

## N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБЕНЫ – НОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА И КАТАЛИЗА\*



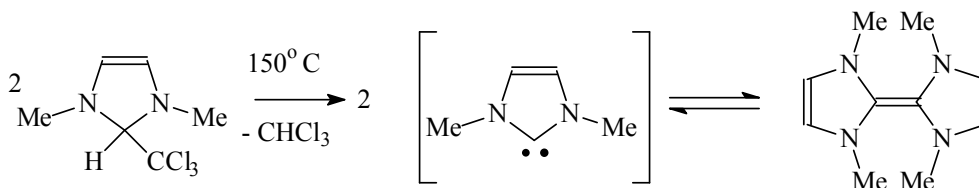
В.А. Глушков,  
доктор химических наук,  
старший научный сотрудник,  
Институт технической химии  
УрО РАН

Работы по N-гетероциклическим карбенам начались в Институте технической химии УрО РАН в 2007 году после получения гранта РФФИ (07-03-96033) и успешно продолжают по сей день. Цель данной статьи – не столько рассказать о том, что делается в нашей лаборатории, сколько дать неспециалистам и интересующимся читателям краткий путеводитель по почти необъятному миру N-гетероциклических карбенов и их металлокомплексов.

### ВВЕДЕНИЕ

Для начала несколько сведений из общего курса органической химии. Карбены – это нейтральные двухвалентные производные углерода. Карбеновый атом углерода несет на себе два электрона, которые могут находиться на одной орбитали (синглетный карбен), либо на двух разных орбиталях (тогда это триплетный карбен, или бирадикал). N-гетероциклические карбены (N-heterocyclic carbenes, NHC) имеют рядом с карбеновым углеродом два гетероатома, которые стабилизируют карбены настолько, что время жизни их при комнатной температуре увеличивается до нескольких минут и даже дней. Вот об этих более-менее устойчивых N-гетероциклических карбенах и пойдет речь.

Впервые о возможности существования подобных частиц было сделано предположение в 1958 году в работах Рональда Бреслоу. В 60-е годы XX века большой вклад в развитие химии стабильных карбенов внес Г.В. Ванцлик, который провел вакуумный пиролиз 2-трихлорметилдигидроимидазола и наблюдал образование свободного карбена. В условиях эксперимента происходила димеризация карбена.

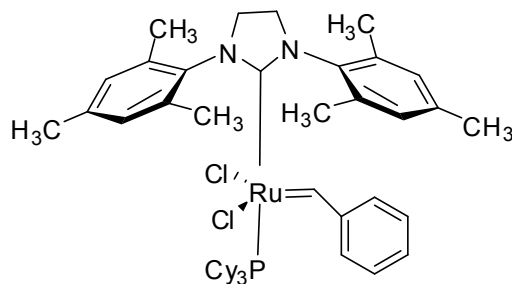


\* Работа поддержана грантом РФФИ № 12-03-00276 и ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы», государственный контракт № 11.519.11.2033.

Ванцлик предположил существование равновесия между свободным карбеном и димером (равновесие Ванцлика), что впоследствии не подтвердилось.

Подробно об истории и развитии химии N-гетероциклических карбенов можно почитать в обзорных работах [1–4].

Установлено, что N-гетероциклические карбены имеют синглетный характер, то есть имеют пару электронов на  $\sigma$ -орбитали и вакантную  $p_y$ -орбиталь. Самое замечательное качество этих частиц – сильные электронодонорные свойства, что дает им возможность выступать в роли нуклеофильных катализаторов или лигандов при образовании металлокомплексов, в последнем случае пара  $\sigma$ -электронов переходит на вакантные орбитали металла. Примером может быть катализатор Граббса второго поколения – карбеновый комплекс рутения (II) с фрагментом 1,3-димезитилимидазолина:



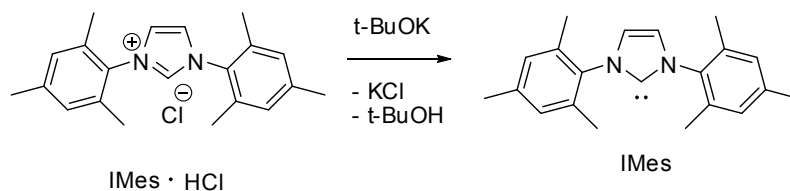
Катализатор Граббса  
второго поколения  
(Cy - циклогексил)

Начиная с 2006 года практически ежегодно в мире выходят монографии, посвященные этим новым соединениям [5, 6]. Опубликовано пять тематических выпусков ведущих химических журналов по данной тематике (Journal of Organometallic Chemistry, 2005, Vol. 690, No. 24–25; Synthesis, 2008, No. 17; Dalton Transactions, 2009, No. 35; Chemical Reviews, 2009, Vol. 109, No. 8; European Journal of Inorganic Chemistry, 2009, No. 13).

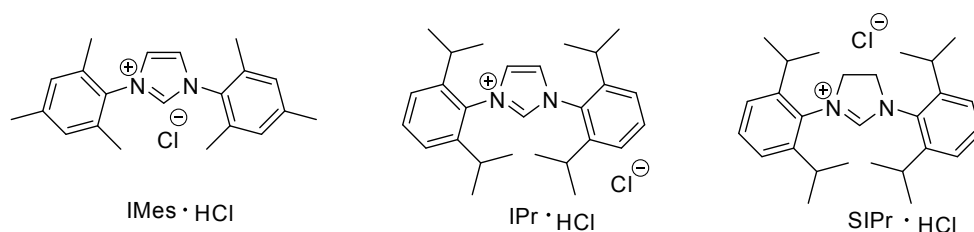
Что же это такое – N-гетероциклические карбены (NHC)? Познакомимся с ними поближе.

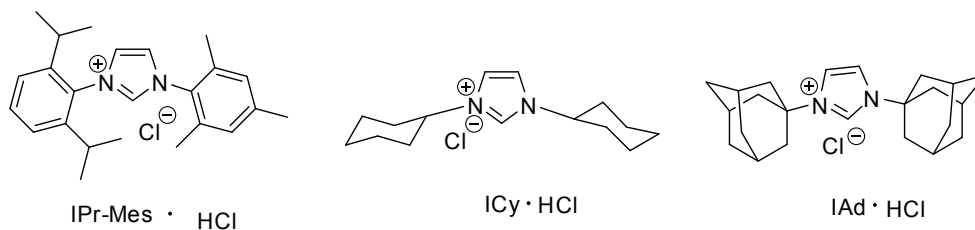
## ТИПЫ, СТРОЕНИЕ, ПОЛУЧЕНИЕ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБЕНОВ

Самым популярным типом N-гетероциклических карбенов являются имидазол-2-илидены, получаемые депротонированием соответствующих солей имидазолия:

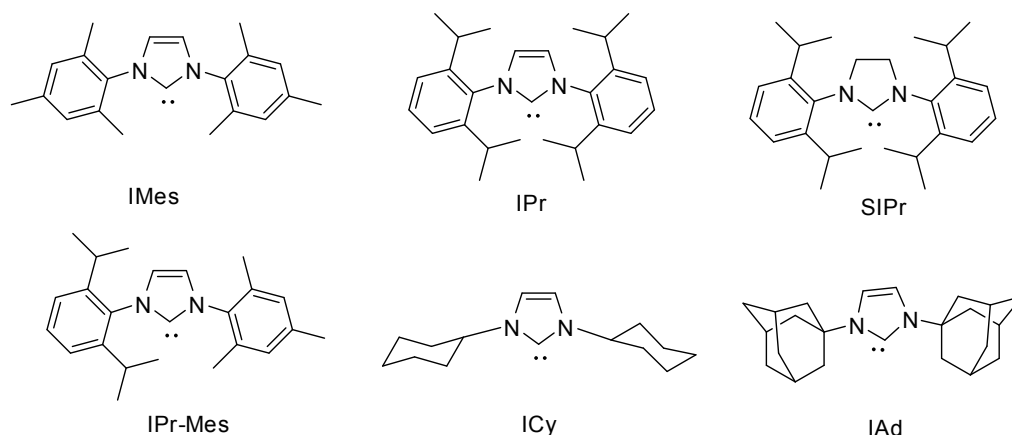


Предшественники карбенов – соли имидазолия и имидазолия:

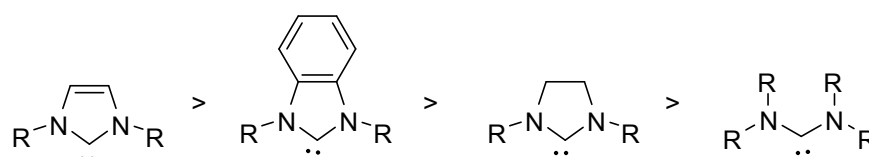




Что касается обозначений, то I означает имидазол, Mes – мезитильные радикалы у атомов азота, Pr – 2,6-диизопропилфенильные радикалы, Cy – циклогексил, Ad – адамантил. Буква S означает «saturated», то есть «насыщенный», и относится к гидрированной соли имидазолиния. Свободные карбены (NHC) рядов имидазола и имидазолина выглядят так:



В свободном виде был выделен только IAd [7], и эта публикация Ардуэнго в 1991 году произвела смятение в среде ученых. Свободный карбен, перекристаллизованный из толуола, представлял собой кристаллы (как пишут авторы, «clear, colorless rectangular prisms») с температурой плавления 240–241 °С, его строение было доказано рентгеноструктурным анализом. Он медленно окислялся на воздухе до имидазолонна. Остальные карбены были не столь устойчивы, их стараются не выделять в чистом виде, а используют в момент образования (*in situ*). По относительной устойчивости NHC выстраиваются в ряд:

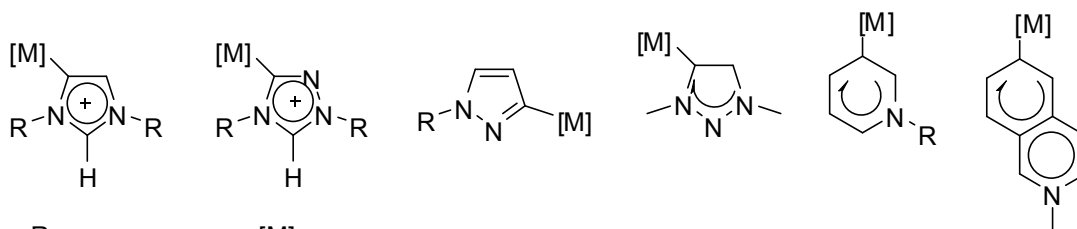


Последний в этом ряду – открытоцепной N-гетероциклический карбен (есть и такие!). Кроме этого, известны карбены из 1,2,4-триазола, тиазола, пирролидина, имидазо[3,4-*a*]пиридина:



В последние годы были открыты так называемые «ненормальные» («abnormal») карбеновые комплексы, в которых металл координируется по атому C(4) имидазола или по атому C(5) 1,2,4-триазола, а также карбены с удаленной стабилизацией

(«remote carbenes») из пиридина, хинолина, изохинолина и т.д. [8]:



R = алкил, арил; [M] - металл с лигандами

Эти неклассические («ненормальные») карбены сами по себе крайне неустойчивы и были выделены только в виде комплексов с металлами и дополнительными лигандами (на схеме [M] – металл с лигандами). Большую роль в образовании подобных структур играют молекулярные  $\pi$ -орбитали гетероциклов.

На территории бывшего СССР украинский химик Олесь Швайка с сотрудниками начал исследования N-гетероциклических карбенов еще в 1990-е годы [1, 9, 10]. Занимаются этой тематикой также в МГУ [11] и в Перми, в Институте технической химии.

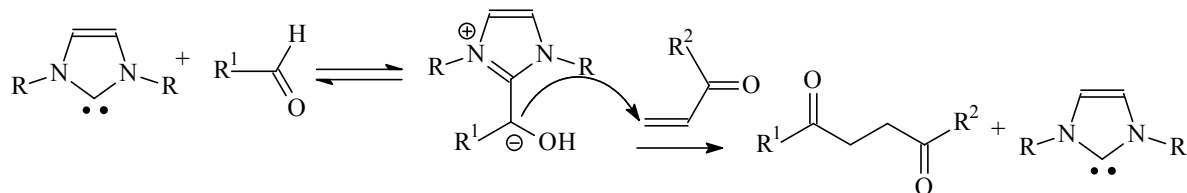
### N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБЕНЫ В ОРГАНОКАТАЛИЗЕ

Выше мы упоминали о нуклеофильных свойствах свободных N-гетероциклических карбенов. Именно это их качество было использовано в органокатализе. Следует пояснить, что под этим термином в современной органической химии подразумевается катализ органическими молекулами как таковыми в отличие, скажем, от металлокомплексов или биокатализаторов – ферментов.

Типичным примером использования NHC в органокатализе является реакция Штеттера. Обычно в реакции Штеттера в качестве катализатора берут цианид-анион:



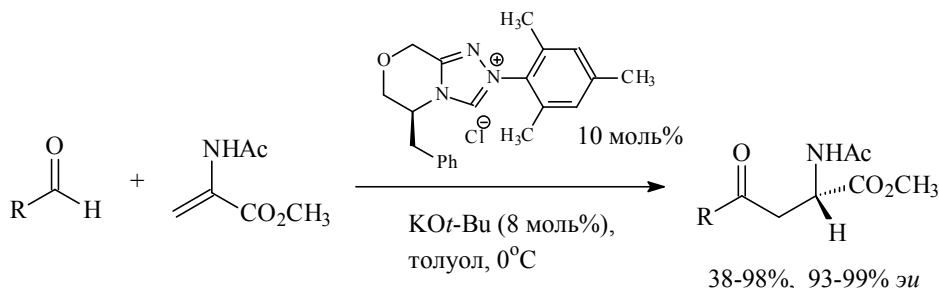
N-гетероциклический карбен, присоединяя электрофильный альдегид, превращает его в нуклеофил. Такое *обращение полярности* реагента Д. Зеебах и Э. Кори назвали «умполунг» («umprolung» по-немецки). Теперь уже нуклеофильный углеродный центр интермедиата атакует олефин с формированием C-C связи и дальнейшей таутомеризацией в 1,4-дикетон с регенерацией свободного карбена:



Карбен присоединяет следующую молекулу альдегида и т.д. Очевидно, карбен выполняет роль низкомолекулярного органического катализатора. Это и есть органокатализ в чистом виде. Кроме реакции Штеттера, N-гетероциклические карбены катализируют множество других процессов: бензоиновую конденсацию, этерификацию, поликонденсацию, перенос ацильных групп и т.д. [12]. Так, при действии N-гетероциклических карбенов происходит полимеризация лактида в полилактид – перспективный биоразлагаемый материал:

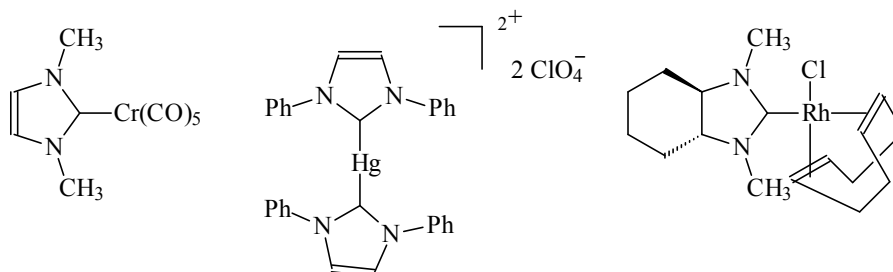


Используя соли имидазолия с хиральными заместителями (с асимметричными атомами углерода), можно осуществлять энантиоселективное образование углерод-углеродной связи. Например, был осуществлен синтез производных аминокислот с химическими выходами 38–98 % и энантиомерным избытком 93–99 % [13]:

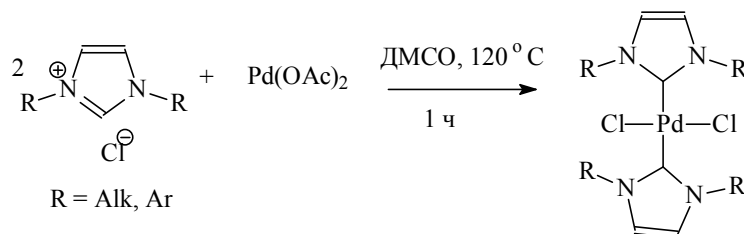


### КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ С N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ КАРБЕНАМИ В ГОМОГЕННОМ КАТАЛИЗЕ

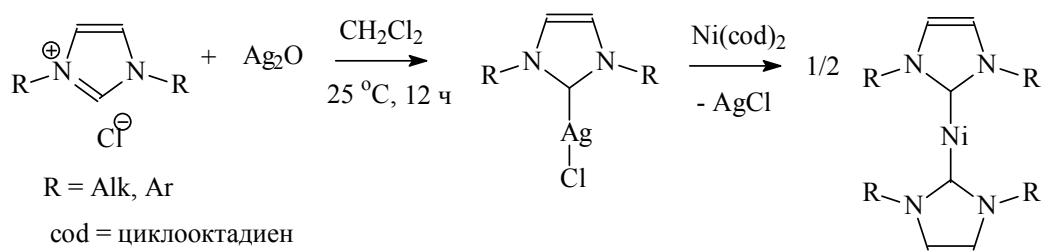
Наиболее плодотворным оказалось использование комплексов N-гетероциклических карбенов с переходными металлами в гомогенном катализе. Впервые комплексы NHC с металлами получили Офеле, Ванцик и Лапперт соответственно:



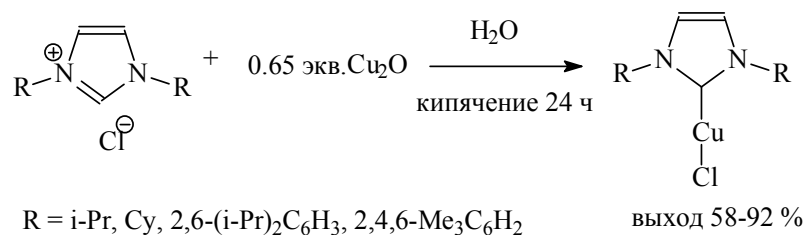
N-гетероциклические карбены имеют настолько большое сродство к переходным металлам, что комплексы образуются при нагревании солей имидазолия с ацетатом палладия (II) в диметилсульфоксиде:



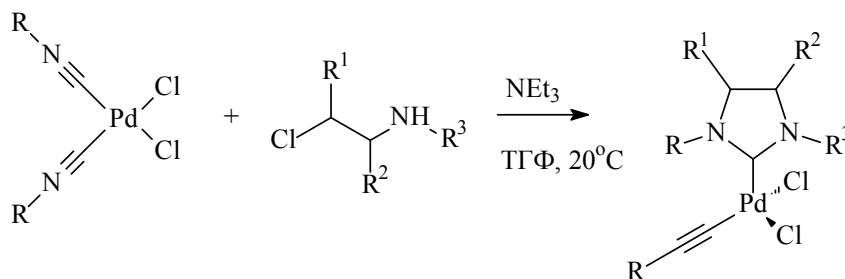
Оксид серебра (I) реагирует даже при комнатной температуре в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и последующее переметаллирование комплексов серебра (I) является общим способом получения комплексов других металлов, например, никеля (0):



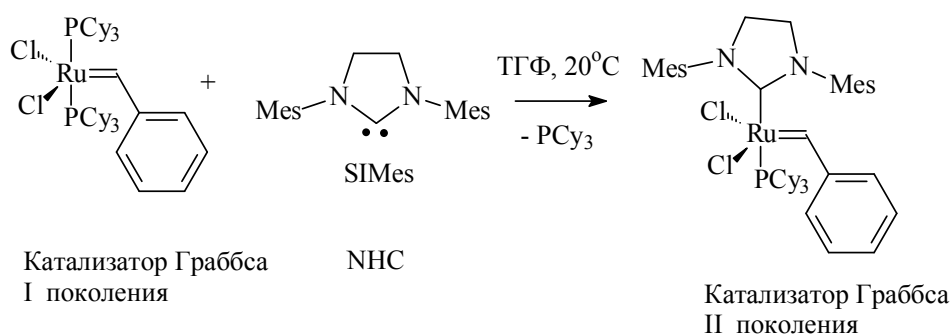
Химия этих соединений продолжает удивлять ученых. Так, недавно выяснилось, что аналогично оксиду серебра (I) реагируют с образованием NHC-комплексов оксиды ртути (II) и меди (I), причем реакцию можно проводить кипячением солей имидазолия и оксида металла в ...воде (!):



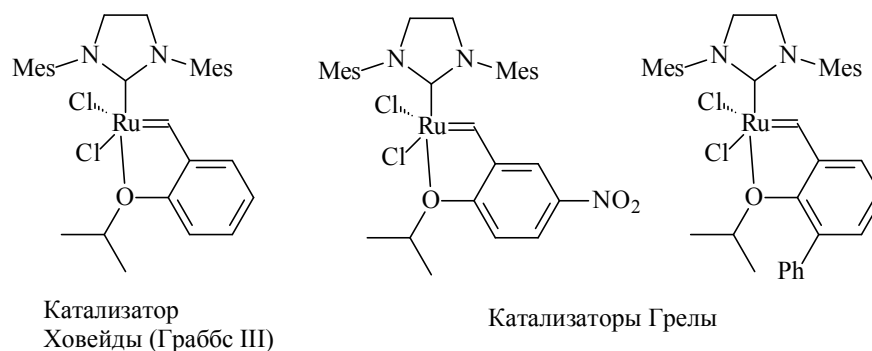
Новый способ синтеза NHC-комплексов несимметрично замещенных солей имидазолия через изонитрильные комплексы палладия (II) предложил Хашми:



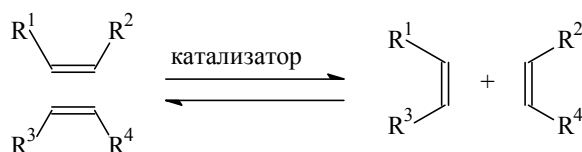
Наконец NHC-комплексы могут быть получены обменом лигандов, как это продемонстрировано ниже на примере получения катализатора Граббса второго поколения:



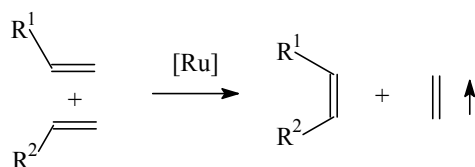
Для проведения реакции метатезиса используются также катализаторы Ховейды (или Граббса III поколения) и Грелы:



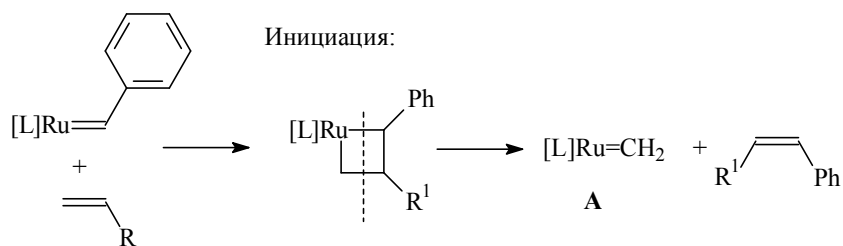
В 2005 году Нобелевскую премию по химии получили француз Ив Шовен, американцы Ричард Сторк и Роберт Граббс за изучение реакции метатезиса олефинов [14]. В переводе с греческого «метатезис» значит «перемена положения». Речь идет о следующей реакции:



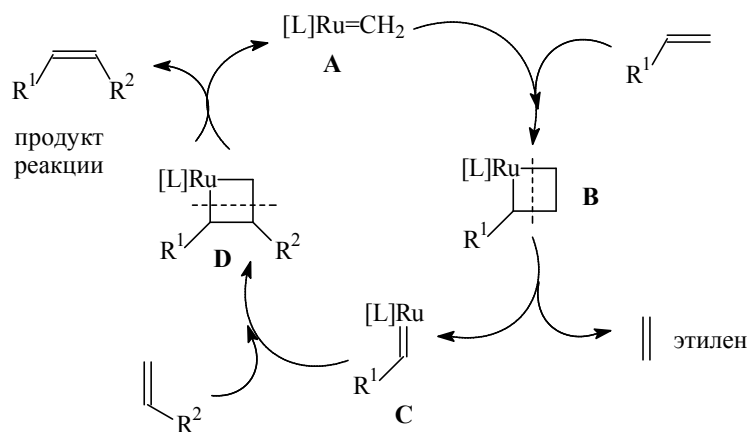
Формально в результате метатезиса происходит обмен радикалами у двойной связи. На первый взгляд, это превращение невероятно. Но можно вспомнить, что при высоких температурах (300–700 °С), например, при крекинге нефтепродуктов, такого типа реакции происходят. Выяснилось, что в присутствии катализаторов (соединений Ti, Mo, W) метатезис идет в более мягких условиях. После перебора большого количества комплексов металлов было выяснено, что некоторые соединения молибдена (катализаторы Шрока) и рутения (катализаторы Граббса) позволяют осуществлять метатезис с высоким выходом при комнатной температуре. Вообще говоря, все стадии метатезиса обратимы. Но в том случае, когда образуется газообразный этилен, он покидает реактор и равновесие сдвигается с образованием менее летучего олефина R<sup>1</sup>CH=CHR<sup>2</sup>:



Тем не менее механизм реакции долгое время оставался загадкой. Протекание метатезиса через образование металлоциклобутана было предложено И. Шовеном. Ключевым моментом является инициация с образованием каталитически активной частицы – метиленкарбена (**A**):

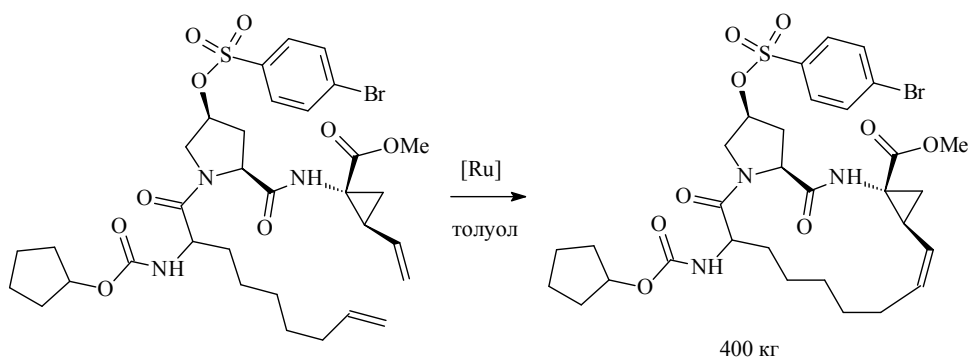


Далее метиленкарбен вступает в ряд последовательных превращений через металлоциклобутановые интермедиаты (**B** и **D**) и нециклический интермедиат (**C**):

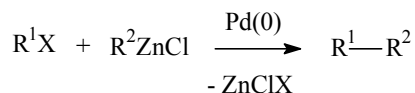


Цикл продолжается много раз, до исчерпания исходных олефинов. Во время всего цикла N-гетероциклический карбеновый лиганд ([L]) остается связанным с металлом.

Кроме лауреатов Нобелевской премии, большой вклад в развитие теории и практики метатезиса внесли А. Фюрстнер, С. Нолан, С. Блэчер и многие другие ученые. Эта методология широко используется в синтезе природных соединений и лекарственных препаратов. Например, метатезис является ключевой стадией в получении лекарственного препарата для лечения гепатита в количестве 400 кг:



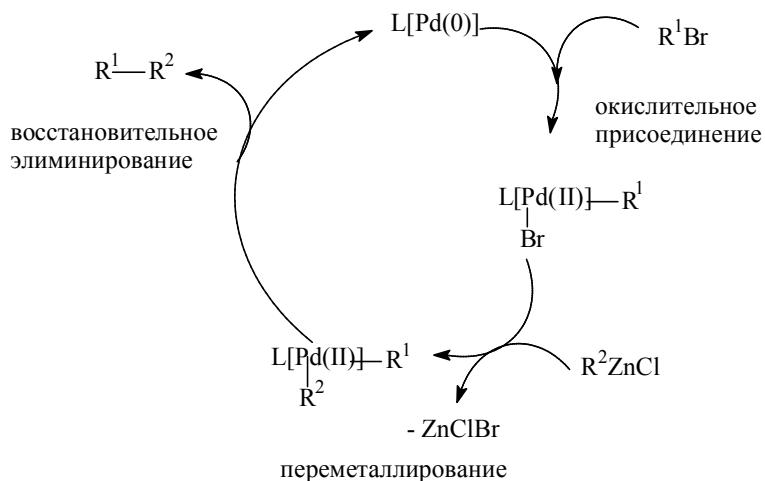
Другое важное синтетическое применение нашли NHC-Pd (II) комплексы в реакциях кросс-сочетания. Нобелевскую премию по химии 2010 года поделили Акира Судзюки, Еи-ичи Негиши и Ричард Хек за разработку теории и практики реакций кросс-сочетания в органическом синтезе. Например, реакция Негиши заключается во взаимодействии галогенида с цинкорганическим соединением и катализируется комплексами нульвалентного палладия:



В результате реакции кросс-сочетания образуется новая С-С связь. Надо сказать, что соли и комплексы Pd (II) в присутствии многих органических соединений очень легко восстанавливаются до производных Pd (0), которые в данном случае и являются каталитически активными. Но нульвалентный палладий должен быть связан с каким-то лигандом, иначе отдельные атомы палладия собираются в наночастицы, потом в более крупные частицы, выпадают из раствора в виде палладиевой черни, и реакция больше не идет. В принципе, даже растворитель, имеющий свободные электронные пары, может выступать в роли лиганда, но это не самый оптимальный вариант. На практике в XX веке использовали комплексы Pd (0) с фосфинами (фосфанами), которые хорошо стабилизируют нульвалентный палладий. К сожалению, у фосфинов есть ряд недостатков: они сравнительно дороги, ядовиты, легко окисляются, термически нестабильны.



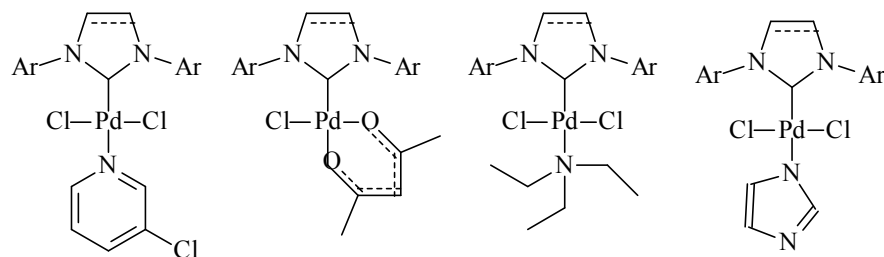
Впервые N-гетероциклические карбеновые лиганды как альтернативу фосфиновым лигандам в реакции Хека предложил В. Херрманн в 1995 году [2, 15]. В отличие от фосфинов, N-гетероциклические карбеновые лиганды весьма устойчивы к окислению и продолжительному нагреванию. Каталитический цикл реакции Негиши выглядит так (помним, что в условиях реакции Pd (II) превращается в Pd (0), но NHC-лиганд остается прочно связанным с металлом (L[Pd]) во всех стадиях каталитического цикла):



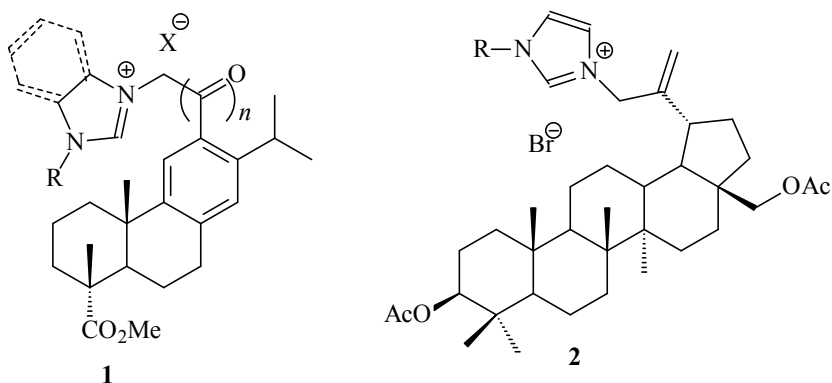
Каталитический цикл реакции включает стадии окислительного присоединения, переметаллирования и восстановительного элиминирования (регенерация катализатора). В течение цикла валентность палладия меняется с Pd (0) до Pd (II) и обратно. Аналогичный механизм имеют реакции Судзуки, Соногаширы, Стилле, Хияма и другие процессы кросс-сочетания (реакция Хека имеет более сложный механизм).

За последние годы реакции кросс-сочетания, как и метатезис, нашли широкое применение не только в лабораториях, но и в промышленности в синтезе лекарственных субстанций (в основном за рубежом).

За прошедшие 18 лет было синтезировано множество устойчивых при хранении и удобных в обращении кристаллических Pd (II)-NHC-комплексов («well-defined complexes») [16], например:



Нами на основе доступного растительного сырья впервые разработаны хиральные N-гетероциклические карбеновые лиганды (**1** и **2**) с фрагментами полициклических ди- и тритерпеноидов [17–20]. Предложенные каталитические системы характеризуются высокой эффективностью в реакциях кросс-сочетания Судзуки, Хека и Соногаширы (на уровне зарубежных аналогов) и позволяют расширить арсенал отечественных катализаторов для тонкого органического синтеза практически значимых соединений, в том числе биологически активных и фармацевтических препаратов.

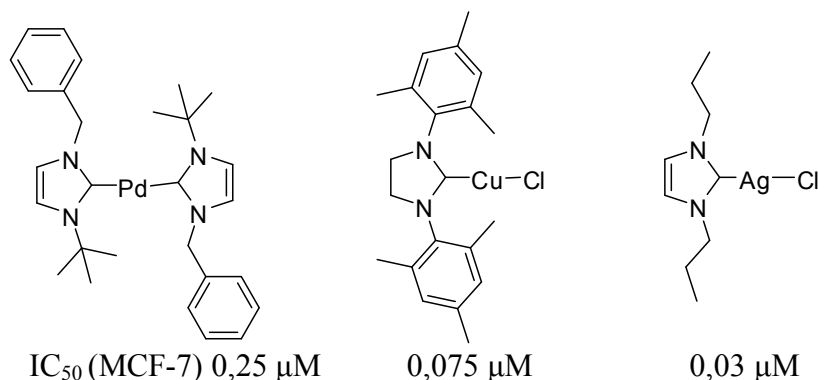


R = H, Alk, Ar; X = Cl, Br, BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>; n = 0 или 1

Работа была неоднократно поддержана грантами РФФИ (№№ 07-03-96033, 08-03-00841, 12-03-00276).

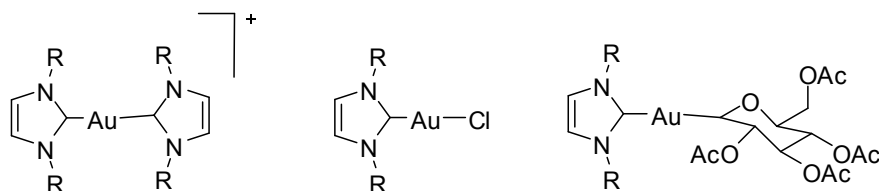
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексы с N-гетероциклическими карбенами дают почти все элементы периодической системы, в том числе и неметаллы. Известны комплексы золота (I) [21], серебра (I) [22], меди (I) [23], железа (II) [24], никеля, родия, иридия, платины и т.д. Применение металлокомплексов ННС не ограничивается катализом. Так, открыто противораковое действие комплексов палладия (II), меди (I) и серебра (I) следующих формул [25]:



(препарат «цисплатин» показывает на той же линии клеток MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) IC<sub>50</sub> 10.4 μM).

Описаны также противораковые комплексы золота (I):



R = Me, i-Pr, Bu, t-Bu, Cy

Английские химики предприняли первые попытки применить ННС-лиганды для решения важной технологической проблемы: разделения лантанидов и актининов. Так, несмотря на то что ионный радиус шестикоординированного церия (III) – 1,15 Å – почти не отличается от такового для шестикоординированного урана (III) – 1,165 Å, – некоторые ННС-лиганды проявляют избирательность в образовании комплексов с Ce (III) и U (III).

Исследуется применение ННС и их металлокомплексов в качестве фотолюминесцентных материалов, компонентов жидких кристаллов и металлоорганических полимеров.

В настоящий момент химия N-гетероциклических карбенов и их металлокомплексов переживает период бурного развития, сопровождаемый валом публикаций. Так, например, в первом номере за 2013 год ведущего американского журнала по металлоорганической химии «Organometallics» из 43 опубликованных статей 12 (28 %) – на эту тему. Особенно большие надежды связаны с применением металлокомплексов ННС в катализе. Несомненно, что в ближайшие годы помимо уже открытых катализаторов реакции метатезиса олефинов [ННС-Ru (II)] и многочисленных стабильных кристаллических («well-defined») комплексов палладия, используемых в реакциях кросс-сочетания, будут открыты новые высокоактивные катализаторы на основе иридия, родия, осмия, платины, железа, меди и никеля. Вероятно, не только в 2005 и 2010 гг., но и в будущем Нобелевские премии по химии будут присуждены за работы в области N-гетероциклических карбенов. Химия ННС – это химия будущего!

#### Библиографический список

1. Швайка О.П., Коротких Н.И., Асланов А.Ф. Гетероароматические карбены (обзор) // Химия гетероциклических соединений. – 1992. – № 9. – С. 1155–1170.
2. Herrmann W.A., Köcher C. N-Heterocyclic Carbenes // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1997. – Vol. 36. – P. 2162–2187.
3. Arduengo A.J. III, Looking for Stable Carbenes: the Difficulty of Starting Anew // Acc. Chem. Res. – 1999. – Vol. 32. – P. 913–921.
4. Kirmse W. The Beginnings of N-Heterocyclic Carbenes // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – Vol. 49. – P. 8798–8801.
5. N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis (Topics of Organometallic Chemistry, Vol. 21) / Ed.: F. Glorius. – Springer: Berlin, 2007.
6. N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis (Catalysis by Metal Complexes, Vol. 32) / Ed.: C.S.J. Cazin. – Springer, Dordrecht, 2011.
7. Arduengo A. J. III, Harlow R.L., Kline M. A Stable Crystalline Carbene // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – Vol. 113. – P. 361–363.
8. Schuster O., Yang L., Raubenheimer H.G., Albrecht M. Beyond Conventional N-Heterocyclic Carbenes: Abnormal, Remote, and Other Classes of NHC Ligands with Reduced Heteroatom Stabilization // Chem. Rev. – 2009. – Vol. 109. – P. 3445–3478.
9. Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Киселев А.В., Книшевицкий А.В., Швайка О.П., Каули А.Г., Джонс Д.Н., Макдональд Ч.Л.Б. Синтез стабильных гетероароматических карбенов ряда бензимидазола и 1,2,4-триазола и их прекурсоров // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Сер. монографий InterBioScreen (под ред. В.Г. Карцева). – Т. 1. – М.: изд-во IBS Press, 2003. – С. 279–299.
10. Коротких Н.И., Саберов В.Ш., Киселев А.В., Глиняная Н.В., Маричев К.А., Пехтерева Т.М., Дударенко Г.В., Бумагин Н.А., Швайка О.П. Гетероциклические карбеновые комплексы никеля, палладия и меди (I) – эффективные катализаторы восстановления кетонов // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 12. – С. 1854–1864.
11. Kolychev E.I., Portnyagin I.A., Shuntikov V.V., Khrustalev V.N., Nechaev M.S. Six- and seven-membered ring carbenes: rational synthesis of amidinium salts, generation of carbenes, synthesis of Ag (I) and Cu (I) complexes // J. Organometal. Chem. – 2009. – Vol. 694. – P. 2454–2462.
12. Enders D., Niemeier O., Henseler A. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107. – P. 5606–5655.
13. Joussemaume T., Wurz N.E., Glorius F. Highly Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives by an NHC-catalyzed Intermolecular Stetter Reaction // Acc. Chem. Res. – 2011. – Vol. 44. – P. 1182–1195.
14. Grubbs R.H. Olefin-Metathesis Catalysts for the Preparation of Molecules and Materials (Nobel Lecture) // Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. – Vol. 45. – P. 3760–3765.
15. Herrmann W.A. N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – Vol. 41. – P. 1290–1309.
16. Kanchev E.A.B., O'Brien C.J., Organ M. Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions – A Synthetic Chemist's Perspective // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – Vol. 47. – P. 2768–2813.
17. Глушков В.А., Валиева М.С., Майорова О.А., Байгачева Е.В., Горбунов А.А. N-Гетероциклические карбены. III. N-гетероциклические карбены на основе абьетана в реакции Судзуки-Мияуры // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – С. 238–243.

18. *Glushkov V.A., Arapov K.A., Kotelev M.S., Rudowsky K.S., Suponitsky K.Yu., Gorbunov A.A., Maiorova O.A., Slepukhin P.A.* N-Heterocyclic carbenes. IV. Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Imidazolium Salts with Abietane Moiety // *Heteroatom Chem.* – 2012. – Vol. 23. – P. 5–15.
19. *Глушков В.А., Жигулева М.А., Майорова О.А., Горбунов А.А.* N-Гетероциклические карбены. V. Синтез солей имидазолия ряда лупана // *Журнал органической химии.* – 2012. – Т. 48. – С. 701–706.
20. *Глушков В.А., Теплых Е.Н., Денисов М.С., Горбунов А.А.* N-Гетероциклические карбены. VI. Хиральные соли бензимидазолия на основе абиетана в качестве N-гетероциклических карбеновых лигандов в реакции Хека // *Журнал органической химии.* – 2012. – Т. 48. – С. 818–822.
21. *Nolan S.P.* The Development and Catalytic Uses of N-Heterocyclic Carbene Gold Complexes // *Acc. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 44. – P. 91–100.
22. *Lin J.C.Y., Huang R.T., Lee C.S., Bhattacharyya A., Hwang W.S., Lin I.J.B.* Coinage N-Metal Heterocyclic Carbene Complexes // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109. – P. 3561–3598.
23. *Díez-González S., Nolan S.P.* N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes: Synthesis and Applications // *Aldrichimica Acta.* – 2008. – Vol. 41. – P. 43–51.
24. *Ingleton M.J., Layfield R.A.* N-Heterocyclic carbene chemistry of iron: fundamentals and applications. // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P. 3579–3589.
25. *Hindi K.M., Panzner M.J., Tessler C.A., Cannon C.L., Youngs W.J.* The Medical Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109. – P. 3859–3884.