

На правах рукописи

ДЕНИСОВ МИХАИЛ СЕРГЕЕВИЧ

**СОЛИ ИМИДАЗОЛИЯ РЯДА АБИЕТАНА, ЛУПАНА И
АДАМАНТАНА: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ В
КАТАЛИЗЕ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте технической химии Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН)

Научный руководитель:

Глушков Владимир Александрович

доктор химических наук, доцент, ФГБУН
Институт технической химии УрО РАН

Официальные оппоненты:

Гейн Владимир Леонидович

доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой, Пермская
государственная фармацевтическая академия
Министерства здравоохранения Российской
федерации

Харитонов Юрий Викторович

кандидат химических наук, старший научный
сотрудник, ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО
РАН

Ведущая организация:

**ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»**

Защита состоится « 26 » февраля 2016 года в 09 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте: <http://web.nioch.nsc.ru>. Автореферат размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации: <http://vak.ed.gov.ru>.


Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан « » 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук, профессор



Шульц Эльвира Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Использование природных органических матриц для получения практически ценных соединений, в том числе биологически активных или обладающих свойствами лигандов для металлокомплексного катализа, является в настоящее время одним из магистральных направлений органической химии. Доступным природным веществом является дегидроабиетиновая кислота – дитерпеноид из канифоли сосны обыкновенной (*Pinussylvestris*). Востребованы в косметологии и в медицинской химии производные бетулина – тритерпеноидалупанового ряда, выделяемого из коры нескольких видов берез: березы повислой (*Betulapendula* Roth.), березы пушистой (*Betularubescens* Ehrh.) и березы белой (*Betulaalba* L.).

С другой стороны, за последние годы почетное место в органическом синтезе и в металлокомплексном катализе заняли N-гетероциклические карбены (NHC). Интерес к N-гетероциклическим карбенам связан с их повышенной стабильностью и высокой каталитической активностью NHC как таковых, так и их комплексов с металлами, где NHC играют роль лигандов. В настоящее время научным сообществом признано существование N-гетероциклических карбенов и катализ NHC-металлокомплексами. Преимуществами лигандов на основе NHC (в отличие от традиционно применяющихся фосфанов) является их высокая термическая и гидролитическая стабильность, а также устойчивость к окислению. Как правило, NHC генерируются *in situ* действием на соли имидазолия сильных оснований; в этом случае комплексообразование металла с NHC-лигандом осуществляется непосредственно в реакционной среде. В качестве металлов могут использоваться практически любые переходные металлы, но наиболее активны комплексы платиновых металлов. Перечень реакций, в которых используются катализаторы на основе N-гетероциклических карбенов, весьма обширен. Так, Pd-NHC-комплексы катализируют хорошо изученные реакции кросс-сочетания (Сузуки-Мияуры, Хека-Мизороки, Соногаширы, Хиямы, Негиши, Кумада-Корию), а также реакции аминирования (Бухвальда-Хартвига) и сульфинирования. Уже появились публикации о применении NHC-Pd-комплексов для C-H активации ароматических соединений. Катализаторы на основе Cu-NHC-комплексов нашли применение в реакциях асимметрического присоединения металлоорганических нуклеофилов по связям C=C-C=O, реакциях аллилирования, карбонилирования, борирования непредельных соединений. NHC-комплексы золота активны в синтезе кислородсодержащих гетероциклов (фуранов, бензофуранов, оксепинов и пр.), а также в реакциях гидроаминирования енинов. Вручение двух Нобелевских премий: применение NHC как лигандов в катализаторах Граббса второго поколения реакции метатезиса олефинов (Нобелевская премия по химии 2005 года), а также использование NHC-лигандов в реакциях Сузуки и Хека (Нобелевская премия по химии 2010 года) подтверждают актуальность работ в данном направлении.

В последние годы усилия многих исследовательских групп, работающих в области химии N-гетероциклических карбенов, направлены на синтез новых структурных типов NHC и поиск каталитически активных систем на основе NHC. При молекулярном дизайне новых NHC необходимо считаться как с электронными (в меньшей степени), так и со стерическими факторами (в большей степени). Было установлено, что повышение стерической загруженности карбенового атома углерода зачастую приводит к повышению каталитической активности NHC-металлокомплексов. С другой стороны, после классических симметричных карбенов Ардуэнго в последнее время наметилась тенденция по созданию несимметричных карбеновых комплексов, что может положительно повлиять на структуру переходных состояний и, в конечном счете, привести к созданию новых каталитически активных систем. Следует отметить, что в литературе имеются ограниченные сведения о солях имидазолия – производных монотерпенов. Но соли

имидазолия и бензимидазолия из ди- и тритерпеноидов до работ В. А. Глушкова были неизвестны.

Цели и задачи работы. Целью нашей работы была разработка методов синтеза солей имидазолия и бензимидазолия с объемными заместителями из доступного природного растительного сырья (метилового эфира дегидроабиединовой кислоты и 3,28-диацетата бетулина), а также адамантана; и проверка полученных веществ на наличие каталитической активности в реакциях кросс-сочетания.

В соответствии с поставленной целью выполнение работы сводилось к выполнению следующих задач:

- Синтез ди- и тритерпензамещенныхазолиевых солей – предшественников N-гетероциклических карбенов;
- Синтез металлокомплексов из адамантилзамещенных солей имидазолия;
- Оценка каталитической активности полученных соединений в модельных реакциях кросс-сочетания (Соногаширы, Хека, Сузуки).

Научная новизна работы.Разработаны методы синтеза новых солей имидазолия и бензимидазолия (предшественников ННС), содержащих остатки ди- и тритерпеноидов. Из метилового эфира дегидроабиединовой кислоты получены три линии веществ с различными линкерами, связывающими дитерпеновый и N-гетероциклический фрагменты (группы CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})$). Варьировали гетероцикл (имидазол, бензимидазол). Варьировали заместители у атома азота в гетероцикле. Соли имидазолия и бензимидазолия были исследованы на каталитическую активность в модельных реакциях Хека и Соногаширы. Разработан метод синтеза солей бензимидазолия с лупановым фрагментом, которые были испытаны на каталитическую активность в реакции Сузуки. Синтезирован ряд новых адамантилзамещенных солей имидазолия, а из них – новые несимметричные комплексы палладия PEPPSI-типа. Эти PEPPSI-комплексы испытаны как прекатализаторы в реакции Сузуки. Получен также структурно новый ряд имидазолий-ДМСО палладокомплексов.

Методология и методы исследования.В работе применяли современные методы органического синтеза, в том числе межфазный катализ, который оказался особенно полезным для алкилированияди- и тритерпеноидамибензимидазола. Состав соединений устанавливали элементным микроанализом на углерод, водород, азот и серу. Для подтверждения строения новых веществ использовали фурье ИК-спектроскопию, спектроскопию ЯМР ^1H (при 300 и 400 МГц), ЯМР ^{13}C (при 75 и 100 МГц), хроматомаксиметрию и поляризацию. Структуру и геометрию новых соединений определяли рентгеноструктурным анализом, который осуществляли в Институте Органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург) и в Пермском государственном национальном исследовательском университете.

Практическая значимость работы.Разработаны препаративные методы синтеза солей имидазолия и бензимидазолия в ряду абиедана и лупана; показана возможность применения каталитических систем на их основе для осуществления Pd-катализируемых модельных реакций кросс-сочетания (Хека и Соногаширы). Полученные нами комплексы PEPPSI-типа пригодны как прекатализаторы в реакции Сузуки.Всего получено 68 не описанных ранее в литературе соединений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез каталитически активных солей имидазолия и бензимидазолия из ди- и тритерпеноидов.
2. Синтез адамантилзамещенных каталитически активных PEPPSI комплексов.

3. Синтез новых анионных палладокомплексов с ДМСО и катионом 1-адамантил-1*H*-3-бензилимидазолия в качестве противоиона.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены (очное участие) на 11 конференциях в 7 субъектах РФ: на школе-конференции молодых ученых, посвященной 80-летию химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета «Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии» (Пермь, 2011), III Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), на XV молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2013), VI молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН (Москва, 2014), III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, РУДН, 2014), молодежной школе-конференции по органической химии «XVII Уральский научный форум: современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), IV Международной конференции «Техническая химия: от теории к практике» (Пермь, 2014), Сибирской зимней конференции «Current topics in organic chemistry» (Шерегеш, 2015), Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 23 работы, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 4 в других журналах и сборниках и 16 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит 10 рисунков, 129 схем, 11 таблиц и 1 диаграмму. Работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Применение ННС в катализе», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 286 наименований.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук, тема «Химико-ферментативный синтез физиологически активных соединений на основе полициклических изопреноидов», 2011-2013 гг., № госрегистрации 01201002640, и по направлению «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы», госконтракт № 11.519.11.2033. Работа была поддержана грантами РФФИ (№№ 09-03-00841-а, 12-03-00276-а, 14-03-31168 мол_а) и Президиумом РАН (программа № 09-П-3-1016).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Применение ННС в катализе

В главе представлена история *N*-гетероциклических карбенов, их предшественников - азолиевых солей и ННС-содержащих металлокомплексов. В главе приводятся обобщенные литературные данные по способам синтеза PEPPSI-комплексов. Приводится анализ литературы по теме.

Глава 2. Синтез солей имидазолия ряда абиетана, лупана и адамантана и применение их в катализе

В главе представлены результаты собственных исследований по методам синтеза адамантилзамещенных, ди- и тритерпензамещенных солей имидазолия и бензимидазолия, адамантилзамещенных PEPPSI-комплексов; а также данные по испытаниям синтезированных соединений на каталитическую активность.

2.1. Синтез имидазолиевых и бензимидазолиевых солей дитерпенового ряда

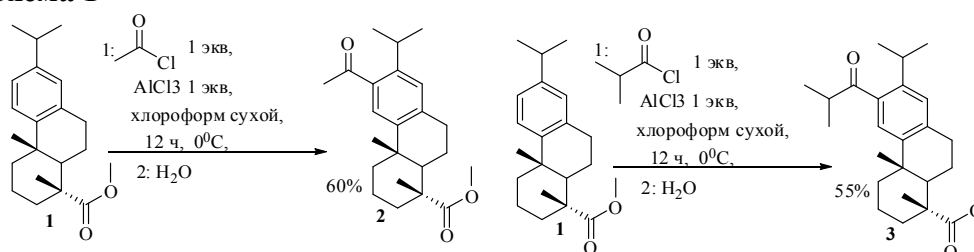
Разработанные в лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН под руководством В. А. Глушкова хиральные азолиевые соли на основе ди- и тритерпенов представляют новый тип N-гетероциклических карбеновых лигандов (NHC). В этом разделе в качестве исходного терпена мы использовали метиловый эфир дегидроабиетиновой кислоты. Имеющаяся в нем метоксикарбонильная группа, будучи стерически затрудненной, весьма стабильна во всех описанных ниже превращениях.

2.1.1. Синтез алкилирующих агентов дитерпенового ряда

Соли имидазолия и бензимидазолия мы получали алкилированием соответствующих гетероциклов дитерпеновыми реагентами, которые были получены из метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты двумя различными способами.

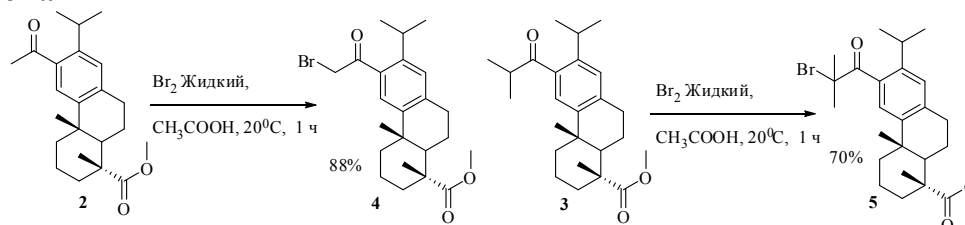
Первая стадия первого способа заключается в ацилировании по Фриделю-Крафтсу метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты хлорангидами уксусной и изомасляной кислот (схема 1). Реакцию следует проводить при 0°C, что позволяет избежать рацемизации продукта. (Рацемизация по атому C(10) абиетана возможна у соединения (2) в процессе ацилирования в присутствии AlCl₃ при температуре 20-55°C).

Схема 1



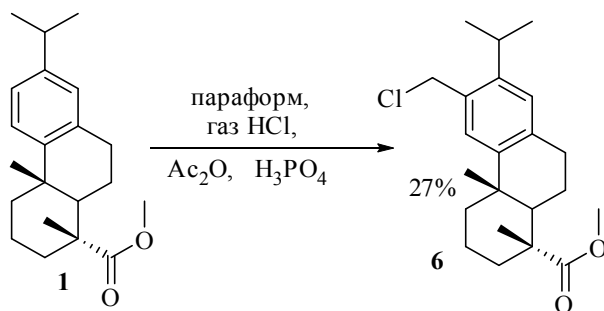
На второй стадии первого способа осуществлено бромирование соединений (2 и 3) молекулярным бромом (схема 2). Соединения 4 и 5 получены нами впервые.

Схема 2



Второй способ получения алкилирующего агента из метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты заключается в реакции хлорметилирования. Метод заключается во взаимодействии метилового эфира дегидроабиетиновой кислоты с параформом в смеси уксусной кислоты, As₂O и фосфорной кислоты при постоянном токе газообразного хлороводорода при температуре 110°C в течение 6 ч (схема 3).

Схема 3

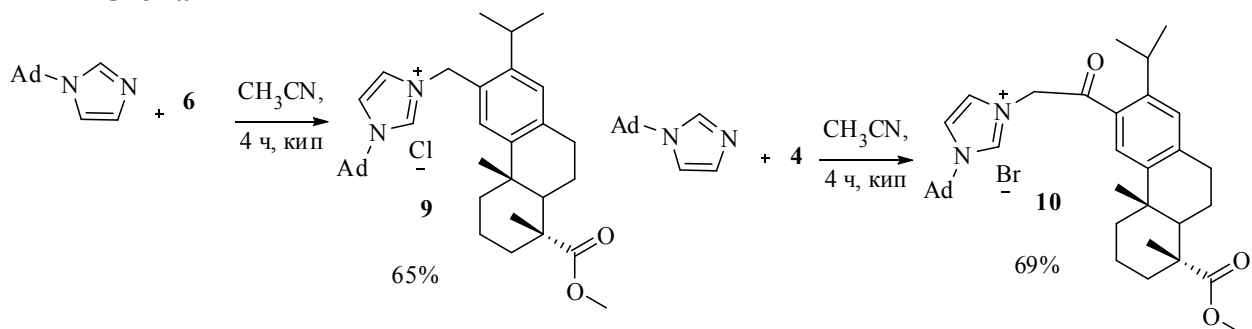


2.1.2. Синтез дитерпеновых и адамантилзамещенных солей имидазолия

Получено три ряда дитерпеновых солей имидазолия. Разделение на ряды осуществлено по типу алкилирующего агента. Первый ряд получен из метилового эфира 12-бромацетилдегидроабиетиновой кислоты (4). Второй из метилового эфира 12-хлорметил дегидроабиетиновой кислоты (6). Третий получен из метилового эфира 12-бромизобутиро-дегидроабиетиновой кислоты (5). Последний будет рассмотрен в разделе 2.1.4.

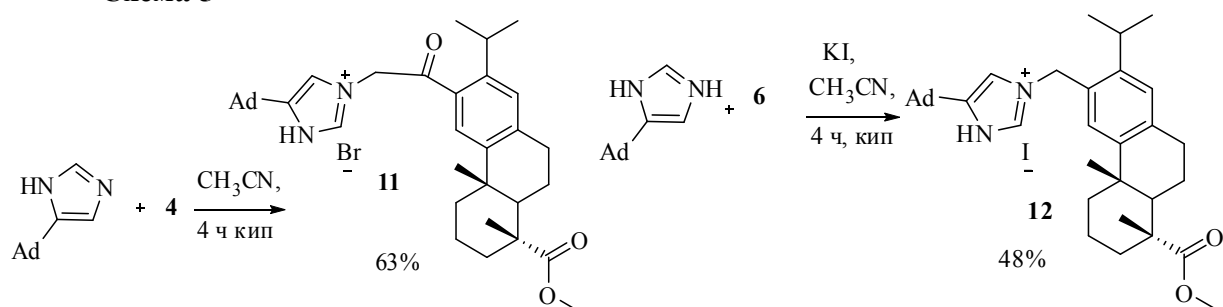
Разумно рассмотреть соли имидазолия рядов из (4) и (6) совместно из-за схожих методов получения. И (4), и (6) были использованы для алкилирования адамантилимидазола. Исходные адамантильные производные имидазола (7 и 8) получали сплавлением бромадамантана с имидазолом известным методом. Процесс интересен тем, что идет и N-алкилирование, приводящее к 1-адамантилимидазолу (7) (выход 64%), так и C-алкилирование, приводящее к 4-адамантилимидазолу (8) (выход 26%). 1-Адамантилимидазол выступил в качестве исходного вещества в синтезе солей имидазолия (9) и (10) (схема 4). Эти соединения представляют собой новый тип хиральных солей имидазолия, несущих остаток дитерпена.

Схема 4



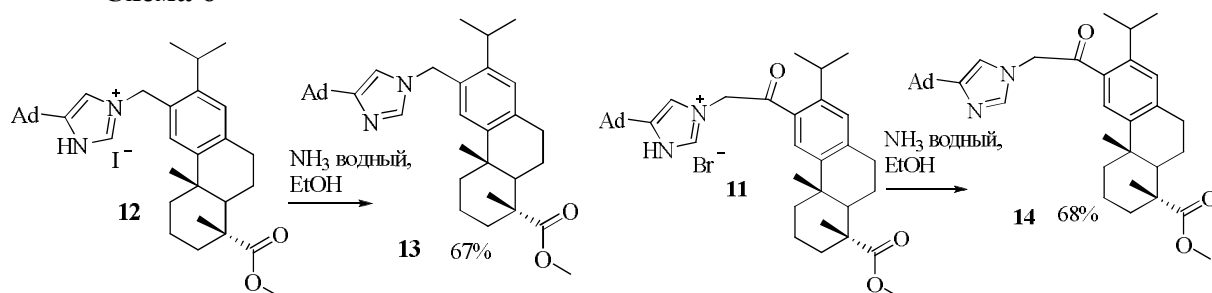
Соли имидазолия из 4-адамантилимидазола получали по схеме 5. Соль имидазолия (12) удалось получить, внося в реакционную смесь иодид калия в эквивалентном количестве с целью повышения алкилирующей способности. То, что соль имидазолия (12) является именно иодидом, подтверждено элементным анализом.

Схема 5



Соли имидазолия, получение которых представлено в настоящем разделе, планировалось использовать в качестве лигандов комплексов палладия *insitu* в реакциях кросс-сочетания. В соответствующей тому времени (2012 г.) парадигме, эти комплексы должны быть образованы металлом и N-гетероциклическим карбеном. Карбен образуется путем действия сильного основания на соль имидазолия. Естественно, такая соль должна быть 1,3-дизамещенной, иначе будет идти депротонирование у атома азота. В соответствии с этим, полученные нами соли имидазолия (**9**) и (**10**) пригодны для реакции кросс-сочетания, а (**11**) и (**12**) - нет. Поэтому было решено исправить это и проалкилировать по азоту соединения (**11**) и (**12**). Однако этому мешает то, что они являются солями, поэтому их перевели в соответствующие основания, действуя водным аммиаком на их спиртовой раствор. Соль имидазолия (**12**) была гладко переведена в соответствующее основание с выходом 67% (схема 6).

Схема 6

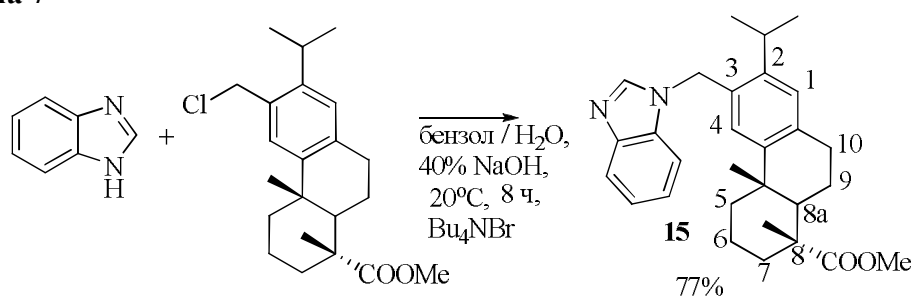


Далее, чтобы получить пригодные для катализа реакций кросс-сочетания соли имидазолия, основания (**13**) и (**14**) необходимо проалкилировать по атому азота N(3). Мы ожидали, что адамантан создаст сильные стерические препятствия, потому использовали такие сильные алкилирующие агенты, как иодметан и бензилбромид, однако все попытки алкилирования оказались безуспешными.

2.1.3. Синтез солей бензимидазолия

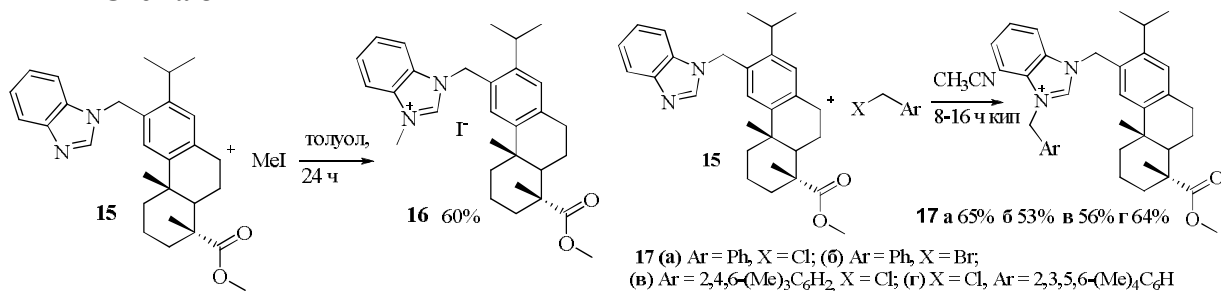
Синтез бензимидазольного основания (**15**) из имидазола и соединения (**6**) удалось осуществить методом межфазного катализа (схема 7). Реакция идет достаточно гладко, с выходом 77%, побочных продуктов не наблюдается.

Схема 7



В спектре ЯМР ^1H соединения (**15**) имеются сигналы шести ароматических протонов при δ 6.89 (1H), 7.00 (1H), 7.27 (2H), 7.34 (1H) и 7.81 (1H) м.д.. Сигнал гетероциклического протона N-CH=N проявляется при δ 7.69 м.д.. Полученное основание (**15**) далее подвергли алкилированию иодметаном и замещенными бензилгалогенидами (схема 8).

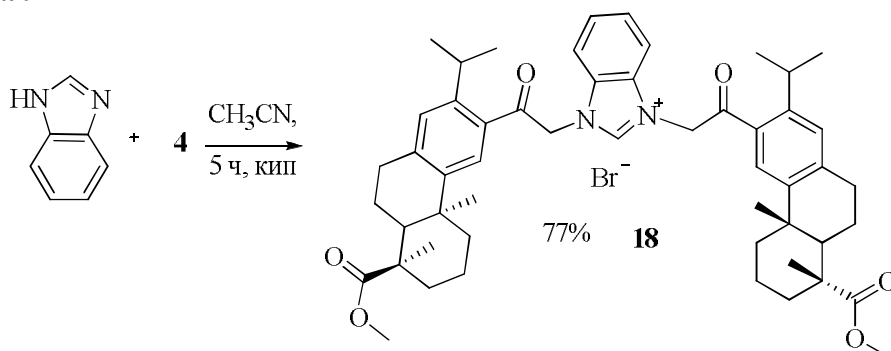
Схема 8



Соединения (**17а-г**) были выделены в виде бесцветных кристаллов с выходами 53-65%. Они представляют собой новый тип хиральных солей бензимидазолия, несущих остаток дитерпена. В ИК спектрах соединений (**16**, **17а-г**) наблюдается полоса карбонильной группы при 1721-1726 см⁻¹, которой соответствуют сигналы δ 178.7-178.8 м.д. в спектре ЯМР ¹³С, есть также полосы колебаний ароматических колец 1608-1613, 1560-1565 см⁻¹. Для соединений (**16**, **17а-г**) характерно включение в кристаллическую решетку трудноудаляемых следов воды, которая проявляется в ИК спектрах в виде широкой полосы в области 3342-3373 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹Н соединений (**16**, **17а-г**) сигналы протонов Н-1 и Н-4 прописываются в виде синглетов при δ 6.89-6.91 и 6.96-7.00 м.д., соответственно; сигналы протона N-CH=N – при δ 10.89-12.14 м.д.; кроме того, имеется набор ароматических протонов и метильных групп, соответствующих замещенным бензильным остаткам.

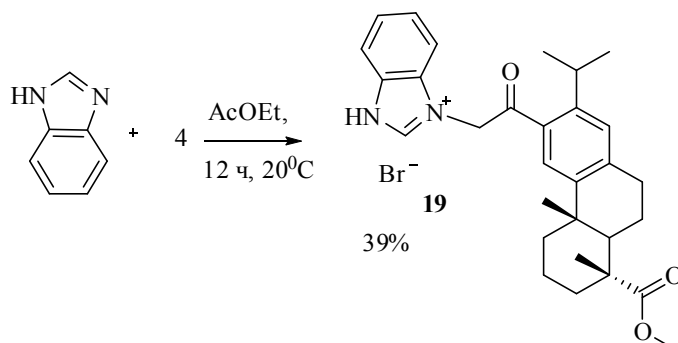
Получить соли бензимидазолия из метилового эфира 12-бромацетата дегидроабетиновой кислоты оказалось сложнее. Попытка прямого алкилирования привела к двойному алкилированию по обоим атомам азота. Похоже, продукт моноалкилирования элиминировал бромоводород, образовавшееся основание реагировало со вторым эквивалентом соединения (**4**) (схема 9).

Схема 9



Итак, нам удалось получить дитерпенсодержащую соль имидазолия (**18**) в одну стадию, однако нашей целью был синтез солей бензимидазолия с различными заместителями при атомах азота. Смена растворителя с ацетонитрилом на этилацетат и уменьшение температуры привели к моноалкилированному имидазолу (**19**) (схема 10).

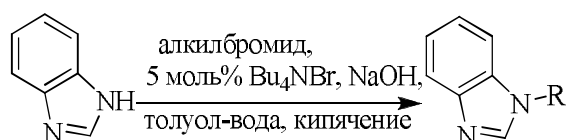
Схема 10



Соединение (**19**) – это соль (бромид), что подтверждается положительной пробой Бейльштейна и элементным анализом. Но выход 39% нас не удовлетворил, поэтому был испробован другой путь, а именно алкилирование бромкетонем (**4**) N-замещенных бензимидазолов.

Следует сказать несколько слов о синтезе самих алкил- и бензилбензимидазолов. При алкилировании бензимидазола йодметаном получалась смесь монометил- и диметилзамещенных йодидов бензимидазолия (N,N'-диметилбензимидазол был также получен с помощью микроволнового синтеза). Чтобы исключить двойное алкилирование, решено было прибегнуть к межфазному катализу (схема 11).

Схема 11

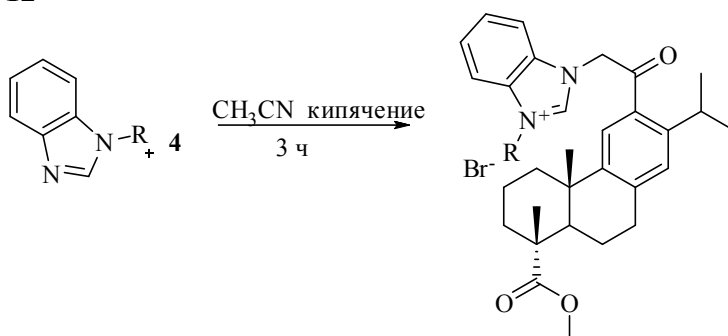


20 а 66%, **б** 33%, **в** 65%, **г** 55%, **д** 71%, **е** 71%

20: R=Me(**а**), iPr(**б**), Bn(**в**), MesCH₂ (**г**), 2,3,5,6-MeC₆HCH₂ (**д**), Ph₂CH (**е**)

Полученные по схеме 11 1-алкилбензимидазолы (**20а-д**) далее алкилировали метиловым эфиром 12-бромдегидроабетиновой кислоты (схема 12). Алкилирование идет гладко, соли бензимидазолия (**21а-е**) образуются с выходами 31-89%.

Схема 12



21 а 80%, **б** 48%, **в** 35%, **г** 58%, **д** 89%, **е** 31%

21: R=Me(**а**), iPr(**б**), Bn(**в**), MesCH₂ (**г**), 2,3,5,6-MeC₆HCH₂ (**д**), Ph₂CH (**е**)

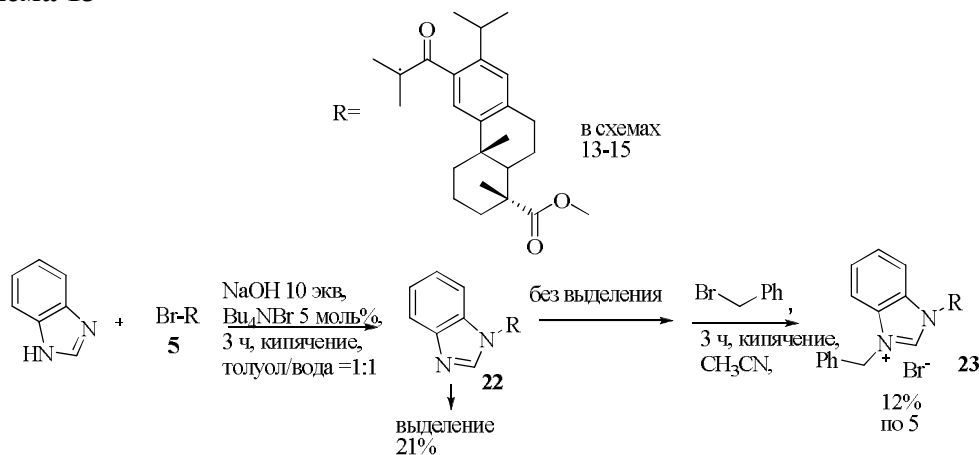
В ИК спектрах соединений (**18, 19, 21а,б**) наблюдаются полосы сложноэфирной и кетонной групп при 1721–1724 и 1674–1690 см⁻¹, соответственно; у соединений (**21в-е**) – в виде одной широкой полосы 1709–1711 см⁻¹. Характерной особенностью соединений (**18,19, 21а-е**) является захват от одной до трех молекул воды в процессе кристаллизации. Присутствие кристаллизационной воды обнаруживается по данным элементного анализа и по широким полосам в области 3400–3300 см⁻¹ в ИК спектрах. В ЯМР ¹H спектрах соединений (**18, 21а-е**) наряду с сигналами абиетана имеются дублеты диастереотопных протонов NCH₂C(O) при δ 6.32–6.36 м.д. и 6.50–6.76 м.д. с КССВ 18.0–18.3 Гц; у соединений (**21в-е**), кроме того, имеются синглеты групп ArCH₂N в области δ 5.67–5.71 м.д. и сигналы ароматических остатков. Протон бензимидазола N=CH-N у соединений (**18, 21а-е**) проявляется в слабом поле при δ 10.32–11.35 м.д..

2.1.4. Синтез пространственно-затрудненных солей имидазолия и бензимидазолия

В настоящем разделе рассмотрен синтез солей имидазолия и бензимидазолия из метилового эфира 12-бромизобутирилдегидроабетиновой кислоты. Этот синтез представляет непростую задачу, так как теоретически метиловый эфир 12-бромизобутиродегидроабетиновой кислоты с трудом может выступать в качестве алкилирующего агента. Нуклеофильное замещение по бимолекулярному механизму при

третичном атоме углерода, как правило, не идет. В то же время реакция по пути мономолекулярного нуклеофильного замещения затруднительна, так как карбонильная группа дестабилизирует карбокатион. Но это теория, а что покажет эксперимент? Было разработано два метода синтеза (А и Б). Метод А заключается в алкилировании бензимидазола метиловым эфиром 12-бромизобутирилдегидроабетиновой кислоты в условиях межфазного катализа при повышенной температуре (схема 13). В результате получается продукт моноалкилирования бензимидазола, который находится в органической фазе. Чистое соединение (22) выделено колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 21%. Бензилирование соединения (22) можно проводить без предварительной очистки; так была получена соль (23) (выход 12% на исходный дитерпеновый бромид RBr).

Схема 13

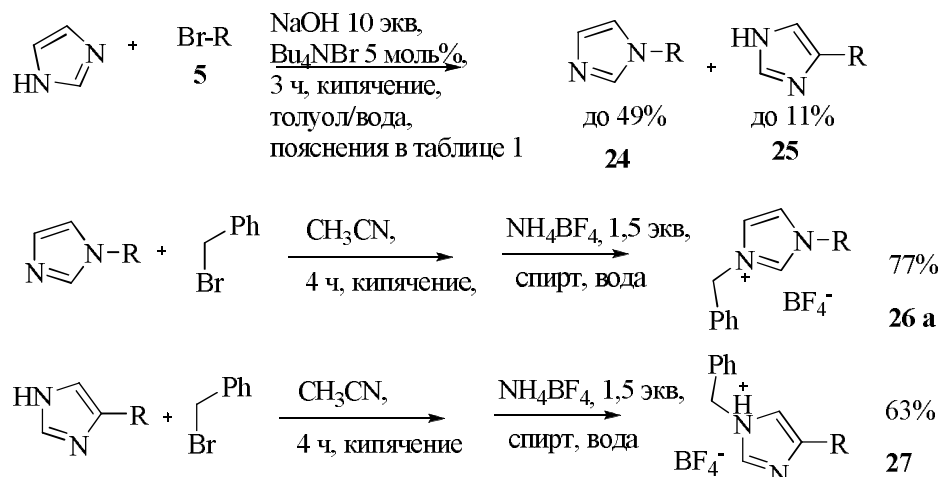


При использовании имидазола вместо бензимидазола по методу А помимо N-алкилирования наблюдается C-алкилирование (схема 14), причем выход N-алкилированного соединения (24) во всех опытах не превышал 49%, а C-алкилированного (25) – 11%. Странным нам показалось влияние соотношения толуола и воды на относительное содержание N- и C-изомеров: увеличение доли органического растворителя увеличивало выход N-алкилированного продукта. Так, если воду и толуол взять в соотношении 1:1 по объему, то по данным хроматомасс-спектрометрии отношение продуктов N- и C-алкилирования было 16:5. Если же воду и толуол брать в отношении 1:5 по объему, то продукты N- и C-алкилирования соотносятся как 96:1, соответственно. N-продукт (24) был успешно выделен и охарактеризован. C-продукт (25) не удалось выделить в чистом виде, поэтому соединение (25) было охарактеризовано только масс-спектром, который существенно отличается от масс-спектра соединения (24). Оба изомера были проалкилированы бензилбромидом, но, поскольку бромиды представляют собой смолистые вещества, галоген был заменен на тетрафторборат, чтобы получить кристаллические соединения (26а, 27) (схема 14).

Таблица 1. Влияние соотношения растворителей на выходы соединений (24) и (25) по схеме 14.

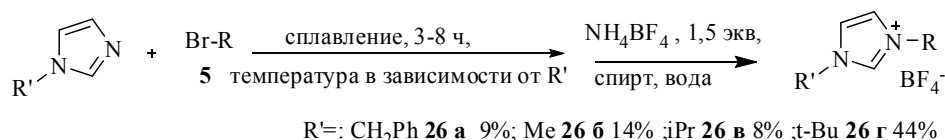
Соотношение толуол / вода	Соотношение (24) / (25) по данным хмс	Выход соединения (24), %	Выход соединения (25), %
1:1	16 : 5	34	11
5:1	96 : 1	49	0

Схема 14



Метод Б заключается в сплавлении исходного бромида (5) с монозамещенными имидазолами, взятыми в избытке, при температуре 150-160°C (глицериновая баня) в течение 3-8 ч (схема 15). Промежуточно образующиеся хлориды или бромиды не выделяли, а сразу переводили в тетрафторбораты. Недостаток этого метода - низкие выходы продуктов (9-44%).

Схема 15



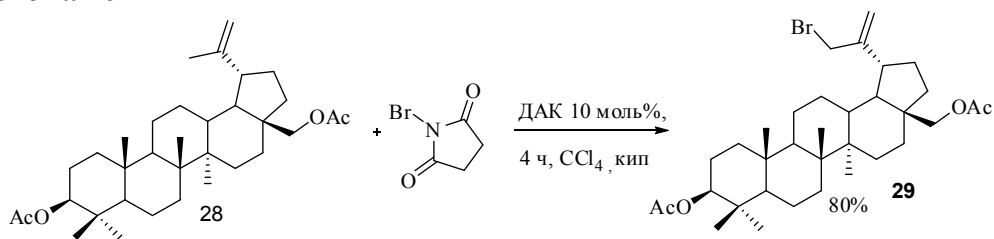
Как видно на примере соединения (26a), метод (Б) дает выход только 9%, в то время как результирующий выход (26a) по методу (А) - 38% (48%×77%).

2.2. Синтез тритерпеновых солей бензимидазолия на основе лупана

Далее нами был осуществлен синтез тритерпеновых солей бензимидазолия на основе диацетатабетулина – тритерпеноида ряда лупана. Экстракцией пропанолом-2 из березовой коры выделен бетулин технической чистоты (~ 90%). Далее он был проацилирован уксусным ангидридом, что позволило получить диацетатбетулина (28).

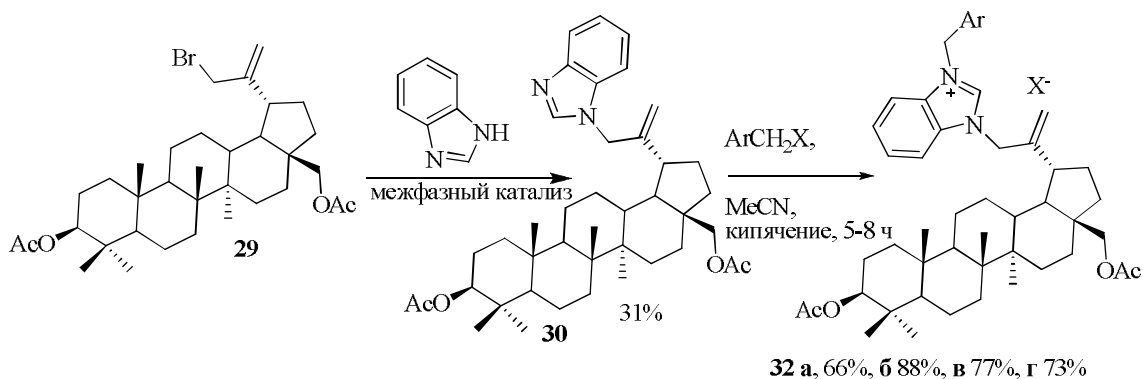
Алкилирующий агент 30-бром-3,28-диацетокси-луп-20(29)-ен (29) был синтезирован из диацетатабетулина (28) реакцией с бромсукцинимидом в сухом четыреххлористом углеводе по известной методике (схема 16). Аллильноебромирование идет по радикальному механизму в присутствия источника свободных радикалов ДАК (динитрилазобисизомасляной кислоты).

Схема 16



Прямое алкилирование бензимидазола бромидом (**29**) провести не удается; выяснено, что 30-бром-3,28-диацетокси-луп-20(29)-ен (**29**) не реагирует с бензимидазолом при кипячении его в MeCN в течение 12-16 ч. Однако, используя межфазный катализ, аналогично алкилированию бензимидазола метиловым эфиром 12-хлорметилдегидроабетиновой кислоты, удалось получить соединение (**30**) с выходом 31% (схема 17).

Схема 17



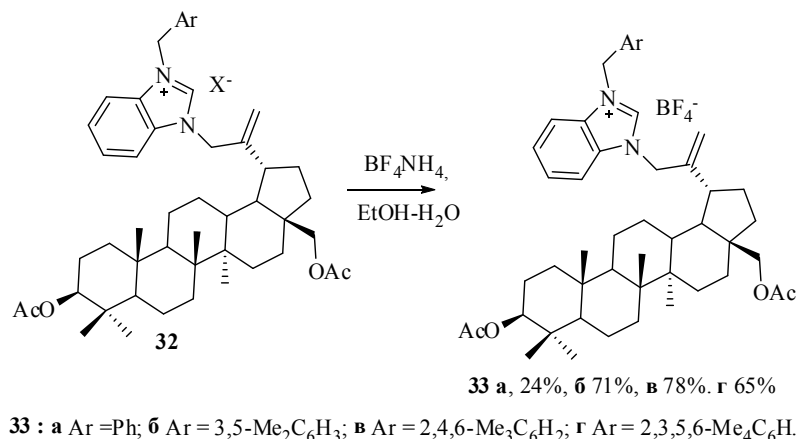
32: а Ar = Ph, X = Br; **б** Ar = 3,5-Me₂C₆H₃, X = Br; **в** Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂, X = Cl; **г** Ar = 2,3,5,6-Me₄C₆H₂, X = Cl.

Алкилирование соединения (**30**) избытком йодметана гладко происходит в толуоле с образованием йодметилата (**31**) с выходом 59%. Не удается провести алкилирование соединения (**30**) 1-йодпропаном и 2-йодпропаном; вероятно, вследствие элиминирования йодоводорода из алкилирующих реагентов в данных условиях. Алкилирование тритерпенового бензимидазола (**30**) замещенными бензилгалогенидами идет при кипячении в ацетонитриле в течение 5-8 ч; соединения (**32а-г**) образуются с выходами 66-88% (схема 17).

Строение соединений (**30, 31, 32а-г**) подтверждается данными ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектров. Характерной особенностью солей бензимидазолия (**31, 32а-г**) является сокристаллизация их с молекулами воды, как это наблюдалось нами ранее для солей имидазолия дитерпенового ряда. По данным элементного анализа, йодид (**31**) и хлориды (**32в,г**) кристаллизуются с двумя, а бромиды (**32а,б,д,г**) - с тремя молекулами воды. Соответственно, в ИК спектрах соединений (**31, 31а-г**) имеются широкие полосы поглощения гидроксильных групп при 3392-3434 см⁻¹.

Гигроскопичные хлориды и бромиды (**32а-г**) были переведены в соответствующие тетрафторбораты (**33а-г**) (схема 18).

Схема 18



Соли (**33б-г**) получены с выходами 65-78%. Низкий выход соединения (**33а**) (24%) объясняется его повышенной растворимостью в водном этаноле, из которого выкристаллизовывались тетрафторбораты.

2.3. Синтез металлокомплексов

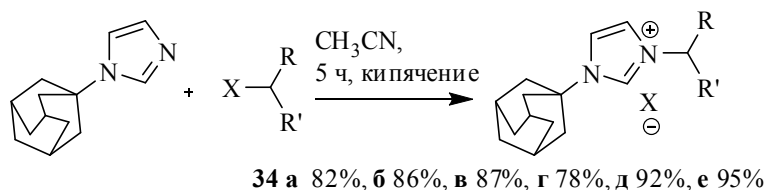
2.3.1. Синтез комплексов – аналогов PEPPSI

PEPPSI - pyridine-enhanced precatalyst: preparation, stabilization and initiation – переводится как усовершенствованные пиридином прекатализаторы: синтез, стабилизация и инициация. Проще говоря, металлокомплексы PEPPSI-типа - это комплексы, в которых имеет место координация палладия на два различных лиганда: углерод N-гетероциклического карбена и пиридин (или замещенный пиридин). Они были предложены как прекатализаторы для реакций кросс-сочетания. Как утверждает пионер исследования PEPPSI комплексов канадский профессор Майкл Орган, в каталитическом процессе эти комплексы отщепляют пиридиновый фрагмент, и становятся каталитически активными монолигандными палладокомплексами.

Первоначально нами были предприняты попытки получить комплексы PEPPSI-типа из имидазолиевых дитерпенов (соединения **9** и **10**), но эти комплексы не удалось закристиллизовать. Поэтому мы условно заменили дитерпен на адамантан, получили ряд адамантилзамещенных имидазолиевых солей, а в дальнейшем – ряд новых, не описанных в мировой литературе несимметричных PEPPSI-комплексов (**36-38**).

Адамантил-замещенные соли имидазолия (**34а-ж**) получены по схеме 19. Несмотря на сравнительно простую структуру, соединения (**34а-е**) ранее не были известны, в чем мы убедились, проведя поиск по базе американского химического общества **Scifinder**. Строение солей (**34а-ж**) подтверждено методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Интересно, что самым сильнополюсным сигналом в ЯМР ¹³C спектрах веществ (**34а-ж**) (не считая сигналов метильных групп) является сигнал атома CHAd, а не CH₂Ad, что подтверждается спектром DEPT.

Схема 19



34 а: X=Br R=R'=Ph **34 б:** X=Br R=Ph R'=H **34 в:** X=Br R=3,5-диметилфенил R'=H **34 г:** X=Cl R=Mes R'=H
34 д: X=Cl R=2,3,5,6-тетраметилфенил R'=H **34 е:** X=Cl R=1-нафтил R'=H **34 ж:** X=I R=R'=H

Для солей (**34б**, **34в**, **34г**) осуществлён рентгеноструктурный анализ (рис. 1, 2, 3, анионы и кристаллизационная вода не показаны). Интересно, что 2,4,6-триметилзамещенные (мезитильные) катионы упаковываются в стопки (рис. 3, соединение **34г**). Положение метильных групп у атомов 3 и 5 ароматического кольца (соединение **34в**) кардинально меняет взаимную ориентацию молекул в кристалле (рис. 2).

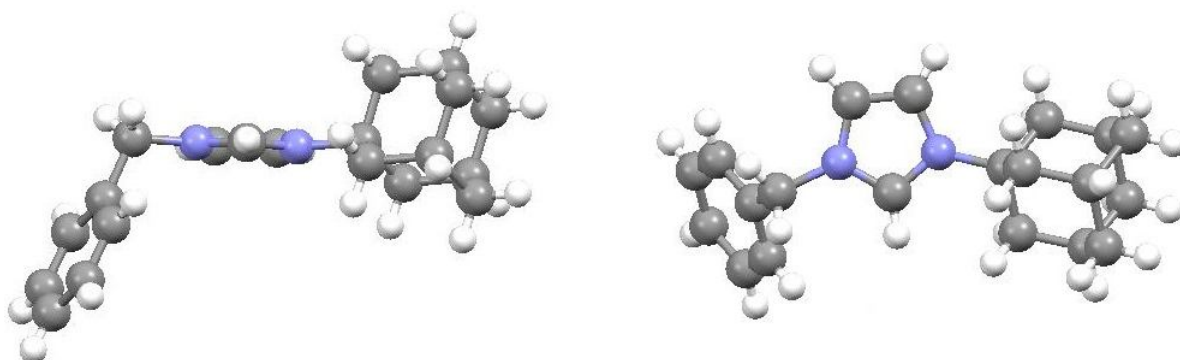


Рис. 1. Соединение (**34б**) в двух проекциях.

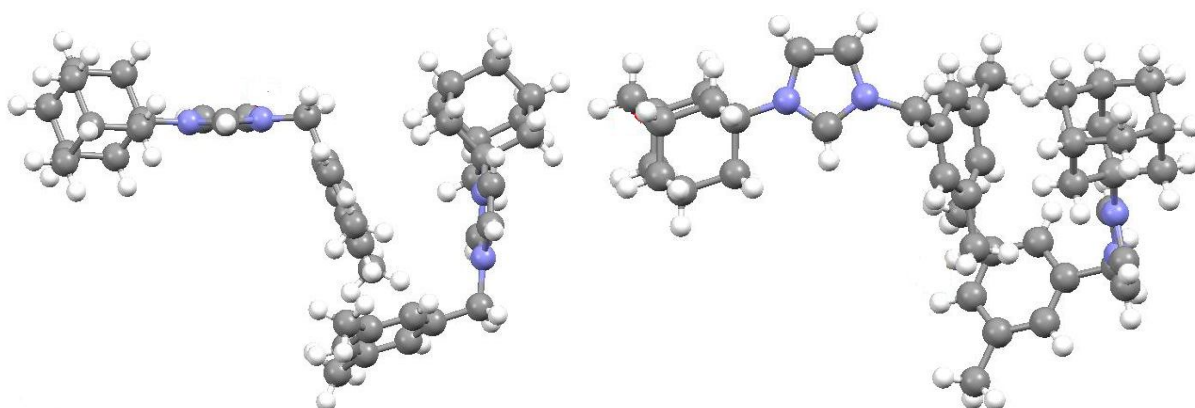


Рис. 2. Соединение (**34в**) в двух проекциях.

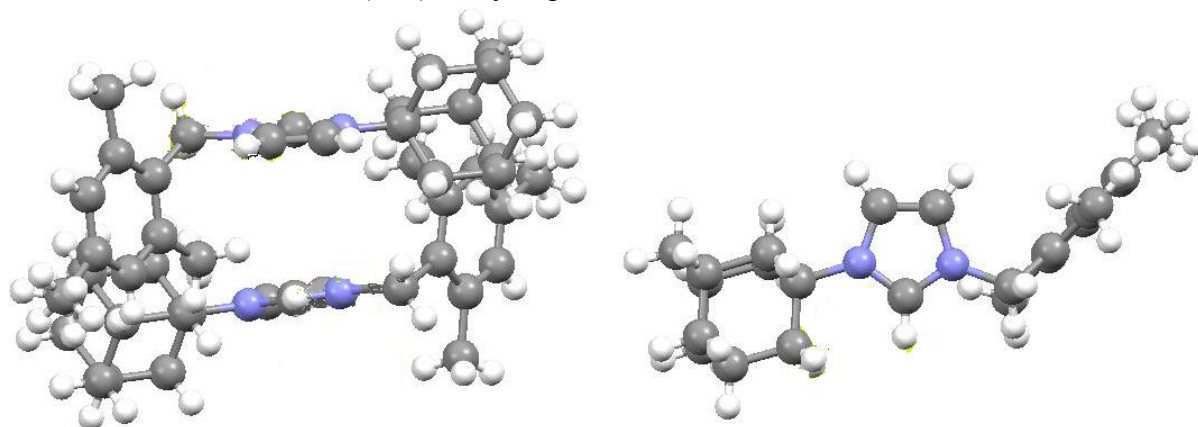
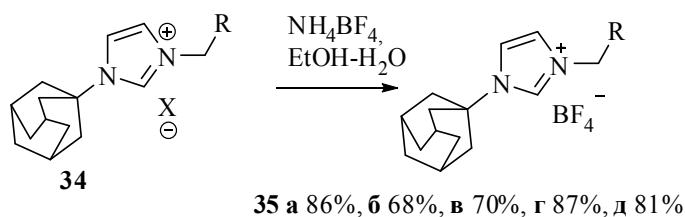


Рис. 4. Соединение (**34г**) в двух проекциях.

Была осуществлена замена противоионов (Cl, Br) этих солей на тетрафторборат, чтобы исключить из кристаллической решетки воду (схема 20).

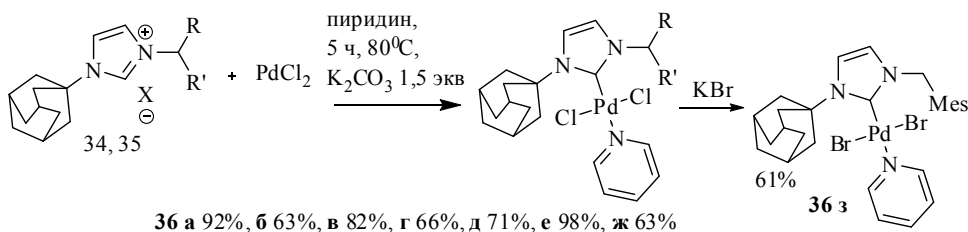
Схема 20



35 а: X=Br, R=Ph, **35 б:** X=Br, R=3,5-диметилфенил, **35 в:** X=Cl, R=Mes,
35 г: X=Cl, R=2,3,5,6-тетраметилфенил, **35 д:** X=Cl, R=1-нафтил

По схеме 21 были получены комплексы палладия (**36а-ж**). Имеет значение порядок добавления реагентов и температурный режим. Хлорид палладия(II) необходимо добавлять в растворитель (пиридин) первым и кипятить до растворения. Затем охладить до 80°C. Если охладить сильнее, то будет кристаллизоваться сольват хлорида палладия на 2 молекулы пиридина, а это нежелательно. Затем уже следует добавить соль имидазолия – она растворяется достаточно быстро. На этой стадии цвет раствора меняется, он из розового превращается в тёмно-красный. Вероятно, на этом этапе образуются контактные ионные комплексы пиридина. Подобные комплексы были выделены нами для ДМСО, что представлено в следующем разделе. Вероятно, тут имеет место аналогичный процесс, но с пиридином. Только затем следует добавлять основание. Введение в систему избытка бромид калия приводит к бромидному комплексу (**36з**). Структура всех полученных нами комплексов PEPSI-типа (**36**, **37**) подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C , ИК-спектрами и элементным анализом.

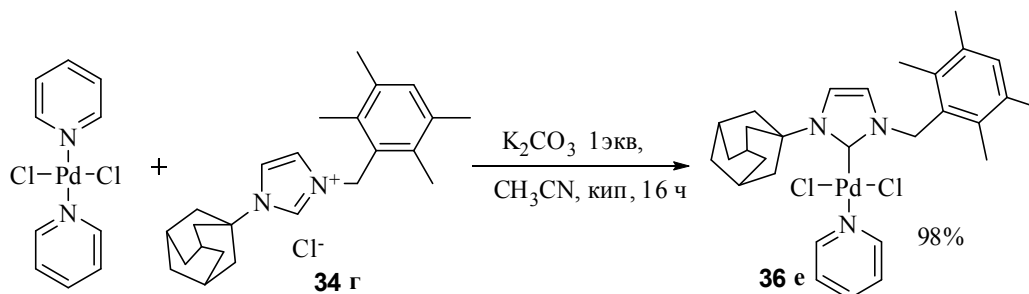
Схема 21



36 а: X=Br, R=R'=Ph; **36 б:** X=I, R=R'=H; **36 в:** X=Cl, R=Ph, R'=H; **36 г:** X=Br, R=3,5-диметилфенил, R'=H;
36 д: X=BF₄, R=Mes, R'=H; **36 е:** X=Cl, R=2,3,5,6-тетраметилфенил, R'=H; **36 ж:** X=Cl, R=1-нафтил, R'=H

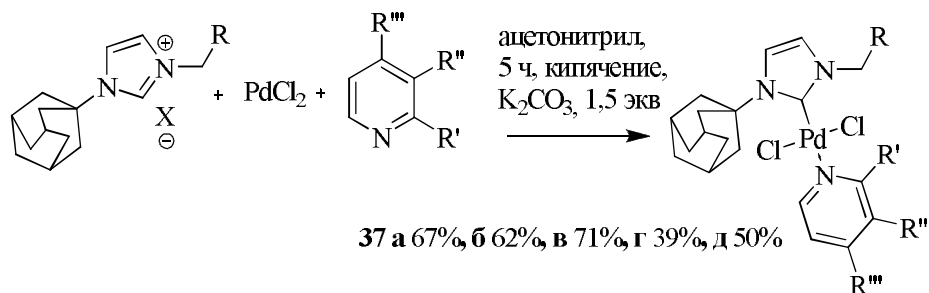
На примере получения комплекса (**36е**) разработан альтернативный метод синтеза (схема 22). Главным отличием является то, что в качестве источника палладия используется комплекс хлорида палладия(II) с пиридином, что позволяет не добавлять пиридин дополнительно.

Схема 22



Были также получены комплексы с замещенными пиридинами (**37а-г**) (схема 23). Для этого случая нами разработана более экономичная методика, согласно которой достаточно только двухкратного избытка пиридинового компонента. Хлорид палладия следует кипятить в ацетонитриле до растворения. Образуется растворимый в ацетонитриле комплекс хлорида палладия(II) с двумя молекулами ацетонитрила (он может быть выделен). Далее превращение происходит аналогично предыдущему примеру.

Схема 23



37 а: X=BF₄ R=Mes R'=Me R''=H R'''=H **37 б:** X=BF₄ R=Mes R'=H R''=Cl R'''=H
37 в: X=BF₄ R=Mes R'=H R''=H R'''=Me **37 г:** X=Cl R=1-нафтил R'=H R''=H R'''=Me
37 д: X=Cl R=2,3,5,6(Me)₄Ph R'=Ph R''=H R'''=H

Установлено, что в REPPSI комплексах можно осуществлять замену галогенов. Кипячение комплекса (**36 в**) с иодидом калия в ацетонитриле приводит к йодидному комплексу (**38**), в котором хлор был заменен на йод. Для йодидного комплекса (**38**) осуществлен рентгеноструктурный анализ. Результат анализа представлен на рисунке 5 в двух проекциях. В качестве предшественника этого комплекса была использована соль имидазолия, для которой ранее тоже был осуществлен рентгеноструктурный анализ (рис. 1).

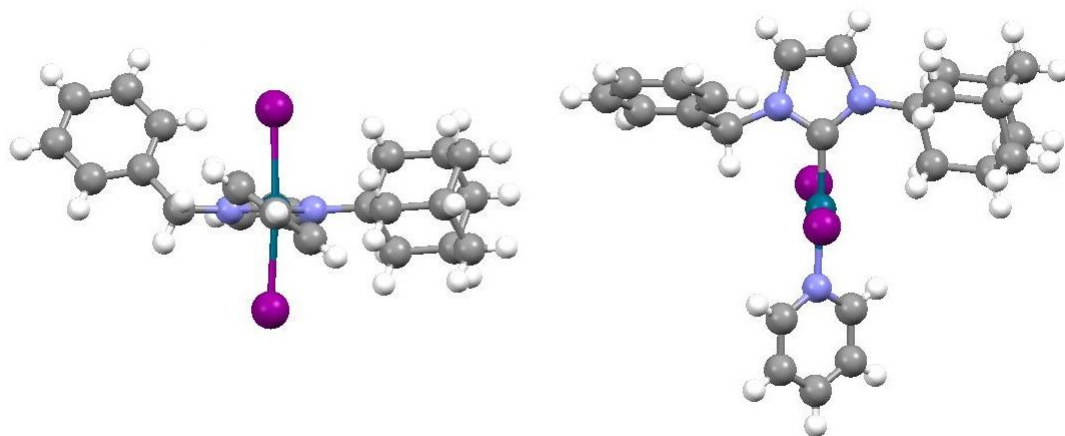


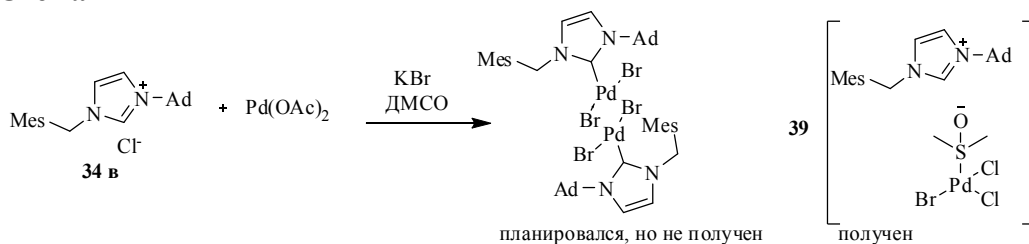
Рис. 5. Соединение (**38**) в двух проекциях.

Структура всех полученных нами комплексов REPPSI-типа подтверждена спектрами ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C, ИК-спектрами, а их состав - элементным анализом.

2.3.2. Синтез анионных комплексов Pd с ДМСО и катионами имидазолия

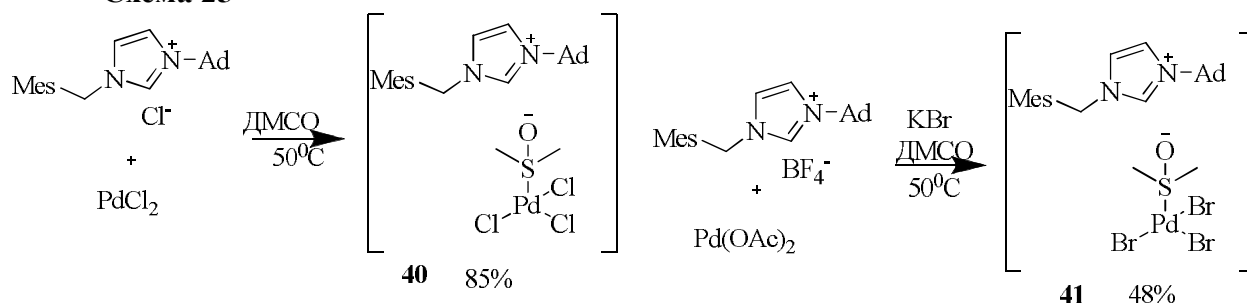
Одним из первых описанных в литературе методов получения ННС комплексов палладия(II), является нагревание (50-150°C) соли имидазолия с хлоридом палладия(II) в ДМСО [252]. Мы решили использовать эту методику для получения палладокомплекса из соли (**34 в**) (схема 24). Однако рентгеноструктурный анализ продукта показал, что мы получили комплекс другого типа. Методом РСА показано, что катион имидазолия и ДМСО входят в единый комплекс, координация палладия(II) осуществляется по атому серы; а гетероцикл включен в комплекс в форме катиона имидазолия. Очевидно, введение в имидазол адамантового остатка приводит к изменению маршрута реакции комплексообразования.

Схема 24



Рентгеноструктурный анализ вещества (**39**) показал нерегулярность его состава, а именно галогенов. Для решения этой проблемы в последующих опытах мы вводили в реакцию только один тип галогена. Взяв хлорид имидазолия и хлорид палладия(II), мы получили хлоридный комплекс (**40**). Из и тетрафторборатаимидазолия и ацетата палладия(II) с добавкой избытка бромид калия удалось получить бромидный комплекс (**41**) (схема 25).

Схема 25



Комплексы (**40**) и (**41**) выделены с выходами 85% и 48%, соответственно. Данные их рентгеноструктурного анализа представлены на рисунке 6.

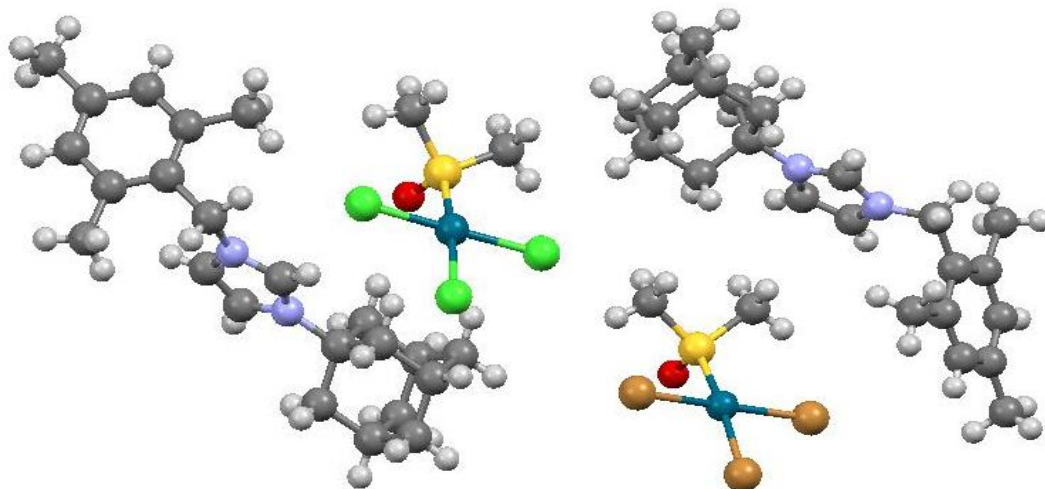


Рис. 6. Строение комплексов (**40**) и (**41**) по данным РСА

В литературе есть примеры, когда ДМСО включается в комплекс ННС-Рd скоординацией по кислороду, а не по сере. Есть пример формального комплекса палладия с ННС и ДМСО, где палладий координирован на серу, однако его правильнее рассматривать как сокристаллизацию комплексов ННС-Рd(II) и ДМСО-Рd(II). В этих примерах описаны комплексы с ННС, а у нас – с катионом имидазолия. Комплексы палладия симидазолиевым катионом известны, но без ДМСО. Есть комплексы палладия с ДМСО и с органическим катионом - четверичными катионами аммония, но в них нет имидазолиевогетероцикла. На основании изложенного выше можно сделать вывод, что мы открыли новый типпалладокомплексов.

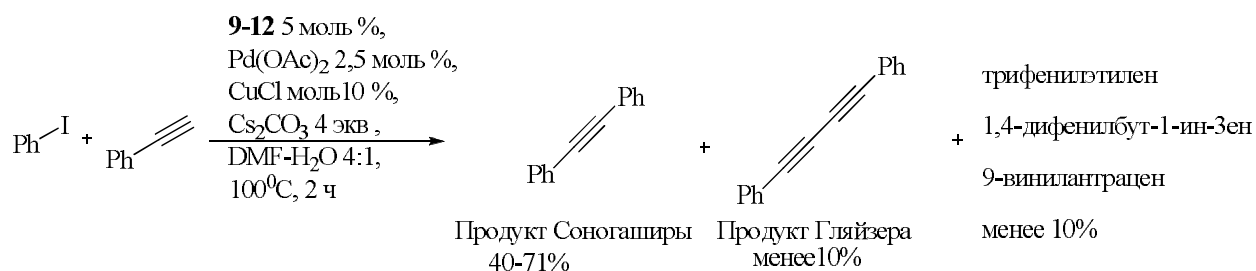
2.4. Металлокомплексный катализ

Синтезированные ди- и тритерпенсодержащие соли имидазолия были испытаны как предшественники N-гетероциклических карбеновых лигандов, генерируемых *in situ*, в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания, а именно в реакциях Соногаширы, Хека-Мизороки и Сузуки-Мияуры. Исследование каталитической активности не предмет установления корреляции каталитическая активность – структура не является целью настоящей работы. Для установления надежных корреляций требуется большой массив экспериментальных данных, которым мы к настоящему времени пока не располагаем. К тому же зачастую каталитическая активность того или иного катализатора – вещь сугубо эмпирическая, не поддающаяся прогнозированию и планированию.

2.4.1. Реакция Соногаширы

Для испытания каталитической активности лигандов (9-12, 17б) и комплекса (37а) в качестве модельной реакции Соногаширы мы выбрали взаимодействие 2 экв. фенилацетилена с 1 экв. йодбензола в присутствии 2.5 моль% Pd(OAc)₂, 5 моль% N-гетероциклического карбенового лиганда (соли имидазолия), 10 моль% хлорида меди и избытка Cs₂CO₃ в водном ДМФА в аэробных условиях (схема 26). Конверсию определяли по оставшемуся йодбензолу, выходы дифенилацетилена и побочного продукта реакции Глазера - 1,4-дифенилбутан-1,3-диин – определяли методом хромато-масс-спектрометрии с использованием пентадекана в качестве внутреннего стандарта (калибровку прибора проводили на искусственных смесях из чистых веществ).

Схема 26



Подбор тех или иных лигандов в каталитически активных гомогенных системах позволяет в той или иной степени модулировать ход реакции, хотя детали и механизмы самого процесса, как правило, остаются недоступными для непосредственного экспериментального изучения, и о влиянии лигандов можно судить только опосредованно по конверсии исходных веществ и по выходам целевых продуктов. В наших условиях каталитически активный бидентантный комплекс нуль-валентного палладия образуется *in situ*.

В оптимизированных условиях каталитический комплекс мы получали предварительно взаимодействием ацетата палладия(II), соли имидазолия и эквимолекулярного количества Cs₂CO₃ в сухом ДМФА в течение 15-20 минут при 90°C (до образования желтого раствора), потом загружали реагенты, оставшееся количество основания, воду, и проводили реакцию Соногаширы. Соль (9) показала конверсию 60%, выход дифенилацетилена 41%, выход 1,4-дифенилбутан-1,3-диин – 9%. Соль (10) дала более обнадеживающий результат (конверсия - 100, выход дифенилацетилена 61%, 1,4-дифенилбутан-1,3-диин 2%), что можно объяснить большей устойчивостью каталитического комплекса вследствие дополнительной координации палладия по боковой оксо-группе. В наших условиях дифенилбутандиин - побочный продукт реакции Гляйзера-образовывался с выходом не более 10%.

Интересно отметить, что 4-адамантилзамещенные соли (11, 12), у которых есть возможность координации палладия не только по карбеновому атому углерода, но и по атому азота, показали даже лучший результат, чем 1-адамантилзамещенные, реагирующие

только по типу N-гетероциклических карбенов (конверсия 99-100%, выходы дифенилацетилен – 70 и 71%; 1,4-дифенилбутан-1,3-диин – 9 и 4%, соответственно).

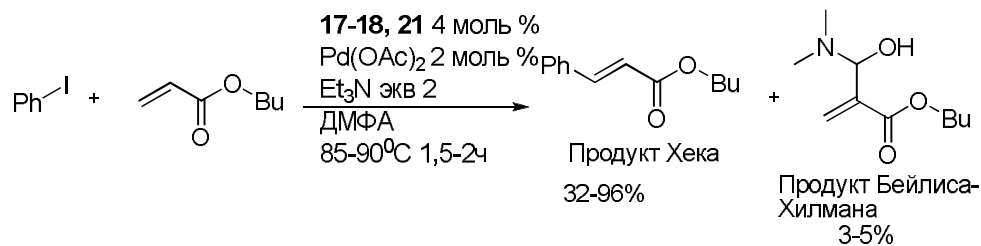
Для сравнения каталитической активности ННС-лигандов были испытаны также известные соли имидазолия: 1,3-димезитил-1*H*-имидазолия хлорид (IMesHCl) и 1,3-(бис-2,6-(диизопропилфенил))-1*H*-имидазолия хлорид (IPrHCl), полученные по известным методикам. При 100%-ной конверсии выходы составили: дифенилацетилен – 85 и 76%, 1,4-дифенилбутан-1,3-диин – 3 и 3%, соответственно. Таким образом, полученные в настоящей работе N-гетероциклические карбеновыелиганды с остатками дитерпенаабьетана в модельной реакции Соногаширы не имеют преимуществ перед известными карбеновымилигандами IMes и IPr.

2.4.2. Реакция Хека

Реакция Хека – это кросс-сочетание арилгалогенидов и алкенов.

Соединения (**17а,б,г**; **18**; **21а-д**) были проверены в качестве N-гетероциклических карбеновыхлигандов в реакции Хека йодбензола с *n*-бутилакрилатом (схема 28). Первоначально в условиях реакции Хека были испытаны соли бензимидазолия (**18**, **21а-д**), которые показали конверсию йодбензола 58-98%, выходы *n*-бутилциннамата – от средних до высоких (32-87%). Лиганды с ароматическими остатками (**21в-д**) дают низкие выходы (32–35%). Большие выходы продукта проявили соединения (**18**) и (**21б,е**): 83, 87, 86%, соответственно. Это сопоставимо с известным лигандом IPr (1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)-имидазолийден), который в наших условиях показал выход 87%. Тем не менее после исследования на каталитическую активность в реакции Хека соединений (**17а,б,г**), сравнив эти экспериментальные данные с полученными ранее для солей бензимидазолия подобной структуры, можно говорить о слабом ингибирующем влиянии оксо-группы в боковом остатке на каталитическую активность, которая присутствует у соединений (**18**; **21а-д**) и отсутствует у (**17а,б,г**). Такой результат можно объяснить вероятным существованием в равновесии с каталитически активным комплексом палладия неактивной структуры («restingstate») с координацией палладия на оксо-группу.

Схема 28



Представляло интерес выяснить, как поведет себя наша каталитическая система при уменьшении количества катализатора в 10 и 100 раз. Установлено, что при десятикратном уменьшении загрузки (0.2 моль% Pd(II) и 0.4 моль% соли (**18**)) наблюдали уменьшение выхода с 83 до 64%; при стократном (0.02 моль% Pd(II) и 0.04 моль% соли (**18**)) выход упал до 5%.

Итак, показано, что каталитическая система на основе замещенных в ароматическом ядре 1-бензил-3-(2-((4*bS*,8*R*))-2-изопропил-8-(метоксикарбонил)-4*b*,8-диметил-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-октагидрофенантрен-3-ил)-2-оксоэтил)-1*H*-бенз[*d*]имидазол-3-олия галогенидов (**18**, **21б,е**) дает выходы продуктов реакции Хека йодбензола с бутилакрилатом на уровне известных фирменных катализаторов, но только при больших загрузках (2-5 моль%).

Следует отметить, что, по данным хроматомасс-спектрометрии, во всех опытах помимо бутилциннамата образовывался с выходом 3-6% один и тот же побочный продукт с молекулярным пиком M⁺ 201, который был идентифицирован как продукт реакции Бейлиса-Хилманадиметилформаида с бутилакрилатом. Независимые эксперименты

показали, что палладий не влияет на протекание этой реакции. Соль имидазолия способствует протеканию реакции Бейлиса-Хилмана, однако без третичного амина процесс не идет. К сожалению, нам не удалось оптимизировать эту интересную побочную реакцию.

2.4.3. Реакция Сузуки

Реакцию Сузуки с палладокомплексами (**36**, **37**) проводили двумя методами (схема 29). По первому методу в качестве исходного арилгалогенида брали *p*-бромтолуол, а растворителем был пропанол-2. Результаты представлены в таблице 2 (конверсия везде 100%, выходы целевого продукта 74-98%). Поскольку комплекс (**37а**) наиболее каталитически активен, опыт с ним был повторен с 10-кратным уменьшением его загрузки.

Схема 30

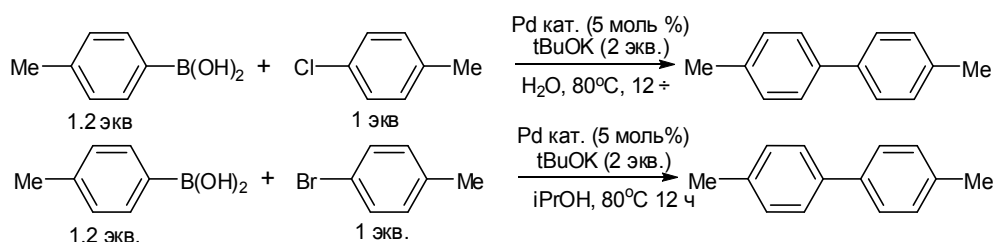


Таблица 2. Каталитическое действие комплексов палладия в реакции Сузуки в изопропанол

№ лиганда	Выход ди-(<i>p</i> -толила), %	№ лиганда	Выход ди-(<i>p</i> -толила), %
36д	74	37б	82
36е	76	37в	87
37а	98	37а*	15

* Количество лиганда уменьшено в 10 раз

Второй метод заключалась в использовании в качестве арилгалогенида *p*-хлортолуола (хлориды менее активны в реакциях кросс-сочетания, чем бромиды), а также воды как растворителя (таблица 3). В этом случае выходы ди-(*p*-толила) составили 26-37%. В контрольных опытах показано, что гомосочетание в обоих случаях идет не более чем на 5-8%.

Таблица 3. Каталитическое действие комплексов палладия в реакции Сузуки в воде.

№ лиганда	Выход, %	№ лиганда	Выход, %
36г	35	36ж	37
36д	37	37г	26
36е	36		

На основании результатов, представленных в таблицах 1 и 2, можно сделать следующие выводы об активности пиридиновых комплексов (**36**, **37**). Заместители в бензильной группе практически не влияют на каталитическую активность. Метильные группы у пиридинового гетероцикла повышают выход целевого продукта при проведении реакции в изопропанол и понижают выход при проведении реакции в воде (вероятно, это связано с повышенной сольватацией пиколинов в воде). Заместитель в *орто*-положении пиридинового кольца увеличивает каталитическую способность в большей степени (комплекс **37а**). Возможно, это связано с тем, что он способствует восстановительному элиминированию по стерической причине.

На примере тритерпеновых солей (**32а-г**, **33а-г**) мы провели реакцию Сузуки с получением палладокомплекса *in situ*. Реакцию Сузуки фенолборной кислоты с п-бромтолуолом изучали с предварительным синтезом прекатализатора *in situ* (5 моль% Pd(OAc)₂, 5 моль% соли имидазолия, 3 экв. K₂CO₃, ДМФА, 90°C, 3-5 ч). Опыты показали, что эти соли бензимидазолия в этих условиях не пригодны в качестве N-гетероциклических карбеновых лигандов для Pd-катализируемой реакции Сузуки (выходы целевого продукта 4-метилбифенила были в пределах 12-30%).

2.5. Геометрия комплексов палладия(II)

В этом разделе на основании данных РСА, 3Dмоделирования и полуэмпирических расчётов установлена мера пространственной затруднённости палладия дитерпеновым заместителем, на примере гипотетического монолигандного комплекса палладия из (**9**). В качестве сравнения исследованы гипотетические монолигандные комплексы палладия из (**38 б**) и IPrHCl.

2.6. Оценка себестоимости солей имидазолия из дитерпенов

В этом разделе оценена стоимость получения солей имидазолия из дитерпенов на примере соединения (**17 б**). В качестве сравнения взято соединение IPrHCl.

Глава 3. Экспериментальная часть.

В третьей главе представлены методики синтеза всех полученных соединений и условия испытания их каталитической активности в реакциях Хека и Соногаширы.

Выводы

1. Разработаны методы получения солей имидазолия и бензимидазолия из дегидроабетиновой кислоты, содержащих в качестве линкера метиленовые, ацетатные и изобутиратные группы.
2. Синтезирован ряд солей бензимидазолия ряда лупана.
3. Исследована каталитическая активность полученных солей имидазолия и бензимидазолия как N-гетероциклических карбеновых лигандов в реакциях Соногаширы и Хека; предложены каталитические системы на основе синтезированных солей.
4. Синтезированы новые адамантилзамещенные несимметричные соли имидазолия; из них получены комплексы PEPPSI-типа, пригодные в качестве прекатализаторов реакции Сузуки.
5. Открыт новый тип анионных комплексов палладия(II) с ДМСО и солями имидазолия в качестве противоиона.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать несимметричные адамантилзамещенные соли имидазолия в качестве источников PEPPSI-комплексов.
2. Использовать межфазный катализ для синтеза бензимидазольных производных ди- и тритерпеноидов.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих статьях:

1. 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 карбеновыхлигандов в реакции Хека // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – № 6. – С. 818-822.
2. Глушков В.А., Горбунов А.А., Денисов М.С., Карманов В.И. N-Гетероциклические карбены. VII. Соли адамантилимидазолия на основе абиетана // Журнал органической химии.– 2013. - Т. 49.- №7. - С. 1077-1081.
3. М.С.ДенисовПоиск лигандов для реакции Соногаширы: Pd-NHC против Pd-имидазол? // III Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь, 2012.– Сборник научных трудов. -Т.1.- С. 86-91.
4. ГлушковВ.А., Денисов М.С. Комплексы меди(I) сN-гетероциклическими карбенами: синтез и каталитическая активность (часть 1. Образование связи C-C) (обзор литературы) // Вестник Пермского университета, серия «химия». – 2013. - № 1(9). - С. 55-68.
5. ГлушковВ.А., Денисов М.С. Комплексы меди(I) с N-гетероциклическими карбенами: синтез и каталитическая активность (часть 2. Образование связей C-B, C-Si, C-N и C-O) (обзор литературы) // Вестник Пермского университета, серия «химия». –2013. - №4(12).–С. 4-26.
6. ДенисовМ.С., Усатых И.С, ГорбуновА.А., МайороваО.А., ГлушковВ.А. N-гетероциклические карбеныVIII. Дитерпеновые соли бензимидазолия с оксогруппой в заместителе. // Журнал органической химии.– 2014. - Т. 50. - № 5. - С. 716-721.
7. ДенисовМ.С., Глушков В.А. N-гетероциклические карбены в синтезе гетероциклов: не только органокатализ // Вестник Пермского университета, серия «химия».– 2014. - №4(16). - С. 36-47.

Основные результаты диссертации доложены на конференциях:

1. ГлушковВ.А., ДенисовМ.С., ЖигулеваМ.А., Теплых Е.Н.Хиральные соли имидазолия и бензимидазолия на основе ди- и тритерпенов –эффективные N-гетероциклические карбеновыелиганды в реакциях кросс-сочетания// Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии. Материалы школы-конференции молодых ученых, посвященной 80-летию химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета. – Пермь. - 2011. - С. 37.
2. ГлушковВ.А., ДенисовМ.С., ГорбуновА.А., Теплых Е.Н.Хиральные соли бензимидазолия на основе абиетана в качестве N-гетероциклических карбеновыхлигандов в реакции Хека // Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии. Материалы школы-конференции молодых ученых, посвященной 80-летию химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета. – Пермь.- 2011. - С. 94-95.
3. Глушков В.А., Денисов М.С.N-Гетероциклические карбеновыелиганды из дитерпенов // Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» - Новосибирск. - 2012. - С. 54.
4. ГлушковВ.А., Денисов М.С.Терпенсодержащие производные адамантилимидазола: синтез и применение в металлокомплексном катализе // Тезисы докладов XV молодежной школы-конференции по органической химии. – Уфа.– 2012. - С. 131.
5. ГлушковВ.А., Денисов М.С.Терпенсодержащие производные адамантилимидазола: синтез и применение в металлокомплексном катализе // К 95-летию со дня рождения Н.С.Простакова. II Всероссийская научная конференция (с международным участием). «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2012. – Ч.1. -С.210.

6. Денисов М.С., Глушков В.А. Новые N-гетероциклические карбеновые лиганды в реакциях кросс-сочетания // Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам. «Менделеев-2013». - Санкт-Петербург. – 2013. - Органическая химия. - С. 152-153.
7. Глушков В.А., Денисов М.С., Усатых И.С. Ди- и тритерпеновые соли имидазолия, бенимидазолия и их комплексы с Pd(II) – синтез, применение в реакциях кросс-сочетания // Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013». - Санкт-Петербург (пос. Репино). - 2013 г. – С. 78-79.
8. Pavlogradskaya L. V., Denisov M. S., Glushkov V. A. Imidazolium and benzimidazolium salt of flupanes series // X International Symposium on the Chemistry of Natural compounds. – Бухара. – 2013. – С. 153.
9. Денисов М.С., Горбунов А.А., Глушков В.А. Получение гетероароматических сложных эфиров при катализе N-гетероциклическими карбенами // VI молодежная конференция ИОХ РАН посвященная 80-летию со дня основания ИОХ РАН – Москва. – 2014. – С. 124-125.
10. Денисов М.С., Глушков В.А. Анионные комплексы Pd(II) с ДМСО и катионом имидазолия // III Всероссийская научная конференция (с международным участием) Успехи синтеза и комплексообразования. – Москва. – 2014. - Т.2. - С.86.
11. Денисов М.С., Глушков В.А. // III Всероссийская научная конференция (с международным участием) Успехи синтеза и комплексообразования. – Москва. – 2014. - Т.2. - С.87.
12. Денисов М.С. Получение сложных эфиров фенолов из альдегидов катализом N-гетероциклическими карбенами // Молодежная школа-конференция по органической химии XVII «Уральский научный форум современные проблемы органической химии» - Екатеринбург. – 2014. - С.78.
13. Денисов М.С., Глушков В.А. Получение сложных эфиров фенолов катализом N-гетероциклическими карбенами // IV Международная конференция «Техническая химия от теории к практике» - Пермь. - 2014. - С. 105.
14. Денисов М.С., Глушков В.А. Адамантилзамещенные несимметричные аналоги PEPPSI-прекатализаторов: синтез и каталитическая активность в реакции Сузуки // IV Международная конференция «Техническая химия от теории к практике» - Пермь. - 2014. - С. 104.
15. М.С. Денисов, Получение эфиров ферроценола катализом N-гетероциклическими карбенами / М.С. Денисов // Тезисы докладов Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» - Иркутск – 2015. - С. 157-158.
16. M.S. Denisov, N-Heterocyclic Carbenes from Dehydroabiatic Acid and Their using as Catalysts / M.S. Denisov, V.A. Glushkov // Siberian winter conference “Current topics in organic chemistry”, book of abstracts. Sheregesh, march 21-27. – 2015. - P. 48.