

На правах рукописи



Нурмухаметова Альбина Тагировна

**НОВЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ РЕАКЦИЙ КРОСС-
СОЧЕТАНИЯ, ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ И ГИДРИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ
МЕДНЫХ И МЕДНО-ПАЛЛАДИЕВЫХ ЧАСТИЦ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: кандидат химических наук
Бурилов Владимир Александрович

Официальные оппоненты: **Аверин Алексей Дмитриевич**
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Смоловочкин Андрей Владимирович
кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории электрохимического синтеза ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

Защита состоится «1» июля 2019 года в 13 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан « __ » апреля 2019 г.

И.о. ученого секретаря диссертационного
совета Д 212.081.30, д.х.н., доцент

Зиятдинова Гузель Камилевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Реакции сочетания, которые ведут к образованию C-C, C-O, C-N, C-S и C-P связей и катализируются переходными металлами, несомненно, являются одними из наиболее важных реакций в современной органической химии и широко используются в тонком органическом синтезе для получения аналогов природных соединений, гетероциклических соединений, фармакологических препаратов, агрохимикатов и т.д. Традиционно, в реакциях кросс-сочетания используются комплексы палладия, но классические работы, катализируемые палладий-фосфиновыми комплексами постепенно уходят в прошлое.

Учитывая, что в катализических циклах палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания стадии окислительного присоединения галогенаренов к палладию предшествует восстановление последнего, намного проще использовать наночастицы палладия, стабилизированные полимерами, ПАВ, или закрепленные на соответствующем носителе, чем синтезировать сложные металлокомплексные соединения. Кроме того, использование наночастиц металлов, особенно в случае их закрепления на носителе, открывает возможность их многократного использования, что привлекает особое внимание в свете популяризации концепции “зеленой химии”.

В связи со значительным прогрессом в области так называемой «постульмановской» химии, в литературе все чаще встречаются медные катализаторы, способные заменять палладиевые во многих синтетических процессах. Медь, будучи типичным переходным металлом, имеет уникальные химические свойства. Благодаря множеству степеней окисления (Cu^0 , Cu^I , Cu^{II} , Cu^{III}) медь может участвовать в окислительно-восстановительных одноэлектронных процессах через свободно - радикальный механизм, или, аналогично палладию, участвовать в создании двухэлектронной связи через образование металлоорганических соединений. Медь может быть конкурентоспособной и более дешевой альтернативой палладию, обеспечивая во многих случаях сопоставимую катализическую активность. Эти особенности обуславливают чрезвычайно широкий спектр применения материалов на основе меди в катализе различных органических реакций. Наиболее значимыми реакциями, где используется медь, являются реакция Ульмана и даже «Нобелевские» сочетания Сузуки и Соногаширы. Для катализа вышеупомянутых реакций часто используют соли меди или ее металлокомплексные соединения. Однако, как и в случае с палладием, в последнее десятилетие все большее распространение в катализе получили наночастицы меди, поскольку, в отличие от гомогенного катализа солями и

металлокомплексными соединениями, данные катализаторы можно использовать многоократно.

Следует признать, что не во всех процессах палладий может быть полностью замещен более дешевыми d-металлами. В этой связи объединение двух металлов в составе биметаллических катализаторов открывает путь к новым, более универсальным каталитическим системам, пригодным для широкого круга реакций. Но при этом важно учитывать взаимное влияние двух металлов друг на друга в составе биметаллических систем и понимать, как изменяется их катализическая активность при объединении в единую систему. Кроме того, при смешении дорогостоящего палладия с недорогими d-металлами удается снизить стоимость полученных катализаторов, не снижая катализической активности и селективности.

В связи с этим представляется актуальным синтез биметаллических медь/палладий-содержащих катализических систем и оценка взаимного влияния атомов металлов на активность/селективность в наиболее популярных медь/палладий катализируемых органических реакциях, а также оценка возможности их использования в атом-селективной модификации бифункциональных и макроциклических молекул.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на большое число работ, посвященных реакциям циклоприсоединения, гидрирования и кросс-сочетания, в литературе практически не рассматривается использование в данных реакциях гетерогенных медно-палладиевых катализаторов на подложке из аморфного диоксида кремния. Вместе с тем, гетерометаллические наночастицы, иммобилизованные на силикатную подложку, имеют огромный потенциал в гетерогенных катализических процессах в связи с их уникальными химическими свойствами, которые не могут быть достигнуты в гомо-металлических системах.

Цель работы заключается в синтезе новых медь- и смешанных медно-палладиевых металлических катализаторов на основе аминофункционализированного силикагеля и оценке их потенциала в атом-селективной модификации сложных бифункциональных и макроциклических молекул.

Для достижения указанной цели в **задачи исследования** входили:

- 1) Ковалентная функционализация поверхности носителя - диоксида кремния донорными амино-группами, обеспечивающими лучшее удерживание металлов и выступающими в роли дополнительных основных центров.
- 2) Разработка синтетического подхода к синтезу моно- и биметаллических наночастиц, осажденных на поверхности модифицированного диоксида кремния

методом химического восстановления. Характеризация структуры и состава полученных катализаторов комплексом физических методов исследования.

3) Оценка возможности использования полученных медных катализаторов в реакции азид-алкинового циклоприсоединения в поточном режиме с использованием ряда модельных субстратов, а также макроциклических молекул.

4) Изучение активности/селективности монометаллических медных и палладиевых, а также смешанных биметаллических катализаторов в реакции С-О сочетания Ульмана, реакциях С-С сочетания Соногаширы, Сузуки, Хека.

5) Оценка возможности использования полученных моно- и биметаллических каталитических систем для селективного депропаргилирования арилпропаргиловых эфиров и для “*one pot*” реакций депропаргилирования и сочетания Ульмана.

6) Изучение влияния добавки меди к палладию в биметаллических катализаторах на активность/селективность в реакциях каталитического гидрирования нитро-группы в бифункциональных нитроаренах в поточном режиме.

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем:

1. Впервые установлено, что медные наночастицы, осажденные на аминомодифицированном силикагеле, имеют более высокую активность при одинаковой селективности в реакции азид-алкинового циклоприсоединения алкинов и азидов разной природы, включая макроциклические производные каликс[4]арена в проточном режиме по сравнению с коммерчески-доступными медными катализаторами.

2. Впервые показано, что в реакции сочетания Соногаширы комбинация двух металлов в биметаллическом катализаторе приводит к синергетическому эффекту, сказавшемуся на высокой каталитической активности и селективности, в то время как по отдельности при медном катализе наблюдаются побочные продукты гомосочетания фенилацетилена, а в случае палладиевого катализатора - продукты гомосочетания арилйодида.

3. Впервые показано, что биметаллические медь-палладий содержащие катализаторы могут использоваться в катализе реакций Хека и Сузуки-Мияуры, не уступая по активности палладий-содержащим каталитическим системам.

4. Впервые обнаружено депропаргилирование пропаргил-содержащего *n*-трет-бутилкаликс[4]арена в ДМФА в присутствии медного, палладиевого и биметаллического катализаторов в условиях реакции Соногаширы.

5. Впервые показано, что при использовании медных катализаторов в ДМФА арилпропаргиловые эфиры могут вступать в реакцию “домино”, в которой

реакция депропаргилирования сопровождается последующим арилированием по Ульману.

6. Впервые установлено, что добавление меди к палладию в биметаллическом катализаторе уменьшает активность, повышая селективность в реакции каталитического гидрирования бифункциональных нитроаренов в поточном режиме, позволяя селективно восстанавливать нитрогруппу в присутствии галогена и карбонильной группы.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методик синтеза медных и медно-палладиевых катализаторов, а также их установленной активности/селективности в реакции С-О сочетания Ульмана, реакциях С-С сочетания Соногаширы, Сузуки, Хека, реакции каталитического гидрирования и реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Полученные биметаллические каталитические системы могут стать заменой дорогостоящих палладиевых катализаторов, не уступая им по каталитической активности и селективности. Наличие двух разных по природе металлов расширяет границы их применения, делая возможным их использование как в медь-, так и в палладий-катализируемых реакциях.

Методология и методы исследования.

При выполнении диссертационной работы был использован широкий набор современных методов синтеза (в частности, микроволновый синтез, медь-катализируемые реакции циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC), алкилирование по Мицунобу, реакции циклоприсоединения и каталитического гидрирования в проточных реакторах). Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием совокупности химических, физических и физико-химических методов: ИК спектроскопии, одномерной и двумерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии МАЛДИ, элементного анализа, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), метода низкотемпературной адсорбции азота, метода порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС), электронной Оже-спектрометрии (ЭОС) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), комбинированной с анализатором методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС).

На защиту выносятся следующие положения:

1. Методы синтеза медных и биметаллических медно-палладиевых частиц на подложке аминомодифицированного силикагеля;

2. Использование медных частиц на подложке аминомодифицированного силикагеля в реакции азид-алкинового циклоприсоединения алкинов и азидов разной природы, включая макроциклические производные каликс[4]арена в проточном режиме;

3. Оценка активности/селективности биметаллических медно-палладиевых частиц в реакциях сочетания Ульмана, Соногаширы, Хека и Сузуки-Мияуры а также в реакции каталитического гидрирования по сравнению с соответствующими монометаллическими медными и/или палладиевыми системами;

4. Использование медных, палладиевых и биметаллических каталитических систем в модификации *O*-пропаргилариловых эфиров, а также установление факторов, влияющих на протекание конкурентных реакций депропаргилирования/сочетания Соногаширы.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XXV Российской молодежной научной конференции, посвященной 95-летию основания Уральского университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015), VIII International Symposium «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures» (Kazan, 2016), International Conference «Modern Trends in Organic Chemistry» (Dombay, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Kazan, 2017), Международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающим Школу молодых ученых (Иркутск, 2017), 1st Russian-Chinese Workship on Organic and Supramolecular Chemistry (Kazan, 2018), итоговой научной конференции сотрудников Казанского федерального университета (2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, а также 7 тезисов докладов в материалах симпозиумов, конгрессов, съездов и конференций различного уровня.

Личный вклад автора. Автор участвовал в постановке цели и задачи исследования, в синтезе объектов исследований, проведении физико-химических экспериментов, в обработке и интерпретации полученных результатов, в написании статей и представлении результатов на конференциях различного уровня.

Работа выполнена в лаборатории исследования органических соединений кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета и является частью исследований по

основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Работа является частью исследований по гранту РФФИ мол_а 14-03-31235 «“интеллектуальные” наночастицы – прототип нанороботов, обладающие двигательной, сигнальной и рецепторной функциями», РФФИ мол_а 16-33-00336 «Новые гомо- и гетеро-металлические катализаторы на основе ковалентно функционализированных гибридных силикатных наночастиц», и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (4.1493.2017/4.6 и 4.5151.2017/6.7).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 132 странице печатного текста и содержит 11 таблиц, 86 схем, 40 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка использованных сокращений и списка литературы, включающего 184 ссылки на отечественные и зарубежные работы. В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по наиболее важным медь- и палладий-катализируемым органическим реакциям, а также освещаются вопросы изменения активности/селективности в реакциях при переходе от катализа монометаллическими системами к биметаллическим. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов собственных исследований. Экспериментальные данные приведены в третьей главе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В последние десятилетия реакции образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, катализируемые переходными металлами, внесли огромный вклад в производство продуктов тонкого органического синтеза, природных соединений и синтетических прекурсоров/сintonов для фармацевтического производства. Каталитические процессы кросс-сочетания позволили встраивать самые разнообразные арил, алкенил, диенил и алкинильные фрагменты в состав органических молекул. Высокая толерантность по отношению к присутствующим функциональным группам позволила значительно расширить границы применения этих синтетических методов. Однако одним из ключевых направлений в развитии данной области исследования стала разработка новых каталитических систем с использованием более дешевых переходных металлов. Металлокомплексные соединения и наночастицы меди могут быть с успехом применены в процессах, где традиционно использовался палладий, демонстрируя зачастую одинаковую каталитическую активность и селективность. Кроме того, стоит учитывать, что медь

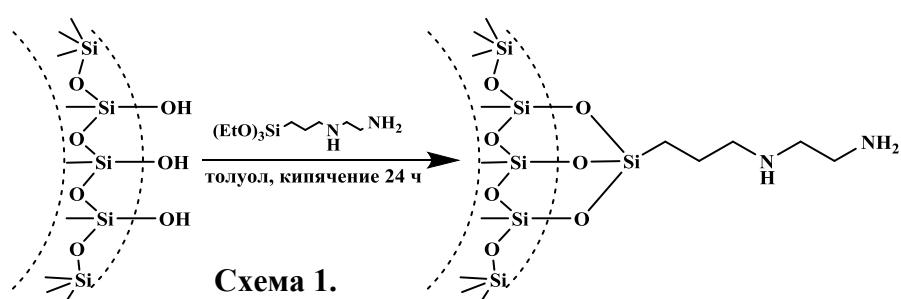
имеет весьма разнообразные катализитические свойства, в том числе, недоступные для палладия. Поэтому объединение меди и палладия в единую катализитическую систему позволит получить более универсальные катализаторы, применимые для широкого круга реакций.



Таким образом, предметом настоящей работы является синтез моно- и биметаллических катализитических систем на основе палладия и меди, оценка катализитической активности моно-катализитических систем, а также оценка взаимного влияния атомов в составе биметаллических катализитических систем на активность/селективность в наиболее популярных органических реакциях сочетания, циклоприсоединения и катализического гидрирования.

1. Синтез моно- и биметаллических катализаторов, содержащих медь и палладий

Одними из наиболее часто используемых материалов в качестве подложки для наночастиц металлов являются материалы на основе диоксида кремния. За счет наличия силанольных групп на поверхности диоксида кремния можно модифицировать необходимыми функциональными группами для придания определенных свойств. Учитывая, что поверхностная модификация диоксида кремния аминогруппами влияет на способность удерживать/сорбировать металл, что особенно важно при многократном использовании катализатора или его использовании в проточных реакторах, первым этапом работы стала модификация поверхности диоксида кремния аминогруппами.



Предварительно была проведена активация поверхности силикагеля смесью кислот.

Модификацию поверхности диоксида кремния проводили с использованием коммерчески-доступного N-[3-(триметоксисилил)пропил]-этилендиамина при кипячении в абсолютном толуоле (схема 1).

Полученный материал был изучен методами ИК-спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с приставкой энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС). В ИК-спектре модифицированного диоксида кремния, проявляются полосы, отвечающие валентным и деформационным колебаниям C-H

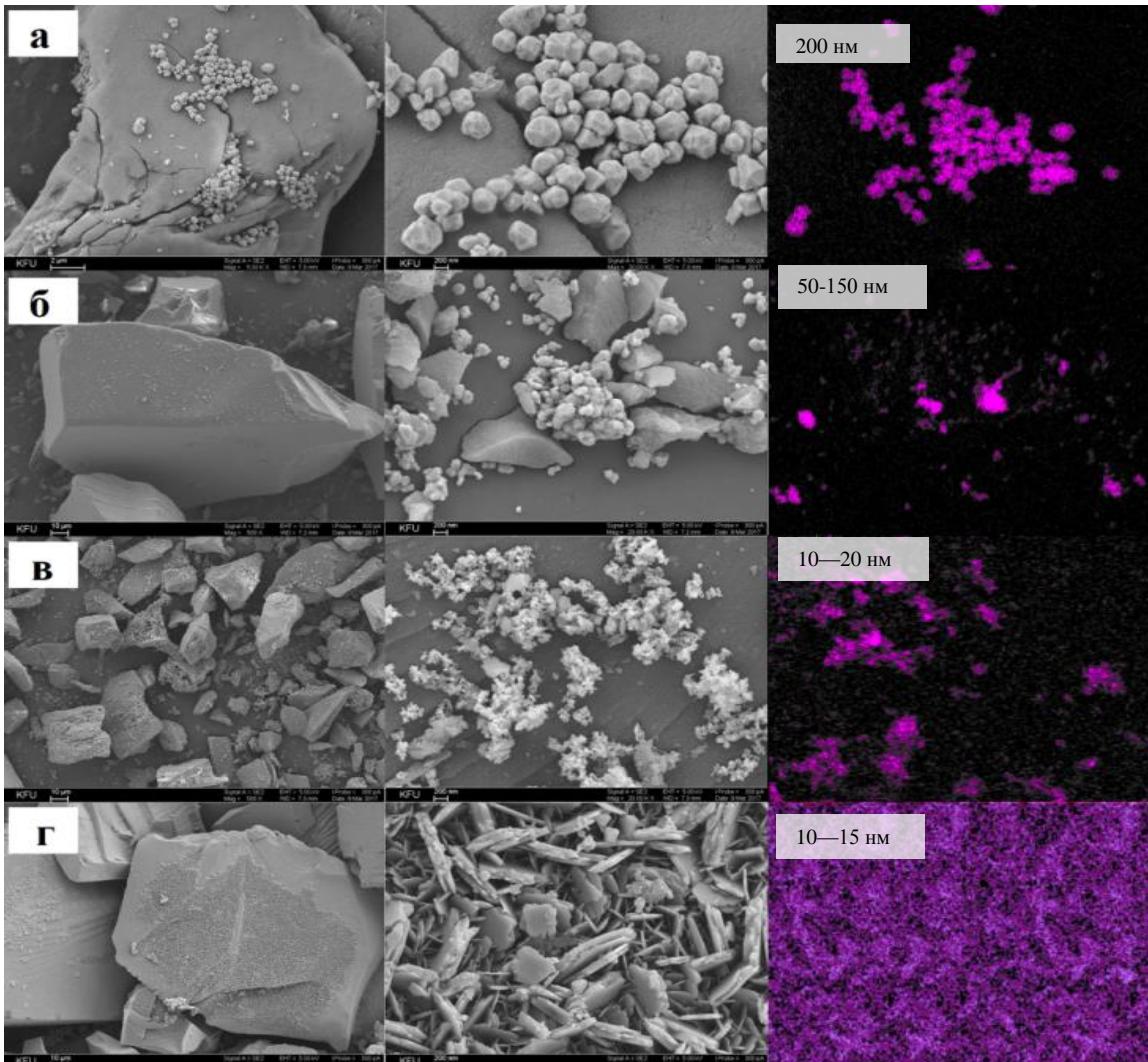


Рисунок 1. СЭМ-изображения катализаторов в различных масштабах и карты распределения меди по площади: Cu/SiO₂[AA] (а); Cu/SiO₂[N₂H₄] (б); Cu/SiO₂[NaBH₄] (2 экв.) (в); Cu/SiO₂[NaBH₄] (1 экв.) (г).

связей пропиленовых и этиленовых фрагментов. Согласно ЭДС, в образце модифицированного силикагеля помимо Si и O присутствуют N и C, что однозначно указывает на успешную модификацию поверхности диоксида кремния. Для получения наночастиц меди на поверхности модифицированного диоксида кремния использовали метод химического восстановления CuSO₄ с помощью наиболее популярных восстановителей: аскорбиновой кислоты (АА), боргидрида натрия (NaBH₄) и гидразин-гидрата (N₂H₄). При восстановлении CuSO₄ с использованием АА (рис. 1) на поверхности модифицированного диоксида кремния наблюдали частицы металла размером 200—300 нм регулярной полиэдрической формы. При использовании N₂H₄ были сформированы более мелкие полидисперсные агрегаты сферических частиц металла размером 50—150 нм. При использовании двукратного избытка NaBH₄ образовались сферические металлические частицы размером 10—20

нм, собирающиеся в агрегаты различных размеров, а при использовании эквимольного количества NaBH_4 сформировались нанопластиинки меди толщиной 10—15 нм различной формы. Структура полученных материалов была охарактеризована с помощью метода порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) (рис. 2). Согласно полученным данным, в образцах $\text{Cu/SiO}_2[\text{AA}]$ (а), $\text{Cu/SiO}_2[\text{N}_2\text{H}_4]$ (б) $\text{Cu/SiO}_2[\text{NaBH}_4]$ (2 экв.) содержатся

кристаллы меди (0), в то время как в $\text{Cu/SiO}_2[\text{NaBH}_4]$ (1экв.) содержатся кристаллы Cu_2O . Степень окисления меди установили с помощью методов рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) и электронной Оже-спектрометрии (ЭОС). В спектре РФЭС образцов $\text{Cu/SiO}_2[\text{AA}]$ и $\text{Cu/SiO}_2[\text{N}_2\text{H}_4]$ (рис. 3, а) наблюдали основные

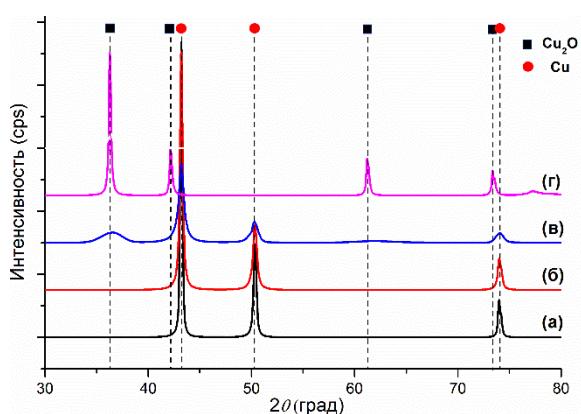


Рисунок 2. ПРД-спектры $\text{Cu/SiO}_2[\text{AA}]$ (а), $\text{Cu/SiO}_2[\text{N}_2\text{H}_4]$ (б) $\text{Cu/SiO}_2[\text{NaBH}_4]$ (2 экв.) (в), $\text{Cu/SiO}_2[\text{NaBH}_4]$ (1 экв.) (г)

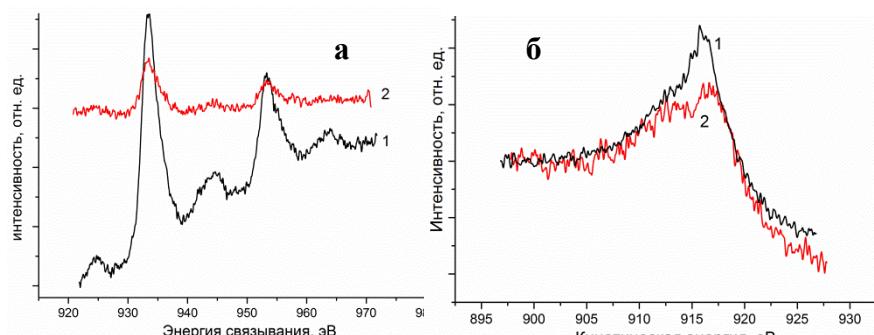


Рисунок 3. РФЭС (а) и ЭОС (б) - спектры образцов $\text{Cu/SiO}_2[\text{AA}]$ (1) и $\text{Cu/SiO}_2[\text{N}_2\text{H}_4]$ (2).

пик при 916.3 эВ, что однозначно соответствует оксиду Cu_2O .

Таким образом, используя метод химического восстановления, были получены медьсодержащие катализаторы. При использовании аскорбиновой кислоты были получены монодисперсные частицы Cu (0) субмикронных размеров, при использовании гидразина были получены агрегированные наночастицы Cu (0) с размерами 50-150 нм. Используя методы РФЭС и ЭОС, было обнаружено, что частицы $\text{Cu}(0)$ покрыты оксидами. При использовании избытков NaBH_4 были получены наночастицы $\text{Cu}(0)$, при использовании эквимольного количества NaBH_4 были получены нанопластиинки Cu_2O .

Для совместного восстановления меди и палладия был использован метод химического восстановления с использованием 20-кратного избытка NaBH_4 . Синтез проводили в водно-этанольной среде при комнатной температуре, используя

(933.3 эВ и 953.2 эВ) и сателлитные пики, (944.5 эВ и 963.5 эВ), что соответствует меди в степени окисления (I) и (II). Согласно данным ЭОС (рис. 3, б), образцы $\text{Cu/SiO}_2[\text{AA}]$ и $\text{Cu/SiO}_2[\text{N}_2\text{H}_4]$ имеют

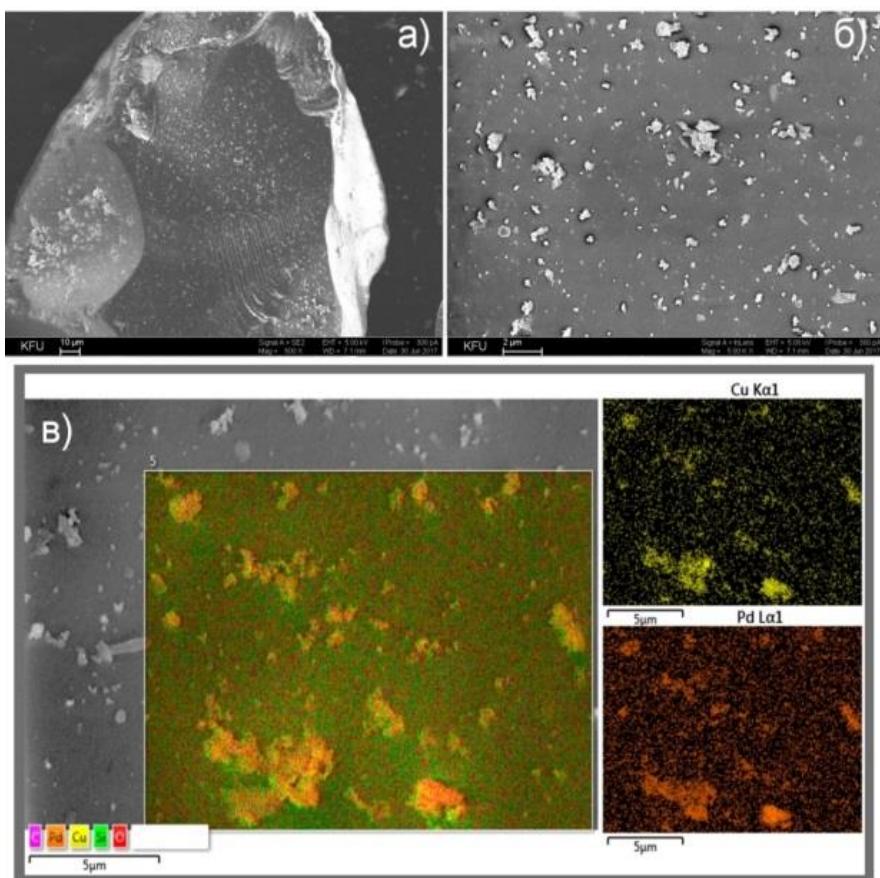


Рисунок 4. СЭМ-изображения CuPd/SiO₂[NaBH₄] с масштабом линейки 10 мкм (а) и 2 мкм (б) и многослойная карта ЭДС с отдельно выделенными картами распределения Cu и Pd (в)

(рис. 4, в) медь и палладий распределяются однородно и проявляются в одной и той же области, что указывает на образование биметаллического сплава. Кристаллическая структура металлов в составе полученных катализаторов была установлена с помощью метода ПРД (рис. 5). На спектре наблюдается интенсивная дифракционная линия при $2\theta = 41.76^\circ$, соответствующая отражению от плоскости (111) гранецентрированного кубического кристалла с кристаллографической группой Fm3m сплава PdCu. Химическое состояние металлов на поверхности установлено с помощью метода РФЭС, согласно которому полученный материал CuPd/SiO₂[NaBH₄] состоит из сплава Cu и Pd, поверхность которого покрыта оксидами меди (I) и (II).

аминомодифицированный силикагель, CuSO₄*5H₂O и Pd(CH₃COO)₂. Для структурной характеристики и качественного определения состава полученного материала (обозначение CuPd/SiO₂[NaBH₄]) использовали СЭМ и ЭДС.

Согласно микрофотографиям СЭМ (рис. 4, а, б) на поверхности диоксида кремния присутствуют частицы размерами 100-200 нм, собирающиеся в агрегаты различных размеров. На многослойной карте ЭДС

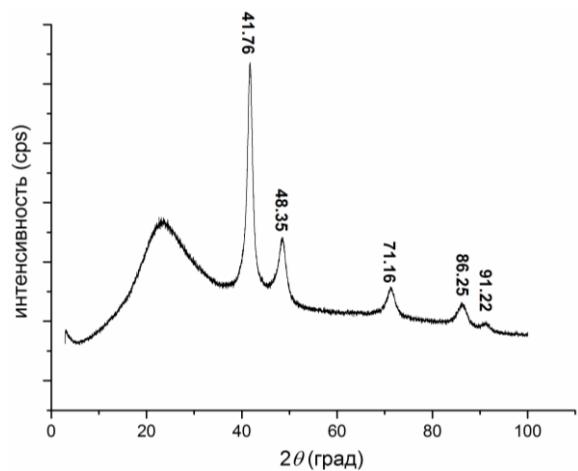


Рисунок 5. ПРД-спектр CuPd/SiO₂[NaBH₄].

Для сравнения полученных медь-содержащих и смешанных медно-палладиевых катализаторов в различных органических реакциях, был синтезирован также палладий-содержащий катализатор на основе амино-модифицированного диоксида кремния. Восстановление $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ проводили, используя 10-кратный избыток NaBH_4 при комнатной температуре в водно-этанольной среде (обозначение $\text{Pd/SiO}_2[\text{NaBH}_4]$).

2. Исследование катализитической активности и селективности полученных медь-, палладий- и смешанных медно-палладиевых катализаторов в различных органических реакциях

2.1 Исследование катализитической активности полученных медных катализаторов в СuAAC реакции

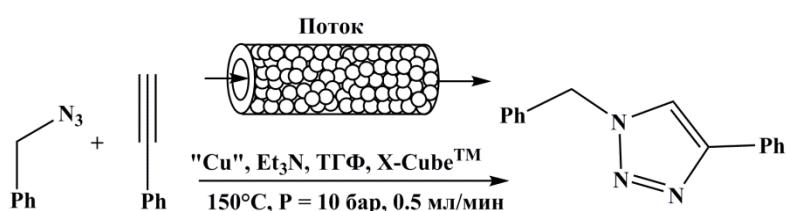


Схема 2.

бензилазидом (схема 2).

Определение конверсии реагентов в реакционной смеси осуществлялось с помощью метода хромато-масс-спектрометрии с использованием метода внутреннего стандарта. Полученные в работе катализаторы показали более высокую активность во всех случаях по сравнению с коммерчески-доступными катализаторами Су Ренея и Су/C (рис. 6). Было обнаружено, что активность полученных катализаторов не зависит от степени окисления и морфологии меди. Известно, что в СuAAC реакции каталитической активностью обладает Су (I). Таким образом, наличия оксидов меди на поверхности частиц Су оказалось достаточно для эффективного катализа СuAAC реакции.

Полученные медь-содержащие катализаторы были протестираны в модельной реакции СuAAC в проточном режиме фенилацетилен с

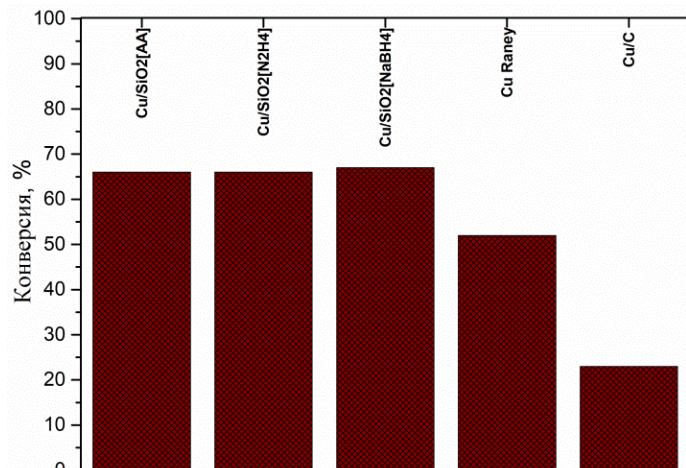
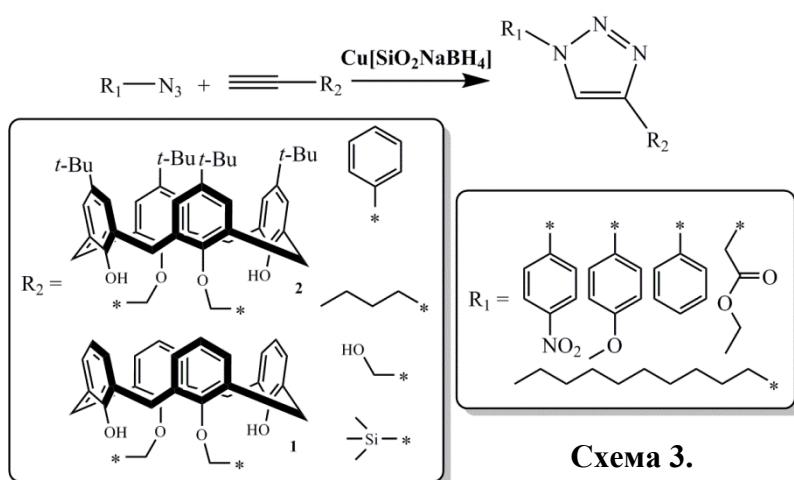


Рисунок 6. Конверсия бензилазида в СuAAC реакции с фенилацетиленом с использованием различных катализаторов.

Для оценки влияния природы субстрата на конверсию реагентов в поточном



режиме в качестве субстратов были выбраны алкины и азиды различной природы (схема 3). При проведении клик-реакций с различными субстратами обнаружено, что в ряду изученных ацетиленов наихудшие результаты наблюдались в случае

т trimetilsiliлацетиlena,

что может быть связано со стерическими факторами со стороны относительно объемной trimetilsilyльной группы, которая может препятствовать координации меди с π -электронами ацетиленового фрагмента.

Таблица 1.

Алкины / Азиды							1	2
	47%	3	40%	8	25%	13	52%	18
	28%	4	15%	9	4%	14	44%	19
	11%	5	10%	10	2%	15	42%	20
	34%	6	31%	11	2%	16	52%	21
	48%	7	35%	12	2%	17	88%	22
							61%	27
							59%	32

*C (азида) = 0.033 моль/л, C (алкина) = 0.048 моль/л (0.024 моль/л для **1** и **2**),
C (Et₃N) = 0.37 моль/л в ТГФ, T = 150 °C, P = 10 бар, 0.5 мл/мин

Наилучшие результаты были обнаружены для пропаргилового спирта, что можно связать с $-I$ эффектом гидроксильной группы, повышающим CH-кислотность, и способностью гидроксильной группы к координации и дополнительной стабилизации меди в переходном состоянии. В ряду азидов наилучшие результаты наблюдались с азидами, содержащими акцепторные заместители, что связано с повышением электрофильтности терминального азота азидной группы. Таким образом, проведение реакции в потоке с медным катализатором позволило быстро

оценить реакционную способность серии различных субстратов. В качестве субстратов в CuAAC реакции в потоке также были использованы каликс[4]арены **1** и **2** (табл. 1). Полная конверсия макроциклов была достигнута после проведения 3 последовательных циклов реакции, а конечные триазолы **23-27** и **28-32** были выделены и охарактеризованы комплексом физических методов исследования.

2.2 Исследование катализитической активности полученных медных катализаторов в реакциях кросс-сочетания

Полученные катализаторы

были исследованы в катализе реакции арилирования *n-tрет-*-бутилфенола с различными йодпроизводными (схема 4).

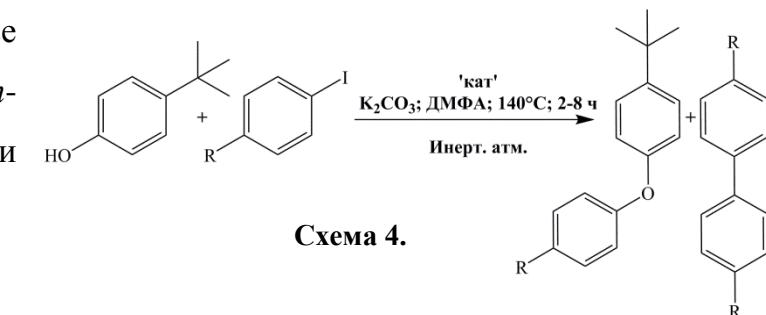


Таблица 2.

№	С (n-трет-бутилфенола) = 0.3 моль/л, С (йодарена) = 0.25 моль/л, С (додекана) = 0.2 моль/л, С(K ₂ CO ₃) = 0.5 моль/л, в 0.5 мл. ДМФА, Т = 140 °C, m (кат-ра) = 0.01 г.			Распределение продуктов, %		Конверсия
	Катализатор	R	Время (ч)	1	2	
1	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	NO ₂	2	100	0	100
2	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	NO ₂	2	98	2	100
3	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	NO ₂	2	4	96	100
4	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	H	8	37	0	37
5	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	H	8	26	5	31
6	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	H	8	2	95	97
7	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	OCH ₃	8	26	0	26
8	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	OCH ₃	8	14	4	18
9	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	OCH ₃	8	0	45	45

Медный катализатор продемонстрировал высокую активность и селективность в реакции перекрестного сочетания (табл. 2) в случае *n*-йоднитробензола, при использовании йодбензола и *n*-йоданизола выходы существенно падали, что связано с уменьшением разрыхления связи Ar-Hal. В случае палладиевых катализаторов протекала побочная реакция восстановительного гомосочетания арилгалогенидов, а целевой продукт образовывался в следовых количествах. В биметаллических катализаторах медь являлась определяющей и направляла реакцию преимущественно на образование биарильного эфира. В реакции Соногаширы в качестве модельных субстратов были использованы фенилацетилен и различные йод- и бромарены, содержащие как электронодонорные так и электроноакцепторные группы (табл. 3, схема 5).

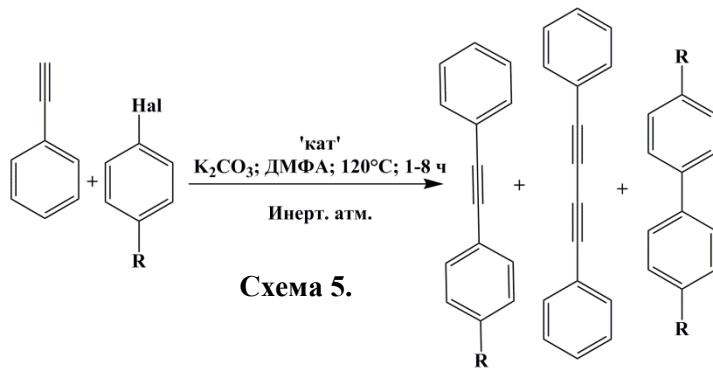


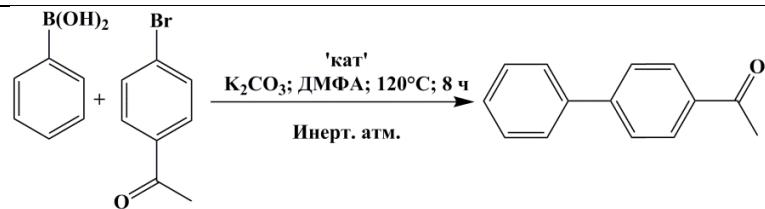
Схема 5.

Таблица 3.

№	Катализатор	Hal	R	Время, ч	Распределение продуктов, %			Конверсия
					Ph	Ph	Ph	
1	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	I	OCH ₃	4	81	19	0	100
2	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	I	OCH ₃	4	96	4	0	100
3	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	I	OCH ₃	4	92	1	2	100
4	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	I	NO ₂	1	72	28	0	100
5	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	I	NO ₂	1	91	9	0	100
6	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	I	NO ₂	1	94	1	5	100
7	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	Br	C(O)CH ₃	8	80	14	0	94
8	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	Br	C(O)CH ₃	8	97	3	0	100
9	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	Br	C(O)CH ₃	8	89	3	0	92
10	Pd[P(Ph) ₃] ₂ Cl ₂ + CuI	Br	C(O)CH ₃	8	49	4	0	53

Реакция проводилась в течение 8 часов при 120 °C в ДМФА с добавлением K₂CO₃ в качестве основания в стеклянных автоклавах GlassChem© (CEM Corp.). Согласно полученным данным, все медь-содержащие катализаторы продемонстрировали отличную катализическую активность в реакции сочетания с *n*-йоданизолом и *n*-йоднитробензолом, приводя к практически количественной конверсии исходных реагентов. Однако помимо целевого дифенилацетилена, наблюдалось также незначительное образование 1,4-дифенилбутаадиона - продукта окислительной димеризации фенилацетилена по Глазеру. Интересным результатом стало то, что при использовании биметаллического катализатора CuPd/SiO₂[NaBH₄] активность катализатора осталась на уровне медного, а селективность существенно выросла: были зафиксированы лишь следовые количества продукта Глазера. Значимые и наглядные результаты получились при сравнительной оценке активности традиционной катализической системы Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂ в комбинации с CuI в реакции с *n*-бромацетофенононом – конверсия в этом случае составила лишь 53%. Таким образом, в реакции Соногаширы комбинация двух металлов в биметаллическом катализаторе привела к синергетическому эффекту, оказавшемуся на высокой катализической активности и селективности, в то время как по отдельности в случае медного катализатора наблюдались побочные продукты гомосочетания фенилацетилена, а в случае палладия – гомосочетания арилойодида.

Таблица 4.



C (фенилбор. к-ты) = 0.3 моль/л, C (*n*-бромацетофенона) = 0.25 моль/л, C(K₂CO₃) = 0.5 моль/л, C (додекана) = 0.2 моль/л в 0.5 мл. ДМФА, T = 120 °C, m (кат-ра) = 0.01 г.

№	Катализатор	Конверсия		Селективность
		%	%	
1	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	1	-	
2	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	89	100	
3	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	97	100	

использовании медного катализатора через 8 часов нагрева были обнаружены только следовые количества продукта сочетания (табл. 4). При добавлении палладия к меди ситуация изменилась кардинальным образом – в случае биметаллических частиц была достигнута высокая конверсия при 100% селективности.

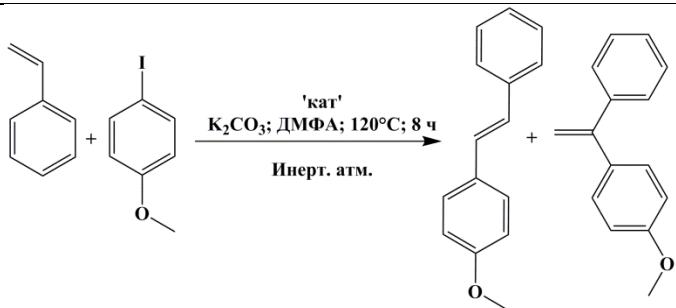
Полученные биметаллические катализаторы были также исследованы в катализе реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. При

Биметаллические катализаторы показали отличную активность при их повторном использовании в течение трех последовательных циклов в реакции сочетания Соногаширы и Сузуки.

Полученные катализаторы были также исследованы в катализе реакции кросс-сочетания Хека стирола с *n*-иоданизолом. Реакция проводилась в течение 8 часов при 120 °C в ДМФА с добавлением K₂CO₃ в качестве основания в автоклавах GlassChem©

Таблица 5.

(CEM Corp.) (табл. 5).



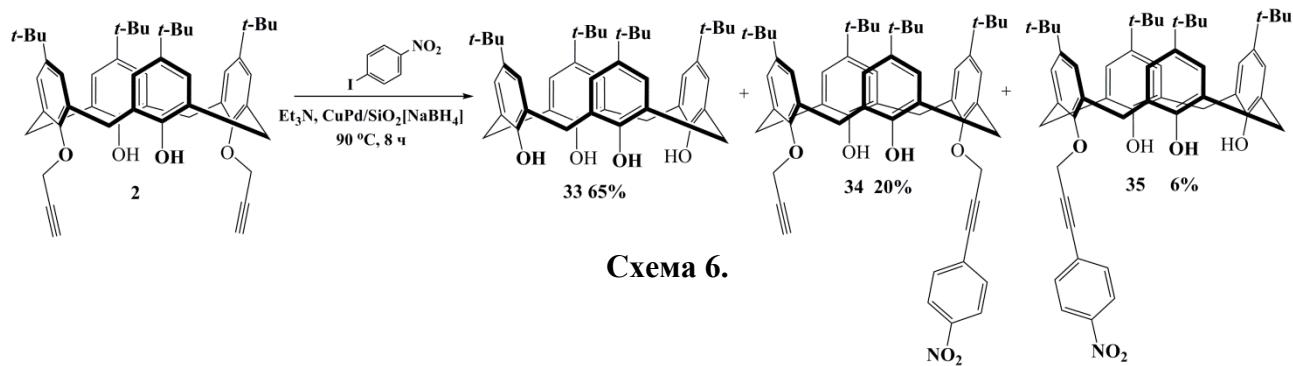
C (стирола) = 0.3 моль/л, C (*n*-йоданизола) = 0.25 моль/л, C (додекана) = 0.2 моль/л, C(K₂CO₃) = 0.5 моль/л в 0.5 мл. ДМФА, Т = 120 °C, m (кат-ра) = 0.01 г, 8 часов.

№	Катализатор	1,1-продукт, %	1,2-продукт, %
1	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	-	-
2	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	12	88
3	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	11	89

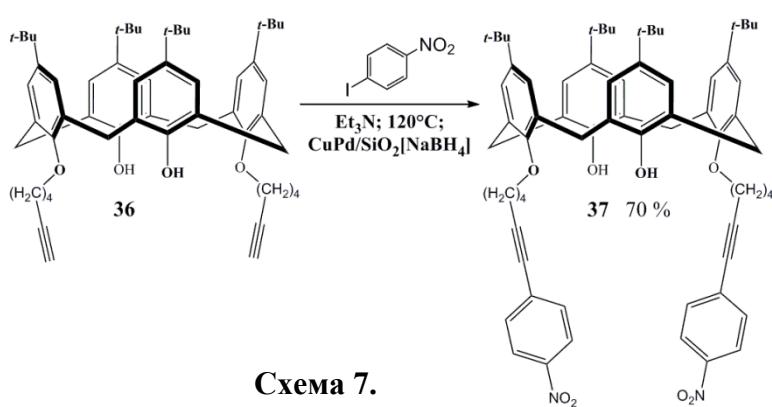
биметаллические катализаторы были исследованы в катализе реакции кросс-сочетания Соногаширы каликс[4]арена **2** с наиболее активным галогенареном – *n*-йоднитробензолом при 120 °C, в ДМФА с K₂CO₃ и Cu/SiO₂[NaBH₄]. Было установлено, что уже через 2 часа конверсия **2** достигла 100%, однако вместо продукта сочетания Соногаширы были выделены незамещенный *n*-трет-бутилкаликс[4]арен **33** и моно-пропаргил замещенный *n*-трет-бутилкаликс[4]арен (схема 6). При исследовании влияния температуры на процесс депропаргилирования было обнаружено, что реакция не проходила при температурах ниже 60 °C, а повышение температуры до 120 °C через 30 минут приводило к образованию продукта исчерпывающего деалкилирования **33**. Также было оценено влияние растворителей: после 2 часов нагрева в толуоле, 1,4-диоксане, ацетонитриле продуктов деалкилирования не наблюдалось. Таким образом, деалкилирование проходило только при использовании ДМФА. Активность палладиевого и

случае сочетания Сузуки, медный катализатор сам по себе оказался неэффективным – реакция не начиналась после 8 часов нагрева. Биметаллический и палладиевый катализаторы (табл. 5, № 2-3) оказались весьма эффективны, что отразилось в 100% конверсии исходного *n*-йоданизола после 8 часов нагрева, приводя к 1,2-замещенному этилену в качестве основного продукта.

Полученные моно- и



биметаллического катализатора в реакции депропаргилирования оказалось лучше таковой для медного катализатора. При замене растворителя на триэтиламин, после 8 часов кипячения помимо продуктаdealкилирования **33** с помощью колоночной хроматографии удалось выделить продукты сочетания Соногаширы **34** и **35** с



выходами 20% и 6%, соответственно (схема 6). Таким образом, проведение реакции в триэтиламине привело к уменьшению процесса депропаргилирования, позволив выделить продукт сочетания Соногаширы,

однако, преобладающим в реакционной смеси все равно оставался dealкилированный каликсарен **33**. При введении в реакцию Соногашира макроцикла **36** с гексинильными фрагментами (схема 7) продуктов dealкилирования зафиксировано не было, а продукт сочетания **37** был выделен с выходом 70%. Таким образом, наблюдаемая реакция dealкилирования происходит только в случае использования ди-*O*-пропаргил содержащего макроцикла **2**. Для детального анализа причин и факторов, влияющих на депропаргилирование, было решено провести реакцию на низкомолекулярном аналоге каликсарена **2** – *n*-трет-бутилфенилпропаргиловом эфире **38** (схема 8). Согласно полученным данным, при проведении реакции в триэтиламине (табл. 6, 1-3) с медным и биметаллическим катализатором продукт сочетания Соногаширы **40** получался с хорошими выходами, но в реакционной смеси все равно присутствовал продукт депропаргилирования **39**. Однако при смене растворителя на ДМФА распределение продуктов поменялось кардинальным образом. При использовании палладий-содержащих катализаторов в ДМФА появился продукт восстановительного гомосочетания *n*-йоднитробензола **42**. Во всех системах, содержащих медь, (табл. 6,

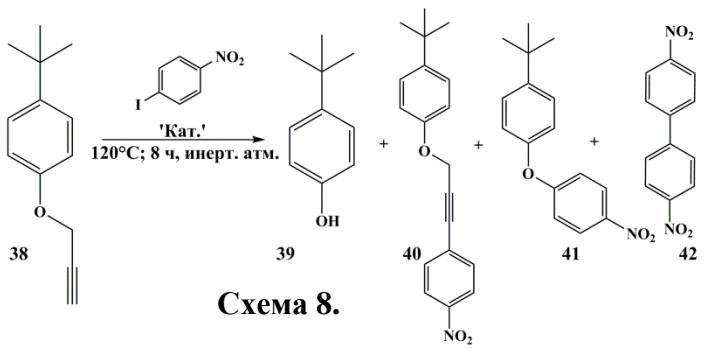


Схема 8.

№ 4, 6, 7, 9) появился продукт, соответствующий биарильному эфиру **41**. Увеличение количества, введенного *n*-йоднитробензола в присутствии катализатора Cu/SiO₂[NaBH₄], позволило получить продукт реакции “домино” –

последовательного депропаргилирования с последующим сочетанием Ульмана

Таблица 6.

(табл. 6, № 10).

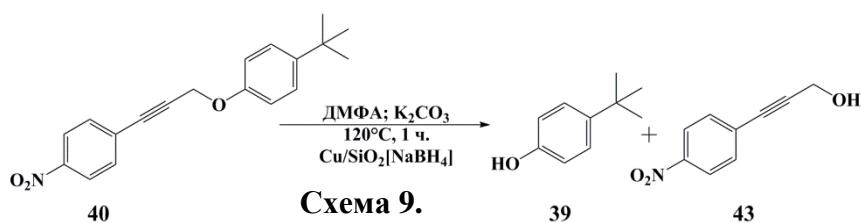
$C(38) = 0.3$ моль/л, $C(n\text{-йоднитробензола}) = 0.25$ моль/л, $C(K_2CO_3) = 0.5$ моль/л в 0.5 мл растворителя, $T = 120$ °C, m (кат) = 0.01 г., 2 часа. ** $C(n\text{-йоднитробензола}) = 0.5$ моль/л.

Распределение продуктов, %

№	Катализатор	Растворитель/ Основание	39	40	41	42
1	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	Et ₃ N	20	60	-	-
2	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	Et ₃ N	98	-	-	2
3	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	Et ₃ N	25	75	-	-
4	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/Et ₃ N	12	15	38	
5	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/Et ₃ N	84	-	-	16
6	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/Et ₃ N	85	-	5	10
7	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/K ₂ CO ₃	62	-	38	-
8	Pd/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/K ₂ CO ₃	99	-	-	1
9	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/K ₂ CO ₃	90	-	4	10
10	Cu/SiO ₂ [NaBH ₄]	ДМФА/K ₂ CO ₃ *	2	-	98	-

расщепление C-O связи. Для ответа на этот вопрос с использованием системы CuPd/SiO₂[NaBH₄]/триэтиламин был синтезирован продукт сочетания Соногаширы **40**.

При нагревании соединения **40** в ДМФА в присутствии K_2CO_3 было установлено, что уже по



истечении часа продукт сочетания **40** претерпевал разложение с образованием *n*-*трет*-бутилфенола **39** и аддукта **43** (схема 9). Таким образом, депропаргилированию может подвергаться не только исходный эфир **38**, но и продукт его реакции с *n*-йоднитробензолом, а реакция депропаргилирования арилпропаргиловых эфиров может катализироваться не только палладием, но и медью. При проведении реакции Соногаширы селективность реакции можно менять, варьируя растворитель и основание: в триэтиламине идет преимущественно сочетание Соногаширы, а в ДМФА с карбонатом калия – депропаргилирование.

2.3 Селективное гидрирование бифункциональных нитроаренов в проточном микрореакторе

Было изучено влияние добавки меди на селективность и каталитическую активность палладия в реакции каталитического гидрирования в проточном режиме с использованием различных субстратов. Катализаторы были упакованы в 30-мм стальные гильзы и установлены в проточном реакторе H-Cube Pro™ (Thales Nano), оснащенным устройством автоматического ввода проб и 6-позиционным переключателем, позволяющим установить до 6 разных катализаторов для

Таблица 7.

Продукты	Катализаторы, субстраты				
	Pd/Al ₂ O ₃	Pd/BaSO ₄	Pd/C	CuPd/SiO ₂ [NaBH ₄]	
ТГФ; Т = 100 °С, Скорость потока = 0.5 мл/мин, Р = 10 бар, С (субстрата) = 0.05 моль/л					
	-	-	-	99	
	-	100	96	1	
	90	-	4	-	
	10	-	-	-	
	-	89	70	99	
	100	11	30	1	

последовательной сравнительной проверки каталитической активности. Были также протестированы коммерчески-доступные катализаторы Pd/Al₂O₃ 5%, Pd/BaSO₄ 5%, Pd/C 5%. Предварительно условия реакции оптимизировали с использованием *n*-нитроанилина используя ГХМС – контроль и подбрав условия, обеспечивающие 100% конверсию на всех катализаторах (табл. 7). Подбрав условия гидрирования *n*-нитроанилина, был проведен

сравнительный скрининг активности катализаторов в гидрировании бифункционального *m*-нитробензальдегида. Было обнаружено, что природа катализатора и носителя напрямую влияют на каталитическую активность: самым активным оказался Pd/Al₂O₃, приводящий к исчерпывающему восстановлению нитро- и карбонильной групп и даже затрагивающий ароматический каркас молекулы, следующим по активности стал Pd/C, восстанавливавший карбонильную группу до гидроксиметильной. Использование Pd/BaSO₄ позволило селективно получить *m*-гидроксиметиланилин, а использование CuPd/SiO₂[NaBH₄] позволило селективно восстановить нитрогруппу, не затрагивая при этом карбонильную. При использовании *n*-нитрохлорбензола, способного к каталитическому дегалогенированию, сравнительная активность катализаторов осталась неизменной. Так, Pd/Al₂O₃ наряду с восстановлением нитрогруппы приводил к полному дегалогенированию, использование Pd/C и Pd/BaSO₄ приводило к образованию смеси продуктов, а в случае CuPd/SiO₂[NaBH₄] удалось селективно восстановить нитрогруппу, не затрагивая галоген. Таким образом, добавление меди к палладию в биметаллическом катализаторе уменьшает активность, повышая селективность в реакции каталитического гидрирования бифункциональных нитроаренов в поточном режиме.

Основные результаты и выводы

- Подобраны оптимальные условия синтеза и получены медные и биметаллические медно-палладиевые частицы на подложке аминомодифицированного силикагеля с использованием метода химического восстановления. Установлено, что морфология частиц и их химическое состояние зависят от используемого восстановителя и его избытков, а наиболее простым и удобным методом синтеза является метод химического восстановления металлов с использованием боргидрида натрия, позволяющий получать однородно распределенные наноразмерные металлические частицы.
- Установлено, что все полученные медные катализаторы имеют более высокую активность при одинаковой селективности в реакции азид-алкинового циклоприсоединения алкинов и азидов разной природы, включая макроциклические производные каликс[4]арена, в проточном режиме по сравнению с коммерчески-доступными медными катализаторами.
- Показано, что медный катализатор, полученный с помощью боргидрида натрия, активен в реакциях Ульмана/Соногаширы *n*-трет-бутилфенола/фенилацетилена с йод- и бромаренами. Впервые показано, что в реакции сочетания Соногаширы комбинация двух металлов в биметаллическом катализаторе приводит к

синергетическому эффекту, сказавшемуся на высокой катализитической активности и селективности, превосходящей известный гомогенный катализатор $Pd[P(Ph)_3]_2Cl_2$, в то время как по отдельности при медном катализе наблюдаются побочные продукты гомосочетания фенилацетилена, а в случае палладиевого катализатора - продукты гомосочетания арильодида.

4. Показано, что биметаллический медь-палладий содержащий катализатор может использоваться в катализе реакций Хека и Сузуки-Мияуры, не уступая по активности палладий-содержащему катализатору. Впервые показано, что при модификации *n*-этинилстирола с использованием как монометаллических медного и палладиевого, так и биметаллического катализаторов возможно селективное проведение реакции Соногаширы только по тройной связи.
5. Впервые обнаружено депропаргилирование замещенного двумя пропаргильными группами *n*-трет-бутилкаликс[4]арена и *n*-трет-бутилфеноксипропаргилового эфира в ДМФА в присутствии медного, палладиевого и биметаллического катализаторов в условиях реакции Соногаширы. Установлено, что при проведении реакции Соногаширы селективность реакции можно менять, варьируя растворитель и основание: в триэтиламине идет преимущественно сочетание Соногаширы, а в ДМФА – депропаргилирование. Для *n*-трет-бутилфеноксипропаргилового эфира показано, что в присутствии медного катализатора в ДМФА можно осуществить реакцию “домино”, сопровождая реакцию депропаргилирования последующим арилированием по Ульману.
6. Впервые установлено, что добавление меди к палладию в биметаллическом катализаторе уменьшает активность, повышая селективность в реакции каталитического гидрирования бифункциональных нитроаренов в поточном режиме, позволяя селективно восстанавливать нитрогруппу в присутствии галогенильной или карбонильной группы.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Бурилов, В. А. Новые медьсодержащие катализаторы на основе модифицированного аморфного диоксида кремния и их использование в азид-алкиновом циклоприсоединении в проточном режиме. / В. А. Бурилов, А. Т. Нурмухаметова, Р. Н. Белов, Д. А. Миронова, В. В. Воробьев, Ю. Н. Осин, И. С. Антипин // Изв. АН. Сер. Хим. - 2018. - № 3. - С. 461-468.
2. Нурмухаметова, А. Т. Медно-палладиевые частицы на аминомодифицированном силикагеле: получение и использование в селективном гидрировании бифункциональных нитроаренов в проточном микрореакторе. / А. Т. Нурмухаметова, Р. Н. Белов, Э. Д. Султанова, В. В. Воробьев, Ю. Н. Осин, В. А. Бурилов, И. С. Антипин // ЖОрХ. - 2019. - Т. 55. - Вып. 1. - С. 9-16.

3. Нурмухаметова, А. Т. Каталитическая активность медных наночастиц на аминомодифицированном силикагеле в реакции азид-алкинового циклоприсоединения в потоке с использованием макроциклических субстратов. / А. Т. Нурмухаметова, Р. Н. Белов, В. А. Бурилов, И. С. Антипин // Бутлеров. сооб. - 2019. - Т. 57. - № 2. - С. 1-9.
4. Латыпова, А. Т. Синтез новых триалкоксисиланов, содержащих комплексообразующие фрагменты и их использование в функционализации люминесцентных силикатных наночастиц. / Латыпова А. Т., Бурилов В. А., Миронова Д. А., Антипин И. С. // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXV Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 95-летию основания Урал. Ун-та - Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2015. - С. 408.
5. Latypova A. T. New copper-containing catalysts based on functionalized silicagel for flow mode CuACC catalysis. / A. T. Latypova, V. A. Burilov, D. A. Mironova, I. S. Antipin // VIII International Symposium 'Design and Synthesis of Supramolecular Architectures': Book of Abstracts. – Kazan Federal University, 2016. – P. 70.
6. Latypova A. T. New copper (I) - containing catalysts based on functionalized silicagel and their use in CuACC catalysis. / A. T. Latypova, V. A. Burilov, D. A. Mironova, I. S. Antipin // International Conference "Modern Trends in Organic Chemistry": Book of Abstracts. – Moscow, 2016. – P. 128.
7. Латыпова, А. Т. Новые гетерогенные катализаторы на основе ковалентно функционализированного силикагеля и их использование в Cu (I)- катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения. / А. Т. Латыпова, В. А. Бурилов, Д. А. Миронова, И. С. Антипин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 1: тез. докл. – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016. – С. 243.
8. Latypova A. T. New copper- containing catalysts based on functionalized silicagel for flow mode catalysis. / A. T. Latypova, V. A. Burilov, R. N. Belov, D. A. Mironova, I. S. Antipin // XVIth International Seminar on inclusion compounds and IIIrd Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry: book of abstracts. – Kazan: Kazan federal university, 2017. – P. 82.
9. Latypova A. T. New copper and mixed copper-palladium catalysts on silica support for flow reactions. / A. T. Latypova, V. A. Burilov, R. N. Belov, D. A. Mironova, I. S. Antipin // The International Jubilee Congress, dedicated to the 60th anniversary of A.E. Favorsky Irkutsk institute of chemistry SB RAS «Favorsky-2017»: book of abstracts. – Irkutsk: A. E. Favorsky's Institute of Chemistry, 2017. - P. 133.
10. Nurmukhametova, A. T. New heterogeneous catalysts containing cooper nanoparticles based on functionalized silicagel for various organic reactions. / A. T. Nurmukhametova, V. A. Burilov, R. N. Belov, I. S. Antipin // 1st Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry: book of abstracts. – Kazan: Kazan federal university, 2018. – P.105.