффект, позволяет существенно снизить вес конструкций, демонстрируя при этом высокие показатели прочности. Использование полиарилтриазолов в качестве полимерных матриц для получения конечного изделия считается особенно перспективным, поскольку полимеры, содержащие арилтриазольные звенья, обладают уникальными физико-химическими свойствами. Их высокая термическая и химическая стабильность в комбинации с высокой способностью к самоорганизации в упорядоченные супрамолекулярные структуры за счет наличия сопряженных ароматических связей, делает полиарилтриазолы весьма привлекательными объектами в создании инновационных мембранных и оптоэлектронных технологий, включая производство гибких солнечных батарей. Отличительной особенностью технологии изготовления полимерных композитов является полное отсутствие какого-либо растворителя, поэтому разработка новых синтетических подходов к полиарилтриазидам, удовлетворяющих данным требованиям, представляется чрезвычайно актуальной областью современных научных и прикладных исследований.

На основе каталитической системы «click»-реакции моноазидов с моноацетиленами нами разработан эффективный метод со-полимеризации ароматических бисазидов с ароматическими бисацетиленами без использования растворителей. Бисазиды **A** были получены диазотированием соответствующих диаминов, бисацетилены **B** реакцией Соногаширы соответствующих дибромидов. Для отработки оптимальных условий полимеризации была протестирована серия *er*-NHC-комплексов меди (см. выше). Контроль степени конверсии мономеров и количества образующихся целевых полимеров осуществляли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрическим методом анализа (ТГА). Молекулярные массы продуктов определяли методом гелепроникающей хроматографии (ГПХ). В результате были отобраны два катализатора (**334a** и **28**), которые проявляют одинаково высокую каталитическую активность в следующих условиях: эквимольные количества мономеров **A** и **B**, 0.1 мольн.% катализатора, без использования растворителя. Целевые политриазолы были получены с практически количественными выходами (Схема 35).

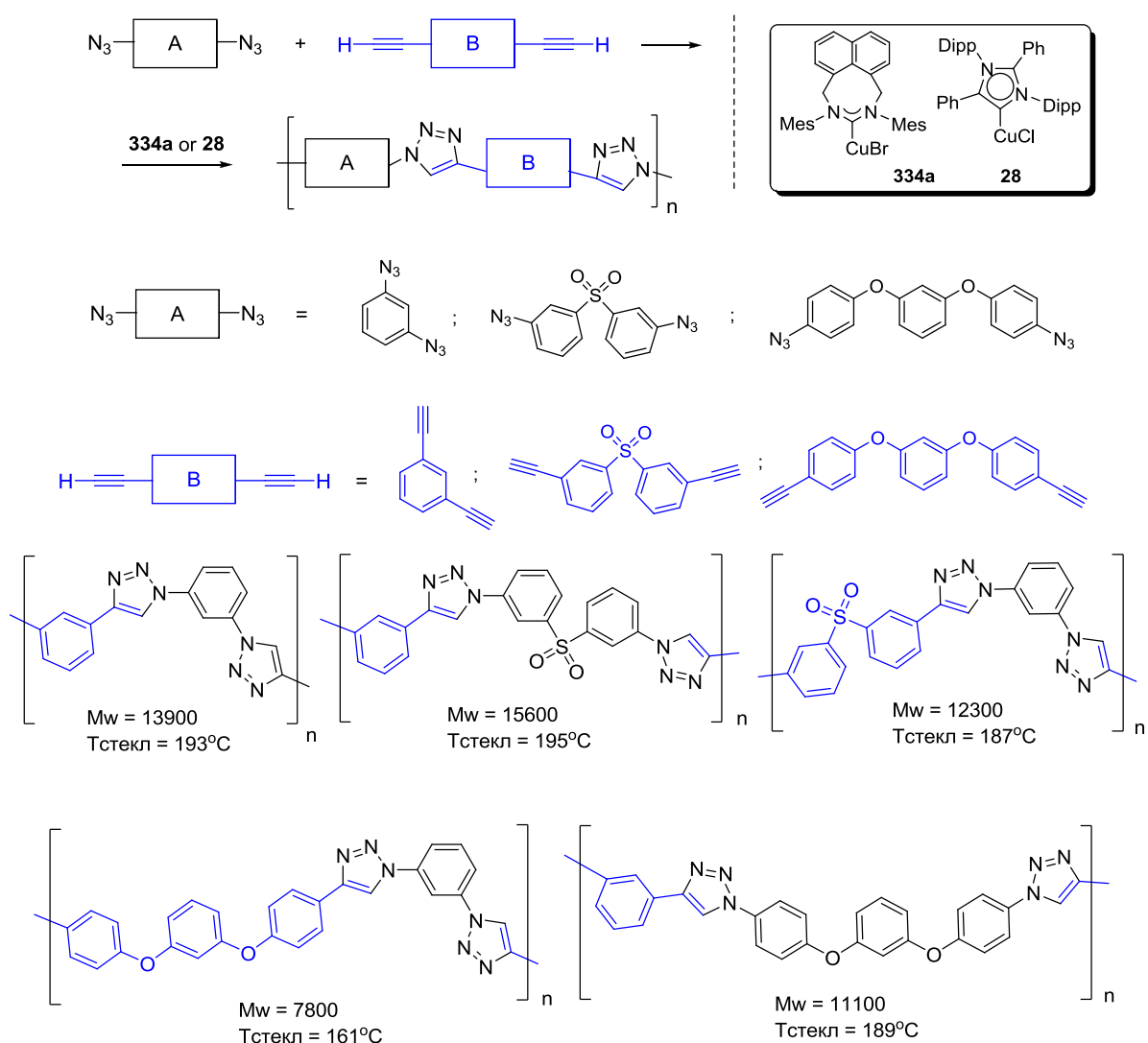


Схема 35. Синтез полиарилтриазолов.

Предварительные исследования свойств полученных полимеров свидетельствуют о том, что они обладают отличными прочностными характеристиками, термостабильны и могут быть успешно использованы для

разработки новых композиционных материалов методом инфузии мономеров с последующей полимеризацией.

Синтез триазолов с азидными и ацетиленовыми группами

В течение последних нескольких лет одним из наиболее перспективных направлений развития химии функционально замещенных триазолов является разработка селективных методов синтеза 1,2,3-триазольных систем, содержащих в своей структуре реакционноспособные азидные и/или ацетиленовые группы. Такие соединения представляют собой уникальные строительные блоки для создания библиотек биоактивных веществ с помощью методов комбинаторной химии, а также для конструирования сложных триазолсодержащих супрамолекулярных систем, включая макроциклы. Наличие двух и более триазольных циклов в таких структурах определяет их огромный потенциал практического использования от лигандов в металлокомплексном катализе до хемосенсоров и молекулярных машин.

Существующие на сегодняшний день методы синтеза ацетилен/азидосодержащих триазолов основаны на принципе ортогональности (разной реакционной способности функциональных групп), который предусматривает манипуляцию защитными группами, существенно усложняя и удлиняя синтетическую последовательность. Поэтому, учитывая успешный синтез полиарилтриазолов без применения растворителей, представлялось интересным разработать простой одностадийный метод селективного получения азидо-, ацетилено- и азид-ацетиленотриазолов (Схема 36).

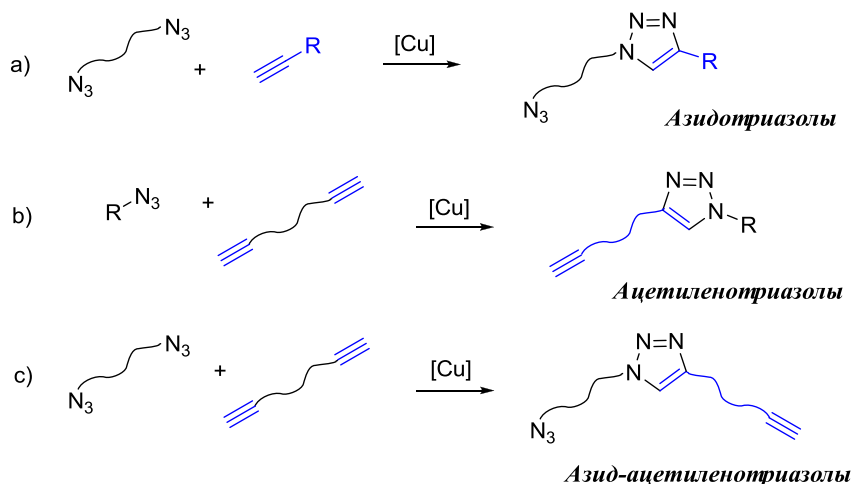


Схема 36

«Click»-реакция с участием бисазида или бисацетилена, содержащих функциональные группы схожей реакционной способности, в обычных условиях приводит к образованию статистической смеси исходных реагентов с продуктами моно- и дициклоприсоединения. Суть нашего подхода заключалась в обеспечении моно-«click»-реакции с помощью выведения моно-функционализированного продукта из реакционной среды за счет физических факторов. Для реализации данной идеи целесообразным являлось тестирование двух возможных вариантов остановки реакции после первичного «click»-события: 1) за счет малой растворимости продукта, приводящей к выпадению его в осадок, в «плохом» растворителе и 2) за счет значительного увеличения вязкости среды в условиях проведения процесса без

растворителя. Как выпадение продукта в осадок, так и повышение вязкости среды может способствовать снижению скорости побочных реакций.

В рамках первого подхода в качестве растворителя был выбран гексан, в котором, в отличие от исходных ацетиленов и органических азидов, 1,2,3-триазолы плохо растворимы. На модельной «click»-реакции была протестирована активность комплексов меди **334-337** и **28**, а также новые комплексы **335** и **336** с фторсодержащими NHC-лигандами (Схема 37). Наличие фторсодержащих групп в комплексах **335** и **336** приводит к увеличению их растворимости в неполярных средах.

Наиболее высокая каталитическая активность была обнаружена для комплексов, содержащих мезоионный (**28**) и фторсодержащий (**356**) NHC-лиганды. Немного меньшую активность в гексане показал комплекс с 8-и членным NHC-лигандом **334a**.

Далее эффективность катализаторов **28** и **356** была исследована на серии реакций различных ацетиленов с органическими азидами. В результате было установлено, что оба комплекса отлично катализируют CuAAC реакцию в гексане, приводя к высоким выходам структурно разнообразных триазолов (Схема 38).

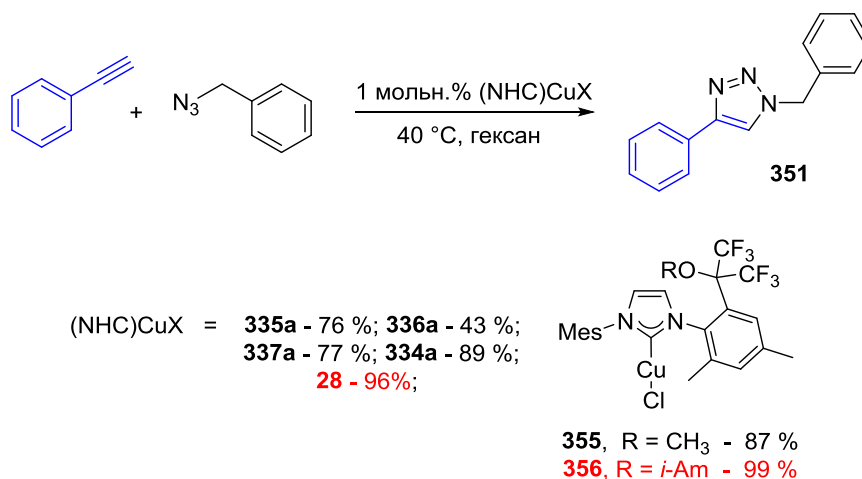
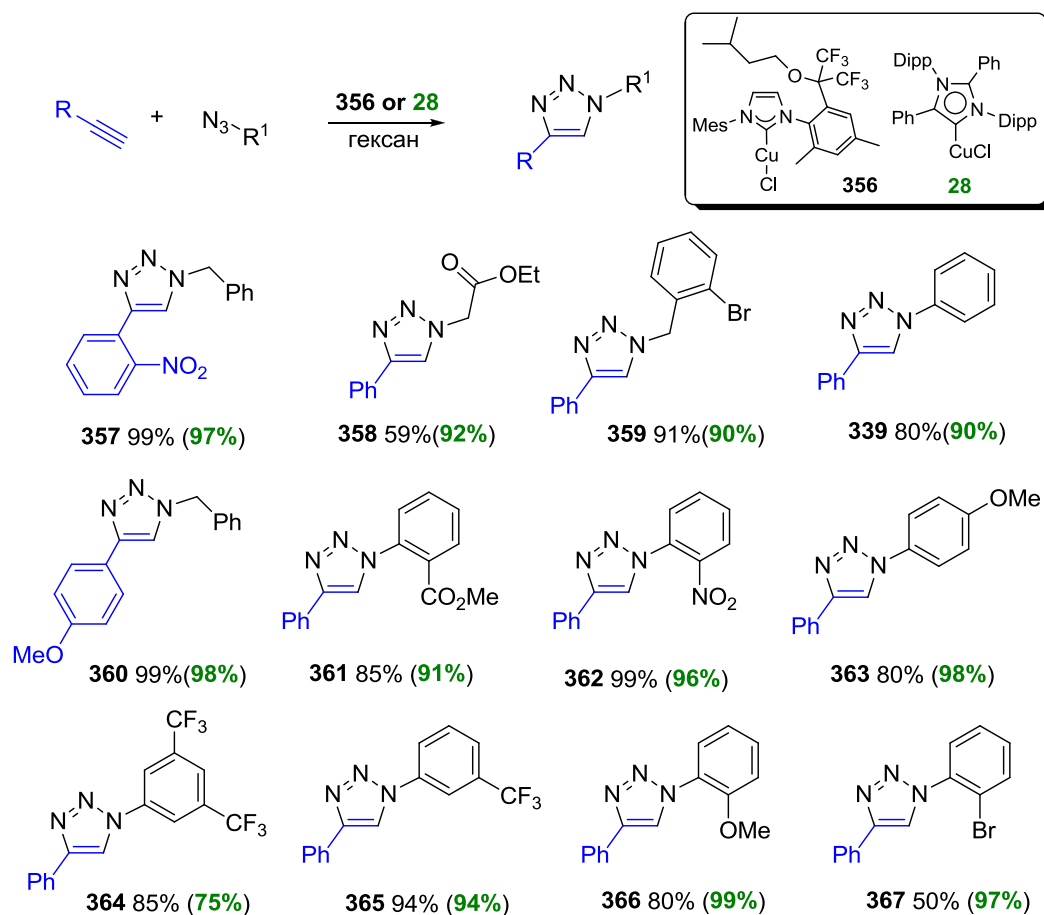


Схема 37. Каталитическая активность медных NHC-комплексов в гексане.

Во всех изученных случаях продукты имеют хорошую морфологию и легко выделяются из реакционной среды в аналитически чистом виде простым фильтрованием. Уместно отметить, что найденные условия осуществления «click»-реакции в гексане являются чрезвычайно важными для потенциального промышленного использования. Хорошо известно, что алкановые растворители наиболее предпочтительны в производстве с точки зрения экономической эффективности, безопасности, легкости переработки и утилизации (*Green Chem.* **2007**, 9, 927; *ChemCatChem* **2015**, 7, 4021).



^a Условия: алкин (1 ммоль), азид (1 ммоль), катализатор (1 мольн. %), гексан (1 мл), 40 °С, 24 ч.

Схема 38. Сравнительная каталитическая активность комплексов **356** и **28** в гексане^a.

В отсутствие растворителей комплекс **356** в CuAAC арилазидов с арилацетиленами показал низкую активность. Далее, для отработки условий реакции нами применялся комплекс **28**, показавший свою универсальность в большинстве протестированных реакций (в гексане и без растворителя), включая сополимеризацию бисацетиленов с бисазидами.

В результате варьирования количества катализатора, температуры и времени реакции максимальные выходы желаемых продуктов моно-«click»-реакции были получены при нагревании смеси эквимольных количеств реагентов в гексане (или без растворителя) при 40 °С в присутствии 1 мольн.% катализатора **28** в течение 24 часов (Схема 39).

Полученные данные свидетельствуют о том, что оба синтетических подхода (как в гексане, так и без растворителя) могут быть успешно реализованы для синтеза труднодоступных азидо-, ацетилено- и азид-ацетиленотриазолов из соответствующих симметричных диазидов и диацетиленов, причем вариант проведения реакции без растворителя является предпочтительным, поскольку дает более высокие выходы целевых продуктов (Схема 39). Наблюдаемая селективность достигается выведением из реакционной среды первичного продукта моно-«click»-реакции за счет концентрационных эффектов и эффекта «антирастворителя»; в роли последнего могут выступать промышленно важные алканы.

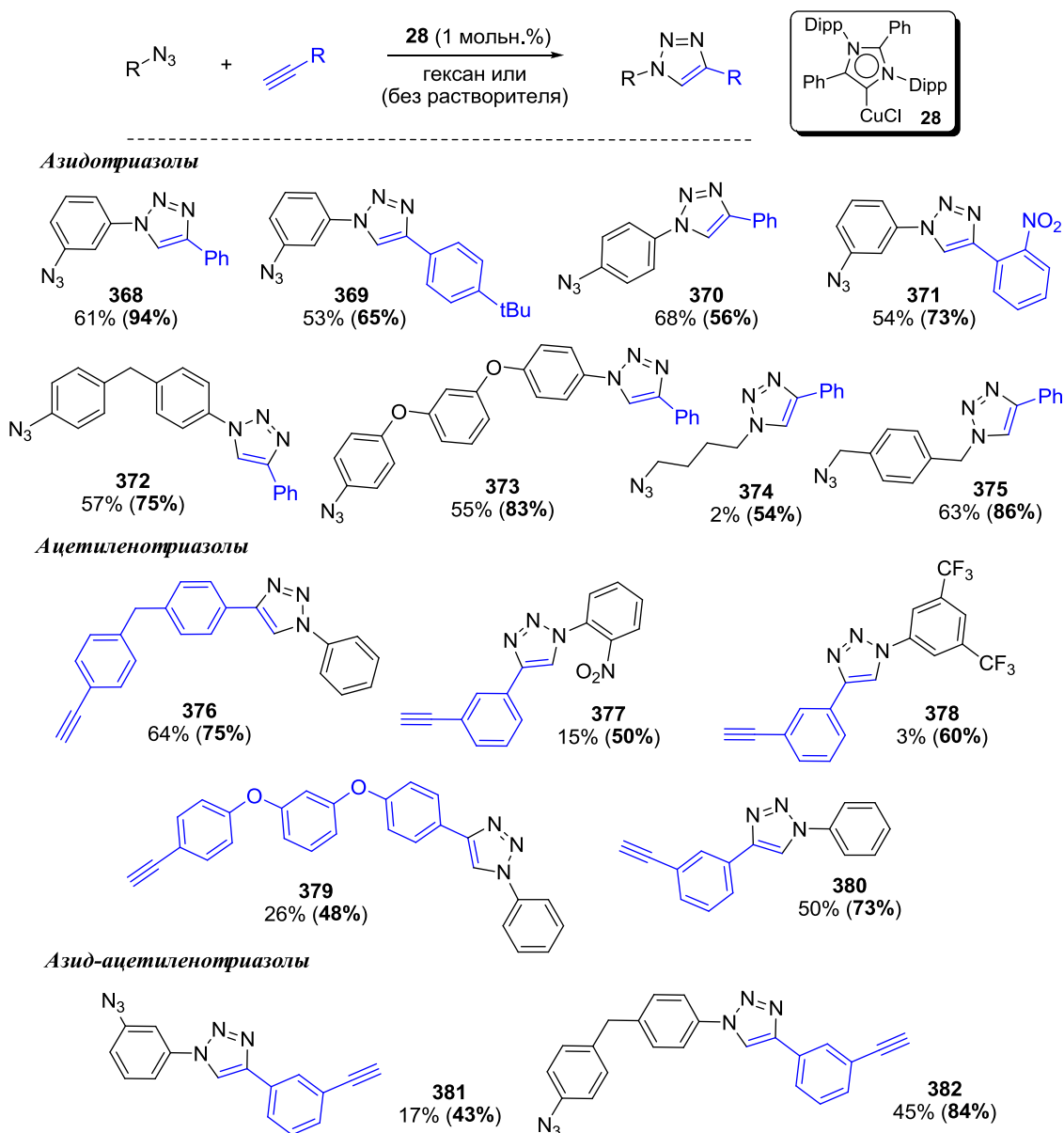


Схема 39. Синтез азидо-, ацетилено- и азид-ацетиленотриазолов (В скобках указан выход без растворителя).

Применение *N*-арилтриазолов в синтезе фосфоресцентных комплексов иридия

Для демонстрации применимости разработанных в настоящем исследовании методов для решения прикладных задач нами была синтезирована серия фосфоресцентных комплексов иридия. В качестве ключевых лигандов, обеспечивающих необходимую эмиссию, были использованы карбены на основе *N*-арилтриазолов. Следует отметить, что комплексы трехвалентного иридия широко применяются в настоящее время в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний, сенсоров на кислород и ионы металлов, а также в органических светоизлучающих устройствах (OLED, LEED и др.). Серьезной проблемой в создании OLED-устройств является синтез фосфоресцентных соединений, способных излучать в синей области спектра ($\lambda_{\max} = 450\text{--}460$ нм), так как до сих пор синие OLED-устройства страдают более коротким временем службы из-за низкой стабильности по сравнению с зелеными и красными аналогами. В связи с этим особое внимание ученых, работающих в данной области,

получили *N*-гетероциклические карбеновые лиганды, которые обладают способностью обеспечить смещение полосы поглощения в синюю область видимого спектра.

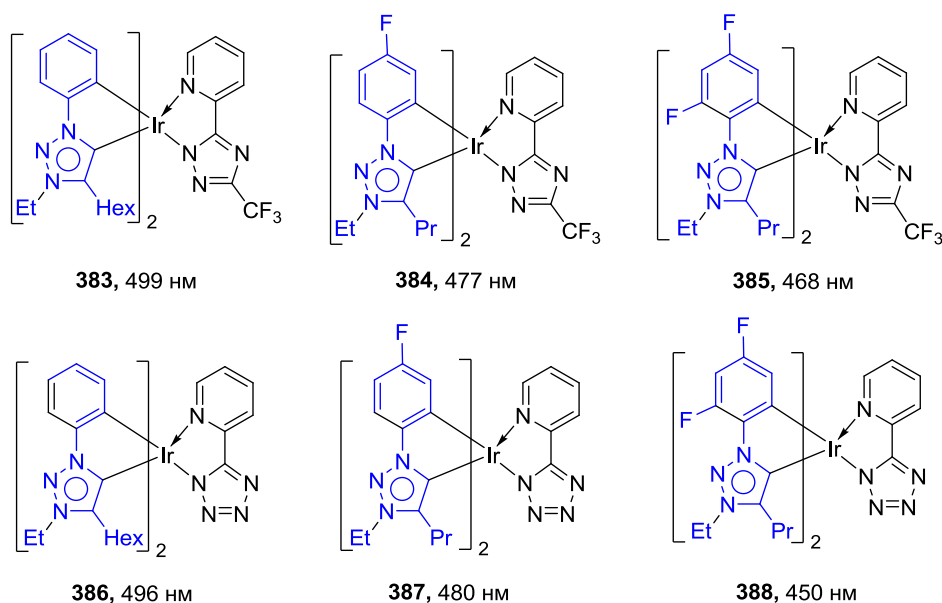


Схема 40. Фосфоресцентные комплексы иридия с циклометаллированными триазольными лигандами.

На основе разработанных в рамках настоящего диссертационного исследования синтетических подходов к *N*-арил-1,2,3-триазолам нами впервые был осуществлен направленный синтез циклометаллированных комплексов иридия **383-388**, содержащих 1,4-дизамещенные 1*H*-1,2,3-триазол-5-илиденовые лиганды и выполнены первичные исследования их фотофизических свойств (Схема 40). В результате было обнаружено, что эмиссия комплексов данного типа определяется природой и расположением заместителей в циклометаллированном ароматическом ядре *N*-арилтриазола. Учитывая легкую доступность триазольных лигандов и простоту их модификации, синтезированные комплексы представляют собой универсальную базовую платформу для быстрой оптимизации требуемых фотолуминесцентных свойств с помощью варьирования заместителей, как в ароматическом, так и триазольном фрагменте.

Полученные эмиссионные характеристики для комплексов **385** и **388** (Схема 40) свидетельствуют о том, что проблема синтеза излучателей для синих OLED-устройств может быть успешно решена с использованием *N*-арилтриазольных лигандов.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований разработана общая эффективная методология проведения наиболее распространенных в современной синтетической химии реакций кросс-сочетания, приводящих к селективному образованию новых связей углерод-углерод, углерод-азот, углерод-бор и углерод-олово, а также реакций гетероциклизации и присоединения нуклеофилов к алкинам без использования органических растворителей при катализе доступными комплексами переходных металлов, содержащими *N*-гетероциклические карбеновые (NHC) или фосфиновые лиганды. При этом в случае NHC-лигандов систематически исследовано влияние его

размера цикла и стерических особенностей на активность комплекса, что позволило выявить наиболее активные каталитические системы для данных процессов.

2. Разработан эффективный метод синтеза разнообразных биарильных и гетеробиарильных соединений по реакции Сузуки-Мияуры в водной среде. Найдены оптимальные условия и каталитическая система на основе легко доступного палладиевого ННС-комплекса (6-Dipp)Pd(cinn)Cl для кросс-сочетания различных гетарилгалогенидов, включая малоактивные гетарилхлориды (хлор-1,2,3-триазолы), с арил(гетарил)борными кислотами.

3. Впервые разработаны общие эффективные условия проведения важнейших металлокатализируемых реакций в отсутствии растворителей, таких как реакции Мияуры, Сузуки-Мияуры и Стилле. Обнаружены наиболее активные каталитические системы и вспомогательные реагенты, обеспечивающие максимальные выходы целевых продуктов. Установлено, что найденные условия отлично работают на большом числе разнообразных функционально замещенных ароматических субстратов вне зависимости от электронной и стерической природы заместителей.

4. Систематически исследована реакция аминирования по Бухвальду-Хартвигу разнообразных арил(гетарил)галогенидов. Разработан метод селективного получения диариламинов из ариламинов без использования растворителей. Разработана универсальная каталитическая система на основе смешанного карбен-фосфинового комплекса палладия, способная эффективно катализировать реакции арилирования как первичных, так и вторичных ароматических аминов в условиях без использования растворителей. Кроме того, найденная каталитическая система позволяет получать из первичных ариламинов в одну синтетическую стадию (one pot) триариламины, широко применяемые в оптоэлектронике.

5. Систематически исследованы методы получения комплексов золота(I) с карбенами с расширенным циклом и их каталитическая активность в реакции присоединения нуклеофилов к алкинам. Разработан эффективный метод синтеза нового стабильного комплекса золота с 7-и членным ННС-лигандом и слабокоординирующим трифлат-анионом, который, за счет согласованного влияния лигандов, способен эффективно катализировать мало изученный к настоящему времени процесс гидрогидразинирования ацетиленов, позволяя получать разнообразные *N*-Ts и *N*-Boc производные арилгидразонов с высокими выходами и селективностью в условиях без применения растворителей и инертной атмосферы. Показано, что в данной реакции условия без использования растворителей превосходят традиционные условия и позволяют получать целевые продукты с более высокими выходами на меньшей загрузке катализатора.

6. Разработаны общие эффективные условия проведения реакции CuAAC терминальных ацетиленов с ариламидами без использования растворителей на комплексах меди с ННС-лигандами. При этом установлена зависимость увеличения каталитической активности от увеличения размера цикла в ННС-лиганде. Так, наибольшую активность в «click»-реакции продемонстрировал специально синтезированный медный комплекс, содержащий 8-и членный ННС-лиганд.

7. Разработаны условия для CuAAC полимеризации ароматических бисазидов с ароматическими диацетиленами без использования растворителей, что открывает новые области применения ароматических политриазолов в создании композиционных материалов, перспективных в авиационной и космической промышленности. Кроме того, найдены синтетические подходы, позволяющие в одну

стадию получать труднодоступные азидо-, ацетилено- и азид-ацетиленотриазолы из соответствующих симметричных ароматических диазидов и диацетиленов.

8. Показано, что разработанные условия помимо очевидных экологических и экономических преимуществ в ряде случаев не только не уступают, но и превосходят по эффективности существующие классические методы. Среди очевидных преимуществ разработанной методологии: полное отсутствие растворителей и инертной атмосферы; низкие загрузки доступных катализаторов и вспомогательных реагентов; простое выделение чистых продуктов, а также возможность масштабирования без потери эффективности.

9. Показана перспективность разработанных подходов для решения прикладных задач в важных областях химии и наук о материалах:

- Получение высокочистых прекурсоров для синтеза фармацевтических субстанций (Лосартан, Боскалид) без примесей переходных металлов.
- Метод получения поли(*N*-арил-1,2,3-триазолов) без использования растворителей – перспективных полимеров для создания композиционных материалов.
- Получение замещенных ариламинов, *N*-арилкарбазолов, (1,2,3-триазол-5-илиден)иридиевых комплексов – компонентов для органической электроники.

10. Результаты диссертационной работы позволяют сделать заключение, что в настоящее время проведение металлокатализируемых реакций без использования органических растворителей перешло из разряда единичных примеров в самостоятельную методологию. Нами было показано, что отказ от органических растворителей позволяет проводить реакции более эффективно, селективно, упростить процедуры синтеза и очистки, получать соединения за меньшее количество стадий, чем в случае классических методов проведения реакций в растворах. Полученные результаты открывают новые перспективы для расширения применимости методов и подходов химии без растворителей на новые классы металлокатализируемых органических превращений.

ПУБЛИКАЦИИ

1. В.П. Анаников, Л.Л. Хемчян, Ю.В. Иванова, В.И. Бухтияров, А.М. Сорокин, И.П. Просвирин, С.З. Вацадзе, А.В. Медведько, В.Н. Нуриев, А.Д. Дильман, В.В. Левин, И.В. Коптюг, К.В. Ковтунов, В.В. Живонитко, В.А. Лихолобов, А.В. Романенко, П.А. Симонов, В.Г. Ненайденко, О.И. Шматова, В.М. Музалевский, М.С. Нечаев, **А.Ф. Асаченко**, О.С. Морозов, П.Б. Джеваков, С.Н. Осипов, Д.В. Воробьева, М.А. Топчий, М.А. Зотова, С.А. Пономаренко, О.В. Борщев, Ю.Н. Лупоносов, А.А. Ремпель, А.А. Валеева, А.Ю. Стахеев, О.В. Турова, И.С. Машковский, С.В. Сысолятин, В.В. Малыхин, Г.А. Бухтиярова, А.О. Терентьев, И.Б. Крылова, Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точностью, *Успехи химии*, **2014**, 83(10), 885.

2. E.L. Kolychev, **A.F. Asachenko**, P.B. Dzhevakov, A.A. Bush, V.V. Shuntikov, V.N. Khrustalev, M.S. Nechaev, Expanded ring diaminocarbene palladium complexes: synthesis, structure, and Suzuki-Miyaura cross-coupling of heteroaryl chlorides in water, *Dalton Trans.*, **2013**, 42(19), 6859.

3. П.Б. Джеваков, **А.Ф. Асаченко**, А.Н. Кашин, И.П. Белецкая, М.С. Нечаев, Каталитическая активность комплексов палладия со стабильными диаминокарбенами,

содержащими пяти-, шести- и семичленные циклы, в реакции Сузуки-Мияуры, *Изв. АН. Сер. хим.*, **2014**, 63(4), 890.

4. P.S. Gribanov, G.A. Chesnokov, M.A. Topchiy, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, A general method of Suzuki-Miyaura cross-coupling of 4- and 5-halo-1,2,3-triazoles in water, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15(45), 9575.

5. P.S. Gribanov, M.A. Topchiy, I.V. Karsakova, G.A. Chesnokov, A.Y. Smirnov, L.I. Minaeva, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, General Method for the Synthesis of 1,4-Disubstituted 5-Halo-1,2,3-triazoles, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 35, 5225.

6. O.S. Morozov, **A.F. Asachenko**, D.V. Antonov, V.S. Kochurov, D.Y. Paraschuk, M.S. Nechaev, Regio- and Stereoselective Dimerization of Arylacetylenes and Optical and Electrochemical Studies of (E)-1,3-Enynes, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2671.

7. **A.F. Asachenko**, K.R. Sorochkina, P.B. Dzhevakov, M.A. Topchiy, M.S. Nechaev, Suzuki-Miyaura Cross-Coupling under Solvent-Free Conditions, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 3553.

8. P.B. Dzhevakov, M.A. Topchiy, D.A. Zharkova, O.S. Morozov, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, Miyaura Borylation and One-Pot Two-Step Homocoupling of Aryl Chlorides and Bromides under Solvent-Free Conditions, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 977.

9. M.A. Topchiy, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, Solvent-Free Buchwald-Hartwig Reaction of Aryl and Heteroaryl Halides with Secondary Amines, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3319.

10. M.A. Topchiy, P.B. Dzhevakov, M.S. Rubina, O.S. Morozov, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev. Solvent-Free Buchwald-Hartwig (Hetero)arylation of Anilines, Diarylamines, and Dialkylamines Mediated by Expanded-Ring N-Heterocyclic Carbene Palladium Complexes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 1908.

11. G.A. Chesnokov, P.S. Gribanov, M.A. Topchiy, L.I. Minaeva, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, E.V. Bermesheva, M.V. Bermeshev, Solvent-free Buchwald-Hartwig amination with low palladium loadings, *Mendeleev Commun.*, **2017**, 27(6), 618.

12. A.A. Ageshina, G.K. Sterligov, S.A. Rzhhevskiy, M.A. Topchiy, G.A. Chesnokov, P.S. Gribanov, E.K. Melnikova, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, M.V. Bermeshev, Mixed *er*-NHC/phosphine Pd(II) complexes and their catalytic activity in the Buchwald-Hartwig reaction under solvent-free conditions, *Dalton Trans.*, **2019**, 48(10), 3447.

13. S.A. Rzhhevskiy, A.A. Ageshina, G.A. Chesnokov, P.S. Gribanov, M.A. Topchiy, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Solvent- and transition metal-free amide synthesis from phenyl esters and aryl amines, *RSC Adv.*, **2019**, 9, 1536.

14. P.S. Gribanov, Y.D. Golenko, M.A. Topchiy, L.I. Minaeva, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, Stannylation of Aryl Halides, Stille Cross-Coupling, and One-Pot, Two-Step Stannylation/Stille Cross-Coupling Reactions under Solvent-Free Conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 120.

15. P.S. Gribanov, Y.D. Golenko, M.A. Topchiy, A.N. Philippova, N.Y. Kirilenko, N.V. Krivoschapov, G.K. Sterligov, **A.F. Asachenko**, M.V. Bermeshev, M.S. Nechaev, One-pot two-step stannylation/stille homocoupling of aryl bromides and iodides under solvent-free conditions, *Mendeleev Commun.*, **2018**, 28(3), 323.

16. P.S. Gribanov, G.A. Chesnokov, P.B. Dzhevakov, N.Y. Kirilenko, S.A. Rzhhevskiy, A.A. Ageshina, M.A. Topchiy, M.V. Bermeshev, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, Solvent-free Suzuki and Stille cross-coupling reactions of 4- and 5-halo-1,2,3-triazoles, *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29(2), 128.

17. O.S. Morozov, A.V. Lunchev, A.A. Bush, A.A. Tukov, **A.F. Asachenko**, V.N. Khrustalev, S.S. Zaleskiy, V.P. Ananikov, M.S. Nechaev, Expanded-Ring N-Heterocyclic

Carbenes Efficiently Stabilize Gold(I) Cations, Leading to High Activity in π -Acid-Catalyzed Cyclizations, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 6162.

18. O.S. Morozov, P.S. Griбанov, **A.F. Asachenko**, P.V. Dorovatovskii, V.N. Khrustalev, V.B. Rybakov, M.S. Nechaev, Hydrohydrazination of Arylalkynes Catalyzed by an Expanded Ring N-Heterocyclic Carbene (er-NHC) Gold Complex Under Solvent-Free Conditions, *Adv. Synth. Cat.*, **2016**, 358, 1463.

19. G.A. Chesnokov, M.A. Topchiy, P.B. Dzhevakov, P.S. Griбанov, A.A. Tukov, V.N. Khrustalev, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, Eight-membered-ring diaminocarbenes bearing naphthalene moiety in the backbone: DFT studies, synthesis of amidinium salts, generation of free carbene, metal complexes, and solvent-free copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction, *Dalton Trans.*, **2017**, 46(13), 4331.

20. P.S. Griбанov, M.A. Topchiy, Y.D. Golenko, Y.I. Lichtenstein, A.V. Eshtukov, V.E. Terekhov, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, An unprecedentedly simple method of synthesis of aryl azides and 3-hydroxytriazenes, *Green Chem.*, **2016**, 18, 5984.

21. М.А. Топчий, Ю.Д. Голенко, П.С. Грибанов, Г.А. Чесноков, **А.Ф. Асаченко**, Б.А. Булгаков, А.В. Бабкин, Ю.Ф. Опруненко, И.П. Глориозов, М.С. Нечаев, Политриазол и способ его получения, Патент РФ № 2676767, **2019**, RU2016152559A.

22. M.A. Topchiy, A.A. Ageshina, P.S. Griбанov, S.M. Masoud, T.R. Akmalov, S.E. Nefedov, S.N. Osipov, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) in Alkane Solvents Catalyzed by Fluorinated NHC Copper(I) Complex, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 1016.

23. M.A. Topchiy, P.B. Dzhevakov, N.Y. Kirilenko, S.A. Rzhhevskiy, A.A. Ageshina, V.N. Khrustalev, D.Y. Paraschuk, M.V. Bermeshev, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Cyclometallated 1,2,3-triazol-5-ylidene iridium (III) complexes: synthesis, structure, and photoluminescence properties, *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29(2), 128.

24. M.A. Topchiy, A.A. Ageshina, G.A. Chesnokov, G.K. Sterligov, S.A. Rzhhevskiy, P.S. Griбанov, S.N. Osipov, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Alkynyl- or Azido-Functionalized 1,2,3-Triazoles: Selective MonoCuAAC Promoted by Physical Factors, *ChemistrySelect*, **2019**, 4(25), 7470-7475.

25. A.A. Ageshina, G.K. Sterligov, M.A. Topchiy, P.S. Griбанov, G.A. Chesnokov, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Physical factors controlling selectivity of the CuAAC reaction with diazides and dialkynes // 5-th EuChemS Inorganic Chemistry Conference (EICC-5), Москва, Россия, 2019.

26. G.A. Chesnokov, A.A. Ageshina, M.A. Topchiy, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Transition-metal-free synthesis of 1,2-disubstituted indoles: a new life for the Madelung and Smith indole syntheses // 5-th EuChemS Inorganic Chemistry Conference (EICC-5), Москва, Россия, 2019.

27. M.A. Topchiy, D.Yu. Mladentsev, A.A. Ageshina, N.Yu. Kirilenko, S.A. Rzhhevskiy, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Blue luminescence of cyclometallated 1,2,3-triazol-5-ylidene iridium(III) complexes // 5-th EuChemS Inorganic Chemistry Conference (EICC-5), Москва, Россия, 2019.

28. A.A. Ageshina, M.A. Topchiy, P.B. Dzhevakov, N.Y. Kirilenko, S.A. Rzhhevskiy, V.N. Khrustalev, M.V. Bermeshev, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, Mesoionic 1,2,3-triazol-5-ylidene - tunable platform for photoluminescent Ir(III) complexes // The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва, Россия, 2019.

29. G.K. Sterligov, A.A. Ageshina, S.A. Rzhhevskiy, M.A. Topchiy, G.A. Chesnokov, P.S. Griбанov, E.K. Melnikova, M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, M.V. Bermeshev, Mixed

er-NHC/Phosphine Pd(II) complexes and their catalytic activity in Buchwald-Hartwig reaction under solvent-free conditions // The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва, Россия, 2019.

30. **А.Ф. Асаченко**, М.А. Топчий, П.С. Грибанов, Г.А. Чесноков, О.С. Морозов, П.Б. Джеваков, А.А. Туков, М.С. Нечаев, Стабильные карбены с расширенным циклом: теоретические аспекты, синтез, комплексы с переходными металлами, применение в катализе // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, Владикавказ, Россия, 2018.

31. N.Y. Kirilenko, N.V. Krivoshchapov, P.S. Griбанov, P.B. Dzhevakov, G.A. Chesnokov, G.K. Sterligov, A.N. Philipova, M.A. Topchiy, L.I. Minaeva, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, A New Method For The Synthesis Of Fully Substituted 1,2,3-Triazoles: Comparative Study // 5-th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level», Moscow, Russia, 2018.

32. M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, M.A. Topchiy, P.S. Griбанov, Expanded ring N-heterocyclic carbene transition metal complexes. Synthesis, structure, applications in catalysis // 5-th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level», Moscow, Russia, 2018.

33. П.С. Грибанов, М.А. Топчий, **А.Ф. Асаченко**, М.С. Нечаев, Получение арилазидов и 1,2,3-триазолов в условиях «зеленой» химии // Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров ИНЭОС OPEN CUP, Москва, Россия, 2017.

34. **А.Ф. Асаченко**, М.С. Нечаев, М.А. Топчий, П.С. Грибанов, А.А. Туков, П.Б. Джеваков, О.С. Морозов, Е.Л. Колычев, Стабильные карбены с расширенным циклом: теоретические аспекты, синтез, комплексы с переходными металлами, применение в катализе // Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров ИНЭОС OPEN CUP, Москва, Россия, 2017.

35. P.S. Griбанov, M.A. Topchiy, Y.D. Golenko, G.A. Chesnokov, E.V. Korotina, E.B. Krut'ko, L.I. Minaeva, A.V. Babkin, B.A. Bulgakov, **A.F. Asachenko**, M.S. Nechaev, Solvent-free CuAAC polymerization catalyzed by N-heterocyclic carbene copper(I) complexes // The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Москва, Россия, 2017.

36. M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, P.B. Dzhevakov, O.S. Morozov, P.S. Griбанov, Expanded ring N-heterocyclic carbene transition metal complexes. Synthesis, structure, applications in catalysis // KOST-2015 Heterocyclic Congress. Professor A.N. Kost 100-th Anniversary (1915- 1979), Москва, Россия, 2015.

37. M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, P.B. Dzhevakov, O.S. Morozov, G.V. Proskurin, P.S. Griбанov, Expanded ring N-heterocyclic carbene transition metal complexes. Synthesis, structure, applications in catalysis // Molecular Complexity in Modern Chemistry «MCMC-2014», Москва, Россия, 2014.

38. M.S. Nechaev, **A.F. Asachenko**, P.B. Dzhevakov, O.S. Morozov, M.A. Topchiy, M.S. Rubina, K.R. Sorochkina, Expanded Ring N-Heterocyclic Carbenes As Super-Donor Ligands. Synthesis, Structure, Applications In Catalysis // International symposium «Modern trends in organometallic chemistry and catalysis», Москва, Россия, 2013.