Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

на правах рукописи

Хайбулова

Татьяна Шевкетовна

ОРТО-ЭФФЕКТ В МЕТАЛЛОКАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЯХ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АРИЛГАЛОГЕНИДОВ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Специальность 02.00.03 — Органическая химия

Научный руководитель:

д. х. н., доцент Боярский В.П.

Санкт-Петербург

2016

Содержание

1. Введение *4*

2. Литературный обзор *6*

2.1. Палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания с образованием связи С–С *6*

2.1.1. Реакция Сузуки *7*

2.1.2.Реакция Соногаширы *11*

2.2. Реакция карбонилирования галогенаренов, катализируемая комплексами кобальта *15*

2.2.1. Активация катализатора гидридом натрия *17*

2.2.2. Фотохимическое инициирование *17*

2.2.3. Реакция карбонилирования галогенаренов с использованием модифицированного карбонила кобальта *18*

2.3. Реакции аминирования, катализируемые комплексами меди *22*

2.4. Особенности механизмов окислительного присоединения с участием органических галогенидов *25*

3. Постановка задачи *35*

4. Обсуждение результатов *37*

4.1. Влияние *орто*-замещения на относительную реакционную способность галогенаренов в реакциях кросс-сочетания, катализируемых комплексами Pd *37*

4.1.1. Реакции кросс-сочетания, катализируемые фосфиновыми комплексами Pd *37*

4.1.2. Реакции кросс-сочетания, катализируемые карбеновыми комплексами Pd *39*

4.2. Влияние *орто*-замещения на относительную реакционную способность галогенаренов в реакции метоксикарбонилирования, катализируемой комплексом кобальта *43*

4.2.1. *орто*-Эффект в реакции кобальт-катализируемого

карбонилирования замещенных бромбензолов *43*
4.2.2. *орто*-Эффект в реакции кобальт-катализируемого карбонилирования замещенных хлорбензолов *47*
4.3. Влияние *орто*-замещения на относительную реакционную способность галогенаренов в реакциях аминирования *56*
5. Основные результаты и выводы *60*
6. Экспериментальная часть *61*
7. Список литературы *94*
8. Приложение *112*

1. Введение

Количество реакций, которые могут быть осуществлены с помощью металлокомплексного катализа, весьма велико и увеличивается с каждым годом. Некоторые из этих реакций протекают и без катализатора, но их скорость резко возрастает в его присутствии. Другие же возможны лишь в присутствии комплексов переходных металлов. Такими реакциями, в частности, являются реакции кросс-сочетания с участием галогенаренов, которые составляют ныне заметную часть органической химии. Чаще всего они катализируются комплексами палладия (например, реакция Сузуки и реакция Соногаширы), но иногда в качестве катализаторов используются и комплексы других переходных металлов, в частности, кобальта (реакция карбонилирования) или меди (реакция аминирования) (Схема 1).

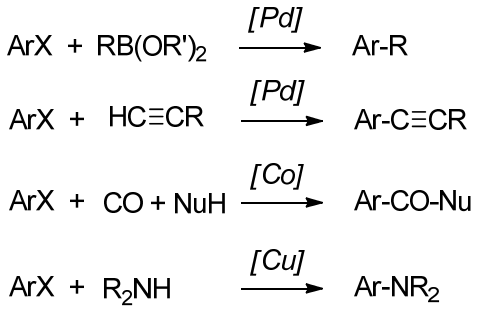


Схема 1

Одним из требований, предъявляемых к любому синтетическому методу, претендующему на широкое использование в лаборатории или в промышленности, является понимание механизма процесса и ограничений, которые он накладывает на субстрат. Именно это позволяет химику с достаточной уверенностью при планировании синтеза в качестве одной из стадий использовать какую-либо реакцию кросс-сочетания. Поэтому важной задачей является нахождение общих закономерностей этих процессов для различных катализаторов и определение влияния природы переходного металла

и структуры лиганда на механизм реакции, круг возможных субстратов и их относительную реакционную способность.

Эта проблема постоянно находится в фокусе различных исследований, которые позволили накопить значительный фактический материал по реакционной способности галогенаренов. Хотя полученные данные носят разрозненный характер, но на их основе можно более или менее уверенно предсказать электронное влияние заместителей в ароматическом субстрате на возможность и легкость протекания той или иной реакции кросс-сочетания. Что же касается пространственного влияния заместителей и его зависимости от природы катализатора, то систематического исследования этого вопроса не проводилось. В то же время, вопрос этот весьма важен, так как заметная часть реакций кросс-сочетания в настоящее время применяется в качестве составляющих различных однореакторных многостадийных или тандемных процессов, сопряженных с последующей циклизацией продукта кросс-сочетания. Такие схемы синтеза в наибольшей степени отвечают потребностям современной химии в ресурсосберегающих и атом-экономных методах. А это означает все возрастающую долю *орто*-замещенных галогенаренов среди используемых субстратов. В результате актуальность проблемы пространственного влияния заместителей в реакциях кросс-сочетания в последнее десятилетие сильно возросла.

Поэтому данная работа посвящена изучению зависимости пространственного влияния заместителей в реакциях кросс-сочетания с участием галогенаренов, катализируемых комплексами переходных металлов, от вида используемого катализатора.

2. Литературный обзор

2.1. Палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания с образованием связи C–C

Палладий-катализируемые реакции C–C кросс-сочетания с участием органических галогенидов стали незаменимыми инструментами современного органического синтеза [1–3]. Каталитический цикл, считающийся типичным почти для всех таких реакций (за исключением реакции Хека), включает в себя три основные стадии: окислительное присоединение (***OxAdd***), трансметаллирование и восстановительное элиминирование (***RedEl***) (Схема 2) [1,4].

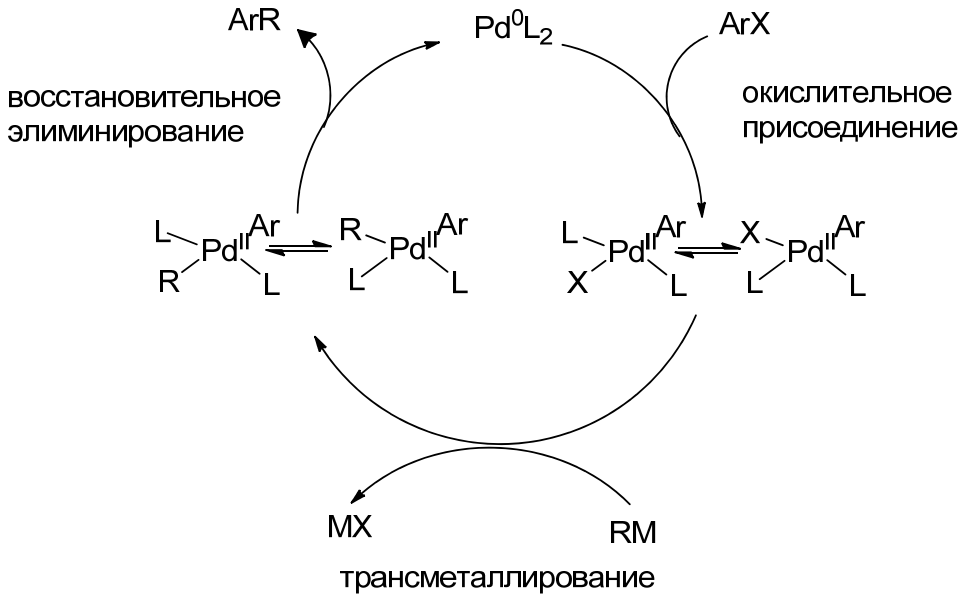


Схема 2

Наиболее распространенными среди этих процессов являются реакции Сузуки и Соногаширы.

2.1.1. Реакция Сузуки

Реакция Сузуки представляет собой взаимодействие борорганических соединений с арил- или винилгалогенидами, катализируемое комплексами Pd(0) (Схема 3) [5,6].

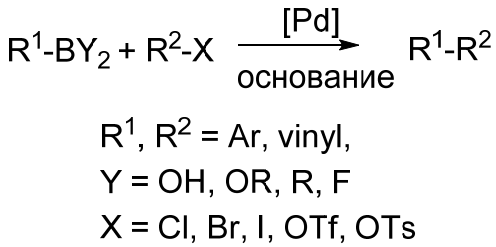


Схема 3

Мягкие и универсальные методы синтеза борорганических реагентов, их стабильность на воздухе, нетоксичная природа и толерантность ко многим функциональным группам привели к широкому практическому применению кросс-сочетания Сузуки. Реакция широко используется для получения замещенных стиролов, олефинов, и особенно несимметричных биарилов, для которых она является наилучшим из известных сейчас синтетических методов.

Первоначально в качестве катализаторов реакции использовались палладиевые комплексы с фосфиновыми лигандами (PR_3, Рисунок 1) [7,8]. При всех своих достоинствах они имеют ряд недостатков. Для первого поколения фосфиновых лигандов (например, трифенилфосфина) такими недостатками являются сравнительно невысокая активность и большие загрузки катализатора, а также чувствительность к кислороду воздуха. Для решения этих проблем в последние 15 лет Бухвальдом и другими исследователями были предложены фосфины следующего поколения (т.н. «лиганды Бухвальда»), представляющие собой разветвленные фосфины на основе бифенила [9,10]. Они лишены недостатков трифенилфосфина, но в ряде случаев применяемые лиганды настолько сложны и дорогостоящи, что на них приходятся основные

затраты при проведении синтеза. Поэтому современные исследования реакции Сузуки направлены на создание новых активных каталитических систем.

Широкие перспективы в этой области открыло применение комплексов палладия, содержащих *N*-гетероциклические диаминокарбеновые лиганды (NHC) [11,12], и ациклические диаминокарбеновые лиганды (ADC) (Рисунок 1) [13,14].

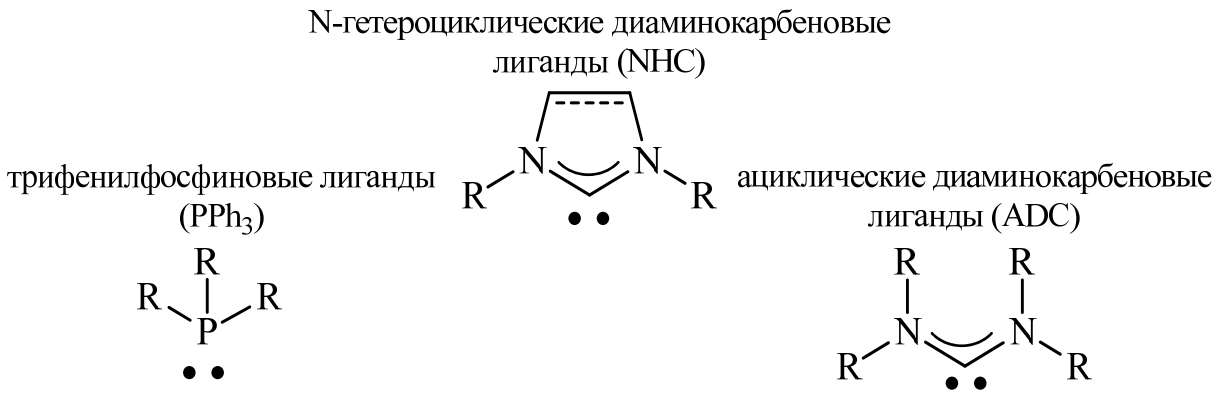


Рисунок 1. Лиганды, наиболее часто используемые в каталитических комплексах палладия

Как NHC, так и ADC палладиевые комплексы обладают, помимо высокой каталитической активности, рядом других привлекательных свойств, например, стабильностью по отношению к влаге и кислороду воздуха [12–14]. Использование этих лигандов дало возможность проводить реакцию Сузуки в удобных с практической точки зрения условиях, например, с использованием в качестве растворителей этанола и даже воды, без применения инертной атмосферы и с очень небольшой загрузкой катализатора (вплоть до 5–10 ppm), что не только удешевляет синтез, но и позволяет обойтись без стадии удаления катализатора из продукта реакции. Механизм реакции Сузуки приведен на схеме 4 [15].

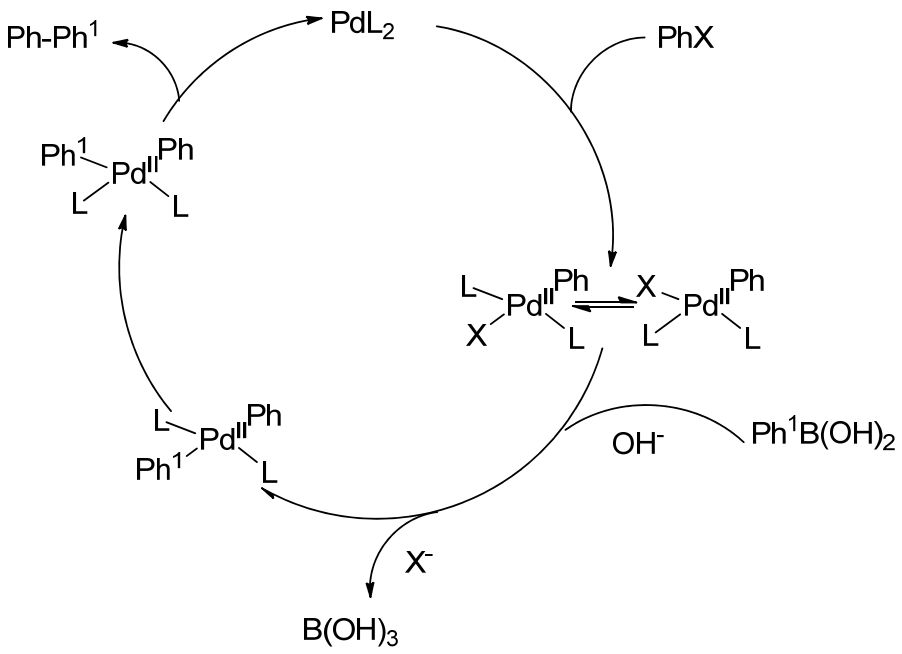


Схема 4

Особенностью этой реакции, отличающей ее от прочих реакций кросс-сочетания, является стадия трансметаллирования с участием основания и борорганического соединения. До конца механизм трансметаллирования не известен. Проблема заключается в выяснении роли основания.

Первоначально Сузуки и Миаура предположили [5,6], что трансметаллирование протекает в три этапа – вначале происходит образование аниона борорганического соединения **3** и обмен галогенидного лиганда в комплексе палладия **1** на гидроксид, что увеличивает реакционную способность комплекса в дальнейшей стадии его взаимодействия с анионом **3** (Схема 5):

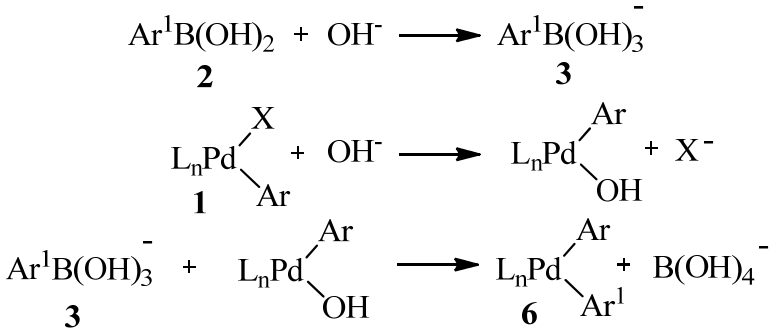


Схема 5

Однако впоследствии эта гипотеза была подвергнута сомнению. Сейчас считается, что основание выполняет одну из двух возможных ролей: взаимодействие с борорганическим соединением **2** с образованием тригидроксибората **3**, который далее участвует в трансметаллировании палладиевого комплекса **1** (**путь А**, Схема 6) [16–19], либо обмен лиганда в **1** с образованием комплекса **4**, который затем реагирует с нейтральным борорганическим соединением (**путь В**, Схема 6) [20, 21].

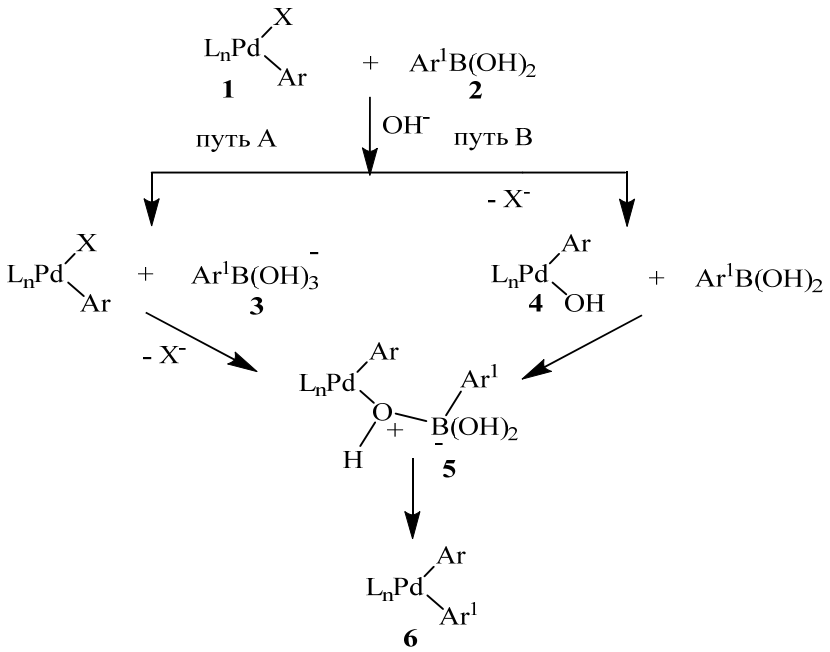


Схема 6

Подробное исследование Матоса и Содеркуиста выявило, что путь трансметалирования зависит от борорганического соединения [22]. Они показали, что алкилбораны **7** значительно легче образуют анионные комплексы в присутствии NaOH, чем эфиры борных кислот **8** (Льюисовская кислотность которых понижена за счет сильного мезомерного донорного эффекта атомов кислорода). Также методом конкурентных реакций они сравнили реакционную способность **7** и **8** в реакции кросс-сочетания и обнаружили, что **7** гораздо

активнее. Это заставило их предположить следующую схему стадии трансметаллирования (Схема 7):

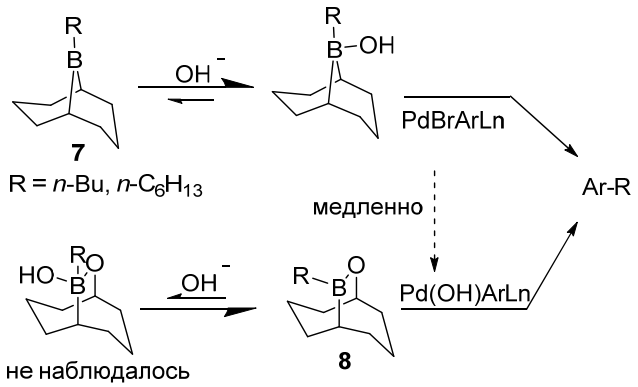
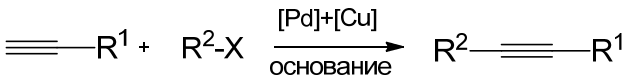


Схема 7

До сих пор до конца не понято влияние концентрации основания на скорость реакции, хотя известно, что оно не монотонно. В отсутствие основания реакция не протекает, затем при возрастании концентрации основания скорость кросс-сочетания увеличивается, но при достижении определенного значения концентрации скорость вновь начинает уменьшаться [23]. К сожалению, причины этого явления остаются пока невыясненными.

2.1.2. Реакция Соногаширы

Взаимодействие галогенаренов или винилгалогенидов с терминальными алкинами, катализируемое системой Pd(II)/Cu(I), известно, как реакция Соногаширы (Схема 8), которая сейчас является одним из основных методов построения sp_2–sp углерод-углеродной связи в органической химии.

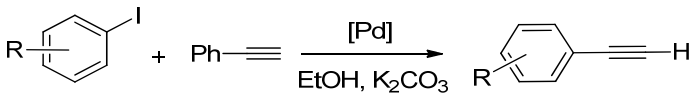


R^1 = EDG, EWG
R^2 = aryl, vinyl
X = Cl, Br, I, OTf, OTs

Схема 8

Эта реакция была открыта в 1975 году [24]. В качестве катализаторов авторы использовали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (при этом Pd(0) генерируется *in situ*), $PdCl_2/PPh_3$ или $Pd(PPh_3)_4$ с добавкой CuI в качестве сокатализатора. Добавление меди (I) позволило значительно снизить температуру реакции алкинов с галогенаренами. Тем не менее, применение медного сокатализатора способствует образованию побочных продуктов гомосочетания ацетиленовых реагентов, а именно – замещенных бутадиинов (т.н. продуктов реакции Глязера) [25, 26]. Кроме того, медь способна катализировать дальнейшую циклизацию *орто*-замещенных арилацетиленов [27–30], что иногда нежелательно. Использование триалкиламинов в качестве основания (а иногда и растворителя) в классических условиях реакции Соногаширы также следует отнести к недостаткам, так как они токсичны и имеют неприятный запах. Поэтому исследователи разработали новые, более активные каталитические системы. К ним можно отнести системы на основе комплексов с объемными фосфиновыми [31] или аминокарбеновыми [32] лигандами, которые позволяют минимизировать количество медного сокатализатора или вовсе отказаться от него, а также проводить реакции в более удобных условиях.

Открытые в последнее время каталитические системы на основе упомянутых ранее Pd–ADC дали возможность проводить реакцию Соногаширы в «безмедном» варианте с различными арилиодидами и алкинами в этаноле при кипячении с карбонатом калия в качестве основания (Схема 9) [33−35].



R = 4-Me
R = 4-OMe
R = 4-CHO
R = 4-NH_2
R = 2-NH_2
R = 2,6-Me_2
R = 2,4,6-Cl_3
R = 4-NO_2;

38 - 96 %

Схема 9

Полученные карбеновые комплексы являются эффективными катализаторами этой реакции, а используемые при этом условия достаточно благоприятны с технологической и экологической точек зрения.

По предположению авторов статьи [36], механизм классической реакции Соногаширы включает два независимых цикла: «палладиевый цикл» и «медный цикл» (Схема 10).

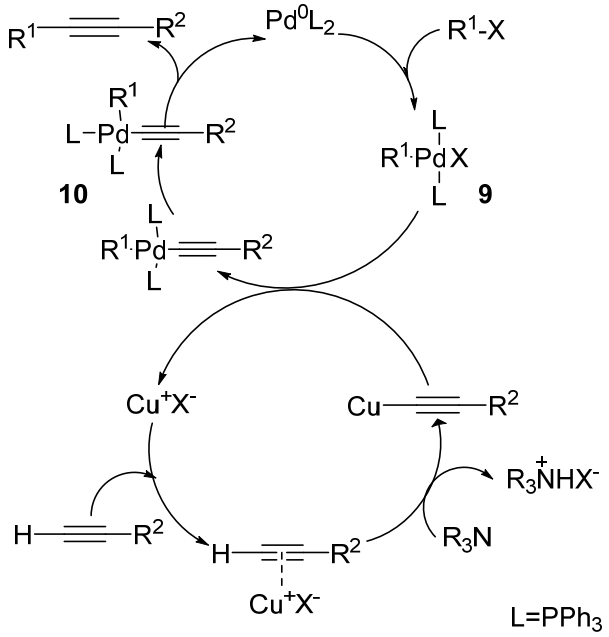


Схема 10

«Палладиевый цикл» начинается со стадии окислительного присоединения. Каталитической частицей в этом цикле служит комплекс палладия (0), который может вводиться непосредственно, либо генерироваться *in situ* из комплекса палладия(II). Затем на стадии трансметаллирования комплекс **9** взаимодействует с ацетиленидом меди (образовавшемся в «медном цикле», в котором происходит взаимодействие терминального алкина с солью меди(I) через промежуточное образование π-комплекса с медью). После этого происходит *транс*-/*цис*- изомеризация с получением комплекса **10** [4] и восстановительное элиминирование, которое приводит к образованию продукта реакции. Стереохимию стадии окислительного присоединения авторы статьи [36] не изучают.

Механизм «безмедной» реакции до конца не выяснен и до сих пор вызывает дискуссии. Все исследователи сходятся во мнении, что каталитический цикл инициируется, как и для других реакций кросс-сочетания, с помощью окислительного присоединения арил- или винилгалогенида к комплексу палладия [Pd^0L_2] с образованием комплекса **9** (схемы 11 и 12). Следующим шагом является обратимая □-координация алкина, с образованием комплекса **11**, в котором ацетиленовый протон кислее, чем в исходном ацетилене, что значительно облегчает его удаление основанием и □□координацию образовавшегося ацетиленидного лиганда к металлу с получением комплекса **10** (Схема 11) [37]. Путем восстановительного элиминирования получают продукт кросс-сочетания и Pd^0L_2, тем самым замыкая цикл.

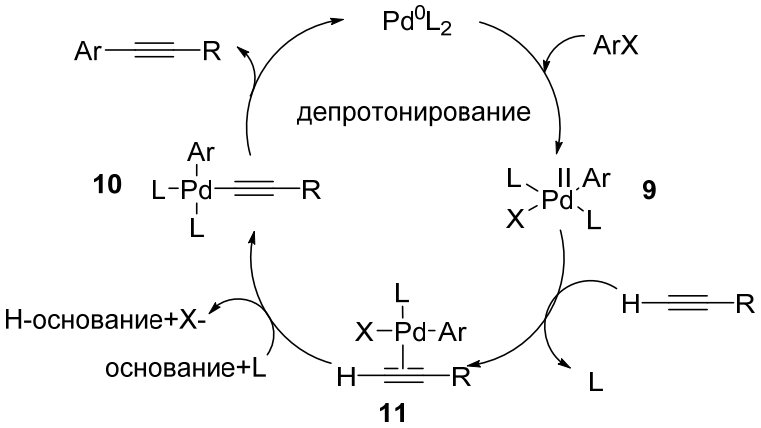


Схема 11

Предполагают, что возможен альтернативный механизм «безмедной» реакции (Схема 12) [38]. Авторы, как и в предыдущем механизме, полагают, что образуется комплекс **9**, к которому координируется ацетилен (комплекс **11**). Различие заключается в следующем этапе каталитического цикла. По мнению авторов, [38] в комплексе **11** происходит внедрение алкинового лиганда по связи Pd–Ar с последующей координацией лиганда **L** (образование комплекса

12) и *β*-элиминированием продукта реакции, сопровождающимся восстановительным элиминированием HX.

Схема 12

За последние годы оба механизма обсуждаются в литературе [39], но ученые до сих пор не пришли к единому мнению, какой из механизмов предпочтительнее.

2.2. Реакция карбонилирования галогенаренов, катализируемая комплексами кобальта

Реакцией карбонилирования галогенаренов называют присоединение карбонильной группы в ароматическому кольцу субстрата путем взаимодействия с монооксидом углерода в присутствии катализатора – комплекса переходного металла (Схема 13).

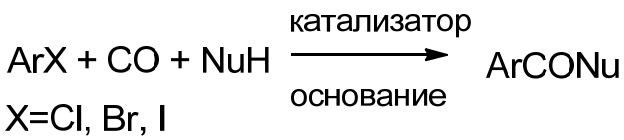


Схема 13

Это эффективный синтетический метод получения карбоновых кислот и их производных, используемый как в лабораторных синтетических схемах, так и в промышленном получении сложных органических продуктов, прежде всего, лекарственных препаратов [40−44].

Катализировать эту реакцию могут комплексы различных металлов (никеля, железа, родия и т.д.), но наиболее широко описан катализ комплексами палладия и кобальта. При этом палладий- и кобальткатализируемые реакции заметно различаются как по используемым условиям, так и по хемо- и региоселективности. Причиной этого является различие в механизме стадии окислительного присоединения. Для палладийкатализируемого процесса общепризнано, что окислительное присоединение в этом случае протекает по согласованному трехцентровому механизму (*OxIns*), тогда как кобальткатализируемое карбонилирование представляет собой пример анион-радикального нуклеофильного замещения [44].

Возможность карбонилирования органических галогенидов с использованием тетракарбонилкобальтатного аниона обусловлена его нуклеофильным характером, и, следовательно, способностью вступать в реакции нуклеофильного замещения. В связи с этим, карбонилированию в присутствии тетракарбонилкобальтатного аниона в обычных условиях подвергаются первичные и вторичные алкилгалогениды и, в особенности, бензилгалогениды, то есть, органические галогениды, склонные к реакциям нуклеофильного замещения. [45, 46].

Арилгалогениды в присутствии только тетракарбонилкобальтат-аниона в реакцию карбонилирования не вступают. Для их активации используют несколько методов: добавление в систему одноэлектронного восстанавливающего агента, облучение системы УФ светом и модификацию аниона $Co(CO)_4^-$ специальными органическими реагентами.

2.2.1. Активация катализатора гидридом натрия

Впервые активация кобальтовых катализаторов одноэлектронным восстановителем была продемонстрирована в 1979 году. Карбонилирование галогенаренов в присутствии гидрида натрия в качестве одноэлектронного восстановителя описано в работах [47, 48]. Так, бромбензолы в системе гидрид натрия – алкоголят натрия – ацетат кобальта при атмосферном давлении монооксида углерода карбонилируются с выходом 70–85 % (Схема 14), тогда как хлорбензол реагирует с незначительной скоростью.

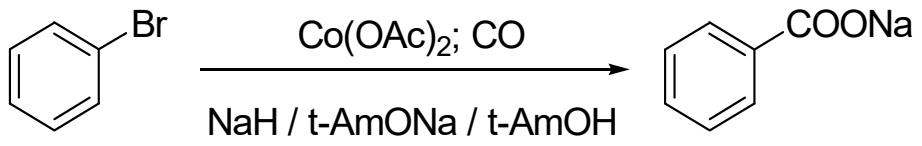


Схема 14

Для объяснения способности комплексов кобальта карбонилировать галогенарены в этих условиях был предложен анион-радикальный механизм [48] (Схема 15):

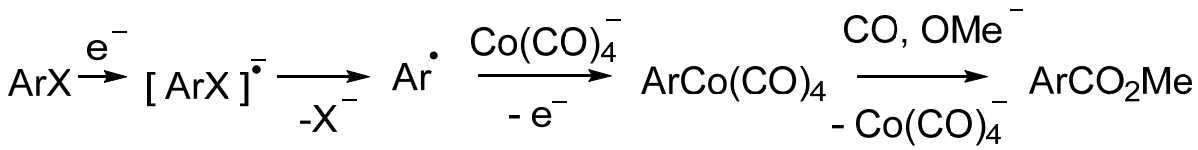


Схема 15

2.2.2. Фотохимическое инициирование

Вместо одноэлектронного восстанавливающего агента при карбонилировании галогенаренов в присутствии $Co_2(CO)_8$ можно использовать фотохимическое инициирование [49, 50], при этом выходы продуктов существенно возрастают. Например, бромбензол при облучении за полтора часа

превращается в бензойную кислоту с выходом 95 %. Предполагают, что процесс протекает по анион-радикальному механизму.

При УФ-облучении, в достаточно мягких условиях (P_{CO} = 2 атм, T = 30–65 °C) способны карбонилироваться не только бром, но и хлорбензол, полихлорбензолы, полихлорбензойные кислоты, а также хлорпроизводные анизола, толуола и фенола (Схема 16) [51–54].

$$ArX + CO + NaOCH_3 \xrightarrow[\substack{65\ °C \\ NaOCH_3/CH_3OH}]{hv;\ Co_2(CO)_8;} ArCOOCH_3 + NaX$$

X = Cl, Br

Схема 16

Хорошие выходы продуктов карбонилирования бромбензолов были продемонстрированы при УФ облучении с использованием системы гидрид натрия – алкоголят натрия – ацетат кобальта [55, 56]. Для этого процесса авторами был также предположен анион-радикальный механизм по аналогии с работой [48]. В работе [57] приведены дополнительные доказательства в пользу анион-радикального механизма кобальт-катализируемого карбонилирования галогенаренов при фотохимическом инициировании, основанные на анализе продуктов фрагментации анион-радикалов.

2.2.3. Реакция карбонилирования галогенаренов с использованием модифицированного карбонила кобальта

В 1985 г Фоа с сотрудниками нашли, что винил- и арилгалогениды способны карбонилироваться в спиртово-щелочной среде в присутствии алкилкобальткарбонильных комплексов (Схема 17): [58, 59].

$$ArX + CO + ROH \xrightarrow[NaOH]{ECH_2Co(CO)_4} ArCOOR + HX$$

где E = COOMe, COOEt, F, CN, $C_6H_5Cr(CO)_3$.

Схема 17

Реакция идет в мягких условиях (T = 50−60 ºC, P_{CO} = 1 атм); в этих условиях карбонилированию подвергаются арилбромиды и некоторые арилхлориды, активированные электроноакцепторными заместителями и гетероатомами (азотом или серой), или имеющие систему конденсированных ядер (2-хлорпиридин, 2-хлортиофен, 1-хлорнафталин).

Авторы определили, что алкилкобальткарбонильный комплекс может образовываться *in situ* из $Co(CO)_4^-$ и органического галогенида (модификатора). Далее в условиях реакции происходит нуклеофильная атака алкоголят-ионом одного из карбонильных лигандов с образованием анионного комплекса **A**, который и является истинным катализатором реакции (Схема 18):

$$Co(CO)_4^- + ClCH_2E \xrightarrow[-Cl^-]{} ECH_2Co(CO)_4 \xrightarrow{RO^-} \underset{\mathbf{A}}{[ECH_2Co(CO)_3COOR]^-}$$

Схема 18

По сравнению с тетракарбонилкобальтатным анионом комплекс **A** является гораздо более мягким и поляризуемым нуклеофилом, что позволяет ему выступать в роли донора электрона в реакции анион-радикального нуклеофильного замещения (Схема19):

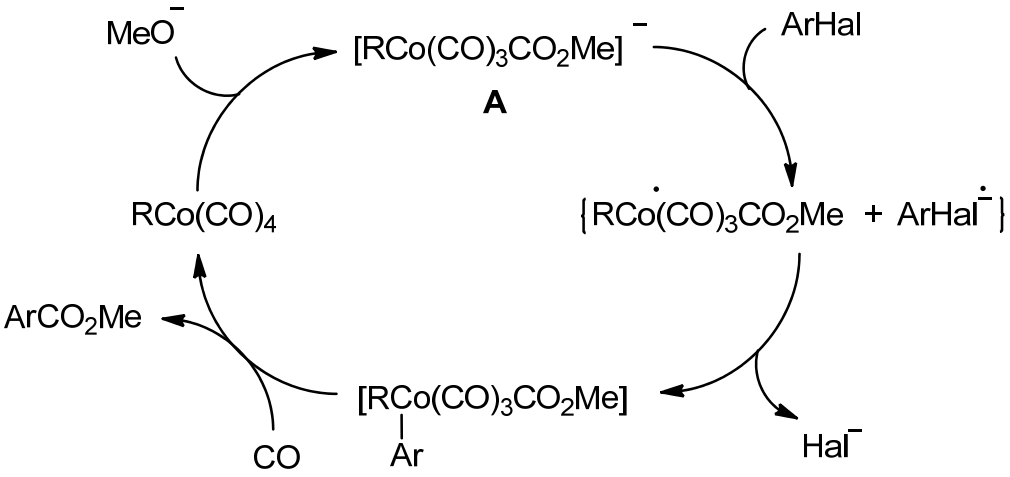


Схема 19

Позже было обнаружено, что активировать эту реакцию могут не только алкилгалогениды, содержащие электроноакцепторные группы, а любые алкилгалогениды, способные легко вступать в реакцию нуклеофильного замещения с тетракарбонилкобальтатным анионом (например, иодистый метил). Использование в качестве модификатора метилиодида позволило карбонилировать различные арилбромиды, гетарилгалогениды, а также винилгалогениды [60]. Однако селективность процесса низка, так как побочно в значительных количествах образуются соответствующие арилметилкетоны.

При комнатной температуре и атмосферном давлении монооксида углерода возможно карбонилирование галогенаренов с использованием в качестве катализатора системы хлорид кобальта(II)/метилиодид [61], но скорость реакции при этом невелика. Для увеличения скорости реакции в этой системе было предложено использование восстанавливающих агентов, в частности, боргидрида натрия или аддукта натрия с нафталином [62]. В данном случае, по мнению авторов, исключается стадия получения карбонила кобальта. Однако по активности такие системы не отличаются от систем, изученных в [58−60], а использование дополнительных восстановителей усложняет проведение реакции, тогда как $Co_2(CO)_8$ является коммерчески доступным и недорогим катализатором.

Более подходящим модификатором является бензилхлорид [63], способный легко образовывать с тетракарбонилкобальтатным анионом бензилкобальткарбонильный комплекс, превращающийся далее в анионный комплекс **A** (R = $PhCH_2$) (Схема 20):

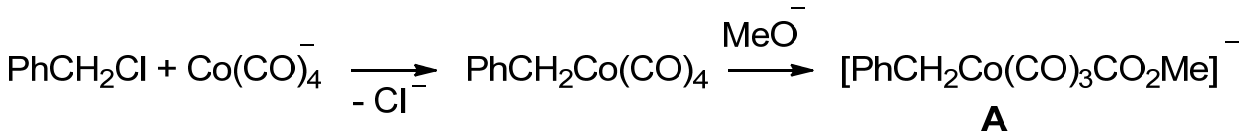


Схема 20

В работе [63] показано, что из всех алкилгалогенидов бензилхлорид образует наиболее активный катализатор. Но серьезным недостатком бензилхлорида является то, что он сам подвергается карбонилированию в условиях реакции с образованием в значительном количестве фенилуксусной кислоты, которую сложно отделять от целевой арилкарбоновой кислоты. Это обстоятельство привело к необходимости поиска другого метода модификации кобальткарбонильных комплексов, нежели взаимодействие алкилгалогенидов с карбонилом кобальта.

Недавно в нашей лаборатории была разработана каталитическая система карбонилирования галогенаренов на основе $Co_2(CO)_8$ и метилоксирана [64] (Схема 21):

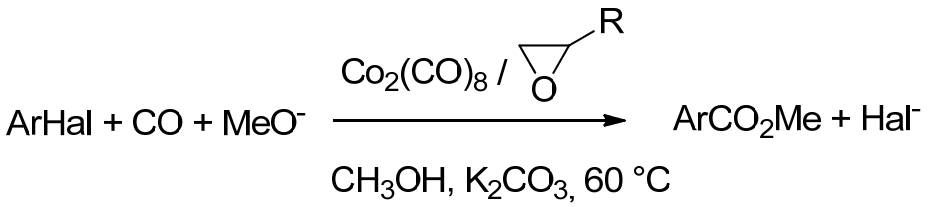


Схема 21

Реакция характеризуется мягкими условиями, идет в спиртовой среде в присутствии основания при атмосферном давлении монооксида углерода. Это

позволило синтезировать целый ряд замещенных бензойных кислот, труднодоступных другими методами [65−67].

Ключевой стадией процесса является анион-радикальная активация галогенарена кобальт-лактонным анионным комплексом **B**, обратимо образующимся в условиях реакции из тетракарбонилкобальтатного аниона и оксирана и выполняющим роль мягкого нуклеофила в реакции анион-радикального нуклеофильного замещения [64] (Схема 22):

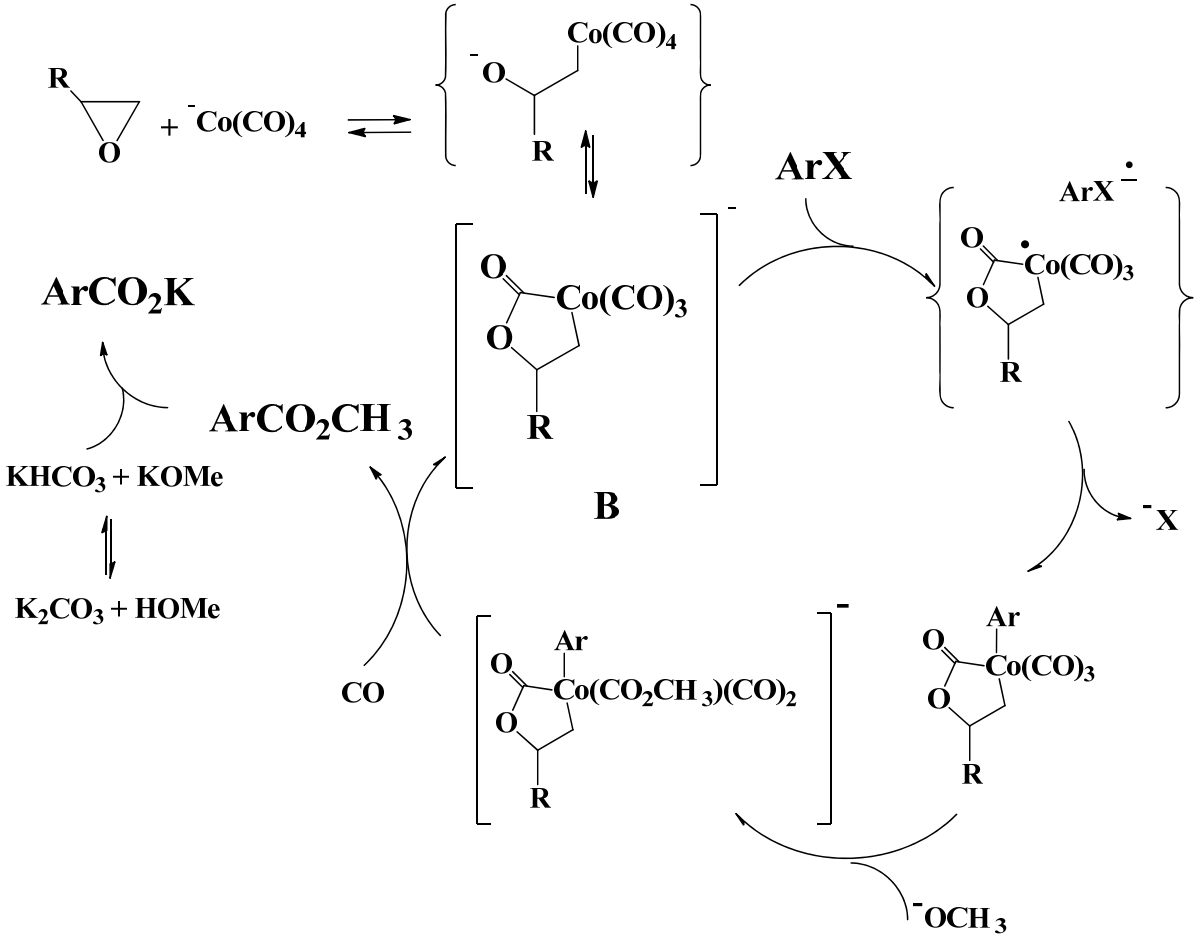


Схема 22

2.3. Реакции аминирования, катализируемые комплексами меди

Катализируемое медью арилирование *N*-нуклеофилов галогенаренами (Схема 1) представляет собой известный с 1903 г. синтетический метод.

Традиционные методы C–N кросс-сочетания с использованием меди, такие как классические реакции Ульмана (амины в качестве нуклеофила) [68] и Гольдберг (амиды в качестве нуклеофила) [69], находят ограниченное практическое применение, в первую очередь потому, что требуют использования стехиометрического количества меди, жестких условий проведения процесса (>200 °C) и использования высококипящего полярного органического растворителя, обычно нитробензола [70,71]. Поэтому поиск каталитических систем для проведения модифицированной реакции Ульмана, позволяющих арилировать различные *NH*-нуклеофилы в сравнительно мягких условиях, привлекает пристальное внимание исследователей.

За последние 15 лет был предложен широкий круг подобных систем [71−74]. В настоящее время катализируемые медью реакции *N*-арилирования аминов активно применяются в синтезе, в том числе, и ряда биологически активных веществ: ингибиторов киназы [75,76], антибиотиков [77,78] и активных агентов центральной нервной системы [79]. При этом ключевую роль играет подбор соответствующих лигандов, повышающих растворимость и стабильность медных комплексов в используемом растворителе. Как правило, процесс ведут в органических растворителях (ДМСО, ДМФА, 2-пропанол, толуол, *н*-декан). С практической точки зрения предпочтительнее применять в качестве растворителя воду. Примеров проведения C–N кросс-сочетания с использованием медного катализа в водных средах не так много, но имеющиеся в литературе методики обладают большим синтетическим потенциалом [80]. В случае использования лигандов на основе оксалилдигидразида [81, 82] и гидразида пиррол-2-карбоновой кислоты [83] было показано, что в реакциях C–N кросс-сочетания в водной среде способны участвовать субстраты и *NH*-нуклеофилы различной структуры. Однако эти методики требуют большой загрузки меди (до 10 мол. %) и лиганда (до 50 мол. %).

В литературе в разное время было предложено несколько механизмов, описывающих катализируемое медью кросс-сочетание галогенаренов с

различными нуклеофилами [71, 74]. В настоящее время большинство авторов считает, что реакция подчиняется обычному каталитическому циклу, включающему стадии окислительного присоединения, обмена лигандов и восстановительного элиминирования с участием пары Cu(I)/Cu(III) (Схема 23) [71, 74, 84]:

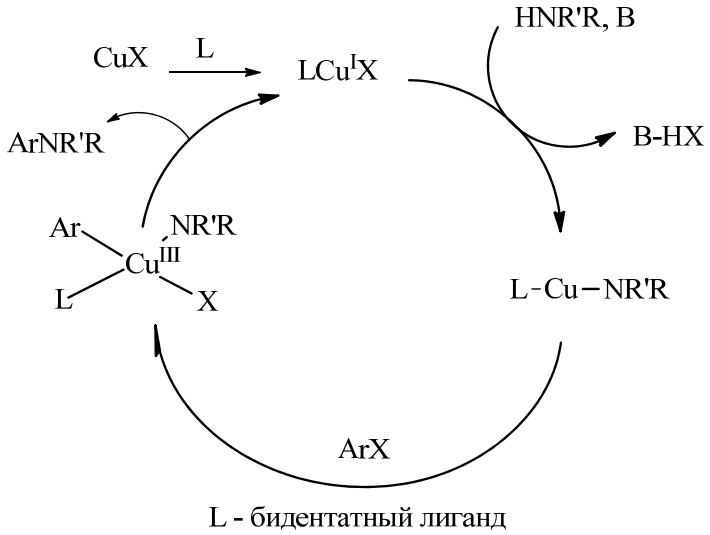


Схема 23

Полагают, что лимитирующей стадией является окислительное присоединение галогенарена ArX к комплексу меди(I) LCuNHPh. В ряде статей обсуждаются ключевые аспекты, связанные с окислительным состоянием активного медного катализатора и с типом активации галогенарена [84−86]. Стадия окислительного присоединения может протекать как согласованный трехцентровой процесс (***OxIns***), или через одноэлектронный перенос с комплекса меди на галогенарен (***SET***) (Схема 24). Последний, в свою очередь, может приводить к образованию арильного радикала в результате фрагментации анион-радикала или в результате отрыва от него галогенид-иона комплексом меди (перенос атома, ***AT***).

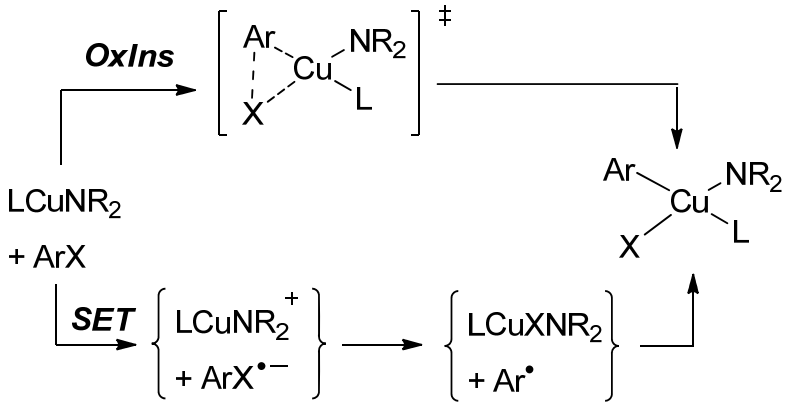


Схема 24

По-видимому, конкретный механизм зависит от вида нуклеофильного реагента, а также используемого галогенарена и условий реакции [71, 74].

Несмотря на то, что существуют альтернативные механизмы для модифицированной реакции Ульмана, большинство экспериментальных данных говорят в пользу ***OxIns***, хотя не стоит отрицать возможности существования ***SET***-механизма в случае C–N сочетания для некоторых отдельных субстратов, как, например, для 1-бромантрахинона.

2.4. Особенности механизмов окислительного присоединения с участием органических галогенидов

Для всех рассмотренных выше реакций кросс-сочетания характерна общая стадия активации галогенарена комплексом переходного металла – стадия окислительного присоединения (OxAdd), часто являющаяся скорость определяющей в каталитическом цикле [4] (Схема 25).

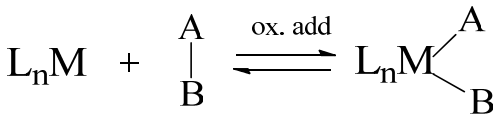


Схема 25

Кроме того, именно эта стадия ответственна за то, будет ли данный катализатор активировать тот или иной органический субстрат. Поэтому понимание закономерностей протекания этой стадии весьма важно для разработки новых каталитических процессов. К настоящему времени окислительное присоединение стало предметом ряда отдельных исследований, включая эксперименты на модельных системах [87, 88], кинетические измерения [89, 90, 91, 92] и квантово-химические расчеты [93–97].

Различают следующие механизмы стадии окислительного присоединения: *ионный, механизм S_N2, анион-радикальный, радикальный и согласованный (OxIns)*.

Для *ионного механизма* характерна полная диссоциация в растворе молекулы A-B и последовательная координация к металлическому комплексу. Возможны два пути реакции: первоначальная координация катиона A, либо аниона B (Схема 26).

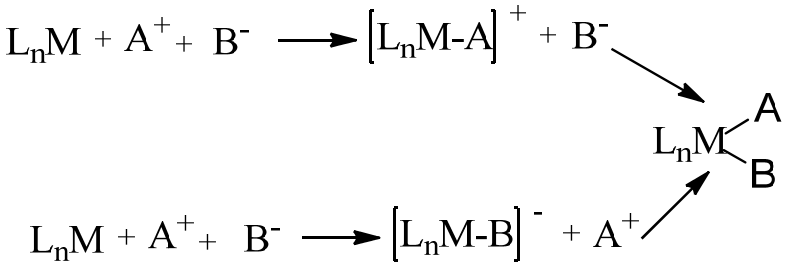


Схема 26

По такому механизму происходит окислительное присоединение протонных кислот, например, HCl (Схема 27) [98].

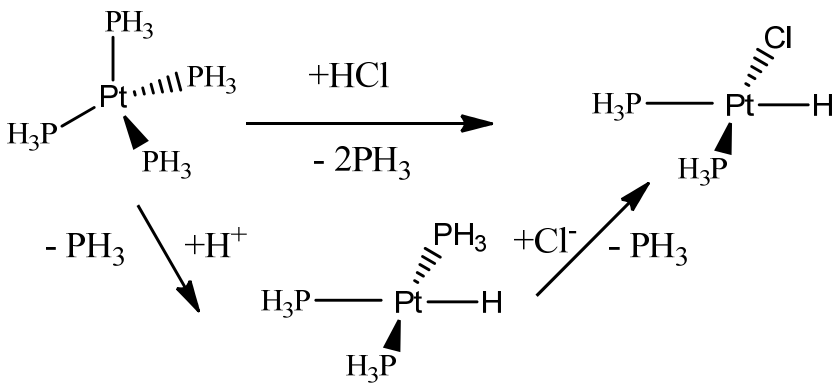


Схема 27

Окислительное присоединение по механизму S_N2. По этому механизму реагируют, прежде всего, алкил- и бензилгалогениды. При этом металлокомплекс вступает в реакцию бимолекулярного нуклеофильного замещения в качестве нуклеофила, атакуя одной из пар электронов металлоцентра разрыхляющую орбиталь связи C-X, образуя X^- и $[L_nMR]^+$, которые далее дают продукт окислительного присоединения (Схема 28).

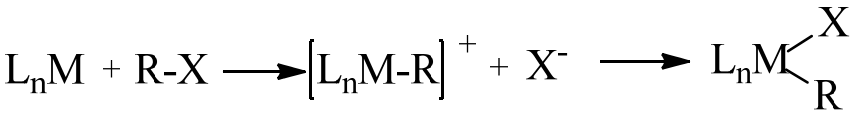


Схема 28

Для этого механизма характерна классическая зависимость реакционной способности галогенида от его структуры, хорошо известная из органической химии. По мере увеличения объема заместителей у атома углерода, скорость реакции изменяется в следующем порядке: MeX > EtX > *i*-PrX. Чем лучше уходящая группа X, тем выше скорость реакции, поэтому относительная реакционная способность изменяется в ряду RI > RBr > RCl. Чем нуклеофильнее металл, тем больше его активность в S_N2 присоединении. Так, например, для комплексов Ni(0) активность изменяется следующим образом: $Ni(PAlk_3)_4$ > $Ni(PAr_3)_4$ > $Ni(PAlk_3)_2$(алкен) > $Ni(PAr_3)_2$(алкен) [99].

Нуклеофильность металла может увеличиваться и, следовательно, оказывать мощное стимулирующее воздействие на S_N2 присоединение, также при присоединении галогенид-иона (если он имеется в растворе) с образованием анионного комплекса. Например, при окислительном присоединении MeI к $RhI(CO)(PPh_3)_2$ иодид-ион первоначально заменяет PPh_3 на металлическом центре с образованием промежуточного комплекса $[RhI_2(CO)(PPh_3)]^-$, который очень быстро реагирует с MeI, образуя продукт реакции $Rh(Me)I_2(CO)(PPh_3)_2$ и высвобождая иодид-анион [100].

В оптически активных галогенидах происходит инверсия стереогенного центра (Схема 29) [101].

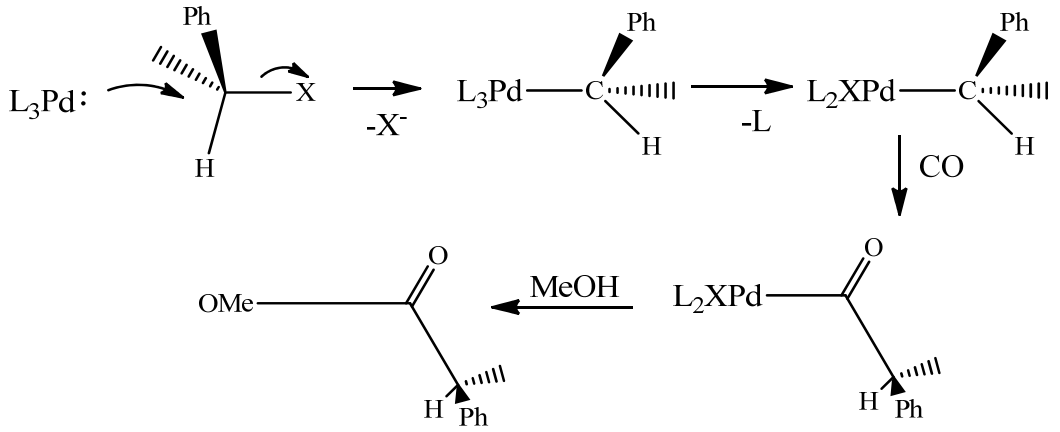


Схема 29

Образующийся в результате присоединения по механизму S_N2 комплекс, как правило, имеет *транс*-конфигурацию (Схема 30), что может служить косвенным подтверждением механизма.

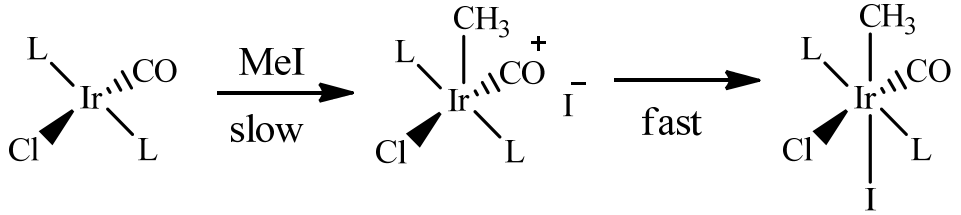


Схема 30

Анион-радикальный механизм может быть цепным или нецепным. *Нецепной механизм* представлен на схеме 31 на примере реакции комплекса Pt(0):

$$PtL_2 + RX \longrightarrow \left\{ [PtL_2]^{\bullet+} + RX^{\bullet-} \right\} \longrightarrow \left\{ PtXL_2^{\bullet} + R^{\bullet} \right\} \longrightarrow RPtXL_2$$

Схема 31

Ключевой особенностью является перенос электронов от комплекса PtL_2 к RX с образованием катион-радикала $PtL_2^{\bullet+}$ и анион-радикала $RX^{\bullet-}$. Затем катионный комплекс $PtL_2^{\bullet+}$ отрывает анион X^- от анион-радикала $RX^{\bullet-}$ с получением радикала $R^{\bullet}$, который приводит к образованию конечного продукта реакции $RPtXL_2$, прежде чем радикал сможет выйти из клетки растворителя. С увеличением основности металла облегчается перенос электрона. Реакционная способность галогенидов падает в ряду RI > RBr > RCl, а реакция алкилтозилатов ROTs (в отличие от процесса S_N2) протекает очень медленно. Это связано с разницей в энергиях связи C–X, т.к. электрон при образовании анион-радикала переносится на σ*-орбиталь этой связи. По той же причине среди алкилгалогенидов наиболее реакционноспособными являются третичные системы.

Цепной анион-радикальный механизм ($S_{RN}1$) был предложен в 1970 г. Баннетом и Кимом для реакций нуклеофильного замещения в неактивированных галогенаренах в мягких условиях (Схема 32) [102].

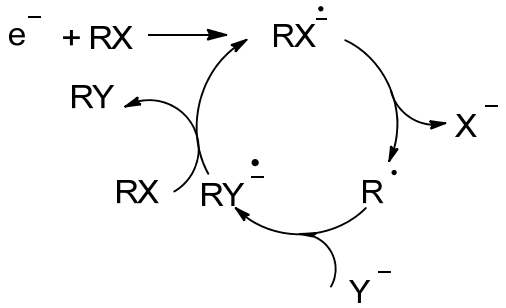


Схема 32

Цепные ион-радикальные реакции замещения могут протекать самопроизвольно, если в системе генерировать ион-радикалы ароматического субстрата. Получить ион-радикалы ароматических молекул можно взаимодействием ароматических субстратов с сольватированными электронами, которые генерируются путем растворения щелочных металлов в жидком аммиаке [102, 103], также с помощью реакции переноса электрона с нуклеофила на ароматический субстрат (SET), эта реакция характерна для нуклеофилов, обладающих сильными донорными свойствами [104]. Кроме того, ион-радикалы могут быть получены электрохимически [105] или фотохимически [106].

Примером цепного анион-радикального механизма в реакции окислительного присоединения комплекса металла является взаимодействие галогенаренов с тетракарбонилкобальтатным анионом при освещении УФ светом (Схема 33) [47].

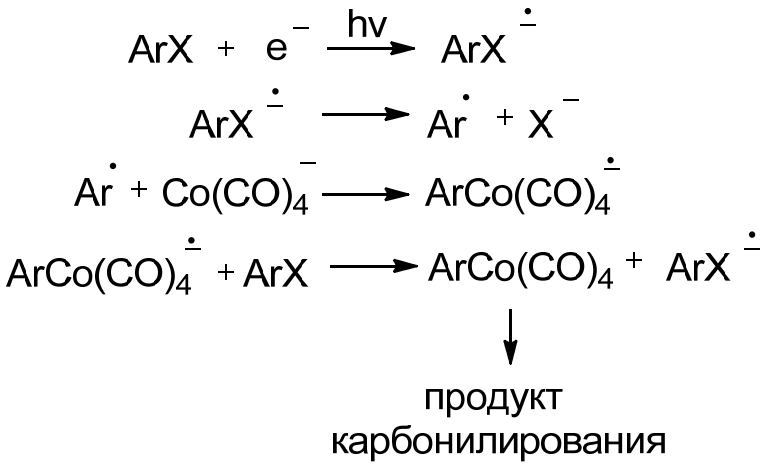


Схема 33

Основными стадиями *цепного радикального механизма*, изображенного на схеме 34, являются инициирование (реакция (1)), развитие цепи (реакции (2–3)) и обрыв цепи (4−5).

$$In + R\text{-}X \longrightarrow In\text{-}X + R^{\bullet} \quad (1)$$

$$M^{n} + R^{\bullet} \longrightarrow RM^{(n+1)} \quad (2)$$

$$RM^{(n+1)} + R\text{-}X \longrightarrow RM^{(n+2)}X + R^{\bullet} \quad (3)$$

$$2\,R^{\bullet} \longrightarrow R_2 \quad (4)$$

$$RM^{(n+1)} + R^{\bullet} \longrightarrow R_2M^{(n+2)} \quad (5)$$

Схема 34

В отличие от нецепного радикального механизма, реакция замедляется или полностью останавливается в присутствии радикальных ингибиторов, таких как пространственно затрудненные фенолы, например, 2,6-ди-(*трет*-бутил)фенол; при этом образуется инертный арилоксильный радикал $ArO^{\cdot}$.

Согласованный механизм характерен для палладиевого катализа реакций неполярных реагентов [106–109] или галогенаренов [110–113]. Экспериментальными доказательствами такого механизма являются относительная конфигурация стереогенного центра в случае хирального реагента AB и *цис*-положение лигандов A и B в образующемся комплексе палладия (Схема 35) [101]. Последнее, однако, может не наблюдаться в случае возможной *цис/транс* изомеризации получающегося комплекса [114, 115].

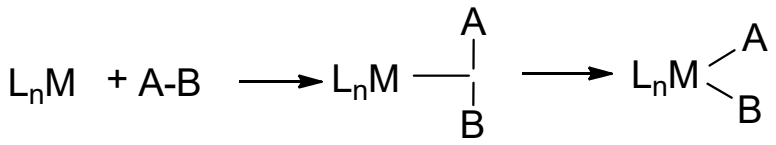


Схема 35

Именно по такому механизму взаимодействуют галогенарены с комплексами Pd(0). Первое исследование такой реакции было проведено на примере присоединения иодбензола к комплексу $Pd(PPh_3)_4$ (Схема 36) [116].

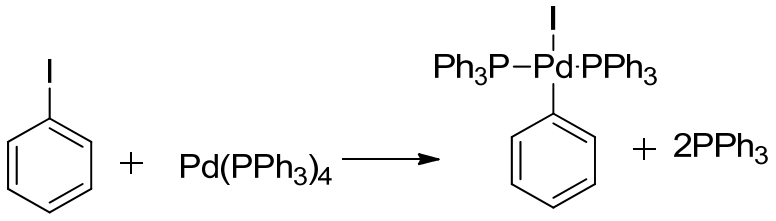


Схема 36

Это исследование показало, что наиболее активны арилиодиды, а наименее – арилхлориды (PhI > PhBr > PhCl). Замещенные хлорбензолы вступают в реакцию лишь при наличии акцепторных заместителей. Кинетические исследования окислительного присоединения арилиодида к $Pd(PPh_3)_4$ показали, что активной формой палладия является комплекс $Pd(PPh_3)_2$, который образуется при диссоциации $Pd(PPh_3)_4$ [117].

В 1990 году Аматоре и Пфлюгер [118], используя электрохимические методы, показали, что окислительное присоединение арилиодида к $Pd(PPh_3)_2$ происходит через трехцентровый интермедиат **14**, а не через ионный интермедиат **15**, предложенный ранее в работе [111] (Схема 37).

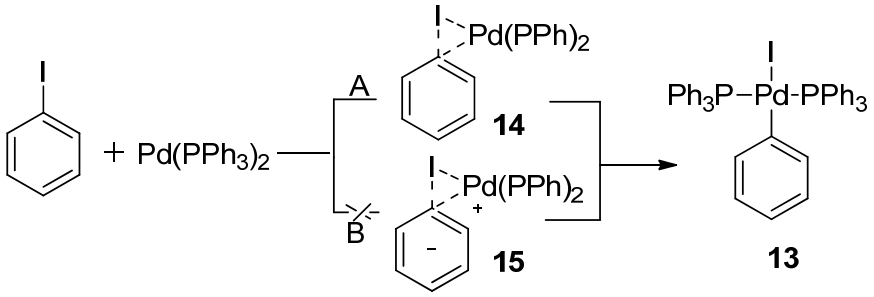


Схема 37

При этом образуется комплекс **13**, имеющий *транс*-конфигурацию. Позднее было показано, что он является термодинамическим продуктом. Первоначально согласованное окислительное присоединение приводит к *цис*-комплексам, которые затем изомеризуются в более устойчивые *транс*-комплексы **13** [114, 115].

При использовании в качестве предкатализатора ацетата палладия(II) возможно образование *транс*-структур и без изомеризации, непосредственно в ходе *OxIns*. Аматоре и Ютанд обнаружили [117, 119, 120], что в реакции $Pd(OAc)_2$ с фосфинами образуется трехкоординированный анионный комплекс Pd(0) (комплекс **16**) вместо ожидаемого двухкоординированного комплекса $Pd(PR_3)_2$ (Схема 38).

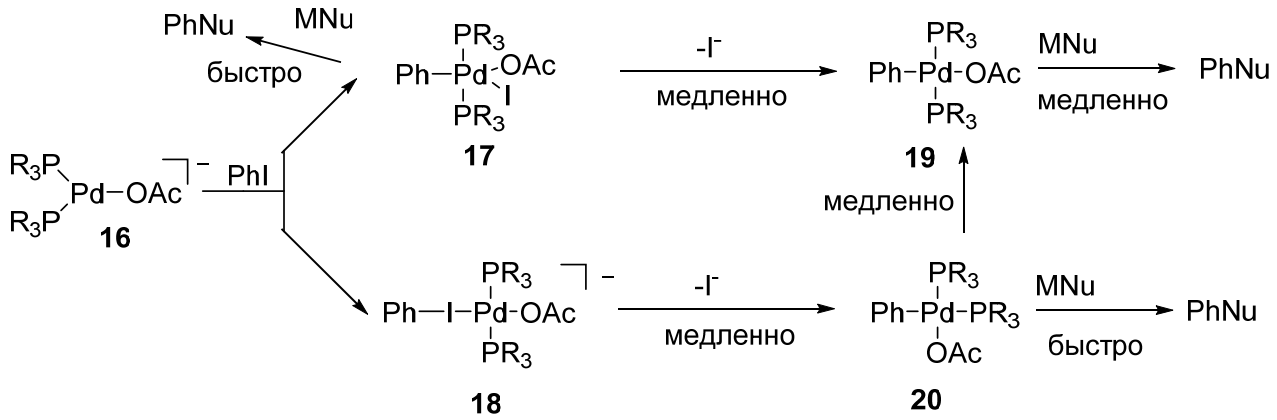


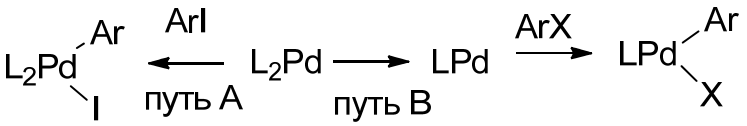
Схема 38

Ацетатный ион предкатализатора остается связанным с палладием и влияет на его реакционную способность. Кинетические исследования показали, что при добавлении иодбензола к трехкоординированному комплексу **16** (R = Ph) в течение нескольких секунд количественно образуется новая частица. При этом четырехкоординированный *транс*-комплекс **19** (R = Ph) образуется несколько минут спустя. Авторы предложили механизм образования *транс*-формы катализатора **19** через трех- и пятикоординированные палладиевые частицы [117, 119, 120]. Тем не менее, доминирующая роль пятикоординированной структуры палладия остается дискуссионной, так как известно лишь несколько пятикоординированных комплексов палладия(II), и все они содержат стабилизирующие полидентантные лиганды [121, 122].

Стереохимия палладиевого комплекса, образующегося в результате окислительного присоединения, имеет большое значение для каталитического

цикла, так как *транс*-комплексы **19** реагируют очень медленно с металлоорганическими реагентами в ходе дальнейшей стадии трансметаллирования, в то время как реакции кросс-сочетания с теми же самыми реагентами для комплексов в *цис*-конфигурации **20** протекают значительно быстрее [123].

Кинетические исследования Хартвига [124−125] показали, что фосфиновые комплексы Pd(0) могут принимать участие в реакции в виде не только двухкоординированных частиц PdL_2 (ассоциативный механизм, путь А), но и монокоординированных PdL (диссоциативный механизм, путь В) (Схема 39). Это зависит от объема и донорной силы лиганда, природы галогенарена и концентраций реагентов [126].



L = P(*t*-Bu)$_3$, AdP(*t*-Bu)$_2$, CyP(*t*-Bu)$_2$, PCy$_3$; X = Cl, Br

Схема 39

Позже Ютанд и др. продемонстрировали, что эти два механизма могут осуществляться и для катализа реакций галогенаренов *бис*-карбеновыми комплексами палладия(0) (Схема 40) [127].

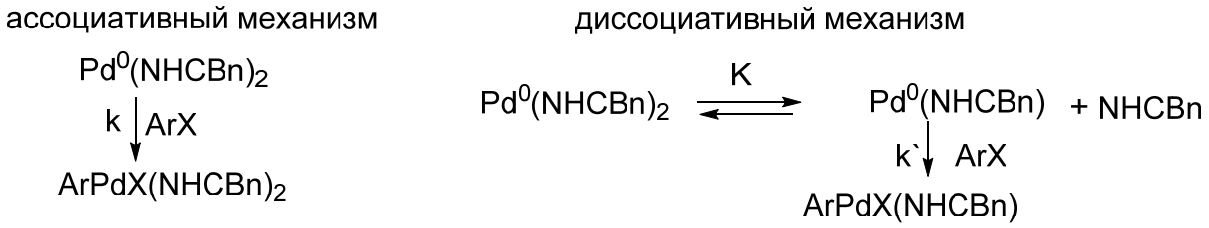


Схема 40

3. Постановка задачи

Из литературного обзора следует, что для всех реакций кросс-сочетания характерна общая стадия окислительного присоединения, часто являющаяся скорость-определяющей в каталитическом цикле. Кроме того, именно эта стадия ответственна за то, будет ли данный катализатор активировать тот или иной органический субстрат. Это означает, что понимание закономерностей протекания этой стадии весьма важно для разработки новых каталитических процессов. В зависимости от природы металлоцентра и условий реакции, окислительное присоединение может осуществляться по нескольким различным механизмам, заметно различающимся по хемо- и региоселективности. В связи с этим желательно иметь критерий, который позволяет определить, к какому из типов активации относится тот или иной процесс. Мы предположили, что таким критерием может стать различный *орто*-эффект метильного заместителя, так как у этого заместителя не только сведена к минимуму разница в электронных эффектах в *орто*- и *пара*-положениях относительно реакционного центра [128, с. 526] (что позволяет сравнительно легко учесть этот фактор), но и отсутствует возможность хелатирования.

Таким образом, целью данной работы явилось определение влияния заместителя в *орто*-положении к атому галогена в замещенных галогенаренах на скорость реакций кросс-сочетания в зависимости от типа используемого катализатора и применение полученных результатов для определения механизма стадии окислительного присоединения в этих реакциях. Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

1. Определить *орто*-эффект метильного заместителя в реакциях кросс-сочетания замещенных бром- и иодбензолов, катализируемых фосфиновыми комплексами палладия(II).

2. Изучить *орто*-эффект метильного заместителя в реакциях кросс-сочетания замещенных бром- и иодбензолов, катализируемых ациклическими диаминокарбеновыми комплексами палладия(II).

3. Исследовать *орто*-эффект заместителя в кобальт-катализируемом метоксикарбонилировании галогенаренов.

4. Применить полученные данные в качестве критерия определения механизма стадии окислительного присоединения в другой реакции функционализации галогенаренов – медь-катализируемом C–N кросс-сочетании.

4. Обсуждение результатов

4.1. Влияние *орто*-замещения на относительную реакционную способность галогенаренов в реакциях кросс-сочетания, катализируемых комплексами Pd

4.1.1. Реакции кросс-сочетания, катализируемые фосфиновыми комплексами Pd

Литературный обзор показал, что из всех реакций кросс-сочетания природа стадии окислительного присоединения наиболее изучена для реакций образования связей C–C, катализируемых трифенилфосфиновыми комплексами Pd. В этих процессах окислительное присоединение, во-первых, является скорость-определяющей стадией, а во-вторых, осуществляется по согласованному трехцентровому механизму (*OxIns*). Поэтому в данной работе в качестве модельных реакций для определения пространственного влияния заместителя на скорость *OxIns* были использованы два процесса с участием различных метилзамещенных иодбензолов **21**−**25**, катализируемых трифенилфосфиновыми комплексами Pd(0), образующимися *in situ*: реакция Сузуки (Схема 41) и реакция метоксикарбонилирования (Схема 42):

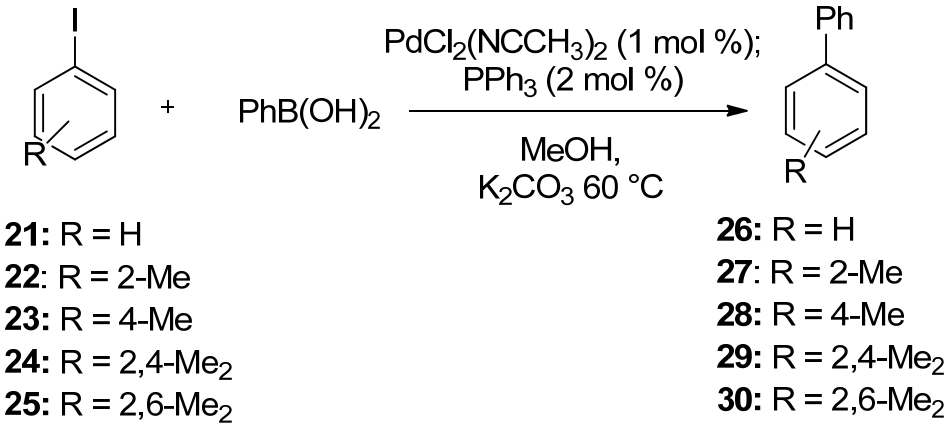


Схема 41

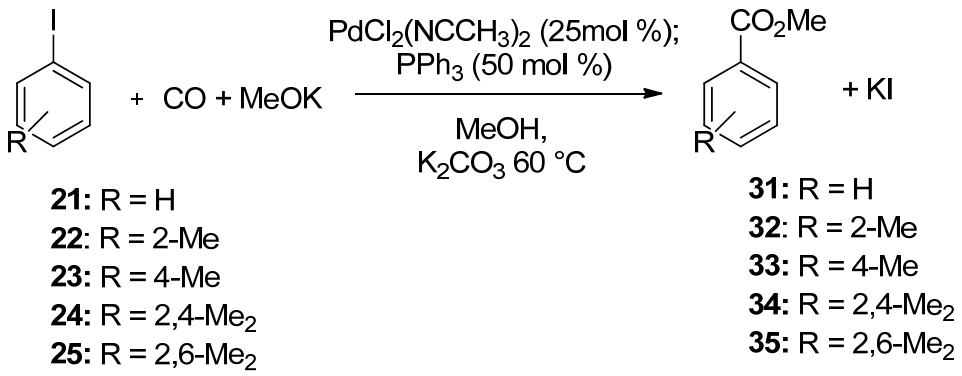


Схема 42

Из полученных данных (Таблица 1) видно, что введение метильного заместителя как в *орто*-, так и *пара*- по отношению к реакционному центру затрудняет окислительное присоединение, что полностью согласуется с донорным электронным эффектом метильной группы [101].

Таблица 1. Относительная рекционная способность замещенных иобензолов ArI в реакциях кросс-сочетания, катализируемых фосфиновым комплексом палладия

Субстрат	Реакция Сузуки (отн. константа)[a]	Реакция метокси-карбонилирования (отн. константа)[a]
21	1.0	1.0
22	0.57	0.61
23	0.88	0.75
24	0.40	-
25	0.36	-

[a]Отн. погрешность определения 10 %

Также можно заметить, что введение метильной группы в *орто*-положение замедляет реакцию заметно сильнее, чем в *пара*-положение. Такой вывод можно сделать как из сравнения реакционной способности иодбензола (**21**), 2-иодтолуола (**22**) и 4-иодтолуола (**23**) в реакции

метоксикарбонилирования, так и из сопоставления данных реакционной способности иодбензола (**21**), 2-иодтолуола (**22**) и 4-иодтолуола (**23**) или для 2-иодтолуола (**22**), 1-иод-2,4-диметилбензола (**24**) и 2-иод-1,3-диметилбензола (**25**) в реакции Сузуки.

Это свидетельствует о том, что *орто*-эффект метильной группы в типичной реакции окислительного присоединения, протекающей по согласованному трехцентровому механизму, заключается в замедлении процесса, подобно тому, как это происходит в реакциях ароматического нуклеофильного замещения [129].

4.1.2. Реакции кросс-сочетания, катализируемые карбеновыми комплексами Pd

Для определения зависимости пространственного влияния заместителя на скорость палладийкатализируемых реакций кросс-сочетания от лигандного окружения металлоцентра была изучена сравнительная реакционная способность различных метилзамещенных иодбензолов в двух реакциях C–C кросс-сочетания, катализируемых ациклическим диаминокарбеновым комплексом палладия: в реакции Сузуки (Схема 43) и в «безмедной» реакции Соногаширы (Схема 44). В качестве катализатора был взят изученный ранее в нашей лаборатории аминогидразинокарбеновый комплекс **36** (схема 43):

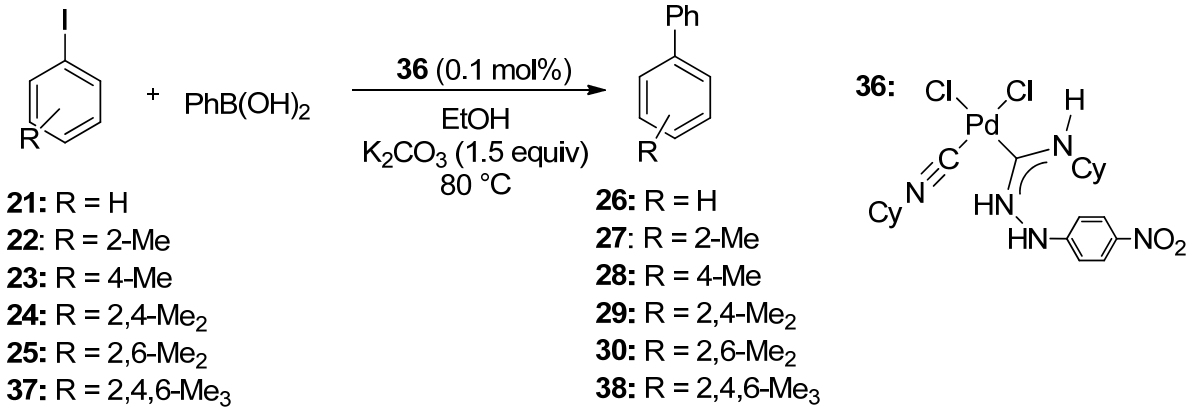


Схема 43

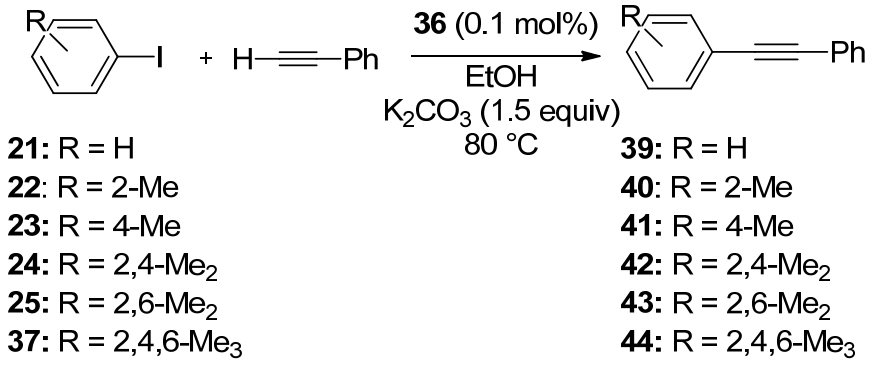


Схема 44

Полученные результаты представлены в таблице 2:

Таблица 2. Относительная реакционная способность замещенных иодбензолов ArI в реакциях кросс-сочетания, катализируемых ациклическим диаминокарбеновым комплексом Pd

Субстрат	Реакция Сузуки (отн. константа)[a]	Реакция Соногаширы в «безмедном» варианте (отн. константа)[a]
21	1.0	1.0
22	0.67	0.83
23	0.73	0.85
24	0.45	0.60
25	0.42	0.64
37	0.23	0.38

[a]Отн. погрешность определения 10 %

Из сравнения данных таблицы 2 с таблицей 1 видно, что в случае катализа ациклическим диаминокарбеновым комплексом палладия (комплекс **36**) чувствительность к стерическому влиянию метильного заместителя резко падает, и различие в скоростях как реакции Соногаширы, так и реакции Сузуки

для *орто*- и *пара*-замещенных изомеров находится в пределах погрешности. В то же время чувствительность к электронному влиянию заместителя остается, хотя и несколько снижается.

Причиной такого различия во влиянии заместителей при смене лигандного окружения может быть смена скорость-определяющей стадии каталитического цикла (Схема 2). Из литературы известно, что карбеновые комплексы палладия являются значительно более активными катализаторами реакций кросс-сочетания, чем трифенилфосфиновые [14]. Наши экспериментальные данные подтверждают это наблюдение, так как в данной работе реакции Сузуки с различными катализаторами проводились в одинаковых условиях (см. Экспериментальную часть) и при этом для достижения той же конверсии за сопоставимое время карбенового комплекса **36** требовалось в несколько раз меньше. Ускорение реакции кросс-сочетания при использовании подобных катализаторов связано именно с облегчением стадии окислительного присоединения [14]. Карбеновые лиганды являются заметно более донорными, чем фосфиновые [14], поэтому окислительное присоединение в карбеновых комплексах облегчено, а восстановительное элиминирование (последняя стадия цикла) может затрудняться и стать скорость-определяющей стадией.

Еще одно подтверждение смены скорость-определяющей стадии в реакции Сузуки для арилиодидов при переходе от трифенилфосфиновых катализаторов к ациклическим диаминокарбеновым комплексам палладия мы получили, изучив *орто*-эффект метильной группы в этой реакции для арилбромидов (Схема 45, Таблица 3):

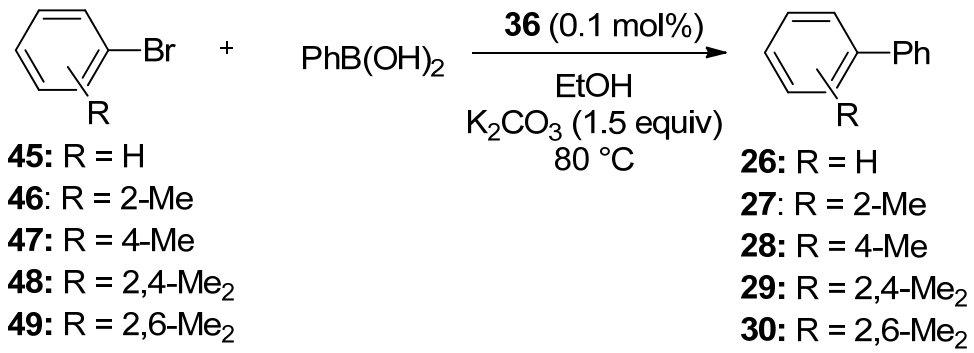


Схема 45

Таблица 3. Относительная реакционная способность замещенных бромбензолов ArBr в реакции Сузуки, катализируемой ациклическим диаминокарбеновым комплексом Pd

Субстрат	Реакция Сузуки (относительная константа скорости)[a]
45	1
46	0.48
47	0.60
48	0.24
49	0.12

[a]Отн. погрешность определения 10 %

Из данных таблицы 3 видно, что переход от иод- к бромпроизводным приводит к появлению заметного дополнительного тормозящего эффекта метильной группы в *орто*- положении по сравнению с *пара*-замещением (аналогичного наблюдаемому в реакциях иодаренов, катализируемых трифенилфосфиновыми комплексами палладия). Причиной этого, очевидно, является затруднение стадии окислительного присоединения при использовании в качестве субстратов бромаренов вместо иодпроизводных [130], вследствие чего эта стадия вновь становится скорость определяющей.

Предположение о том, что в случае катализа карбеновым комплексом **36** реакций кросс-сочетания с участием иодаренов окислительное присоединение

перестает быть скорость-определяющей стадией, подтверждается также различным электронным влиянием заместителей в реакциях Сузуки и Соногаширы в «безмедном» варианте. Ведь в соответствии с классическим механизмом реакций кросс-сочетания стадия окислительного присоединения для этих двух процессов одинакова (Схемы 4 и 11, 12). Так как в данной работе эти реакции проводились в одинаковых условиях (температура, растворитель, основание), то чувствительность окислительного присоединения к влиянию заместителя должна совпадать. Различие в этой чувствительности для двух рассматриваемых реакций (Таблица 2) может свидетельствовать о том, что при катализе карбеновым комплексом **36** окислительное присоединение не является скорость-определяющей стадией в обоих случаях (в реакции Сузуки и Соногашира в «безмедном» варианте, катализируемых ациклическим диаминокарбеновым комплексом Pd).

4.2. Влияние *орто*-замещения на относительную реакционную способность галогенаренов в реакции метоксикарбонилирования, катализируемой комплексом кобальта

4.2.1. *орто*-Эффект в реакции кобальт-катализируемого карбонилирования замещенных бромбензолов

Нами была изучена относительная реакционная способность бромбензола, *орто*- и *пара*-бромзамещенных толуолов **45**, **46**, **47**, а также 2-бром-1,3,5-триметилбензола **50** в реакции карбонилирования, катализируемой карбонильным комплексом кобальта (Схема 46):

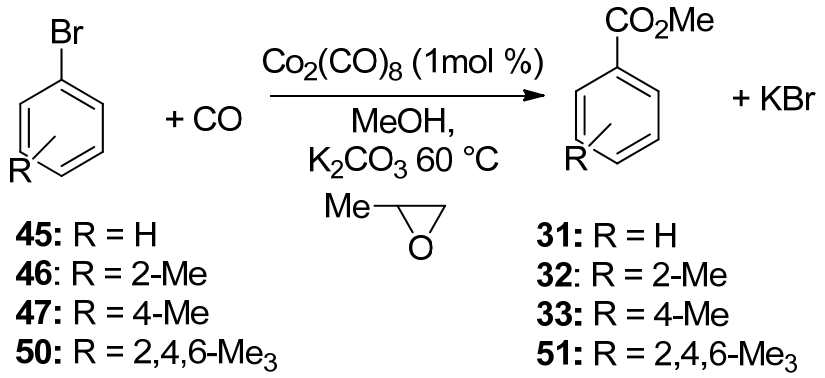


Схема 46

В этих соединениях в роли заместителя выступает метильная группа, обладающая только индуктивным донорным эффектом. Из литературных данных известно, что реакция кобальт-катализируемого карбонилирования замещенных бромбензолов в целом ускоряется электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце [64]. Поэтому можно было бы ожидать, что *орто*-бромтолуол окажется наименее реакционноспособным. Но проведенный эксперимент опроверг это предположение (Схема 47):

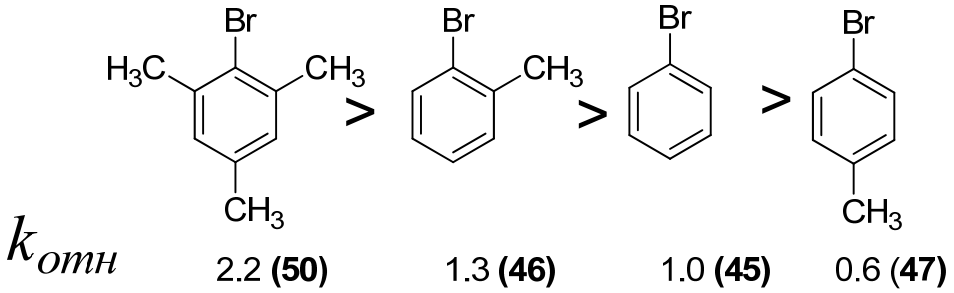


Схема 47

«Перемещение» ближе к реакционному центру метильной группы, обладающей ярко выраженным индуктивным донорным эффектом [128, 131] приводит не к замедлению, а к ускорению реакции карбонилирования. Более того, введение в молекулу *пара*-бромтолуола дополнительно двух донорных заместителей в *орто*-положение к атому брома (соединение **50**, Схема 47) делает субстрат более реакционноспособным.

Причина наблюдаемого положительного *орто*-эффекта может заключаться в особенностях механизма кобальт-катализируемого карбонилирования. Реакция осуществляется по анион-радикальному механизму [64], при этом расщепление связи углерод-галоген может протекать стадийно или синхронно [132] (Схема 48):

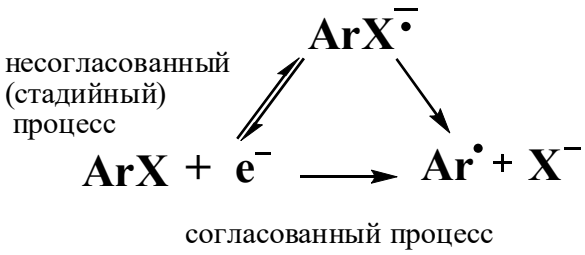


Схема 48

Более того, стадийный процесс может протекать в две стадии, а может и в три (в зависимости от того, является ли промежуточно образующаяся частица $ArX^{-\cdot}$ анион-радикалом π- или σ-типа) [133], т.е., в общем виде схема разрыва связи C-X выглядит следующим образом (Схема 49):

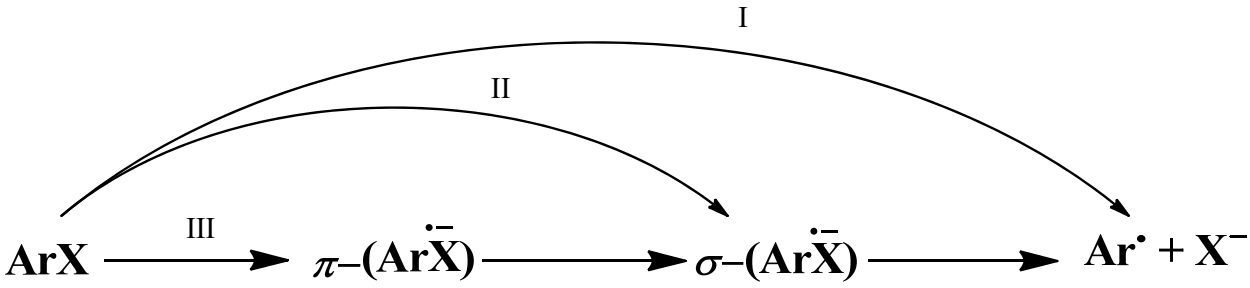


Схема 49

В зависимости от строения субстрата, процесс анион-радикальной активации галогенарена протекает, преимущественно, по пути **I**, **II** или **III**. Среди галогенбензолов иодиды, как правило, образуют сравнительно стабильные σ-анион-радикалы, так как эти молекулы имеют относительно низколежащую σ*-орбиталь связи C-I [133]. Это приводит к преобладанию пути

II при анион-радикальном замещении в арилиодидах. Арилбромиды (и, тем более, арилхлориды) с акцепторными заместителями в ароматическом ядре, а также с конденсированной ароматической системой содержат более низколежащие π*-орбитали, поэтому для них анион-радикальное замещение протекает преимущественно по пути **III**. Неактивированные арилбромиды и арилхлориды чаще всего реагируют по синхронному механизму **I** [132]. Поэтому влияние заместителя на реакционную способность галогенарена может принципиально различаться в зависимости от того, в какую из упомянутых групп попадает галогенарен.

В нашей лаборатории был проведен квантово-химический расчет методом DFT предполагаемого пути анион-радикальной активации бромбензола и некоторых замещенных бромбензолов. Было обнаружено, что в случае бромбензола сечение поверхности потенциальной энергии (ППЭ) вдоль координаты растяжения связи C-Br анион-радикала бромбензола не имеет выраженного минимума, т.е. процесс активации галогенарена должен протекать по синхронному механизму.

При этом сканирование поверхности потенциальной энергии анион-радикала показало, что, в интервале длин связи C−Br 1.83−2.20 Å (т.е. на начальном пути реакции, в наиболее высокоэнергетичной области) анион-радикал бромбензола в низшем энергетическом состоянии имеет не плоское, а изогнутое строение, при котором атом брома выведен из плоскости кольца (рисунок 2):

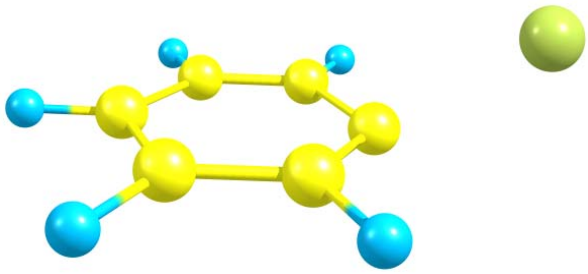


Рисунок 2. Выход атома брома из плоскости фенильного кольца в анион-радикале бромбензола

Это приводит к тому, что факторы, способствующие выводу атома брома из плоскости фенильного кольца, приводят к увеличению скорости реакции. А наличие в *орто*-положении к реакционному центру заместителя как раз и является таким фактором, так как дестабилизирует плоскую структуру в результате Ван-дер-Ваальсового отталкивания.

4.2.2. *орто*-Эффект в реакции кобальт-катализируемого карбонилирования замещенных хлорбензолов

Для проверки общности ускорения кобальт-катализируемого карбонилирования *орто*-метильным заместителем было изучено карбонилирование замещенных хлорбензолов. Оказалось, что *орто*-хлортолуол практически не вступает в реакцию, тогда как 2,4-дихлортолуол легко подвергается карбонилированию в тех же условиях, что и бромарены. Предварительный эксперимент подтвердил необычное ускоряющее влияние *орто*-метильной группы, поэтому представляло интерес более тщательное изучение *орто*-эффекта различных заместителей, помимо метильной группы.

Методом конкурентных реакций нами была исследована относительная реакционная способность различных замещенных дихлорбензолов (**52−58** и **66−69)** (Схема 50):

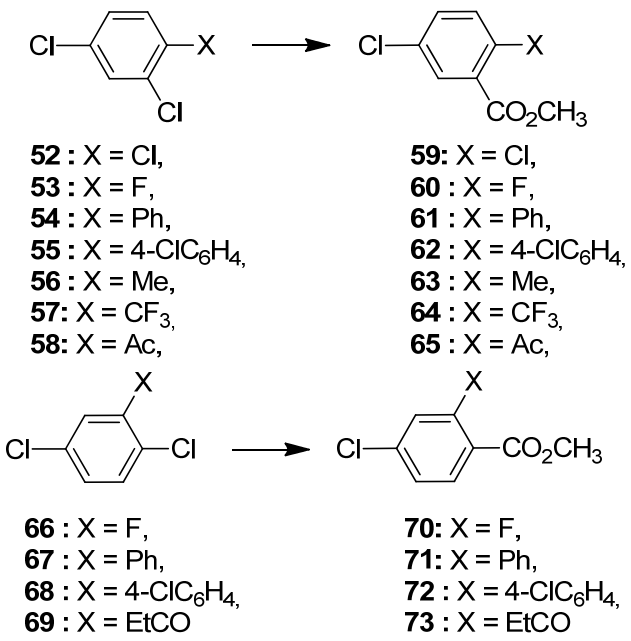


Схема 50

Определение относительной константы скорости проводили по расходу исходных субстратов, так как анализ реакционных смесей методом ЯМР ^{1}H после проведения карбонилирования и холостые эксперименты показали, что данные галогенарены расходуются в системе лишь в результате реакции карбонилирования. Были получены следующие данные по относительной реакционной способности замещенных дихлорбензолов (Схема 51):

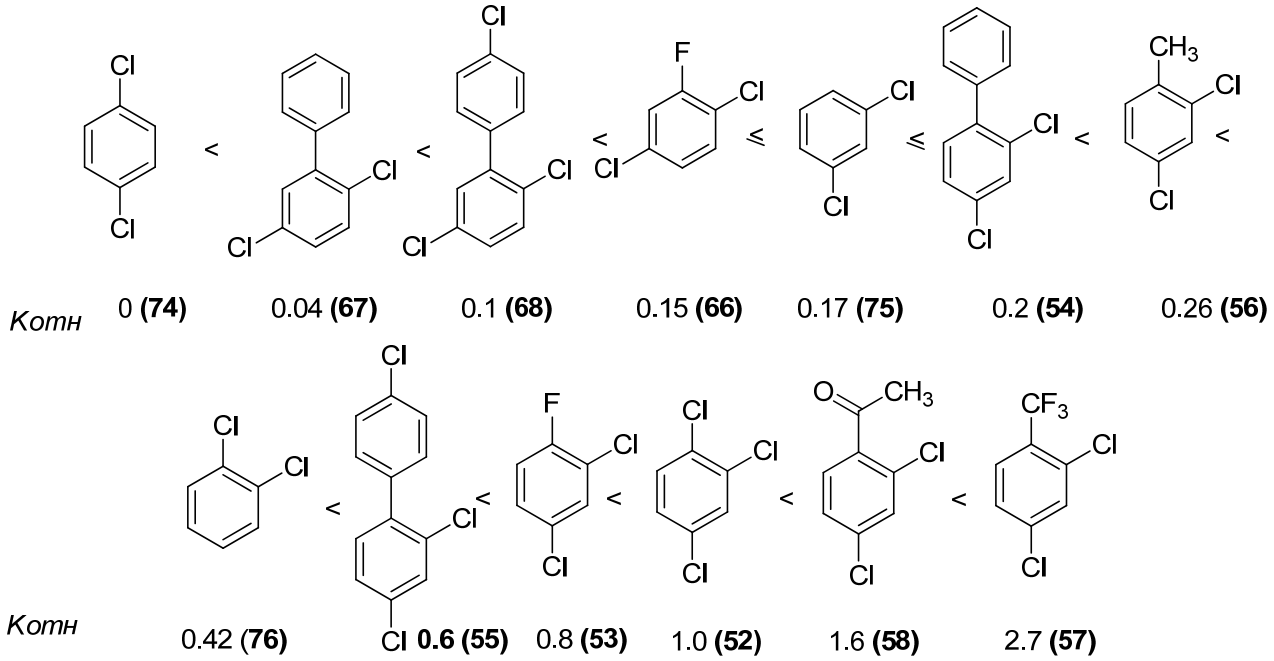


Схема 51

Наблюдаемые факты свидетельствуют о важности пространственного влиянии заместителя в этом процессе. Так, переход от *мета*-дихлорбензола **(75)** к 2,4-дихлортолуолу **(56)** ускоряет процесс карбонилирования, несмотря на электронодонорный характер метильного заместителя. Это свидетельствует о наличии особого эффекта заместителя, не описываемого в рамках концепции электронного влияния. Еще один факт, не находящий объяснения в рамках концепции электронного влияния заместителей на реакционную способность ароматического субстрата в реакции замещения – бóльшая реакционная способность *орто*-дихлорбензола **(76)** по сравнению с *мета*-дихлорбензолом **(75)**.

Учитывая отмеченные сложности трактовки данных по относительной реакционной способности различных замещенных дихлорбензолов, мы использовали методологию исследования региоселективности карбонилирования 1,3- и 1,4-дихлорбензолов **(74, 75)**, содержащих различные заместители в *орто*-положении к одному из атомов хлора. Определение внутрисубстратной селективности проводили путем выделения из реакционных смесей, полученных в результате проведения реакции до небольших конверсий, основного продукта и установления его структуры методами спектроскопии ЯМР.

Было обнаружено, что во всех исследованных субстратах карбонилированию подвергается, прежде всего, атом хлора в положении 2, что говорит об ускорении реакции карбонилирования *орто*-заместителем по сравнению с тем же заместителем, находящимся в *мета*- или *пара*-положении. Все исследованные заместители (соединения **52**, **53**, **56–58**, **66**, **69**; региоселективность карбонилирования субстратов **54**, **55**, **67**, **68** была изучена в нашей лаборатории ранее [134]), независимо от своего электронного влияния, характеризуются положительным *орто*-эффектом.

Обнаруженный универсальный положительный *орто*-эффект имеет большое значение для использования реакции карбонилирования в

органическом синтезе при получении различных бензойных кислот сложного строения. Он позволяет проводить карбонилирование даже таких замещенных хлорбензолов, которые имеют несколько донорных заместителей в бензольном кольце (Схема 52):

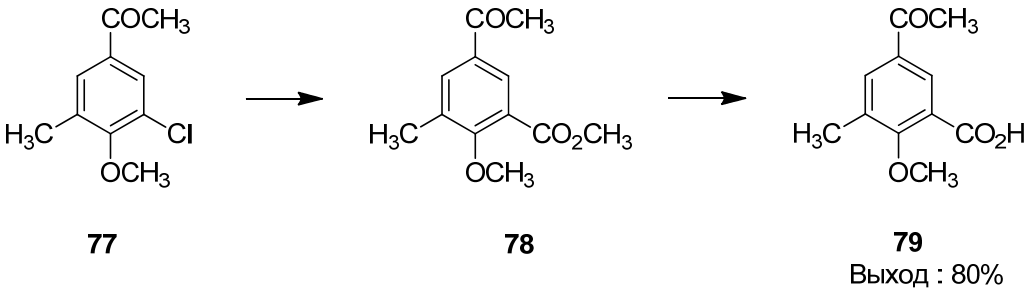


Схема 52

Причиной наблюдаемого влияния заместителя на скорость и региоселективность реакции может быть стадийный анион-радикальный механизм активации галогенаренов, включающий стадию образования анион-радикала и последующую стадию его фрагментации. Скорость реакции фрагментации анион-радикала сложным образом зависит от его энергии образования, сравнительной количественной характеристикой которой может служить стандартный восстановительный потенциал галогенарена. С одной стороны, менее отрицательное значение восстановительного потенциала субстрата – галогенарена – соответствует большей концентрации анион-радикала и, как следствие этого, ведет к увеличению скорости его фрагментации. С другой стороны, анион-радикал с меньшей энергией образования при прочих равных условиях должен в соответствии с принципом Бэла-Эванса-Поляни медленнее фрагментировать. Такая зависимость константы скорости фрагментации анион-радикалов от их энергии образования действительно наблюдается для ряда галогенаренов [135, 136].

Подобное обилие факторов, определяющих влияние заместителя на реакционную способность арилхлоридов в реакциях анион-радикального замещения, приводит к сложности интерпретации экспериментальных данных

(и, возможно, является причиной слабой изученности этого вопроса в литературе).

Особенности влияния заместителя на региоселективность карбонилирования полихлораренов можно объяснить тем, что при протекании реакции по стадийному механизму региоселективность анион-радикального замещения в арилдихлоридах определяется стадией фрагментации образующегося анион-радикала (Схема 53):

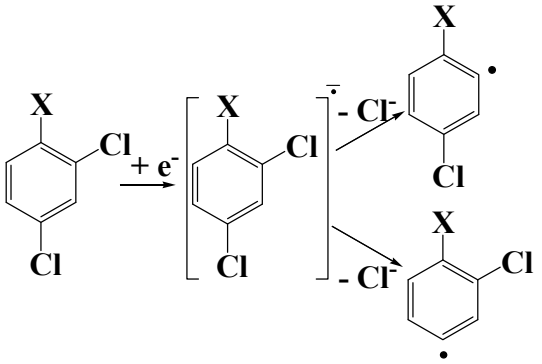


Схема 53

При этом в соответствии с принципом Белла-Эванса-Поляни реакция будет предпочтительно протекать по наименее прочной связи C-Cl (Схема 54):

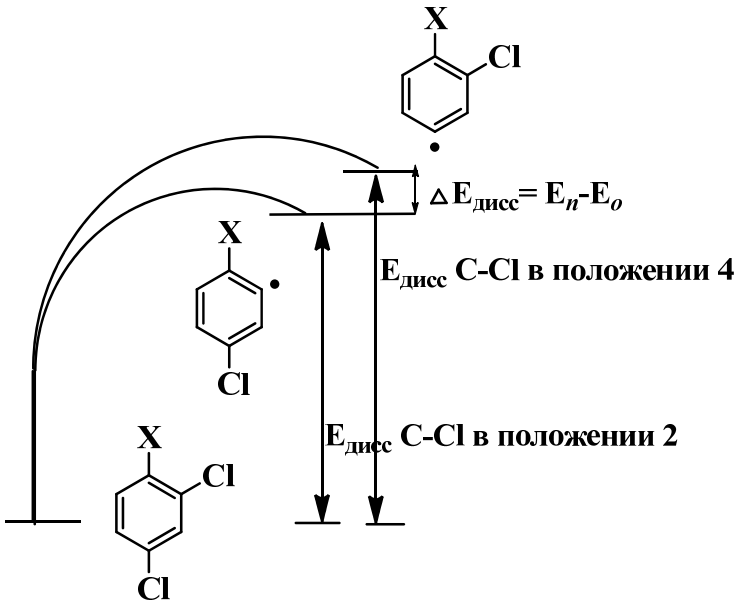


Схема 54

Квантово-механические расчеты сравнительной прочности связи для некоторых субстратов, проведенные в нашей лаборатории методом DFT, показали, что во всех изученных соединениях связь C-Cl в *орто*-положении к заместителю X действительно является менее прочной [137].

Для экспериментальной проверки нашего предположения мы изучили региоселективность анион-радикальных реакций замещенных дихлорбензолов на примере восстановления 2,4-, 2,3- и 2,5-дихлорбифенилов (**54, 80, 68**) комплексом натрия с нафталином до небольших конверсий (схема 55).

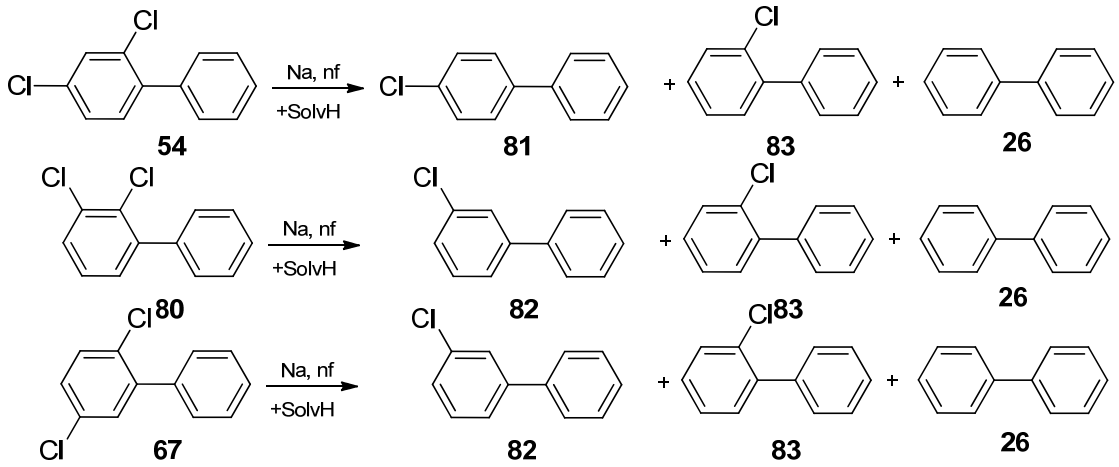


Схема 55

Полученные данные представлены в таблице 4:

Таблица 4. Состав реакционной смеси реакции гидродехлорирования ряда дихлорбифенилов (по данным ГЖХ; условия см. экспериментальную часть)

Субстрат (конверсия, %)	Продукты одноэлектронного восстановления (мольные %)		**26,** (мольные %)
	Основной	Побочный	
54 (6.0)	**81** (2.8)	**83** (<0.01)	3.2
80 (4.8)	**82** (1.0)	**83** (<0.01)	3.8
67 (4.2)	**82** (0.6)	**83** (<0.01)	3.6

Из представленных результатов видно (таблица 4), что в системе во всех случаях наряду с монохлорбифенилами образуется значительное количество незамещенного бифенила, даже при малой (< 5 %) конверсии исходного субстрата. В то же время, реакционная способность монохлорбифенилов в реакции восстановления комплексом натрия с нафталином значительно ниже, чем дихлорбифенилов.

Разрешить данное противоречие можно, предположив, что в системе параллельно одноэлектронному восстановлению протекает процесс многоэлектронного восстановления (схема 56):

$$Ar_2Cl_2 \longrightarrow (Ar_2Cl_2)^{\bar{\bullet}} \longrightarrow (Ar_2Cl)^{\bullet} \longrightarrow (Ar_2Cl)^{-} \longrightarrow \ldots \longrightarrow Ar_2H_2$$

Схема 56

В таком случае кинетическая схема процесса может быть представлена следующим образом (схема 57):

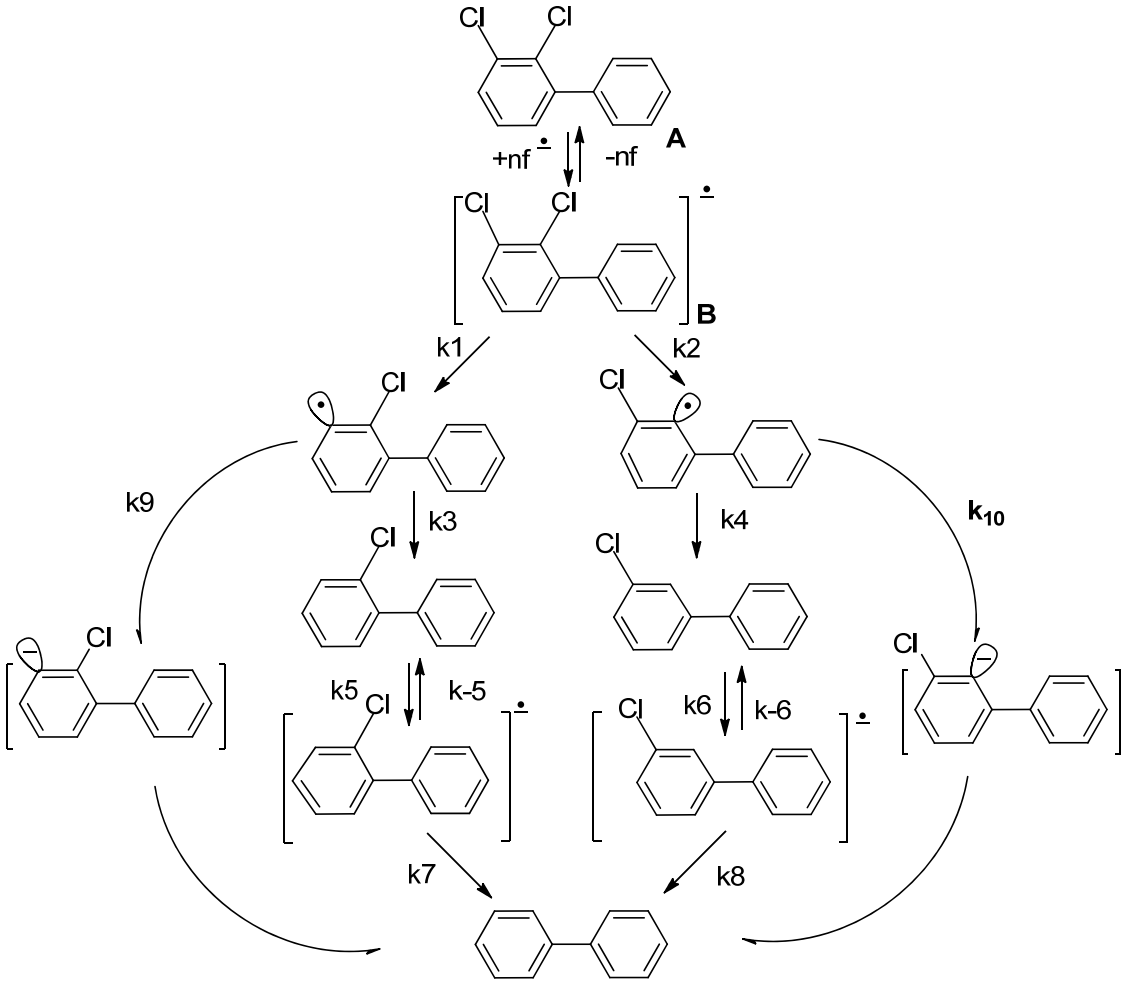


Схема 57

Относительная стабильность анион-радикалов характеризуется константами равновесия образования анион-радикалов из соответствующих хлорбифенилов и анион-радикала нафталина. Эти величины вычислялись из значений восстановительных потенциалов *E*, приведенных в литературе [138].

Моделирование восстановления (программа COPASI, версия 4.2.) изученных дихлорбифенилов с учетом экспериментальных данных по относительной реакционной способности моно- и дихлорбифенилов и расчетных данных по равновесному образованию соответствующих анион-радикалов показало, что доля многоэлектронного восстановления, выражаемая как ($\boldsymbol{k_9}$+$\boldsymbol{k_{10}}$/$\boldsymbol{k_3}$+$\boldsymbol{k_4}$), при проведении гидродехлорирования комплексом натрия с нафталином в растворе в ТГФ достаточно велика (таблица 5):

Таблица 5. Соотношение процессов одноэлектронного и многоэлектронного восстановления при проведении гидродехлорирования комплексом натрия с нафталином

Субстрат	k_9+k_{10}	k_3+k_4	k_9+k_{10}/k_3+k_4
54	0.020	0.020	1.0
80	0.020	0.0053	3.8
67	0.020	0.0033	6.0

Подобные многоэлектронные процессы хорошо известны при электрохимическом восстановлении [139], когда образовавшийся в результате фрагментации радикал не успевает покинуть катодное пространство и восстанавливается дальше до моноаниона и даже до дианиона в случае наличия в нем нескольких функциональных групп. Наличие такого эффекта в используемых нами условиях может свидетельствовать о том, что восстановитель в данном случае представляет собой не просто ионную пару, а агрегированный кластер, имеющий в своем составе не менее четырех катионов натрия и анион-радикалов нафталина (схема 58):

$$ArCl_2 + 4e^- \longrightarrow Ar^{-2} + 2Cl^-$$

Схема 58

Принимая во внимание поправку на долю многоэлектронного процесса, мы можем теперь из данных таблицы 4 с помощью предложенной кинетической схемы оценить региоселективность одноэлектронного восстановления дихлорбифенилов (таблица 6):

Таблица 6. Региоселективность одноэлектронного восстановления дихлорбифенилов

Субстрат	k_1/k_2
54	<0.0035
80	<0.010
67	<0.017

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предпочтительно происходит фрагментация атома хлора, находящегося в *орто*-положении к фенильному заместителю. Таким образом, сравнение данных по восстановлению дихлорбифенилов с приведенными ранее результатами изучения региоселективности кобальткатализируемого метоксикарбонилирования показывает, что наблюдаемый нами в реакции карбонилирования положительный *орто*-эффект имеет причиной анион-радикальную природу стадии окислительного присоединения.

4.3. Влияние *орто*-замещения на относительную реакционную способность галогенаренов в реакциях аминирования

Используя полученные данные о различном *орто*-эффекте метильной группы в зависимости от природы стадии окислительного присоединения и места этой стадии в реакциях кросс-сочетания, мы изучили механизм C–N кросс-сочетания арилбромидов с аминами. Как уже отмечалось в литературном обзоре, один из важных вопросов заключается в том, протекает ли в каждом конкретном случае стадия окислительного присоединения как согласованный трехцентровой процесс (***OxIns***), или через одноэлектронный перенос с комплекса меди на галогенарен (***SET***). Для ответа на этот вопрос определение знака *орто*-эффекта представляется удобным критерием.

Недавно в нашей лаборатории была обнаружена новая эффективная каталитическая система для катализируемого медью *N*-арилирования гидразина [140], алифатических аминов [141] и анилинов [142] с использованием воды в качестве растворителя (Схема 59):

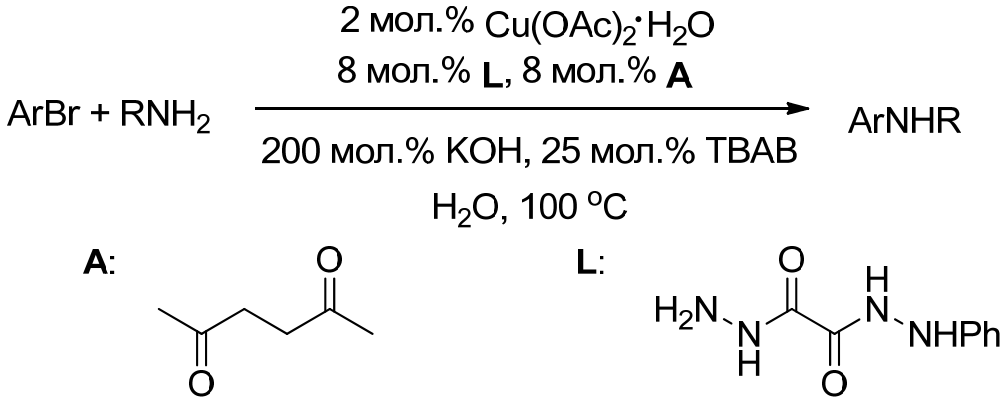


Схема 59

Несмотря на то, что полученные результаты [140, 142] представляют собой практический интерес, механизм реакции до сих пор не был изучен. Поэтому мы применили обнаруженный нами критерий (*орто*-эффект метильной группы) для выяснения природы скорость-определяющей стадии в этой реакции.

Мы сравнили реакционную способность *орто*- и *пара*-бромтолуолов в реакции арилирования анилина. Было обнаружено, что *орто*-бромтолуол значительно менее реакционноспособен, чем *пара*-изомер ($k_{отн}$ = 0.14). Подобные результаты были получены и для арилирования морфолина ($k_{отн}$ = 0.13). Учитывая, что электронное влияние метильной группы в *орто*- и *пара*-положениях почти одинаково, полученный результат свидетельствует о заметном ингибирующем пространственном влиянии и, следовательно, о том, что окислительное присоединение в данных случаях протекает не по анион-радикальному механизму, а через трехцентровое переходное состояние (Схема 24).

Также мы применили для ответа на вопрос об *орто*-эффекте разработанный нами подход к изучению влияния заместителя путем определения региоселективности реакции с участием замещенных дигалогенбензолов. Этот метод имеет преимущество по сравнению с измерением межсубстратной селективности, так как сводит к минимуму влияние внешних факторов.

Взаимодействие замещенных дихлорбензолов **56** и **57** с морфолином, катализируемое вышеуказанной каталитической системой, проводилось до низкой конверсии (33 % и 10 %, соответственно). Анализ реакционных смесей методами ГЖХ-МС и ЯМР ^{1}H показал, что реакция протекает в обоих случаях, хотя во втором случае наряду с аминированием наблюдается восстановление замещенного дихлорбензола **57** (Схема 60, выходы продуктов на основе данных ГЖХ).

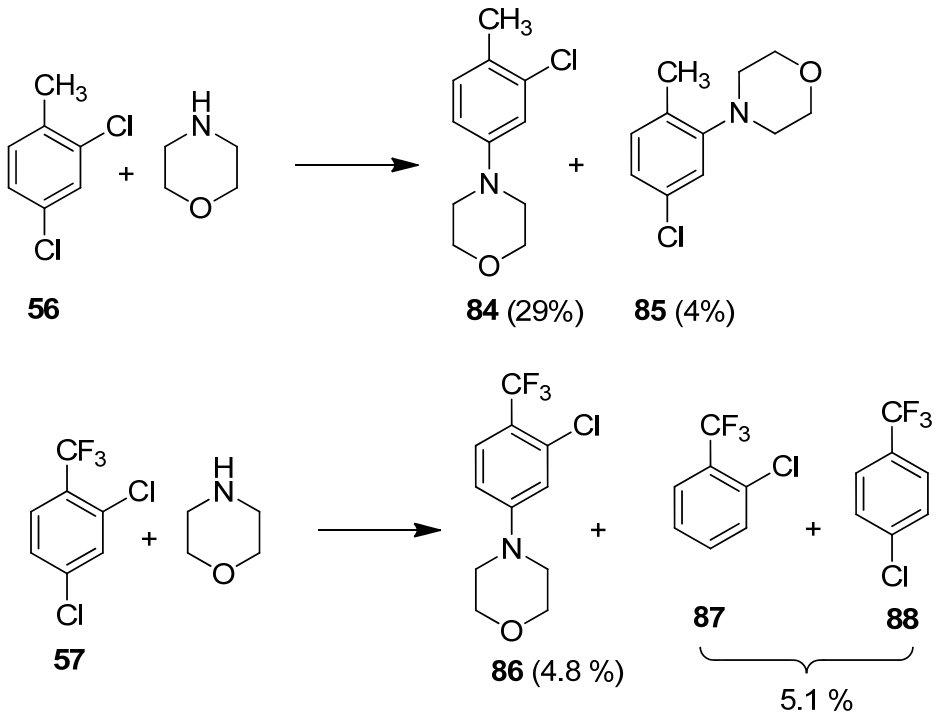


Схема 60

Полученные замещенные *N*-арилморфолины **84–86** были выделены, их структуры были охарактеризованы комплексом физико-химических методов

анализа. Для обоих соединений **56** и **57** заместитель направляет аминирование преимущественно в положении 4 (независимо от знака его электронного влияния) (Схема 60). Таким образом, исследование региоселективности показало универсальное тормозящее влияние *орто*-заместителей (как донора, так и акцептора) и подтвердило протекание стадии окислительного присоединения через трехцентровое переходное состояние (Схема 24).

Интересно то, что побочная реакция восстановления демонстрирует почти полное отсутствие региоселективности (по данным ГЖХ-МС, региоизомеры образуются в почти одинаковом количестве). Это говорит о том, что восстановление в данной каталитической системе протекает по механизму, в котором стадия окислительного присоединения не является скорость-определяющей.

Основные результаты и выводы

1. *орто*-Эффект метильной группы в реакциях кросс-сочетания позволяет сделать выбор в пользу анион-радикального или согласованного механизма стадии активации галогенарена и может служить критерием ее роли в каталитическом цикле.
2. При катализе реакций кросс-сочетания замещенных иодбензолов ациклическими диаминокарбеновыми комплексами палладия(II) стадия окислительного присоединения не является скорость-определяющей во всех изученных случаях.
3. Обнаружен необычный ускоряющий орто-эффект заместителя в реакции кобальт-катализируемого метоксикарбонилирования галогенаренов, проявляющийся в случае как акцепторных, так и донорных заместителей. Наблюдаемый эффект позволяет успешно синтезировать орто-замещенные бензойные кислоты кобальт-катализируемым карбонилированием соответствующих замещенных бром- и даже хлорбензолов.
4. Определение региоселективности реакций замещенных арилдигалогенидов является более удобным методом изучения влияния орто-заместителей на скорость окислительного присоединения, чем изучение межсубстратной селективности.
5. В реакциях медь-катализируемого C–N кросс-сочетания с участием галогенаренов наблюдается значительное замедление реакции заместителями, находящимися в орто-положении к реакционному центру, что свидетельствует в пользу согласованного механизма стадии окислительного присоединения.

Экспериментальная часть

Исходные вещества и растворители

Коммерческие неорганические реактивы (марки «хч») использовались без предварительной очистки. Карбонат калия («чда») прокаливали при 150°С в течение 6 часов. Карбонил кобальта – коммерческий реактив (фирма «Merck»). Органические реагенты использовались коммерческие (фирмы Acros Organics и «Вектон», марки «чда» и «хч»). Их чистота контролировалась методом ЯМР ^{1}H и газо-жидкостной хроматографией (ГЖХ).

Растворители очищались и, при необходимости, абсолютировались по методикам, описанным в [143, 144].

4-Иодтолуол, 1,4-ди-*трет*-бутилбензол и 1,2,4,5-тетраметилбензол были перекристаллизованы из этанола.

Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали алюминиевые пластины, покрытые силикагелем «Merck». Силикагель для колоночной хроматографии: фаза размером 0.060-0.200 мм, поры диаметром 6 нм - коммерческий реактив (фирма «Acros»).

Методы анализа

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker Avance II+ (рабочая частота 400.13 МГц (^{1}H), 100.61 МГц (^{13}C)) или Bruker DPX-300 (рабочая частота 300.130 МГц (^{1}H), 75.03 МГц (^{13}C)) при комнатной температуре, растворитель – $CDCl_3$.

Анализ методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) осуществлялся на приборе "Хроматэк Кристалл 5000М", детектор пламенно-ионизационный, капиллярная колонка НТ-8 (25м×0.32мм×0.25 мкм), а также на приборе Chrom-5, детектор пламенно-ионизационный, колонки стеклянные набивные диаметром 3 мм, длиной 2500 мм, с неподвижной фазой SE-30 (10 %) и носителем Chromaton N-Super (80−100 меш).

Хромато-масс-спектрометрический анализ был проведен на приборе Shimadzu GCMS QP-2010 SE, с ионизацией электронным ударом (70 эВ),

сканирование m/z в диапазоне 50–500, колонка Rtx-5MS (30м×0.32мм×0.25мкм).

Масс-спектры регистрировали на приборе Bruker micrOTOF, с ионизацией электроспреем (ESI), сканирование m/z в диапазоне 50–3000 Да. Напряжение ионного источника на входе 4500 В и на выходе из капилляра 70–150 В. Образцы для анализа растворяли в MeOH.

Общая методика получения иоддиметилбензолов

В термостойкий стакан объемом 500 мл, содержащий 12.1 г (0.1 моль) диметиланилина, растворенного в 50 мл уксусной кислоты, добавляли 25 мл (0.3 моля) соляной кислоты. Реакционную смесь при перемешивании охлаждали смесью льда и поваренной соли до 0 °C, добавляли 8 г (0.12 моль) нитрита натрия так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5 °C. Полученный раствор соли диазония добавляли при комнатной температуре к водному раствору иодида калия 20 г (0.12 моль), полученную смесь перемешивали в течение часа, затем нагревали до кипения, проводили реакцию до прекращения выделения азота. Реакционную смесь охлаждали, экстрагировали смесью дихлорметан-гексан (1:1) (2×20 мл), органический слой промывали раствором KOH, затем тиосульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток подвергали хроматографическому разделению на колонке с силикагелем (элюент – гексан).

1-Иод-2,4-диметилбензол (24) [145]: желтоватая маслянистая жидкость. Выход: 14 г (60 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.30 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3), 6.72 (дд, *J* 8.0 Гц, *J* 1.0 Гц, 1H), 7.09 (с, 1H), 7.69 (д, *J* 8.0 Гц, 1H).

2-Иод-1,3-диметилбензол (25) [146]: желтоватая маслянистая жидкость. Выход: 12 г (51%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.50 (с, 6H, 2CH_3), 7.05–7.10 (м, 2H), 7.12−7.17 (м, 1H).

Препаративная методика проведения реакции Сузуки (катализатор – комплекс 36)

В колбу с магнитной мешалкой помещали EtOH (2–5 мл), арилиодид (0.5–1.0 ммоль), фенилбороновую кислоту (1.1 экв), K_2CO_3 (1.5 экв). Смесь при перемешивании нагревали до 80 °C, добавляли 0.4 мл $2\cdot10^{-3}$ М раствора комплекса **36** в EtOH ($8\cdot10^{-7}$ моль). Затем реакционную смесь нагревали на масляной бане (T = 80 °C) в течение 2 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды, продукт реакции экстрагировали смесью гексана и дихлорметана 5:1 (3×20 мл), органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, растворитель упаривали, остаток взвешивали и анализировали методом ЯМР ^{1}H.

2-Метилбифенил (27) [147]: бесцветная маслообразная жидкость. Выход: 82 мг (89 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.50 (с, 3H, CH_3), 7.24 (д, *J* 7.4 Гц, 1H), 7.44−7.37 (м, 2H), 7.45−7.54 (м, 4H), 7.51−7.60 (м, 2H).

4-Метилбифенил (28) [147]: твердое белое кристаллическое вещество, Выход: 90 мг (90 %), $T_{пл}$ = 42−45 °C (лит.: $T_{пл}$ = 44–47 °C). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.35 (д, *J* 8.0 Гц, 2H), 7.37−7.46 (м, 1H), 7.48−7.56 (м, 2H), 7.60 (д, *J* 8.1 Гц, 2H), 7.68 (д, *J* 7.5 Гц, 2H).

2,4-Диметилбифенил (29) [148]: бесцветная маслообразная жидкость. Выход: 190 мг (83 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3), 7.10 (д, *J* 7.7 Гц, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.17 (д, *J* 7.7 Гц, 1H), 7.32−7.38 (м, 3H), 7.41−7.47 (м, 2H).

2,6-Диметилбифенил (30) [147]: бесцветная маслообразная жидкость. Выход: 112 мг (80 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.12 (с, 6H, $2CH_3$), 7.16−7.26 (м, 5H), 7.39−7.43 (м, 1H), 7.47−7.53 (м, 2H).

Препаративная методика проведения реакции Соногаширы (катализатор – комплекс 36)

В колбу с магнитной мешалкой помещали EtOH (2–5 мл), арилиодид (0.5–1 ммоль), фенилацетилен (1.1 экв), K_2CO_3 (1.5 экв). Смесь при перемешивании нагревали до 80 °C, добавляли 0.4 мл $2\cdot10^{-3}$ М раствора комплекса **36** в EtOH ($8\cdot10^{-7}$ моль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане (T = 80 °C) в

течение 2−5 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды, продукт реакции экстрагировали смесью гексана и дихлорметана 5:1 (3×20 мл), органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, растворитель упаривали, остаток взвешивали и анализировали методом ЯМР ^{1}H.

1-(2-Метилфенил)-2-фенилацетилен (40) [149]: белое кристаллическое вещество. Выход: 163 мг (80 %), $T_{пл}$ = 68−70 °C (лит.: $T_{пл}$ = 69–70 °C [149]). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.55 (с, 3H, CH_3), 7.18−7.24 (м, 1H), 7.25−7.28 (м, 2H), 7.35−7.41 (м, 3H), 7.53 (д, *J* 7.4 Гц, 1H), 7.55–7.60 (м, 2H).

1-(4-Метилфенил)-2-фенилацетилен (41) [150]: белое кристаллическое вещество. Выход: 112 мг (90 %), $T_{пл}$ = 69−71 °C (лит.: $T_{пл}$ = 70–72°C [149]). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.41 (с, 3H, CH_3), 7.19 (д, *J* 7.9 Гц, 2H), 7.33–7.41 (м, 3H), 7.47 (д, *J* 8.1 Гц, 2H), 7.54–7.60 (м, 2H).

1-(2,4-Диметилфенил)-2-фенилацетилен (42) [148]: бесцветная маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.52 (с, 3H, CH_3), 7.02 (д, *J* 7.8 Гц, 1H), 7.09 (с, 1H), 7.34−7.40 (м, 3H), 7.42 (д, *J* 7.8 Гц, 1H), 7.56 (дд, *J* 7.7 Гц, *J* 1.8 Гц, 2H).

1-(2,6-Диметилфенил)-2-фенилацетилен (43) [149]: бесцветная маслянистая жидкость. Выход 161 мг (78 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.55 (с, 6H, 2CH_3), 7.10 (д, *J* 7.6 2H), 7.13−7.19 (м, 1H), 7.34−7.43 (м, 3H), 7.57–7.59 (дд, *J* 7.8 Гц, *J* 1.7 Гц, 2H).

Общая методика проведения конкурентной реакции Сузуки (катализатор – палладийфосфиновый комплекс)

Приготовление раствора катализатора: при комнатной температуре и перемешивании в токе аргона в 1 мл EtOH растворяли 13.0 мг (0.050 ммоль) PPh_3 и 5.2 мг (0.020 ммоль) $PdCl_2(NCCH_3)_2$. После полного растворения компонентов смеси шприцом отбирали необходимое количество катализатора.

В пробирку с магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой помещали EtOH (2 мл), смесь галогенаренов (1–2 ммоль суммы исследуемых

субстратов в эквимолярном соотношении), фенилбороновую кислоту (0.5–1.0 ммоль) и внутренний стандарт для ГЖХ. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (0.2 г, 1.4 ммоль). После этого в пробирку добавляли $2\cdot10^{-2}$ М раствор палладийфосфинового комплекса в EtOH (0.5 мл, $1\cdot10^{-5}$ моль), продували током аргона в течение 5 мин, затем смесь при перемешивании нагревали до 80 °С. Реакцию проводили до неполной конверсии (как правило, 20–80 %), контролируя глубину ее протекания по отобранным в ходе реакции пробам. Для этого реакционную смесь охлаждали, отбирали пробу (0.1−0.2 мл), добавляли 2 мл воды, экстрагировали смесью дихлорметана и *н*-гексана 1:1 (2 мл). Органический слой анализировали методом ГЖХ.

Конкурентная реакция Сузуки 2-иодтолуола (22), 2-иод-1,3-диметилбензола (25) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 19 мг (0.09 ммоль) 2-иодтолуола, 26 мг (0.11 ммоль) 2-иод-1,3-диметилбензола, 11 мг (0.04 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 22 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 26 мг (0.21 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 65, 48 и 38 % для 2-иодтолуола, 2-иод-1,3-диметилбензола, 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 4-иодтолуола (23), 1-иод-2,4-диметилбензола (24) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 38 мг (0.17 ммоль) 4-иодтолуола, 85 мг (0.37 ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 53 мг (0.21 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 13 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 37 мг (0.3 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 58, 27 и 17 % для 4-иодтолуола, 1-иод-2,4-диметилбензола, 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 2-иодтолуола (22), 4-иодтолуола (23), 1-иод-2,4-диметилбензола (24). Реакцию проводили согласно общей методике с 56 мг (0.26 ммоль) 2-иодтолуола, 34 мг (0.16 ммоль) 4-иодтолуола, 80 мг (0.34

ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 13 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 48 мг (0.39 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 46, 96 и 37 % для 2-иодтолуола, 4-иодтолуола, 1-иод-2,4-диметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 2-иодтолуола (22) и 4-иодтолуола (23). Реакцию проводили согласно общей методике с 120 мг (0.55 ммоль) 2-иодтолуола, 75 мг (0.34 ммоль) 4-иодтолуола, 51 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 56 мг (0.46 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 31 и 51% для 2-иодтолуола и 4-иодтолуола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки иодбензола (21), 2-иодтолуола (22), 4-иодтолуола, 1-иод-2,4-диметилбензола (24). Реакцию проводили согласно общей методике с 55 мг (0.27 ммоль) иодбензола, 48 мг (0.22 ммоль) 2-иодтолуола, 42 мг (0.19 ммоль) 4-иодтолуола, 63 мг (0.27 ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 23 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 49 мг (0.40 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 45, 29, 41 и 22 % для иодбензола, 2-иодтолуола, 4-иодтолуола, 1-иод-2,4-диметилбензола, соответственно.

Общая методика проведения конкурирующей реакции палладий-катализируемого метоксикарбонилирования (катализатор – палладийфосфиновый комплекс)

В стеклянный реактор с рубашкой для термостатирования помещали MeOH (10 мл), смесь галогенаренов (1.5–2.0 ммоль суммы двух исследуемых субстратов в соотношении 1:1) и внутренний стандарт для ГЖХ. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (2.0 г, 14 ммоль), трифенилфосфин (0.5 ммоль) и $PdCl_2(NCCH_3)_2$ (0.25 ммоль). Смесь при интенсивном перемешивании продували током CO при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем включали нагрев термостата и по достижении температуры 62 ^oC в систему добавляли метилоксиран (0.3 мл, 0.26 г, 4.5 ммоль). Реакцию проводили до

неполной конверсии (как правило, 20–80 %) суммы субстратов, контролируя глубину ее прохождения по расходу CO. По окончании реакции в колбу помещали KOH (2.0 г) для гидролиза образовавшихся эфиров замещенных бензойных кислот и продолжали нагревать и перемешивать реакционную смесь в течение двух часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, из системы отбирали пробу (0.5 мл), добавляли 2 мл воды, экстрагировали смесью дихлорметана и *н*-гексана 1:1 (2 мл). Органический слой анализировали методом ГЖХ.

Конкурентное метоксикарбонилирование иодбензола (21) и 4-иодтолуола (23). Реакцию проводили согласно общей методике с 186 мг (0.9 ммоль) иодбензола, 210 мг (0.96 ммоль) 4-иодтолуола, 48 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 66 и 55 % для иодбензола и 4-иодтолуола, соответственно.

Конкурентное метоксикарбонилирование иодбензола (21) и 2-иодтолуола (22). Реакцию проводили согласно общей методике с 190 мг (0.93 ммоль) иодбензола, 219 мг (1.0 ммоль) 2-иодтолуола, 77 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 60 и 45 % для иодбензола и 4-иодтолуола, соответственно.

Общая методика проведения конкурентной реакции Сузуки (катализатор – комплекс 36)

В пробирку с магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой помещали EtOH (2 мл), смесь галогенаренов (1–2.0 ммоль суммы двух исследуемых субстратов в соотношении 1:1), фенилбороновую кислоту (0.5–1.0 ммоль) и внутренний стандарт для ГЖХ. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (0.2 г, 1.4 ммоль), нагревали до 80 °C. После этого в пробирку добавляли 0.2 мл $2\cdot10^{-3}$ М раствора комплекса **36** в EtOH ($4\cdot10^{-7}$ моль), пробирку закрывали и продолжали нагревать и перемешивать реакционную смесь. Реакцию

проводили до неполной конверсии (как правило, 20–80 %), контролируя глубину ее протекания по отобранным в ходе реакции пробам. В отобранную пробу добавляли 2 мл воды, экстрагировали смесью дихлорметана и *н*-гексана1:1 (2 мл). Органический слой анализировали методом ГЖХ

Конкурентная реакция Сузуки иодбензола (21) и 2-иодтолуола (22). Реакцию проводили согласно общей методике с 64 мг (0.31 ммоль) иодбензола, 83 мг (0.38 ммоль) 2-иодтолуола, 43 мг 4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 40 мг (0.33 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 43 и 30 % для иодбензола и 2-иодтолуола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки иодбензола (21) и 4-иодтолуола (23). Реакцию проводили согласно общей методике с 91 мг (0.44 ммоль) иодбензола, 119 мг (0.55 ммоль) 4-иодтолуола, 14 мг *изо*-пропилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 68 мг (0.55 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 57 и 44 % для иодбензола и 4-иодтолуола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 4-иодтолуола (23), 1-иод-2,4-диметилбензола (24) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 73 мг (0.33 ммоль) 4-иодтолуола, 79 мг (0.43 ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 85 мг (0.34 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 22 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 61 мг (0.5 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 70, 48 и 12 % для 4-иодтолуола, 1-иод-2,4-диметилбензола, 2-иод-1,3,5-триметилбензола соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 1-иод-2,4-диметилбензола (24) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 233 мг (1.0 ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 250 мг (1.0 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 57 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 125 мг (1.0 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных

соединений составила 62 и 39 % для 1-иод-2,4-диметилбензола, 2-иод-1,3,5-триметилбензола соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 2-иод-1,3-диметилбензола (25) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 56 мг (0.24 ммоль) 2-иод-1,3-диметилбензола, 62 мг (0.25 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 15 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 36 мг (0.30 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 72 и 51 % для 2-иод-1,3-диметилбензола, 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 2-иодтолуола (22), 2-иод-1,3-диметилбензола (25) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 19 мг (0.09 ммоль) 2-иодтолуола, 23 мг (0.10 ммоль) 2-иод-1,3-диметилбензола, 27 мг (0.10 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 14 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 38 мг (0.31 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 90, 75 и 59 % для 2-иодтолуола, 2-иод-1,3-диметилбензола и 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки бромбензола (45) и 4-бромтолуола (47). Реакцию проводили согласно общей методике с 55 мг (0.35 ммоль) 4-бромбензола, 93 мг (0.51 ммоль) 4-бромтолуола, 23 мг 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 65 мг (0.53 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 61 и 54 % для бромбензола и 4-бромтолуола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 4-бромтолуола (47), 2-бромтолуола (46), 1-бром-2,4-диметилбензола (48). Реакцию проводили согласно общей методике с 87 мг (0.50 ммоль) 4-бромтолуола, 89 мг (0.51 ммоль) 2-бромтолуола, 170 мг (0.93 ммоль) 1-бром-2,4-диметилбензола, 28 мг 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 123 мг (1.0 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 55, 47 и

28 % для 4-бромбензола, 2-бромтолуола и 1-иод-2,4-диметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Сузуки 4-бромтолуола (47), 2-бромтолуола (46), 2-бром-1,3-диметилбензола (49). Реакцию проводили согласно общей методике с 85 мг (0.50 ммоль) 4-бромтолуола, 87 мг (0.51 ммоль) 2-бромтолуола, 173 мг (0.93 ммоль) 2-бром-1,3-диметилбензола, 32 мг 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 119 мг (0.98 ммоль) фенилбороновой кислоты. Конверсия исходных соединений составила 27, 21 и 6 % для 4-бромбензола, 2-бромтолуола и 2-иод-1,3-диметилбензола, соответственно.

Общая методика проведения конкурентной реакции Соногаширы (катализатор – комплекс 36)

В пробирку с магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой помещали EtOH (2 мл), смесь галогенаренов (1–2.0 ммоль суммы двух исследуемых субстратов), фенилацетилен (0.5–1.0 ммоль) и внутренний стандарт для ГЖХ. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (0.2 г, 1.4 ммоль). Смесь при перемешивании нагревали до 80 °C. После этого в пробирку добавляли комплекс палладия в виде 0.2 мл $2\cdot10^{-3}$ М раствора комплекса **36** в EtOH ($4\cdot10^{-7}$ моль), пробирку закрывали и продолжали нагревать и перемешивать реакционную смесь. Реакцию проводили до неполной конверсии (как правило, 20–80 %), контролируя глубину ее протекания по отобранным в ходе реакции пробам. Для этого реакционную смесь охлаждали, отбирали пробу (0.1−0.3 мл), затем реакционную смесь нагревали вновь. Отобранную пробу разбавляли смесью CH_2Cl_2 и *н*-гексана 1:1 (2 мл) и 2 мл воды, анализировали методом ГЖХ.

Конкурентная реакция Соногаширы иодбензола (21) и 2-иодтолуола (22). Реакцию проводили согласно общей методике с 133 мг (0.65 ммоль) иодбензола, 184 мг (0.88 ммоль) 2-иодтолуола, 49 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 74 мг (0.73 ммоль) фенилацетилена.

Конверсия исходных соединений составила 56 и 47 % для иодбензола и 2-иодтолуола, соответственно.

Конкурентная реакция Соногаширы иодбензола (21) и 4-иодтолуола (23). Реакцию проводили согласно общей методике с 169 мг (0.81 ммоль) иодбензола, 280 мг (1.28 ммоль) 4-иодтолуола, 42 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 97 мг (0.95 ммоль) фенилацетилена. Конверсия исходных соединений составила 41 и 36 % для иодбензола и 4-иодтолуола, соответственно.

Конкурентная реакция Соногаширы 4-иодтолуола (23), 1-иод-2,4-диметилбензола (24) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 99 мг (0.45 ммоль) 4-иодтолуола, 119 мг (0.5 ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 130 мг (0.51 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 35 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 51 мг (0.5 ммоль) фенилацетилена. Конверсия исходных соединений составила 46, 35 и 23 % для 4-иодтолуола, 1-иод-2,4-диметилбензола и 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Соногаширы 2-иод-1,3-диметилбензола (25) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 114 мг (0.50 ммоль) 2-иод-1,3-диметилбензола, 127 мг (0.50 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 28 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 47 мг (0.46 ммоль) фенилацетилена. Конверсия исходных соединений составила 36 и 27 % для 2-иод-1,3-диметилбензола и 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентная реакция Соногаширы 1-иод-2,4-диметилбензола (24) и 2-иод-1,3,5-триметилбензола (37). Реакцию проводили согласно общей методике с 233 мг (1.0 ммоль) 1-иод-2,4-диметилбензола, 255 мг (1.0 ммоль) 2-иод-1,3,5-триметилбензола, 57 мг 1,4-ди-*трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ), 102 мг (1.0 ммоль) фенилацетилена. Конверсия исходных

соединений составила 31 и 19 % для 1-иод-2,4-диметилбензола и 2-иод-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Общая методика проведения реакции кобальт-катализируемого метоксикарбонилирования

В колбу Шленка объемом 25 мл с водяной рубашкой помещали 10 мл метанола, 2.5 г карбоната калия (18 ммоль), необходимое количество галогенарена (2–10 ммоль). Колбу при интенсивном перемешивании продували током монооксида углерода при комнатной температуре в течение 20 мин. После этого в токе CO в колбу добавляли необходимое количество $Co_2(CO)_8$ (0.10–0.25 ммоль). Затем включали нагрев термостата и по достижении заданной температуры (62 ºC) в систему добавляли 0.16 г (2.8 ммоль) метилоксирана. Реакцию проводили до желаемой конверсии (10-80 %), контролируя глубину прохождения реакции по расходу CO. По окончании реакции колбу охлаждали до комнатной температуры, в охлажденную реакционную смесь осторожно при перемешивании добавляли избыток хлористого тионила (до кислой реакции среды) и оставляли на сутки. Затем добавляли 20 мл воды и 20 мл дихлорметана, отделяли водный слой, органическую фазу несколько раз промывали водой, сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, полученную смесь анализировали методом ТСХ и методом ЯМР ^{1}H, а затем разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – этилацетат–гексан, 1:5).

Карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52). Реакцию проводили согласно общей методике с 360 мг (1.9 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола и 35 мг (0.10 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до конверсии 10 %.

Метил 2,5-дихлорбензоат (59) [151]: R_f = 0.39, белое кристаллическое вещество. Выход 25 мг (6.4 %), $T_{пл}$ = 36–39 °C (лит.: $T_{пл}$ = 38 °C). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 3.96 (с, 3H, CH_3), 7.38–7.42 (м, 2H), 7.84 (с, 1H).

Карбонилирование 1-фтор-2,4-дихлорбензола (53). Реакцию проводили согласно общей методике с 427 мг (2.6 ммоль), 1-фтор-2,4-дихлорбензола и 64 мг (0.19 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до конверсии 29 %.

Метил 2-фтор-5-хлорбензоат (60) [152]: R_f = 0.67, маслянистая жидкость. Выход 130 мг (26 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 3.92 (с, 3H, OCH_3), 7.04−7.14 (м, 1H), 7.42−7.50 (м, 1H), 7.84−7.93 (м, 1H).

Карбонилирование 2-фтор-1,4-дихлорбензола (66). Реакцию проводили согласно общей методике с 360 мг (2.2 ммоль) 2-фтор-1,4-дихлорбензола и 35 мг (0.10 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до конверсии 30%.

Метил 2-фтор-4-хлорбензоат (70): R_f = 0.37, маслообразное вещество. Выход 75 мг (20 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 3.94 (с, 3H, CH_3), 7.15–7.25 (м, 2H), 7.88–7.95 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75 МГц, м.д.): 52.84 (O*C*H_3), 117.63 д ($J^2_{C\text{-}F}$ 10 Гц, C, C-1), 118.14 д ($J^2_{C\text{-}F}$ 26 Гц, CH, C-3), 124.98 д ($J^3_{C\text{-}F}$ 3 Гц, CH, C-6), 133.46 (CH, C-5), 140.33 д ($J^3_{C\text{-}F}$ 11 Гц, C, C-4), 161.97 д ($J^1_{C\text{-}F}$ 263 Гц, C, C-2), 164.43 (C; *C*O_2CH_3).

Для точного определения структуры продукта и положения карбоксильной группы полученное соединение омыляли кипячением в растворе 0.4 г KOH в 10 мл метанола в течение 5 ч. Метанол удаляли, добавляли 10 мл воды и подкисляли соляной кислотой до pH < 1. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали. Выход: 60 мг (85 %) **2-фтор-4-хлорбензойной кислоты (89)**, $T_{пл}$ = 205 °C (лит.: $T_{пл.}$ = 203–204°C) [153]). Аналитический образец для РСА был получен кристаллизацией из смеси эталацетат–гексан, 1:5. Кристаллоструктурные данные: $C_7H_4ClFO_2$, M = 174.55, пространственная группа P-1, a = 3.8432 (3), b = 6.3360 (4), c = 14.3645 (10) Å, V = 347.81 (4) Å^3, Z = 2, D_c = 1.667 гр.см$^{-3}$, μ = 4.588 мм$^{-1}$, всего отражений 1320, независимых отражений с I>2σ(I) 1182 (R_{int} = 0.0556), добротность уточнения 1.120. Заключительные R факторы [I>2σ(I)] R_1 = 0.0459, wR_2 = 0.1327, R факторы (все отражения): R_1 = 0.0515, wR_2 = 0.1443.

Диметил 2-фтортерефталат (90): R_f = 0.32, белое кристаллическое вещество. Выход 17 мг (4 %), $T_{пл}$ = 81 °C (лит.: $T_{пл}$ = 82–83 °C [153]). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 3.95 (с, 3H, CH_3), 3.96 (с, 3H, CH_3), 7.75–7.81 (м, 1H), 7.85 (дд, *J* 8.0 Гц, *J* 1.4 Гц, 1H), 7.97−8.02 (м, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75 МГц, м.д.): 53.08 (O*C*H$_3$), 118.51 (д, J^2_{C-F} 24 Гц, CH, C-3), 122.84 (д, J^2_{C-F} 11 Гц, C, C-1), 125.20 (д, J^3_{C-F} 4 Гц, CH, C-6), 132.61 (CH; C-5), 136.13 (д, J^3_{C-F} 9 Гц, C, C-4), 161.84 (д, J^1_{C-F} 261 Гц, C, C-2), 164.59 (*C*O$_2$CH$_3$), 165.48 (*C*O$_2$CH$_3$)

Аналитический образец для РСА был получен кристаллизацией из смеси эталацетат–гексан, 1:5. Кристаллоструктурные данные: $C_{10}H_7FO_4$, M = 210.16, пространственная группа P2$_1$/n, *a* = 3.9806 (5), *b* = 6.1966 (11), *c* = 19.146 (4) Å, *V* = 471.08 (13) Å^3, Z = 2, D_c = 1.482 гр.см$^{-3}$, μ = 0.128 мм$^{-1}$, всего отражений 916, независимых отражений с $I>2\sigma(I)$ 810, (R_{int} = 0.0214), добротность уточнения 1.096. Заключительные *R* факторы [$I>2\sigma(I)$] R_1 = 0.0340, wR_2 = 0.0998, *R* факторы (все отражения): R_1 = 0.0382, wR_2 = 0.1026.

Карбонилирование 2,4-дихлортолула (56). Реакцию проводили согласно общей методике с 1.5 г (6.3 ммоль) 2,4-дихлортолуола и 80 мг (0.23 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до конверсии 10%.

Помимо непрореагировавшего исходного субстрата из органического слоя было выделены две жидкие фракции. Первая представляла собой смесь метиловых эфиров двух изомерных метилхлорбензойных кислот (по данным ЯМР ^{1}H), суммарный выход 400 мг (30 %). Смесь идентифицирована по спектру ЯМР:

Метил 2-метил-5-хлорбензоат (63): R_f = 0.54, содержание в смеси 83 %. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 2.58 (с, 3H, CH_3), 3.91 (с, 3H, OCH_3), 7.20 (д, *J* 8.0 Гц), 7.36–7.40 (дд, *J* 2.2 Гц, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.91 (д, *J* 2.2 Гц, 1H).

Метил 4-метил-3-хлорбензоат (91): R_f = 0.52, содержание в смеси 17 %. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 2.44 (с, 3H, CH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 7.31 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.81–7.85 (дд, *J* 1.5 Гц, *J* 8.0 Гц, 1H), 8.02 (д, *J* 1.5 Гц, 1H).

Вторая фракция представляла собой **диметил 4-метилизофталат (92)**: R_f = 0.42, маслянистая жидкость [154]. Выход: 18 мг (1 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 2.68 (с, 3H, CH_3), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 3.95 (с 3H, OCH_3), 7.35 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 8.06 (дд, *J* 8.0 Гц, *J* 1.5 Гц, 1H), 8.59 (д, *J* 1.5 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 30.10 (CH_3), 52.43 (OCH_3), 52.59 (OCH_3), 128.36 (C), 130.15 (C), 132.29 (CH), 132.37 (CH), 133.03(CH), 145.97 (C), 166.73 (CO_2CH_3), 167.58 (CO_2CH_3).

ESI-MS: *m/z* ($I_{отн}$ *%)*, 209 $[M+H]^+$ (100), 231 $[M+Na]^+$ (10).

HR-MS (ESI, положительный ион): $C_{11}H_{12}O_4$, 209.0830 $[M+H]^+$ (найдено), 209.0814 $[M+H]^+$ (вычислено), 231.0633 $[M+Na]^+$ (найдено), 231.0633 $[M+Na]^+$ (вычислено).

Карбонилирование 1-(трифторметил)-2,4-дихлорбензола (57). Реакцию проводили согласно общей методике с 2.0 г (9.3 ммоль) 1-(трифторметил)-2,4-дихлорбензола и 65 мг (0.19 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до конверсии 10%.

Метил 2-трифторметил-5-хлорбензоат (64): R_f = 0.52, маслянистая жидкость. Выход 200 мг (8.8 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 3.96 (с, 3H, OCH_3), 7.56−7.60 (м, 1H), 7.68−7.71 (м, 1H), 7.79 (д, *J* 1.5 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 53.50 (OCH_3), 123.36 кв (J^1_{C-F} 273 Гц, C, CF_3), 127.47 (C), 128.64 кв (J^3_{C-F} 5 Гц, CH, C-3), 130.87 (CH), 131.64 (CH), 132.39 кв (J^2_{C-F} 94 Гц, C, C-2), 138.59 (C), 166.23 (CO_2CH_3).

ESI-MS: *m/z* ($I_{отн}$ *%)*, 239 $[M+H]^+$ (58), 261 $[M+Na]^+$ (76).

HR-MS (ESI, положительный ион): $C_9H_6ClF_3O_2$, 239.0082 $[M+H]^+$ (найдено), 239.0081 $[M+H]^+$ (вычислено), 260.9990 $[M+Na]^+$ (найдено), 260.9901 $[M+Na]^+$ (вычислено).

Карбонилирование 3-метил-4-метокси-5-хлорацетофенона (77). Реакцию проводили согласно общей методике со 480 мг (2.4 ммоль) 3-метил-4-метокси-5-хлорацетофенона и 90 мг (0.26 ммоль) $Co_2(CO)_8$. По окончании реакции добавляли 2 мл воды и перемешивали при 62 °C в течение 3 ч. В

полученную смесь добавляли 20 мл воды и 20 мл дихлорметана. Отделяли водный слой, подкисляли его 37 % водн. HCl до pH = 3−4. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали.

5-Ацетил-3-метил-2-метоксибензойная кислота (79): белое кристаллическое вещество, выход 400 мг (80 %). $T_{пл}$= 122 °C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 2.45 (с, 3H, CH_3), 2.65 (с, 3H, CH_3), 4.00 (с, 3H, OCH_3), 8.09 (д, *J* 2.2 Гц, 1H), 8.53 (д, *J* 2.2 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 75 МГц, м.д.): 16.66 (CH_3), 26.98 (CH_3, CO*C*H_3), 62.58 (CH_3, O*C*H_3), 122.96 (C), 131.78 (CH), 133.40 (C), 133.55 (C), 136.34 (CH), 162.54 (C), 168.20 (*C*O_2H), 197.01(C, *C*OCH_3).

Карбонилирование 2,5-дихлорпропиофенона (69). Реакцию проводили согласно общей методике с 700 мг (3.45 ммоль) 2,5-дихлорпропиофенона и 100 мг (0.29 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до полной конверсии субстрата. По окончании реакции добавляли 2 мл воды и перемешивали при 62 °C в течение 3 ч. В полученную смесь добавляли 20 мл воды и 20 мл дихлорметана. Отделяли водный слой, подкисляли конц. HCl до pH = 3−4. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выделенный продукт представляет собой **3-гидрокси-6-хлор-3-этилфталид (93)**: белое твердое вещество. Выход 460 мг (63 %), $T_{пл}$ = 108 °C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 0.89 (уш. с, 3H, CH_3), 2.10–2.21 (м, 2H, CH_2), 5.54 (уш. с, 1H, OH), 7.51–7.54 (м, 2H), 7.73 (д, *J* 8.7 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 8.08 (CH_3), 32.31 (CH_2), 108.3 (C), 123.28 (CH), 125.63 (C), 127.07 (CH), 131.61 (CH), 141.78 (C), 150.65 (C), 168.48 (C, C=O).

ESI-MS: *m/z* ($I_{отн}$ *%)*, 213 $[M+H]^+$ (26), 231 $[M+Na]^+$ (77), 247 $[M+K]^+$ (100).

HR-MS (ESI, положительный ион): $C_{10}H_9ClO_3$, 213.0357 $[M+H]^+$ (найдено), 213.0313 $[M+H]^+$ (вычислено), 235.0171 $[M+Na]^+$ (найдено), 235.0138 $[M+Na]^+$ (вычислено), 250.9877 $[M+K]^+$ (найдено), 250.9872 $[M+K]^+$ (вычислено).

Карбонилирование 2,4-дихлорацетофенона (58). Реакцию проводили согласно общей методике с 302 мг (1.6 ммоль) 2,4-дихлорацетофенона и 80 мг (0.23 ммоль) $Co_2(CO)_8$ до конверсии 45 %. Было выделено два продукта:

3-Метил-3-метокси-6-хлорфталид (94): R_f = 0.52, белое кристаллическое вещество. Выход: 40 мг (19 %), $T_{пл}$ = 50 °C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 1.84 (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, OCH_3), 7.45 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.70 (дд, *J* 2.2 Гц, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.86 (д, *J* 2.2 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 25.56 (CH_3), 51.75 (OCH3), 109.11 (C, C-3), 123.99 (CH, C-4), 128.88 (CH, C-7), 129.52 (C, C-4b), 135.29 (C, C-6), 137.36 (CH, C-5), 146.06 (C, C-4a), 166.97 (C, C-1).

ESI-MS: *m/z* ($I_{отн}$ *%)*, 213 $[M+H]^+$ (5), 235 $[M+Na]^+$ (100), 251 $[M+K]^+$(15).

HR-MS (ESI, положительный ион): $C_{10}H_9ClO_3$, 213.0312 $[M+H]^+$ (найдено), 213.0313 $[M+H]^+$ (вычислено), 235.0139 $[M+Na]^+$ (найдено), 235.0138 $[M+Na]^+$ (вычислено), 250.9877 $[M+K]^+$ (найдено), 250.9877 $[M+K]^+$ (вычислено).

Метил 2-ацетил-5-хлорбензоат (65): R_f = 0.40, желтое маслообразное вещество. Выход: 40 мг (19%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 2.55 (с, 3H, CH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 7.42 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.55 (дд, *J* 2.1 Гц, *J* 8.7 Гц, 1H), 7.82 (д, *J* 2.1 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.): 29.34 (CH_3), 52.51 (CH_3, OCH_3), 127.85 (CH, C-6), 129.28 (CH, C-4), 130.52 (C, C-1), 131.50 (CH, C-3), 136.03 (C, C-2), 139.97 (C, C-5), 166.07 (C, *C*O_2CH_3), 200.99(*C*OCH_3).

ESI-MS: *m/z* ($I_{отн}$ *%)*, 213 $[M+H]^+$ (42), 235 $[M+Na]^+$ (56), 251 $[M+K]^+$ (41).

HR-MS (ESI, положительный ион): $C_{10}H_9ClO_3$, 213.0313 $[M+H]^+$ (найдено), 213.0318 $[M+H]^+$ (вычислено), 235.0132 $[M+Na]^+$ (найдено), 235.0138 $[M+Na]^+$ (вычислено), 250.9881 $[M+K]^+$ (найдено), 250.9877 $[M+K]^+$ (вычислено).

Установление структуры продуктов карбонилирования (на примере 2,4-дихлорацетофенона (58))

В ходе реакции карбонилирования из реакционной смеси было выделено два продукта реакции (**I** и **II**). Данные масс-спектрометрии показали, что это два изомера с брутто-формулой $C_{10}H_9ClO_3$ каждый.

Спектр ЯМР ^{1}H продукта **I** (δ, м.д.): 1.84 (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, OCH_3), 7.45 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.72–7.69 (дд, *J* 2.2 и 8.0 Гц, 1H), 7.86 (д, *J* 2.2 Гц, 1H).

Спектр ЯМР ^{1}H продукта **II** (δ, м. д.): 2.55 (с, 3H, CH_3), 3.93 (с, 3H, OCH_3), 7.42 (д, *J* 8.0 Гц, 1H), 7.55 (дд, *J* 2.1 Гц, *J* 8.7 Гц, 1H), 7.82 (д, *J* 2.1 Гц, 1H).

Спектры ЯМР ^{1}H обоих продуктов похожи и содержат каждый метильную и метоксигруппы. По совокупности полученных данных можно было предполагать, что это метиловые эфиры изомерных ацетилхлорбензойных кислот.

В то же время спектры ЯМР ^{13}C полученных соединений различаются (рисунки 3 и 4):

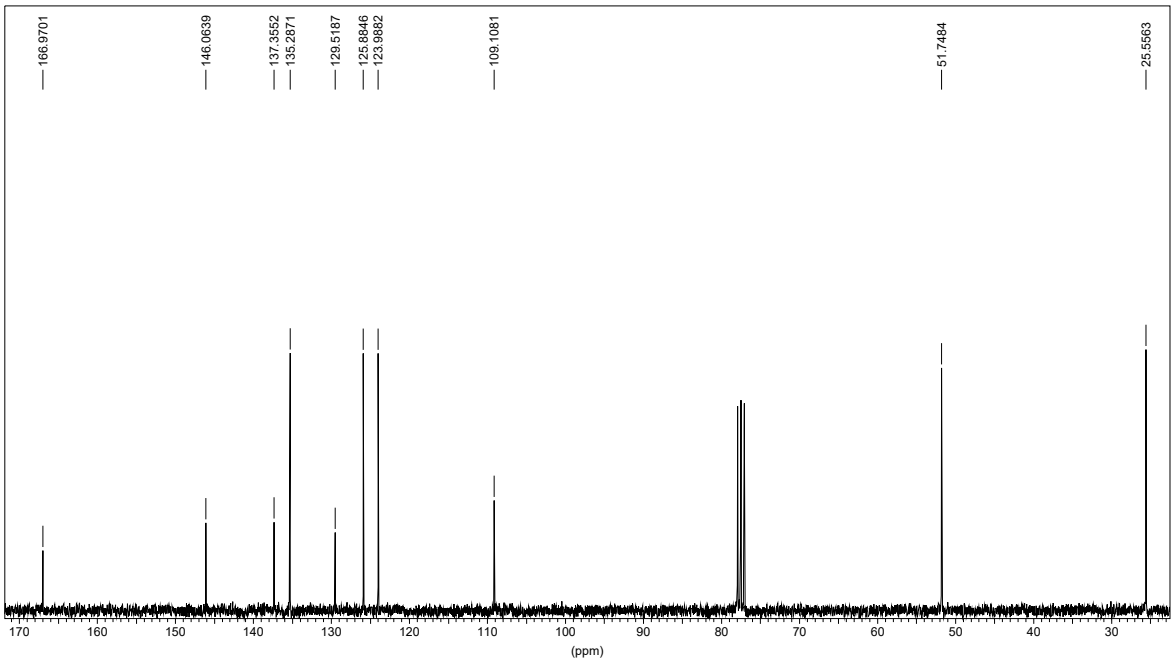


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^{13}C продукта **I**.

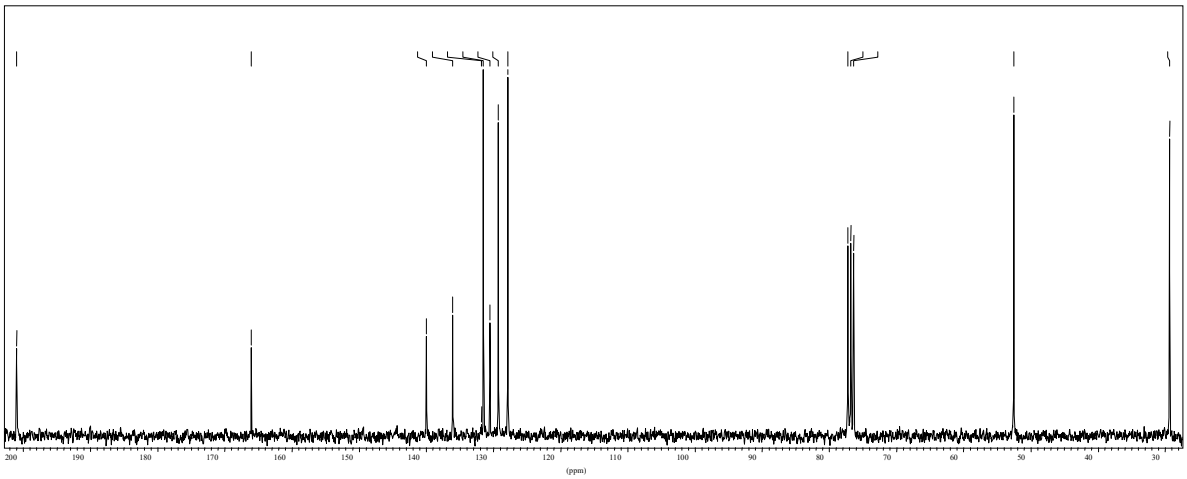


Рисунок 4. Спектр ЯМР ^{13}C продукта **II**.

В спектре ЯМР ^{13}C продукта **II** присутствует сигнал с химическим сдвигом δ = 200.99 м.д., отвечающий углероду карбонильной группы. Также в нем присутствуют все остальные сигналы, соответствующие метил ацетилхлорбензоату. Методом ИК-спектроскопии было подтверждено наличие группы CO_2CH_3 (полоса поглощения при 1727 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям карбонильной группы в сложных эфирах). Также в спектре присутствует полоса поглощения при 1697 см$^{-1}$, характерная для валентного колебания карбонильной группы ацетофенона. Таким образом, продукт **II** действительно является метил ацетилхлорбензоатом.

С другой стороны, в спектре ЯМР ^{13}C продукта **I** сигнал, отвечающий углероду карбонильной группы, отсутствует, зато присутствует сигнал с химическим сдвигом δ = 109.11 м.д., который нельзя отнести ни к одному атому предполагаемого сложного эфира. Полученные данные позволяют предположить, что продуктом реакции является изомер метил 2-ацетил-5-хлорбензоата – 3-метил-3метокси-6-хлорфталид **94**, образовавшийся при обработке реакционной смеси после проведения карбонилирования (схема 52):

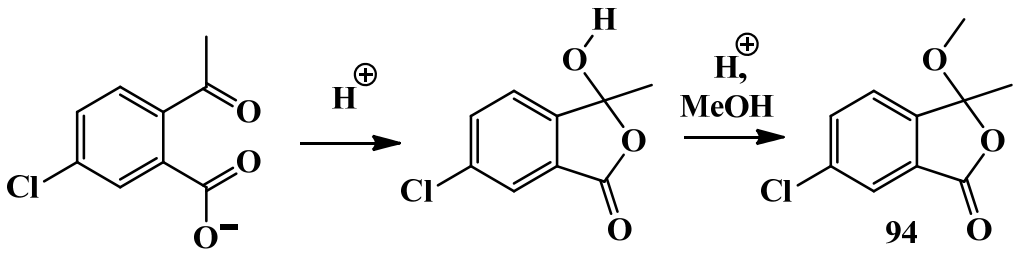


Схема 52

Для подтверждения этого предположения был зарегистрирован ИК-спектр продукта. Полоса поглощения при 1774 см$^{-1}$ соответствует полосе валентных колебаний карбонильной группы γ-лактона, что окончательно подтверждает предложенную структуру **94**.

Положение метоксикарбонильной группы в продукте **II** было определено с использованием метода ЯМР ^{13}C с частичным подавлением ССВ с протонами ароматического кольца. Таких протонов в данной структуре 3 (H_a, H_b, H_c, схема 53):

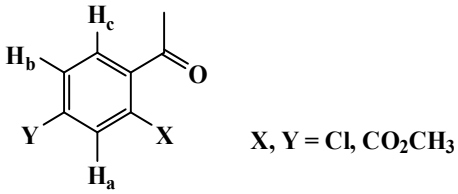


Схема 53

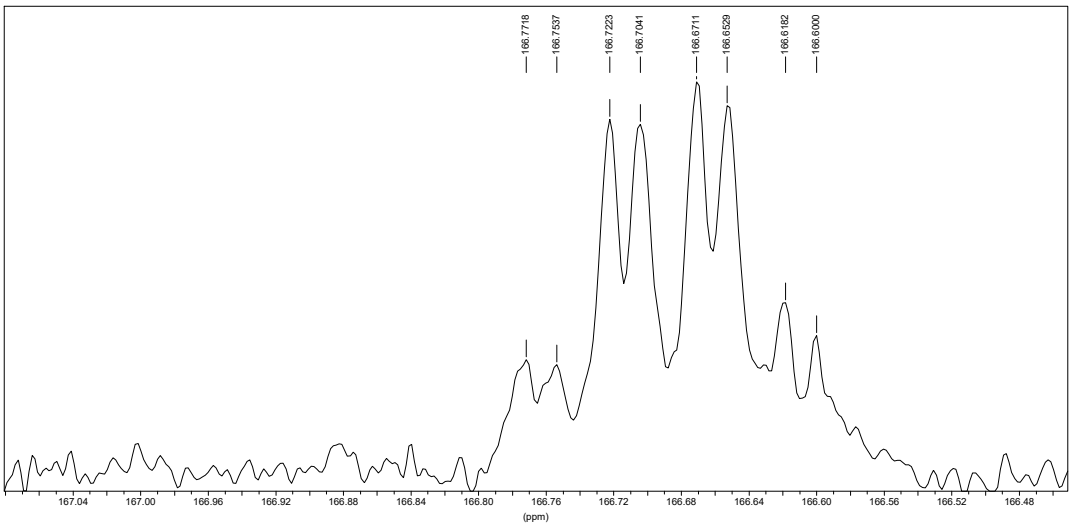


Рисунок 5. Область сигнала карбонильного атома углерода метоксикарбонильной группы в спектре ЯМР ^{13}C продукта **II**, записанного с частичным подавлением ССВ (подавлено взаимодействие с протоном H_a).

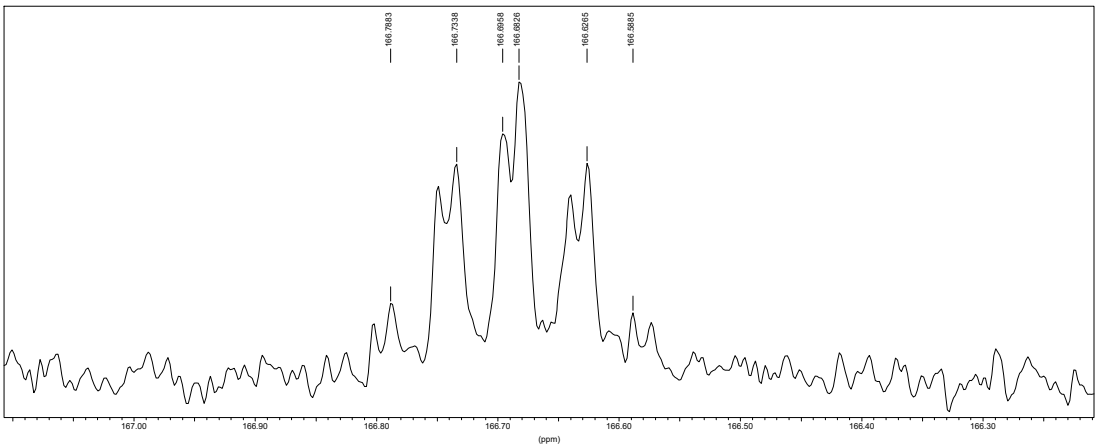


Рисунок 6. Область сигнала карбонильного атома углерода метоксикарбонильной группы в спектре ЯМР ^{13}C продукта **II**, записанного с частичным подавлением ССВ (подавлено взаимодействие с протоном H_b).

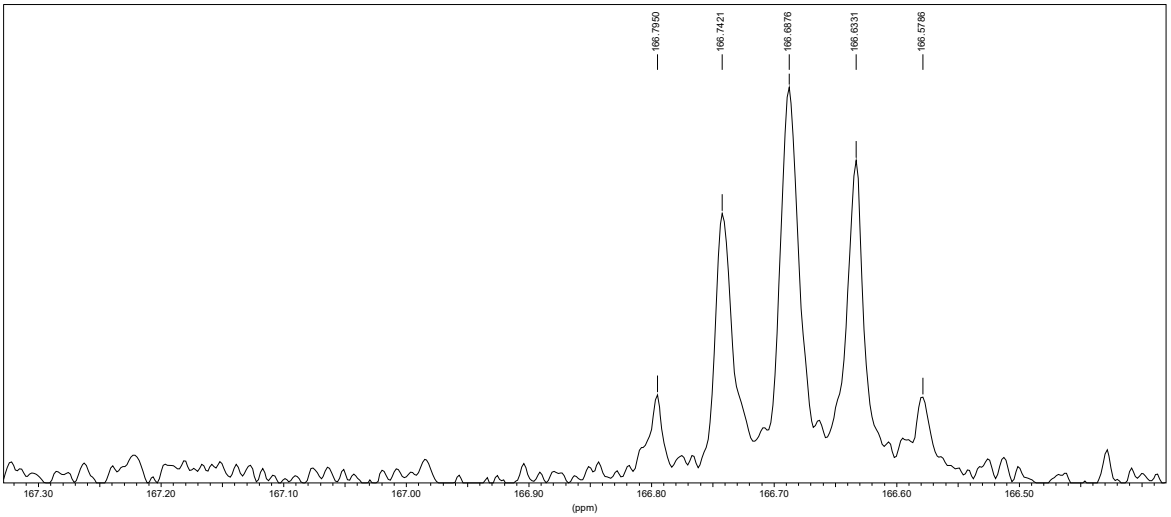


Рисунок 7. Область сигнала карбонильного атома углерода метоксикарбонильной группы в спектре ЯМР ^{13}C продукта **II**, записанного с частичным подавлением ССВ (подавлено взаимодействие с протоном H_c).

Из полученных данных следует, что сильнее всего метоксикарбонильная группа взаимодействует с протоном H_a (при его подавлении исчезает расщепление с большой константой ССВ, рисунок 5). Константа ССВ с протоном H_c имеет меньшую величину, а взаимодействие с протоном $H_в$ отсутствует. Это означает, что вторым продуктом карбонилирования 2,4-дихлорацетофенона является метил 2-ацетил-5-хлорбензоат **(65)**.

Общая методика проведения реакции конкурентного карбонилирования

В колбу Шленка объемом 25 мл с водяной рубашкой помещали 10 мл метанола, 2.5 г карбоната калия (18 ммоль), необходимое количество галогенаренов (1.5−8 ммоль суммы галогенидов) и внутренний стандарт. Отбирали пробу реакционной смеси для ГЖХ анализа. Колбу при интенсивном перемешивании продували током монооксида углерода при комнатной температуре в течение 20 мин. После этого в токе CO в колбу добавляли 50−100 мг (0.15−0.29 ммоль) $Co_2(CO)_8$. Затем включали нагрев термостата и по достижению заданной температуры (62 ºC) в систему добавляли 0.16 г (2.8

ммоль) метилоксирана. Реакцию проводили до неполной конверсии (как правило, 20–80 %) суммы субстратов, контролируя глубину прохождения реакции по расходу CO. По окончании реакции из системы отбиралась проба объемом 0.2–0.3 мл, которую разбавляли 1 мл воды и 2 раза экстрагировали гексаном. Пробу анализировали методом ГЖХ.

Конкурентное карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52) и 2,4-дихлорацетофенона (58). Реакцию проводили согласно общей методике с 121 мг (0.66 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола, 401 мг (2.1 ммоль) 2,4-дихлорацетофенона и 49 мг нафталина (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 25 и 34 % для 1,2,4-трихлорбензола и 2,4-дихлорацетофенона, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 2,4-дихлорбифенила (54) и 2,4-дихлорацетофенона (58). Реакцию проводили согласно общей методике с 497 мг (2.2 ммоль), 2,4-дихлорбифенила, 142 мг (0.75 ммоль) 2,4-дихлорацетофенона и 39 мг аценафтена (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 11 и 64 % для 2,4-дихлорбифенила и 2,4-дихлорацетофенона, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52) и 2,4-дихлорбифенила (54). Реакцию проводили согласно общей методике с 390 мг (1.75 ммоль), 2,4-дихлорбифенила, 53 мг (0.3 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола и 32 мг аценафтена (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 23 и 70 % для 2,4-дихлорбифенила и 1,2,4-трихлорбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52) и 2-фтор-1,4-дихлорбензола (66). Реакцию проводили согласно общей методике с 275 мг (1.5 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола, 176 мг (1.1 ммоль) 2-фтор-1,4-дихлорбензола и 79 мг нафталина (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 69 и 26 % для 1,2,4-трихлорбензола и 2-фтор-1,4-дихлорбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52) и 1-фтор-2,4-дихлорбензола (53). Реакцию проводили согласно общей методике с 259 мг (1.43 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола, 128 мг (0.78 ммоль) 1-фтор-2,4-дихлорбензола и 78 мг нафталина (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 33 и 28 % для 1,2,4-трихлорбензола и 1-фтор-2,4-дихлорбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52) и 1-(трифторметил)-2,4-дихлорбензола (57). Реакцию проводили согласно общей методике с 310 мг (1.71 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола, 234 мг (0.96 ммоль) 1-(трифторметил)-2,4-дихлорбензола и 116 мг нафталина (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 54 и 87 % для 1,2,4-трихлорбензола и 2,4-дихлор-1-(трифторметил)бензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2,4-трихлорбензола (52) и 2,4-дихлортолуола (56). Реакцию проводили согласно общей методике с 489 мг (2.69 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола, 277 мг (1.68 ммоль) 2,4-дихлортолуола и 43 мг нафталина (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 75 и 30 % для 1,2,4-трихлорбензола и 2,4-дихлортолуола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,3-дихлорбензола (75) и 2,4-дихлортолуола (56). Реакцию проводили согласно общей методике с 308 мг (2.09 ммоль) 1,3-дихлорбензола, 434 мг (2.69 ммоль) 2,4-дихлортолуола и 42 мг *трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 44 и 59 % для 1,3-дихлорбензола и 2,4-дихлортолуола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2-дихлорбензола (76) и 1,2,4-трихлорбензола (52). Реакцию проводили согласно общей методике с 560 мг (4.6 ммоль) 1,2-дихлорбензола, 843 мг (3.3 ммоль) 1,2,4-трихлорбензола и 74 мг 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия

исходных соединений составила 28 и 53 % для 1,2-дихлорбензола и 1,2,4-трихлорбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2-дихлорбензола (76) и 1,3-дихлорбензола (75). Реакцию проводили согласно общей методике с 429 мг (2.9 ммоль) 1,2-дихлорбензола, 347 мг (2.4 ммоль) 1,3-дихлорбензола и 45 мг *трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 13 и 30 % для 1,3-дихлорбензола и 1,2-дихлорбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,2-дихлорбензола (76) и 1,4-дихлорбензола (74). Реакцию проводили согласно общей методике с 438 мг (3.0 ммоль) 1,2-дихлорбензола, 350 мг (2.4 ммоль) 1,4-дихлорбензола и 45 мг *трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 1 и 20 % для 1,4-дихлорбензола и 1,2-дихлорбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 1,3-дихлорбензола (75) и 2,4-дихлортолуола (56). Реакцию проводили согласно общей методике с 308 мг (2.09 ммоль) 1,3-дихлорбензола, 434 мг (2.69 ммоль) 2,4-дихлортолуола и 42 мг *трет*-бутилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 44 и 59 % для 1,3-дихлорбензола и 2,4-дихлортолуола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 4-бромтолуола (47) и 2-бром-1,3,5-триметилбензола (50). Реакцию проводили согласно общей методике с 285 мг (1.43 ммоль) 6-бром-1,3,5-триметилбензола, 233 мг (1.36 ммоль) 4-бромтолуола и 53 мг аценафтена (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных веществ составляла 17 % и 42 % для 4-бромтолуола и 2-бром-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование 2-бромтолуола (46) и 4-бромтолуола (47).

Реакцию проводили согласно общей методике с 212 мг (1.24 ммоль) 2-бромтолуола, 222 мг (1.30 ммоль) 4-бромтолуола и 54 мг аценафтена (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных веществ составляла 53 % и 77 % для 4-бромтолуола и 2-бромтолуола, соответственно.

Конкурентное карбонилирование бромбензола (45) и 4-бромтолуола (47).

Реакцию проводили согласно общей методике с 160 мг (1 ммоль) бромтолуола, 210 мг (1.24 ммоль) 4-бромтолуола и 54 мг аценафтена (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных веществ составила 53 и 37 % для бромбензола и 4-бромтолуола, соответственно.

Общая методика проведения реакции восстановления комплексом натрия с нафталином.

В колбу Шленка объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 2 мл тетрагидрофурана, 500 мг (4.0 ммоль) нафталина, 10 мг (0.4 ммоль) натрия. Колбу с реакционной смесью, продували током аргона, доводили до кипения. Появление темно-зеленого цвета свидетельствовало об образования комплекса натрия с нафталином. Затем смесь охлаждали до температуры 20–22 ºС, добавляли в атмосфере аргона раствор субстрата и внутреннего стандарта для ГЖХ, в 2 мл тетрагидрофурана. Реакцию проводили до неполной конверсии (как правило, 20–80 %), контролируя глубину ее протекания по отобранным в течение хода реакции пробам. Пробы отбирали через каждые 5 мин.

Конкурентное восстановление 2,5-дихлорбифенила (67) и 3,4-дихлорбифенила (96). Реакция проводилась согласно общей методике с 36 мг (0.16 ммоль) 2,5-дихлорбифенила, 40 мг (0.18 ммоль) 3,4-дихлорбифенила и 38 мг докозана (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 50 и 53 % для 2,5-дихлорбифенила и 3,4-дихлорбифенила, соответственно.

Конкурентное восстановление 2,4-дихлорбифенила (62) и 3,4-дихлорбифенила (96). Реакция проводилась согласно общей методике с 61 мг (0.27 ммоль) 2,4-дихлорбифенила, 65 мг (0.29 ммоль) 3,4-дихлорбифенила и 60 мг докозана (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 60 и 55 % для 2,4-дихлорбифенила и 3,4-дихлорбифенила, соответственно.

Конкурентное восстановление 2,3-дихлорбифенила (80) и 3,4-дихлорбифенила (96). Реакция проводилась согласно общей методике 46 мг (0.20 ммоль) 2.3-дихлорбифенила, 43 мг (0.19 ммоль) 3,4-дихлорбифенила и 30 мг докозана (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 35 и 36 % для 2,3-дихлорбифенила и 3,4-дихлорбифенила, соответственно.

Общая методика проведения C–N кросс-сочетания арилбромидов с анилином

В пробирку с завинчивающейся крышкой объемом 10 мл загружали смесь арилбромидов (1–2 ммоль суммы двух исследуемых субстратов), анилин (4–8 ммоль), TBAB (25 мол %), KOH (200 мол %), H_2O (200 мг), внутренний стандарт, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (1.3 мол %), $PhNHNHCOCONHNH_2$ (8 мол %), гексан-2,5-дион (8 мол %). Реакционную смесь дегазировали током аргона при комнатной температуре в течение 3 минут, и в закрытом виде помещали в кипящую водяную баню при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой. Реакцию проводили в течение 4-6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением 25 мл этилацетата и 15 мл воды, перемешивали на магнитной мешалке, отделяли 0.1–0.2 мл органической фазы и, после высушивания ее прокаленным сульфатом натрия, анализировали методом ГЖХ.

Конкурентное C–N кросс-сочетание 4-бромтолуола (47) и 2-бромтолуола (46) с анилином. Реакцию проводили согласно общей методике с 73 мг (0.43 ммоль) 4-бромтолуола, 109 мг (0.64 ммоль) 2-бромтолуола, 40.3 мг

(0.21 ммоль) 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 96 и 27 % для 4-бромтолуола и 2-бромтолуола, соответственно.

Конкурентное C–N кросс-сочетание 4-бромтолуола (47) и 4-броманизола (97) с анилином. Реакцию проводили согласно общей методике с 93 мг (0.54 ммоль) 4-бромтолуола, 134 мг (0.72 ммоль) 4-броманизола, 55 мг (0.29 ммоль) 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 47 и 53 % для 4-бромтолуола и 4-броманизола, соответственно.

Конкурентное C–N кросс-сочетание 2-бромтолуола (46) и 4-броманизола (97) с анилином. Реакцию проводили согласно общей методике с 100 мг (0.58 ммоль) 2-бромтолуола, 144 мг (0.77 ммоль) 4-броманизола, 56 мг 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 16 и 60 % для 2-бромтолуола и 4-броманизола, соответственно.

Конкурентное C–N кросс-сочетание 2-бромтолуола (46) и 2-бром-1,3,5-триметилбензола (50) с анилином. Реакцию проводили согласно общей методике с 72 мг (0.42 ммоль) 2-бромтолуола, 166 мг (0.83 ммоль) 2-бром-1,3,5-триметилбензола, 25 мг 1,2,4,5-тетраметилбензола (внутренний стандарт для ГЖХ). Конверсия исходных соединений составила 34 и 20 % для 2-бромтолуола и 2-бром-1,3,5-триметилбензола, соответственно.

Методика проведения C–N кросс-сочетания 2,4-дихлортолуола (56) с морфолином. В колбу, содержащую $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (1 мол %, 0.03 ммоль, 5 мг), $PhNHNHCOCONHNH_2$ (4 мол %, 0.12 ммоль, 25 мг), гексан-2,5-дион (4 мол %, 0.12 ммоль, 14 мг), KOH (содержание основного вещества 80 %) (80 мол %, 2.5 ммоль, 172 мг), адипиновую кислоту (15 мол %, 0.48 ммоль, 70 мг), ацетат натрия (30 мол %, 0.9 ммоль, 75 мг), CTAB (5 мол %, 0.15 ммоль, 70 мг) и H_2O (0.5 мл) добавляли 2,4-дихлортолуол (3 ммоль, 480 мг) и морфолин (4 ммоль, 352 мг). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110 °C в течение

24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органический слой промывали водой (2×30 мл). Отбирали пробу для анализа методом ГЖХ и ГЖХ-МС, затем растворитель удаляли в вакууме, остаток подвергали хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, элюент – этилацетат/гексан (1:5).

4-(4-Метил-3-хлорфенил)морфолин (84): R_f = 0.45 (элюент – петролейный эфир (40–70°C)/этилацетат, 9:1), желтое маслообразное вещество. Выход: 90 мг (14%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.31 (с, 3H, CH_3), 3.10−3.16 (м, 4H, CH_2N), 3.84−3.91 (м, 4H, CH_2O), 6.75 (дд, *J* 8.4 Гц, *J* 2.6 Гц, 1H), 6.92 (д, *J* 2.6 Гц, 1H), 7.13 (д, *J* 8.4 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100 МГц, м.д.): 18.99 (CH_3), 49.40 (CH_2N), 66.80 (CH_2O), 114.30 (CH), 116.30 (CH), 127.10 (C), 131.19 (CH), 134.87 (C), 150.49 (C).

Масс-спектрометрия высокого разрешения ESI-MS (Bruker micrOTOF), найдено: 212.0837 $(M+H)^+$ $C_{11}H_{14}NOCl$. Вычислено: 212.0836.

4-(2-Метил-5-хлорфенил)морфолин (85): R_f = 0.52 (элюент – петролейный эфир (40-70°C)/этилацетат, 9:1), желтое маслообразное вещество. Выход 20 мг (3 %). Чистота (по данным ЯМР): ~85−90 %. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.91−2.93 (м, 4H, CH_2N), 3.83−3.91 (м, 4H, CH_2O), 6.99 (м, 2H), 7.12 (д, *J* 8.7 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100 МГц, м.д.): 17.48 (CH_3), 52.02 (CH_2N), 67.28 (CH_2O), 119.48 (CH), 123.26 (CH), 130.84 (C), 131.85 (C), 132.06 (CH), 152.32 (C).

Масс-спектрометрия высокого разрешения ESI-MS (Bruker micrOTOF), найдено: 212.0842. Вычислено ($C_{11}H_{14}NOCl$, $(M+H)^+$): 212.0836.

Методика проведения C–N кросс-сочетания 1-(трифторметил)-2,4-дихлорбензола с морфолином (57). В колбу, содержащую $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (2 мол %, 0.06 ммоль, 12 мг), $PhNHNHCOCONHNH_2$ (8 мол %, 0.12 ммоль, 24 мг), гексан-2,5-дион (8 мол %, 0.12 ммоль, 18 мг), KOH (80%) (200 мол %, 3 ммоль, 234 мг), адипиновую кислоту (30 мол %, 0.6 ммоль, 70 мг), ацетат натрия (60 мол %, 0.9 ммоль, 80 мг), CTAB (10 мол %, 0.15 ммоль, 60 мг), H_2O (1.5 мл)

добавляли 1-(трифторметил)-2,4-дихлорбензол (3 ммоль, 636 мг) и морфолин (4.1 ммоль, 360 мг). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110 °C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органический слой промывали водой (2×30 мл). Растворитель удаляли в вакууме, остаток подвергали хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, элюент – этилацетат/гексан (1:5).

4-(4-(Трифторметил)-3-хлорфенил)морфолин (86): R_f = 0.52 (элюент – этилацетат/гексан (1:5), желтое маслообразное вещество. Выход 36 мг (4.5 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, 400 МГц, м.д.): 3.24−3.28 (м, 4H, CH_2N), 3.85−3.89 (м, 4H, CH_2O), 6.77 (дд, *J* 8.9 Гц, *J* 2.4 Гц, 1H), 6.95 (д, *J* 2.4 Гц, 1H), 7.54 (д, *J* 8.9 Гц, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100 МГц, м.д.): 47.62 (CH_2N), 66.44 (CH_2O), 111.70 (CH), 116.46 (CH), 118.20 кв ($J^2_{C\text{-}F}$ 31.8 Гц, C, C-4), 123.41 кв ($J^1_{C\text{-}F}$ 271.4 Гц, CF_3) 128.35 кв ($J^3_{C\text{-}F}$ 5.2 Гц, CH, C^5), 133.32 (C-Cl), 153.80 (C, C^1).

Масс-спектрометрия высокого разрешения ESI-MS (Bruker micrOTOF), найдено: 266.0555 $(M+H)^+$ $C_{11}H_{11}NOF_3Cl$. Вычислено: 266.0554.

Расчет конверсии галогенарена и выхода продуктов реакций методом ГЖХ производили по формуле:

$$C_x = \frac{f \times C_{\text{ст}} \times S_x}{S_{\text{ст}}}$$

где C_X – концентрация определяемого вещества после проведения реакции, f – коэффициент чувствительности компонента х к стандарту, C_{CT} – концентрация внутреннего стандарта, S_X и S_{CT} – площади пиков определяемого вещества и стандарта после проведения реакции. Коэффициент чувствительности f к каждому компоненту определяли по анализу калибровочной смеси.

Относительная погрешность определения концентрации вычислялась по формулам [140]:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

$$S_n = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (\bar{x} - x_i)^2}{n \cdot (n-1)}}$$

$$\Delta x_{n;p} = t_{n,p} \cdot S_n$$

$$\varepsilon = \frac{\Delta x_{n,p}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

где x_i - значение концентрации в i-ом измерении

$\bar{x}$ - среднее значение концентрации,

n - количество измерений (обычно 4–6)

S_n - среднеквадратичная погрешность

$\Delta x_{n;p}$ - абсолютная погрешность среднего значения измеряемой величины

$t_{n,p}$ - коэффициент Стьюдента *(p* - доверительная вероятность, $p = 0.95$).

Пример расчета относительной погрешности определения концентрации на примере конкурирующей реакции бромбензола и 4-бромтолуола:

Субстрат	x_i	$\overline{x}$	S_n	$\Delta x_{5;0.95}$	ε, %
Бромбензол	2.67 2.59 2.59 2.62 2.61	2.62	0.015	0.041	1.5
4-бромтолуол	3.11 3.14 3.07 3.04 3.08	3.09	0.017	0.049	1.6

Расчет значений относительных констант

Для конкурентных реакций расчеты производили по расходу исходных субстратов. Пробы анализировали методом ГЖХ. При работе в изотермическом режиме расчет концентраций производили по формуле:

$$\frac{C_X}{C_X^0} = \frac{h_X \cdot t_X \big/ h_{стандарт} \cdot t_{стандарт}}{h_X^0 \cdot t_X^0 \big/ h^0_{стандарт} \cdot t^0_{стандарт}}$$

где C_X и C^0_X – концентрации определяемого вещества после проведения реакции и в начальный момент времени, h_x и h^0_x – высоты пиков определяемого вещества после проведения реакции и в начальный момент времени, $h_{стандарт}$ и $h^0_{стандарт}$ – высоты пиков внутреннего стандарта после проведения реакции и в начальный момент времени, t_x, t^0_x, $t_{стандарт}$ и $t^0_{стандарт}$ – соответствующие времена удерживания.

При проведении анализа в условиях программируемого нагрева вместо произведения высоты на время удерживания использовали величины площадей пиков.

Расчет значений относительных констант производили по формуле:

$$k_{отн} = k_2 / k_1 = \frac{\ln\left(C_2 / C_2^0\right)}{\ln\left(C_1 / C_1^0\right)}$$

где k_1 и k_2 – константы скорости восстановления арилиодидов,

C^0_1 и C^0_2 – концентрации арилиодидов в начальный момент времени,

C_1 и C_2 – концентрации арилиодидов после проведения реакции.

Благодарности

Исследования были проведены в ресурсных центрах «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и в Образовательном ресурсном центре по направлению «Химия» СПбГУ.

Список литературы

1. Echavarren, A. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Edition / A. Echavarren, D. Cardenas − Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004. − 1−40 p.
2. Corbet, J.-P., Selected patented cross-coupling reaction technologies / J.-P. Corbet, G. Mignani // Chem. Rev. – 2006. − V. 106. – P. 2651−2670.
3. Bates, R. Organic Synthesis Using Transition Metals, 2nd Edition. / R. Bates − J. Wiley & Sons Inc.: N.-Y., 2012. – 455 p.
4. Xue, L. Theoretical aspects of palladium-catalysed carbon–carbon cross-coupling reactions / L. Xue, Z. Lin // Chem. Soc. Rev. − 2010. − V. 39. − P. 1692–1705.
5. Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides / A. Suzuki, N. Miyaura, K. Yamada // Tetrahedron Lett. – 1979. − V. 20. – P. 3437−3440.
6. Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst / A. Suzuki, N. Miyaura // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1979. − P. 866−867.
7. Stanforth, S. Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis / S. Stanforth // Tetrahedron. – 1998. − V. 54.− P. 263−270.
8. Fu, G. The development of versatile methods for palladium-catalyzed coupling reactions of aryl electrophiles through the use of $P(t\text{-}Bu)_3$ and PCy_3 as ligands / G. Fu // Acc. Chem. Res. – 2008. − V. 41. − P. 1555−1564.
9. Martin, R. Palladium-Catalyzed Suzuki−Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands / R. Martin, S. Buchwald // Acc. Chem. Res. – 2008. − V. 41. − P. 4161−4173.
10. Parrich, S. Use of Polymer-Supported Dialkylphosphinobiphenyl Ligands for Palladium-Catalyzed Amination and Suzuki Reactions / C. Parrish, S. Buchwald // J. Org. Chem. − 2001. – V. 66. – N 11. − P. 3820–3827.

11. Kantchev, E. Palladium complexes of N-heterocyclic carbenes as catalysts for cross-coupling reactions-a synthetic chemist's perspective / E. Kantchev, C. O'Brien, M. Organ // Angew. Chem. Int. Ed. − 2007.− V. 46.− N 13. – P. 2768−2813.
12. Fortman G. N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union / G. Fortman, S. Nolan // Chem. Soc. Rev. − 2011.− V. 40.− P. 5151−5169.
13. Slaughter, L. Acyclic aminocarbenes in catalysis / L. Slaughter // ACS Catal. – 2012. – V. 2. − N 8. − P. 1802−1816.
14. Luzyanin, K.V. Acyclic diaminocarbenes (ADCs) as a promising alternative to N-heterocyclic carbenes (NHCs) in transition metal catalyzed organic transformations / K.V. Luzyanin, V.Y. Kukushkin, V.P. Boyarskiy // Coord. Chem. Rev. – 2012. − V. 256. − P. 2029−2056.
15. Lennox, A. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling / Lloyd-G. Jones, A. Lennox // Chem. Soc. Rev. – 2014. − V. 43. − P. 412−443.
16. Cammidge, A. Aryl trihydroxyborates: easily isolated discrete species convenient for direct application in coupling reactions / A. Cammidge, V. Goddard, H. Gopee, N. Harrison, D. Hughes, C. Schubert, B. Sutton, G.Watts, A.Whitehead // Org. Lett. – 2006. – V. 8. − N 18. − P. 4071– 4074.
17. Braga, A. Computational characterization of the role of the base in the Suzuki−Miyaura cross-coupling reaction / A. Braga, N. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. − N 25. − P. 9298–9307.
18. Braga, A. Computational study of the transmetalation process in the Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryls /A. Braga, N. Morgon, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras // J. Organomet. Chem. − 2006. – V. 691. − N 21. − P. 4459−4466.
19. Braga, A. A DFT study of the full catalytic cycle of the Suzuki−Miyaura cross-coupling on a model system / A. Braga, G. Ujaque, F. Maseras // Organometallics. – 2006. − V. 25. − N 15. − P. 3647−3658.

20. Шмидт А.Ф. Роль основания в реакции Сузуки-Мияуры / А.Ф. Шмидт, А.А. Курохтина, Е.В. Ларина // Ж. общ. химии. – 2011. − Т. 81. − № 7. − С. 1226–1227.
21. Carrow, B. Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki−Miyaura reactions / B. Carrow, J. Hartwig, // J. Am. Chem. Soc. – 2011. − V. 133. − N 7. − P. 2116−2119.
22. Matos, K. Alkylboranes in the Suzuki−Miyaura coupling: stereochemical and mechanistic studies / K. Matos, J. Soderquist // J. Org. Chem. − 1998. − V. 63. − N 3. − P. 461–470.
23. Amatore, C. The triple role of fluoride ions in palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura reactions: unprecedented transmetalation from [$ArPdFL_2$] complexe / C. Amatore, A. Jutand, Gatan Le Duc // Angew. Chem. Int. Ed. − 2012. − V. 51. − N 6. − P. 1379–1382.
24. Sonogashira, K. Convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines / K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara // Tetrahedron Lett. − 1975. − V. 16. − N 50. − P. 4467–4470.
25. Glaser, C. Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols / C. Glaser // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1869. − V. 2. − N 1. − P. 422−424.
26. Pu, X. Alkynylation (copper-free Sonogashira coupling) of aryl and heteroaryl chlorides, using Pd complexes of t-Bu_2(p-$NMe_2C_6H_4$)P: understanding the structure–activity relationships and copper effects /X. Pu, H. Li, T. Colacot, R. Heck // J. Org. Chem. – 2013. − V. 78. − N 2. − P. 568–581.
27. Dudnik, A. Copper-, silver-, and gold-catalyzed migratory cycloisomerizations leading to heterocyclic five-membered rings / A. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan // Aldrichimica Acta. − 2010. − V. 43.− N 2. − P. 37−46.
28. Yoo, E. A new route to indolines by the Cu-catalyzed cyclization reaction of 2-ethynylanilines with sulfonyl azides / E. Yoo, S. Chang // Org. Lett. − 2008. − V. 10. − N 6. − P. 1163–1166.

29. Tumkevicis, S. ChemInform abstract: functionalization of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine by palladium-catalyzed cross-coupling reactions chemistry of heterocyclic compounds / S. Tumkevicis, J. Dodonova // Chem. Heterocycl. Compd. – 2012. − V. 148. − N 2. − P. 258−279.
30. Heravi, M. Recent advances in the application of the Sonogashira method in the synthesis of heterocyclic compounds / M. Heravi, S. Sadjadi // Tetrahedron. −2009. − V. 65. − N 37. − P. 7761−7775.
31. Schilz, M. A Guide to Sonogashira cross-coupling reactions: the influence of substituents in aryl bromides, acetylenes, and phosphines / M. Schilz, H. Plenio // J. Org. Chem. − 2012. − V. 77. − N 6. − P. 2798–2807.
32. Ryabukhin, D. Catalytic activity of palladium acyclic diaminocarbene complexes in the synthesis of 1,3-diarylpropynones via Sonogashira reaction: cross- versus homo-coupling / D. Ryabukhin, V. Sorokoumov, E. Savicheva, V. Boyarskiy, I. Balova, A. Vasilyev // Tetrahedron Lett. − 2013. − V. 54. − N 19. − P. 2369–2372.
33. Valishina, A. Palladium-ADC complexes as efficient catalysts in copper-free and room temperature Sonogashira coupling / A. Valishina, G. da Silva, M. Kinzhalov, S. Timofeeva, T. Buslaeva, M. Haukka, A. Pombeiro, V. Boyarskiy, V. Kukushkin, K. Luzyanin, // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2014. − V. 395. − P. 162–171.
34. Savicheva, E. Hydrazinoaminocarbene–palladium complexes as easily accessible and convenient catalysts for copper-free Sonogashira reactions / E. Savicheva, V. Boyarskiy, D. Kurandina, V. Nikiforov // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – N 13. − P. 2101–2103.
35. Хайбулова, Т.Ш. Стерическое влияние заместителей в галогенаренах на скорость реакций С-С кросс-сочетания / Т.Ш. Хайбулова, И.А. Боярская, В.П. Боярский // ЖОрХ. − 2013. − Т. 49. − № 3. − С. 373–378.

36. Chinchilla, R. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry / R. Chinchilla, C. Nájera // Chem. Rev. − 2007. − V. 107. − N 3. − P. 874–922.
37. Albaneze-Walker, J. Efficient and general protocol for the copper-free Sonogashira coupling of aryl bromides at room temperature / J. Albaneze-Walker, A. Soheili, P. Dormer, D. Hugher, // Org. Letter. − 2003. − V. 5. − N 22. − P. 4191−4194.
38. Dieck, H. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives / H. Dieck, R. Heck, // Organomet. Chem. −1975. − V. 93. − N 2. − P. 259−263.
39. Chinchilla R. Recent advances in Sonogashira reaction / R. Chinchilla, C. Nájera // Chem. Soc. Rev. − 2011. − V. 40. − N 10. − P. 5084–5121.
40. Barnard, C. Palladium-catalyzed carbonylation - a reaction come of age / C. Barnard // Organometallics. − 2008. − V. 27. − N 21. − P. 5402−5422.
41. Brennführer, A. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds / A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller // Angew. Chem. Int. Ed. − 2009. − V. 48. − N 23. − P. 4114−4133.
42. Grigg, R. Pd-catalysed carbonylations: versatile technology for discovery and process chemists / R. Grigg, S. Mutton // Tetrahedron. − 2010. − V. 66. − N 30. − P. 5515−5548.
43. Wu, X-F. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions between Ar-X and carbon nucleophiles / X-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, // Chem. Soc. Rev. − 2011. − V. 40. − N 10. − P. 4986−5009.
44. Боярский, В.П. Каталитические системы карбонилирования арилгалогенидов / В.П. Боярский // ЖОрХ. − 2008. – Т.78. − № 9. − С. 1520−1522.
45. Heck, R. Carboxyalkylation reactions catalyzed by cobalt carbonylate ion / R. Heck, D. Breslow // J. Am. Chem. Soc. − 1963. − V. 85. − N 18. − P. 2779–2782.

46. Alper, H. Intermediates of cobalt-catalysed PTC carbonylation of benzyl halides / H. Alper, L. Bencze, R. Boese, L. Caglioti, R. Kurdi, G. Pályi, S. Tiddia, D. Turrini, C. Zucchi // J. Mol. Catal. A: Chem. − 2003. − V. 204−205. − P. 227−233.
47. Brunet, J. Activation of reducing agents. Sodium hydride containing complex reducing agents. NaH-RONa-$Co(OAc)_2$-CO, a new reagent for the carbonylation of aryl halides at atmospheric pressure / J. Brunet, C. Sidot, P. Caubere, B. Loubinoux // J. Org. Chem. − 1979. − V. 44. − N 13. − P. 2199−2202.
48. Brunet, J. Activation of reducing agents. Sodium hydride containing complex reducing agents: XIV. $NaCoCO_4$ as an $S_{RN}1$ nucleophile in the carbonylation of aryl halides by CoCRACO at atmospheric pressure. New preparation of $NaCoCO_4$ by NaH reduction of dicobalt octacarbonyl / J. Brunet, C. Sidot, P. Caubere // J. Organomet. Chem. − 1980. − V. 204. − N 2. − P. 229−241.
49. Brunet, J. Cobalt carbonyl catalyzed $S_{RN}1$ carbonylation of aryl and vinyl halides by phase transfer catalysis / J. Brunet, C. Sidot, P. Caubere // Tetrahedron Lett. − 1981. − V. 22. − N 11. − P. 1013−1016.
50. Brunet, J. Sunlamp-irradiated phase-transfer catalysis. 1. Cobalt carbonyl catalyzed $S_{RN}1$ carbonylations of aryl and vinyl halides / J. Brunet, C. Sidot, P. Caubere // J. Org. Chem. − 1983. − V. 48. − N 8. − P. 1166−1171.
51. Kashimura, T. Cobalt carbonyl catalyzed polycarbonylation of polyhalogenated aromatics under photostimulation / T. Kashimura, K. Kudo, S. Mori, N. Sugita // Chem. Lett. − 1986. − V. 15. – N 3. − P. 299−302.
52. Kashimura, T. Cobalt carbonyl-catalyzed double-carbonylation of o-halogenated benzoic acids under photostimulation/ T. Kashimura, K. Kudo, S. Mori, N. Sugita // Chem. Lett. − 1986. − V. 15. – N 4. − P. 483−486.
53. Kashimura, T. Cobalt carbonyl-catalyzed polycarbonylation of aryl halides in NaOMe/MeOH under photostimulation / T. Kashimura, K. Kudo, S. Mori, N. Sugita // Chem. Lett. − 1986. − V. 15. − N 6. − P. 851−854.

54. Kashimura, T. Cobalt Salts-Catalyzed Carbonylation of Aromatic Halides under Photostimulation / T. Kashimura, K. Kudo, S. Mori, N. Sugita // Chem. Lett. − 1987. − V. 16. − N 4. − P. 577−580.
55. Vanderesse, R. An Efficient Cobalt catalyzed alkoxycarbonylation of aryl and heteroaryl halides / R. Vanderesse, J. Marchal, P. Caubere // Synth. Commun. − 1993. − V. 23. − N 10. − P. 1361−1370.
56. Marchal, J. A new indirect application of aggregative activation: synthesis of esters by cobalt-catalyzed carbonylation of aryl, heterocyclic, and vinyl halides under atmospheric pressure / J. Marchal, J. Bodiguel, Y. Fort, P. Caubere // J. Org. Chem. − 1995. − V. 60. − N 26. − P. 8336−8349.
57. Днепровский, А. С. Карбонилирование *п*-галогенбензилцианидов в присутствии октакарбонила кобальта. Тест на анион-радикальный механизм / А. С. Днепровский, А. И. Тучкин // ЖОрХ. − 1994. − Т. 30. − № 3.− С. 404−410.
58. Francalanci, F. Cobalt-catalysed carbonylation of aryl halides / F. Francalanci, M. Foa, A. Gardano, E. Bencini // J. Organomet. Chem. − 1985. − V. 285. − N 1−3. − P. 293−303.
59. Francalanci, F. Recent developments in cobalt-catalyzed carbonylation / F. Francalanci, M. Foa // J. Mol. Catal. − 1987. − V. 41. − N 1−2. − P. 89−107.
60. Miura, M. Carbonylation of aryl halides and vinyl bromides mediated by tetracarbonylcobalt anion / M. Miura, F. Akase, M. Nomura, M. Shinohara // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. − 1987. − V. 5. − P. 1021−1025.
61. Miura, M. Cobalt(II) chloride catalyzed normal pressure carbonylation of aryl halides / M. Miura, K. Itoh, M. Nomura // J. Mol. Catal. − 1988. − V. 48. − N 1−2. − P. 11−13.
62. Ниндакова, Л.О. Карбонилирование органических галогенидов в присутствии кобальтовых комплексов / Л.О. Ниндакова, Ф.К. Шмидт, О.М. Решетникова, Т.В. Дмитриева // Ж. орг. химии. − 1991. − Т. 27. − № 11.− С. 2276−2281.

63. Жеско, Т.Е. Карбонилирование арилгалогенидов с использованием катализаторов на основе модифицированного карбонила кобальта / Т.Е. Жеско, В.П. Боярский, А.Г. Никитина // Ж. общ. химии. − 1998. − Т. 68. − № 1. − С. 85−89.
64. Жеско, Т.Е. Механизм каталитического карбонилирования арилгалогенидов с использованием модифицированного карбонила кобальта / Т.Е. Жеско, В.П. Боярский, Е.В. Ларионов, С.М. Полякова, И.А. Боярская // Ж. общ. химии. − 2007. − Т. 77. − № 5. − С. 819–827.
65. Ланина, С.А. Получение ароматических карбоновых кислот карбонилированием арилгалогенидов в присутствии карбонила кобальта, модифицированного эпоксидами / С.А. Ланина, В.П. Боярский, Т.Е. Жеско // Ж. общ. химии. − 2005. − Т. 78. − № 11. − С. 1875−1880.
66. Ларионов Е.В. Синтез гетероароматических карбоновых кислот карбонилированием гетарилгалогенидов с использованием катализаторов на основе модифицированного эпоксидами карбонила кобальта / Е.В. Ларионов, В.П. Боярский, Т.Е. Жеско, В.А. Полукеев // ЖПХ. − 2007. − Т. 80. − № 4. − С. 584−589.
67. Khaybulova T. Chemoselectivity of cobalt-catalysed carbonylation—A reliable platform for the synthesis of fluorinated benzoic acids / T. Khaybulova, V. Boyarskiy, M.Fonari, M. Gdaniec, Y. Simonov // J. Fluor. Chem. − 2010. − V. 131. − N 1. − P. 81−85.
68. Ullmann, F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten / F. Ullmann // Ber. Dtsch. Chem. Ges. − 1903. − V. 36. − P. 2382−2384.
69. Goldberg, I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator / I. Goldberg // Ber. Dtsch. Chem. Ges. − 1906. − V. 39. − N 2. − P. 1691−1696.
70. Beletskaya, I. Copper in cross-coupling reactions. The post-Ullmann chemistry / I. Beletskaya, A. Cheprakov // Coord. Chem. Rev. − 2004. − V. 248. − N 21−24. − P. 2337−2365.

71. Evano, G. Copper-mediated cross-coupling reactions / G. Evano, N. Blanchard.− New Jersey: Wiley, 2014.
72. Ley, S. Modern synthetic methods for copper-mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, and C(aryl)-S Bond Formation /S. Ley, A. Thomas // Angew. Chem. Int. Ed. − 2003. − V. 42. − N 44. − P. 5400−5449.
73. Monnier, F. Catalytic C−C, C−N, and C−O Ullmann-type coupling reactions /F. Monnier, M. Taillefer // Angew. Chem. Int. Ed. − 2009. − V. 48. − N 38. − P. 6954−6971.
74. Beletskaya, I. The complementary competitors: palladium and copper in C–N cross-coupling reactions/ I. Beletskaya, A. Cherpakov // Organometallics. − 2012. − V. 31. − N 22. − P. 7753−7808.
75. Bikker, J. Kinase Domain Mutations in Cancer: Implications for Small Molecule Drug Design Strategies /J. Bikker, N. Brooijmans, A. Wissner, T. Mansour // J. Med. Chem. − 2009. − V. 52. − N 6. − P. 1493–1509.
76. Quintas-Cardama, A. Flying under the radar: the new wave of BCR–ABL inhibitors / A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes // Nat. Rev. Drug Discovery. − 2007. − V. 6. − N 10. − P. 834–848.
77. Brickner, S. Synthesis and Antibacterial Activity of U-100592 and U-100766, Two Oxazolidinone Antibacterial Agents for the Potential Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacterial Infections / S. Brickner, D. Hutchinson, M. Barbachyn, P. Manninen, D. Ulanowicz, S. Garmon, K. Grega, S. Hendges, D. Toops, C. Ford, G. Zurenko // J. Med. Chem. − 1996. − V. 39. − N 3. − P. 673–679.
78. Ronald A. Fluoroquinolone Antibiotics / A. Ronald, D. Low.− Basel: Birkhauser, 2003.
79. Nilsson, J. Solid-phase synthesis of libraries generated from a 4-phenyl-2-carboxy-piperazine scaffold / J. Nilsson, F. Thorstensson, I. Kvarnstrom, T. Oprea, B. Samuelsson, I. Nilsson // J. Comb. Chem. − 2001. − V. 3. − N 6. − P. 546–553.

80. Carril, M. Palladium and copper-catalysed arylation reactions in the presence of water, with a focus on carbon–heteroatom bond formation / M. Carril, R. SanMartin, E. Domınguez // Chem. Soc. Rev. − 2008. − V. 37. − N 4. − P. 639−647.
81. Zhu, X. Bis(cyclohexanone) oxalyldihydrazone/copper(ii) oxide - a novel and efficient catalytic system for Ullmann-type C-N coupling in pure water /X. Zhu, Y. Ma, L. Su, H. Song, G. Chen, D. Liang, Y. Wan // Synthesis. − 2006. − V. 23. − P. 3955−3962.
82. Zhu, X. A Facile and efficient oxalyldihydrazide/ketone-promoted copper-catalyzed amination of aryl halides in water / X. Zhu, L. Su, L. Huang, G. Chen, J. Wang, H. Song, Y. Wan // Eur. J. Org. Chem. − 2009. − V. 2009. − N 5. − P. 635–642.
83. Xie, J. Pyrrole-2-carbohydrazides as ligands for Cu-catalyzed amination of aryl halides with amines in pure water / J. Xie, X. Zhu, M. Huang, F. Meng, W. Chen, Y. Wan // Eur. J. Org. Chem. − 2010. − V. 2010. – N 17.− P. 3219−3223.
84. Sperotto, E. The mechanism of the modified Ullmann reaction / E. Sperotto, G.Van Klink, G.Van Koten, J. De Vries // Dalton Trans. − 2010. − V. 39. − N 43.− P. 10338−10351.
85. Casitas, A. Direct observation of Cu^{I}/Cu^{III} redox steps relevant to Ullmann-type coupling reactions / A. Casitas, A. King, T. Parella, M. Costas, S. Stahl, X. Ribas // Chemical Science. − 2010. − V. 1. − N 3.− P. 326−330.
86. Paine, A. Mechanisms and models for copper mediated nucleophilic aromatic substitution. 2. Single catalytic species from three different oxidation states of copper in an Ullmann synthesis of triarylamines / A. Paine // J. Am. Chem. Soc. − 1987.− V. 109. – N 5. − P. 1496–1502.
87. Roy, A. Directly observed reductive elimination of aryl halides from monomeric arylpalladium(II) halide complexes / A. Roy, J. Hartwig // J. Am. Chem. Soc. − 2003. − V. 125. – N 46.− P. 13944−13945.

88. Stambuli, J. Synthesis, characterization, and reactivity of monomeric, arylpalladium halide complexes with a hindered phosphine as the only dative ligand / J. Stambuli, M. Bühl, J. Hartwig, // J. Am. Chem. Soc. − 2002. − V. 124. − N 32.− P. 9346−9347.
89. Casado, A. Mechanism of the Stille reaction. 1. The transmetalation step. Coupling of R^1I and R^2SnBu_3 catalyzed by trans-[PdR^1IL_2] ($R^1 = C_6Cl_2F_3$; R^2 = Vinyl, 4-Methoxyphenyl; L = $AsPh_3$) / A. Casado, P. Espinet // J. Am. Chem. Soc. − 1998. − V. 120. − N 35.− P. 8978−8985.
90. Casado, A. On the configuration resulting from oxidative addition of RX to $Pd(PPh_3)_4$ and the mechanism of the *cis*-to-*trans* isomerization of [$PdRX(PPh_3)_2$] complexes (R = Aryl, X = Halide)/ A. Casado, P. Espinet // Organometallics. − 1998. − V. 17. − N 5.− P. 954−959.
91. Amatore, C. Anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in palladium-catalyzed Heck and cross-coupling reactions / C. Amatore, A. Jutand // Acc. Chem. Res. − 2000. − V. 33. – N 5.− P. 314−321.
92. Amatore, C. Rates and mechanism of the reversible oxidative addition of (Z)- and (E)-1,2-dichloroethylene to low-ligated zerovalent palladium / C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand // J. Am. Chem. Soc. − 1991. − V. 113. – N 5.− P. 1670−1677.
93. Bickelhaupt, F. Oxidative insertion as frontside S_N2 substitution: a theoretical study of the model reaction system Pd + CH_3Cl / F. Bickelhaupt, T. Ziegler, P. Schleyer // Organometallics. − 1995. − V. 14. – N 5.− P. 2288−2296.
94. Diefenbach, A. Oxidative addition of Pd to C–H, C–C and C–Cl bonds: importance of relativistic effects in DFT calculations / A. Diefenbach, F. Bickelhaupt // J. Chem. Phys. − 2001. − V. 115. – N 9.− P. 4030−4040.
95. Albert, K. On C−C coupling by carbene-stabilized palladium catalysts: a density functional study of the Heck reaction / K. Albert, P. Gisdakis, N. Rösch // Organometallics. − 1998.− V. 17. – N 8.− P.1608−1616.

96. Sundermann, A. Computational study of a new Heck reaction mechanism catalyzed by palladium (II/IV) species / A. Sundermann, O. Uzan, J. Martin // Chem. – Eur. J. − 2001. V. 7. – N 8.− P. 1703−1711.
97. Senn, H. Oxidative addition of aryl halides to palladium (0) complexes: a density-functional study including solvation / H. Senn, T. Ziegler // Organometallics. − 2004.− V. 23. − N 12. − P. 2980−2988.
98. Crabtree, R. The Organometallic Chemistry of the Transition Metals / R. Crabtree. − New Jersey: John Wiley − Interscience John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2005.
99. Uhlig, E. Synthesis with electron-rich nickel triad complexes/ E. Uhlig, D. Waton // Coord. Chem. Rev. − 1980. − V. 33. − N 1. − P. 3−53.
100. Thomas, C. Ligand effects in the rhodium-catalyzed carbonylation of methanol / C. Tomas, G. Suss-Fink // Coord. Chem. Rev. − 2003. − V. 243. − N 1−2. − P. 125−142.
101. Stille, J. Mechanisms of oxidative addition of organic halides to Group 8 transition-metal complexes / J. Stille, K. Lau // Acc. Chem. Res. − 1977. − V. 10. − N 12. − P. 434−442.
102. Kim, J. Evidence for a radical mechanism of aromatic "nucleophilic" substitution / J. Kim, J. Bennett // J. Am. Chem. Soc. − 1970. − V. 92. − N 25. − P. 7463−7464.
103. Кузьмин М.Г. Ион-радикальные цепные реакции. Неклассические цепные реакции, протекающие через стадию переноса электрона / М.Г. Кузьмин, А.Е. Шилов // Химическая физика на пороге XXI века. К 100-летию акад. Н.Н. Семенова. 1996, Москва, с. 21–36.
104. Borosky, G. Differences in reactivity of stabilized carbanions with haloarenes in the initiation and propagation steps of the $S_{RN}1$ mechanism in DMSO / G. Borosky, A. Pierini, R. Rossi // J. Org. Chem. − 1992. − V. 57. − N 1. − P. 247–252.

105. Saveant, J.-M. Catalysis of chemical reactions by electrodes / J.-M. Saveant // Acc. Chem. Res. − 1980. − V. 13. N 9. − P. 323–329
106. Росси Р.А. Ароматическое замещение по $S_{RN}1$ механизму: Пер. с англ. / Р.А. Росси, Р.Х. де Росси – М.: Мир, 1986.
107. Noell, J. Oxidative addition of hydrogen to bis(phosphine)platinum(0) complexes: an ab initio theoretical treatment / J. Noell, P. Hay // J. Am. Chem. Soc. − 1982. − V. 104. − N 17. − P. 4578–4584.
108. Low, J. Theoretical studies of oxidative addition and reductive elimination: $H_2 + Pt(PH_3)_2 \rightarrow Pt(H)_2(PH_3)_2$ / J. Low, W. Goddard // J. Am. Chem. Soc. − 1984.− V. 106. − N 23. − P. 6928–6937.
109. Obara, S. Reaction mechanisms of oxidative addition [$H_2 + Pt^0(PH_3)_2 \rightarrow Pt^{II}(H)_2(PH_3)_2$] and reductive elimination v $Pt^{II}(H)(CH_3)(PH_3)_2 \rightarrow CH_4 + Pt^{II}(PH_3)_2$. Ab initio MO study / S. Obara, K. Kitaura, K. Morokuma // J. Am. Chem. – 1984. – V. 106. – N 24. – P. 7482−7492.
110. Ahlquist, M. Oxidative addition of aryl chlorides to monoligated palladium(0): a DFT-SCRF study / A. Ahlquist, P-A. Norrby // Organometallics. − 2007. − V. 26. − N 3. − P. 550–553.
111. Li, Z. Theoretical study on monoligated Pd-catalyzed cross-coupling reactions of aryl chlorides and bromides / Z. Li, Y. Fu, Q.-X. Guo, L. Liu // Organometallics. − 2008. − V. 27. − N 16. − P. 4043–4049.
112. Jover, J. A computational study of phosphine ligand effects in Suzuki–Miyaura coupling / J. Jover, J. Harvey, N. Fey, M. Purdie, G. Lloyd-Jones, J. // J. Mol. Catal. A: Chem.− 2010. − V. 324.− N 1−2. − P. 39−47.
113. Schoenebeck, F. Ligand-controlled regioselectivity in palladium-catalyzed cross coupling reactions / F. Schoenebeck, N. Houkk // J. Am. Chem. Soc. − 2010.− V. 132. − N 8. − P. 2496–2497.
114. Casado, A. Mechanism of the Stille Reaction. The Transmetalation Step. Coupling of R^1I and R^2SnBu_3 Catalyzed by trans-[PdR^1IL_2] ($R^1 = C_6Cl_2F_3$; R2

= Vinyl, 4-Methoxyphenyl; L = $AsPh_3$) // J. Am. Chem. Soc. − 1998.− V. 120. − P. 8978−8985.

115. Casado, A. On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to $Pd(PPh_3)_4$ and the Mechanism of the cis-to-trans Isomerization of $[PdRX(PPh_3)_2]$ Complexes (R = Aryl, X = Halide) / A. Casado, P.Espinet // Organometallics. – 1998. – V. 17. – N 5. – P. 954-959.
116. Fitton, P. Oxidative additions to palladium(0) / P. Fitton, M. Johnson, J. McKeon // Chem. Commun. − 1968. − P. 6−7.
117. Amatore, C. Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions / C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez // J. Am. Chem. Soc. − 1993. – V. 115. − N 21. − P. 9531–9541.
118. Amatore, C. Mechanism of oxidative addition of palladium(0) with aromatic iodides in toluene, monitored at ultramicroelectrodes / C. Amatore, F. Pflüger // Organometallics. − 1990. – V. 9. − N 8. − P. 2276−2282.
119. Amatore, C. A. Rates and mechanism of the reversible oxidative addition of (Z)- and (E)-1,2-dichloroethylene to low-ligated zerovalent palladium / C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand // J. Am. Chem. Soc. − 1991. – V. 113. − N 5. − P. 1670–1677.
120. Amatore, C. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions / C. Amatore, A. Jutand // Acc. Chem. Res. – 2000. – V. 33. – P. 314–321.
121. Hansson, S. Effects of phenanthroline type ligands on the dynamic processes of (η^3-allyl)palladium complexes. Molecular structure of (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)[(1,2,3-η)-3-methyl-2-butenyl]chloropalladium / S. Hansson, P.-O. Norrby, M. Sjögren, B. Åkermark, M. Cucciolito, F. Giordano, A. Vitagliano // Organometallics. – 1993. – V. 12. − N 12. − P. 4940–4948.

122. Bröring, M. A five coordinate Pd^{II} complex stable in solution and in the solid state / M. Bröring, C Brandt // Chem. Commun. – 2003. – V. 17. − N 9. − P. 2156−2157.
123. Gooßen, L. The mechanism of the oxidative addition of aryl halides to Pd-catalysts: a DFT investigation / L. Gooßen, D. Koley, H. Hermanna, W. Thiel // Chem. Commun. – 2004. – V. 19. – P. 2141–2143.
124. Hartwig J. Oxidative addition of aryl bromide after dissociation of phosphine from a two-coordinate palladium(0) complex, bis(tri-o-tolylphosphine)palladium(0) / J. Hartwig, F. Paul // J. Am. Chem. Soc. – 1995. − V. 117. − N 19. − P. 5373−5374.
125. Barrios-Landeros F. Effect of ligand steric properties and halide identity on the mechanism for oxidative addition of haloarenes to trialkylphosphine pd(0) complexes / F. Barrios-Landeros, B. Carrow, J. Hartwig // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131. − N 23. − P. 8141–8154.
126. Galardon, E. Profound steric control of reactivity in aryl halide addition to bisphosphane palladium(0) complexes / E. Galardon, S. Ramdeehul, J. Brown, A. Coweley, K. Hii, A. Jutand // Angew Chem., Int. Ed. − 2002.− V. 41. − N 10. − P. 1760−1763.
127. Jutand, A. Mechanism of the oxidative addition of aryl halides to bis-carbene palladium(0) complexes / A. Jutand, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney // Pure Appl. Chem. − 2010.− V. 82. − N 7. − P. 1393–1402.
128. Беккер, Г. Введение в электронную теорию органических реакций / Г. Беккер. − Москва: Мир, 1977.
129. Кери, Ф. Углубленный курс органической химии / Ф. Керри, Р. Сандберг М.: "Химия", 1981.
130. Miyaura, N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // Chem. Rev. − 1995. − V. 95. − N 7. − P. 2457–2483.

131. Днепровский, А. Теоретические основы органической химии / А. Днепровский, Т. Темникова. − Л: Химия, 1991.
132. Costentin, C., Fragmentation of aryl halide π anion radicals. Bending of the cleaving bond and activation vs driving force relationships / C. Costentin, M. Robert, J.-M. Saveant // J. Am. Chem. Soc. – 2004. − V. 126. − N 49. − P. 16051−16057.
133. Rossi, R. Nucleophilic substitution reactions by electron transfer / R. Rossi, A. Pierini, A. Peñéñory // Chem. Rev.− 2003.− V. 103. − N 1. − P. 71–167.
134. Ланина, С.А. Карбонилирование полихлорбифенилов с использованием катализатора на основе карбонила кобальта, модифицированного пропиленоксилом / С.А. Ланина, Т.Е. Жестко, В.А. Никифоров, В.П. Боярский, Т.Я. Барт // Ж. общ. химии. – 2008. – Т. 78. − № 1. − С. 134−139.
135. Enemaerke, R. Application of a new kinetic method in the investigation of cleavage reactions of haloaromatic radical anions / R. Enemaerke, T. Christensen, H. Jensen, K. Daasbjerg // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. – 2001. − N 9. − P. 1620−1630.
136. Saveant, J.-M. Dynamics of cleavage and formation of anion radicals into and from radicals and nucleophiles structure-reactivity relationships in $S_{RN}1$ reactions / J.-M. Saveant // J. Phys. Chem. – 1994. V. 98. − N 14. − P. 3716−3724.
137. Khaibulova, T. Cobalt-catalyzed methoxycarbonylation of substituted dichlorobenzenes as an example of a facile radical anion nucleophilic substitution in chloroarenes / T. Khaybulova, I. Boyarskaya, E. Larionov, V. Boyarskiy // Molecules.− 2014. – V. 19. – N 5. – P. 5876-5897.
138. Farwell, S. Polychlorinated Biphenyls and Naphthalenes / S. Farwell, F. D. Geer // Anal. Chem. − 1975. − V. 47. − P. 895–903.
139. Amatore, C. Is selective monosubstitution of dihalides via sml reaction feasible? An electrochemical approach for dichloroarenes / C. Amatore C.

Combellas, N.-E. Lebbar, A. Thiebault, J.-N. Verpeaux // J. Org. Chem. − 1995. − V. 60. – N 1. − P. 18–26.

140. Kurandina, D. Facile and convenient synthesis of aryl hydrazines via copper-catalyzed C–N cross-coupling of aryl halides and hydrazine hydrate / D. Kurandina, P. Ilyin, V. Boyarskiy // Tetrahedron. − 2014. − V. 70. − N 26. − P. 4043–4048.

141. Kurandina, D. Copper-catalyzed C−N bond cross-coupling of aryl halides and amines in water in the presence of ligand derived from oxalyl dihydrazide: scope and limitation / D. Kurandina, E. Eliseenkov, A. Petrov, V. Boyarskiy, T. Khaibulova // Tetrahedron. − 2015. – V. – 71. − N 41. – P. 7931−7937.

142. Курандина, Д.В. N^2-Монозамещенные бисгидразиды щавелевой кислоты − новые эффективные компоненты системы для катализируемого медью C−N-кросс-сочетания в воде / Д.В. Курандина, Е.В. Елисеенков, А.А. Петров, В.П. Боярский // Изв. АН. Серия химическая. − 2012. − № 5. − С. 1004−1008.

143. Гордон А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд − М.: Мир, 1976.

144. Беккер, Г. Органикум. Практикум по органической химии / Г. Беккер, В. Бергер, Г. Домшке и др. – М.: Мир, 1979.

145. Wan, S. A One-Pot Preparation of Arylalkynes by a Tandem Catalytic Iodination of Arenes and Palladium-Catalyzed Coupling of Iodoarenes with Terminal Alkynes / S. Wan, S. R. Wang , W. Lu. // J. Org. Chem. − 2006. − V. 71. − N 11. − P. 4349–4352.

146. Fujihara, H. A new rigid sulfur-bridged dithiametacyclophane and its acyclic analogs: direct observation of the transannular bond formation between the three sulfur atoms and isolation of dicationic salts / H. Fujihara, J. J. Chiu, N. Furukawa // J. Am. Chem. Soc.− 1988. – V. 110. – N 4. − P. 1280–1284.

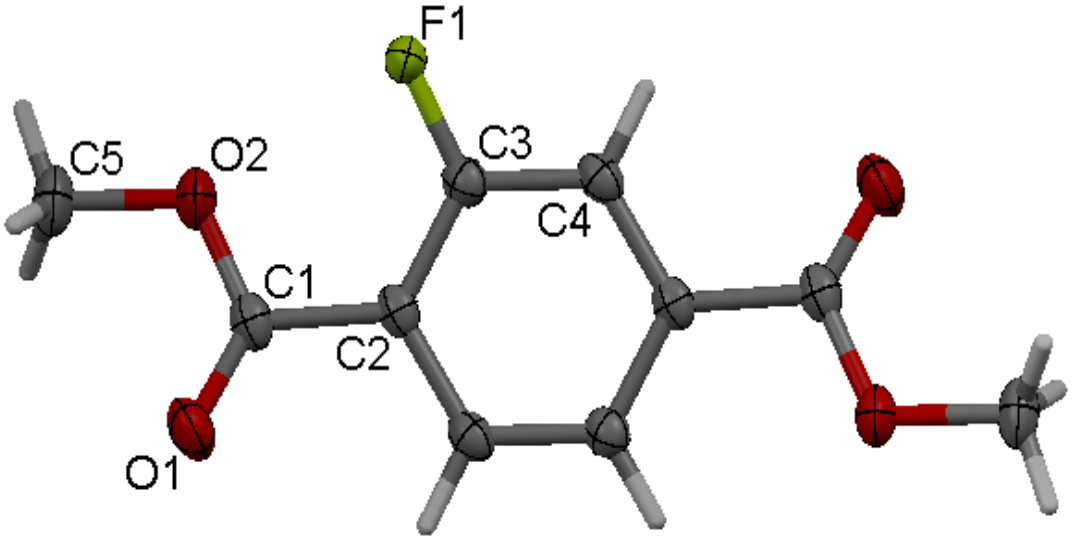
147. Leadbeater, N. Transition-metal free Suzuki – type coupling reactions / N. Leadbeater, M. Marco // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – V. 42. − N 12. − P. 1407–1409.

148. Ku, S.-L. $AlAr_3$ (THF): highly efficient reagents for cross-couplings with aryl bromides and chlorides catalyzed by the economic palladium complex of PCy_3 / S.-L. Ku, X.-P. Hui, C.-A. Chen, Y.-Y. Kuo, H.-M. Gau // Chem. Commun. – 2007. – V. 37. − 3847–3849.
149. Komaromi, A. Efficient copper-free Sonogashira coupling of aryl chlorides with palladium on charcoal / A. Komaromi, Z. Novak // Chem. Commun. − 2008. − V. 40. − P. 4968−4970.
150. Hierso, J-C. The first catalytic method for Heck alkynylation of unactivated aryl bromides (Copper-Free Sonogashira) in an ionic liquid: 1 mol-% Palladium/triphenylphosphane/pyrrolidine in [BMIM][BF_4] as a simple, inexpensive and recyclable system / J.-C. Hierso, J. Boudon, M. Picquet, P. Meunier // Eur. J. Org. Chem. – 2007. V. 4. – P. 583–587.
151. Gassmann, J. Electroreduction of Organic Compounds, 36. Electroreduction of Chlorinated Methyl Benzoates / J. Gassmann, J. Voss // Z. Naturforsch. – 2008. – V. 63b. – N 11. – P. 1291−1299.
152. Pat. WO2004/14370 A2, 2004.
153. Sturm, K. Zur Chemie des Furosemids, I. Synthesen von 5-Sulfamoyl-anthranilsäure-Derivaten / K. Sturm, W. Siedel, R. Weyer, H. Ruschig // Chem. Ber. − 1966. – V. 99. – N 1.− P. 328–344.
154. Pat. US5648368 A1, 1997.

Приложение

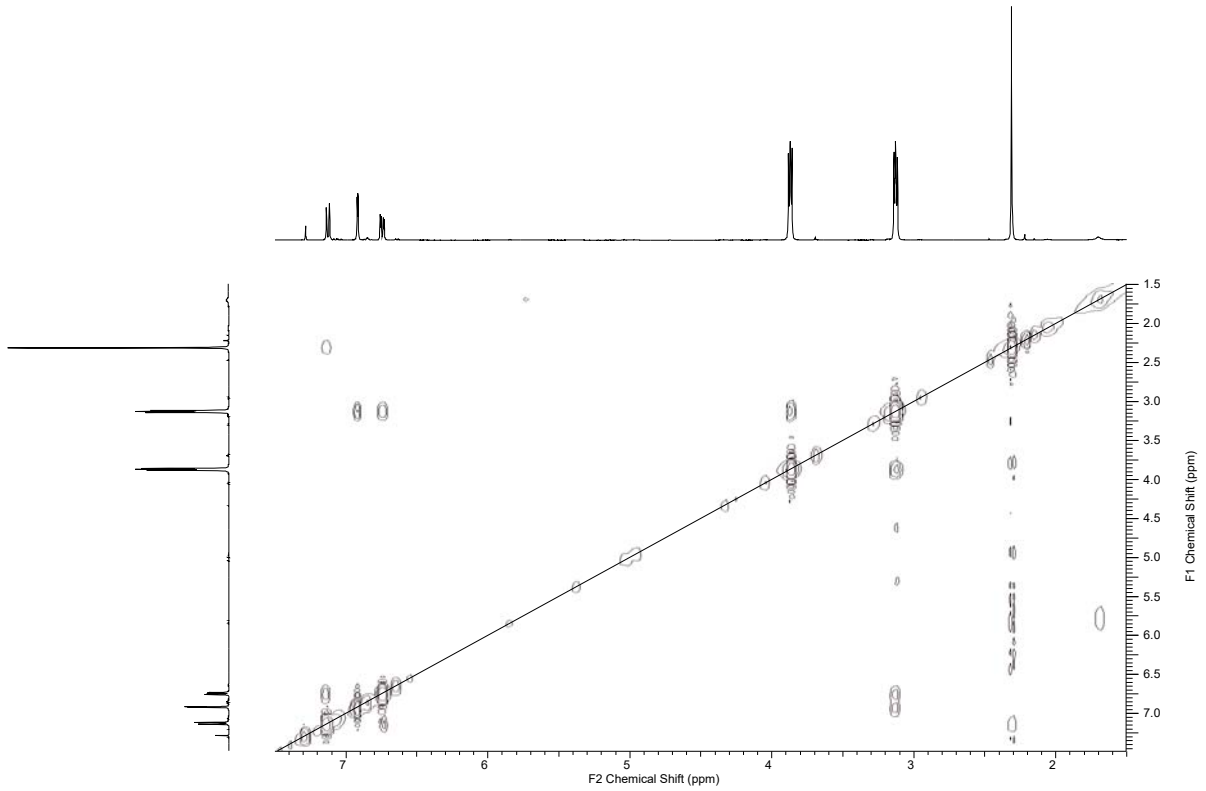
Структура 2-фтор-4-хлорбензойной кислоты 61

Структура диметил 2-фтортерефталата 90



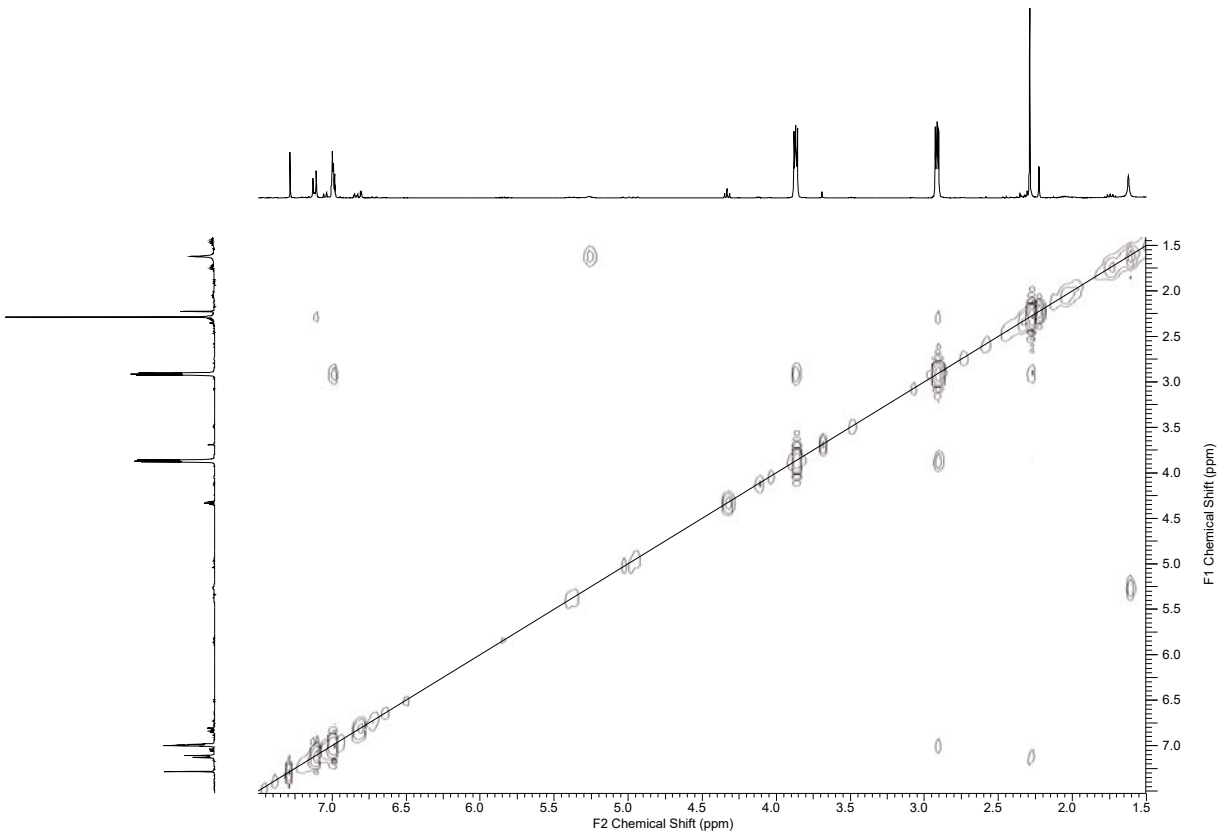
Спектр 2D NOESY соединения 84

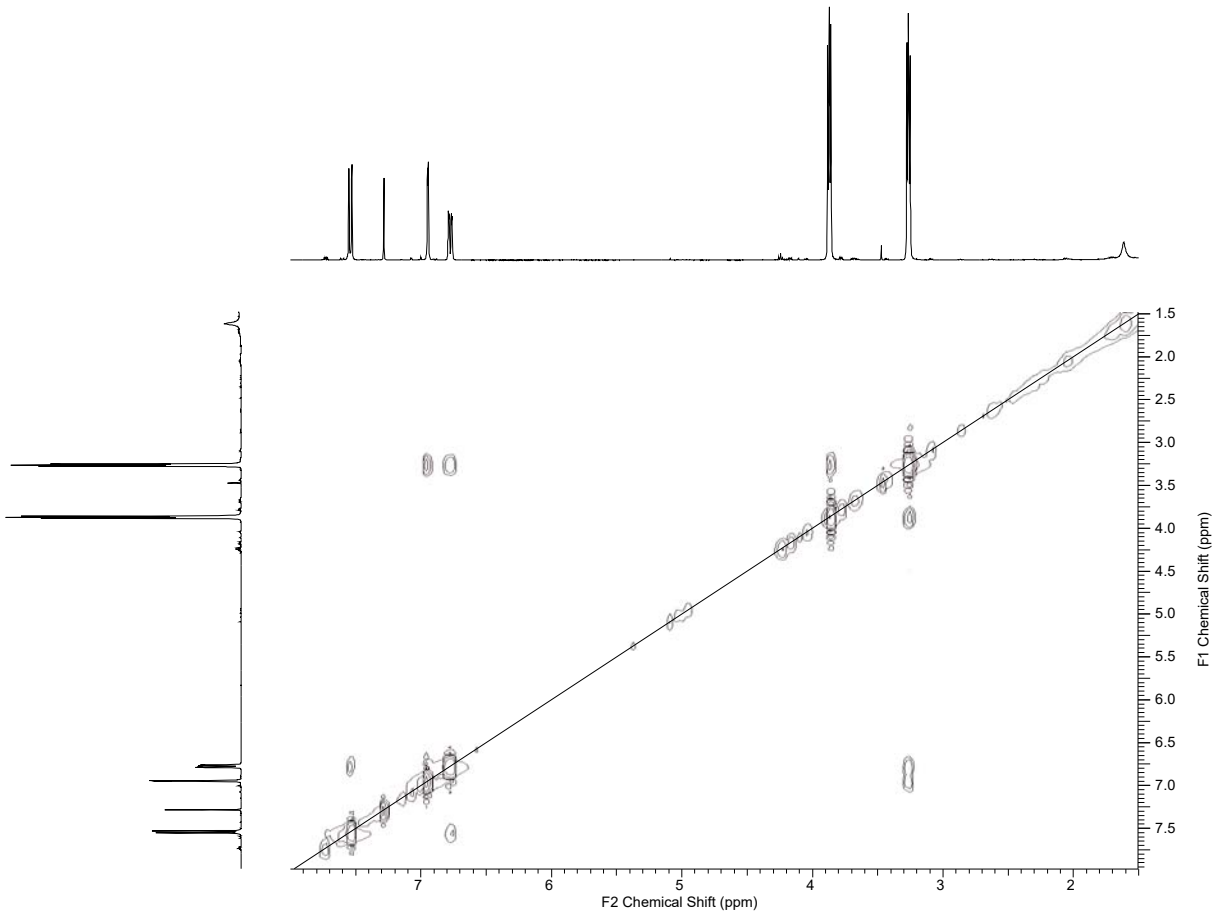
TSAnoesy.184.001.2rr.esp



Спектр 2D NOESY соединения 85

TSAnoesy.185.001.2rr.esp



Спектр 2D NOESY соединения 86

TSAnoesy.183.001.2rr.esp