

## ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК: 542.973+544.473-039.63-386

### ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА 4-МЕТОКСИБИФЕНИЛА РЕАКЦИЕЙ СУЗУКИ–МИЯУРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРСОДЕРЖАЩЕГО КАТАЛИЗАТОРА

Н.А. Немыгина<sup>1,2</sup>, Л.Ж. Никошвили<sup>1</sup>, В.Г. Матвеева<sup>1</sup>,  
М.Г. Сульман<sup>1</sup>, Э.М. Сульман<sup>1</sup>, L. Kiwi-Minsker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тверской государственный технический университет, г. Тверь  
*Кафедра биотехнологии и химии*

<sup>2</sup>Тверской государственный университет, г. Тверь  
*Региональный технологический центр*

В рамках данной работы подобраны оптимальные условия проведения реакции кросс-сочетания Сузуки 4-броманизола и фенилбороновой кислоты с использованием катализатора 1.5%-Pd/MN100 на основе сверхсшитого полистирола. Показано, что для данного катализатора наиболее высокая степень конверсии 4-броманизола (98.4 %) достигается при 60 °С в инертной атмосфере за время реакции 55 мин при использовании в качестве растворителя смеси этанол/вода (5:1) и NaOH в качестве основания.

**Ключевые слова:** *кросс-сочетание Сузуки, палладий, безлигандные катализаторы, сверхсшитый полистирол.*

Реакция кросс-сочетания Сузуки между арил-галидами и арил-бороновыми кислотами – один из наиболее распространенных и эффективных методов синтеза биариллов, которые являются важными полупродуктами в синтезе фармацевтических препаратов, лигандов и полимеров [1–3]. Традиционно реакция Сузуки проводится с использованием гомогенных палладиевых комплексов [2], недостатком которых является трудность их отделения от продуктов реакции для повторного использования [4]. Указанный недостаток можно устранить с помощью безлигандных или квази-гомогенных палладиевых катализаторов [5]. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в некоторых случаях, общим недостатком всех существующих для этой реакции каталитических систем является потеря каталитической активности в результате вымывания палладия из катализатора [6]. Помимо выбора катализатора особое влияние на выход целевого продукта оказывают условия, при которых проводится реакция.

Реакцию Сузуки обычно проводят при температуре от 10 до 200 °С и давлении до 100 бар [3]. Необходимым условием успешного протекания реакции является присутствие основания [4]. В качестве оснований используют первичные, вторичные и третичные амины; соли щелочных и щелочноземельных металлов алифатических и/или ароматических карбоксильных кислот; карбонаты щелочных и щелочноземельных металлов, бикарбонаты, фосфаты, гидрофосфаты и/или гидроокиси; алкоксиды металлов. Предпочтение отдают карбонатам, гидроксидам или фосфатам лития, натрия, калия, кальция, магния или цезия, особенно – NaOH, KOH, поташу и соде. Также в реакционную смесь могут добавляться фториды, например, CaF, NaF, KF, LiF, CsF и др. [3].

Важным является выбор растворителя. Особое предпочтение отдают следующим растворителям: тетрагидрофурану и его производным, спиртам и их эфирам (как простым, так и сложным), диоксану, ацетонитрилу, толуолу, ксилолу, N,N-диметилацетамиду, N,N-диметилформамиду (ДМФ), воде, а также смесям растворителей [7]. При этом в случае использования смесей органический растворитель/вода очень важно соблюдение оптимального количества воды [8]. Так, Liu C. с соавт. [8] было показано, что реакция кросс-сочетания не протекала, когда в качестве растворителя использовался чистый ДМФ. Однако при соотношении ДМФ : вода = 1 : 1 был достигнут выход продукта 99 %. При дальнейшем увеличении содержания воды выход резко снизился до следового в чистой воде. Часто требуется создание инертной атмосферы (азот или аргон), чтобы предотвратить разрушение катализатора в ходе реакции [7] и избежать побочных реакций.

В рамках данной работы был осуществлен подбор условий проведения реакции кросс-сочетания 4-броманизола и фенилбороновой кислоты (рис. 1) с использованием палладиевого катализатора на основе сверхсшитого полистирола (СПС) марки MN100, функционализированного аминогруппами. Ранее было показано [9], что данный тип СПС является перспективным носителем для создания катализаторов реакции Сузуки.

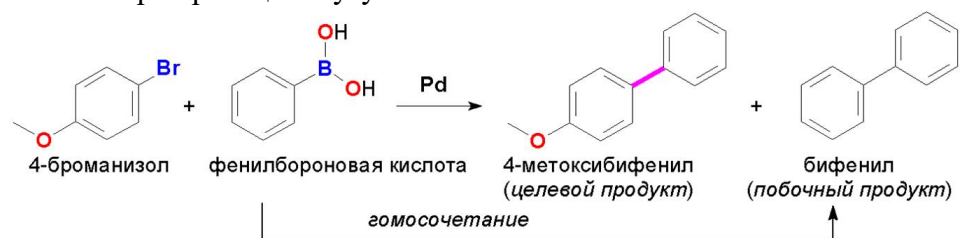


Рис. 1. Схема кросс-сочетания 4-броманизола и фенилбороновой кислоты

Катализатор 1.5 %-Pd/MN100 был синтезирован методом пропитки по влагежности с использованием  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  в качестве прекурсора. Реакция проводилась в изотермическом стеклянном реакторе периодического действия при атмосферном давлении и варьировании следующих параметров: природы растворителя, типа и концентрации основания и температуры. Молярное соотношение фенилбороновой кислоты и 4-броманизола равнялось 1.5. Масса катализатора составляла 50 мг. Пробы анализировались методом GS-MS (Shimadzu GCMS-QP2010S).

В ходе варьирования температуры реакции было установлено (рис. 2), что при снижении температуры до 50 °С наблюдается заметное снижение степени конверсии 4-броманизола, тогда как повышение температуры до 60 °С и выше позволяет достичь конверсии более 95% за время реакции 55 мин.

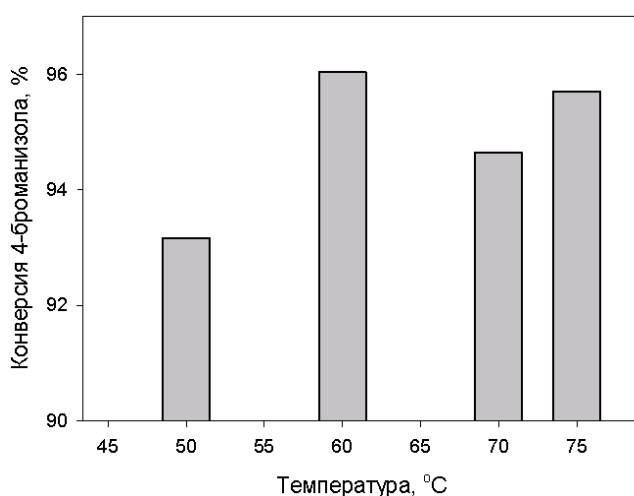


Рис. 2. Влияние температуры на поведение катализатора 1.5%-Pd/MN100 в реакции Сузуки (1.5 ммоль  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , растворитель – смесь этанол/вода в соотношении 5:1, инертная атмосфера)

Эксперименты по варьированию природы основания проводились при следующих условиях: 70 °С, растворитель – смесь этанол/вода (5:1), инертная атмосфера (азот). В качестве оснований использовали  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или  $\text{NaOH}$  в количестве 1.5 ммоль. Было обнаружено (рис. 3), что с увеличением силы основания происходит увеличение степени конверсии 4-броманизола. Максимальная степень конверсии 4-броманизола (97.7 %) достигалась за время реакции 55 мин в случае использования  $\text{NaOH}$ . Это объясняется тем, что основание играет множественную роль, ускоряя две лимитирующие стадии (транс-металлирование и восстановительное элиминирование) и в то же время ограничивая образование нереакционноспособных анионов. Таким

образом, увеличивая концентрацию  $\text{OH}^-$ , можно повысить полноту конверсии 4-броманизола. Стоит отметить, что при снижении температуры до  $60\text{ }^\circ\text{C}$  и использовании NaOH в качестве основания конверсия увеличилась до 98.4 %.

Варьирование концентрации основания (рис. 4) в инертной атмосфере при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  показало, что при снижении количества щелочи с 1.5 до 1.0 ммоль наблюдается снижение степени конверсии. Повышение количества NaOH до 2 ммоль не вызывает существенного увеличения скорости конверсии 4-броманизола. Таким образом, 1.5 ммоль NaOH можно считать оптимальным количеством.

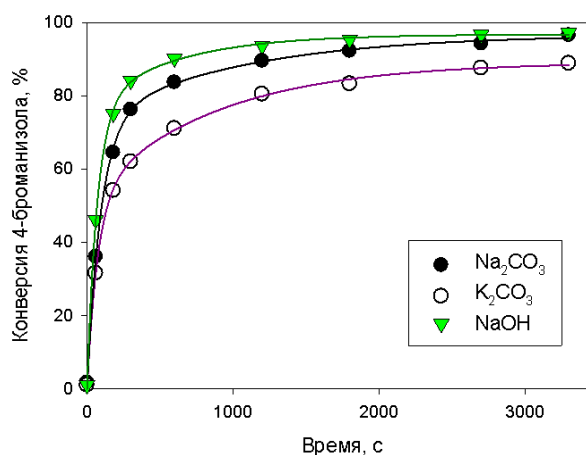


Рис. 3. Влияние основания на поведение катализатора 1.5%-Pd/MN100 в реакции Сузуки (растворитель – смесь этанол/вода в соотношении 5:1, инертная атмосфера, температура  $70\text{ }^\circ\text{C}$ )

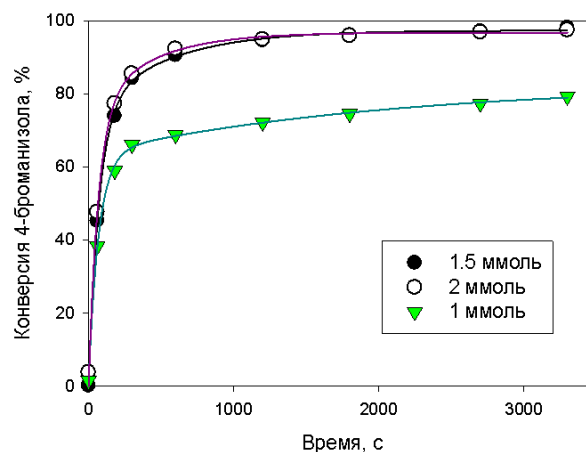


Рис. 4. Влияние концентрации основания на поведение катализатора 1.5%-Pd/MN100 в реакции Сузуки (NaOH, растворитель – смесь этанол/вода в соотношении 5:1, инертная атмосфера, температура  $60\text{ }^\circ\text{C}$ )

В ходе исследования влияния состава растворителя (таблица) было показано, что использование чистого этанола в качестве растворителя приводит к резкому снижению степени конверсии 4-броманизола, тогда как добавление воды в незначительном количестве позволяет повысить степень конверсии 4-броманизола до 98.4 %. Увеличение содержания воды с 17 до 67 % в смеси отрицательно сказывается на степени конверсии 4-броманизола (конверсия снижается с 98.4 до 81.2 % за время реакции 55 мин), что, вероятно, связано с пониженной растворимостью 4-броманизола в полярных растворителях по сравнению с фенилбороновой кислотой.

Влияние состава смеси этанол/вода на поведение катализатора 1.5%-Pd/MN100 в реакции Сузуки (1.5 ммоль NaOH, инертная атмосфера, температура 60 °С)

Соотношение этанол:вода	Конверсия, %	Селективность, %	Выход продукта, %
6:0	89.4	96.6	86.4
5:1	98.4	94.4	92.9
2:1	93.6	97.3	85.2
1:1	82.7	96.2	79.6
1:2	81.2	90.4	73.4

В процессе исследования влияния состава газовой фазы было показано (рис. 5), что при замене инертной атмосферы азота на воздух наблюдается незначительное снижение степени конверсии 4-броманизола с 98.4 % до 96.9 %.

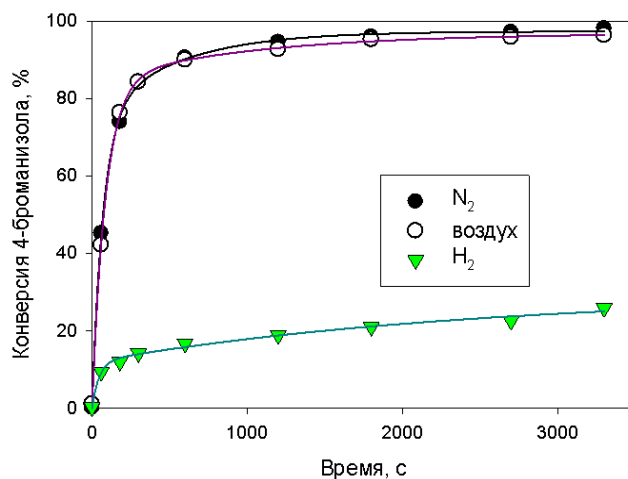


Рис. 5. Влияние состава газовой фазы на поведение катализатора 1.5%-Pd/MN100 в реакции Сузуки (1.5 ммоль NaOH, растворитель – смесь этанол/вода в соотношении 5:1, инертная атмосфера, температура 60 °С)

Использование восстанавливающей атмосферы водорода приводит к резкому снижению степени конверсии 4-броманизола почти в 4 раза по сравнению с инертной атмосферой. Это связано с тем, что использование водорода приводит к быстрому восстановлению палладия и его осаждению в виде наночастиц, т. е. к снижению стабильности в растворе молекулярных форм палладия, образованных *in situ*, которые отвечают за наблюдаемую каталитическую активность в реакции синтеза 4-метоксибифенила. Также была исследована стабильность катализатора 1.5%-Pd/MN100 при многократном повторном использовании. Было показано, что данный катализатор практически сохраняет свою активность. При многократном повторном использовании конверсия 4-броманизола снижается незначительно: за три цикла конверсия 4-броманизола падает с 98.4 до 97.0 %.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что СПС может быть успешно использован в качестве носителя для создания палладиевых катализаторов реакции Сузуки. В оптимальных условиях реакции (инертная атмосфера, температура 60 °С, основание NaOH в количестве 1.5 ммоль, растворитель – смесь этанол/вода в объемном соотношении 5:1) может быть достигнута конверсия 4-броманизола 98.4 % за время реакции 55 мин с использованием катализатора 1.5%-Pd/MN100.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-19-20023).

#### Список литературы

1. Jung J.-Y., Taher A., Hossain S. M.-J. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. V. 31, № 10. P. 3010–3012.
2. Pan C., Liu M., Zhang L., Wu H., Ding J., Cheng J. // Catalysis comm. 2008. V. 9. P. 321–323.
3. Fischer R., Himmler T., Joerges W., Lindner W., Moradi W.A., Method for producing (2,4-dimethylbiphenyl-3-yl)acetic acids, the esters thereof and intermediate compounds / US 20120116118 A1, Pub. Date: May 10, 2012.
4. Sołoducho J., Olech K., Świst A., Zajac D., Cabaj J. // Adv. Chem. Eng. Sci. 2013. V. 3. P. 19–32.
5. Pagliaro M., Pandarus V., Ciriminna R., Beland F., Cara P.D. // Chem. Cat. Chem. 2012. V. 4. P. 432–445.
6. Cantillo D., Kappe C.O. // Chem Cat Chem. 2014. V. 6. P. 3286–3305.
7. Krauter J. (DE), Pietsch J. (DE), Panster P. (DE), Kohler K. (DE), Heidenreich R. (DE), Method for carrying out-CC-coupling reactions / US 20030181748 A1, Pub. Date: Sep 25, 2003.
8. Liu C., Ni Q., Bao F., Qiu J. // Green chem. 2011. V. 13. P. 1260–1266.
9. Немыгина Н.А., Никошвили Л.Ж., Сульман М.Г., Сульман Э.М., Kiwi-Minsker L. // Вестник ТвГУ. Серия: Химия. 2015. № 4. С. 33–41.

## OPTIMIZATION OF CONDITIONS OF 4-METHOXYBIPHENYL SYNTHESIS VIA SUZUKI-MIYAJURA REACTION USING POLYMER-CONTAINING CATALYST

N.A. Nemygina<sup>1,2</sup>, L.Zh. Nikoshvili<sup>1</sup>, V.G. Matveeva<sup>1</sup> M.G. Sulman<sup>1</sup>,  
E.M. Sulman<sup>1</sup>, L. Kiwi-Minsker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tver State Technical University, *Chemistry and Technology Department*

<sup>2</sup>Tver State University, *Regional Technological Centre*

Optimal conditions of the reaction of Suzuki cross-coupling of 4-bromoanisole and phenylboronic acid using catalyst 1.5%-Pd/MN100 based on hypercrosslinked polystyrene were found in the framework of this study. It was shown that for this catalyst the highest degree of 4-bromoanisole conversion (98.4%) was achieved at 60°C in inert atmosphere for the reaction duration of 55 min while using ethanol/water mixture (5:1) as a solvent and NaOH as a base.

**Keywords:** *Suzuki cross-coupling, palladium, ligandless catalysts, hypercrosslinked polystyrene.*

*Об авторах:*

НЕМЫГИНА Надежда Андреевна – аспирант, Тверской государственный университет, региональный технологический центр, e-mail: n.nemygina@gmail.com

НИКОШВИЛИ Линда Жановна – кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и химии, Тверской государственный технический университет (ТГТУ), e-mail: nlinda@science.tver.ru

МАТВЕЕВА Валентина Геннадьевна – доктор химических наук, профессор кафедры биотехнологии и химии, ТГТУ, e-mail: matveeva@science.tver.ru

СУЛЬМАН Михаил Геннадьевич – доктор химических наук, профессор кафедры стандартизации и сертификации, ТГТУ, e-mail: sulman@online.tver.ru

СУЛЬМАН Эсфирь Михайловна – доктор химических наук, профессор кафедры биотехнологии и химии, ТГТУ, e-mail: sulman@online.tver.ru

KIWI-MINSKER Lioubov – кандидат химических наук, профессор, Тверской государственный университет, региональный технологический центр, e-mail: lioubov.kiwi-minsker@epfl.ch