

ДВОЙНОЕ АРИЛИРОВАНИЕ ТЕРМИНАЛЬНЫХ АЛКЕНОВ ПО РЕАКЦИИ МИЦОРОКИ–ХЕКА В ПРИСУТСТВИИ «БЕЗЛИГАНДНЫХ» ПАЛЛАДИЕВЫХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ¹

© 2023 г. А. А. Курохтина, Е. В. Ларина, Н. А. Лагода, Т. А. Григорьева, А. Ф. Шмидт*

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», химический факультет,
Россия, 664003 Иркутск, ул. К. Маркса, 1
*e-mail: aschmidt@chem.isu.ru

Поступила в редакцию 18.07.2023 г.

После доработки 08.08.2023 г.

Принята к публикации 09.09.2023 г.

В работе представлены результаты одnoreакторного последовательного двойного арилирования терминальных алкенов арилгалогенидами с получением тризамещенных производных. Преимуществами предлагаемого подхода по сравнению с аналогами является использование комбинации малореакционноспособных, но при этом доступных арилбромидов или арилхлоридов и «безлигандной» каталитической системы на основе солей палладия.

Ключевые слова: тризамещенные алкены, арилирование, катализ, палладий

DOI: 10.31857/S0514749223100051, **EDN:** OMIATP

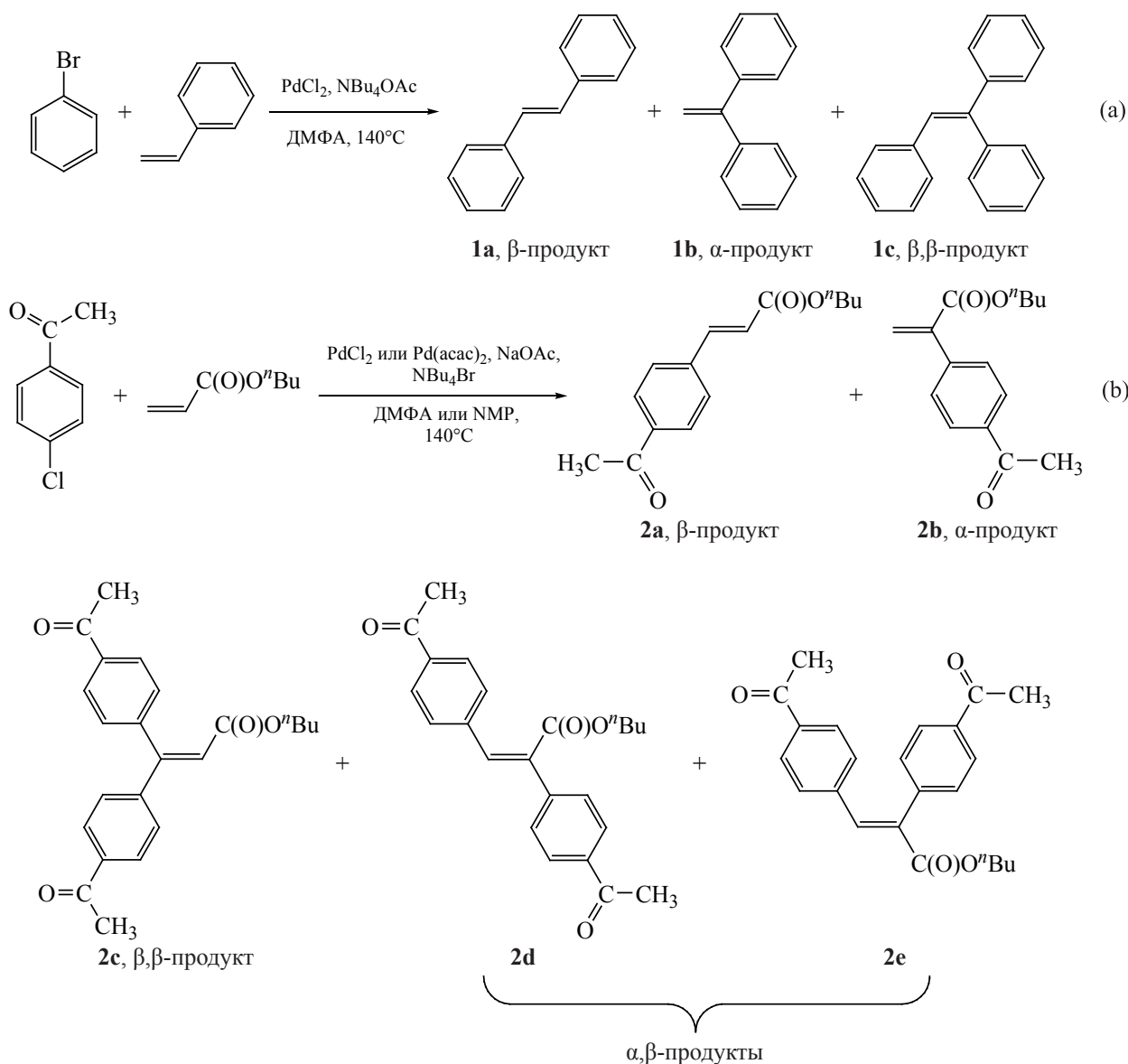
ВВЕДЕНИЕ

Тризамещенные алкены представляют интерес в области получения фармацевтических и биологически активных препаратов, полупроводниковых и эмиссионных материалов [1–4]. Одним из способов получения продуктов такого типа является арилирование алкенов арилгалогенидами, известное как реакция Мицороки–Хека [5, 6]. В случае «классического» арилирования по Мицороки–Хеку в этом случае в качестве исходных должны использоваться дизамещенные алкены, которые, однако, проявляют существенно более низкую реакционную способность по сравнению с монозамещенными [3, 7]. Альтернативным путем каталитического получения тризамещенных алкенов по реакции Мицороки–Хека может стать последовательное двойное арилирование монозамещенных алкенов. В литературе присутствует

достаточное количество примеров реакций такого типа, в большинстве которых используются палладиевые каталитические системы, содержащие добавки дорогостоящих, зачастую токсичных и чувствительных к влаге и кислороду воздуха фосфиновых или азотсодержащих лигандов [1, 2, 8, 9], а в качестве арилирующих реагентов в основном используются арилиодиды, являющиеся более реакционноспособными, но при этом менее доступными субстратами в сравнении с арилбромидами и арилхлоридами. Существуют примеры проведения одnoreакторного последовательного двойного арилирования с применением т.н. «безлигандных» палладиевых каталитических систем в условиях использования в качестве арилирующих реагентов арилиодидов [3, 10], при этом для получения приемлемых значений выходов продуктов требуются значительные времена реакции (12–30 ч) и/или использование в качестве основания токсичных солей серебра [3]. Родственным альтернативным путем получения продуктов последовательного

¹ Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

Схема 1



двойного арилирования является реакция Хека–Мацуда с использованием арилдиазониевых солей [12, 13]. В настоящей работе нами продемонстрирована возможность получения тризамещенных алкенов с высокими выходами путем одnoreакторного последовательного двойного арилирования монозамещенных алкенов при использовании не содержащей добавок сильных органических лигандов каталитической системы на основе простых солей Pd(II).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была протестирована возможность получения продуктов двойного арилирования мо-

нозамещенных терминальных алкенов менее реакционноспособными, но более доступными по сравнению с арилидами арилбромидами и арилхлоридами в так называемых «безлигандных» каталитических условиях. В качестве модельных были выбраны реакции арилирования стирола бромбензолом и *n*-бутилакрилата 4-хлор-ацетофеноном (схема 1). Вне зависимости от типа используемой пары сочетающихся реагентов, образование продуктов двойного арилирования, действительно, происходило последовательно – расхождение продуктов первичного однократного арилирования начиналось, когда конверсия исход-

Выходы продуктов однократного и двойного арилирования алкена арилгалогенидом

№	Арилгалогенид/алкен	Предшественник катализатора (М)	Условия	Выходы продуктов, %	
				однократного арилирования	двойного арилирования
1	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.008)	А	1a , 8.0 1b , 1.5	1c , 91.0
2	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.004)	А	1a , 7.0 1b , 1.6	1c , 91.0
3	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.002)	А	1a , 20.0 1b , 4.0	1c , 75.0
4 ^a	бромбензол/стирол	PdCl ₂ (0.004)	А	1a , 14.0 1b , 2.0	1c , 73.0
5 ^b	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	PdCl ₂ (0.004)	Б	2a , 54.0 2b , 0.1	2c , 44.0 2d+2e , 1.5
6	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	PdCl ₂ (0.004)	Б	2a , 40.0 2b , 0.1	2c , 56.0 2d+2e , 2.5
7	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	PdCl ₂ (0.001)	Б	2a , 94.0 2b , 0.6	2c , 5.0 2d+2e , –
8	4-хлорацетофенон/ <i>n</i> -бутилакрилат	Pd(acac) ₂ (0.004)	Б	2a , 20.0 2b , 0.4	2c , 78.0 2d+2e , 1.5

^a Условия А: бромбензол (2 М), стирол (0.3 М), PdCl₂, NBu₄OAc (1.3 М), 5 мл ДМФА, 140°C, 7 ч; бромбензол (1 М)^b Условия Б: 4-CH₃C(O)-C₆H₄-Cl (1.5 М), H₂C=CH-C(O)OBu (0.25 М), PdCl₂/ Pd(acac)₂, NaOAc (1.3 М), NBu₄Br (3.2 М), 2.5 мл NMP, 140°C, 2.5 ч; ДМФА в качестве растворителя

ного монозамещенного алкена достигала 80–90%. Такое поведение реакционной системы, скорее всего, обусловлено успешной конкуренцией монозамещенного исходного алкена по отношению к дизамещенному, являющемуся продуктом первичного арилирования, в стадии активации алкена, которой согласно общепринятым представлениям, является координация и последующее внедрение алкена по связи Pd-C арилпалладиевого комплекса типа ArPdX, образующегося в результате окислительного присоединения арилгалогенида к палладию [3, 7].

В реакции арилирования стирола бромбензолом образовывался единственный возможный продукт последовательного двойного арилирования – трифенилэтилен **1c** (схема 1, *a*). Выход продукта достигал 90% за 7 ч реакции, при этом исходный алкен (стирол) расходовался полностью, и в реакционной системе оставалось некоторое количество продуктов β- и α-арилирования – стильбена **1a** и 1,1-дифенилэтилена **1b** (см. таблицу, строки 1–

2). Снижение количества загружаемого в систему палладиевого предшественника катализатора, а также арилирующего реагента – бромбензола – приводило к некоторому падению выхода трифенилэтилена, тем не менее, вновь сопровождаясь полным расходом стирола (см. таблицу, строки 3–4).

В реакции арилирования *n*-бутилакрилата 4-хлорацетофеноном селективность процесса первичного арилирования по β-положению винильной группы была значительно выше, чем в арилировании стирола бромбензолом, при этом в ходе последовательного двойного арилирования хромато-масс-спектрометрический анализ показал образование трех различных продуктов **2c–e** (схема 1, *b*). Образование β,β-продукта двойного арилирования **2c** по сравнению с двумя продуктами α,β-диарилирования **2d**, **e** протекало высокоселективно (см. таблицу, строки 5, 6, 8), что, скорее всего, обусловлено большей реакционной способностью β-углеродного атома в продукте одно-

кратного арилирования **2a** в силу снижения на нем электронной плотности [3]. Как и в реакции арилирования стирола бромбензолом, во всех экспериментах, в том числе при снижении загрузки палладиевого предшественника катализатора, исходный алкен расходовался полностью. Наибольшего значения выхода продуктов двойного арилирования **2с–е** удавалось достичь при использовании бис-ацетилацетоната палладия (см. таблицу, строка 8). Таким образом, использование не содержащей добавок сильных органических лигандов (фосфинов, аминов, карбенов и т.д.) палладиевой каталитической системы позволяет получать продукты последовательного двойного арилирования терминальных алкенов малореакционноспособными арилбромидами и арилхлоридами за приемлемые времена реакции (2.5–7 ч).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Качественный анализ проб реакционных растворов проводился на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GC-MS QP-2010 Ultra с ионизацией электронным ударом (энергия ионизации 70 эВ, колонка GsBP-5MS (0.25 мкм×0.25 мм×30 м), газ-носитель гелий, методика программируемого нагрева от 110 до 300°C, режим сканирования всех целочисленных значений m/z в диапазоне от 15 до 900 со скоростью 5000 а.е.м/сек). Полученные масс-спектры сравнивались с библиотечными (библиотеки сравнения Wiley, NIST, NIST05) и аутентичными образцами (Aldrich). Количественный анализ проб реакционной смеси проводили на газожидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл 5000» (ДИП, колонка HP-5 15 м, газ-носитель азот, методика программируемого нагрева от 110 до 300°C); значения аналитических выходов продуктов определяли методом внутреннего стандарта (нафталин) с использованием экспериментальных и расчетных факторов отклика, определяемых по аутентичным образцам и по уравнениям материального баланса реакции, соответственно.

Реакция последовательного двойного арилирования стирола бромбензолом. Реакцию проводили, смешивая в 5 мл *N,N*-диметилформамида (ДМФА) бромбензол (5 или 10 ммоль), стирол (1.5 ммоль) и нафталин в качестве внутреннего стандарта для хроматографии (1 ммоль). Полученную смесь вводили в стеклянный кру-

глонный 15 мл реактор, снабженный резиновой мембраной и магнитным мешальником и содержащий PdCl_2 (0.01–0.04 ммоль) и NBu_4OAc в качестве основания (6.5 ммоль). Реакцию начинали, помещая реактор в предварительно нагретую термостатируемую при 140°C масляную баню при перемешивании (480 об/мин). Продолжительность реакции составляла 6–8 ч. Периодически отбираемые с помощью шприца с металлической иглой пробы реакционного раствора объемом 100 мкл экстрагировали смесью толуол/вода в соотношении 1:1 и анализировали хроматографически.

Реакция последовательного двойного арилирования *n*-бутилакрилата 4-хлорацетофеноном. Реакцию проводили, смешивая в 2.5 мл *N*-метилпирролидона (NMP) или ДМФА 4-хлорацетофенон (3.75 ммоль), *n*-бутилакрилат (0.625 ммоль) и нафталин в качестве внутреннего стандарта для хроматографии (1 ммоль). Полученную смесь вводили в стеклянный круглодонный 15 мл реактор, снабженный резиновой мембраной и магнитным мешальником и содержащий соль Pd(II) (0.0025 или 0.01 ммоль), NaOAc в качестве основания (3.25 ммоль) и NBu_4Br в качестве добавки к реакционной среде (8 ммоль). Реакцию начинали, помещая реактор в предварительно нагретую термостатируемую при 140°C масляную баню при перемешивании (480 об/мин). Продолжительность реакции составляла 2–3 ч. Периодически отбираемые с помощью шприца с металлической иглой пробы реакционного раствора объемом 100 мкл экстрагировали смесью толуол/вода в соотношении 1:1 и анализировали хроматографически.

Масс-спектры соединений продуктов реакции последовательного однократного и двойного арилирования стирола бромбензолом представлены ниже:

транс-Стильбен (1a) (схема 1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 (100) $[\text{M}]^+$, 179 (89.57), 165 (48.26), 178 (47.67), 89 (44.01), 76 (25.16), 181 (13.06), 90 (10.25).

1,1-Дифенилэтилен (1b). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 (100) $[\text{M}]^+$, 165 (83.33), 179 (71.93), 178 (63.6), 89 (41.16), 76 (27.47), 77 (18.22), 181 (15.09), 166 (12.25), 152 (11.76), 51.1 (11.55), 176 (10.35).

Трифенилэтилен (1с). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 (100) $[M]^+$, 178 (34.22), 179 (25.49), 241 (23.24), 255 (22.22), 257 (20.72), 239 (20.5), 119 (16.66), 240 (15.43), 126 (15.41), 253 (15.17), 165 (14.46), 252 (13.37), 113 (11.58).

Масс-спектры соединений продуктов реакции последовательного однократного и двойного арилирования *n*-бутилакрилата 4-хлорацетофеноном представлены ниже:

транс-*n*-Бутил-3-(4-ацетилфенил)акрилат (12а). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 (23.47) $[M]^+$, 175 (100), 43 (89.27), 231 (55.12), 190 (45.88), 131 (45.46), 102 (28.9), 173 (28.24), 29.1 (14.86), 91 (14.86), 41 (13.62), 147 (13.0), 191 (11.56), 76 (11.26), 56 (11.0).

***n*-Бутил-2-(4-ацетилфенил)акрилат (2b).** Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 (14.58) $[M]^+$, 175 (100), 43 (92.27), 231 (54.66), 131 (41.15), 190 (36.71), 102 (30.78), 173 (23.73), 29 (19.63), 91 (16.65), 147 (15.04), 41 (13.42), 76 (12.88), 65 (12.82).

***n*-Бутил-3,3-бис(4-ацетилфенил)акрилат (2с).** Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (30.91) $[M]^+$, 43 (100), 293 (81.26), 249 (33.76), 308 (29.41), 349 (21.01), 291 (18.71), 294 (15.46), 29 (12.12), 139 (9.81).

транс-*n*-Бутил-2,3-бис(4-ацетилфенил)акрилат (2d). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (50.54) $[M]^+$, 43 (100), 349 (37.74), 293 (35.74), 149 (26.25), 29 (18.37), 139 (13.79), 365 (13.5), 263 (12.63), 308 (12.23), 205 (11.18), 41 (11.08).

цис-*n*-Бутил-2,3-бис(4-ацетилфенил)акрилат (2е). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (46.02) $[M]^+$, 43 (100), 349 (35.03), 293 (33.59), 149 (22.56), 29 (15.62), 139 (15.49), 308 (13.29), 263 (12.3), 365 (11.31), 41 (10.83).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе продемонстрирована возможность получения продуктов последовательного двойного арилирования монозамещенных терминальных алкенов по реакции Мицороки–Хека при использовании малореакционноспособных арилбромидов и арилхлоридов и так называемых «безлигандных» палладиевых каталитических систем, не содержащих добавок фосфиновых, азотсодержащих

или иных стабилизирующих органических лигандов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при использовании оборудования Центра коллективного пользования аналитическим оборудованием ИГУ (<http://ckprf.ru/ckprf/3264/>).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Минобрнауки России (Соглашение № 075-03-2023-036; код проекта FZZE-2023-0006).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курохтина Анна Аркадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-6820>

Ларина Елизавета Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9747-5659>

Лагода Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9771-8403>

Шмидт Александр Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7620>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao Y., Wang S., Shao H., Tan X., Chen R., Loh T.-P., Zhou J.S., Wu X. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4258–4263. doi 10.1021/acs.orglett.3c01214
2. Chen Y.-C., Wu C.-C., Liao W.-T., Liu L.-J., Tsai F.-Y. *Catalysts*. **2017**, 7, 177. doi 10.3390/catal7060177
3. Xu D., Lu C., Chen W. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 1466–1474. doi 10.1016/j.tet.2011.12.017
4. Kim Y.-H., Jeong H.-C., Kim S.-H., Yang K., Kwon S.-K. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, 15, 1799–1805. doi 10.1002/adfm.200500051
5. Heck R.F. *Synlett*. **2006**, 18, 2855–2860. doi 10.1055/s-2006-951536
6. Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066. doi 10.1021/cr9903048
7. Bangar P.G., Jawalkar P.R., Dumbre S.R., Raut P.K., Patil D.J., Tv N., Sudhakaran S., Iyer S. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 3796–3803. doi 10.1080/00397911.2020.1811986
8. Botella L., Nájera C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360–4369. doi 10.1021/jo0502551

9. Yan H., Sun P., Qu X., Lu L., Zhu Y., Yang H., Mao J. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2773–2783. doi 10.1080/00397911.2012.741743
10. Ho S.V., McLaughlin J.M., Cue B.W., Dunn P.J. *Green Chem.* **2010**, 12, 755. doi 10.1039/b927443j
11. Lucks S., Brunner H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2017**, 21, 1835–1842. doi 10.1021/acs.oprd.7b00279
12. Taylor J.G., Da Silva Ribeiro R., Correia C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3861–3864. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.039

Double Mirozoki-heck Arylation of Terminal Alkenes Using “Ligand-free” Pd Catalytic Systems

A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, N. A. Lagoda, T. A. Grigoryeva, and A. F. Schmidt*

Irkutsk State University, Chemical Department, ul. K. Marksa, 1, Irkutsk, 664003 Russia

**e-mail: aschmidt@chem.isu.ru*

Received July 18, 2023; revised August 8, 2023; accepted September 9, 2023

The results of one-pot consecutive double arylation of terminal alkenes with aryl halides leading to three-substituted alkenes are presented. The advantages of the method when comparing with existing analogues are the combination of low reactive but available aryl bromides and aryl chlorides and «ligand-free» catalytic systems based on Pd(II) salt.

Keywords: three-substituted alkenes, arylation, catalysis, palladium