

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Иркутский государственный университет»

На правах рукописи



Видяева Елена Владимировна

**ПРИРОДА ДЕЙСТВИЯ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ РЕАКЦИЙ
АРИЛИРОВАНИЯ АЛКЕНОВ И ИНДОЛОВ, УСТАНОВЛЕННАЯ НА
ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ**

02.00.04-Физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, проф. А.Ф. Шмидт

Иркутск – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ И РОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА ПРЯМОГО АРИЛИРОВАНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	12
1.1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РЕАКЦИЯХ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ	12
1.2 ПРИРОДА АКТИВНЫХ КОМПЛЕКСОВ В РЕАКЦИЯХ СОЧЕТАНИЯ АРИЛГАЛОГЕНИДОВ	20
1.2.1 Активные комплексы в реакции Мицороки-Хека.....	20
1.2.2 Активные комплексы в реакциях прямого арилирования.....	33
1.3 МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ПРЯМОГО АРИЛИРОВАНИЯ	39
1.3.1 Гипотеза некооперативного (линейного) механизма.....	42
1.3.1.1 Карбопалладирование по типу реакции Мицороки-Хека.....	42
1.3.1.2 Электрофильное замещение	46
1.3.1.3 Синхронное металлизирование-депротонирование	50
1.3.2 Гипотеза кооперативного механизма	60
1.4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66
2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	67
2.1 ПРИМЕНЕНИЕ ПОДХОДА, БАЗИРУЮЩЕГОСЯ НА АНАЛИЗЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ, ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРИРОДЫ КАТАЛИТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	67
2.1.1 Установление типа активных комплексов в реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот.....	71
2.1.2 Установление типа активных комплексов в реакции прямого арилирования индолов арилгалогенидами.....	89
2.2 ПРИМЕНЕНИЕ ПОДХОДА, БАЗИРУЮЩЕГОСЯ НА АНАЛИЗЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ, ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ МЕХАНИЗМА СОПРЯЖЕНИЯ СТАДИЙ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ЦИКЛА НА ПРИМЕРЕ РЕАКЦИИ ПРЯМОГО АРИЛИРОВАНИЯ ИНДОЛОВ.....	104
2.2.1 Установление степени обратимости стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов.....	104
2.2.2 Определение быстрых и медленных стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов.....	125
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	135
3.1 ИСХОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА, РАСТВОРИТЕЛИ	135
3.2 КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ.....	136
3.2.1 Реакция сочетания алкена с конкурирующими ангидридами ароматических кислот (модифицированная реакция Мицороки-Хека)	136
3.2.2 Реакция сочетания ангидрида ароматической кислоты с конкурирующими алкенами (модифицированная реакция Мицороки-Хека)	137
3.2.3 Реакция конкурентного прямого арилирования индола конкурирующими арилидами ...	138
3.2.4 Реакция конкурентного прямого арилирования индола и N-метилендола иодбензолом	138
3.2.5 Реакция неконкурентного прямого арилирования индола иодбензолом.....	139
3.2.6 Реакция конкурентного прямого арилирования индола конкурирующими арилбромидами .	139
3.3 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	140
4 ВЫВОДЫ.....	142
5 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Cy – циклогексил;

dba – *транс, транс*-добензилиденацетон;

dpmm – 1,1-*бис*(диметилфосфино)метан;

DFT (density functional theory) – теория функционала плотности;

ESI-MS (Electrospray Ionization Mass Spectrometry) – электроспрей масс-спектрометрия;

EXAFS (Extended X-Ray Absorption Fine Structure) – дальняя тонкая структура рентгеновского спектра поглощения;

MW – микроволновое облучение;

NHC – *N*-гетероциклические карбеновые лиганды;

NMP – *N*-метилпирролидон;

PivOH – пивалиновая (триметилуксусная) кислота;

P(*n*-Bu)₃ – три-*n*-бутилфосфин;

P(*t*-Bu)₃ – три-*трет*-бутилфосфин;

P(*t*-Bu)₂Me – ди-*трет*-бутил(метил)фосфин;

ГЖХ – газожидкостная хроматография;

ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия;

ДМАА – *N,N*-диметилацетамид;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ДМФА – *N,N*-диметилформаид;

СМД – синхронное металлизирование-депротонирование;

ТГФ – тетрагидрофуран;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Каталитические реакции кросс-сочетания, а также родственные им процессы в настоящее время входят в число наиболее универсальных и эффективных инструментов органического синтеза как в исследовательских лабораториях, так и в промышленности. Такие реакции используются для селективного соединения двух разных органических фрагментов (кросс-сочетание) без протекания процессов гомосочетания в относительно мягких условиях реакции, позволяющих производить манипуляции по созданию сложных молекул – продуктов тонкого органического синтеза. Широкий набор вовлекаемых в реакции субстратов, толерантность к примесям в реагентах и условиям проведения процесса при одновременной высокой селективности по целевым продуктам привели к тому, что на сегодняшний день исследование этого семейства реакций представляет собой одну из наиболее интенсивно развивающихся областей химии на стыке катализа и тонкого органического синтеза. Тем не менее, характерной чертой большинства работ, посвященных реакциям кросс-сочетания и родственному процессу прямого арилирования, является их синтетическая направленность, вследствие чего на сегодняшний день многие аспекты, касающиеся деталей механизмов их протекания, остаются невыясненными. В их число входят важные для любого каталитического процесса вопросы о типе каталитически активных частиц (анионный, катионный или нейтральный), природе скорость- и селективность-определяющих стадий процесса, а также о типе механизма катализа (гомогенный или гетерогенный). Попытки выяснения этих вопросов с использованием традиционных методов (исследование реакций в модельных условиях при низких соотношениях субстрат/катализатор, применение *ex situ* методов для изучения процессов превращений катализатора) наталкиваются на значительные трудности из-за протекания в ходе реакции сложных процессов взаимопревращения различных форм катализатора внутри и за пределами основного каталитического цикла. Это обуславливает

нестационарность концентраций различных форм катализатора, находящихся в низких и ультранизких количествах в каталитической системе, и, как следствие, невозможность их надежного качественного и количественного определения. Такая ситуация приводит к тому, что вопросы об истинном механизме катализа реакций кросс-сочетания и родственного процесса С-Н арилирования, а также поиск новых методов исследования, позволяющих получить достоверные ответы на эти вопросы, остаются актуальными на сегодняшний день.

Степень разработанности темы. Начало формированию представлений о природе каталитически активных соединений и механизмах их функционирования в реакциях кросс-сочетания положили работы Amatore и Jutand [1-3], которые на основании результатов модельных экспериментов в присутствии фосфинсодержащих каталитических систем предположили, что анионные комплексы Pd(0) участвуют в реакции Мицороки-Хека с арилгалогенидами. В работах [4-6] также обсуждалась роль анионных интермедиатов палладия в реакциях кросс-сочетания, однако экспериментальные доказательства их положительной роли в катализе крайне ограничены. Предполагается [7], что в составе активных комплексов палладия присутствует как минимум один фосфорсодержащий лиганд, однако выводы о роли лигандов, как правило, формулируются на основе данных модельных экспериментов [1, 8]. Существуют доказательства участия в реакции Мицороки-Хека с арилбромидными «безлигандными» соединениями Pd(II) [4]. В модификации этой реакции с ароматическими ангидридами было зарегистрировано образование нейтральных и катионных фосфинсодержащих комплексов палладия в модельных [9] и реальных [10] каталитических условиях.

Для реакции прямого арилирования гетероароматических соединений на сегодняшний день также отсутствует единая точка зрения о механизме реализации процесса. Условно все гипотезы о протекании этой реакции можно разделить на два типа: предположения о некооперативном и

кооперативном механизмах. В случае реализации некооперативного механизма возможно протекание трех маршрутов конверсии индола, при этом различными исследователями были получены противоречивые результаты в поддержку того или иного маршрута [11]. Второе предположение о механизме, сделанное Hartwig с сотрудниками [12], включает взаимодействие двух отдельных металлсодержащих фрагментов, образующихся в разных каталитических циклах с участием молекул арилгалогенида и гетероароматического соединения. Относительно природы активных в прямом арилировании комплексов Pd, можно выделить работу [13], где в качестве активных рассматриваются «безлигандные» соединения Pd в реакции арилирования бензола, в [14] предложен катионный характер активных частиц в прямом арилировании имидазола арилгалогенидами.

Цель работы – установление природы активного катализатора в сложных последовательно-параллельных реакциях Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот с использованием «безлигандных» и фосфинсодержащих каталитических систем на основе солей палладия и в родственном процессе прямого арилирования индола арилгалогенидами в присутствии «безлигандных» каталитических систем, а также исследование механизма функционирования последних, в том числе установление особенностей протекания селективность- и скорость-определяющих стадий каталитического цикла, в реакции прямого арилирования индола арилгалогенидами. Основным подходом для достижения поставленных целей являлись исследования кинетики реакций, базирующиеся, однако, не на традиционном измерении их скоростей, а на измерении их дифференциальных селективностей.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка и апробация подхода, основанного на измерении и анализе дифференциальной селективности конкурирующих реакций, для установления природы (катионный, анионный или нейтральный) активных соединений реакций сочетания в реальных каталитических

условиях, характеризующихся нестационарностью концентрации катализатора.

2. Применение разработанного ранее кинетического подхода для установления характера (обратимая или необратимая, быстрая или медленная) стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов путем исследования закономерностей дифференциальной селективности в условиях так называемых «естественной» и «искусственной» многомаршрутностей.

Тема диссертационной работы является составной частью научного направления ФГБОУ ВО «ИГУ» «Развитие научных основ синтеза металлокомплексных и наноразмерных катализаторов превращения ненасыщенных соединений на примере реакций С-С-сочетания, гидрирования, ди-, олиго- и полимеризации», выполняемом в отделе физической химии и катализа НИИНУС ИГУ в рамках базовой части государственных заданий в сфере научной деятельности Минобрнауки России (Соглашение № 4.9489.2017/БЧ и Соглашение № 075-03-2020-176/3; код проекта в Парусе 8: FZZE-2020-0022). Отдельные части работы выполнены при поддержке грантов: РФФ № 14-13-00062 и 19-73-10004, а также РФФИ № 16-29-10731_офи_м и 18-33-00362_мол_а.

Научная новизна. При помощи метода анализа фазовых траекторий реакции, позволяющего оценивать дифференциальную селективность по продуктам, образующимся в конкурентной реакции арилирования алкенов ангидридами ароматических кислот (модифицированная реакция Мицороки-Хека) в присутствии «безлигандных» (то есть не содержащих добавок сильных органических лигандов, таких как фосфины, амины, карбены и проч.) и фосфинсодержащих каталитических систем и продуктам конкурентной реакции прямого арилирования индола при варьировании природы и концентрации соли, используемой в качестве промотирующей добавки к «безлигандной» каталитической системе, был установлен анионный тип активных частиц, участвующих в ключевых стадиях

каталитических циклов.

В условиях создания «искусственной многомаршрутности» установлен быстрый и практически необратимый характер стадий с участием субстратов и реагентов реакции прямого арилирования индола арилгалогенидами. Получены доказательства протекания этой реакции через стадию электрофильного замещения в молекуле индола в условиях использования «безлигандных» каталитических систем.

Практическая значимость. Разработанный метод установления природы активных комплексов, для применения которого необходимы только интегральные кинетические данные о концентрациях продуктов, может быть использован и для исследований других сложных каталитических реакций, в которых образуются синтетически значимые соединения, что, в свою очередь, позволит создать основу для рационального поиска новых эффективных каталитических систем.

Методология и методы диссертационного исследования. Для установления природы каталитически активных комплексов в реакциях Мицороки-Хека и прямого арилирования индола, а также механизма сопряжения стадий каталитического цикла последней использовался разработанный ранее кинетический подход, базирующийся на методе конкурирующих реакций. Основным измеряемым параметром являлась дифференциальная селективность реакции [15], оценка которой проводилась с помощью так называемых фазовых траекторий конкурентных реакций, представляющих собой зависимости выходов продуктов конкурирующих реакций друг от друга. Тангенс угла наклона к любой точке фазовой траектории равен отношению скоростей конкурирующих реакций, однозначно связанному с дифференциальной селективностью. Для построения фазовых траекторий необходимы интегральные экспериментальные данные о концентрациях продуктов конкурирующих реакций, которые были получены путем ГЖХ анализа с привлечением масс-спектрометрии. Также был применен метод УФ-видимой-спектроскопии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты исследования природы активных комплексов, участвующих в стадиях активации ароматического ангидрида и алкена в модифицированной реакции Мицороки-Хека с применением «безлигандных» и фосфинсодержащих каталитических систем.
2. Результаты исследования природы активных комплексов, участвующих в стадиях активации арилгалогенида и индола в реакции его прямого арилирования.
3. Результаты исследования степени обратимости стадии окислительного присоединения арилгалогенида к Pd(0), а также обратимости стадии образования C2/C3-региоизомерных продуктов в реакции прямого арилирования индолов.
4. Результаты исследования быстрых и медленных стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов арилгалогенидами.

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты получены с применением современных кинетических и физико-химических методов анализа, в частности, газожидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, УФ-спектроскопии. Используются современные методы сбора, обработки научной информации, электронные библиотеки и базы данных. Установлена согласованность полученных различными методами результатов. Выводы, сформулированные в диссертации, не противоречат полученным экспериментальным данным.

Материалы по теме диссертации были представлены на Всероссийских конференциях с международным участием: «Байкальская школа-конференция по химии» (Иркутск, 2017-2018), III Российском конгрессе по катализу «РОСКАТАЛИЗ» (Нижний Новгород, 2017), XXVII Международной Чугаевской конференции по координационной химии и IV Молодежной школе-конференции «Физико-химические методы в химии координационных соединений» (Нижний Новгород, 2017), V

Международной школе-конференции по катализу для молодых ученых “Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level” (Москва, 2018), IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2019), XXXVI Всероссийском симпозиуме молодых ученых по химической кинетике (Москва, 2019), XI Международной конференции “Mechanisms of Catalytic Reactions” (Сочи, 2019).

Основное содержание работы изложено в 11 публикациях, в том числе в 4 статьях в журналах, входящих перечень рецензируемых научных изданий Минобрнауки России и индексируемых базой Web of Science (из них 2 – в журнале первого квартиля (Q1)).

Личный вклад автора. Автором выполнена вся экспериментальная работа. Автор принимал непосредственное участие в планировании экспериментов, интерпретации полученных результатов, формулировке выводов и написании статей.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д-ру хим. наук, проф. А. Ф. Шмидту, сотрудникам лаборатории кинетики каталитических процессов: канд. хим. наук, доц. А. А. Курохтиной, канд. хим. наук Е. В. Лариной, Н. А. Лагода, коллективу кафедры физической и коллоидной химии, а также сотрудникам отдела физической химии и катализа НИИНУС ФГБОУ ВО «ИГУ».

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3-х глав, выводов и списка использованной литературы; общий объем 155 страниц машинописного текста, включая 58 схем, 26 рисунков и список цитируемой литературы из 141 наименования.

1 Исследования механизмов реакции кросс-сочетания и родственного процесса прямого арилирования (Литературный обзор)

1.1 Общие сведения о реакциях кросс-сочетания

Реакции кросс-сочетания, а также родственные им реакции в настоящее время входят в число наиболее универсальных и эффективных инструментов для проведения органических синтезов как в исследовательских лабораториях, так и на предприятиях промышленного производства. Такие реакции используются химиками для соединения двух органических фрагментов в относительно мягких условиях реакции, позволяющих производить манипуляции по созданию сложных молекул – продуктов тонкого органического синтеза. Широкий набор вовлекаемых в реакции субстратов, толерантность к примесям в реагентах и условиям проведения процесса при одновременной высокой селективности по целевым продуктам привели к тому, что на сегодняшний день исследование процессов этого семейства представляет собой одну из наиболее интенсивно развивающихся областей на стыке металлокомплексного катализа и тонкого органического синтеза [16, 17].

Основы методик с использованием реакций кросс-сочетания были заложены в 1970-х работами ученых, имена которых впоследствии были присвоены некоторым из этих реакций. Так, в 1971-1972 годах Р. Хеком и Т. Мицороки [18, 19] независимо была открыта классическая реакция сочетания арил- и винилгалогенидов с алкенами, известная как реакция Мицороки-Хека (схема 1). Ее можно без сомнения отнести к одному из поворотных моментов развития методов конструирования углерод-углеродных связей в органической химии. На сегодняшний день эта реакция является наиболее хорошо изученной среди катализируемых соединениями переходных металлов реакций кросс-сочетания.

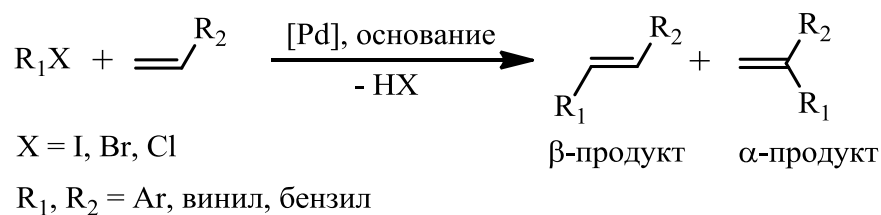


Схема 1. Реакция Мицороки-Хека.

Применение ангидридов ароматических кислот в качестве субстратов для реакции Мицороки-Хека впервые было предложено Stephan и de Vries [20], которые пытались найти способ минимизировать отходы и отказаться от использования органических галогенидов во избежание образования галогенводородной кислоты в качестве продукта, сопутствующего целевым продуктам. В результате кросс-сочетания ангидрида бензойной кислоты с алкенами в присутствии палладиевого катализатора образуются монооксид углерода и бензойная кислота в качестве побочных продуктов (схема 2). Авторы отмечали привлекательность этого метода с экологической точки зрения, поскольку для проведения реакции не требуется добавления основания, и образующуюся в ходе реакции бензойную кислоту можно вновь трансформировать в ангидрид [21]. Кроме того, было установлено, что эта реакция не протекает в присутствии лигандов, таких как PPh_3 , поскольку они препятствуют реакции декарбонилирования, которая является необходимой стадией каталитического цикла [9]. Возможность осуществления «безлигандного» варианта реакции также имеет ряд преимуществ, таких как упрощение и снижение стоимости процедуры ее проведения, а также уменьшение времени реакции. В течение последующих нескольких лет после публикации работы Stephan и de Vries наблюдался быстрый рост количества публикаций, посвященных реакциям сочетания с использованием производных карбоновых кислот в качестве субстратов [21].

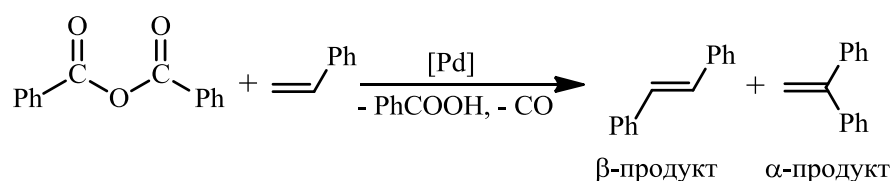


Схема 2. Реакция Мицороки-Хека с использованием ангидрида бензойной кислоты в качестве субстрата.

Быстро растущая популярность исследований сочетания Мицороки-Хека, как одного из наиболее эффективных методов формирования $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ связей, привела не только к значительному расширению спектра используемых в данной реакции субстратов, предшественников катализатора, условий ее проведения, но и к появлению целого семейства катализируемых палладием реакций сочетания арилгалогенидов. К таким сочетаниям относятся реакция Стилле, включающая стадию трансметаллирования с участием алкил- или арилстаннатов; реакция Соногаширы – кросс-сочетание терминальных алкинов с арил- и винилгалогенидами; сочетание Сузуки-Мияуры с участием борорганического реагента; реакция Кумады, в которой арил- или алкенилгалогениды взаимодействуют с реактивами Гриньяра; аминирование арилгалогенида Бухвальда-Хартвига; реакция Негиши с использованием цинкорганических и алюминийорганических соединений для сочетания с алкенильными субстратами и т. д. [22] (схема 3).

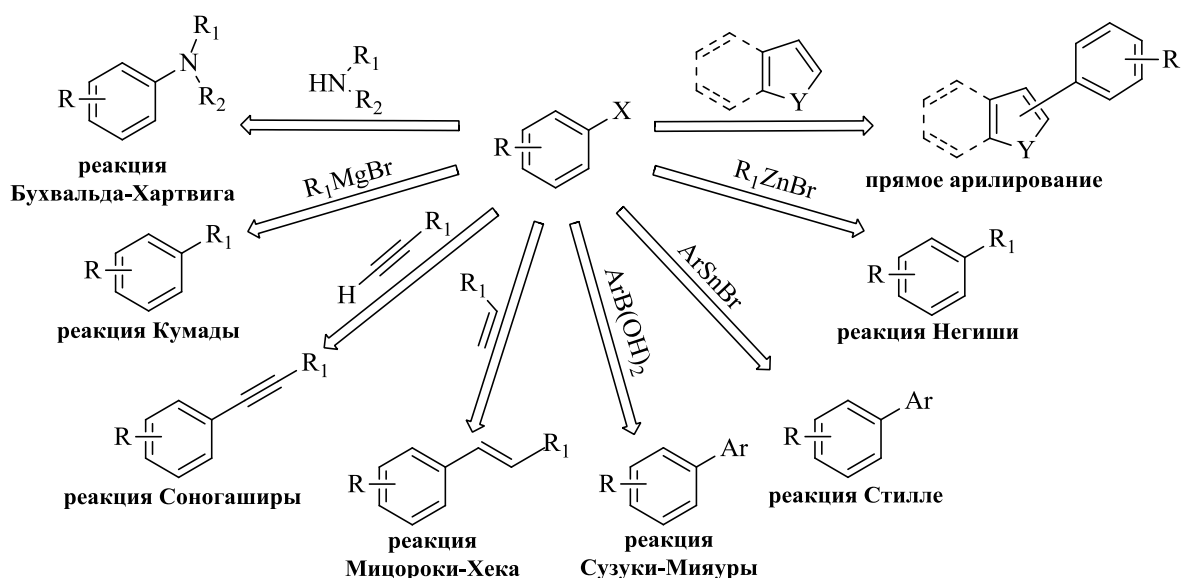


Схема 3. Катализируемые палладием реакции сочетания арилгалогенидов.

Помимо «классических» реакций кросс-сочетания в последнее время все большую популярность набирают родственные им реакции так называемого прямого арилирования (схема 3). Начиная с первой работы, опубликованной в 1982 году Nakamura, Tajima и Sakai о прямом арилировании изоксазолов [23], катализируемое палладием прямое арилирование 5-членных гетероароматических соединений арилгалогенидами через активацию С-Н связи стало одним из наиболее эффективных методов простого синтеза арил(гетарил)производных. Кроме того, возможность осуществления контроля над региоселективностью прямого арилирования за счет варьирования заместителей в исходных гетероароматических соединениях, природы партнера по сочетанию, а также катализатора, основания, растворителя и добавок делает эту реакцию еще более привлекательной с синтетической точки зрения [24].

Значительным преимуществом реакций прямого арилирования по сравнению с «классическими» реакциями кросс-сочетания является тот факт, что они протекают непосредственно через активацию С-Н связи, что не требует предварительного введения в реагенты различных функциональных групп и приготовления металлоорганических (либо борорганических) соединений. Кроме того, основным побочным продуктом является кислота

НХ, связываемая основанием, вместо металлсодержащих солей, образующихся вместе с классическими продуктами кросс-сочетания. По этим причинам такая процедура обеспечивает экономически рентабельный и экологически привлекательный доступ к получению арилированных гетероциклов.

Для проведения реакции прямого арирования используют широкий спектр растворителей: этанол [25], толуол [26], ДМАА [11, 27-29], диоксан [30, 31], ДМФА [32], воду [33]. В качестве субстратов используется большой перечень различных ароматических соединений, таких как бензол [13, 34], фенилфенолы, нафтолы [35], фенилкетоны [36], бензиламины [37], пентафторбензол [38], а также гетероароматических – производных фурана [39], бензофурана [40], тиофена [41], пиррола [42], триазола [43], а также производные имидазола [44, 45] и пиразола [46]. Достаточно часто в качестве субстратов для проведения реакции прямого арирования используют производные индола [11, 26, 30, 47]. Интерес исследователей к применению данных субстратов обусловлен широким использованием получаемых продуктов прямого арирования в различных отраслях промышленности.

В подавляющем большинстве работ в качестве катализаторов реакции применялись соединения палладия. Для катализа реакции прямого арирования успешно использовали многочисленные прекурсоры, например, растворимые $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [11, 26, 27, 29], $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ [26], комплексы Pd с лигандами фосфиновой кислоты $\text{PdCl}_2(t\text{-Bu}_2\text{POCH}_2)_2$ [30], а также гетерогенные катализаторы, например, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}/\text{NaY}$ [31]. В качестве оснований преимущественно использовались CsOAc [11, 28, 29], K_2CO_3 [26, 30, 31], KOH [30], LiOH [13] и KOAc [13].

При арировании производных индолов арилгалогенидами основными продуктами являются C2- и C3- замещенные региоизомеры. В зависимости от условий проведения реакции селективность по C2-/C3- замещенным арилиндолам варьируется в широких интервалах. На данный момент большое внимание исследователей уделяется разработке

селективных методов получения С2- или С3-арилированных индолов (схема 4).

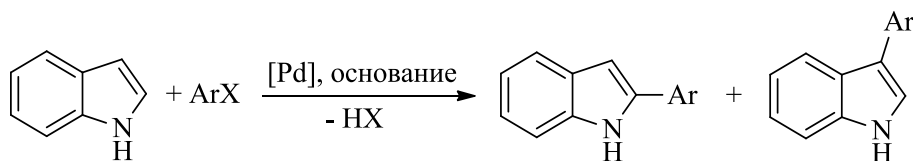


Схема 4. Реакция прямого арилирования индола.

Механизм основного каталитического цикла реакций кросс-сочетания представляет собой комбинацию известных элементарных стадий металлокомплексного катализа. На схеме 5 представлены общепринятые изображения механизмов реакций сочетания арилгалогенидов на примере реакций Мицуроки-Хека и прямого арилирования индола. Стоит отметить, что для реакций прямого арилирования многие фундаментальные особенности их механизма остаются неясными в силу того, что исследования этих реакций ведутся не так давно. Для всех реакций сочетания первой стадией каталитического цикла является окислительное присоединение арилгалогенида к комплексам нульвалентного палладия (схема 5, стадия А). Относительно реакции прямого арилирования также существует предположение о так называемом кооперативном (или нелинейном с кинетической точки зрения) механизме, согласно которому в реакционной системе возможно не только окислительное присоединение арилгалогенида ArX к $Pd(0)$, но и взаимодействие частицы PdX_2 (где X – анион галогена или основания) с гетероароматическим соединением с образованием еще одного палладийсодержащего интермедиата, способного реагировать с $ArPdX$, как предполагал Hartwig с сотрудниками [12] (подробнее см. раздел 1.3). За окислительным присоединением следует взаимодействие нуклеофила с комплексом $ArPdX$ (схема 5, стадии Б, В в зависимости от природы нуклеофила), и завершает каталитический цикл стадия восстановительного элиминирования с образованием продукта перекрестного сочетания и $Pd(0)$ (схема 5, стадия Д). Для реакции прямого арилирования (в случае линейного механизма) на сегодняшний день в литературе предполагаются три

альтернативных маршрута превращений сформированного в результате взаимодействия $ArPdX$ с нуклеофилом (в данном частном случае индолом) π -комплекса: карбопалладирование по типу реакции Мицороки-Хека, электрофильное замещение, либо синхронное металлирование-депротонирование (СМД) (схема 5, стадия Ж) [11, 24]. В зависимости от реализации одного из этих вариантов протекания реакции, соотношение арилированных продуктов в С2- и С3-положения может варьироваться.

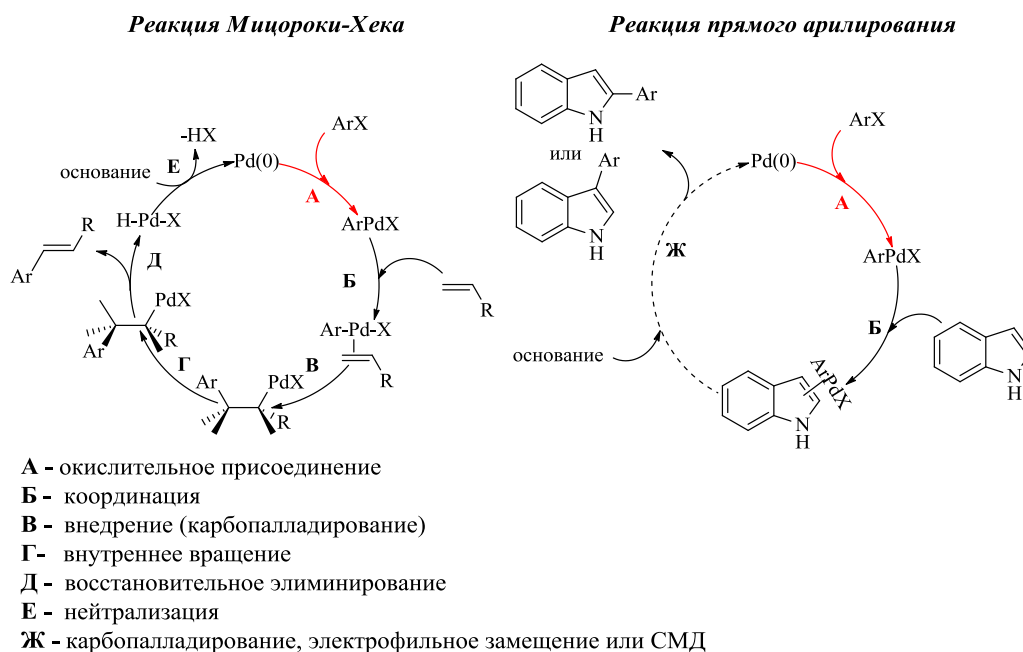


Схема 5. Схемы механизмов реакций Мицороки-Хека и прямого арирования.

С тех пор, как было обнаружено, что реакции кросс-сочетания являются привлекательными с синтетической точки зрения, интерес к этим реакциям резко возрос, а область их применения стала стремительно расширяться, что привело к «взрыву» числа новых синтезированных молекул [48, 49]. Количество статей, ежегодно публикуемых в рецензируемых журналах, продолжает расти, демонстрируя значительный интерес научного сообщества к поиску новых способов формирования Csp^2-Csp^2 связей. Наконец, успех и популярность исследований в этой области привели к присуждению в 2010 году Нобелевской премии по химии Р. Ф. Хеку, Э.

Негиши и А. Сузуки «за разработку катализируемых палладием реакций кросс-сочетания» [50].

Реакции этого семейства уже сейчас применяются в производстве различных фармацевтических препаратов, таких как нестероидный противовоспалительный препарат NaproxenTM, противораковые препараты DiscodermolideTM и SteganoneTM, антибиотик Dynemicin ATM, препараты AltiniclineTM и SIB-1508Y, которые используют при лечении болезни Паркинсона, ретиноид Tazarotene для лечения акне и псориаза. Кроме того, широкое применение реакции получили и в синтезе полимеров с определенными свойствами, жидких кристаллов, различных мембран, светодиодов и новых углеродных материалов. Подробнее промышленное применение реакций Мицороки-Хека, Сузуки-Мияуры и других реакций кросс-сочетания описано в работах [16, 22, 51-61].

Применение реакций прямого арилирования по С-Н связи ароматических и гетероароматических соединений в тонком органическом синтезе начало бурно развиваться лишь в начале 21 века, но, тем не менее, уже сегодня эти процессы вследствие их привлекательности с экономической и экологической точек зрения [62] интенсивно используются в синтезе широкого спектра фармацевтических препаратов и препаратов природного происхождения [63, 64]. Например, стадии с использованием реакции прямого арилирования индола и его производных включены в синтезы таких лекарственных средств как препарат для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера Dragmacidin D [65], противоопухолевый препарат, являющийся аналогом препарата Rebecsamisun, алкалоидный препарат типа Ibogamine, Okaramine N, и многие другие (см., например, подробный обзор [63]). Также производные индола широко используются в синтезе некоторых агрохимикатов [66]. Кроме того, лиганды на основе производных индола могут быть использованы для создания высокоэффективных каталитических систем реакций кросс-сочетания [67].

1.2 Природа активных комплексов в реакциях сочетания арилгалогенидов

Среди широчайшего набора используемых для катализа реакций сочетания арилгалогенидов наиболее привлекательными с точки зрения стоимости и эффективности являются так называемые «безлигандные» каталитические системы, не содержащие в своем составе стабилизирующих лигандов (например, часто использующихся фосфиновых, аминовых или ННС), а также каталитические системы с использованием «растворов» наночастиц. Однако, для максимально эффективного использования любых каталитических систем (в т. ч. «безлигандных») является очевидной необходимость детального исследования природы активных комплексов, принимающих участие в катализе реакций кросс-сочетания, и механизмов всех реализующихся в системах процессов с участием этих комплексов [5].

В литературе довольно часто встречаются предположения о том, что анионные соединения принимают участие в катализе реакций кросс-сочетания [2-6, 20, 68-78], однако большинство выводов в этих работах основаны преимущественно на данных вычислительных методов, при этом наблюдается четко выраженный недостаток экспериментальных свидетельств, подтверждающих ту или иную гипотезу.

В данной главе приведен обзор некоторых работ, посвященных исследованиям природы активных комплексов в «безлигандных» и фосфинсодержащих каталитических системах, используемых в реакции Мицороки-Хека и реакциях прямого арилирования гетероароматических соединений.

1.2.1 Активные комплексы в реакции Мицороки-Хека

Первые попытки установить природу активных интермедиатов в реакции Мицороки-Хека были предприняты еще в 1995 году исследовательской группой Christian Amatore и Anny Jutand. Работа [1] положила начало исследованиям природы каталитически активных

комплексов в реакциях кросс-сочетания. Ранее этой исследовательской группой [79] с помощью циклической вольтамперометрии и *ex situ* спектроскопии ЯМР ^{31}P было изучено формирование комплекса $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и PPh_3 . Путем проведения экспериментов с добавлением ацетат-ионов к $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ авторы установили, что один ацетат-ион способен координироваться к $\text{Pd}(0)$ с образованием анионных частиц $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3(\text{OAc})^-$ (схема б). Исследование окислительного присоединения иодбензола к $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$ в присутствии добавок $(n\text{-Bu})_4\text{NOAc}$ при помощи спектроскопии ЯМР ^{31}P показало, что конечным продуктом этой стадии является комплекс $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$, формирующийся через пентакоординированный фенилпалладиевый комплекс, при этом образования комплекса $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ не наблюдалось.

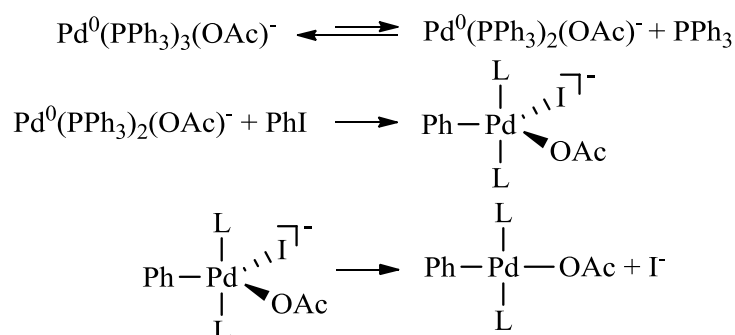


Схема б. Механизм образования $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$, предложенный в [1].

Роль $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ в качестве интермедиата в реакциях Мицуроки-Хека, по мнению авторов, подтвердилась в модельных условиях, поскольку при использовании этого комплекса в реакции со стиролом наблюдались наибольшие выходы стильбена (70-76%). При взаимодействии $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ со стиролом образования продуктов не было обнаружено, однако введение в реакционную систему ацетат-ионов способствовало протеканию реакции, что вместе со способностью ацетат-ионов замещать иодид-ионы указывает на участие в реакции с олефинами комплексов палладия типа $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$. Катионный комплекс $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2^+$, образующийся путем диссоциации $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$, также реагировал со стиролом, но приводил к более низким выходам и требовал более длительного времени реакции.

В последующей работе 1999 года [3] Amatore и Jutand отмечали, что реакционная способность анионных комплексов палладия типа $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}^-$ и $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})^-$ в стадии окислительного присоединения к арилидидам сильно зависит от природы аниона, присутствующего у атома Pd(0). Так, $\text{ArPdI}(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2^-$ является значительно более стабильным и приводит к образованию транс- $\text{ArPdI}(\text{PPh}_3)_2$ в течение длительного времени через образование нейтральных пентакоординированных сольватированных частиц $\text{ArPdI}(\text{S})(\text{PPh}_3)_2$, находящихся в равновесии с хлорид-ионом. $\text{ArPdI}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2^-$ довольно нестабилен и быстро приводит к образованию более стабильного транс- $\text{ArPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ комплекса. На основании полученных данных авторы пересмотрели механизм катализируемого $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ кросс-сочетания арилгалогенидов с нуклеофилами. Они предположили, что нуклеофильная атака протекает не на транс- $\text{ArPdI}(\text{PPh}_3)_2$ комплексах, а на промежуточных нейтральных частицах $\text{ArPdI}(\text{S})(\text{PPh}_3)_2$ с образованием пентакоординированного анионного комплекса $\text{ArPdI}(\text{Nu})(\text{PPh}_3)_2^-$, в котором арильная группа и нуклеофил находятся в благоприятном положении для протекания восстановительного элиминирования, в результате которого образуется продукт сочетания Ar-Nu. Более высокую реакционную способность $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ в сравнении с $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ авторы объяснили тем, что ацетатные лиганды могут способствовать освобождению координационного места (схема 7, (1)) либо занимать координационное место, освобожденное фосфином, благодаря их потенциально бидентатному характеру (схема 7, (2)), при этом в обоих случаях координированный олефин может становиться в цис-положение по отношению к фенильному лиганду, способствуя последующему внедрению олефина по связи Ph-Pd.

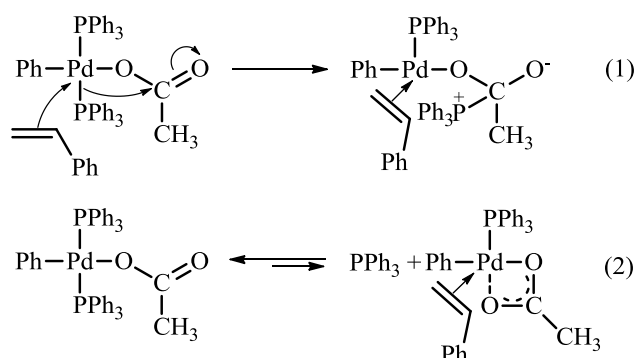


Схема 7. Влияние ацетатных лигандов в комплексе $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ [3].

В следующей работе [2] этой же исследовательской группой было установлено, что взаимодействие нуклеофила с нейтральным интермедиатом $\text{ArPdX}(\text{S})(\text{PPh}_3)_2$ (схема 8, *основной цикл*) приводит к образованию смешанного анионного пентакоординированного комплекса $\text{ArPdX}(\text{Nu})(\text{PPh}_3)_2^-$, легко вступающего в реакцию восстановительного элиминирования с формированием $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2\text{X}^-$, который инициирует второй каталитический цикл (схема 8, *побочный цикл*).

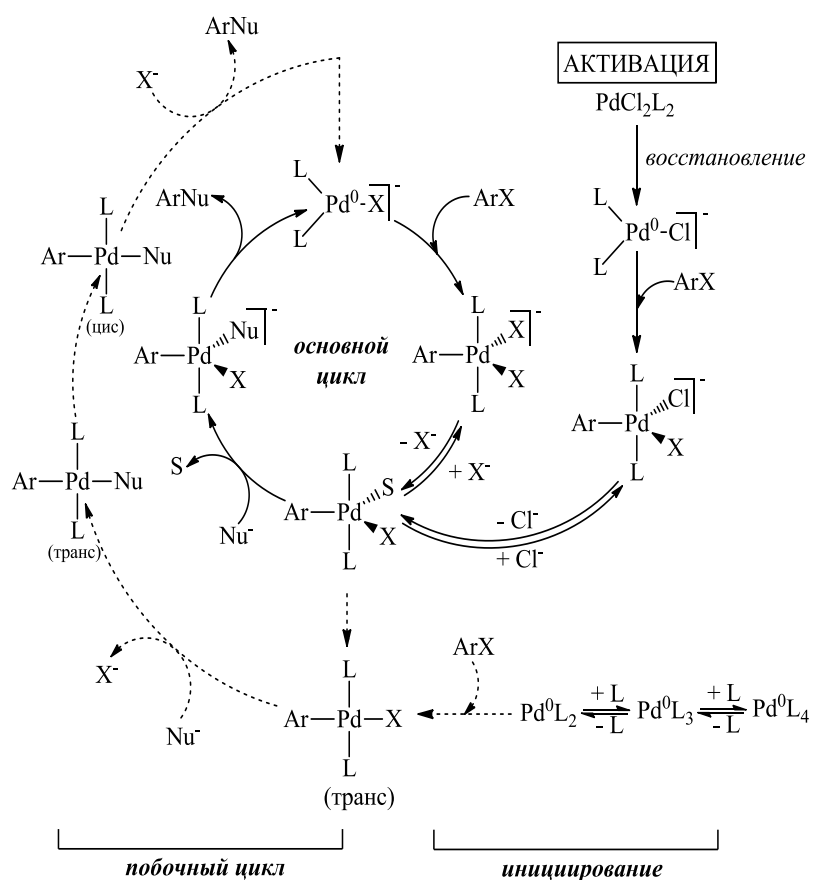


Схема 8. Каталитический цикл для катализируемых палладием реакций

кросс-сочетания, предложенный в работе [2].

По мере протекания каталитической реакции галогенид-анионы и катионы, присутствующие в исходных металлоорганических соединениях, постепенно высвобождаются вследствие конверсии AgX и нуклеофила и могут находиться в свободном виде или в виде ионных пар. Авторы отмечают, что природа катиона металла оказывает решающее влияние на то, какой из конкурирующих механизмов окажется предпочтительным – классический, изображенный на схеме 5, или же новый механизм, предложенный авторами (схема 8). Большое влияние на исход реакции также оказывает форма, в которой находится галогенид-ион – в составе ионной пары или в свободном виде, что приводит к реализации классического механизма либо формированию анионных комплексов $Pd^0L_2X^-$ и $AgPdX(X)L_2^-$ с более вероятной реализацией основного цикла механизма схемы 8 соответственно.

В 2004 году [71] Amatore и Jutand после ряда исследований механизма реакции Мицороки-Хека [2, 3, 80-82] сделали предположение о том, что активными в стадии окислительного присоединения являются комплексы палладия типа $[Pd^0L_2Cl]^-$ (рис. 1), формирующиеся в результате присоединения хлорид-иона к комплексам $[Pd^0L_2]$ (схема 8, основной цикл). Эти активные частицы могут содержать различные добавки, такие как Br^- , I^- , AcO^- , TFA^- (трифторацетат) и т. п. Однако, несмотря на наличие косвенных доказательств присутствия этих частиц в каталитическом цикле реакции Мицороки-Хека (*ex situ* ЯМР-спектроскопических данных и кинетических экспериментов), сами эти частицы никогда не были выделены и их характеристики остаются невыясненными.

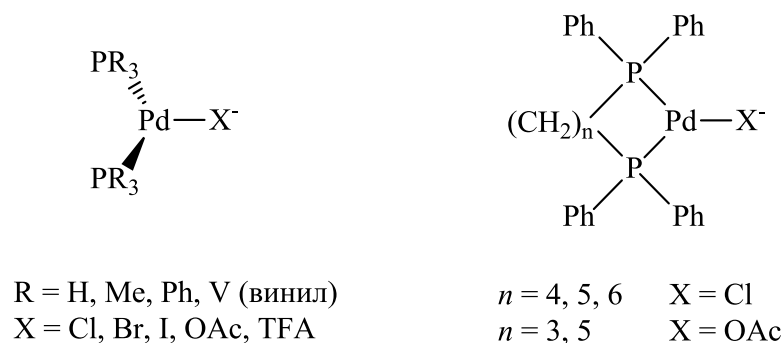


Рис. 1. Анионные комплексы, исследуемые в [71].

В 2007 году этой же исследовательской группой [8] с использованием методов *ex situ* ^{31}P ЯМР спектроскопии и *in situ* вольтамперометрии было установлено, что на региоселективность реакции Мицороки-Хека сильное влияние оказывают электронные свойства алкена, а также ионная либо нейтральная природа взаимодействующих с алкенами арилпалладиевых комплексов (II). В реакциях, проводимых в ДМФА, в результате окислительного присоединения иодбензола к $[\text{Pd}(0)(\text{dppp})(\text{OAc})]^-$ ($\text{dppp} = 1,2$ -бис(дифенилфосфино)пропан), образованному *in situ* из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и двух эквивалентов dppp , формируется $[\text{Pd}(\text{dppp})\{\text{dppp}(\text{O})\}\text{Ph}]^+$. Этот комплекс не обладал высокой реакционной способностью в отношении алкенов (стирол или метилакрилат), но взаимодействовал с эндогенными иодид-ионами и с ацетат-ионами основания с образованием $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{IPh}]$ и $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{OAc})\text{Ph}]$ соответственно. $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{OAc})\text{Ph}]$ взаимодействует со стиролом и метилакрилатом путем формирования катионного комплекса $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{DMF})\text{Ph}]^+$, образующегося при диссоциации ацетат-иона. $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{IPh}]$ вступает в реакцию со стиролом с образованием $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{DMF})\text{Ph}]^+$. Для метилакрилата возможна реализация двух конкурирующих механизмов – с участием нейтрального $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{IPh}]$ и катионного $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{DMF})\text{Ph}]^+$ (схема 9). $[\text{Pd}(\text{dppp})(\text{DMF})\text{Ph}]^+$ оказался более реакционноспособным, чем $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{IPh}]$, но всегда формировался с более низкой концентрацией.

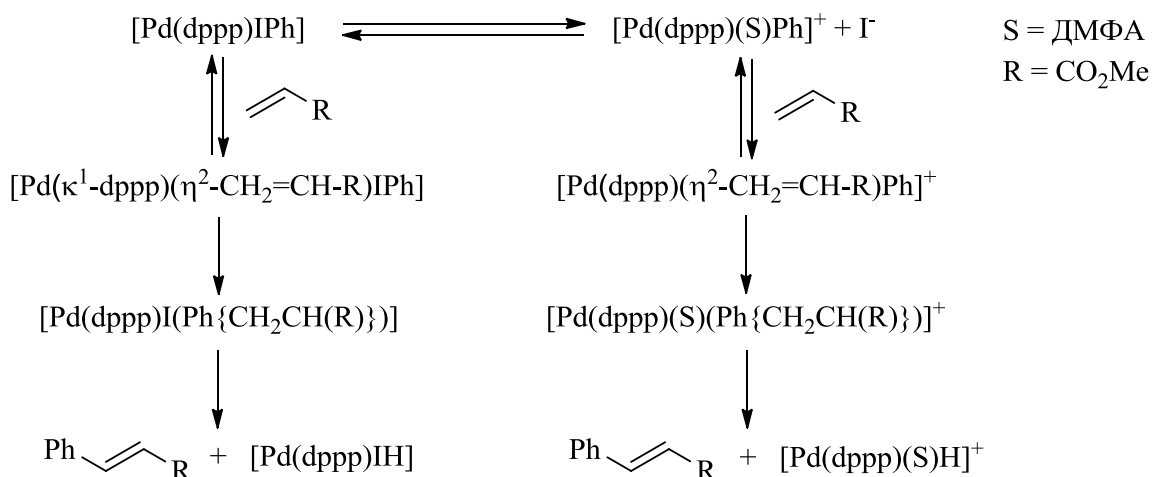


Схема 9. Параллельные механизмы взаимодействия метилакрилата с комплексами [Pd(dppp)IPh] и [Pd(dppp)(ДМФА)Ph]⁺.

В работе [83] теми же авторами с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии и DFT-расчетов было установлено, что в реакции Мицороки-Хека с изобутилвиниловым эфиром (CH₂=CHO-*i*-Bu) и иодбензолом генерируются два основных интермедиата – PhPd(OAc)(dppp) и PhPdI(dppp) в присутствии ацетатной соли в качестве основания. Оба этих комплекса взаимодействуют с электронодонорным алкеном по ионному механизму, т. е. через катионный комплекс [PhPd(dppp)(ДМФА)]⁺, образующийся в результате диссоциации AcO⁻ или I⁻ от исходного комплекса, как это было ранее показано в реакции PhPd(OAc)(dppp) со стиролом и метилакрилатом и в реакции PhPdI(dppp) со стиролом [8]. Авторы предложили механизм, который объясняет региоселективность, наблюдаемую при реакции с изобутилвиниловым эфиром в катализируемой палладием реакции Мицороки-Хека.

Andre H. M. de Vries [68] с сотрудниками проводили реакцию иодбензола с *n*-бутилакрилатом в «безлигандных» условиях с использованием различных комбинаций растворителей (NMP, ДМФА, ДМАА, ДМСО и ацетонитрил), оснований (K₂CO₃ и Et₃N) и предшественников катализатора (PdCl₂ и Pd(OAc)₂). Методом ESI-MS в «безлигандных» каталитических системах реакции Мицороки-Хека были зафиксированы анионные комплексы палладия, при этом наблюдалось

присутствие частиц нульвалентного палладия $[(\text{H}_2\text{O})\text{Pd}(\text{OAc})]^-$ при низкой конверсии и частиц палладия (II) $[\text{ArPdI}_2]^-$ и $[\text{PdI}_3]^-$ при более высокой конверсии ($> 5\%$).

Позднее de Vries [74] исследовал процесс формирования С-С связи в реакции Мицороки-Хека с использованием бензойного ангидрида в качестве арилирующего агента (схема 10). Данная реакция не протекала в присутствии лигандов, в том числе фосфиновых, поскольку они препятствуют реакции декарбонилирования, которая является необходимой стадией каталитического цикла [9]. Кроме того, для увеличения активности реакции использовали добавки бром- или хлорсодержащих солей.

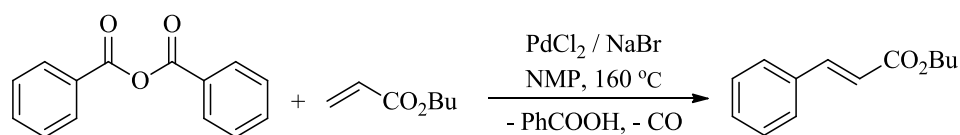


Схема 10. Реакция Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот в [74].

Спектроскопические исследования с использованием EXAFS привели к заключению, что в начале реакции протекает быстрое формирование Pd(0); снимок ТЕМ показал присутствие палладиевых наночастиц. ESI-MS анализ этой реакции свидетельствовал о наличии некоторых анионных мономерных и димерных палладиевых частиц, одна из них – PhPdCl_2^- . На основании этих данных было сделано предположение о том, что, несмотря на присутствие большого количества палладия в форме растворимых наночастиц, фактически катализ протекает на мономерных или димерных анионных частицах. По мнению автора, роль галогенидной соли может быть двоякой: она стабилизирует коллоидные частицы палладия, тем самым предотвращая их дальнейший рост до палладиевой черни, и выполняет функцию лиганда для палладия в каталитическом цикле, который протекает через анионные интермедиаты, по аналогии с предположением Amatore и Jutand для катализа фосфинсодержащими комплексами палладия [2].

de Vries продолжил исследование «безлигандных» систем с использованием иодбензола в качестве субстрата. Исследование методом ESI-MS «безлигандных» каталитических систем реакции Мицороки-Хека показало присутствие PhPdI_2^- в реакционной смеси. В дополнение к этому был виден большой пик, характерный для PdI_3^- [68]. В независимой работе, представленной Evans с сотрудниками, использование EXAFS показало присутствие в аналогичной реакции большого количества димерных частиц Pd_2I_6^- [84]. На основе полученных результатов ученый сделал предположение о механизме, изображенном на схеме 11. В течение первых 5 минут реакции с ArI наблюдалось присутствие $(\text{H}_2\text{O})\text{Pd}(\text{OAc})^-$, который подвергается окислительному присоединению арилиодида с образованием ArPdI_2^- . Эти и другие частицы, содержащие лиганды, могут иметь в координационной сфере молекулу растворителя (NMP, ДМФА) или же присутствовать в виде димеров. Остальная часть каталитического цикла протекает в соответствии с общепринятым механизмом через формирование олефинового комплекса, внедрение олефина и β -гидридное элиминирование.

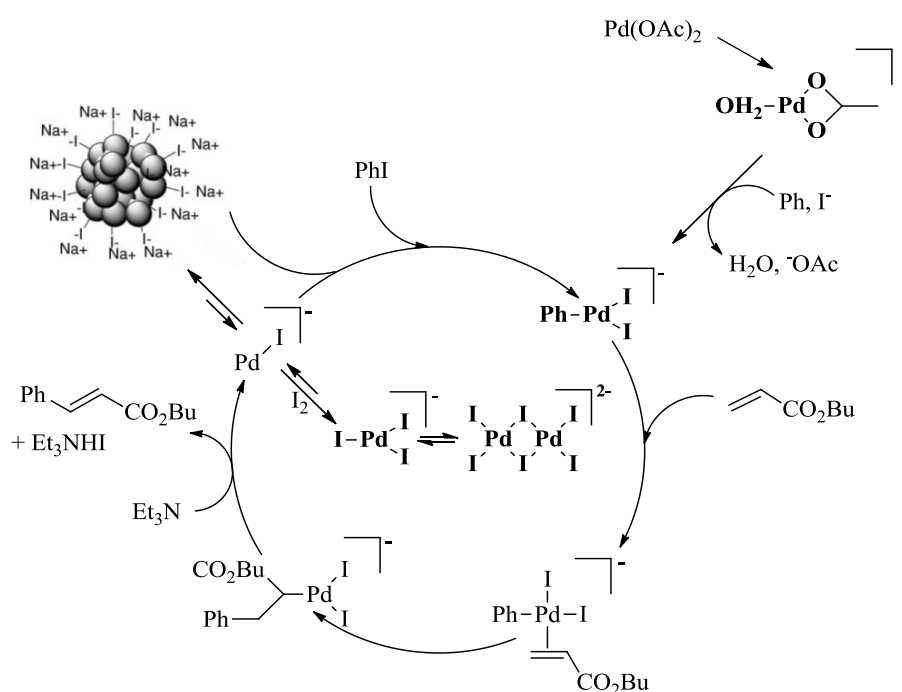


Схема 11. Предположение о механизме для «безлигандной» реакции Мицороки-Хека с арилиодидом (интермедиаты, выделенные жирным шрифтом, были обнаружены методами ESI-MS либо EXAFS) [74].

В работе [4] Brad P. Carrow и John. F. Hartwig описали синтез, выделение, структуру и реакционную способность анионных арилпалладиевых галогенидных комплексов $[(Ar)PdBr_2]_2^{2-}$ (схема 12), не содержащих донорных лигандов, при помощи *ex situ* методов спектроскопии 1H и ^{31}P $\{^1H\}$ ЯМР, а также монокристаллической рентгеновской дифракции.

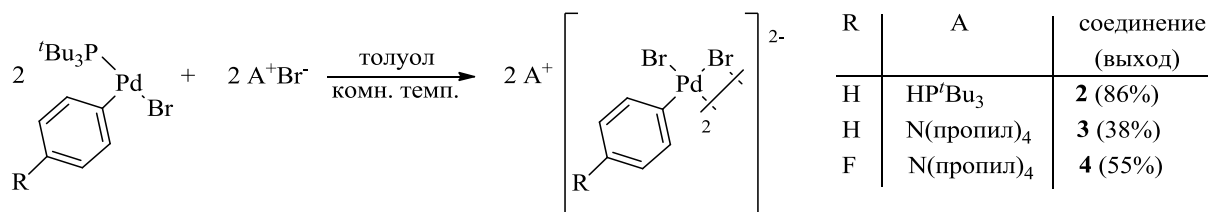


Схема 12. Синтез анионных арилпалладиевых галогенидных комплексов, представленный в работе [4].

Авторы проводили реакции анионных комплексов **2** и **3** с алкенами и виниларенами в мягких условиях (схема 12), и все они сопровождались образованием продуктов с высокими выходами, на основании чего были сделаны выводы о том, что комплексы типа $[(Ar)PdX_2]_2^{2-}$ могут являться интермедиатами в реакциях Мицуроки-Хека, катализируемых «безлигандными» каталитическими системами на основе палладия, а также что эти комплексы являются более реакционноспособными, чем их нейтральные аналоги, содержащие PPh_3 в качестве лигандов [85].

Сходство региоселективностей реакций бутилвинилового эфира с использованием в качестве катализатора выделенного анионного комплекса **3**, комбинации $(t-Bu)_3PPd(Ph)(Br)$ с солью тетраалкиламмония бромистого (схема 13) и комбинации Pd_2dba_3 с $P(t-Bu)_3$ согласуется с предложенной авторами гипотезой о наличии общего интермедиата, взаимодействующего с олефином, который представляет собой «безлигандный» анионный арилпалладиевый галогенидный комплекс.

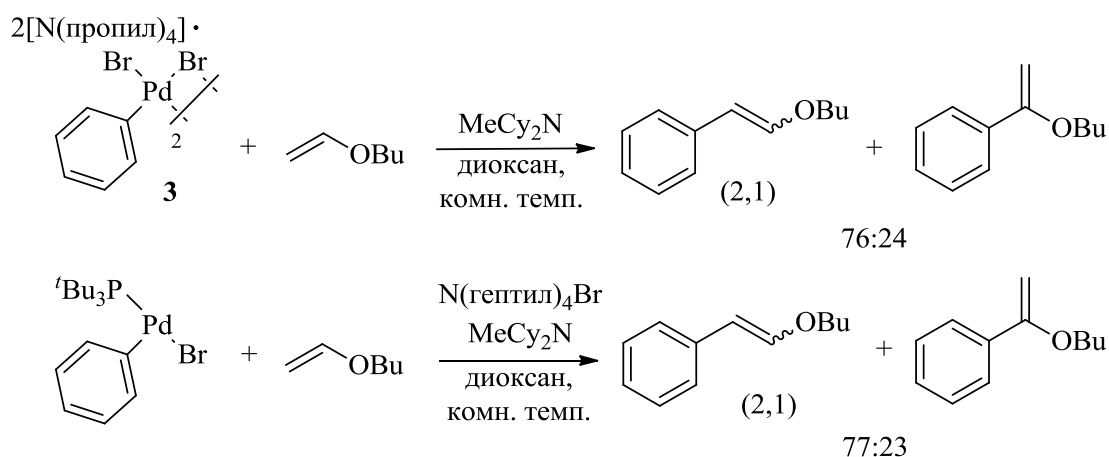


Схема 13. Реакции винилбутилового эфира с выделенным анионным комплексом **3** (схема 12) и с комбинацией $\text{P}(t\text{-Bu})_3\text{Pd}(\text{Ph})(\text{Br})$ с солью тетраалкиламмония бромистого [4].

В качестве объяснения бóльшей реакционной способности анионных комплексов в сравнении с их нейтральными фосфинсодержащими аналогами авторы предполагают меньшую стерическую затрудненность первых. В свою очередь, скорости реакции с катализатором, содержащим донорные $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ лиганды, зависят от способности этих лигандов полностью диссоциировать с образованием менее стерически затрудненных «безлигандных» частиц.

D. Guest с сотрудниками [6] использовали комплексы $(\text{NHC})\text{PdCl}_2(\text{NEt}_3)$ в качестве предшественников катализатора для реакции сочетания неактивированных арилбромидов и активированных арилхлоридов с алкенами. В реакции **1** (схема 14) с тетрабутиламмонием хлористым в присутствии $(\text{SIPr})\text{PdCl}_2(\text{NEt}_3)$ (**1**) ($\text{SIPr} = 1,3\text{-бис}(2,6\text{-диизопропилфенил})\text{-2-имидазолидинилен}$) в качестве предшественника катализатора наблюдалось формирование нового ионного комплекса $[\text{NBu}_4][(\text{SIPr})\text{PdCl}_3]$ (**2**). Этот комплекс был полностью охарактеризован методами ^1H и ^{13}C ЯМР и элементным анализом. На основе DFT-расчетов механизма модельной реакции Мицороки-Хека авторы данной работы сделали вывод об участии анионных частиц $\text{Pd}(0)$, содержащих NHC-лиганды, в катализе этой реакции с высокой регио- и стереоселективностью.

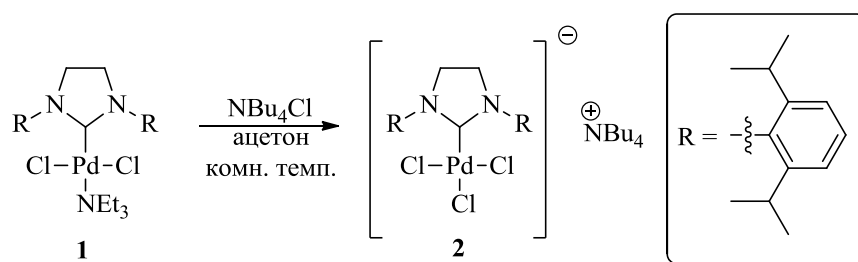


Схема 14. Синтез $[(\text{SIPr})\text{PdCl}_3][\text{NBu}_4]$, представленный в [6].

В работе [5] был синтезирован анионный «безлигандный» палладиевый комплекс $[\text{NBu}_4][\text{Pd}(\text{DMCO})\text{Cl}_3]$, который являлся активным предшественником катализатора в реакции Мицороки-Хека, а также был исследован механизм этой реакции в модельных условиях с использованием DFT-расчетов и измерений региоселективности. Результаты показали, что предшественник катализатора $\text{Pd}(\text{II}) - \text{LPdX}_3^-$ ($\text{L} = \text{DMCO}$, $\text{X} = \text{Cl}$, Br) восстанавливается до анионных дикоординированных частиц $\text{Pd}(0) - \text{LPdCl}^-$. Каталитически активные анионные частицы LPdCl^- легче подвергаются окислительному присоединению, чем их нейтральные аналоги [3], приводящие к образованию анионных частиц $\text{Pd}(\text{II}) - (\text{L})\text{ArPdXCl}^-$. После координации алкена путем замещения анионных лигандов протекает миграционное внедрение с последующим β -элиминированием, за которым следует восстановительное элиминирование под действием основания. Активные частицы LPdCl^- находятся в равновесии с наночастицами палладия, которые служат резервуаром катализатора в виде так называемого “resting state”, представляющего собой форму, в которой находится основная часть катализатора в ходе каталитического процесса [74, 86-88], однако, нельзя полностью исключить, что эти наночастицы также являются каталитически активными сами по себе.

В 2017 году М. Kolter с сотрудниками [75] при помощи комбинации *ex situ* методов ESI-MS, измерений электрической проводимости и мультаядерной ЯМР-спектроскопии в модельных условиях исследовали *ate*-комплексы $\text{Pd}(0)$ и $\text{Pd}(\text{II})$. Приняв гипотезу о том, что электроноакцепторные фосфины облегчают формирование анионных *ate*-комплексов $\text{Pd}(0)$, выбрали

$[L_3Pd]$ в качестве модельной системы. При помощи вышеперечисленных методов авторы установили, что $Pd(0)$ с одним электроноакцепторным лигандом L присоединяет анионы Br^- охотнее, чем $Pd(0)$, связанный с более электронодонорными фосфинами. Результирующий комплекс $[L_3PdBr]^-$ легко теряет один лиганд L с образованием трехкоординированного комплекса, который предположительно является каталитически активным интермедиатом в реакциях кросс-сочетания. При добавлении ArI вновь образованный ион $[L_2Pd(Ar)I_2]^-$ был обнаружен при помощи ESI-MS. Эксперименты с газофазной фрагментацией предоставили свидетельство того, что этот комплекс принимает пентакоординированную структуру.

В одной из последних работ, посвященных исследованиям активных комплексов [76], Schroeter и Strassner сообщали о каталитической активности анионного «безлигандного» комплекса в реакции Мицороки-Хека. Отмечалось, что анионный комплекс $[Pd(DMCO)Cl_3]^-$ способен достаточно быстро вступать в реакции кросс-сочетания с активированными арилхлоридами. Экспериментально было показано, что активация предшественника катализатора происходит путем его восстановления трибутиламиноом, образующимся *in situ* в результате элиминирования по Гофману катиона тетрабутиламмония под действием основания, даже при комнатной температуре. С помощью теоретических расчетов авторы установили, что стадия окислительного присоединения к анионным частицам $Pd(0)$ является скоростью-определяющей для этой системы. Для последующих стадий, таких как миграционное внедрение, β -элиминирование и восстановительное элиминирование был предположен маршрут с участием анионных частиц палладия. Эти анионные частицы стабилизированы тетрабутиламмонием хлористым, который обеспечивает достаточно высокую концентрацию хлорид-ионов. Изучение влияния бромид-ионов на каталитическую активность показало, что самопроизвольное замещение в координационной сфере палладия нейтральных субстратов бромид-ионами снижает каталитическую активность.

Таким образом, авторы подавляющего большинства работ, посвященных изучению природы активных палладийсодержащих интермедиатов в реакции Мицороки-Хека, при помощи различных физических, физико-химических и расчетных методов исследования делают вывод об анионной природе этих соединений. Тем не менее, стоит отметить, что бóльшая часть заключений о природе анионных комплексов была получена на основе данных модельных экспериментов и квантово-химических расчетов, что уступает в степени достоверности данным, получаемым в условиях реальных каталитических экспериментов. Кроме того, анализ многих систем осуществлялся при помощи методов *ex situ*, характерной чертой которых является нарушение условий реакции в процессе осуществления анализа. Такие манипуляции теоретически могут приводить к серьезным ошибкам в понимании природы комплексов, активных в реальной каталитической системе, а также к противоречивым выводам, базирующимся на результатах различных методов. Из вышеперечисленного следует, что на данный момент наблюдается явный недостаток полученных в условиях реального катализа свидетельств истинно анионной, катионной или нейтральной природы интермедиатов, принимающих непосредственное участие в образовании продуктов реакции Мицороки-Хека.

1.2.2 Активные комплексы в реакциях прямого арилирования

J. F. Hartwig с сотрудниками [13] синтезировали и охарактеризовали методами элементного анализа, ЯМР-спектроскопии и монокристаллической рентгеновской дифракции арилпалладиевые пивалиновые комплексы с фосфиновыми лигандами $P(t-Bu)_3Pd(Ar)(OPiv)$ (схема 15).

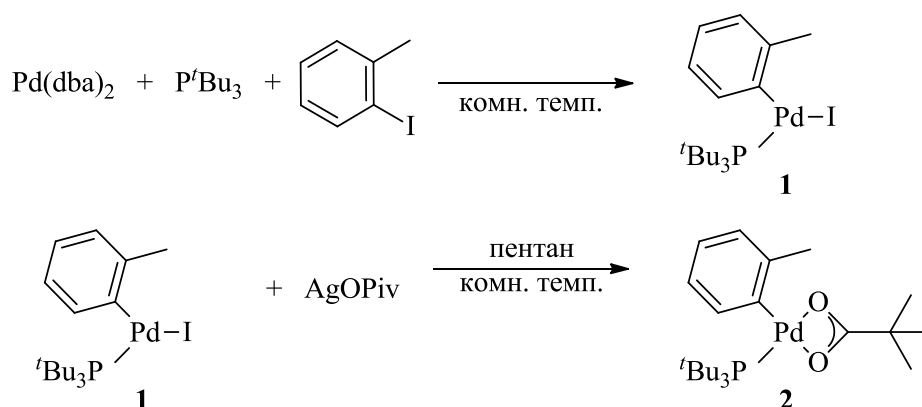


Схема 15. Синтез $P(t\text{-Bu})_3\text{Pd}(\text{Ar})(\text{OPiv})$ в [13].

Было установлено, что арилпалладиевый пивалиновый комплекс **2**, в реакции 2-бромтолуола с бензолом оказался не способен катализировать реакцию прямого арилирования аренов (схема 16).

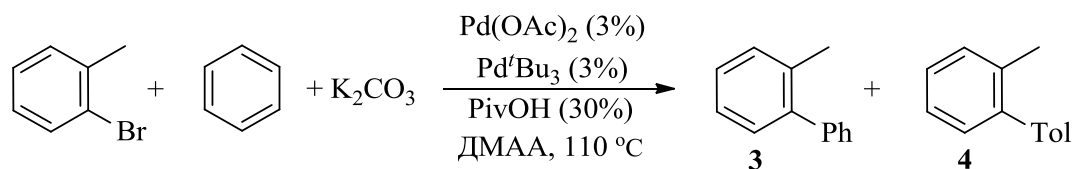


Схема 16. Реакция прямого арилирования 2-бромтолуола бензолом [13].

Было проведено исследование влияния добавок, таких как NR_4Br , NR_4OPiv ($\text{Piv} = t\text{-BuC}(\text{O})$), O_2 , NHer_4Br ($\text{Her} = \text{фенил}[1\text{-}(N\text{-сукцинилиамино)пентил]фосфонат}$) и NHer_4OPiv , в каталитическую систему на выход продуктов. На основании полученных результатов было сделано предположение о том, что замещение фосфинового лиганда галогенидом [4], пивалиновым анионом либо окисление фосфинового лиганда кислородом приводит к формированию «безлигандных» арилпалладиевых частиц, претерпевающих стадию разрыва C-H связи.

Реакция **5** с бензолом в присутствии PivOH (схема 17) приводила к образованию биарила **3** с 57% выходом, а отношение **3/4** было аналогично отношению в каталитической реакции (7.0) (остальная часть материального баланса по субстратам приходилась на толуол, образующийся в качестве побочного продукта). Эти данные подтвердили предположение о том, что разрыв C-H связи протекает благодаря арилпалладиевым частицам, не

либо C(4)-фенилированного тиофена, либо его C(5)-изомера, в зависимости от используемой добавки (схема 18). Реакция протекает через катионный PdPhbipy^+ комплекс, и ее региоселективность определяется противоионами комплекса Pd. Для противоионов, которыми являются слабые основания, такие как OTf^- и BF_4^- , C(4)-фенилированный продукт образовывался с высокой региоселективностью, в то время как в присутствии более основного противоиона реакция приводила к образованию C(5)-фенилированного тиофена. DFT-расчеты показали, что анионные Pd комплексы представляют собой реакционноспособные частицы, которые по механизму карбопалладирования приводят к образованию C(4)-фенилпалладиевого комплекса в качестве преобладающего интермедиата. Экспериментально наблюдаемые региоселективности хорошо согласовались с рассчитанными для реакции карбопалладирования в условиях отсутствия основания. Однако, в присутствии более сильных оснований, таких как ацетат или карбонат, депротонирование становится региоселективность-определяющей стадией, и отношение изомеров, установленное в предравновесии, при условии, что карбопалладирование является обратимой стадией, не оказывает влияния на региоселективность. Стоит отметить, что следует относиться с осторожностью к такому допущению, поскольку обратимость стадии карбопалладирования является весьма спорной.

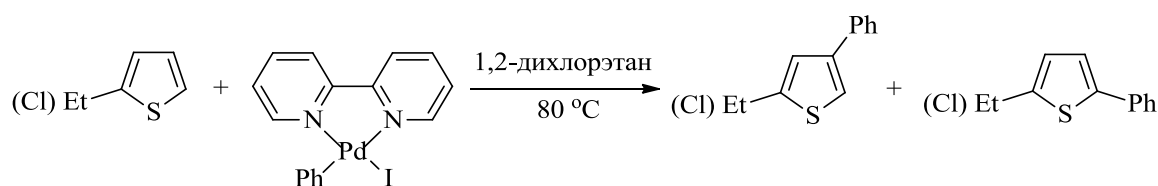


Схема 18. C-H арилирование 2-этилтиофена или 2-хлортиофена комплексом PhPdIbipy [92].

Musaev с сотрудниками [93, 94] впервые предсказали механизм «разрыва N-H связи с последующей активацией C-H связи» для катализируемой палладиевым комплексом энантиоселективной активации C-H связи, которая протекает через формирование каталитически активного

интермедиата Pd(II), содержащего бианионный аминокислотный лиганд. Они продемонстрировали, что этот лиганд выполняет несколько функций в активации C-H связи, выступая в качестве: 1) слабо координированного лиганда для стабилизации предшественника палладиевого катализатора; 2) мягкого донора протонов (от терминального N) и бидентатно координированного бианионного лиганда в каталитически активном интермедиате Pd(II); и 3) акцептора протонов от C-H связи арена вследствие стягивания электронной плотности атомом азота лиганда, что способствует реализации механизма синхронного металлирования-депротонирования (СМД). Важно отметить, что Pd-центр в ходе реакции удерживает субстрат и аминокислотный лиганд в непосредственной близости, что способствует химическому превращению. Позже это предположение было экспериментально подтверждено в работе [95], где были проведены масс-спектрометрическое и вычислительное исследования координационных комплексов, образованных из предшественника катализатора Pd(OAc)₂ и аминокислотных лигандов (MPAA). Изотопное распределение и фрагментационный анализ позволили предположить, что депротонированная аминокислота бидентатно координируется к Pd, и этот факт является первым экспериментальным свидетельством замещения ацетат-ионов в Pd(OAc)₂ MPAA-лигандом. Это исследование предоставило экспериментальное подтверждение формирования мономерных Pd(MPAA) комплексов и позволило установить механизм синхронного металлирования-депротонирования, в котором основная N-защитная группа бианионного аминокислотного лиганда участвует в депротонировании C-H связи.

Авторы [96] в предыдущих исследованиях [97-99] установили, что в реакции арилиодидов с арилмочевинной палладацикл (рис. 2) наиболее вероятно является исходным интермедиатом, участвующем в стадии электрофильного замещения с последующим разрывом C-H связи. Для проверки этой гипотезы бикатионный палладиевый комплекс [Pd(MeCN)₄](BF₄)₂ подвергали взаимодействию с 3-метоксифенилмочевинной

с образованием соответствующего палладацикла (рис. 2) без использования добавок (т. е. без солей серебра или кислот). Сформированные *in situ* катионные частицы палладия в реакции Pd(OAc)₂ и HBF₄ давали такой же палладацикл при добавлении ацетонитрила, как показал ЯМР-спектр. Беспрепятственное формирование этих частиц, по мнению авторов, указывает на то, что палладацикл является интермедиатом в каталитическом цикле. Структура выделенного палладацикла была подтверждена методом рентгеновской кристаллографии.

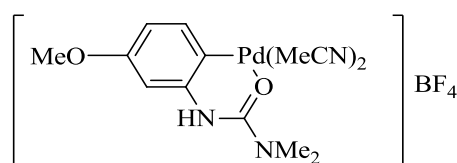


Рис. 2. Интермедиат, участвующий, по мнению авторов, в стадии электрофильного замещения в реакции арилиодидов с арилмочевинной [96].

L. A. Perego с сотрудниками в 2016 году [14] предположили, что арилпалладиевые комплексы, содержащие фосфиновые лиганды, наиболее вероятно являются активными интермедиатами в реакции прямого арилирования 1,2-диметил-1Н-имидазола (dmim) в реакции с 4-бромтолуолом. В модельных условиях авторы получали различные палладиевые комплексы, содержащие dmim лиганды, и при помощи кондуктометрического исследования изучали равновесие между [PhPd(dmim)₂I], [PhPd(dmim)₂(OAc)] и катионной формой [PhPd(dmim)₃]⁺ в присутствии избытка dmim. Из величин констант равновесия при замещении иодид-иона ацетат-ионом следовало, что фрагмент [PhPd(dmim)₂]⁺ имеет большее сродство к AcO⁻, чем к I⁻. Это позволило авторам предположить, что основными частицами палладия, присутствующими в растворе в ходе реакции прямого арилирования dmim наиболее вероятно являются [ArPd(dmim)₂(OAc)], особенно в случае, когда используется очень эффективное растворимое основание (*n*-Bu)₄NOAc, что приводит к образованию свободных ацетат-ионов с высокой концентрацией. Для аналогичных фосфинсодержащих частиц [PhPd(PPh₃)₂X] (X = I, OAc)

обнаруженная величина константы равновесия обмена Γ / AcO^- показала, что более мягкий фрагмент $[\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2]^+$ связывается преимущественно с мягким анионом Γ , в то время как более жесткий $[\text{PhPd}(\text{dmim})_2]^+$ имеет большее сродство к жесткому AcO^- . Такое наблюдение указывает на то, что палладийорганические комплексы, содержащие dmim -лиганды, могут значительно отличаться по свойствам от их фосфинсодержащих аналогов. Поскольку dmim увеличивает скорость формирования продукта, истинно активными частицами должны быть катионные комплексы $[\text{ArPd}(\text{dmim})_3]^+$. На первый взгляд, добавление ацетата должно замедлить реакцию, поскольку это уменьшит концентрацию $[\text{ArPd}(\text{dmim})_3]^+$ путем смещения равновесия в сторону менее реакционноспособного $[\text{ArPd}(\text{dmim})_2(\text{OAc})]$. Тем не менее, увеличение скорости, наблюдаемое при добавлении AcO^- , согласуется с механизмом СМД, где ацетат выступает в качестве внешнесферного основания.

Что касается реакции прямого арилирования, выводы о природе активных комплексов, сделанные различными исследовательскими группами, зачастую не совпадают и противоречат друг другу. Так, авторами вышеперечисленных работ были сделаны предположения как о катионной, так и об анионной природе частиц, обладающих каталитической активностью в стадии разрыва С-Н связи ароматических соединений. Стоит отметить, что для реакции прямого арилирования природа не только активных комплексов, но и самой стадии разрыва С-Н связи все еще остается предметом дискуссий, и поскольку выводы о влиянии тех или иных факторов на активность частиц анализируются в предположении какого-то определенного механизма, относительно которого нет единого мнения среди исследователей, интерпретация получаемых данных становится еще более сложной.

1.3 Механизм реакции прямого арилирования

Прямое арилирование С-Н связи в (гетеро)ароматических соединениях арилгалогенидами является привлекательной методологией получения

необходимых материалов для синтеза биологически активных веществ [63]. Несмотря на значительный прогресс в разработке различных синтетических методик с использованием процессов прямого арилирования, вероятно, в силу относительно непродолжительных в сравнении с «классическими» реакциями кросс-сочетания исследований, некоторые особенности механизмов их протекания до сих пор остаются наименее ясными в сравнении с многочисленными вариантами классической реакции Мицороки-Хека.

Вследствие этого, в данном разделе представлены наиболее часто встречающиеся в литературе гипотезы реализации механизма протекания прямого арилирования, которые с кинетической точки зрения условно можно разделить на два типа – линейный (некооперативный) и нелинейный (кооперативный) механизмы. Существует общепринятая точка зрения относительно первой стадии каталитического цикла процесса прямого арилирования гетероароматических соединений – окислительного присоединения. Следовательно, обе гипотезы механизма образования наиболее часто образующихся в условиях арилирования производных индола арилгалогенидами C2- и C3-арилированных продуктов, протекающего через C-H активацию молекулы индола арилгалогенидом [11, 24, 100], включают его окислительное присоединение к комплексам Pd(0) (схема 5, стадия А).

В случае реализации так называемого некооперативного (линейного) механизма реакции возможны три альтернативных маршрута реализации прямого арилирования индола. В первом случае индол взаимодействует с продуктом окислительного присоединения с образованием интермедиата, способного вступать в реакцию карбопалладирования с последующим β -гидридным элиминированием, то есть следовать по маршруту, близкому реакции Мицороки-Хека (схема 19), однако с одной существенной разницей, заключающейся в реализации не *син*-, а *анти*- β -гидридного элиминирования. Другая ситуация возможна, когда формирующийся в реакции индола и продукта окислительного присоединения π -комплекс далее вступает в

реакцию электрофильного замещения с образованием смеси С2- и С3-региоизомеров, либо подвергается синхронному металлированию-депротонированию (СМД) [11, 24], которое должно приводить к предпочтительному формированию С2-региоизомера [11, 13, 101] (схема 19). Различными исследовательскими группами были предприняты попытки проверить возможность реализации этих некооперативных вариантов механизмов для нескольких типов ароматических и гетероароматических субстратов, в результате которых были получены противоречивые данные.

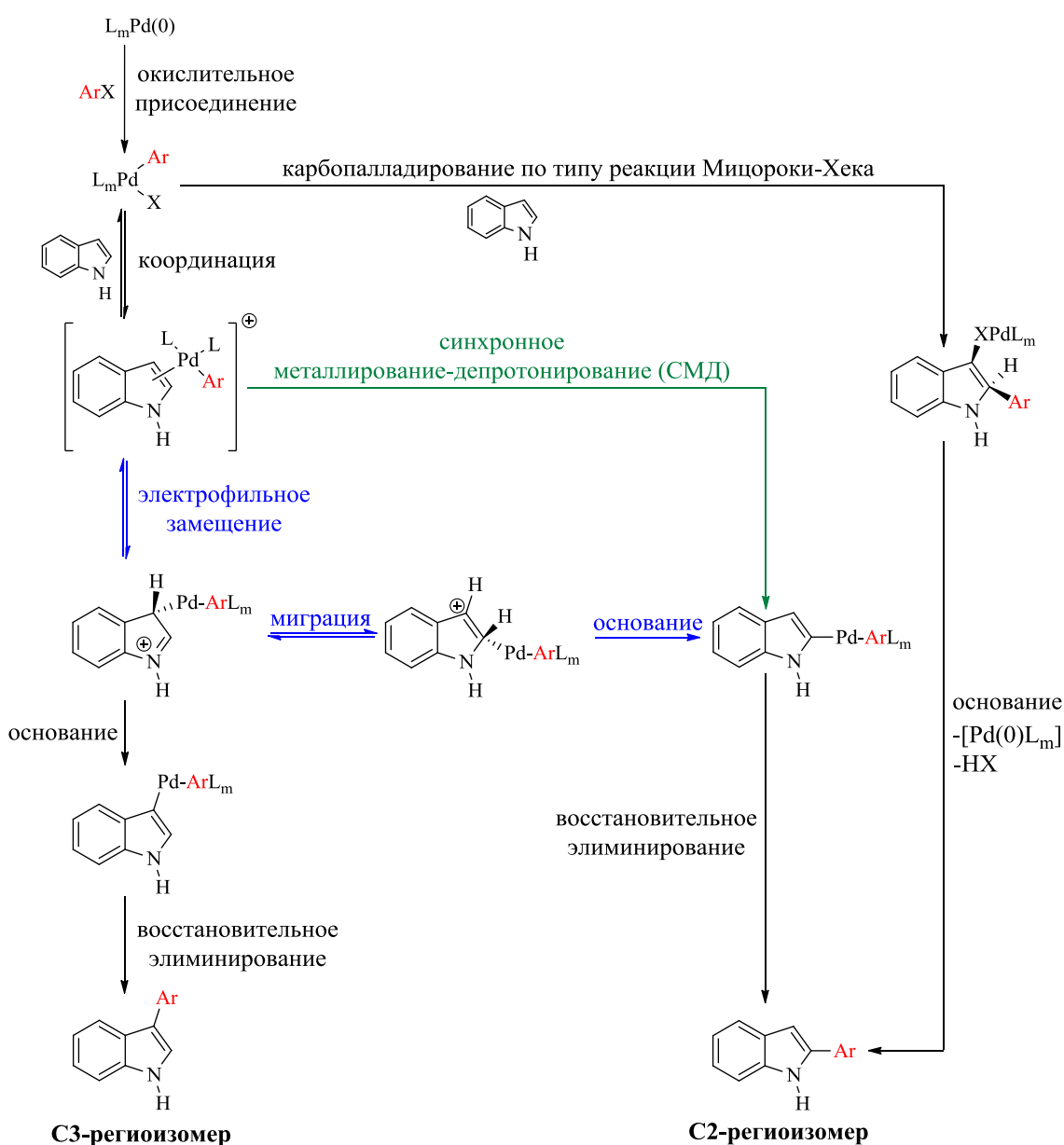


Схема 19. Возможные механизмы арилирования индолов арилгалогенидами

[11].

Предположение о т. н. кооперативном механизме реакции прямого арилирования подразумевает взаимодействие двух отдельных палладийсодержащих фрагментов, формирующихся при слиянии каталитических циклов, как предполагали J. F. Hartwig с сотрудниками на основании результатов исследования реакции прямого арилирования *N*-оксида пиридина [12] (схема 20).

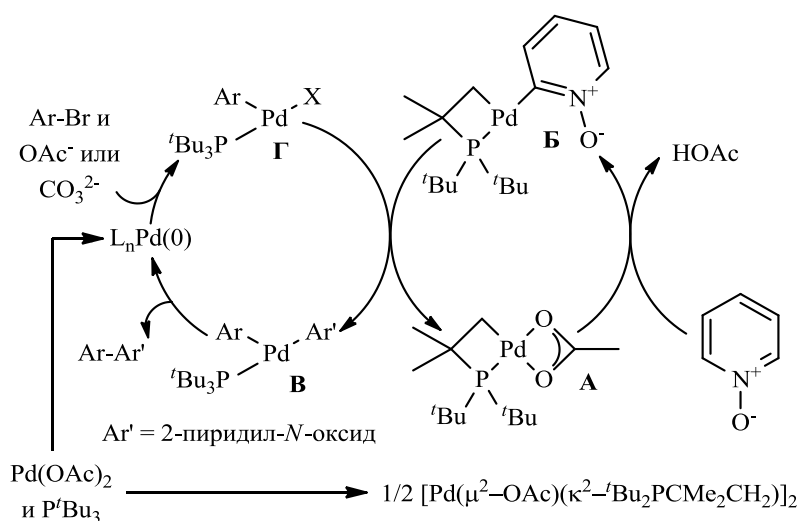


Схема 20. Механизм прямого арилирования PyO , предложенный в [12].

Далее представлен обзор работ, в которых приводятся свидетельства в пользу реализации различных вариантов реакции прямого арилирования (гетеро)ароматических соединений как в случае кооперативного, так и некооперативного механизмов.

1.3.1 Гипотеза некооперативного (линейного) механизма

1.3.1.1 Карбопалладирование по типу реакции Мицороки-Хека

В работе [102] С. Colletto с сотрудниками проводили исследование механизма реакции региоселективного С3-арилирования бензо[*b*]тиофенов и тиофенов арилиодидами при комнатной температуре (схема 21). Для селективного арилирования в С3-положение незамещенного бензо[*b*]тиофена 4-иодотолуолом они использовали каталитическую систему, содержащую

Ag_2CO_3 и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, либо $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, и растворители 1,1,1-трифторэтанол (TFE) либо 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропан-2-ол (HFIP).

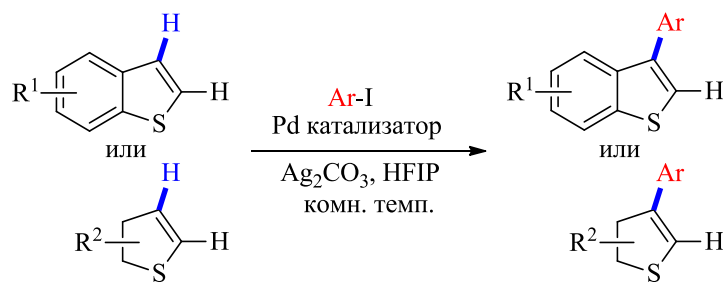


Схема 21. Реакция арилирования бензо[*b*]тиофена 4-иодтолуолом [102].

Наиболее вероятный, по мнению авторов, маршрут реакции, протекающий через каталитический цикл Pd(0)/Pd(II), представлен на схеме 22. Цикл начинается с окислительного присоединения Ar-I (**2**) к Pd(0) (**I**) с образованием частиц ArPdI **II**. Слабокислотный растворитель HFIP реагирует с Ag_2CO_3 в кислотно-основном равновесии с образованием $\text{AgOCH}(\text{CF}_3)_2$, который затем может трансметаллировать **II**, формируя Pd-алкоксид **III**. Эти частицы дополнительно стабилизируются за счет Н-связывания с другой молекулой HFIP. Палладиевые частицы **III** затем вступают в стадии С-Н арилирования бензо[*b*]тиофена **1**.

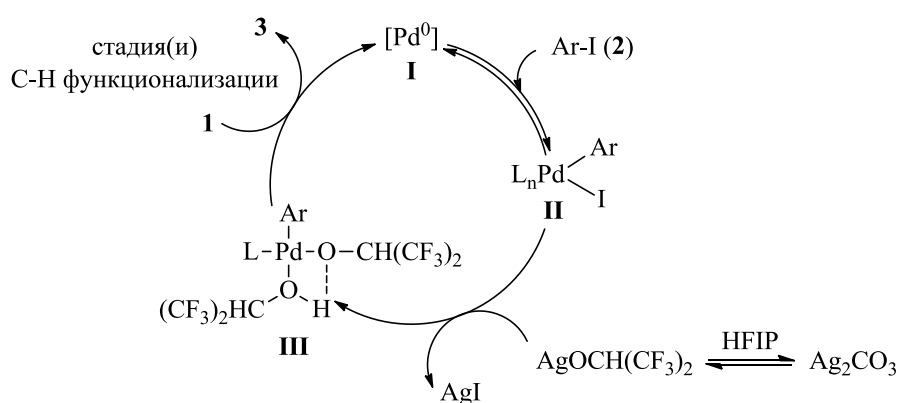


Схема 22. Механизм реакции, предположенный в [102].

Из трех возможных маршрутов С-Н функционализации авторы склонны предполагать реализацию карбопалладирования по типу реакции Мицороки-Хека. Электрофильное замещение, по их мнению, не реализуется, поскольку этот маршрут включает нуклеофильную атаку арилпалладиевого

интермедиата в С3-положение бензо[*b*]тиофена с последующим депротонированием и восстановительным элиминированием, что не согласуется с обнаруженной в реакции с тиофенами региоселективностью, поскольку они являются более нуклеофильными в положении С2, чем в С3. Маршрут СМД также не согласовывался с наблюдаемой региоселективностью, поскольку арилирование протекало по менее кислотному С3-положению. Маршрут по типу реакции Мицороки-Хека включает в себя карбопалладирование с последующим *анти*-β-гидридным элиминированием, что подтверждалось расчетами Fu [103], а также Itami и Studer для арилирования тиофена арилборными кислотами в С3-положение [104].

При проведении конкурентной реакции между 2-метил- и 2-хлортиофенами, авторы установили, что арилированию подвергается исключительно электронодонорный 2-метилтиофен. Такой результат свидетельствует о том, что С-Н активация не протекает через синхронное металлизирование-депротонирование, поскольку в случае реализации этого маршрута электроноакцепторный 2-хлортиофен должен реагировать быстрее, а также о том, что стадия С-Н активации не является скоростью-определяющей. Кроме того, одновременное измерение ¹³С кинетического изотопного эффекта (КИЭ) на С2, С3 и С4-атомах углерода показало наличие значительного первичного ¹³С КИЭ в положениях С3- и С2-бензо[*b*]тиофена, что свидетельствовало о протекании процесса арилирования по типу реакции Мицороки-Хека, а измерение ²Н КИЭ показало обратный КИЭ на С3 и С2. Полученные данные также были подтверждены DFT расчетами.

Н. Р. L. Gemoets с сотрудниками [105] исследовали реакцию катализируемого палладием С-Н арилирования *N*-метилиндола в мягких условиях с использованием солей арилдиазония в качестве арилирующих агентов. Они предположили, что катионный комплекс Pd(II), образованный в результате окислительного присоединения арилдиазониевой соли к Pd(0), служит в качестве электрофила в исследуемой реакции с субстратом (схема

23, I). В этом случае общая селективность процесса образования региоизомерных продуктов будет определяться миграцией Pd из C3- в C2-положение. Вычисления показали, что миграция Pd из C3- в C2-положение является энергетически менее выгодным процессом по сравнению с карбопалладированием в C2-положение, что согласуется с экспериментально наблюдаемой селективностью в C2-положение для *N*-метилендола и бензофурана.

За стадией карбопалладирования в традиционной реакции Мицороки-Хека следует *син*- β -гидридное элиминирование, однако в образовавшемся интермедиате оно не реализуется из-за устойчивости ароматической системы. Ранее было высказано предположение о том, что под действием основания или растворителя может протекать *анти*- β -депротонирование-реароматизация [92, 102, 106]. При помощи *in situ* ^1H и ^{19}F ЯМР анализа реакции авторы наблюдали, что сигналы $\text{BF}_3 \cdot 2\text{Me-TGF}$ и HF появлялись в спектре ЯМР ^{19}F с той же скоростью, что и продукт **3** (схема 23), а при использовании противоиона для соли арилдиазония (например, 4-метоксибензолдиазония мезилата (метансульфоната)) образования продукта не наблюдалось. На основании этих данных авторы предположили, что BF_4^- – противоион соли арилдиазония играет определенную роль в механизме реакции – действует как псевдооснование в стадии *анти*- β -депротонирования-реароматизации.

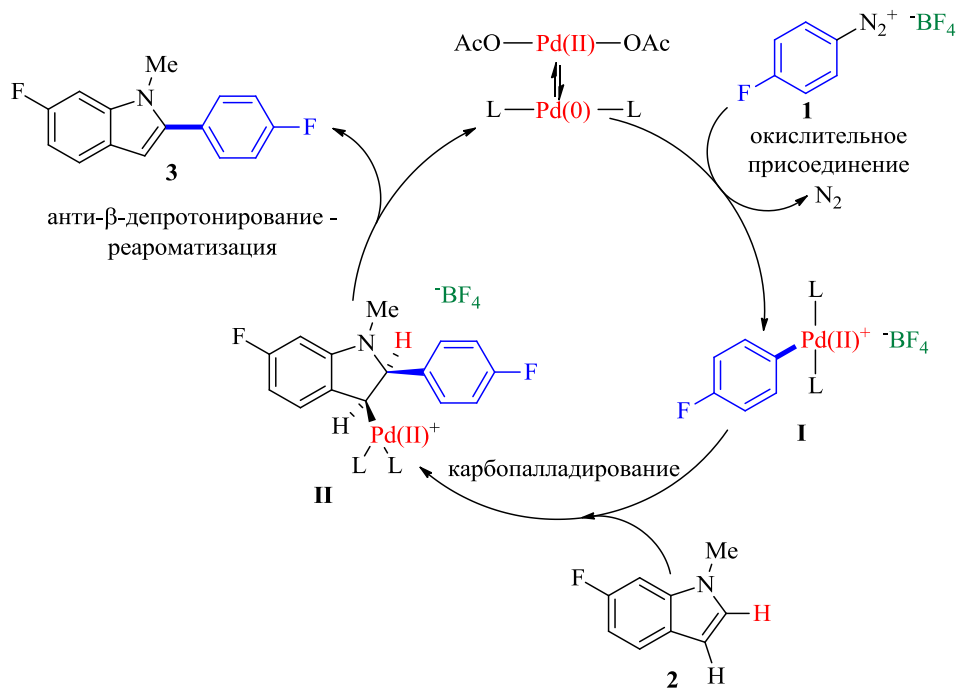


Схема 23. Каталитический цикл C2-арилрования *N*-метилиндола по типу реакции Мицороки-Хека (L = электронодонорные лиганды), предложенный в [105].

1.3.1.2 Электрофильное замещение

В. S. Lane с сотрудниками [11] исследовали катализируемое палладием прямое арирование индолов, в которых наблюдалась высокая селективность в C2-положении как для NH-, так и для NR-индолов. Важной стадией этого процесса является *in situ* формирование магниевой соли индола (*N*-MgX) в присутствии MgO, который не только выступает в качестве защитной группы, препятствующей образованию связи N-C, но еще и увеличивает нуклеофильность азольного кольца. При этом, по мнению авторов, образование продуктов арирования пиррола и имидазола происходило по механизму электрофильного замещения, а арирование индола протекало в C2-положение по отношению к атому азота, что соответствует так называемой «неэлектрофильной» стехиометрии (схема 24).

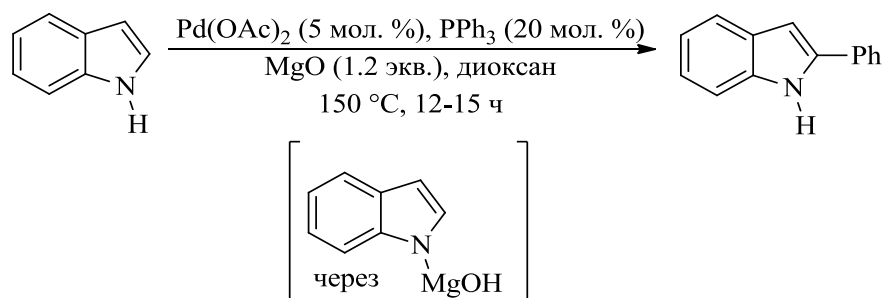


Схема 24. Селективное C2-арилрование (NH)-индола через *in situ* формирование магниевых солей индола [11].

Для обоснования наблюдаемой «неэлектрофильной» селективности авторы провели кинетическое исследование реакции фенилирования *N*-метилиндола в качестве модельной системы, которое показало, что арилпалладиевый интермедиат, образованный в результате окислительного присоединения арилгалогенида к Pd(0), принимает участие в двух конкурирующих маршрутах: кросс-сочетание с субстратом с формированием целевого продукта либо формирование побочного продукта бифенила, которое, по мнению авторов, протекает через бимолекулярное трансметаллирование арилпалладиевых частиц (схема 25).

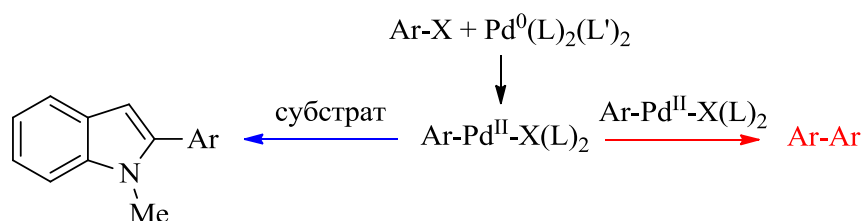


Схема 25. Ключевой маршрут реакции C2-арилрования *N*-метилиндола [11].

Известно, что электрофильное замещение в индольном кольце предпочтительнее протекает в C3-положение [107], и если реализуется этот механизм, может происходить C3→C2 миграция (1,2-миграция) палладия. Кроме того, наблюдаемую региоселективность может также объяснить прямое C2-палладирование индола по неэлектрофильному маршруту. Возможна реализация маршрута карбопалладирования – протекание по типу реакции Мицороки-Хека, но этот маршрут требует *анти*-β-гидридного

элиминирования [106, 108, 109]. Формально-кинетическое исследование в совокупности с результатами построения гамметтовских зависимостей свидетельствовало в пользу протекания реакции арилирования индола иодбензолом по маршруту электрофильного замещения. Измерение кинетического изотопного эффекта в С2- и С3- положениях индола (КИЭ Н/D) показало, что бóльшее значение наблюдалось для С3-положения, в котором предположительно не происходит замещения. На основании этих данных авторы объяснили механизм арилирования индолов в С3-положение реализацией маршрута электрофильного замещения в индоле, которое сопровождалось 1,2-миграцией палладиевых интермедиатов. Движущая сила этой миграции связана со стабилизацией связи углерод-палладий благодаря наличию соседнего атома азота. Природа субстрата также свидетельствовала в пользу электрофильного механизма (к примеру, *N*-ацетилиндол был инертен в данных условиях реакции, что указывало на необходимость наличия определенной электронной плотности в индольном кольце). Результаты экспериментов по измерению КИЭ были подтверждены данными экспериментов на основе метода конкурирующих реакций с использованием *N*-метилиндола и *N*-этилиндола и согласовались с маршрутом электрофильного замещения.

L. C. Campeau с сотрудниками [110] изучали влияние стерических и электронных факторов на региоселективность арилирования несимметричных ароматических эфиров. Методом *ex situ* ЯМР спектроскопии в реакции с субстратами, содержащими стерически затрудненные алкильные заместители, им удалось зафиксировать только один продукт, в то время как в случае использования субстратов с менее стерически затрудненными заместителями, такими как метил- или метоксигруппа наблюдалась пониженная селективность. Арилирование содержащих электроноакцепторные заместители субстратов протекало с более высокой селективностью, чем галогенсодержащих субстратов. Авторы также обнаружили влияние природы галогенидного заместителя на

региоселективность, что позволило им предположить возможность взаимодействия галогенида с металлом в стадии арилирования субстрата.

Для того чтобы установить, будет ли катализатор селективно реагировать с электронодонорными или электроноакцепторными субстратами, авторы проводили конкурентные эксперименты с двумя амидными соединениями. В случае использования амида **1** реакция может протекать как с активированным кольцом, содержащим метоксизаместитель, так и с неактивированным кольцом (схема 26). В случае использования амида **2** катализатор может взаимодействовать с неактивированным кольцом или с дезактивированным кольцом, содержащим нитрогруппу. С обоими субстратами реакция шла с меньшей селективностью в случае использования более электронодонорных заместителей.

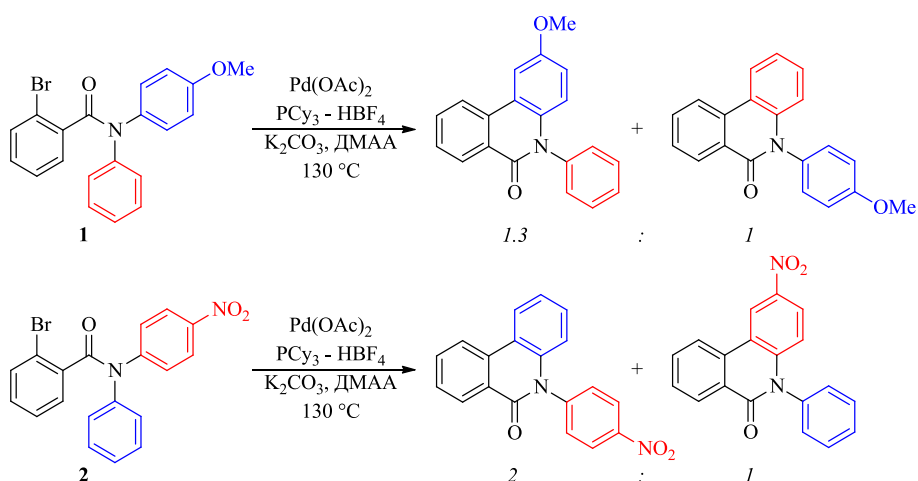


Схема 26. Реакции внутримолекулярного прямого арилирования амидов, синтезированных в [110].

В данной работе отмечалось, что реализация карбопалладирования по типу реакции Мицороки-Хека согласовывалась с полученными экспериментальными результатами, однако расчетные данные [111] показали, что этот маршрут выше по энергии и менее благоприятен, чем альтернативный маршрут метатезиса σ -связи. Авторы предположили, что наиболее вероятной является реализация электрофильного замещения, что также подтверждалось исследованиями КИЭ.

1.3.1.3 Синхронное металлирование-депротонирование

L. Joucla с сотрудниками [13] исследовали катализируемое палладием C-Н арилирование NH-индолов арилгалогенидами, которое позволяло селективно получать C2- и C3-арилиндола путем варьирования природы основания и галогенида с использованием воды в качестве растворителя. В попытках оптимизировать селективное C2-арилирование авторы установили, что арилфосфиновые лиганды играют решающую роль в достижении лучшей производительности катализатора, при этом наиболее высокие активности и селективности по C2-фенилиндолу наблюдались при использовании каталитических систем $\text{PdCl}_2(\text{dppm}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppm}$.

Исследовательская группа Joucla также установила, что на селективность C3-арилирования оказывала существенное влияние природа основания, в частности использование $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ приводило к образованию C3-фенилиндола с высокой селективностью и сопровождалось полной конверсией субстрата как в реакции с иодбензолом, так и с бромбензолом. Авторы получали высокие выходы при использовании как электронодонорных, так и электроноакцепторных арилбромидов в качестве субстратов, при этом они наблюдали полную конверсию C2-фенилиндола в 2,3-дифенилиндол, что позволяло осуществлять двухступенчатый синтез 2,3-диарилиндолов путем последовательного C2- и C3-арилирования индола.

На основании данных о влиянии природы пары основание/арилгалогенид авторы сделали предположение, что в реакции прямого арилирования реализуется маршрут электрофильного замещения в C3-положение индола, в котором участвуют два типа активных частиц палладия (схема 27). Ожидается, что высокоэлектрофильный катионный комплекс палладия **A** легко вступает в реакцию C3-замещения, в то время как для активации нейтрального комплекса **B** необходимо наличие более сильного основания, чем KOAc, вероятно за счет депротонирования *in situ* индольного азота. Авторы предположили, что ключевой интермедиат **B** будет следовать по двум маршрутам: а) миграция C3→C2 палладия,

протекание которой наиболее благоприятно в присутствии слабого основания KOAc, с образованием комплекса Г, который в результате дает C2-региоизомер; б) реароматизация, протекающая преимущественно в присутствии более сильных оснований, таких как CO_3^{2-} или OH^- , с образованием σ -комплекса палладия Д, приводящего к формированию C3-региоизомера в результате восстановительного элиминирования Pd(0). По мнению авторов, реализацией этих механизмов можно объяснить обратную C3-/C2-селективность при использовании LiOH/PhI и увеличение селективности по C3-фенилиндолу при добавлении в реакционную систему бромид-ионов либо более нуклеофильного основания (NaOH или KOH) за счет замещения палладиевых частиц типа А частицами типа Б. Возможность реализации маршрута синхронного металлирования-депротонирования в случае использования KOAc/ArI также не исключается исследовательской группой Joucla.

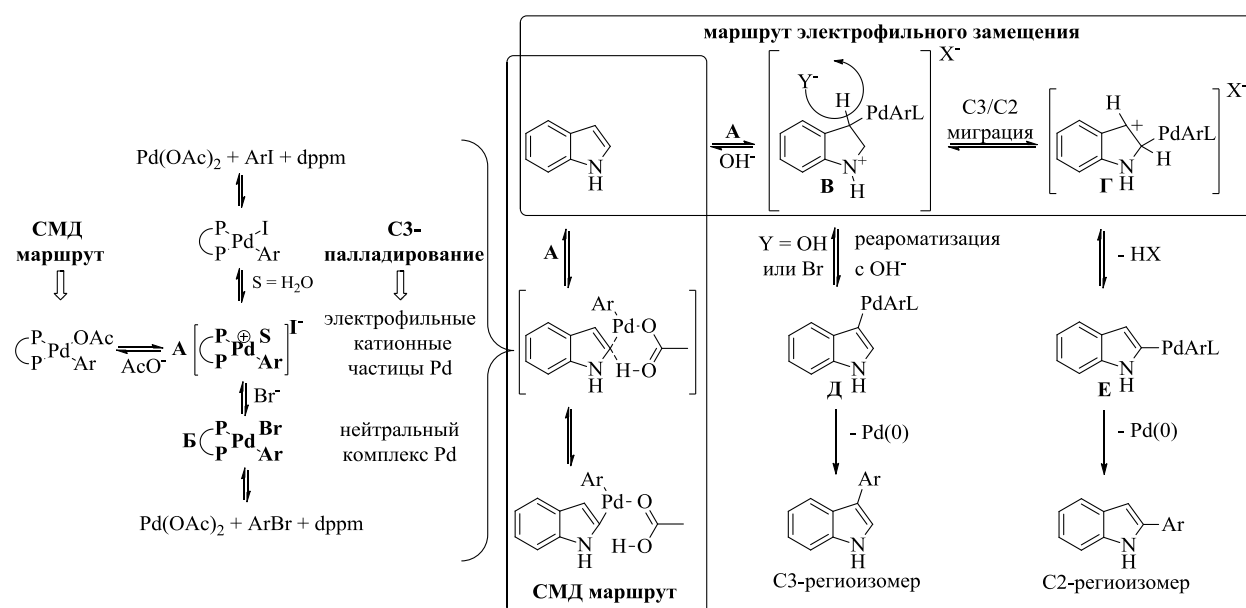


Схема 27. Механизм образования C2- и C3-арилиндолов, предположенный в [13].

Многие исследовательские группы на основании вычислений установили, что для электроноакцепторных ароматических соединений СМД маршрут является энергетически наиболее выгодным [38, 112-115].

Формирование связи Pd-C по этому маршруту протекает одновременно с разрывом C-H связи в арене с образованием биарильных частиц Pd(II), за которым следует восстановительное элиминирование биарильного продукта с регенерацией активного катализатора. Несмотря на достаточно большое количество работ, в которых были сделаны предположения о реализации СМД маршрута, далеко не все они были подтверждены экспериментальными данными.

С целью получить более детальное представление о каталитическом цикле реакции сочетания 4-нитропиридина *N*-оксида, катализируемого Pd(OAc)₂ с использованием соли тетрафторбората три-*трет*-бутилфосфония либо Pd(P-*t*-Bu₃)₂, и установить роль каждого из реагентов при помощи метода спектроскопии ЯМР Н. Y. Sun с сотрудниками [101] провели формально-кинетическое исследование этой реакции. Было установлено, что одна молекула *N*-оксида входит в состав промежуточного соединения, в свою очередь указывая на то, что металлирование арена либо восстановительное элиминирование является скорость-определяющей стадией, однако последнее исключалось вследствие наблюдаемого значимого изотопного эффекта ($k_H/k_D = 3.3$) с использованием *N*-оксида и *N*-оксида-d5-пиридина в качестве исходных азинов.

С помощью вычислительных и экспериментальных исследований и с учетом данных формально-кинетического исследования авторы данной работы предположили каталитический цикл арилирования *N*-оксидов пиридина, изображенный на схеме 28. Результаты кинетических экспериментов позволили предположить быстрое протекание стадии окислительного присоединения арилгалогенидов к частицам Pd(0). В соответствии с наблюдаемым порядком по катализатору (0.5), образующиеся частицы Pd(II) существовали в виде неактивных димеров, которые находились в равновесии с активной мономерной формой катализатора. Однако, поскольку интермедиаты, содержащие связи Pd-Br (схема 28, 1) и Pd-OAc (схема 28, 2), как известно, являются мономерными, Н. Y. Sun с

сотрудниками предположили участие *N*-оксида пиридина в димерной форме. Исследования с добавлением различных комплексов палладия позволили сделать вывод об участии аниона ацетата в формировании переходного состояния в качестве депротонирующего агента. Реакция, вероятно, протекает через формирование комплекса κ^2 -связанного ацетата с палладием (схема 28, 2), из которого *N*-оксид пиридина может вытеснять один из атомов кислорода и координироваться к металлу. Затем реакция, по мнению авторов, протекает через 6-членное переходное состояние по СМД механизму с образованием палладийсодержащих биарильных частиц, которые вступают в стадию восстановительного элиминирования, в результате чего образуется продукт и регенерируется катализатор Pd(0).

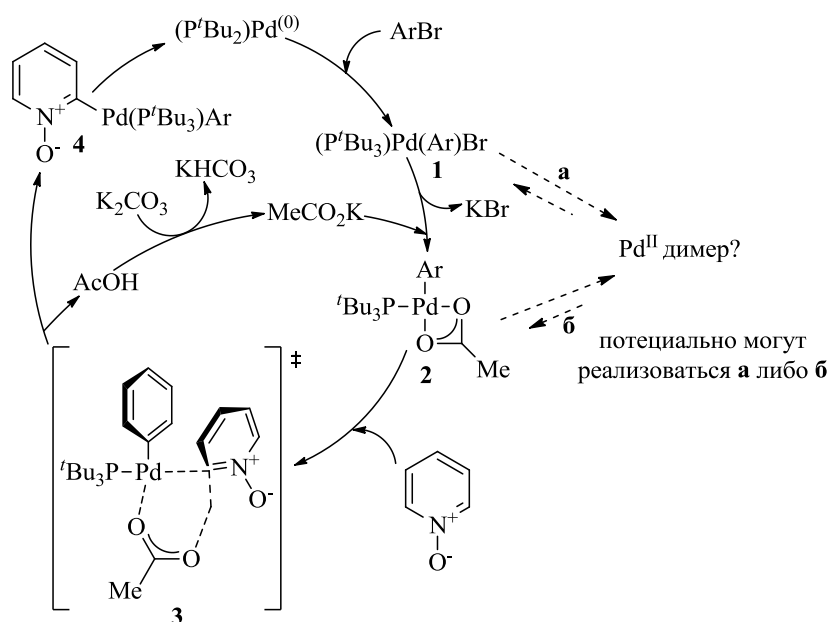


Схема 28. Предположительный каталитический цикл для прямого арилирования *N*-оксидов пиридина через СМД переходное состояние [101].

Авторы [116] установили, что на региоселективность реакции арилирования индолов значительное влияние оказывала кислотность реакционной среды. Результаты эксперимента с дейтерированием *N*-SEM-индола (SEM = 2-(триметилсилил)этоксиметил) показали, что вне зависимости от природы заместителя в бензольном кольце индола, его арилирование не реализуется непосредственно по маршруту

электрофильного замещения в С2-положение, поскольку образования продуктов С2-дейтерирования не наблюдалось. Исследование каталитической конкурентной реакции арилирования *N*-SEM-6-метоксииндола и *N*-SEM-индола бензолом (схема 29) показало, что содержащий электронодонорный заместитель индол ариловался быстрее, чем его незамещенный аналог, а в случае использования *N*-SEM-6-нитроиндола в паре с незамещенным индолом, напротив, быстрее оказывался последний. Такой результат согласовался с возможностью протекания электрофильного замещения.

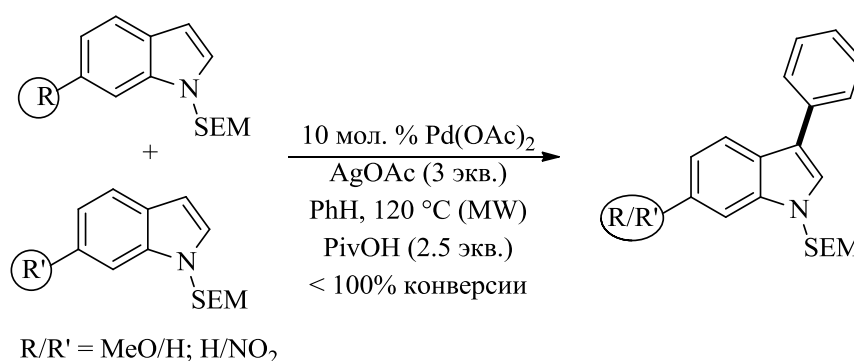


Схема 29. Конкурентная реакция арилирования замещенных *N*-SEM-индолов бензолом [116].

По мнению авторов, электрофильный палладий должен атаковать субстрат в нуклеофильном С3-положении, после чего может произойти 1,2-миграция палладия в С2-положение индола (схема 30 (б)). Однако результаты конкурентных экспериментов показали, что наличие электроноакцепторных групп в С6-положении индола не дестабилизировало продукт такой миграции (схема 30, **3**), а, напротив, способствовало образованию С2-арилиндолов. На основании этого наблюдения, а также квантово-химических расчетов было сделано предположение о том, что индольные субстраты, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы, подвергаются палладированию по маршруту СМД (схема 30 (а)).

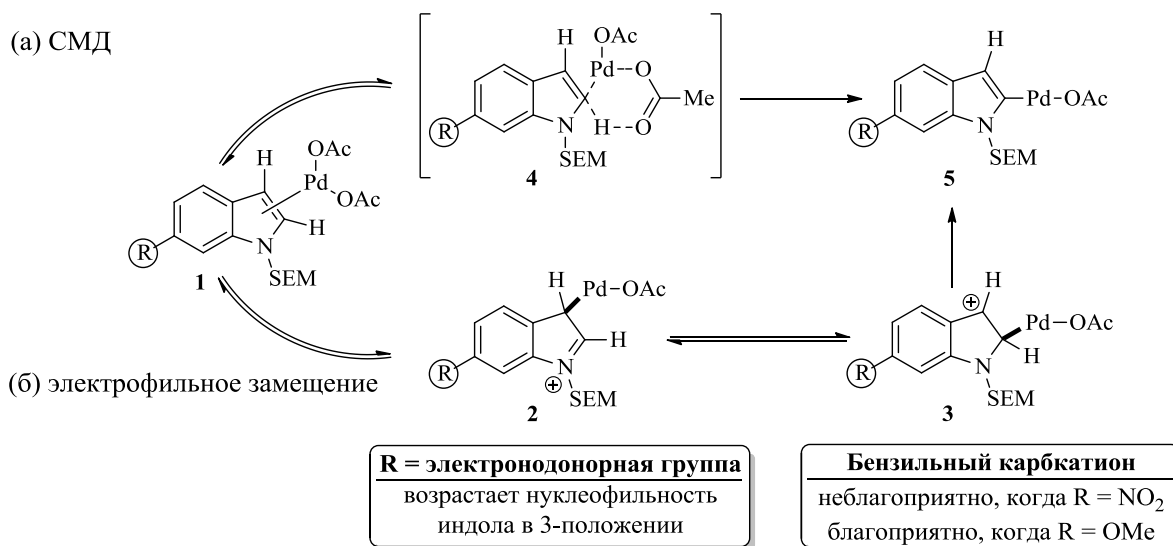


Схема 30. Механизм палладирования индола, предложенный в [116].

В конкурентной реакции арилирования нитро-*N*-SEM-индола *o*-дихлорбензолом и *o*-ксилолом в буферных условиях авторы наблюдали низкую хемоселективность, а в реакции нитро-*N*-SEM-индола с *o*-трифторметилтолуолом – низкую региоселективность, что не согласовалось ни с механизмом электрофильного замещения, ни депротонирования, подразумевающим накопление заряженных промежуточных соединений. Квантово-химический анализ реакции палладирования *o*-трифторметилтолуола показал, что атом углерода, находящийся в *para*-положении по отношению к метильной группе, содержал самый большой частичный отрицательный заряд, поэтому он должен был быть наиболее подверженным палладированию по механизму S_EAr. Анион, образованный в результате отщепления протона в *para*-положении к трифторметильной группе, являлся более стабильным, чем анион, образованный в результате отщепления в *para*-положении по отношению к метильной группе, что указывало на более легкое отщепление протона в ходе кислотно-щелочной реакции. В результате расчетов длины этих двух С-Н связей оказались идентичными (1,075 Å), однако предыдущая расчетная и экспериментальная работа [40] показала, что механизм СМД предпочтительнее для более

длинных связей С-Н, что согласуется с низкой селективностью, наблюдаемой при окислительном сочетании *o*-трифторметилтолуола.

Наконец, чтобы установить, конкурируют ли механизмы СМД и электрофильного замещения, либо реализуется какой-то один из них, авторы провели исследование КИЭ в реакции сочетания бензола и дейтеробензола с *N*-SEM-индолом. Большие значения КИЭ наблюдались в конкурентной реакции с использованием эквимольных количеств бензола и d_6 -бензола, из чего следует, что расщепление С-Н связи в арене является скоростью-определяющей стадией. Кроме того, было установлено, что величина КИЭ не сильно зависела от кислотности среды, указывая на то, что палладирование арена происходит по механизму СМД, а не по маршруту электрофильного замещения или депротонирования.

L. Théveau с сотрудниками [117] отметили, что механизм металлирования-депротонирования может быть не только синхронным (СМД), основанным на взаимодействии С-Pd, которое сопровождается внутренним или внешним отщеплением протона под действием пивалата, но также несинхронным (nСМД), возможность реализации которого сильно зависит от природы основания (схема 31). В литературе существует мало подтверждений второго механизма и есть лишь несколько примеров с использованием палладиевых и медных катализаторов.

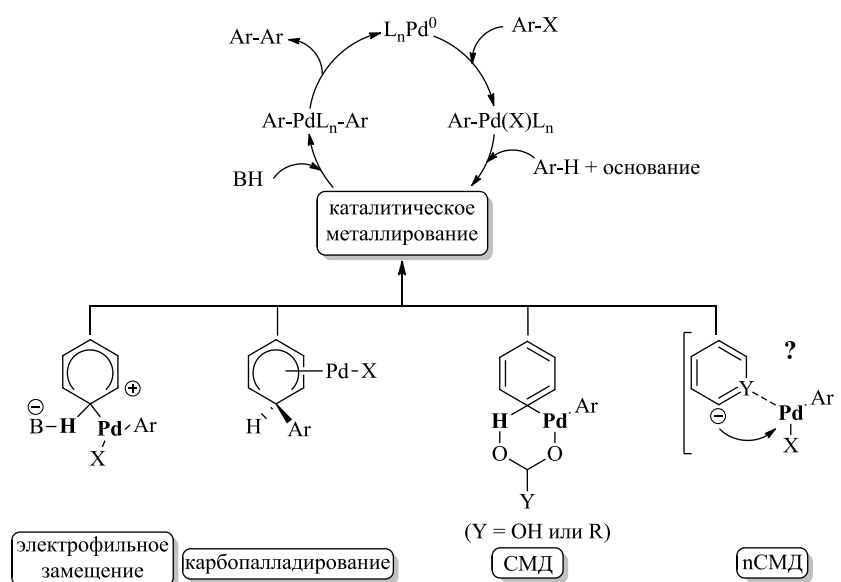


Схема 31. Каталитический цикл для Pd(0)-катализируемого прямого С-Н арилирования (гетеро)ароматических соединений галогенидами и механизмы каталитического металлирования [117].

Эксперименты по прямому С-Н фенилированию этилоксазол-4-карбоксилата бромбензолом в присутствии различных фосфинов и Cs_2CO_3 в качестве основания показали, что электронодонорные лиганды, такие как *Su*-JohnPhos ((2-бифенил)дициклогексилфосфин) и $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, благоприятствовали С2-селективности с образованием 2-фенилоксазола (схема 32). Напротив, С5-селективная реакция по маршруту СМД становилась кинетически предпочтительной с использованием стерически затрудненных и электроноакцепторных лигандов, таких как PCy_3 , $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$, CataXium (ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин) и $\text{P}(t\text{-Bu})_3$. Сравнение этих результатов с полученными при использовании K_2CO_3 С5-селективного прямого С-Н фенилирования привело к трем основным наблюдениям. Во-первых, механизм nСМД оказался селективным в С2-положение с электроноакцепторными лигандами, в то время как СМД селективен в С5-положении с электронодонорными лигандами. СМД оказался также намного менее эффективен с использованием Cs_2CO_3 по сравнению с K_2CO_3 , указывая на то, что стерическое препятствие для содержащегося в основании катиона неблагоприятно для реализации этого механизма. Третье важное наблюдение

авторов состоит в том, что процесс СМД оставался селективным в С5-положении при высоком стерическом влиянии лиганда $P(t\text{-Bu})_3$ даже при использовании более стерически затрудненных оснований Cs_2CO_3 и K_2CO_3 . Такой результат может объяснить потерю эффективности СМД процесса в С2-положении, который протекает в энергетически более выгодное С5-положение, при этом происходит ингибирование конкурентного С2-селективного пСМД процесса.

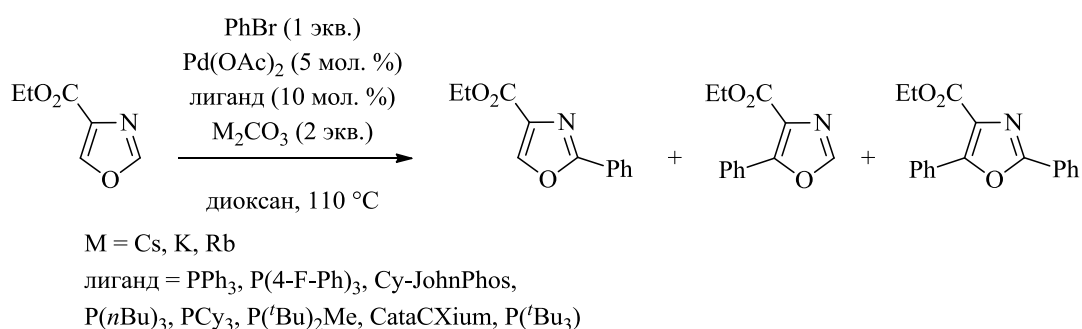


Схема 32. Прямое фенилирование этилоксазол-4-карбоксилата с использованием различных фосфинов и оснований в диоксане [117].

В экспериментах с конкурентным пСМД/СМД прямым фенилированием этилоксазол-4-карбоксилата бромбензолом в присутствии основания Rb_2CO_3 (схема 32) маршрут СМД оказался более кинетически предпочтительным, чем пСМД с электроноакцепторными лигандами, такими как $\text{P}(4\text{-F-Ph})_3$, а также некоторыми электронодонорными фосфинами, в то время как Cy-JohnPhos не благоприятствовал реализации СМД. Селективность в С5-положении сохраняется даже при высоком стерическом затруднении с использованием $\text{P}(t\text{-Bu})_3$. Такой результат стал дополнительным экспериментальным свидетельством того, что электронодонорные лиганды препятствуют протеканию пСМД процесса, при этом оптимальный ингибирующий эффект был получен с $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ лигандом. Исследование фосфинов показало, что электронодонорные $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ могут переключать селективность с С2- в С5-положение.

L. Théveau и его исследовательская группа предположили, что механизм по типу n СМД подразумевает предшествующее стадии депротонирования взаимодействие координированного к углероду арилпалладиевого комплекса с атомом азота субстрата. Образованный в результате окислительного присоединения галогенсодержащий арилпалладиевый комплекс участвует в энергетически благоприятной реакции замещения галогена, приводящей к образованию карбонатно-координированного арилпалладиевого комплекса, в котором происходит внутримолекулярное отщепление протона в $C2$ -положении. Изучение селективности реакции фенилирования окса(тиа)зол-4-карбоксилата бром- и хлорбензолом в присутствии электронодонорных и электроноакцепторных фосфинов показало, что $C2$ -селективная реакция по маршруту n СМД оказалась более предпочтительной с хлорбензолом при использовании электронодонорных лигандов как в экспериментах с оксазолами, так и с тиазолами. Здесь лиганд действует как ингибитор реакции замещения галогена для увеличения времени жизни хлорсодержащего арилпалладиевого комплекса. Этот комплекс оказался активным в процессе n СМД.

Таким образом, исследователи приводят два важных обоснования реализации механизма n СМД. Во-первых, вероятность протекания внутримолекулярной реакции n СМД может быть значительно снижена кинетически благодаря использованию электронодонорных лигандов, особенно $P(t-Bu)_3$, в пользу $C5$ -селективной СМД-реакции. Кроме того, реакцию замещения хлорида можно кинетически подавить за счет использования электронодонорных лигандов, чтобы позволить протекать реакции n СМД с электрофильным хлорсодержащим арилпалладиевым комплексом через процесс межмолекулярного депротонирования.

В работе [40] Gorelsky S. I. и др. реализацией маршрута СМД объясняли реакционную способность и селективность, наблюдаемые в реакции не только некоторых простых арен и электроноакцепторных бензолов, но и самых разнообразных арен, какие только могут

использоваться в качестве партнеров по сочетанию для прямого арилирования арилгалогенидами. При помощи DFT расчетов реакции с некоторыми простыми аренами, а также гетероаренами авторы установили для каждой реакции переходное состояние, при этом все они соответствовали маршруту СМД.

1.3.2 Гипотеза кооперативного механизма

J. F. Hartwig с соавторами [12] синтезировали комплекс $P(t\text{-Bu})_3\text{Pd}(\text{Ar})(\text{OAc})$ (схема 33, **1**) и установили, что этот комплекс не приводил к образованию продукта в реакции с *N*-оксидом пиридина (PyO), при этом формирующийся в результате разложения **1** комплекс $[\text{Pd}(\text{OAc})(t\text{-Bu})_2\text{PCMe}_2\text{-CH}_2]_2$ (схема 33, **2**) катализировал реакцию **1** с PyO с образованием арилированного продукта. На основании этого наблюдения авторы предположили, что реакция протекает через кооперативный процесс функционализации С-Н связи, в котором одно металлсодержащее соединение расщепляет С-Н связь, а второе функционализирует фрагмент, полученный в результате этого расщепления. Формально-кинетическое исследование в совокупности с данными ^{19}F ЯМР показало, что **1** не принимает участия в скорость-определяющей стадии реакции **1** с PyO , а расщепление С-Н связи происходит за счет взаимодействия PyO с **2**. DFT расчеты также свидетельствовали о взаимодействии PyO именно с **2**, а не с **1**.

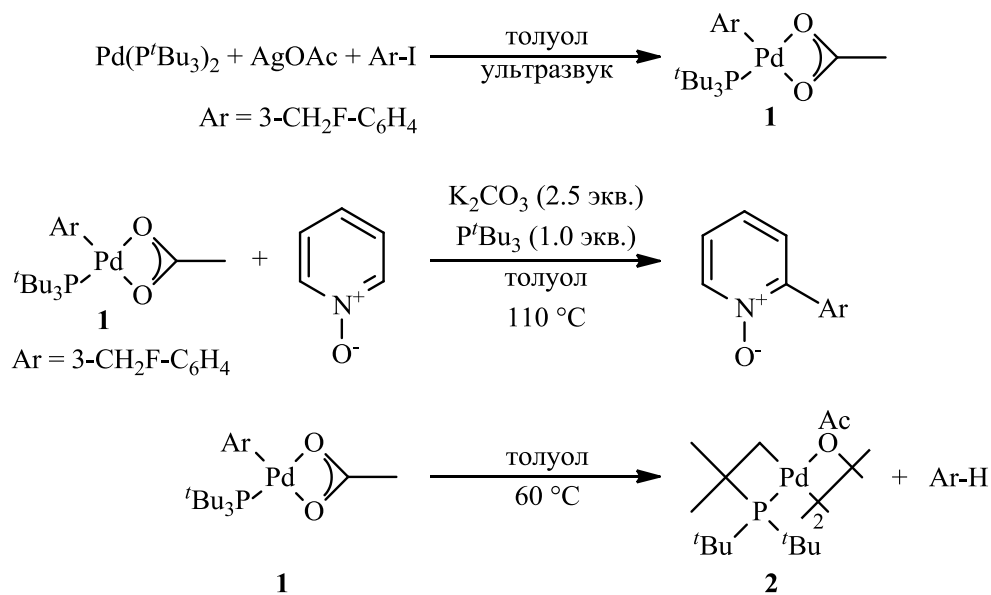


Схема 33. Синтез $\text{P}(t\text{-Bu})_3\text{Pd}(\text{Ar})(\text{OAc})$, его реакция с PyO и формирование комплекса $[\text{Pd}(\mu^2\text{-OAc})(\kappa^2\text{-}(t\text{-Bu})_2\text{PCMe}_2\text{-CH}_2)]_2$ [12].

Механизм прямого арилирования PyO , представленный авторами [12] на схеме 20, включает взаимодействие двух отдельных металлсодержащих фрагментов в двух соединяющихся каталитических циклах. Левый цикл начинается с окислительного присоединения арилбромида к $\text{L}_n\text{Pd}(0)$ с образованием интермедиата арилпалладия (II) Г. Замещение ацетат-иона бромид-ионом приводит к образованию арилпалладиевого интермедиата (1), который участвует в расщеплении С-Н-связи в гетероароматическом соединении. Далее этот интермедиат подвергается трансметаллированию циклометаллированным интермедиатом Б с образованием гетероарилпалладиевых частиц. Восстановительное элиминирование затем приводит к образованию продукта – оксида 2-арилпиридина и регенерации активного $\text{Pd}(0)$, которой завершается цикл, показанный слева на схеме 20. Во втором цикле, показанном справа, мономерный $\text{Pd}(\text{OAc})(t\text{-Bu})_2\text{PCMe}_2\text{CH}_2$ реагирует с PyO с образованием комплекса Б, содержащего циклометаллированный фосфин.

Предположение, выдвинутое Hartwig, было подкреплено результатами работы [118], в которой описывалось прямое арилирование простых аренов с использованием катализатора Pd с дииминовым лигандом с высоким TON (\leq

290) (схема 34). Авторы этой работы отмечали, что для прямого арилирования бензола арилбромидами не было представлено доказательств кооперативного механизма с тех пор, как Fagnou предложил монометаллический механизм [34], а Gorelsky теоретически предположил, что биметаллический (т. е. кооперативный) механизм является более предпочтительным [119].

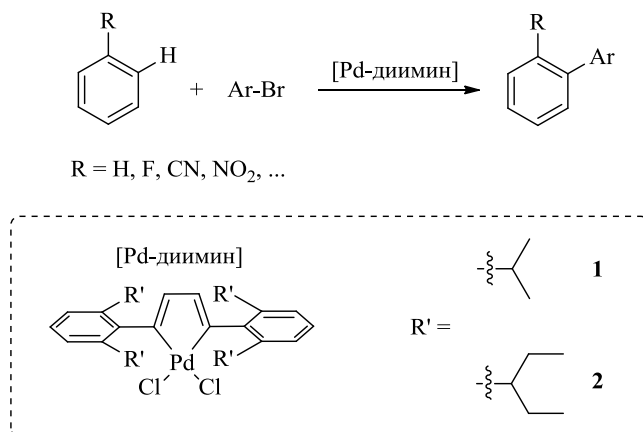


Схема 34. Прямое C-H арилирование простых аренов в присутствии комплекса палладия с дииминовыми лигандами [118].

J. Kim и S. H. Hong обратили внимание на то, что одна Pd-арильная частица **Б** (схема 35) может быть образована в результате окислительного присоединения арилбромида к **А**, в то время как другие палладийсодержащие частицы **Д** могут быть получены в результате активации C-H с помощью **Г**. Как **Б**, так и **Д** могут подвергаться трансметаллированию с образованием комплекса Pd(II) и ArAr' **В**. В этом механизме трансметаллирование может функционировать, даже если дииминовый лиганд хелатирует Pd центр.

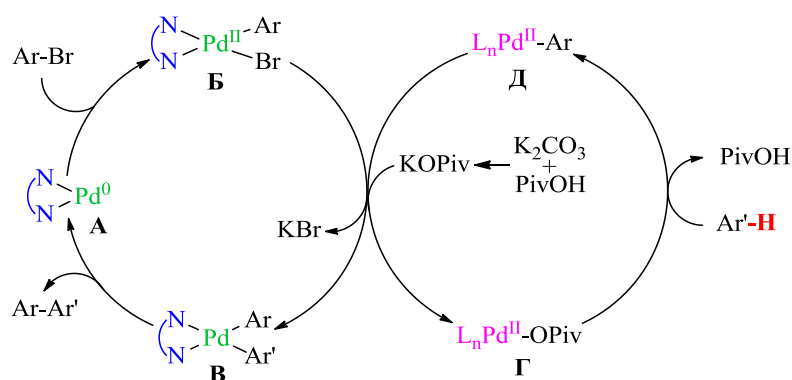


Схема 35. Кооперативный механизм, предложенный в работе [118].

Авторами был синтезирован комплекс PdAr(диимин)(OPiv) **3**, который гипотетически мог являться интермедиатом в исследуемой реакции, однако его стехиометрическая реакция с фторбензолом (схема 36) приводила к очень низкому выходу целевого продукта **4**, но к большому количеству продукта побочного гомосочетания **5**. При добавлении дииминового комплекса палладия **1** (схема 34) выход продукта **4** увеличивался, а продукта гомосочетания – уменьшался. Наличие дополнительного источника палладия в стехиометрической реакционной смеси значительно повышало реакционную способность, и, если бы реакция следовала по монометаллическому механизму, добавление комплекса палладия не влияло бы на выход реакции. При этом комплекс **3** требовал присутствия еще одного комплекса палладия для достижения высокой реакционной способности в соответствии с механизмом, представленным на схеме 35.

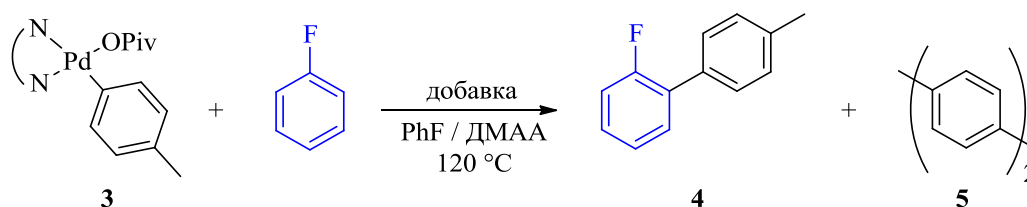


Схема 36. Стехиометрическая реакция комплекса PdAr(диимин)(OPiv) [118].

Несмотря на то, что во многих реакциях, предположительно протекающих по кооперативному механизму, имеет место стадия трансметаллирования, подробности ее реализации до сих пор не были описаны. Исследовательская группа Hashmi представила подробное

теоретическое исследование трансметаллирования в реакции кросс-сочетания, катализируемой биметаллическим Au/Pd катализатором с использованием моно- и бидентатных лигандов [118, 120, 121]. На основании данных, полученных в результате этого исследования, авторы рассматривали два возможных маршрута реализации трансметаллирования с бидентатным дииминовым комплексом Pd (схема 37). Маршрут А представляет собой синхронный механизм, протекающий через четырехчленное переходное состояние, однако наличие стерически затрудненного дииминового лиганда может препятствовать его протеканию.

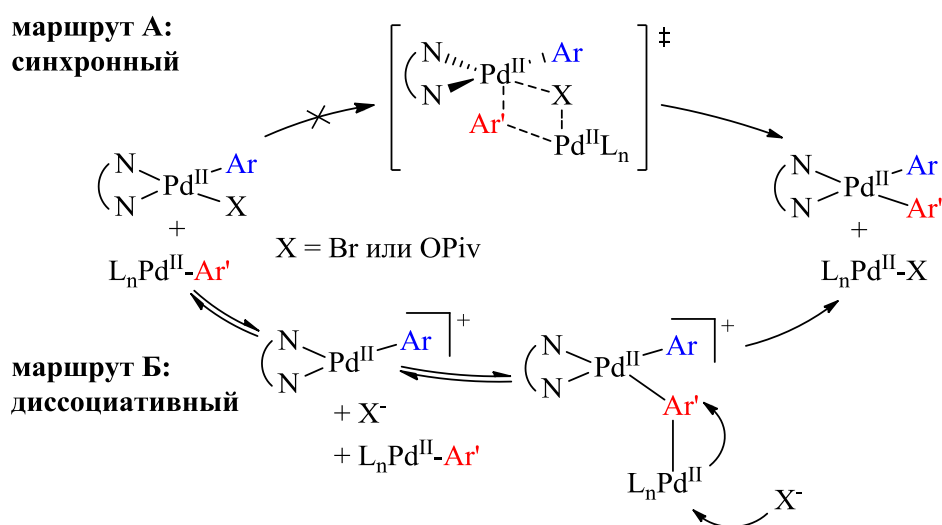
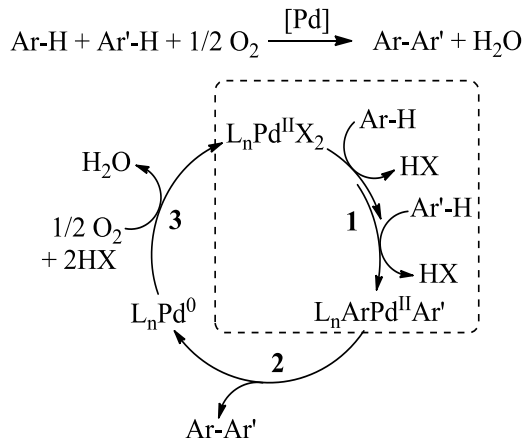


Схема 37. Предполагаемый в [118] маршрут стадии трансметаллирования.

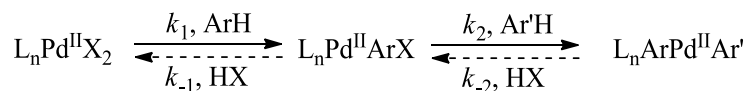
Другим возможным механизмом является маршрут Б, представляющий собой многостадийный процесс. Согласно этому маршруту, анионный лиганд диссоциирует, образуя катионный комплекс палладия с вакантным координационным местом. Арильная группа второй содержащей палладий частицы связывается по вакантному положению, и затем анион способствует переносу арильной группы, завершая стадию трансметаллирования. Низкую скорость и выход продукта в реакции электроноакцепторных арилбромидов можно объяснить участием катионного интермедиата палладия. Наличие электроноакцепторной арильной группы может сделать диссоциацию анионного лиганда неблагоприятной, тем самым прервав реакцию. Кроме

того, авторы наблюдали значительное влияние растворителя на протекание реакции, поскольку максимальные выходы продуктов наблюдались только в ДМАА, что указывает на стабилизацию ионного промежуточного комплекса полярным растворителем [8, 122, 123].

На основании кинетических экспериментов в совокупности с данными измерений КИЭ и Н/Д обмена авторы [124] сделали вывод о наиболее вероятной реализации кооперативного механизма окислительного гомосочетания *o*-ксилола в сравнении с монометаллическим (схема 38). Кроме того, было установлено, что при низких значениях [Pd] более низкая стационарная концентрация интермедиата [ArPd(II)L_nX] указывала на то, что скорость-определяющей стадией является трансметаллирование. При более высоких значениях концентрации палладия скорость биметаллического трансметаллирования возрастает быстрее, чем скорость мономолекулярной стадии активации С-Н связи, при этом С-Н активация может быть скоростью-определяющей.



(а) Монометаллический: последовательная С-Н активация



(б) Биметаллический: параллельная С-Н активация / трансметаллирование

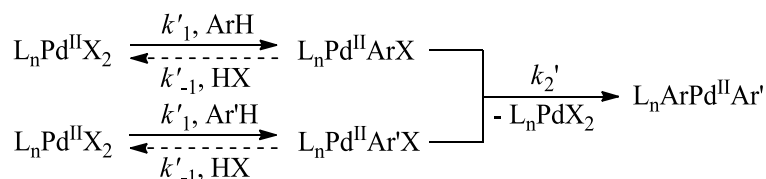


Схема 38. Катализируемое палладием аэробное окислительное сочетание

биарилов и два возможных маршрута формирования интермедиата типа ArPdAr' [124].

Таким образом, анализ литературы показал, что, несмотря на значительный интерес исследователей к реакциям прямого арилирования, на данный момент отсутствует единая точка зрения относительно маршрута формирования продуктов этой реакции. Кроме того, большинство разработанных методик осуществления процессов прямого арилирования требуют использования жестких условий реакции (например, высоких температур), токсичных растворителей, высоких загрузок катализатора, часто характеризуются ограниченной селективностью. При всем этом наблюдается явный недостаток экспериментальных свидетельств в пользу реализации того или иного механизма протекания реакции. Разработка новых мягких и широко применяемых стратегий C-H арилирования на сегодняшний день остается актуальной задачей исследователей, решение которой невозможно без подробного представления о механизмах реализации данных процессов.

1.4 Заключение

Несмотря на большой интерес научного сообщества к реакциям Мицороки-Хека и родственному процессу прямого арилирования ароматических и гетероароматических соединений, на некоторые вопросы, связанные с деталями механизмов их протекания, все еще нет однозначных ответов. В частности, существует достаточно большой объем исследований, посвященных установлению природы истинно каталитически активных комплексов в реакциях Мицороки-Хека и прямого арилирования гетероциклов, однако данные, полученные в различных работах, зачастую противоречат друг другу. Важно отметить, что многие выводы относительно участия того или иного типа палладийсодержащих комплексов были сделаны исключительно на основе модельных экспериментов, квантово-химических расчетов, а также с использованием *ex situ* методов исследования, вследствие чего нуждаются в надежном экспериментальном подтверждении.

Примечательно, что в случае реакции прямого арилирования задача по установлению природы каталитически активных комплексов осложняется тем фактом, что до сих пор отсутствует единое мнение о самой природе стадии разрыва С-Н связи и маршруте формирования продуктов реакции, и как следствие, исследования активного катализатора становятся еще более затрудненными.

Характерные для сложных каталитических реакций процессы взаимопревращения различных форм катализатора обуславливают необходимость применения нового подхода, способного давать корректные результаты в условиях нестационарности концентрации катализатора. Таким методом может стать анализ дифференциальной селективности конкурирующих реакций, применение которого и было направлено на поиск ответов на вопросы о деталях функционирования каталитических систем реакции Мицороки-Хека и прямого арилирования индола во второй и третьей главах диссертационной работы.

2 Результаты и их обсуждение

2.1 Применение подхода, базирующегося на анализе дифференциальной селективности, для установления природы каталитически активных соединений

Как было показано в литературном обзоре, несмотря на значительное количество работ, посвященных исследованиям природы каталитически активных соединений в реакциях кросс-сочетания и родственных процессах, вопрос об истинной природе активных частиц в реальных каталитических условиях таких реакций остается открытым. Для решения этой задачи в данном исследовании был применен метод, основанный на анализе дифференциальной селективности реакции, величина которой, в отличие от традиционно измеряемых каталитической активности или интегральной селективности, не зависит от концентрации каталитически активных частиц, а определяется исключительно их природой, что играет ключевую роль в

ситуациях, когда природа активного катализатора точно не известна, либо когда его концентрация ультранизкая и/или нестационарная. Как следствие, изменения дифференциальной селективности, в отличие от каталитической активности, могут стать однозначным показателем изменения природы активных частиц [125].

Ранее на примере реакций Мицороки-Хека, Сузуки-Мияуры и Соногаширы был разработан и успешно апробирован подход на базе метода конкурирующих реакций, позволяющий установить характер (обратимый/необратимый, быстрый/медленный) селективность-определяющих стадий каталитического цикла с участием любого реагента реакции, а также тип механизма катализа (гомогенный/гетерогенный) [15, 125].

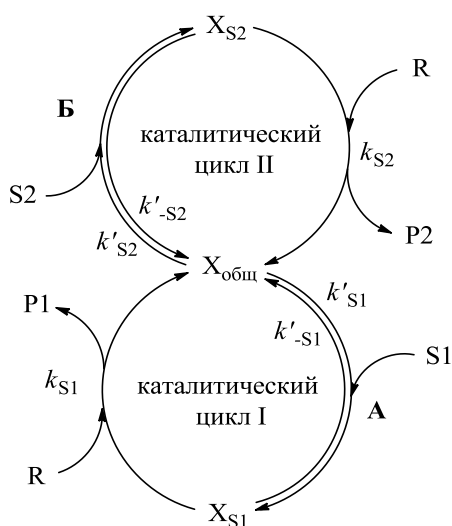


Схема 39. Схема реакции с участием двух конкурирующих субстратов $S1$ и $S2$ и одним общим реагентом R .

Было показано, что в любой реакции двух субстратов $S1$ и $S2$, конкурирующих за общий катализатор, с общим реагентом R (схема 39) отношение скоростей образования продуктов $P1$ и $P2$, образующихся из $S1$ и $S2$ соответственно, представляет собой отношение:

$$\frac{r_{P2}}{r_{P1}} = \left(\frac{k'_{S2} k_{S2}}{k'_{S1} k_{S1}} \right) \left(\frac{k'_{-S1} + k_{S1} [R]}{k'_{-S2} + k_{S2} [R]} \right) \frac{[S2]}{[S1]} \quad (1)$$

где r_{P1} , r_{P2} – скорости образования продуктов $P1$ и $P2$, а k_{S1} , k'_{S1} , k'_{-S1} , k_{S2} , k'_{S2} , k'_{-S2} – константы скоростей стадий каталитического цикла.

Поскольку обычно под величиной дифференциальной селективности (Sel_{dif}) по определенному продукту понимается отношение скорости его образования (r_{P1}) к сумме скоростей образования всех продуктов (r_{P1} , r_{P2}), то дифференциальная селективность однозначно связана с отношением скоростей образования этих продуктов и, следовательно, может использоваться в роли характеризующего ее параметра:

$$Sel_{dif} = \frac{r_{P1}}{r_{P1} + r_{P2}} = \frac{1}{1 + r_{P2}/r_{P1}}$$

$$\frac{r_{P2}}{r_{P1}} = \frac{d[P2]/dt}{d[P1]/dt} = \frac{d[P2]}{d[P1]} = \frac{1 - Sel_{dif}}{Sel_{dif}} \quad (2)$$

В качестве метода качественной и количественной оценки величины дифференциальной селективности можно использовать фазовые траектории реакции, представляющие собой зависимости выходов продуктов конкурирующих реакций друг от друга [125]. В соответствии с (2) тангенс угла наклона касательной к любой точке фазовой траектории типа $[P2] = f([P1])$ представляет собой отношение скоростей накопления продуктов конкурирующих реакций, которое в случае образования двух продуктов однозначно характеризует величину дифференциальной селективности (рис. 3) [15].

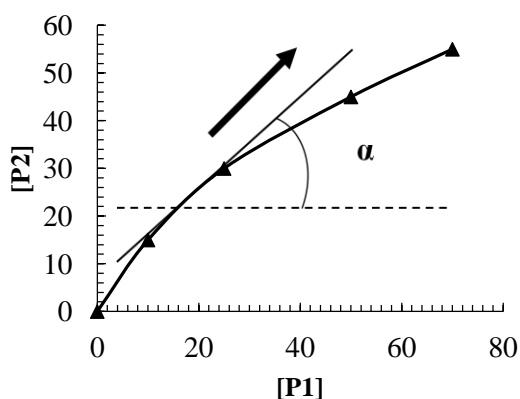


Рис. 3. Пример фазовой траектории, построенной с использованием значений концентраций продуктов $[P1]$, $[P2]$, образующихся в реакции из двух конкурирующих субстратов (стрелкой указано направление времени реакции).

Таким образом, уже на качественном уровне по совпадению или несовпадению фазовых траекторий можно судить о наличии или отсутствии различий в величинах дифференциальной селективности. Путем варьирования определенных параметров реакции и построения фазовых траекторий по концентрациям образующихся в ней продуктов можно получать информацию о возможных изменениях, происходящих в относительно ограниченном наборе элементарных стадий каталитических циклов, которые определяют селективность образования рассматриваемых продуктов реакции.

Применение метода фазовых траекторий, позволяющего визуализировать изменения дифференциальной селективности, позволяет определить тип активной формы катализатора при проведении реакции в условиях, способствующих формированию анионных, нейтральных или катионных комплексов. Так, в случае добавления в каталитическую систему солей, содержащих способные к координации анионы и не координирующиеся катионы, чувствительность дифференциальной селективности к природе аниона добавляемой соли может стать индикатором его вхождения в состав активных комплексов. Если же селективность

окажется чувствительной к природе добавок нейтральных лигандов, это можно рассматривать как свидетельство в пользу формирования активных комплексов с этими лигандами. С учетом этих факторов измерение дифференциальной селективности следует проводить в сериях экспериментов с варьированием природы добавляемых в каталитическую систему солей, содержащих координирующиеся анионы различной основности.

2.1.1 Установление типа активных комплексов в реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот

Вышеописанный метод был применен для установления природы каталитически активных соединений в модифицированной реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот в «безлигандных» каталитических условиях, то есть в условиях отсутствия сильных органических лигандов. Такой вариант проведения сочетания алкенов с ангидридами ароматических кислот является перспективным в сравнении с традиционной реакцией Мицороки-Хека с участием алкенов и арилгалогенидов, поскольку не требует добавления основания, а также позволяет избежать возникновения стехиометрических количеств эндогенных галогенид-ионов, образующихся в результате конверсии арилгалогенида [20, 72, 73].

Для исследования природы каталитически активных соединений реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот было проведено два типа конкурентных экспериментов. Установление закономерностей дифференциальной селективности в конкурентных реакциях арилирования стирола конкурирующими ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот (схема 40 (а)), а также в реакции арилирования конкурирующих стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты (схема 40 (б)) способно дать информацию о природе активных соединений Pd(0) в стадии окислительного присоединения ангидрида (схема 41, стадия

А), и соединений Pd(II) в стадии координации/внедрения алкена (схема 41, стадия Б) соответственно.

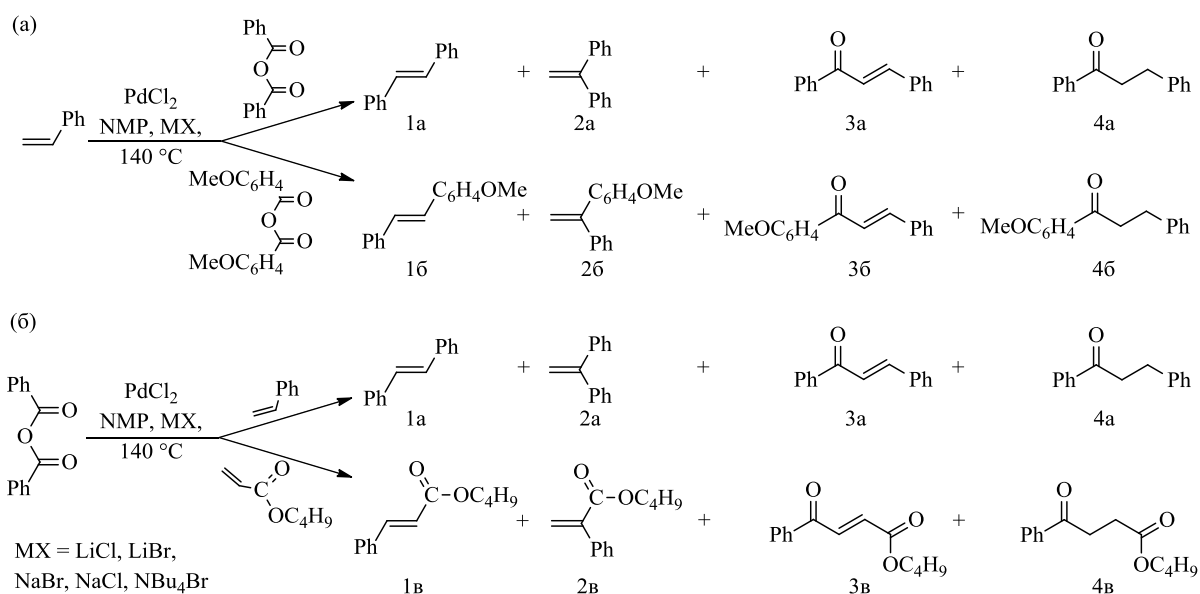


Схема 40. Реакция арилирования алкенов ангидридами ароматических кислот (а) в условиях конкуренции ангидридов, (б) в условиях конкуренции алкенов.

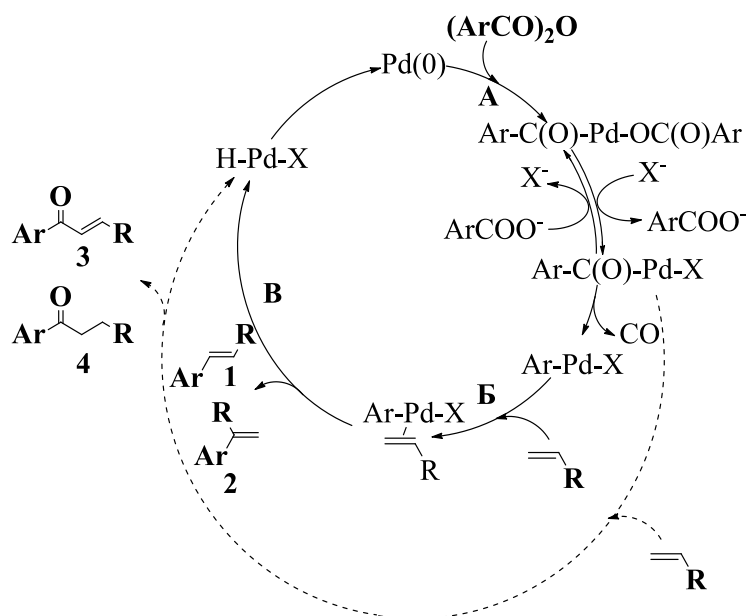


Схема 41. Общепринятый механизм каталитического цикла реакции Мицороки-Хека с использованием ангидридов ароматических кислот (лиганды при палладии опущены); R = Ar, C(O)Alk.

Известно, что в реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот добавление неорганической галогенидной соли приводит к значительному увеличению каталитической активности [20, 126]. В [127] с помощью *ex situ* ЯМР было установлено, что природа галогенид-иона может влиять на состав активных комплексов в фосфинсодержащих каталитических системах путем замещения бензоатных лигандов, образующихся в избытке в результате конверсии ангидрида, и комплексы палладия содержат только анионы добавляемой соли. Было предположено, что по аналогии с фосфинсодержащей каталитической системой активные интермедиаты палладия в отсутствие фосфиновых лигандов при добавлении галогенидных солей могут также включать в свой состав галогенид-ионы. Данное предположение не было экспериментально проверено, так как при использовании «безлигандной» каталитической системы исчезает возможность использования ЯМР-спектроскопии. Для его проверки можно использовать измерения дифференциальной селективности, тем более что в этом случае эксперименты проводятся в реальных каталитических условиях и не требуют *ex situ* анализа для определения состава и строения соединений катализатора. Если галогенид-ионы добавляемой соли входят в состав активных соединений катализатора, дифференциальная селективность реакции должна зависеть от природы, но не от количества галогенид-ионов (с учетом того, что количества используемой соли будет достаточно для образования насыщенных галогенид-ионами комплексов палладия).

Для установления природы интермедиата Pd(0) фазовые траектории реакции конкурентного арилирования стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот строились по суммам концентраций всех продуктов реакции (схема 40, **1a-4a** – **1b-4b**), поскольку Pd(0) участвует в образовании всех этих продуктов (схема 41). Для установления природы интермедиата Pd(II), который принимает участие только в образовании продуктов **1** и **2** (схема 41) (в то время как карбонилсодержащие **3** и **4** формируются в результате протекания отдельного каталитического цикла из

интермедиата ArC(O)PdX , фазовые траектории реакции конкурентного арилирования стирола и *n*-бутилакрилата были построены по суммам концентраций продуктов **1** и **2**. Проведение серии экспериментов с варьированием концентрации добавки LiCl в конкурентной реакции с участием двух ангидридов карбоновых кислот (схема 40 (а)) показало, что фазовые траектории, построенные по концентрациям образующихся из каждого ангидрида продуктов, совпадали (рис. 4 (а)). Такой результат согласуется с предположением о катализе на галогенсодержащих комплексах палладия в стадии, где конкурируют два ангидрида – их окислительном присоединении к комплексам Pd(0) (схема 41, стадия А). В случае конкуренции двух алкенов влияния концентрации LiCl на вид фазовых траекторий также не наблюдалось (схема 40 (б); рис. 4 (б)), что указывает на независимость дифференциальной селективности от концентрации хлорид-ионов в стадии с участием алкенов, т. е. в стадии координации/внедрения (схема 41, стадия Б).

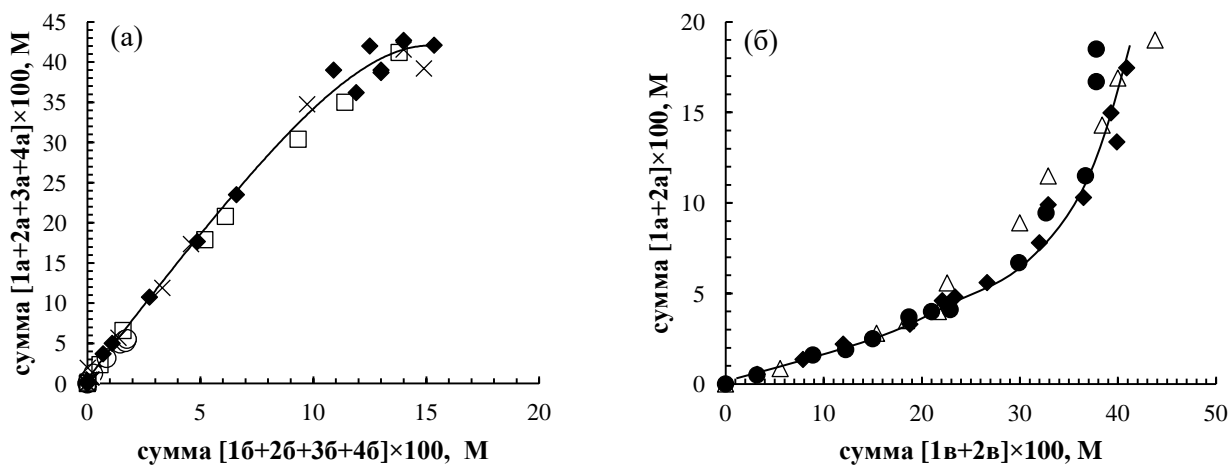


Рис. 4. Фазовые траектории конкурентного арилирования (а) стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот при использовании 0.5 ммоль (\blacklozenge), 2 ммоль (\square), 3 ммоль (\times) LiCl ; (б) стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты при использовании 0.5 ммоль (\blacklozenge), 1 ммоль (\bullet) и 2 ммоль (\triangle) LiCl (NMP, PdCl_2 , 140 °C).

Следует отметить, что активности каталитической системы при варьировании концентрации LiCl существенно различались. Однако неизменность дифференциальной селективности позволила сделать однозначный вывод об идентичной природе активных частиц. Изменение же каталитической активности при различных концентрациях LiCl обусловлено исключительно изменениями количества галогенсодержащих активных частиц, а не изменениями их природы. Возможность сделать такой вывод демонстрирует принципиальное преимущество измерений дифференциальной селективности по сравнению с результатами, полученными при исследованиях каталитической активности. Кроме того, добавление бензоата натрия и бензойной кислоты не повлияло ни на вид интегральных кинетических кривых, ни на вид фазовых траекторий, что указывает на независимость как каталитической активности, так и дифференциальной селективности соответственно от присутствия этих добавок и согласуется с результатами *ex situ* ЯМР-исследования фосфинсодержащих систем [127]. Полученные результаты (рис. 4) подтверждают ранее выдвинутое предположение о катализе с участием галогенсодержащих комплексов палладия, которое было основано только на результатах модельных экспериментов, проводимых не в реальных каталитических условиях [127].

В отличие от концентрации галогенидной соли ее природа оказывала существенное влияние на вид фазовых траекторий конкурентных реакций, а соответственно и на величину дифференциальной селективности. Кроме того, дифференциальная селективность оказалась чувствительной как к природе галогенид-аниона, так и катиона соли. Так, замена NaBr на NaCl в конкурентной реакции бензойного и 4-метоксибензойного ангидридов (рис. 5 (a)) приводила к несовпадению фазовых траекторий. Сильное влияние природы аниона неорганической соли на дифференциальную селективность в реакции с участием конкурирующих ангидридов однозначно указывало на вхождение галогенид-иона в состав активных в стадии окислительного

присоединения комплексов Pd(0) (схема 42). При этом в случае использования NaCl вместо LiCl фазовые траектории реакций также не совпадали, свидетельствуя о влиянии природы щелочного металла на дифференциальную селективность (рис. 5 (а)). Более слабое влияние природы катиона соли на дифференциальную селективность наблюдалось в случае использования бромидных солей (рис. 5 (а)). Однако стоит отметить, что совпадение фазовых траекторий возможно не только в случае неизменности природы активных комплексов, но и в случае слабой зависимости констант скоростей элементарных стадий, определяющих величину дифференциальной селективности, от варьируемых параметров [15]. Тем не менее, несовпадение фазовых траекторий при использовании LiCl и NaCl однозначно указывало на влияние природы щелочного металла на селективность реакции в стадии с участием конкурирующих ангидридов ароматических кислот, т. е. в стадии окислительного присоединения (схема 41, стадия А).

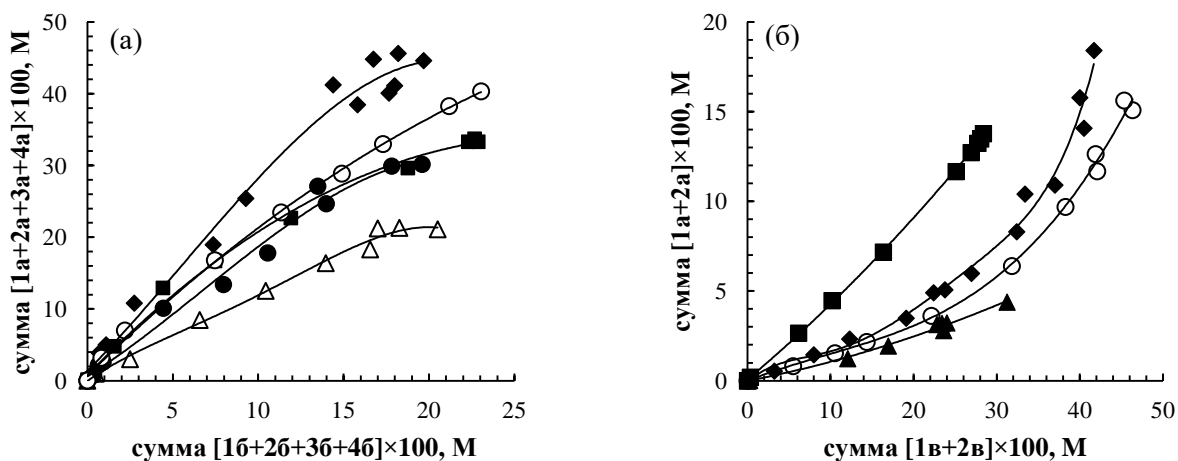


Рис. 5. Фазовые траектории конкурентного арилирования (а) стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот при использовании 0.5 ммоль LiCl (◆), NaCl (△), NaBr (●), LiBr (○) и NBu₄Br (■); (б) стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты при использовании 0.5 ммоль LiCl (◆), NaBr (○), NaCl (■) и NBu₄Br (▲) (NMP, PdCl₂, 140 °C).

Поскольку катион щелочного металла не может непосредственно координироваться к палладию, его влияние на относительную реакционную

способность активных частиц наиболее вероятно в случае анионной природы этих частиц вследствие электростатического взаимодействия в образующихся ионных парах. Следовательно, влияние как катиона, так и аниона неорганической соли на селективность реакции конкурентного арилирования стирола ангидридами ароматических кислот можно объяснить анионной природой соединений Pd(0), активных в стадии окислительного присоединения (схема 42 (а)).

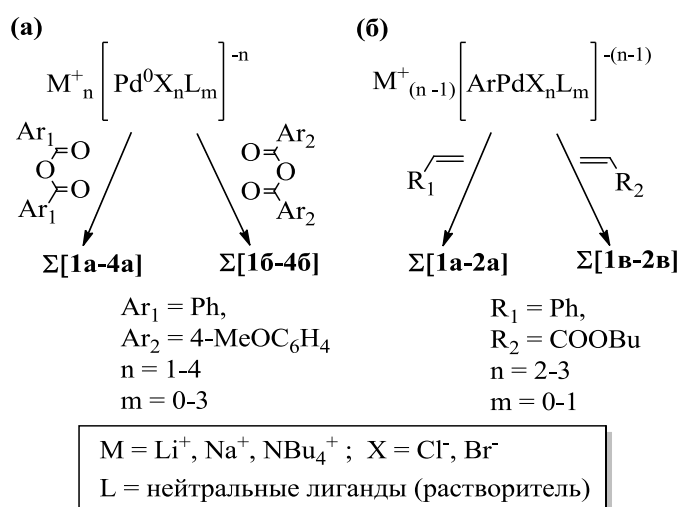


Схема 42. Каталитически активные комплексы, определяющие величину дифференциальной селективности в условиях конкуренции пары (а) ангидридов ароматических кислот и (б) пары алкенов.

Аналогичные закономерности были получены для реакции двух конкурирующих алкенов (схема 40 (б); рис. 5 (б)). Фазовые траектории реакций с использованием добавок NaBr и NaCl не совпадали, указывая на зависимость дифференциальной селективности стадии каталитического цикла, в которой конкурируют алкены, от природы галогенид-иона, т. е. на его вхождение в активный комплекс Pd(II), участвующий в стадии координации/внедрения алкенов (схема 41, стадия Б). В то же время использование LiCl вместо NaCl и NaBr вместо NBu₄Br однозначно свидетельствовало о сильном влиянии катиона соли, не способного напрямую координироваться к Pd(II), на дифференциальную селективность

реакции и, следовательно, на природу активных частиц. Таким образом, активные комплексы палладия в стадии, где происходит конкуренция алкенов, т. е. в стадии координации/внедрения также являются анионными (схема 42 (б)).

Ранее было установлено, что природа как катиона, так и аниона используемой соли влияет на каталитическую активность реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот, в то время как на интегральную селективность реакции по α - и β -региоизомерным продуктам (схема 40) оказывала влияние только природа галогенид-иона [126]. Тем не менее, данные о каталитической активности, величина которой зависит от количества активных частиц в случае варьирования концентрации катионов и анионов соли, например, вследствие их различной растворимости и/или степени диссоциации, не позволяли сделать вывод об анионной природе активных частиц. В противоположность этому, измерение дифференциальной селективности реакции с конкурирующими субстратами позволило впервые однозначно установить, что свойства активных комплексов палладия, образованных при использовании «безлигандных» каталитических систем, определяются не только анионами, присутствующими в координационной сфере палладия, но также и катионами, которые не способны координироваться непосредственно к Pd(0) и Pd(II). С учетом представлений о химии палладия такая ситуация становится возможной только в случае анионной природы активных комплексов. Катионы щелочных металлов, а также катион аммония могут влиять на селективность реакции, например, в результате образования тесных ионных пар типа [анионный комплекс Pd(0) или Pd(II)]⁻ – [катион]⁺ (схема 42).

Следует отметить, что, несмотря на имеющиеся доказательства протекания реакции Мицороки-Хека с арилгалогенидами в качестве арилирующих реагентов по гомогенному механизму только с участием молекулярных комплексов палладия [7, 128], нельзя исключить гипотезу о

катализе модифицированной реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот на поверхности частиц палладия, образующихся *in situ* (коллоидных или более крупных). Тем не менее, полученные данные позволяют сделать вывод об анионном характере активных частиц палладия вне зависимости от того, являются ли они молекулярными истинно растворенными комплексами палладия, или находятся на поверхности коллоидных частиц палладия.

В самом по себе существовании анионных комплексов Pd(II) в ходе реакций кросс-сочетания с арилгалогенидами с использованием «безлигандных» каталитических систем, где присутствует большое количество эндогенных галогенид-ионов [74, 128], практически нет никаких сомнений. Такие комплексы были зафиксированы в реальных каталитических условиях реакции Мицороки-Хека с использованием *ex situ* EXAFS или масс-спектрометрии [2, 84], а также УФ-видимой спектроскопии *in situ* [129]. Однако их истинная роль в катализе (активные или неактивные) оставалась непонятной. Участие анионных комплексов Pd(II) в стадии координации/внедрения было продемонстрировано лишь на основе сравнительного изучения интегральной селективности стехиометрической и каталитической реакций [4].

Из литературного обзора следует, что до недавнего времени были опубликованы лишь косвенные данные об участии анионных комплексов Pd(0) в стадии окислительного присоединения каталитического цикла реакции Мицороки-Хека [1, 3], а для «безлигандных» каталитических систем такие данные и вовсе отсутствовали. Таким образом, можно предположить, что влияние катионов на дифференциальную селективность в случае конкуренции двух ангидридов ароматических кислот (рис. 5 (а), схема 42 (а)) является первым экспериментальным подтверждением непосредственного участия анионных комплексов Pd(0) в катализе.

Несмотря на то, что в большинстве гомогенных каталитических систем, описанных для реакции Мицороки-Хека, присутствуют различные

органические лиганды (в первую очередь фосфиновые) [130], вопрос о роли лигандов в функционировании каталитических систем остается открытым. Как правило, предполагают, что в координационной сфере комплексов палладия, непосредственно участвующих в каталитическом цикле образования продукта реакции, присутствует не менее одного фосфорсодержащего лиганда [7]. Тем не менее, выводы о роли лигандов обычно основаны на использовании данных модельных экспериментов, проводимых либо в условиях исключения тех или иных компонентов реальной каталитической системы, либо при низком соотношении субстрат/катализатор [1, 8]. Такие отклонения от условий реального катализа могут привести к ошибкам при переносе этих выводов на реальные каталитические системы. В то же время в литературе существуют убедительные свидетельства в пользу того, что при использовании фосфинсодержащих каталитических систем в реакции Мицороки-Хека с арилбромидами каталитической активностью обладают комплексы Pd(II), не содержащие в своем составе фосфиновых лигандов [4], однако такой результат был получен при проведении модельных экспериментов в стехиометрических условиях. При этом исследование механизма функционирования фосфинсодержащих каталитических систем реакции с применением ангидридов ароматических кислот до сих пор проводилось лишь в двух работах. Так, была исследована модельная реакция окислительного присоединения ароматического ангидрида к палладию с использованием фосфинсодержащего предшественника $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в соотношении, близком к каталитическому. В отсутствие остальных компонентов каталитической реакции было зарегистрировано образование нейтральных и катионных бензоильных комплексов палладия $[(\text{PhCO})\text{Pd}(\text{OCOPh})(\text{PPh}_3)_2]$ и $[(\text{PhCO})\text{Pd}(\text{solv})(\text{PPh}_3)_2]^+$ [9]. С помощью *ex situ* ЯМР-спектроскопии в условиях реального каталитического процесса было показано [10], что в реакции с ангидридом бензойной кислоты большая часть палладия (catalyst resting state) также находится в виде содержащего

фосфиновые лиганды комплекса $[(\text{PhCO})\text{PdX}(\text{PPh}_3)_2]$. В этом комплексе функции противоиона X выполняют галогенид-ионы, добавляемые в каталитическую систему для повышения каталитической активности. Тем не менее, экспериментально зафиксированное присутствие в реакционной смеси фосфинсодержащих соединений палладия не способно дать информацию о роли таких соединений в функционировании каталитической системы [131, 132].

Очевидно, что поиск ответа на вопрос о возможном вхождении фосфиновых лигандов в состав каталитически активных соединений возможен только при исследовании реакций, проводимых в реальных каталитических условиях при больших соотношениях субстрат/катализатор в присутствии всех компонентов каталитической системы. Соответственно, для установления роли фосфиновых лигандов в реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот также был применен метод, основанный на измерении дифференциальной селективности конкурирующих реакций. В данном случае оценка этой величины при контролируемом изменении условий проведения процесса, в частности, при введении в каталитическую систему добавок фосфиновых лигандов, может дать прямой ответ на вопрос, приводит ли введение в реакционную систему фосфиновых лигандов к изменению природы активного катализатора.

При проведении реакции конкурентного арилирования стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот фазовые траектории, построенные по суммам всех образующихся из каждого конкурирующего ангидрида продуктов **1-4** (схема 40), совпадали при использовании как «безлигандной», так и содержащей добавку трифенилфосфина каталитической системы (рис. 6). Введение фосфина не повлияло на вид фазовых траекторий – они оставались неизменными как в присутствии LiCl и NaBr, так и LiBr и NBu_4Br (рис. 6). Если предположить, что для образования всех продуктов **1-4** необходима активация ангидрида в стадии его окислительного присоединения к Pd(0) (схема 41, стадия A), то совпадение

фазовых траекторий, построенных по суммам всех продуктов, образующихся в присутствии фосфинсодержащих и «безлигандных» каталитических систем, указывает на одинаковую природу каталитически активных соединений, взаимодействующих с ангидридом. С учетом общепринятых представлений о механизме реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот, такими соединениями должны быть комплексы Pd(0), не содержащие в своей координационной сфере фосфиновых лигандов (схема 42 (а)).

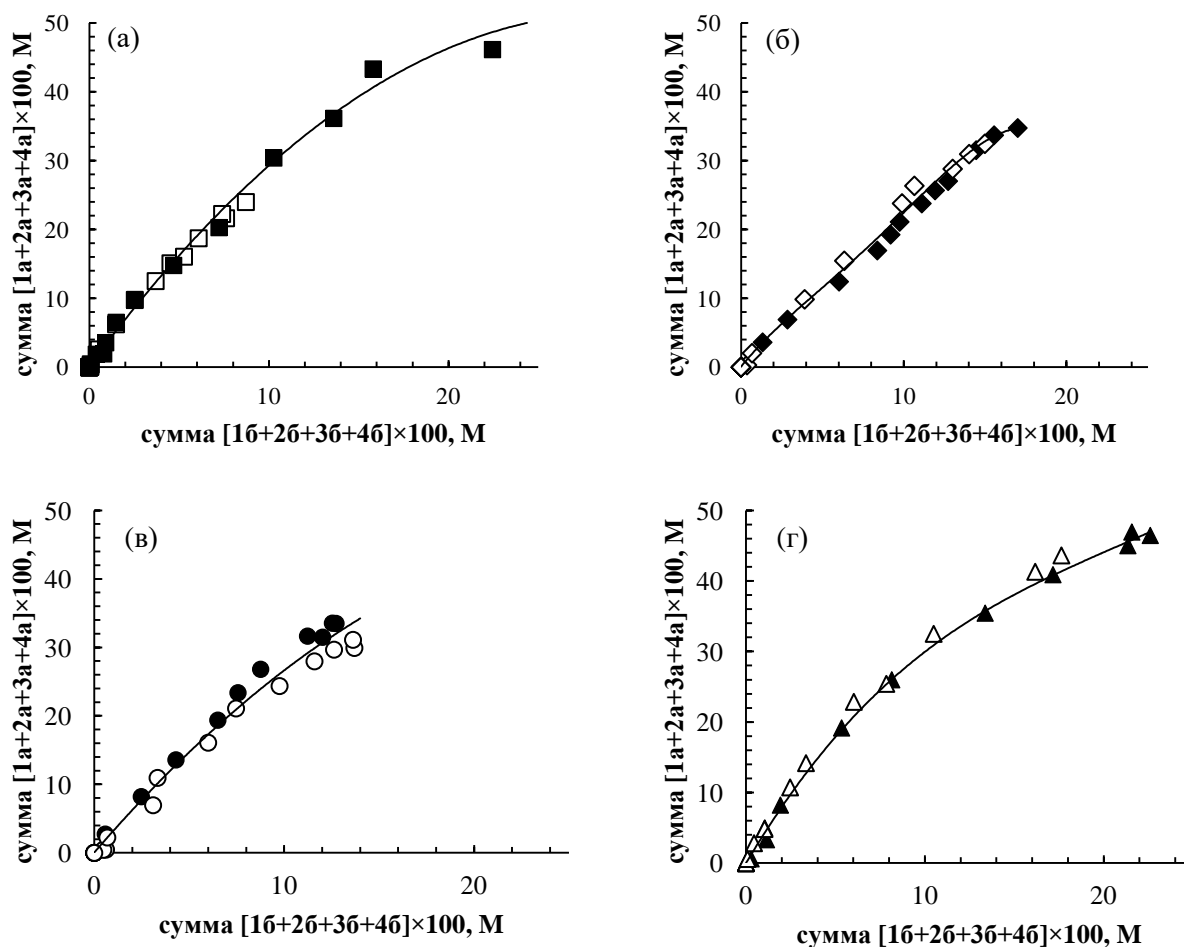


Рис. 6. Фазовые траектории конкурентного арирования стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот в присутствии каталитических систем, содержащих: (а) $\text{PdCl}_2 + \text{LiCl}$ (■) и $\text{PdCl}_2 + \text{LiCl} + \text{PPh}_3$ (□); (б) $\text{PdCl}_2 + \text{NaBr}$ (◆) и $\text{PdCl}_2 + \text{NaBr} + \text{PPh}_3$ (◇); (в) $\text{PdCl}_2 + \text{LiBr}$ (●) и $\text{PdCl}_2 + \text{LiBr} + \text{PPh}_3$ (○); (г) $\text{PdCl}_2 + \text{NBu}_4\text{Br}$ (▲) и $\text{PdCl}_2 + \text{NBu}_4\text{Br} + \text{PPh}_3$ (△) (NMP, 140 °C).

Важно отметить, что при переходе от «безлигандных» к фосфинсодержащим каталитическим системам величина каталитической активности значительно снижалась: начальная скорость расходования общего для конкурирующих ангидридов реагента – стирола падала в 2-2.5 раза. В то же время величина дифференциальной селективности в случае использования обоих типов каталитических систем оставалась неизменной, что однозначно свидетельствует об одинаковой природе каталитически активных в стадии окислительного присоединения соединений и еще раз демонстрирует преимущества оценки величины дифференциальной селективности в сравнении с каталитической активностью.

Как и в случае использования «безлигандных» каталитических систем в присутствии добавок фосфиновых лигандов на величину дифференциальной селективности по продуктам, образующимся из конкурирующих ангидридов, оказывала влияние природа и аниона, и катиона добавляемой соли (рис. 7). Вид фазовых траекторий, построенных при использовании LiCl и LiBr либо NBu_4Br и NaBr , отличался. Аналогично «безлигандным» каталитическим системам влияние природы аниона соли на селективность можно объяснить его вхождением в координационную сферу каталитически активных соединений Pd(0), а влияние катиона – образованием тесных ионных пар с активными анионными комплексами палладия (схема 42 (a)). Важно отметить, что совпадение фазовых траекторий для фосфинсодержащих и «безлигандных» каталитических систем, содержащих добавки галогенидных солей, однозначно указывает на отсутствие фосфиновых лигандов в составе каталитически активных комплексов палладия.

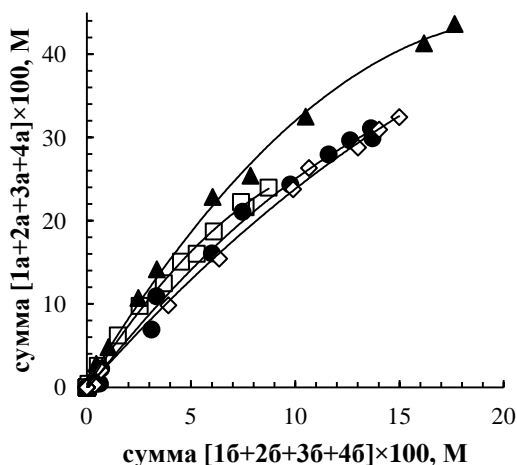


Рис. 7. Фазовые траектории конкурентного арилирования стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот в присутствии каталитических систем, содержащих: $\text{PdCl}_2 + \text{LiCl} + \text{PPh}_3$ (\square), $\text{PdCl}_2 + \text{LiBr} + \text{PPh}_3$ (\bullet), $\text{PdCl}_2 + \text{NaBr} + \text{PPh}_3$ (\diamond), $\text{PdCl}_2 + \text{NBu}_4\text{Br} + \text{PPh}_3$ (\blacktriangle) (NMP, 140 °C).

Для получения информации о природе активных комплексов типа ArPdX (где X – галоген или бензоат-анион), участвующих в стадии координации/внедрения алкена (схема 41, стадия Б), были проведены эксперименты с конкуренцией алкенов в «безлигандных» и фосфинсодержащих каталитических условиях. Дифференциальная селективность по конкурирующим алкенам в каталитическом цикле образования «хековских» продуктов **1** и **2** (схема 40) так же, как и в случае конкуренции пары ароматических ангидридов, не зависела от присутствия в каталитической системе фосфиновых лигандов (рис. 6, 8). Такой результат указывает на участие в стадии, где происходит конкуренция алкенов, активных σ -арильных комплексов Pd(II) , не содержащих в своем составе лигандов трифенилфосфина. Однако при этом наблюдается влияние и катиона, и аниона присутствующей в каталитической системе соли на величину дифференциальной селективности, что, как и в случае конкуренции пары ароматических ангидридов, согласуется с участием в катализе анионных комплексов Pd(II) (аналогично «безлигандному» варианту реакции).

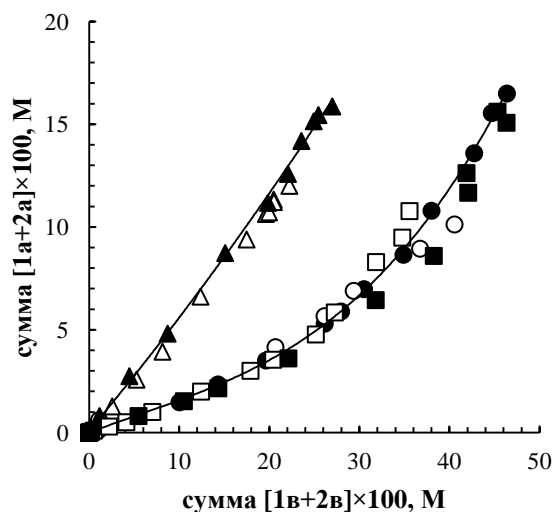


Рис. 8. Фазовые траектории конкурентного арилирования стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты в присутствии каталитических систем, содержащих PdCl₂ + LiCl (●), PdCl₂ + LiCl + PPh₃ (○), PdCl₂ + NaCl (▲), PdCl₂ + NaCl + PPh₃ (△), PdCl₂ + NaBr (■), PdCl₂ + NaBr + PPh₃ (□) (NMP, 140 °C).

Полученные закономерности дифференциальной селективности позволяют утверждать, что вводимые в реакцию систему фосфиновые лиганды не входят в состав каталитически активных соединений в реакции арилирования алкенов ангидридами ароматических кислот как на стадии активации молекулы ангидрида (схема 41, стадия А), так и на стадии активации алкена (схема 41, стадия Б).

Дополнительную информацию о возможном вхождении фосфиновых лигандов в состав интермедиатов каталитического цикла реакции Мицуроки-Хека можно получить путем анализа закономерностей дифференциальной региоселективности образования продуктов **1** и **2** (схема 40) одного из конкурирующих субстратов. Согласно общепринятому механизму стадий, определяющей дифференциальную селективность по региоизомерным продуктам, является внедрение алкена по связи палладий-углерод, следующее за координацией алкена с комплексами типа ArPdX (схема 41, стадия В). Было установлено, что величина дифференциальной

региоселективности образования продуктов **1a** и **2a** (схема 40) оказалась различной в присутствии «безлигандных» и фосфинсодержащих каталитических систем, причем как в случае использования пары конкурирующих ангидридов ароматических кислот, так и в случае пары алкенов. Фазовые траектории, построенные по концентрациям стильбена **1a** (β -региоизомерный продукт) и 1,1-дифенилэтилена **2a** (α -региоизомерный продукт), образующихся из стирола и бензойного ангидрида в присутствии добавок LiCl или LiBr, отличались (рис. 9).

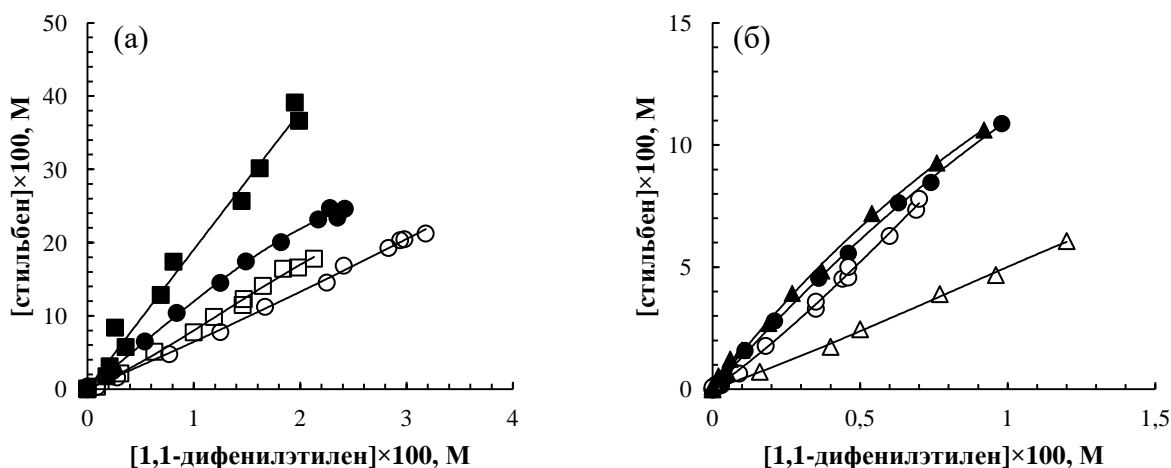


Рис. 9. Фазовые траектории накопления «хековских» региоизомерных продуктов арилирования стирола и ангидридом бензойной кислоты **1a** и **2a** в реакции (а) конкурентного арилирования стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот в присутствии каталитических систем, содержащих: PdCl₂ + LiCl (■) и PdCl₂ + LiCl + PPh₃ (□); PdCl₂ + LiBr (●) и PdCl₂ + LiBr + PPh₃ (○); (б) конкурентного арилирования стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты в присутствии каталитических систем, содержащих: PdCl₂ + LiBr (●) и PdCl₂ + LiBr + PPh₃ (○); PdCl₂ + NBu₄Br (▲) и PdCl₂ + NBu₄Br + PPh₃ (△) (NMP, 140 °С).

Полученный результат однозначно указывает на изменение природы каталитически активных соединений, участвующих на стадии внедрения алкена (схема 41, стадия **B**), которое может быть обусловлено вхождением фосфинового лиганда в состав активных комплексов палладия,

определяющих дифференциальную селективность стадии образования региоизомерных «хековских» продуктов. При этом региоселективность в присутствии фосфина зависит не только от природы аниона имеющейся в системе соли, но и от природы ее катиона. Фазовые траектории для фосфинсодержащих систем в присутствии добавок LiCl и NaCl существенно различаются (рис. 10) – по аналогии с ситуацией в «безлигандных» каталитических системах такой результат можно объяснить формированием анионных комплексов, образующих тесные ионные пары с катионом соли, не способным координироваться к палладию. Однако, с учетом характерной для палладия способности образовывать четырехкоординационные насыщенные комплексы можно заключить, что σ -арильный комплекс, содержащий помимо галогенид-иона и алкена еще как минимум один фосфиновый лиганд, должен быть электронейтральным (схема 43). В то же время влияние добавки фосфина и катиона соли на региоселективность указывает на вхождение фосфиновых лигандов в состав активного комплекса (рис. 10), который должен обладать анионной природой. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в реальной каталитической системе формируются фосфиновые *ate*-комплексы Pd(II) (схема 43), аналогичные тем, что были ранее зафиксированы в модельных некаталитических условиях [2, 75].

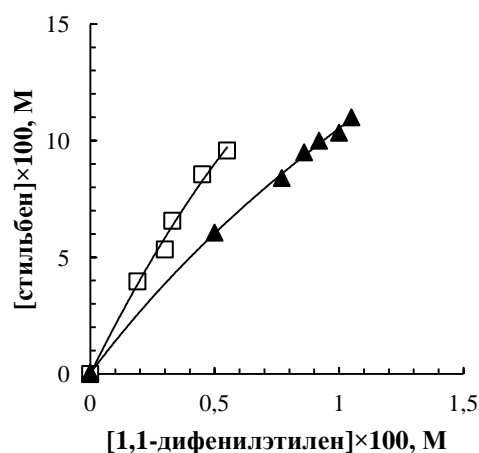


Рис. 10. Фазовые траектории накопления «хековских» региоизомерных продуктов арилирования стирола ангидридом бензойной кислоты **1a** и **2a** (в

условиях конкурентного арилирования стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты) в присутствии каталитических систем, содержащих: PdCl₂ + LiCl + PPh₃ (□), PdCl₂ + NaCl + PPh₃ (▲) (NMP, 140 °C).

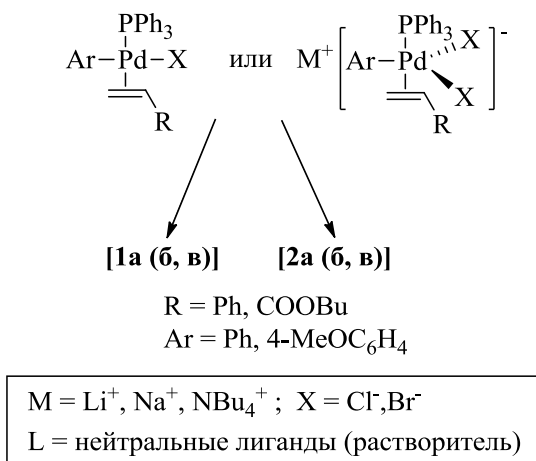


Схема 43. Каталитически активные комплексы, определяющие величину дифференциальной региоселективности по продуктам арилирования алкена ангидридами ароматических кислот.

Таким образом, полученные данные позволили отделить случаи, когда фосфиновый лиганд входит в состав каталитически активных π-комплексов палладия, определяющих региоселективность в стадии внедрения алкена (схема 41, стадия **В**; схема 43), от случаев, когда каталитически активные комплексы Pd(0) и Pd(II), участвующие в стадиях активации ангидрида ароматической кислоты и алкена соответственно (схема 41, стадии **А**, **Б**; схема 42), не содержат в своем составе фосфиновых лигандов.

На первый взгляд, вывод об отсутствии фосфиновых лигандов в составе активных комплексов палладия, участвующих в стадии окислительного присоединения ангидрида и координации алкена, противоречит известной способности третичных фосфинов образовывать устойчивые комплексы с палладием, в том числе в условиях реакций кросс-сочетания [7, 10]. В УФ-спектрах исследуемой нами реакционной системы, например, в присутствии добавок хлоридных солей действительно было обнаружено значительное количество фосфинового комплекса PdCl₂(PPh₃)₂

(до 70% от общего количества загружаемого в систему палладия). Однако в соответствии с представлениями о механизме реакции этот комплекс не является каталитически активным и не принимает участия в основном каталитическом цикле, что согласуется с падением скорости каталитической реакции во всех экспериментах при введении фосфина. На основании полученных данных можно заключить, что фосфиновые лиганды играют двойственную роль в реакции арилирования алкенов ангидридами ароматических кислот. Во-первых, они входят в состав активных на стадии внедрения алкена по связи Ar-Pd комплексов Pd(II), определяющих региоселективность образования «хековских» продуктов α - и β -арилирования алкена, во-вторых – участвуют в превращениях палладия за пределами основного каталитического цикла образования продуктов реакции. В то же время вопреки общепринятым представлениям о механизме реакции Мицороки-Хека активные соединения, участвующие в стадиях активации субстратов, не содержат фосфиновых лигандов.

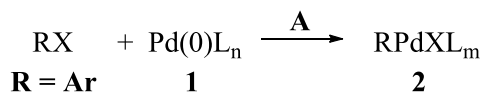
2.1.2 Установление типа активных комплексов в реакции прямого арилирования индолов арилгалогенидами

Как показано в литературном обзоре, еще одним перспективным с синтетической точки зрения каталитическим процессом является родственное реакции Мицороки-Хека прямое арилирование гетероароматических соединений различными ароматическими субстратами. Однако, несмотря на возрастающий интерес исследователей к этим процессам, на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения об истинном механизме катализа и о природе участвующих в нем активных комплексов. По аналогии с реакцией Мицороки-Хека можно было предположить, что каталитически активными в прямом арилировании также являются анионные комплексы палладия, однако для получения достоверных доказательств необходимо проведение специальных экспериментов, что и было реализовано в данной работе. Принимая во внимание все существующие гипотезы механизма реакции прямого арилирования, включая

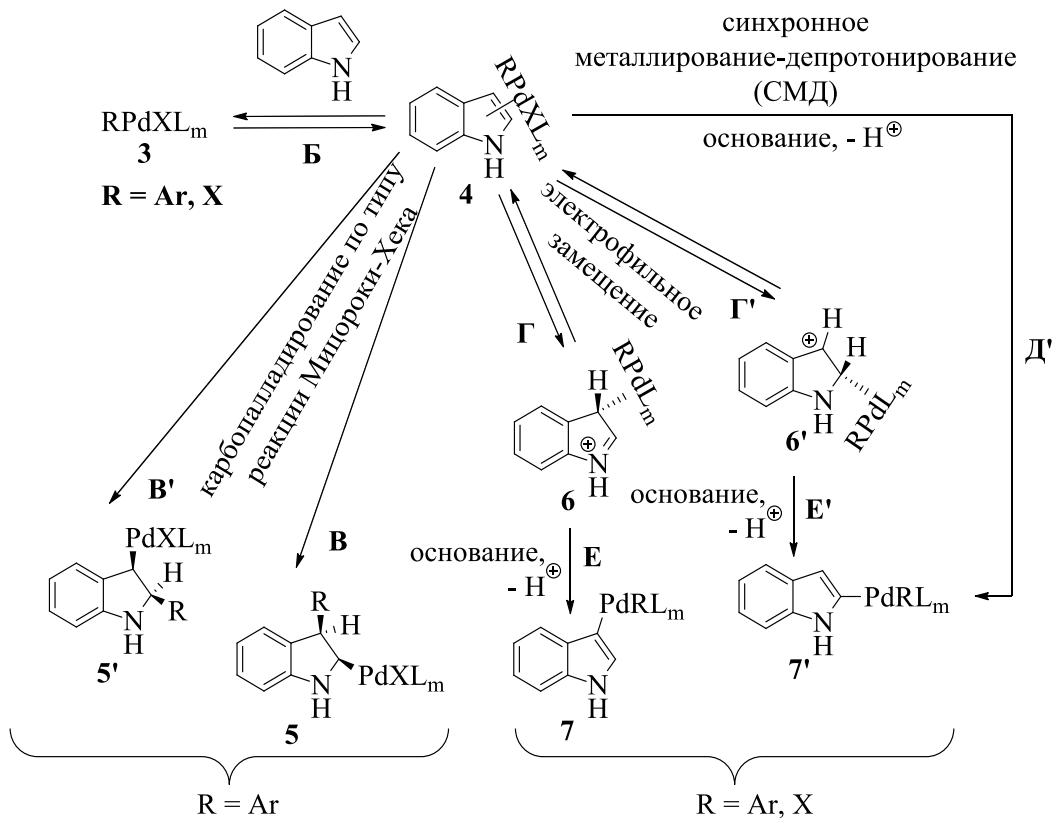
нелинейный кооперативный, можно изобразить следующую схему, учитывающую все возможные маршруты образования продукта реакции (схема 44). Согласно некооперативному (линейному) механизму, образование продукта (например, C2-арилированного индола), возможно в зависимости от типа стадии активации гетероароматического субстрата в результате протекания одной из последовательностей стадий: $A \rightarrow B \rightarrow B' \rightarrow Z'$, $A \rightarrow B \rightarrow \Gamma' \rightarrow E' \rightarrow I'$ или $A \rightarrow B \rightarrow D' \rightarrow I'$ в случае реализации активации через карбопалладирование по типу реакции Мицороки-Хека, электрофильное замещение или синхронное металлирование-депротонирование соответственно (схема 44 (а), (б), (г)).

Предположение о т. н. кооперативном механизме реакции прямого арилирования подразумевает взаимодействие двух палладийсодержащих фрагментов, формирующихся при слиянии каталитических циклов, как предполагали J. F. Hartwig с сотрудниками [12]. Рассматривая образование только одного региоизомера (например, C2-арилированного индола, как и ранее), такой вариант механизма реакции включает две (вместо одной) последовательности (схема 44): (1) $A \rightarrow \mathbf{Ж}' \rightarrow I'$; (2) $B \rightarrow \Gamma' \rightarrow E' \rightarrow \mathbf{Ж}'$ или $B \rightarrow D' \rightarrow \mathbf{Ж}'$. Интермедиаты **3** (R = Ar) и **7**, **7'** (R = X) формируются в различных каталитических циклах и взаимодействуют друг с другом в стадиях **Ж**, **Ж'** (схема 44 (в)).

(а) Окислительное присоединение арилгалогенида к комплексам Pd(0):



(б) Активация индола комплексами Pd(II) типа RPdXL_m ($\text{R} = \text{Ar}, \text{X}$)



(в) Нелинейный (кооперативный) механизм, предложенный Hartwig:



(г) Формирование продуктов реакции:

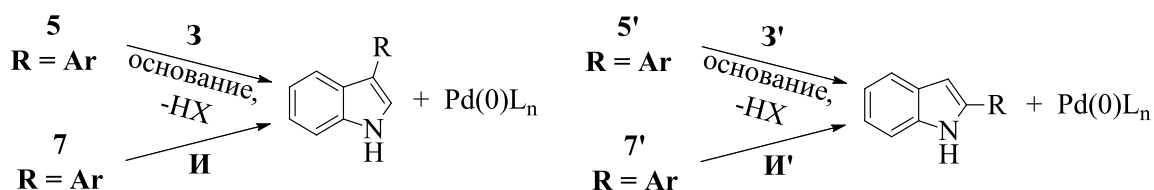
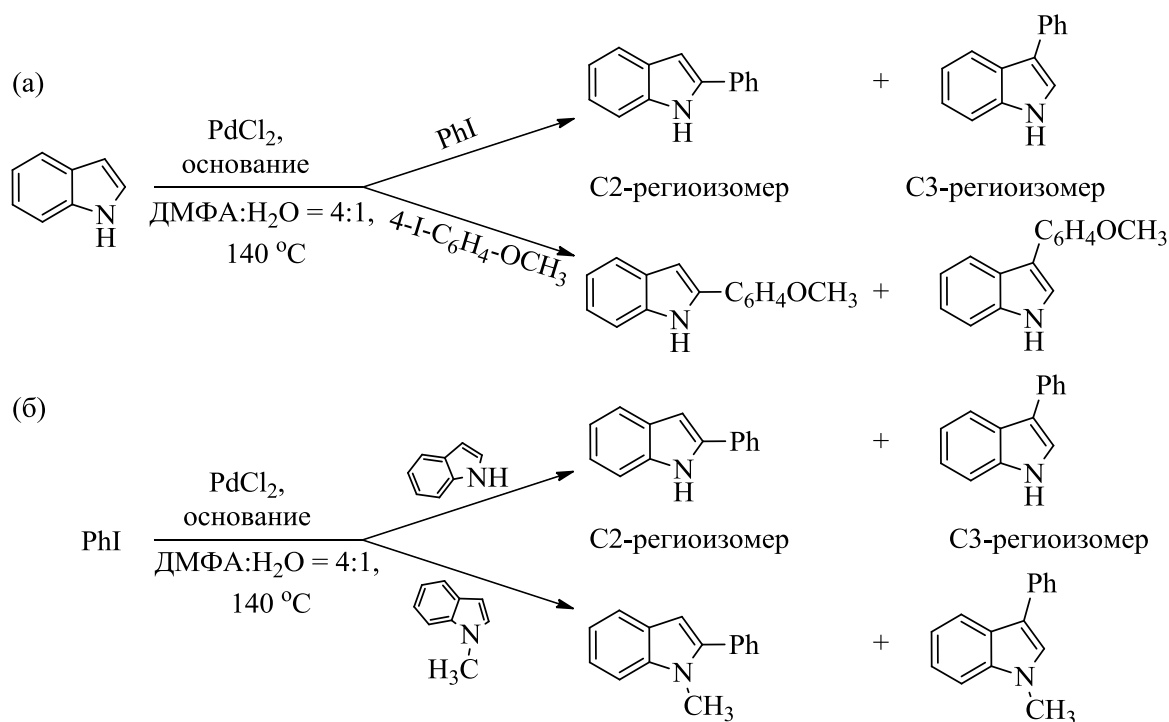


Схема 44. Альтернативные гипотезы механизма формирования С2- и С3-ариллированных продуктов ($\text{L} =$ нейтральные или анионные лиганды).

Для решения задачи установления природы активных комплексов в реакции прямого ариллирования индола арилгалогенидами было проведено два типа конкурентных экспериментов: ариллирование индола конкурирующими иодбензолом и 4-иоданизолом, а также ариллирование

конкурирующих индола и *N*-метилиндола иодбензолом. Поскольку для прямого арилирования индола требуется основание, его также следует рассматривать в качестве общего реагента в реакциях с конкуренцией арилгалогенидов и индолов. Согласно гипотезам о реализации некооперативного механизма реакции (см. литературный обзор, раздел 1.3.1) основание необходимо для элиминирования кислоты в стадии каталитического цикла, реализующейся после вхождения индола в каталитический цикл (схема 44, стадии **E**, **E'**, **Z**, **Z'**), и оно не участвует в окислительном присоединении (схема 44, стадия **A**). Однако, согласно гипотезе кооперативного механизма, вследствие изменений концентрации/природы основания могут возникнуть изменения в дифференциальной селективности реакции с конкурирующими арилгалогенидами, вызванные изменениями концентрации/природы интермедиатов **7** или **7'** ($R = X$) [12]. Поэтому нами было исследовано возможное влияние концентрации и природы основания на дифференциальную селективность при конкуренции двух арилгалогенидов (схема 45 (a)).



основание: NaOAc, KOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃

Схема 45. Реакция конкурентного арилирования (а) индола иодбензолом и 4-иоданизолом, (б) индола и *N*-метилиндола иодбензолом.

Варьирование концентрации используемого в качестве основания ацетата натрия не сказывалось на виде фазовых траекторий (рис. 11 (а)), однако дифференциальная селективность реакции существенно менялась при смене природы основания (рис. 11 (б)) и оказалась чувствительной к природе его аниона. Фазовые траектории при использовании NaOAc и KOAc совпадали, но отличались от в свою очередь совпадающих, полученных в присутствии Na₂CO₃ и K₂CO₃. Чувствительность селективности может быть обусловлена обратимостью определяющей селективности стадии. Например, если окислительное присоединение в реакции прямого арилирования является практически необратимым по аналогии с реакциями кросс-сочетания, основание не может влиять на дифференциальную селективность конкурирующих арилгалогенидов. Таким образом, влияние природы анионов основания на дифференциальную селективность реакции может быть обусловлено их вхождением в координационную сферу Pd(0), участвующего

в стадии окислительного присоединения арилгалогенидов (схема 44 (а), стадия А; схема 46).

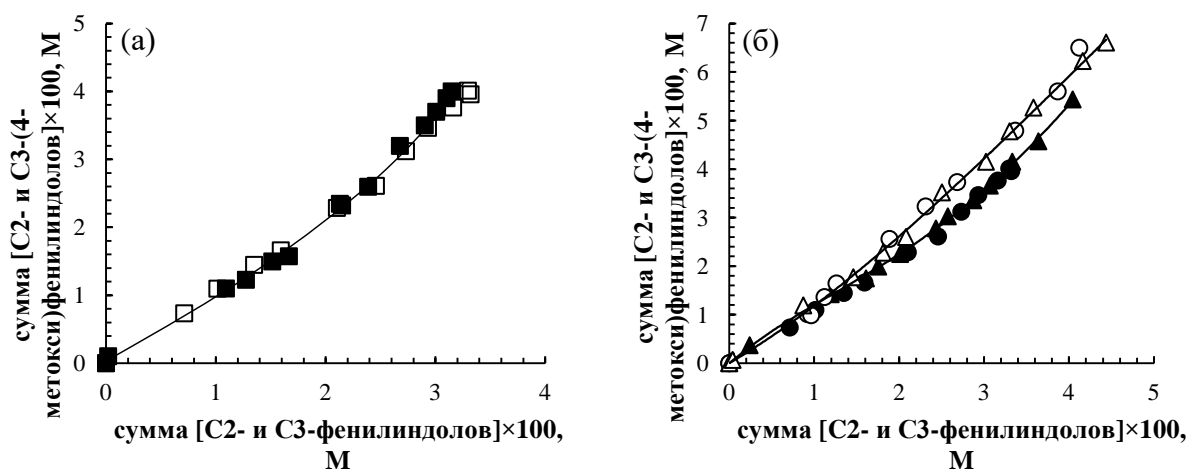


Рис. 11. Фазовые траектории реакции конкурентного арирования индола иодбензолом и 4-иоданизолом, полученные при использовании в качестве основания: (а) 0.65 М NaOAc (■) и 0.325 М NaOAc (□); (б) 0.65 М NaOAc (●), 0.65 М KOAc (▲), 0.65 М Na₂CO₃ (○) и 0.65 М K₂CO₃ (△) (ДМФА:Н₂O = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

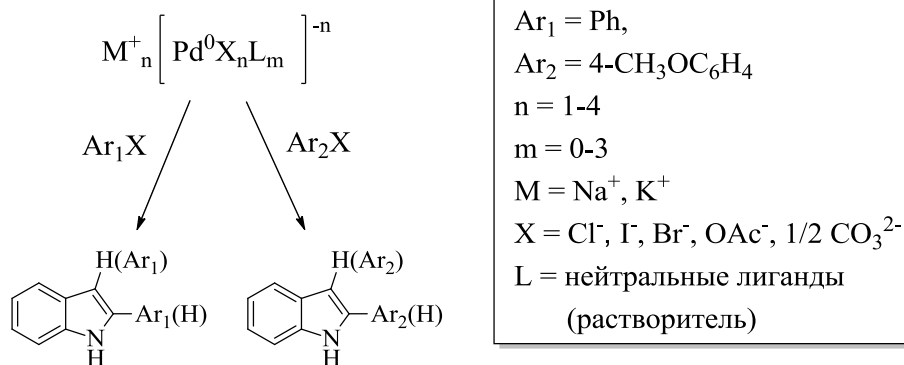


Схема 46. Каталитически активные комплексы, определяющие величину дифференциальной селективности в условиях конкуренции пары арилгалогенидов.

Поскольку уже была продемонстрирована возможность образования анионных комплексов Pd(0) в родственной реакции кросс-сочетания, логично предположить, что дифференциальная селективность может быть чувствительной и к присутствию анионов с низкой бренстедовской основностью, которые могут координироваться к Pd(0). Действительно, даже

когда в реакционную систему добавляли 20 эквивалентов NaCl или NaBr, дифференциальная селективность менялась незначительно, но воспроизводимо при повторении эксперимента (рис. 12). По всей видимости, такой результат указывает на вхождение галогенид-ионов, присутствующих в каталитической системе или образующихся в результате конверсии исходных арилгалогенидов, в состав активных в стадии окислительного присоединения соединений Pd(0), которые при этом могут быть либо находящимися в растворе молекулярными комплексами, либо расположенными на поверхности гетерогенного катализатора (например, на поверхности формирующихся *in situ* наночастиц) (схема 46).

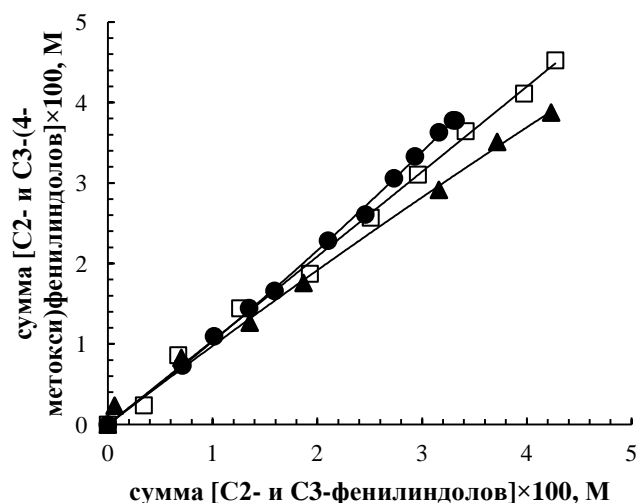


Рис. 12. Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола иодбензолом и 4-иоданизолом, полученные при использовании NaOAc без добавления (●) и с добавлением NaCl (▲) или NaBr (□) (20 экв. в расчете на Pd) (ДМФА:H₂O = 4:1, PdCl₂, 140 °C).

Аналогично ситуации с конкуренцией арилгалогенидов, согласно существующим гипотезам о механизме реакции прямого арилирования индола основание не участвует непосредственно в стадии, где происходит конкуренция индолов (схема 44 (б), стадия Б). Дифференциальная селективность реакции конкурентного арилирования индола и *N*-метилиндола иодбензолом оказалась не чувствительной к концентрации

основания (рис. 13 (а)), но сильно зависела от его природы (рис. 13 (б)). Использование карбонатных солей натрия и калия вместо ацетатных привело к изменению селективности в сторону образования фенилиндолов в сравнении с *N*-метилфенилиндолами. Дифференциальная селективность также зависела от аниона основания, но не от его катиона, как и в ситуации с конкурирующими арилгалогенидами. Такое влияние аниона основания на величину дифференциальной селективности можно объяснить изменением природы каталитически активных соединений за счет координации анионов основания к комплексам Pd(II), которые затем реагируют с конкурирующими индолами (схема 47).

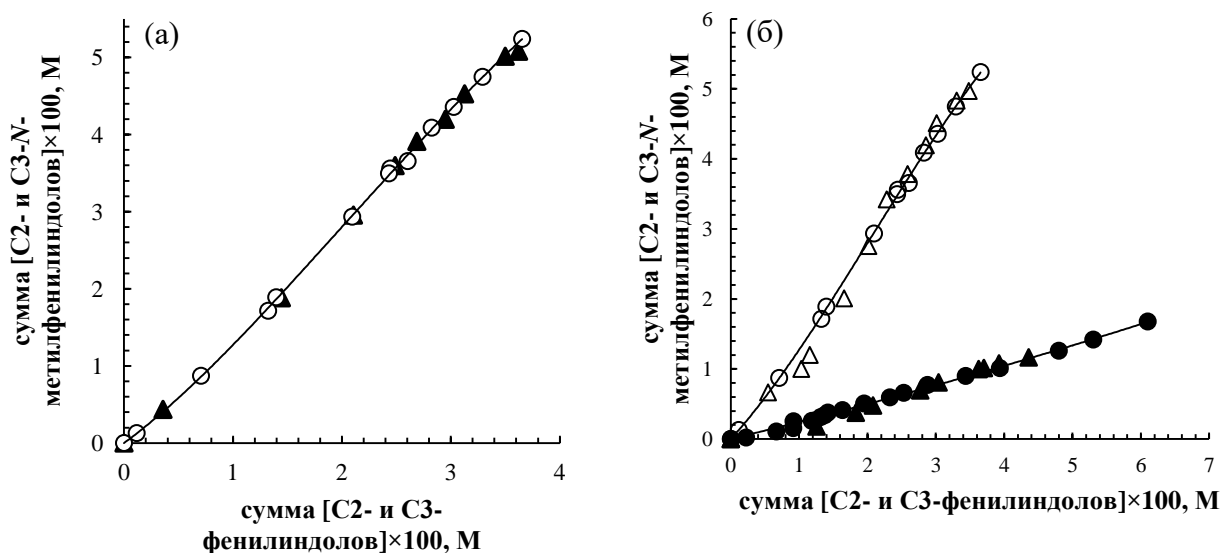


Рис. 13. Фазовые траектории реакции конкурентного арирования индола и *N*-метилиндола иодбензолом при использовании в качестве основания: (а) 0.65 М NaOAc (\blacktriangle) и 0.325 М NaOAc (\circ); (б) 0.65 М NaOAc (\circ), 0.65 М KOAc (\triangle), 0.65 М Na₂CO₃ (\bullet), 0.65 М K₂CO₃ (\blacktriangle) (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

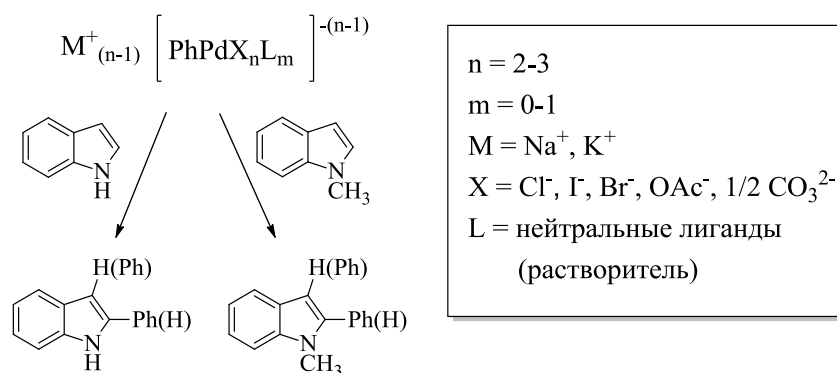


Схема 47. Каталитически активные комплексы, определяющие величину дифференциальной селективности в условиях конкуренции пары индолов.

Следует вновь отметить, что на дифференциальную селективность может также оказывать влияние обратимость стадий каталитического цикла, протекающих между стадией с участием конкурирующих индолов и участием основания. Если анионы основания способны входить в состав активных комплексов, то природа активных частиц должна быть чувствительной и к присутствию в каталитической системе других анионов, в том числе с более низкой брэнстедовской основностью, способных координироваться к Pd(II). В самом деле, было установлено, что добавление галогенидных солей в реакцию с конкурирующими индолами приводило к изменениям дифференциальной селективности (рис. 14). Такой результат указывает на присутствие галогенид-ионов, образованных в результате конверсии исходного арилиодида, в составе комплексов Pd(II), которые взаимодействуют с молекулами индола (схема 47). Кроме того, было обнаружено, что на дифференциальную селективность реакции с конкурирующими индолами оказывала влияние природа катиона галогенидной соли (рис. 14, эксперименты с введением NaBr и KBr). Поскольку катионы щелочного металла не могут непосредственно координироваться к Pd, вероятнее всего, их влияние на относительную реакционную способность активных частиц становится возможным, когда эти частицы обладают анионной природой и происходит электростатическое взаимодействие в образованных ионных парах (т. е. тесных ионных парах).

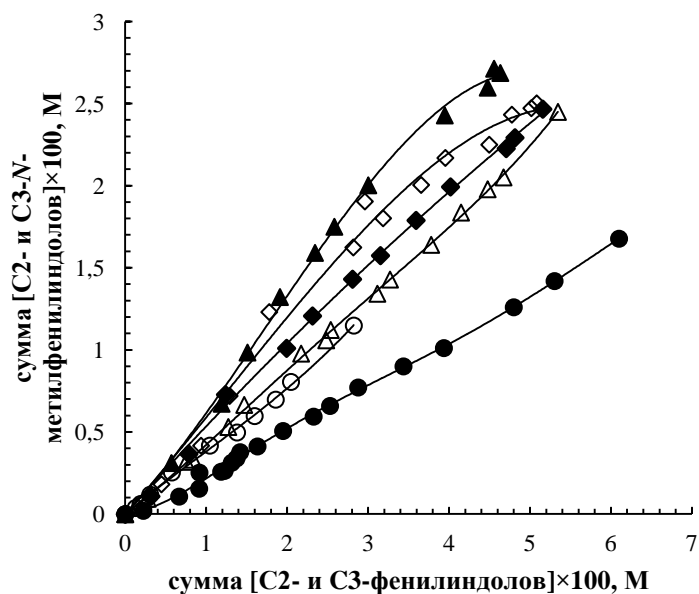


Рис. 14. Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола и *N*-метилиндола, полученные при использовании в качестве основания Na_2CO_3 без добавления (●) и с добавлением NaCl (◇), NaBr (△), KCl (◆), KBr (▲) и NaI (○) (40 экв. в расчете на Pd) (ДМФА: H_2O = 4:1, PdCl_2 , 140 °C).

Таким образом, рациональным объяснением влияния как катиона, так и аниона неорганической соли на селективность реакции с парой конкурирующих индолов может стать предположение об анионной природе активных частиц палладия (которые также могут быть растворимыми молекулярными соединениями, либо расположенными на поверхности гетерогенного катализатора) в стадии, где реагирует индол (схема 44, стадия Б). На первый взгляд, участие анионных комплексов палладия в стадиях, где индол выступает в качестве *S*-нуклеофила, может показаться сомнительным с формальной точки зрения, однако, как было показано, анионные соединения Pd(II) являются активными в родственной реакции Мицороки-Хека, где реализуется электрофильное взаимодействие между анионным комплексом Pd(II) и связью $\text{C}(\text{sp}^2)=\text{C}(\text{sp}^2)$ (см. раздел 2.1.1). Можно предположить, что катионные или нейтральные соединения Pd(II) могли бы быть более реакционноспособными в таких реакциях, однако закономерности дифференциальной селективности указывают на

обусловленную присутствием эндогенных или экзогенных (добавляемых в реакционную систему) галогенид-ионов невозможность существования в каталитической системе катионных и нейтральных комплексов Pd(II), вследствие чего в реакции участвуют анионные комплексы.

В отличие от влияния низкоосновных галогенид-ионов на состав частиц, активных в стадии А (схема 44), влияние анионов основания на дифференциальную селективность реакции с конкурирующими индолами (рис. 13 (б)) обусловлено влиянием на природу активных частиц в стадии Б (схема 44). Кроме того, важно отметить, что обратимость стадий каталитического цикла, в которых образуются С2- и С3-арилированные индолы, также может влиять на дифференциальную селективность по образующимся региоизомерам.

Исследование закономерностей дифференциальной региоселективности было также проведено в неконкурентных реакциях арилирования индола иодбензолом. Следует отметить, что дифференциальная региоселективность по С2- и С3-арилированным индолам, образующимся в неконкурентных условиях из одного и того же индола и арилгалогенида, должна совпадать с аналогичной селективностью в условиях конкуренции, к примеру, пары индолов (схема 48). Такое предположение было экспериментально подтверждено хорошим совпадением фазовых траекторий С2- и С3-арилированных индолов в конкурентных и неконкурентных условиях (рис. 15). Полученный результат также указывает на отсутствие влияния второго индола, используемого в конкурентных условиях, на формирование активных частиц, определяющих селективность по С2- и С3-фенилиндолом.

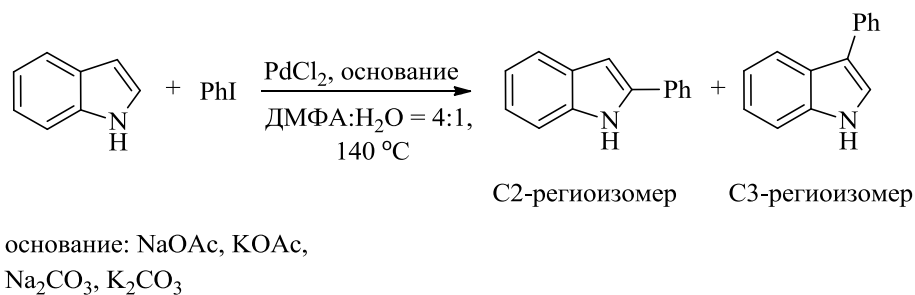


Схема 48. Реакция неконкурентного прямого арилирования индола иодбензолом.

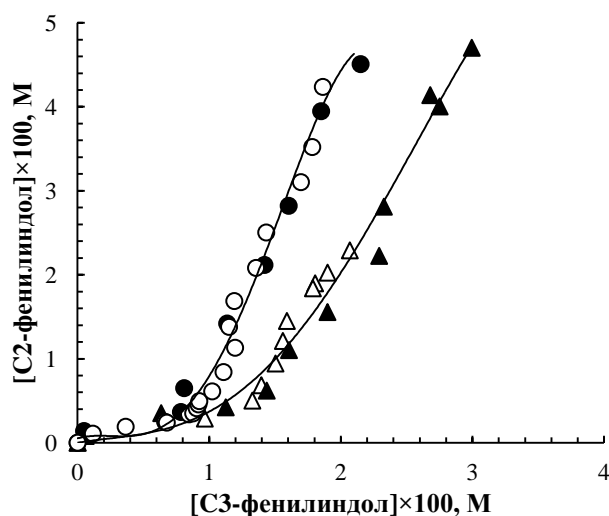


Рис. 15. Фазовые траектории реакции арилирования индола иодбензолом, построенные по концентрациям C2- и C3-фенилиндолов с использованием Na₂CO₃ (●) и K₂CO₃ (▲) в качестве основания (для сравнения, аналогичные фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола и *N*-метилиндола, полученные при использовании Na₂CO₃ (○) и K₂CO₃ (△) в качестве основания) (DMF:H₂O = 4:1, PdCl₂, 140 °C).

Анализ дифференциальной селективности образования C2- и C3-региоизомерных продуктов показал, что ее величина зависит от природы основания, причем как катиона, так и аниона (рис. 16). Стоит отметить, что при использовании карбонатов натрия и калия дифференциальная селективность значительно изменялась в ходе реакции. В начале реакции преобладало образование C3-ариллированного продукта, а затем селективность менялась в сторону накопления C2-фенилиндола (рис. 17, 18).

Кроме того, увеличение количества KBr в случае использования K_2CO_3 в качестве основания приводило к постепенному уменьшению начальных участков фазовых траекторий, где преобладало образование $C3$ -арилрованного продукта. Добавление 40 экв. NaI в случае использования основания Na_2CO_3 привело к значительному подавлению арирования индола в $C3$ -положение, и образование $C2$ -фенилидола преобладало с самого начала реакции (рис. 18). Такие закономерности дифференциальной селективности свидетельствуют о том, что изменения селективности в ходе реакции вызваны изменением природы активных частиц в результате добавления или формирования эндогенных иодид-ионов, координирующихся к активным комплексам палладия, сопровождающимся значительным увеличением региоселективности в сторону образования $C2$ -арилрованного индола.

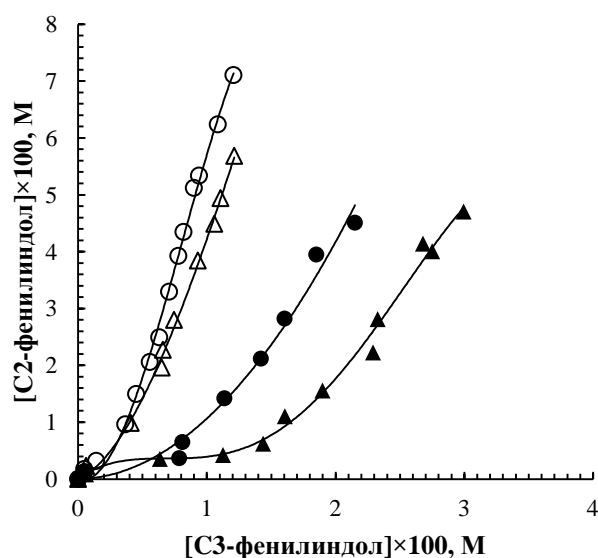


Рис. 16. Фазовые траектории образования $C2$ - и $C3$ -фенилиндолов в неконкурентной реакции арирования индола иодбензолом, полученные в условиях варьирования природы основания: $NaOAc$ (○), $KOAc$ (△), Na_2CO_3 (●), K_2CO_3 (▲) (ДМФА: H_2O = 4:1, $PdCl_2$, 140 °C).

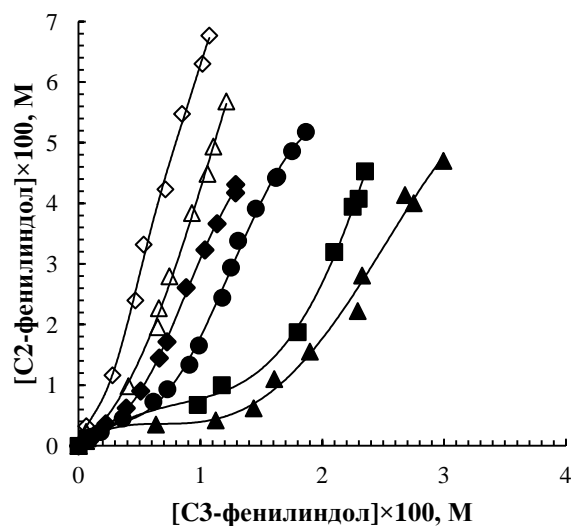


Рис. 17. Фазовые траектории реакции арирования индола иодбензолом, построенные по концентрациям С2- и С3-фенилиндолов, полученные в условиях использования K_2CO_3 в качестве основания без добавок (\blacktriangle) и с добавлением 20 (\blacksquare), 40 (\bullet), 80 (\blacklozenge) экв. KBr и с использованием $KOAc$ в качестве основания без добавок (\triangle) и с добавлением 80 экв. KBr (\diamond) (ДМФА: H_2O = 4:1, $PdCl_2$, 140 °С).

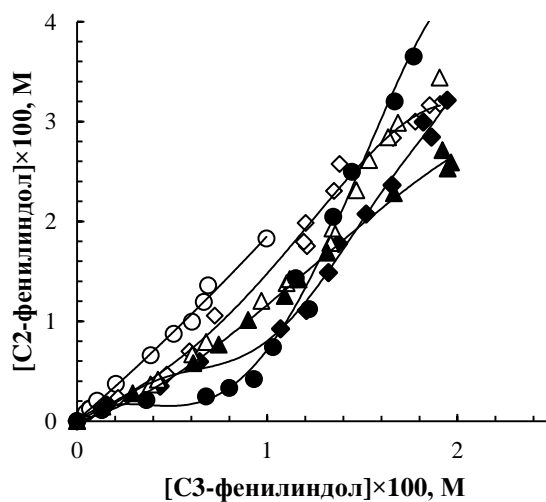


Рис. 18. Фазовые траектории реакции арирования индола иодбензолом, построенные по концентрациям С2- и С3-фенилиндолов, полученные в условиях использования Na_2CO_3 в качестве основания без добавления (\bullet) и с добавлением 40 экв. KBr (\blacktriangle), KCl (\blacklozenge), $NaBr$ (\triangle), $NaCl$ (\diamond) и NaI (\circ) (ДМФА: H_2O = 4:1, $PdCl_2$, 140 °С).

На дифференциальную селективность реакции в случае использования в качестве основания карбонатов натрия и калия без добавления галогенидных солей оказывали влияние высвобождаемые в результате конверсии арилгалогенида эндогенные иодид-ионы (рис. 16), которые могут входить в координационную сферу активных комплексов палладия, тем самым способствуя увеличению относительной скорости образования C2-арилированного продукта (что проявлялось в увеличении наклона фазовой траектории).

Наблюдаемые изменения дифференциальной региоселективности при изменении катиона основания (рис. 16) позволяют предположить, что анионные комплексы Pd(II) (схема 49) участвуют в стадиях **B**, **B'** или **Г**, **Г'** (схема 44). Для того чтобы подтвердить предположение о влиянии основания вследствие обратимости стадий каталитического цикла, необходимо было исключить вероятность того, что основание может присутствовать в качестве лигандов в активных соединениях Pd(II). Эту задачу можно решить путем добавления в каталитическую систему таких концентраций галогенидных солей, чтобы они оказались способными полностью вытеснить анионы основания из координационной сферы палладия, что и будет предпринято в разделе 2.2.1. Ранее были получены данные о более высокой стабильности галогенидных комплексов палладия в сравнении с ацетатными (в одних и тех же условиях проведения кросс-сочетания в отсутствие фосфиновых лигандов) [3, 133].

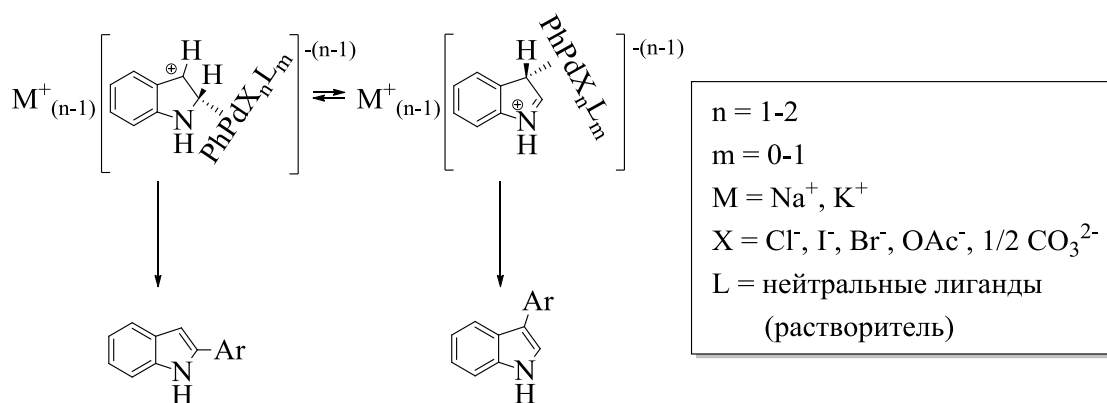


Схема 49. Каталитически активные комплексы, определяющие региоселективность образования C2-/C3-фенилиндолов в реакции неконкурентного арирования индола иодбензолом.

2.2 Применение подхода, базирующегося на анализе дифференциальной селективности, для установления механизма сопряжения стадий каталитического цикла на примере реакции прямого арирования индолов

Было неоднократно продемонстрировано, что анализ дифференциальной селективности конкурирующих реакций является перспективным инструментом для исследования механизмов сложных каталитических реакций. Этот метод был успешно апробирован на примере реакций Мицороки-Хека, Сузуки-Мияуры и Соногаширы в целях установления характера (обратимый/необратимый, быстрый/медленный) селективность-определяющих стадий каталитического цикла с участием любого реагента реакции, а также типа механизма катализа (гомогенный/гетерогенный) [7, 125, 134]. Поэтому данный подход был впервые применен к реакции прямого арирования индолов арилгалогенидами.

2.2.1 Установление степени обратимости стадий каталитического цикла реакции прямого арирования индолов

Как было показано в разделе 1.3 литературного обзора, существует несколько точек зрения касательно реализации механизма прямого арирования гетероциклических соединений, которые условно можно

разделить на два основных типа – кооперативный и некооперативный. Важно отметить, что в данном исследовании задача различения альтернативных кооперативного и некооперативного механизмов не ставилась. Применяемый здесь кинетический подход, основанный на измерениях дифференциальной селективности, позволяет получать информацию о характере стадий каталитического цикла вне зависимости от принимаемых гипотез механизма реакции и природы активного катализатора.

При рассмотрении механизма конкурентной реакции прямого арилирования можно предположить два альтернативных варианта сопряжения обратимых и необратимых стадий в двух конкурирующих каталитических циклах: 1) общий реагент (R) участвует в стадии (схема 50 (а), Y), следующей непосредственно за стадией, в которой происходит конкуренция субстратов (схема 50 (а), X); 2) стадии, в которых участвуют конкурирующие субстраты (схема 50 (б), X) и общий реагент (схема 50 (б), Y), разделены несколькими другими стадиями в каталитическом цикле. Природа и/или концентрация общего реагента может влиять на дифференциальную селективность образования продуктов реакции $P1$ и $P2$ только в том случае, если все стадии каталитического цикла, начиная со стадии, где происходит конкуренция субстратов (стадия X на схеме 50 (а), (б)), заканчивая стадией с участием общего реагента (стадия Y на схеме 50 (а), (б)), обладают существенной степенью обратимости. Если между этими стадиями присутствует хотя бы одна практически необратимая стадия (любая из стадий, обозначенных пунктирной стрелкой на схеме 50), общий реагент не может оказывать влияния на наблюдаемую дифференциальную селективность по продуктам реакции, образующимся в двух конкурирующих каталитических циклах.

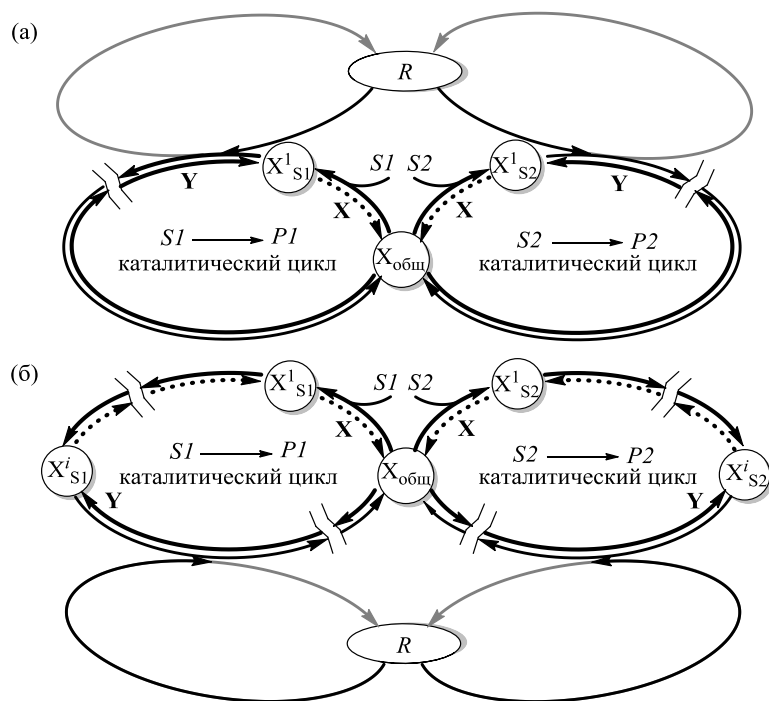


Схема 50. Схема сопряжения обратимых и необратимых стадий в каталитическом процессе (S – субстрат, R – общий реагент).

Были получены кинетические уравнения, описывающие дифференциальную селективность для каждой из выдвинутых в литературе гипотез механизма каталитического цикла реакции прямого арилирования (схема 44).

1. Рассмотрим ситуацию, когда два однотипных субстрата – арилгалогенида (Ar^1X и Ar^2X) конкурируют в стадии (обратимой или необратимой), за которой непосредственно следует стадия, в которой участвует общий реагент, то есть индол (Ind) в случае некооперативного механизма (схема 51) или индолсодержащий интермедиат **7** (где $R = X$) в случае кооперативного механизма (схема 52). Такую ситуацию можно описать схемой 50 (а).

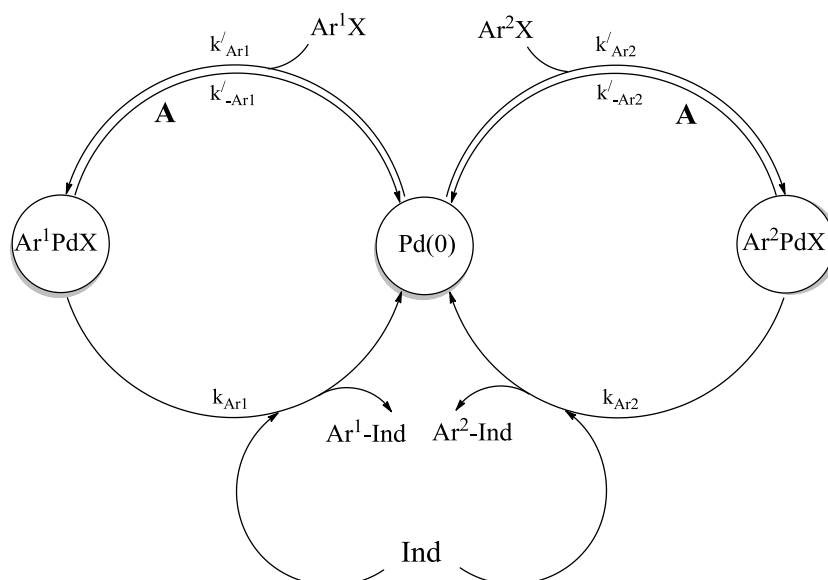


Схема 51. Каталитическая реакция (некооперативный механизм) с двумя конкурирующими арилгалогенидами (Ar^1X и Ar^2X) и индолом (Ind) в качестве общего реагента (обозначения стадий соответствуют обозначениям на схеме 44).

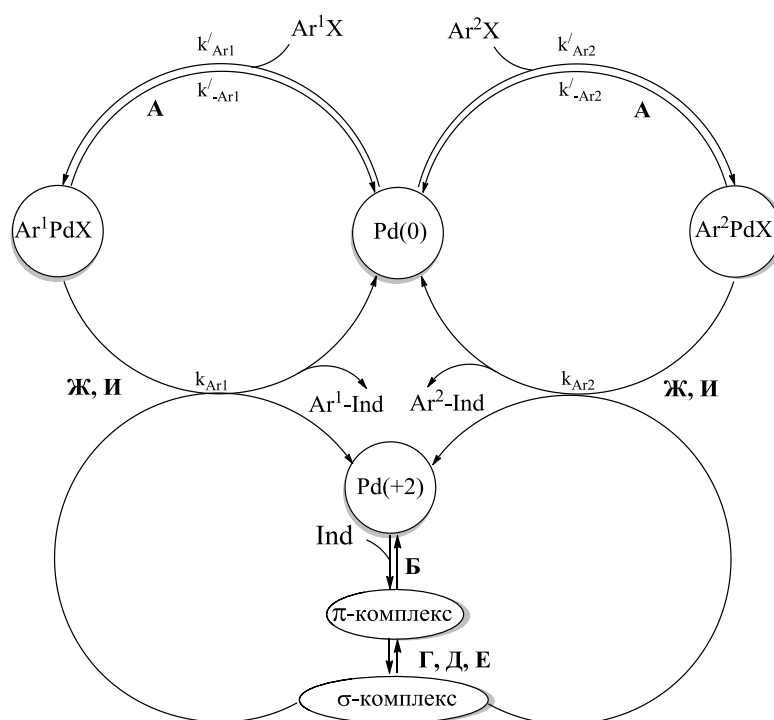


Схема 52. Каталитическая реакция (кооперативный механизм) с двумя конкурирующими арилгалогенидами (Ar^1X и Ar^2X) и индол-содержащим

интермедиатом (σ -комплекс) в качестве общего реагента (обозначения стадий соответствуют обозначениям на схеме 44).

Можно получить уравнение (3), описывающее соотношение скоростей расходования двух конкурирующих арилгалогенидов (или соотношение суммарных скоростей образования соответствующих С2- и С3-арилированных индолов):

$$\frac{r_{Ar^2-Ind}}{r_{Ar^1-Ind}} = \left(\frac{k'_{Ar^2} k_{Ar^2}}{k'_{Ar^1} k_{Ar^1}} \right) \left(\frac{k'_{-Ar^1} + k_{Ar^1} [Ind]}{k'_{-Ar^2} + k_{Ar^2} [Ind]} \right) \frac{[Ar^2 X]}{[Ar^1 X]} \quad (3)$$

В этом случае концентрация общего реагента $[Ind]$ в уравнении (3) в случае кооперативного механизма (схема 52) равна концентрации индолсодержащего интермедиата (σ -комплекса), формирующегося в дополнительном каталитическом цикле. В результате анализа уравнения (3) можно установить три случая различного влияния конкурирующих арилгалогенидов и индола в качестве общего реагента на дифференциальную селективность реакции.

1) Если стадия каталитического цикла, в которой конкурируют два арилгалогенида, является обратимой (то есть $k'_{-Ar^1} \gg k'_{Ar^1} [Ind]$ и $k'_{-Ar^2} \gg k'_{Ar^2} [Ind]$), выражение для дифференциальной селективности будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{r_{Ar^2-Ind}}{r_{Ar^1-Ind}} = \left(\frac{k'_{Ar^2} k_{Ar^2} k'_{-Ar^1}}{k'_{Ar^1} k_{Ar^1} k'_{-Ar^2}} \right) \frac{[Ar^2 X]}{[Ar^1 X]} = \left(\frac{K'_{Ar^2} k_{Ar^2}}{K'_{Ar^1} k_{Ar^1}} \right) \frac{[Ar^2 X]}{[Ar^1 X]} \quad (4)$$

где K'_{Ar^1} и K'_{Ar^2} – константы равновесия первых стадий конкурирующих каталитических циклов, в которых происходит конкуренция субстратов (т. е. их окислительное присоединение к Pd(0)). В такой ситуации дифференциальная селективность становится зависимой от отношения констант скоростей вторых стадий каталитических циклов (k_{Ar^1} и k_{Ar^2}), а, следовательно, от природы общего реагента – индола. При этом селективность не должна зависеть от его концентрации, а значит, и от концентрации индолсодержащего интермедиата (σ -комплекса),

образующегося в дополнительном каталитическом цикле в случае реализации кооперативного механизма.

2) В случае обратной ситуации, когда стадия каталитического цикла, где конкурируют два арилгалогенида, является практически необратимой (то есть $k'_{-Ar^1} \ll k'_{Ar^1}[Ind]$ и $k'_{-Ar^2} \ll k'_{Ar^2}[Ind]$) селективность определяется только отношением констант скоростей стадии, в которой конкурируют два одинаковых субстрата (т. е. окислительное присоединение), и отношением концентраций конкурирующих арилгалогенидов. Такая ситуация исключает возможность влияния вторых стадий каталитических циклов и, как следствие, природы и концентрации общего реагента Ind (индола) на селективность:

$$\frac{r_{Ar^2-Ind}}{r_{Ar^1-Ind}} = \frac{k'_{Ar^2} [Ar^2X]}{k'_{Ar^1} [Ar^1X]} \quad (5)$$

3) Если ни один из случаев, соответствующих уравнениям (4) и (5), не реализуется, дифференциальная селективность зависит не только от природы индола, но и от его концентрации, и такой случай описывается уравнением (3). Таким образом, путем проведения серии экспериментов с варьированием природы и концентрации индола, можно установить обратимость стадии окислительного присоединения.

2. Рассмотрим ситуацию, когда два одготипных субстрата – индола конкурируют за общий интермедиат. В соответствии с гипотезами о механизме прямого арилирования, подразумевающими реализацию либо карбопалладирования, аналогично стадии внедрения (карбопалладирования) алкена в реакции Мицороки-Хека, либо электрофильного замещения (схема 44 (б), стадии **В**, **В'**, **Д**, **Д'**), возможна и другая ситуация, когда два индола (Ind^1 и Ind^2) конкурируют в стадии (обратимой или необратимой), за которой не следует непосредственно стадия, в которой участвует общий реагент, в частности, основание или арилгалогенид (R) в случае некооперативного механизма (схема 53) или арилпалладиевый интермедиат **З** (схема 44) (где $R = Ar$) в случае кооперативного механизма (схема 54). Такая

ситуация соответствует случаю, изображенному на схеме 50 (б): между стадией с конкурирующими субстратами и стадией с участием общего реагента присутствует еще одна или несколько стадий.

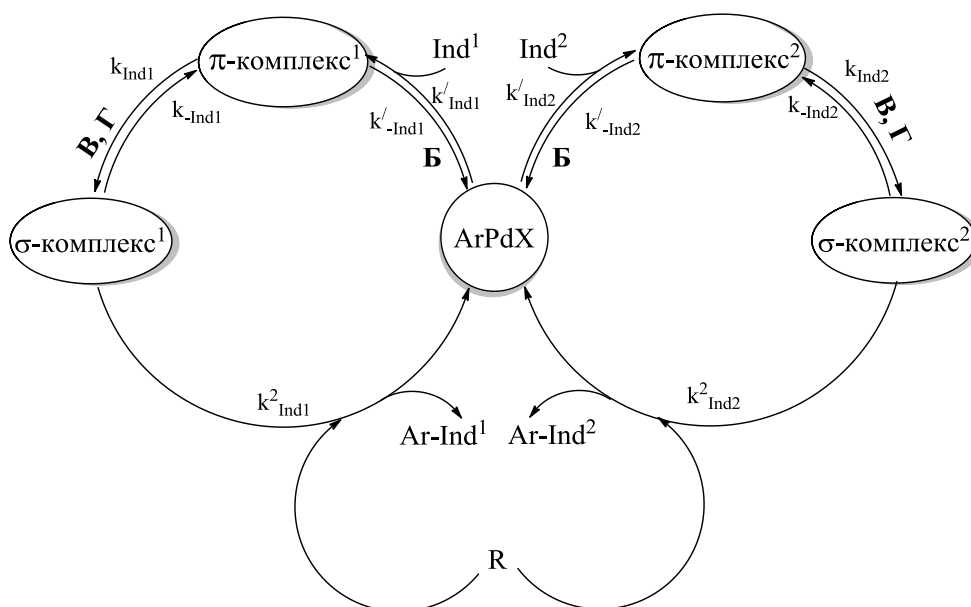


Схема 53. Каталитическая реакция (некооперативный механизм) с двумя конкурирующими индолами (Ind^1 и Ind^2) и основанием в качестве общего реагента (обозначения стадий соответствуют обозначениям на схеме 44).

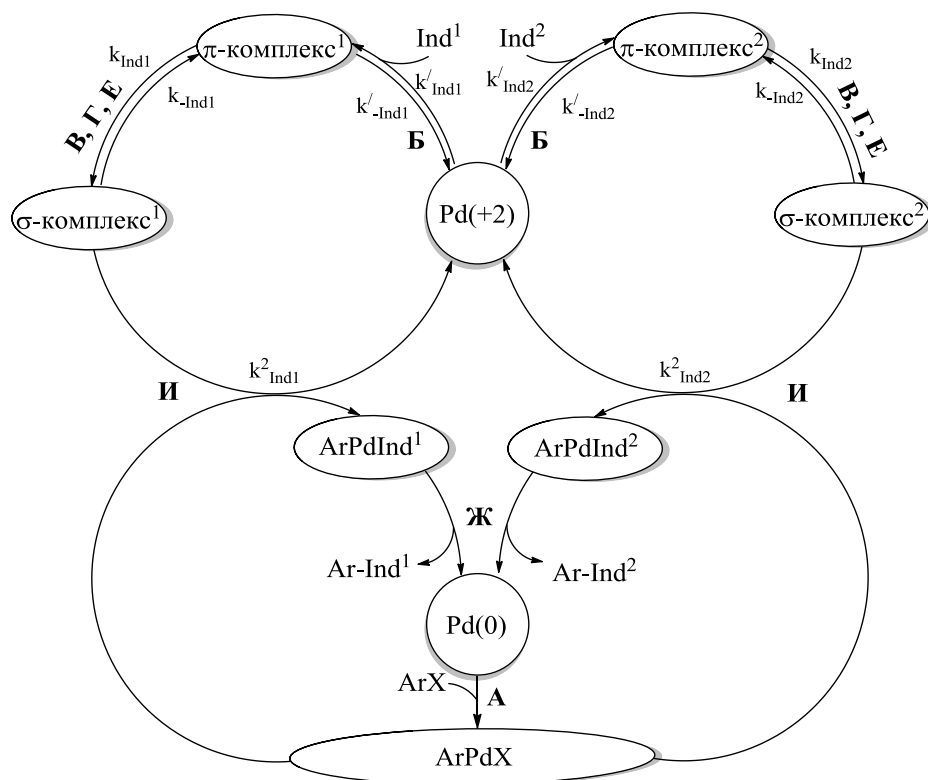


Схема 54. Каталитическая реакция (кооперативный механизм) с двумя конкурирующими индолами (Ind^1 и Ind^2) и арилпалладиевым интермедиатом ($ArPdX$) в качестве общего реагента (обозначения стадий соответствуют обозначениям на схеме 44).

Согласно представлениям металлорганической химии, стадия с участием конкурирующих индолов (схема 44 (б), стадия Б), то есть их координация к интермедиату **3**, приводящая к образованию π -комплекса **4**, должна обладать существенной степенью обратимости. С учетом этой обратимости можно вывести уравнение (6), описывающее соотношение скоростей расходования двух конкурирующих индолов (или соотношение суммарных скоростей образования С2- и С3-арилированных индолов).

$$\frac{r_{Ar^2-Ind}}{r_{Ar^1-Ind}} = \left(\frac{k_{Ind^2}^2 k_{Ind^2} K'_{Ind^2}}{k_{Ind^1}^2 k_{Ind^1} K^1_{Ind^1}} \right) \left(\frac{k_{-Ind^1} + k_{Ind^1}^2 [R]}{k_{-Ind^2} + k_{Ind^2}^2 [R]} \right) \frac{[Ind^2]}{[Ind^1]} \quad (6)$$

В данном случае концентрация общего реагента $[R]$ в уравнении (6) в случае кооперативного механизма (схема 54) соответствует концентрации

арилпалладиевого интермедиата ($ArPdX$), образующегося в дополнительном каталитическом цикле.

Анализ уравнения (6) позволяет выделить три возможных случая различного влияния конкурирующих индолов и общего реагента на дифференциальную селективность реакции:

1) Если стадия каталитического цикла, реализующаяся между стадиями, в которых участвуют индолы и общий реагент, является обратимой (то есть $k_{-Ind^1} \gg k_{Ind^1}^2[R]$ и $k_{-Ind^2} \gg k_{Ind^2}^2[R]$), выражение для дифференциальной селективности будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{r_{Ar^2-Ind}}{r_{Ar^1-Ind}} = \left(\frac{k_{Ind^2}^2 K_{Ind^2} K'_{Ind^2}}{k_{Ind^1}^2 K_{Ind^1} K'_{Ind^1}} \right) \frac{[Ind^2]}{[Ind^1]} \quad (7)$$

где K_{Ind^1} и K_{Ind^2} – константы равновесия стадий конкурирующих каталитических циклов, протекающих между стадиями, в которых участвуют конкурирующие индолы и общий реагент. Такой стадией может быть любая стадия, в которой образуется σ -комплекс индола и интермедиат Pd (II) (схема 44 (б), стадии **B**, **B'**, **Г**, **Г'**). В этом случае дифференциальная селективность становится зависимой от отношения констант скоростей стадий с участием общего реагента ($k_{Ind^1}^2$ и $k_{Ind^2}^2$) и, как следствие, от природы общего реагента R , то есть арилгалогенида или основания, но не от его концентрации, а значит, и не от концентрации арилпалладиевого интермедиата ($ArPdX$), образующегося в дополнительном каталитическом цикле в случае кооперативного механизма.

2) Обратная ситуация, когда стадия каталитического цикла между стадиями, в которых участвуют индолы и общий реагент, является практически необратимой (то есть $k_{-Ind^1} \ll k_{Ind^1}^2[R]$ и $k_{-Ind^2} \ll k_{Ind^2}^2[R]$) приводит к тому, что селективность определяется только отношением констант скоростей стадии, в которой образуется σ -комплекс, константами равновесия стадии, где конкурируют два индола, и отношением концентраций конкурирующих индолов. Такой случай исключает какое-либо

влияние стадий каталитических циклов, в которых участвует общий реагент, и, как следствие, его природы на селективность:

$$\frac{r_{Ar^2-Ind}}{r_{Ar^1-Ind}} = \frac{k_{Ind^2} K'_{Ind^2} [Ind^2]}{k_{Ind^1} K'_{Ind^1} [Ind^1]} \quad (8)$$

3) В соответствии с гипотезой о реализации механизма СМД (схема 44 (б), стадия Д'), возникает еще одна ситуация, когда два одинаковых индола конкурируют в стадии (обратимой или необратимой), за которой непосредственно следует стадия, в которой участвует общий реагент, то есть основание. Такая ситуация соответствует случаю, изображенному на схеме 50 (а).

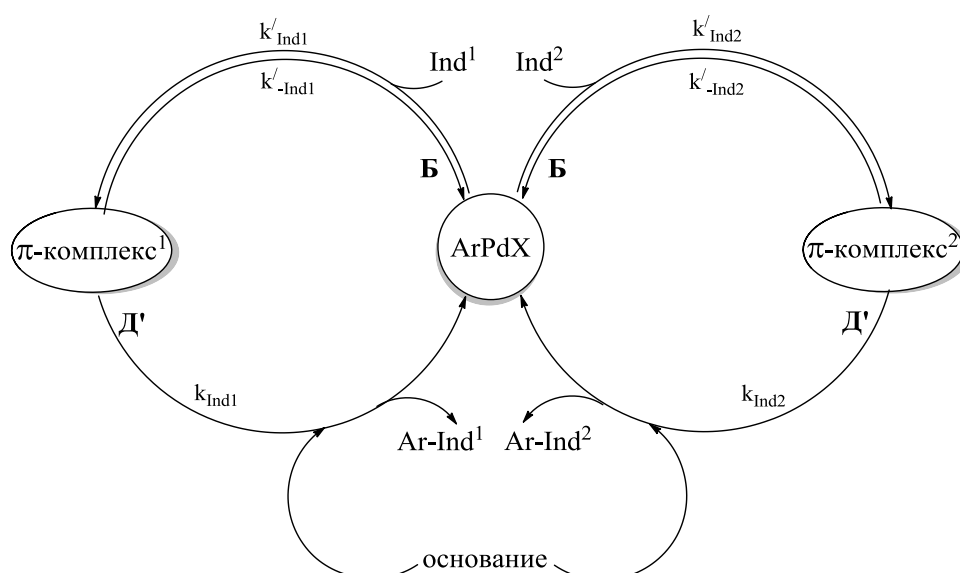


Схема 55. Каталитическая реакция (некооперативный механизм) с двумя конкурирующими индолами (Ind^1 и Ind^2) и основание (R) в качестве общего реагента в случае реализации механизма СМД (обозначения стадий соответствуют обозначениям на схеме 44).

Можно получить уравнение (9), описывающее отношение скоростей расходования двух конкурирующих индолов (или отношение суммарных скоростей соответствующего образования С2- и С3-арилированных индолов).

$$\frac{r_{Ar-Ind^2}}{r_{Ar-Ind^1}} = \left(\frac{k'_{Ind^2} k_{Ind^2}}{k'_{Ind^1} k_{Ind^1}} \right) \left(\frac{k'_{-Ind^1} + k_{Ind^1} [R]}{k'_{-Ind^2} + k_{Ind^2} [R]} \right) \frac{[Ind^2]}{[Ind^1]} \quad (9)$$

1) Если стадия каталитического цикла, в которой конкурируют два индола, является обратимой (то есть $k'_{-Ind^1} \gg k'_{Ind^1}[R]$ и $k'_{-Ind^2} \gg k'_{Ind^2}[R]$), выражение для дифференциальной селективности будет выглядеть следующим образом:

$$\frac{r_{Ar-Ind^2}}{r_{Ar-Ind^1}} = \left(\frac{k'_{Ind^2} k_{Ind^2} k'_{-Ind^1}}{k'_{Ind^1} k_{Ind^1} k'_{-Ind^2}} \right) \frac{[Ind^2]}{[Ind^1]} = \left(\frac{K'_{Ind^2} k_{Ind^2}}{K'_{Ind^1} k_{Ind^1}} \right) \frac{[Ind^2]}{[Ind^1]} \quad (10)$$

где K'_{Ind^1} и K'_{Ind^2} – константы равновесия первых стадий конкурирующих каталитических циклов, в которых конкурируют субстраты (т. е. происходит образование π -комплексов). Такая ситуация приводит к тому, что дифференциальная селективность становится зависимой от соотношения констант скоростей вторых стадий каталитических циклов (k_{Ind^1} и k_{Ind^2}), следовательно, от природы общего реагента R , то есть основания, но не от его концентрации.

2) Обратная ситуация, когда стадия каталитического цикла с участием двух конкурирующих индолов, является практически необратимой (то есть $k'_{-Ind^1} \ll k'_{Ind^1}[R]$ и $k'_{-Ind^2} \ll k'_{Ind^2}[R]$) приводит к тому, что селективность определяется только отношением констант скоростей стадии, в которой конкурируют два одинаковых субстрата (т. е. образование π -комплексов), и отношением концентраций конкурирующих индолов. Такой случай исключает какое-либо влияние вторых стадий каталитических циклов и, как следствие, природы общего реагента R (основания) на селективность:

$$\frac{r_{Ar-Ind^2}}{r_{Ar-Ind^1}} = \frac{k'_{Ind^2} [Ind^2]}{k'_{Ind^1} [Ind^1]} \quad (11)$$

Если ни один из случаев, соответствующих уравнениям (10) или (11), не реализуется, селективность зависит не только от природы основания, но и от его концентрации, и такой случай соответствует уравнению (9). Таким образом, выполняя серию экспериментов с варьированием природы и концентрации конкурирующих индолов и основания, можно установить степень обратимости стадии образования π -комплекса.

3. Помимо исследования закономерностей дифференциальной селективности реакций с конкурирующими субстратами, можно также рассмотреть процесс образования C2- и C3-региоизомерных продуктов в неконкурентной реакции арилирования индола иодбензолом (схема 56).

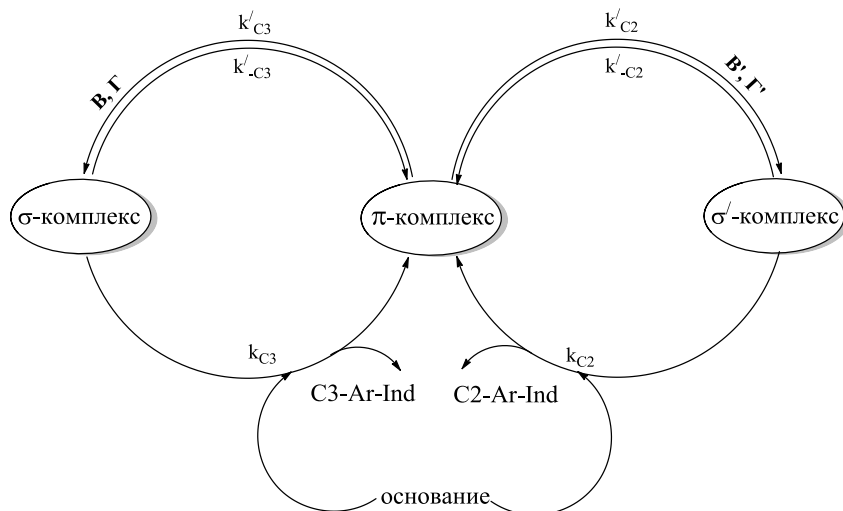


Схема 56. Неконкурентная каталитическая реакция арилирования индола иодбензолом с параллельным формированием C2- и C3-ариллированных индолов ($C2 - Ar - Ind$ и $C3 - Ar - Ind$) и основанием в качестве общего реагента.

В соответствии со всеми гипотезами о механизме этой реакции, случай, когда параллельное образование C2- и C3-фенилиндолов ($C2 - Ar - Ind$ и $C3 - Ar - Ind$) происходит в стадии, (обратимой или необратимой), за которой непосредственно следует стадия с участием общего реагента, то есть основания (схема 50 (а)), можно описать уравнением:

$$\frac{r_{C2-Ar-Ind}}{r_{C3-Ar-Ind}} = \left(\frac{k'_{C2}k_{C2}}{k'_{C3}k_{C3}} \right) \left(\frac{k'_{-C3} + k_{C3}[\text{основание}]}{k'_{-C2} + k_{C2}[\text{основание}]} \right) \quad (12)$$

В случае реализации механизма СМД (схема 44 (б), стадия Д') вследствие непосредственного участия основания в параллельном образовании σ - и σ' -комплексов концентрация общего реагента (основания) вообще отсутствует в уравнении:

$$\frac{r_{C2-Ar-Ind}}{r_{C3-Ar-Ind}} = \left(\frac{k'_{C2}k_{C2}}{k'_{C3}k_{C3}} \right) \left(\frac{k'_{-C3} + k_{C3}}{k'_{-C2} + k_{C2}} \right) \quad (13)$$

Путем анализа уравнения (12) можно выделить три случая различного влияния основания на дифференциальную селективность реакции.

Если стадия каталитического цикла, где параллельное образование σ -комплексов, приводящих к образованию С2- и С3-фенилиндолов, обратима (т. е. $k_{-C3} \gg k_{C3}[\text{основание}]$ и $k_{-C2} \gg k_{C2}[\text{основание}]$), выражение для дифференциальной селективности будет следующим:

$$\frac{r_{C2-Ar-Ind}}{r_{C3-Ar-Ind}} = \frac{K'_{C2}k_{C2}}{K'_{C3}k_{C3}} \quad (14)$$

где K'_{C2} и K'_{C3} – константы равновесия стадий образования двух σ -комплексов. Такая ситуация приводит к тому, что дифференциальная селективность становится зависимой от отношения констант скоростей стадий с участием общего реагента (k_{S1}^2 и k_{S2}^2), следовательно, от природы общего реагента – основания, но не от его концентрации.

Обратная ситуация, когда стадии, в которых происходит параллельное образование σ -комплексов с последующим их превращением в С2- и С3-фенилиндолы, практически необратимы (т. е. $k_{-C3} \ll k_{C3}[\text{основание}]$ и $k_{-C2} \ll k_{C2}[\text{основание}]$) приводит к тому, что селективность определяется только отношением констант скоростей стадий, в которых протекают параллельные образования двух σ -комплексов. Такой случай исключает какое-либо влияние стадии, в которой участвует общий реагент, и, как следствие, его природы на селективность:

$$\frac{r_{C2-Ar-Ind}}{r_{C3-Ar-Ind}} = \frac{k'_{C2}}{k'_{C3}} \quad (15)$$

Важно, что для всех вариантов сопряжения обратимых и необратимых стадий каталитического цикла с участием конкурирующих субстратов уравнения предсказывают линейную зависимость дифференциальной селективности от отношения концентраций конкурирующих субстратов, вследствие чего первым шагом проводимого исследования становилась проверка этой линейности. При проведении реакции арилирования индола конкурирующими иодбензолом и 4-иоданизолом было установлено, что

отношение скоростей, рассчитанное по тангенсу угла наклона соответствующих фазовых траекторий (рис. 19 (а)) было прямо пропорционально соотношению концентраций конкурирующих арилгалогенидов (рис. 19 (б)) в соответствии с уравнениями (3)-(5).

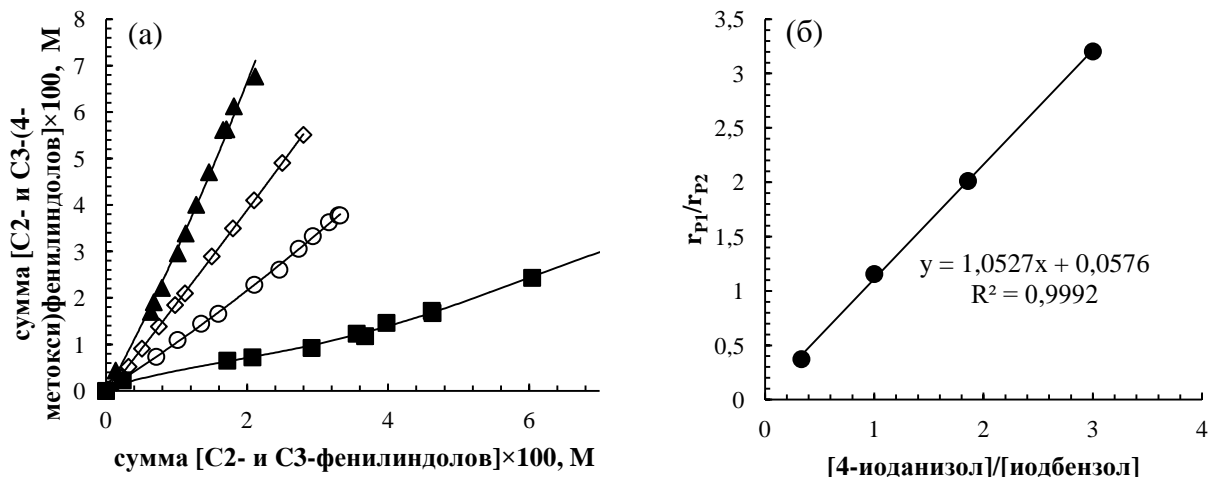


Рис. 19. (а) Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола иодбензолом и 4-иоданизолом, полученные в условиях варьирования соотношения концентраций конкурирующих арилгалогенидов (4-иоданизол / иодбензол): 0.125 М / 0.375 М (■), 0.25 М / 0.25 М (○), 0.325 М / 0.175 М (◇) и 0.375 М / 0.125 М (▲); (б) зависимость отношения скоростей (наклон фазовой траектории) накопления С2- и С3-(4-метокси)фенилиндолов (r_{P1}) и фенилиндолов (r_{P2}) от отношения начальных концентраций конкурирующих арилгалогенидов в реакции с индолом (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

Аналогично в реакции арилирования конкурирующих индола и *N*-метилиндола иодбензолом отношение скоростей расходования конкурирующих субстратов (рис. 20 (а)) линейно зависело от соотношения концентраций конкурирующих индолов (рис. 20 (б)) в соответствии с уравнениями (6)-(11).

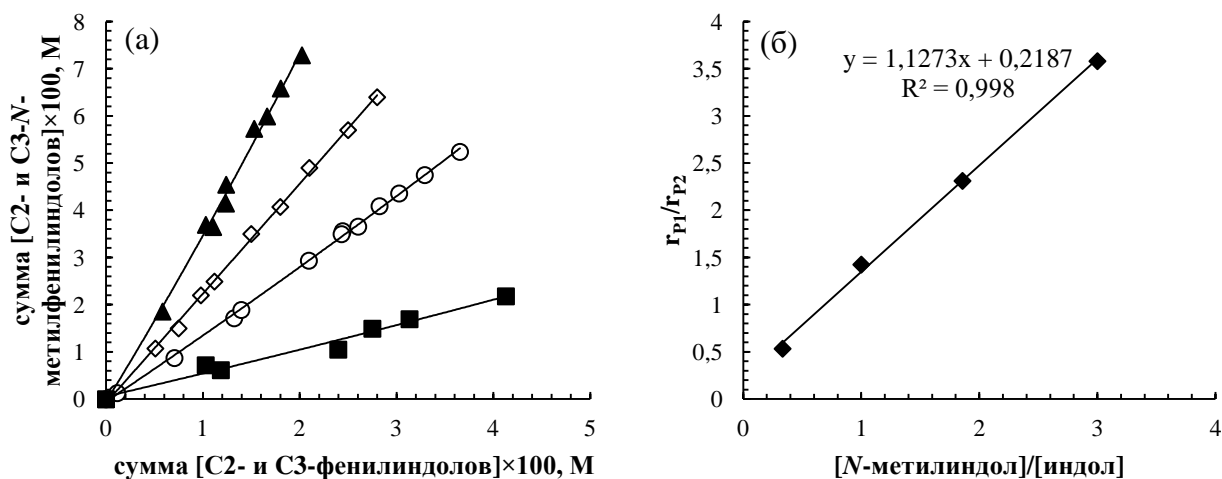


Рис. 20. (а) Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола и *N*-метилиндола иодбензолом, полученные в условиях варьирования соотношения концентраций конкурирующих индолов (*N*-метилиндол/индол): 0.375 М / 0.125 М (▲), 0.325 М / 0.175 М (◇), 0.25 М / 0.25 М (○) и 0.125 М / 0.375 М (■); (б) Зависимость отношения скоростей (наклон фазовой траектории) накопления С2- и С3-*N*-метилфенилиндолов (r_{P1}) и фенилиндолов (r_{P2}) от отношения начальных концентраций конкурирующих индолов (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

Таким образом, установленная линейная зависимость отношения начальных скоростей расходования конкурирующих субстратов от отношения их начальных концентраций как в случае конкуренции арилгалогенидов, так и индолов, в соответствии с предсказываемыми согласно уравнениям (3)-(5) и (6)-(11) зависимостями, продемонстрировала принципиальную возможность применения этих уравнений для оценки величины дифференциальной селективности конкурентных реакций прямого арилирования.

Согласно всем гипотезам о механизме реакции прямого арилирования арилгалогенидами, ее каталитический цикл всегда начинается со стадии окислительного присоединения арилгалогенида к комплексам нульвалентного палладия (схема 44 (а), стадия А). Ранее был продемонстрирован практически необратимый характер этой стадии в

реакции прямого арилирования простых аренов [118], а также в реакциях кросс-сочетания [15, 135], однако для прямого арилирования гетероароматических соединений все еще нет информации относительно степени обратимости этой стадии.

В данной работе для установления характера (обратимый/необратимый) стадии окислительного присоединения была проведена серия экспериментов с использованием в качестве пары конкурирующих арилгалогенидов иодбензола и 4-иоданизола в условиях варьирования концентрации общего реагента – индола (схема 45 (а)). Для оценки дифференциальной селективности фазовые траектории строились по суммам концентраций С2- и С3-арилированных индолов, образующихся из каждого конкурирующего арилгалогенида, при этом образование продуктов происходит после селективность-определяющей стадии, где конкурируют арилгалогениды.

Согласно всем вариантам механизма прямого арилирования (схема 44) в стадии, следующей непосредственно за окислительным присоединением А, происходит взаимодействие арилпалладиевого интермедиата **3** ($R = Ar$) с индолом, выступающим в качестве общего реагента, в случае реализации некооперативного механизма (схема 51) или с интермедиатами **7**, **7'** ($R = X$), образующимися в отдельном каталитическом цикле в случае кооперативного механизма (схема 44, стадии **Ж**, **Ж'**; схема 52). Оба эти варианта описываются схемой 50 (а) и уравнениями (3)-(5). Согласно уравнениям (3) и (4) обратимость стадий каталитического цикла, в которых участвуют конкурирующие арилгалогениды (схема 44, стадия А), должна сопровождаться чувствительностью дифференциальной селективности к концентрации и/или природе общего реагента (индола в случае некооперативного и формирующихся индолсодержащих интермедиатов **7**, **7'** ($R = X$) в кооперативном механизмах). С целью установления степени обратимости стадии окислительного присоединения арилгалогенида были проведены эксперименты с варьированием концентрации индола (0.5-1 М) и

его природы путем его замены на 5-метоксииндол (рис. 21). Совпадение фазовых траекторий при изменении природы и концентрации общего реагента указывает на независимость дифференциальной селективности от этих параметров, адекватность уравнения (5) и практически необратимое протекание стадии активации арилгалогенидов. Такой вывод справедлив не только для некооперативного, но и для кооперативного механизма, поскольку изменения концентрации и/или природы индола (общего реагента в некооперативном механизме) должны приводить к изменениям концентрации/природы индолсодержащих интермедиатов **7** и **7'** ($R = X$) (общий реагент в кооперативном механизме), которые взаимодействуют с интермедиатами конкурирующих каталитических циклов. Следовательно, отсутствие такого влияния свидетельствует о практически необратимом протекании окислительного присоединения вне зависимости от типа механизма, обсуждающегося в литературе.

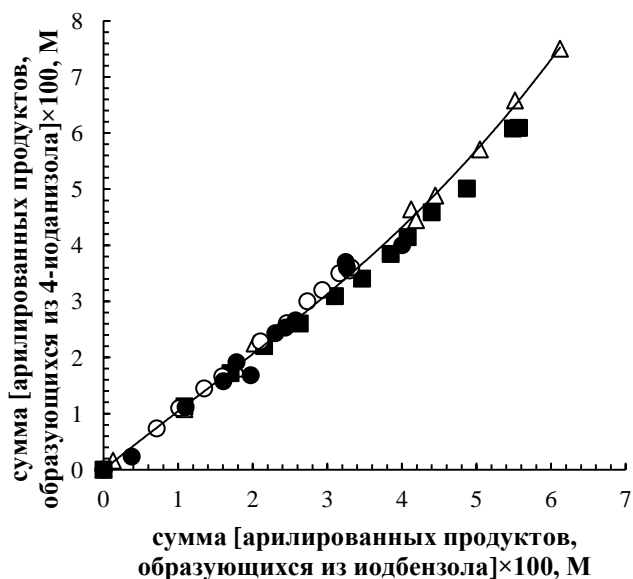


Рис. 21. Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола иодбензолом и 4-иоданизолом, полученные в условиях варьирования концентрации индола (0.5 М (○), 0.75 М (■) и 1 М (△)) и его замены на 5-метоксииндол (0.5 М (●)) (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

Согласно всем гипотезам о механизме реакции прямого арилирования за окислительным присоединением следует стадия, включающая образование π -комплекса в результате взаимодействия интермедиата **3** с молекулой индола (схема 44 (б), стадия **Б**). Для установления степени обратимости этой стадии были проведены эксперименты с конкуренцией индола и *N*-метилиндола (схема 45 (б)) в условиях варьирования природы и концентрации общего реагента (в данном случае арилиодида). Фазовые траектории были построены по суммам концентраций С2- и С3-арилированных продуктов, образующихся из каждого из конкурирующих индолов. Образование С2- и С3-арилированных продуктов происходит после протекания селективность-определяющей стадии с участием конкурирующих индолов, которой, согласно всем гипотезам о механизме, является образование π -комплекса (схема 44, стадия **Б**).

В соответствии со всеми гипотезами о механизме, стадия, следующая непосредственно за стадией, в которой участвуют индолы (**Б**), не включает взаимодействия π -комплекса **4** с арилгалогенидом (общий реагент, некооперативный механизм, схема 53) или с интермедиатом **3** ($R = Ar$), образующимся в дополнительном каталитическом цикле (общий реагент, кооперативный механизм, схема 54). Оба эти варианта описаны схемой 50 (б) и уравнениями (6)-(8). Согласно уравнениям (6) и (7) значительная обратимость всех стадий каталитического цикла, реализующихся между стадией, в которой конкурируют индолы, и стадией с участием общего реагента (арилгалогенид или интермедиат **3** ($R = Ar$)) (схема 44, стадии **А** или **Ж**, **Ж'** соответственно), должна оказывать влияние на дифференциальную селективность реакции. Эксперименты с варьированием концентрации арилиодида (0.25-0.75 М) и его природы путем замены иодбензола на 4-иоданизол показали, что фазовые траектории реакции совпадали (рис. 22). Такой результат указывает на независимость величины дифференциальной селективности от концентрации и природы арилгалогенида и описывается уравнением (8), а также свидетельствует о

наличии как минимум одной практически необратимой стадии в каталитическом цикле, протекающей между стадиями с участием индолов и общего реагента арилгалогенида (или формирующегося в реакции общего интермедиата) (схема 50 (б)). Эта ситуация согласуется с возможной необратимостью одной или нескольких стадий (схема 44, стадии **В-И**, **В'-И'**). В случае реализации некооперативного механизма необратимой стадией (стадиями) должна являться та, в которой образуются стабильные арилиндола (схема 44, стадии **З**, **З'** или **И**, **И'**). Однако, согласно кооперативному механизму, предложенному Hartwig с соавторами [12], необратимые стадии должны сопровождаться образованием арилированных продуктов, участвующих в дополнительном каталитическом цикле (где формируется общий интермедиат) отдельно от конкурирующих каталитических циклов (схема 54). Следовательно, совпадение фазовых траекторий должно возникать вследствие необратимости другой стадии, которой в случае реализации кооперативного механизма может быть формирование σ -комплексов **7** и **7'** в стадии СМД (схема 44, стадия **Д'**) или стадии **Е**, **Е'** в маршруте электрофильного замещения.

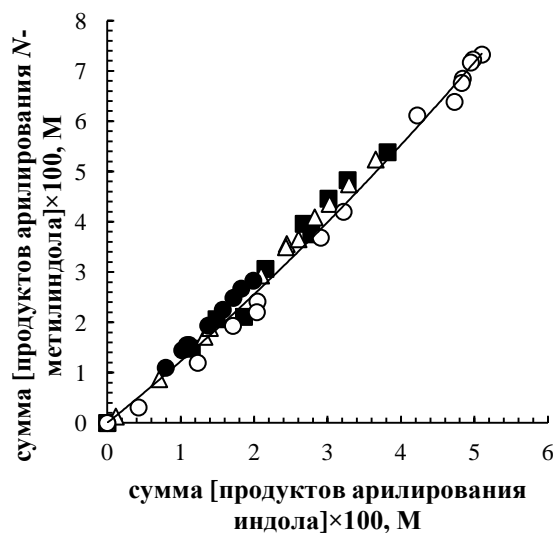


Рис. 22. Фазовые траектории реакции конкурентного арирования индола и *N*-метилиндола иодобензолом, полученные в условиях варьирования

концентрации иодбензола (0.25 M (●), 0.5 M (△) и 0.75 M (■)) и замены его на 4-иоданизол (0.5 M (○)) (ДМФА:H₂O = 4:1, PdCl₂, 140 °C).

Установление степени обратимости стадий образования С2- и С3-региоизомерных арилиндолов было проведено с использованием анализа дифференциальной региоселективности по С2- и С3-арилированным продуктам, образующимся в неконкурентных условиях из одного индола и одного арилгалогенида (схемы 48, 56). В отличие от конкуренции пары индолов, где образование π-комплекса **4** (схема 42, стадия **Б**) является селективность-определяющей стадией, дифференциальная региоселективность неконкурентной реакции определяется параллельным образованием С2- или С3-арилированных σ-комплексов **5**, **5'**, **6**, **6'** или **7**, **7'** (в зависимости от гипотезы о механизме стадии **В**, **В'**, или **Г**, **Г'**, или **Д'**). Путем измерения дифференциальной селективности образования С2- и С3-фенилиндолов в условиях варьирования природы основания, выступающего в качестве общего реагента в стадии, реализуемой непосредственно после параллельного формирования С2- и С3-арилированных интермедиатов, можно установить степень обратимости этой стадии. Такое предположение справедливо для гипотез, включающих карбопалладирование либо электрофильное замещение, описываемые схемой 56 и уравнениями (12), (14), (15). В случае реализации маршрута СМД, основание должно непосредственно влиять на скорости параллельного образования С2- и возможно С3-алированных интермедиатов (схема 44 (б), стадия **Д'**; схема 56), и этот случай описан уравнениями (13)-(15).

С учетом установленной ранее зависимости дифференциальной селективности от природы присутствующих в реакционной системе катионов щелочных металлов (рис. 16), было проведено сравнение дифференциальной селективности образования С2- и С3-фенилиндолов в условиях использования в качестве основания K₂CO₃ и KOAc в присутствии избытка KBr (Pd/добавка соли/основание = 1/80/65). Результаты показали, что в условиях, когда все анионы основания были вытеснены из координационной

сферы палладия бромид-анионами и основание не могло влиять на состав активных комплексов, дифференциальная селективность при варьировании природы основания все равно была различной (рис. 17). Такая ситуация свидетельствует об обратимости стадий каталитического цикла, в которых происходит параллельное формирование С2- и С3-фенилиндолов (схема 50 (а) и схема 56; уравнение (14)).

Важно отметить, что наблюдаемое преобладание накопления С3-арилированных продуктов (рис. 16, 17) указывает на низкую вероятность протекания прямого металлирования индола по маршруту неэлектрофильного СМД, поскольку в случае его реализации должно происходить образование С2-палладированных интермедиатов (схема 44, стадия Д') с последующим образованием С2-арилированных продуктов [11, 33, 101]. В то же время маршрут карбопалладирования по типу реакции Мицороки-Хека (схема 44, стадии В, В'), сопровождающийся образованием новой С-С связи в результате присоединения арильного фрагмента к атому углерода пиррольного кольца в относительно мягких условиях реакции, также можно исключить, поскольку такая стадия не может обладать существенной степенью обратимости, подразумевающей разрыв С-С связи в результате обратной реакции. Следовательно, в случае реализации практически необратимого карбопалладирования, основание, вступающее в реакцию на последующих стадиях (схема 44, стадии З, З'), не могло бы оказывать влияние на соотношение скоростей процессов параллельного образования С2- и С3-арилированных индолов. С учетом того, что природа основания все же влияла на селективность, механизм карбопалладирования представляется маловероятным, при этом остается только альтернативный механизм электрофильного замещения атома водорода в индоле (схема 44, стадии Г, Г').

Таким образом, анализ закономерностей дифференциальной селективности конкурентных и неконкурентных реакций показал, что в реакции прямого арилирования индолов арилиодидами стадия

окислительного присоединения является практически необратимой, в то время как параллельное образование С2- и С3-арилированных индолов обладает существенной степенью обратимости. Кроме того, полученные результаты позволяют исключить из рассмотрения механизмы СМД и карбопалладирования, свидетельствуя о протекании исследуемой реакции по маршруту электрофильного замещения в индоле.

2.2.2 Определение быстрых и медленных стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов

Как уже отмечалось, несмотря на значительный интерес исследователей к реакциям прямого арилирования в настоящий момент отсутствует единое мнение о механизме их протекания, в том числе и о природе элементарных стадий каталитического цикла. На сегодняшний день не подвергается сомнению тот факт, что каталитический цикл открывается стадией окислительного присоединения арилгалогенида к соединениям Pd(0), однако экспериментальные исследования степени ее влияния на скорость образования продуктов реакции прямого арилирования практически отсутствуют.

Существуют единичные публикации, в которых приводятся лишь косвенные данные об относительной реакционной способности субстратов, оцениваемой не по скоростям реакций, а по выходам продуктов за достаточно продолжительный период времени [102, 118]. Кроме того, несмотря на строгие аргументы невозможности использования значений частных порядков по концентрациям веществ-участников сложных каталитических реакций для формулирования корректных выводов о природе скорость-определяющей стадии из-за влияния сопряженных процессов формирования и дезактивации катализатора за пределами основного каталитического цикла [136], в ряде опубликованных работ значения частных порядков использовали для определения скорость-определяющих стадий реакций прямого арилирования [11, 12]. Таким образом, становится очевидной необходимость применения более надежных методов проверки

гипотез о быстром или медленном характере стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования непосредственно в реальных каталитических условиях, результаты которых не были бы подвержены влиянию нестационарности концентрации истинного катализатора, обусловленной протеканием процессов его формирования-деактивации, являющихся характерными для всех реакций сочетания арилгалогенидов.

Для исследования природы скорость-определяющих и быстрых стадий каталитических циклов ряда реакций кросс-сочетания ранее был использован кинетический подход на базе метода конкурирующих реакций, использующий не традиционно оцениваемые в условиях конкурентного эксперимента относительные реакционные способности конкурирующих субстратов, а анализ интегральных зависимостей расходования конкурирующих субстратов или накопления продуктов [15, 134, 135]. В этом случае, с одной стороны, исследование проводится в условиях реального каталитического процесса (высокие соотношения субстрат/катализатор), а, с другой, при интерпретации получаемых экспериментальных данных нет необходимости в допущении экспериментально непроверяемого предположения о совпадении скорость- и селективность-определяющих стадий конкурентной реакции. Принятие такого допущения необходимо при сравнении величин относительных реакционных способностей в конкурентном эксперименте и в модельных стехиометрических реакциях, которое часто использовалось при обосновании гипотез скорость-определяющих стадий каталитических циклов родственных реакций кросс-сочетания. В настоящей работе подход, базирующийся на анализе интегральных кинетических кривых субстратов/продуктов конкурентной реакции, был использован для установления характера стадий процесса прямого арилирования.

Для установления характера стадий каталитического цикла с участием субстратов в реакции прямого арилирования можно проводить два типа конкурирующих экспериментов – с конкуренцией арилгалогенидов или

конкуренцией индолов. Однако, с учетом установленной обратимости стадии, в которой индол входит в каталитический цикл реакции прямого арирования – вероятнее всего, в стадии его координации к интермедиату $ArPdX$ (схема 57, стадия **Б**) с последующим обратимым образованием σ -комплекса (схема 57, стадия **В**), предположение о скорость-определяющем характере этой стадии можно исключить из рассмотрения. В то же время были получены надежные доказательства практически необратимого протекания процесса активации арилгалогенида, вследствие чего возникла необходимость экспериментальной проверки гипотез об его быстром или медленном протекании.

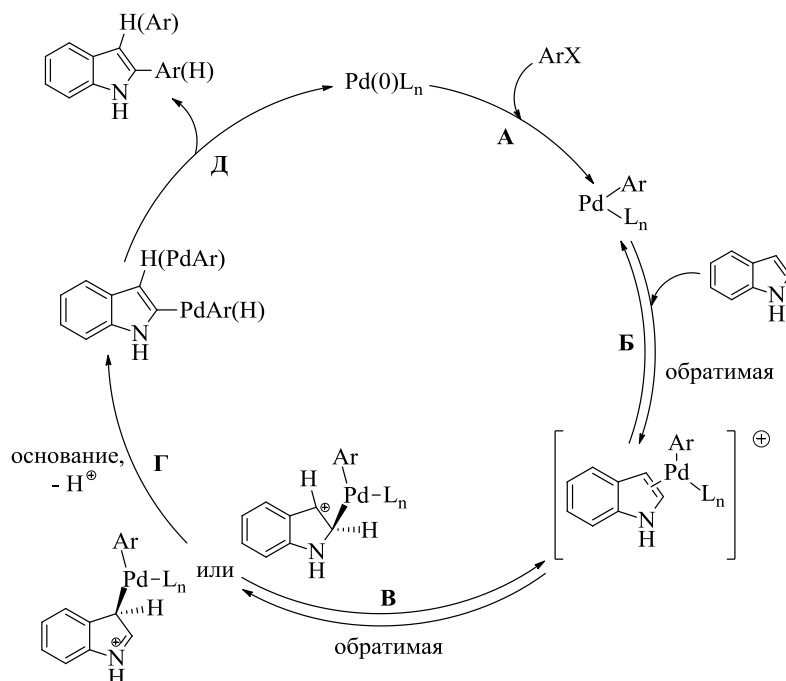


Схема 57. Схема каталитического цикла реакции прямого арирования индола арилгалогенидами.

Принцип используемого нами подхода для определения быстрых и медленных стадий на качественном уровне можно продемонстрировать на примере схемы 39, описывающей реакцию двух однотипных субстратов, конкурирующих за общий катализатор. В случае, если стадии **А** и **Б** (схема 39) являются быстрыми необратимыми или быстрыми обратимыми, когда равновесие смещено в сторону интермедиатов X_{S1} и X_{S2} , большая часть

катализатора, распределенного между интермедиатами каталитических циклов, находится в виде X_{S_1} и X_{S_2} (catalyst resting state). Если же стадии **A** и **B** являются медленными необратимыми или быстрыми обратимыми со сдвигом равновесия в сторону реагирующих субстратов и интермедиата $X_{\text{общ}}$, то доминирующим в распределении катализатора является $X_{\text{общ}}$. В первом случае, если один из конкурирующих субстратов (например, S_1) имеет более высокую реакционную способность по сравнению со вторым субстратом (S_2), соотношение их концентраций $[S_1]/[S_2]$ будет уменьшаться в ходе реакции, что будет сопровождаться постепенным переходом катализатора из интермедиата X_{S_1} в X_{S_2} до полного израсходования субстрата S_1 . Авторами [134] было показано, что при значительной разнице в реакционных способностях конкурирующих субстратов S_1 и S_2 в случае медленного протекания вторых стадий конкурирующих каталитических циклов с участием общего реагента R и большей реакционной способности субстрата S_1 переход катализатора из интермедиата X_{S_1} в X_{S_2} интенсивно протекает в момент практически полного израсходования S_1 , при этом скорость расходования менее реакционноспособного субстрата S_2 увеличивается, что можно зафиксировать на кинетической кривой его расходования. Если же соотношение скоростей стадий каталитических циклов таково, что катализатор в основном находится в форме $X_{\text{общ}}$, после израсходования более активного субстрата, этот интермедиат продолжит преобладать в распределении катализатора, при этом никаких видимых изменений на кривой расходования менее активного субстрата S_2 наблюдаться не будет. Таким образом, эффект ускорения расходования менее активного субстрата является доказательством того, что лишь небольшая часть катализатора находится в виде общего интермедиата, реагирующего с конкурирующими субстратами в быстрых стадиях каталитических циклов (схема 57, стадии **A**, **B**) вне зависимости от того, являются эти стадии обратимыми или необратимыми. Отсутствие эффекта ускорения, в свою

очередь, означает доминирование общего для конкурирующих каталитических циклов интермедиата ($X_{\text{общ}}$ на схеме 57), что может реализовываться в случае участия общего интермедиата в стадиях конкурирующих каталитических циклов, являющихся либо медленными, либо быстрыми обратимыми со сдвигом равновесия в сторону общего интермедиата и конкурирующих субстратов.

Описанный кинетический подход в данной работе был применен для установления характера стадии окислительного присоединения арилгалогенидов к комплексам Pd(0) (активация арилгалогенида) в реакции прямого арилирования индолов (схема 58). Для успешного применения описанного выше подхода необходимо, чтобы различия в реакционной способности конкурирующих субстратов были существенными, а значения скоростей расходования этих субстратов позволяли бы проводить их достаточно точную количественную оценку в условиях реального каталитического процесса. Эти требования сыграли ключевую роль в подборе пар конкурирующих арилиодидов и арилбромидов.

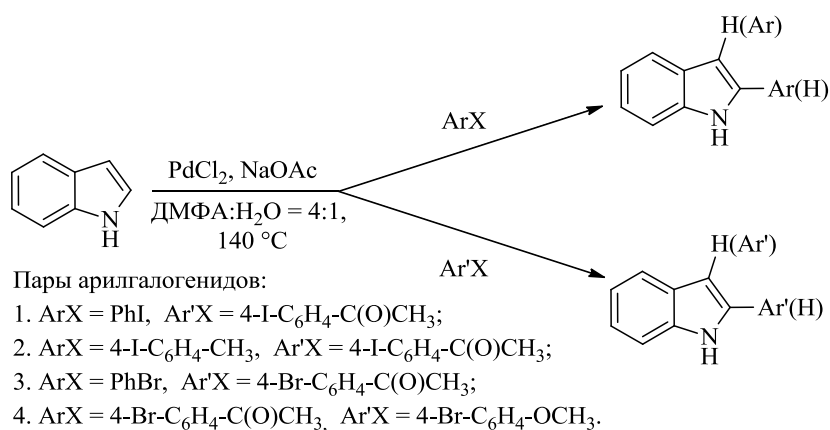


Схема 58. Реакция конкурентного арилирования индола арилгалогенидами.

В конкурентной реакции прямого арилирования индола относительно реакционноспособными 4-иодацетофеноном и иобензолом при больших конверсиях 4-иодацетофенона на кинетической кривой иодбензола наблюдалось небольшое ускорение (рис. 23). Несмотря на то, что методика оценки мгновенной скорости расходования по разностям концентраций

неизбежно сопровождается ошибками, связанными, прежде всего, с ошибками экспериментального определения концентраций, можно уверенно утверждать, что максимальная скорость расходования иодбензола пришлась на временной промежуток 45–75 мин, внутри которого происходило практически полное расходование более реакционноспособного 4-иодацетофенона. В соответствии с приведенными выше рассуждениями и с учетом установленного необратимого протекания стадии с участием арилгалогенидов, ускорение расходования менее активного иодбензола однозначно указывает на участие конкурирующих арилиодидов в быстрой стадии каталитического цикла. Аналогичные закономерности наблюдались и в условиях конкуренции другой пары арилиодидов – 4-иодацетофенона и 4-иодтолуола (рис. 24), где скорость расходования последнего проходила через максимум, совпадающий по времени с расходованием более активного 4-иодацетофенона, подтверждая вывод о быстром характере окислительного присоединения в реакции прямого арилирования индола арилиодидами.

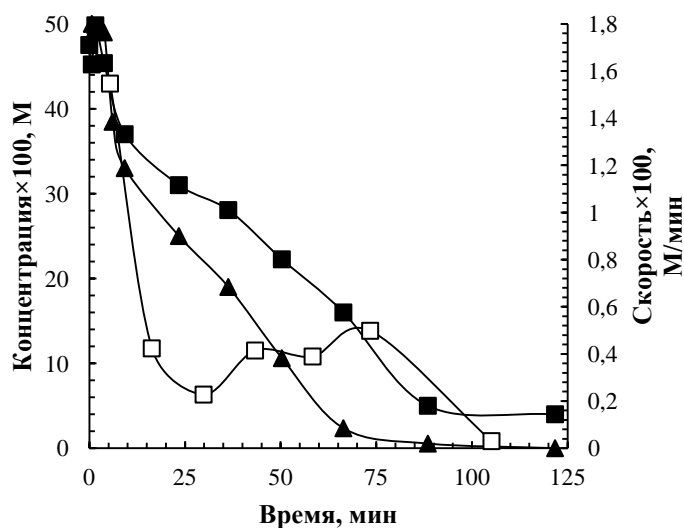


Рис. 23. Зависимости концентраций конкурирующих 4-иодацетофенона (▲) и иодбензола (■), а также зависимость скорости расходования иодбензола (□) от времени в реакции с индолом (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

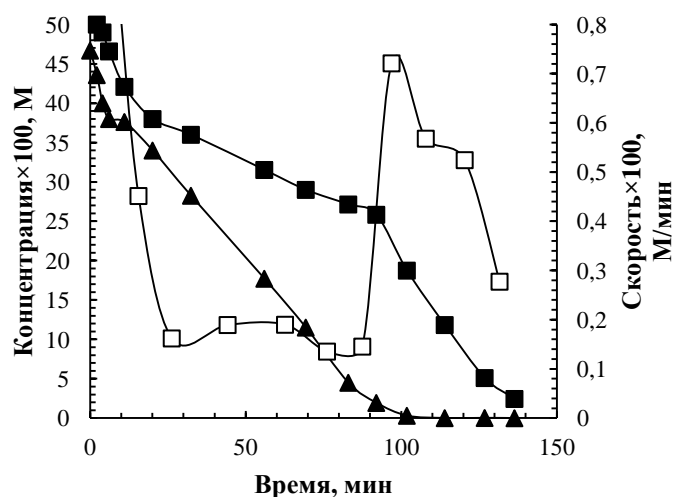


Рис. 24. Зависимости концентраций конкурирующих 4-иодацетофенона (▲) и 4-иодтолуола (■), а также зависимость скорости расходования 4-иодтолуола (□) от времени в реакции с индолом (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

С учетом имеющихся в литературе данных об относительной реакционной способности арилгалогенидов в реакциях сочетания [137] логично предположить, что в случае использования менее реакционноспособных арилбромидов может произойти падение скорости окислительного присоединения, и, как следствие, смена природы скорость-определяющей стадии. Скорости реакций с арилбромидами в аналогичных условиях действительно были существенно ниже, чем с арилиодидами, тем не менее, в реакции арилирования индола конкурирующими 4-бромацетофеноном и бромбензолом (схема 58) на кинетической кривой расходования последнего наблюдалось ускорение, совпадающее с моментом практически полного израсходования более реакционноспособного 4-бромацетофенона (рис. 25). При этом зависимость скорости расходования бромбензола от времени проходила через максимум, совпадающий по времени с моментом полного расходования более активного 4-бромацетофенона. Ускорение расходования менее активного субстрата в момент полного израсходования более активного зафиксировано и для другой пары конкурирующих арилбромидов – 4-бромацетофенона и 4-броманизола (рис. 26).

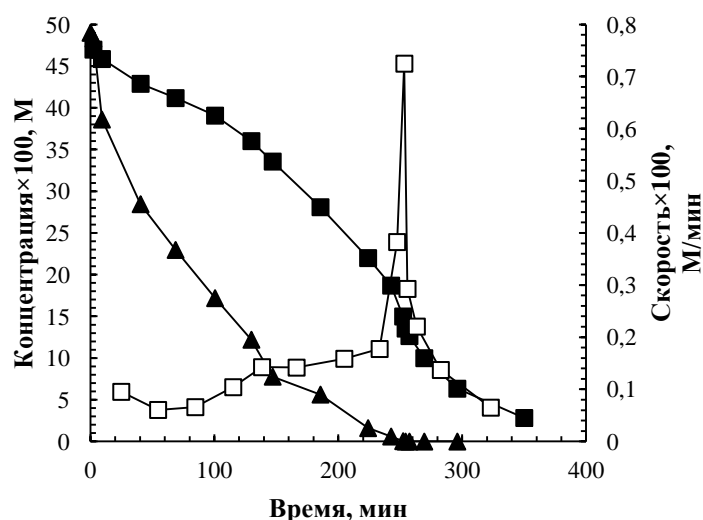


Рис. 25. Зависимости концентраций конкурирующих 4-бромацетофенона (▲) и бромбензола (■), а также зависимость скорости расходования бромбензола (□) от времени в реакции с индолом (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

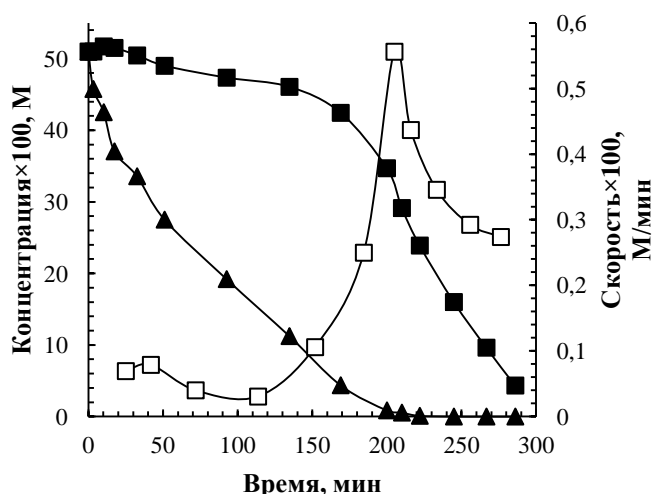


Рис. 26. Зависимости концентраций конкурирующих 4-бромацетофенона (▲) и 4-броманизола (■), а также зависимость скорости расходования 4-броманизола (□) от времени в реакции с индолом (ДМФА:Н₂О = 4:1, PdCl₂, 140 °С).

Полученные результаты однозначно указывают на то, что, несмотря на снижение реакционной способности арилбромидов, они так же, как и арилиодиды, участвуют не в медленной, а в быстрой стадии каталитического цикла. Таким образом, даже в случае использования менее

реакционноспособных арилбромидов окислительное присоединение не является скоростью-определяющей стадией каталитического цикла реакции прямого арилирования индола. Полученные данные с большой вероятностью свидетельствуют о быстрой в сравнении с другими стадиями каталитического цикла реализации активации арилгалогенидов, включая неактивированные и дезактивированные арилбромиды, в «безлигандных» условиях реакции прямого арилирования. С учетом полученных данных о быстром характере стадии с участием арилгалогенидов, а также о существенной обратимости стадии с участием молекулы индола, можно предположить, что скоростью-определяющей является одна или совокупность нескольких мономолекулярных стадий, реализующихся в каталитическом цикле после последовательного вхождения в него арилгалогенида и индола (схема 57, стадии Г-Д).

Следует отметить, что экспериментально обоснованный в условиях реального катализа вывод о быстром протекании стадии активации арилбромидов (в том числе неактивированных) важен не только с фундаментальной точки зрения. Дело в том, что в литературе достаточно распространено мнение о том, что проблемы, связанные с низкой активностью неактивированных арилбромидов в реакциях сочетания, возникают вследствие неспособности последних эффективно удерживать молекулярные комплексы Pd(0) в растворе в условиях отсутствия сильных органических лигандов из-за низкой скорости окислительного присоединения, что способствует интенсификации процессов агрегации неустойчивого в растворе Pd(0) [138]. Однако, как следует из полученных нами экспериментальных данных, основная часть палладия находится внутри каталитических циклов не в виде неустойчивых и склонных к агломерации интермедиатов Pd(0), а в виде интермедиатов Pd(II), образование которых происходит путем относительно быстрого окислительного присоединения арилгалогенида к Pd(0). В этом случае возможно некоторое снижение влияния дезактивации посредством агломерации интермедиатов Pd(0) на

функционирование каталитической системы и успешное применение «безлигандных» каталитических систем для конверсии малореакционноспособных арилбромидов в реакции прямого арилирования.

3 Экспериментальная часть

3.1 Исходные вещества, растворители

N,N-Диметилформаид (ДМФА) выдерживали над безводным сульфатом меди, до образования зеленого раствора, для обезвоживания и удаления примесей аминов и дважды подвергали вакуумной разгонке (8 мм рт. ст.) при температуре не выше 42 °С [139]. Концентрация воды в ДМФА, определенная по методу Фишера [140], составляла 0.228-0.8 моль/л.

N-метилпирролидон (NMP) использовали марки «Merck», перегоняли в атмосфере аргона. Концентрация воды в NMP, определенная по методу Фишера [140], составляла 0.04 моль/л.

Аргон очищали от влаги и кислорода последовательным пропуском через колонки, заполненные пятиокисью фосфора, гранулированной щелочью, молекулярными ситами CaA и порошком меди, нагретым до 200 °С [141].

Бензойный ангидрид, *n*-метоксибензойный ангидрид использовали марки «Acros» без дополнительной очистки.

Стирол встряхивали с 5%-м раствором щелочи до тех пор, пока порции щелочи не становились бесцветными, промывали дистиллированной водой, сушили над безводным CaCl₂ и перегоняли в вакууме.

Бутилакрилат очищали фракционной перегонкой под вакуумом в токе аргона.

LiCl использовали марки «ХЧ», прокаливали для обезвоживания и хранили в эксикаторе.

Трифенилфосфин перекристаллизовывали из этилового спирта.

Бромбензол, иодбензол встряхивали с раствором тиосульфата натрия для удаления молекулярного иода или брома соответственно, сушили над CaCl₂ и перегоняли в вакууме, хранили при пониженной температуре в темной посуде.

Индол, N-метилиндол использовали марки «Sigma-Aldrich» без дополнительной очистки.

5-метоксииндол использовали марки «Fluorochem» без дополнительной очистки.

Хлорид палладия (PdCl₂), нафталин, KOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaBr, NaI, NaCl, KBr, NBu₄Br, LiBr использовали марки «ХЧ» без дополнительной очистки.

4-иоданизол, 4-броманизол, 4-иодацетофенон, 4-бромацетофенон, 4-иодтолуол использовали фирмы «Aldrich» без дополнительной очистки.

NaOAc плавили для удаления воды и хранили в эксикаторе.

3.2 Каталитические эксперименты

Для оценки воспроизводимости каждый эксперимент проводили по 3 раза. Отбираемые в ходе эксперимента пробы анализировали методами ГЖХ и хромато-масс-спектрометрически. Для построения фазовых траекторий использовалась полиномиальная аппроксимация экспериментальных данных, позволяющая установить совпадение/несовпадение фазовых траекторий.

3.2.1 Реакция сочетания алкена с конкурирующими ангидридами ароматических кислот (модифицированная реакция Мицорочи-Хека)

Реакцию проводили при 140 °С в термостатируемом сосуде с магнитной мешалкой при перемешивании со скоростью 477-480 об/мин, смешивая в 5 мл NMP алкен (5 ммоль), два ангидрида ароматических кислот (по 2.5 ммоль каждого), PdCl₂ (0.08 ммоль, 1.6 мол.%) в качестве катализатора, добавку галогенидной соли (0.5 ммоль LiCl, NaCl, NaBr, LiBr или NBu₄Br) и нафталин (1 ммоль) в качестве внутреннего стандарта. В экспериментах с варьированием концентрации LiCl диапазон его количеств: 0.5 – 3 ммоль.

Эксперименты с добавлением трифенилфосфина проводили в инертной атмосфере (аргон). Используемые реагенты и растворители предварительно дегазировали и хранили в атмосфере аргона. Эксперименты по

арилированию алкенов ангидридами ароматических кислот проводили, смешивая в 5 мл NMP стирол (5 ммоль), добавку галогенсодержащей соли (0.5 ммоль) и нафталин (1 ммоль) в качестве внутреннего стандарта. Полученный раствор продували аргоном и вводили в предварительно отвакуумированный и заполненный аргоном стеклянный реактор, снабженный резиновой мембраной и магнитной мешалкой. Реактор, в который предварительно вводили PdCl_2 (0.08 ммоль), PPh_3 (0.16 ммоль) и пару конкурирующих ангидридов (по 2.5 ммоль каждого), помещали в термостатируемую при 140 °С масляную баню.

3.2.2 Реакция сочетания ангидрида ароматической кислоты с конкурирующими алкенами (модифицированная реакция Мицороки-Хека)

Реакцию проводили при 140 °С в термостатируемом сосуде с магнитной мешалкой при перемешивании со скоростью 477-480 об/мин, смешивая в 5 мл NMP два алкена (по 2.5 ммоль каждого), ангидрид ароматической кислоты (5 ммоль), PdCl_2 (0.08 ммоль, 1.6 мол.%) в качестве катализатора, добавку галогенидной соли (0.5 ммоль LiCl , NaCl , NaBr , LiBr или NBU_4Br) и нафталин (1 ммоль) в качестве внутреннего стандарта. В экспериментах с варьированием концентрации LiCl диапазон его количеств: 0.5 – 2 ммоль.

Эксперименты с добавлением трифенилфосфина проводили в инертной атмосфере (аргон). Используемые реагенты и растворители предварительно дегазировали и хранили в атмосфере аргона. Эксперименты по арилированию алкенов ангидридами ароматических кислот проводили, смешивая в 5 мл NMP пару конкурирующих алкенов (по 2.5 ммоль каждого), добавку галогенсодержащей соли (0.5 ммоль) и нафталин (1 ммоль) в качестве внутреннего стандарта. Полученный раствор продували аргоном и вводили в предварительно отвакуумированный и заполненный аргоном стеклянный реактор, снабженный резиновой мембраной и магнитной мешалкой. Реактор, в который предварительно вводили PdCl_2 (0.08 ммоль),

PPh_3 (0.16 ммоль) и ангидрид бензойной кислоты (5 ммоль), помещали в термостатируемую при 140 °С масляную баню.

3.2.3 Реакция конкурентного прямого арилирования индола конкурирующими арилиодами

Реакцию проводили при 140 °С в термостатируемом сосуде с магнитной мешалкой при перемешивании со скоростью 477-480 об/мин, смешивая в 5 мл смеси ДМФА: H_2O (4:1) конкурирующие иодбензол и 4-иоданизол, иодбензол и 4-иодацетофенон либо 4-иодтолуол и 4-иодацетофенон (по 1.25 ммоль каждого), индол (2.5 ммоль), PdCl_2 (0.04 ммоль, 1.6 мол.%) в качестве катализатора, основание (1.625 ммоль NaOAc , KOAc , Na_2CO_3 , K_2CO_3), добавку галогенидной соли при необходимости (0.8 ммоль NaCl или NaBr) и нафталин (0.5 ммоль) в качестве внутреннего стандарта. В экспериментах с варьированием концентрации основания диапазон его концентраций: 0.325 – 0.65 М.

Для установления зависимостей дифференциальной селективности реакции от концентрации компонентов проводили серии экспериментов, в которых варьировалась начальная концентрация индола либо отношение концентраций конкурирующих арилиодидов (суммарная концентрация арилиодидов 0.5 М) с сохранением начальных концентраций всех остальных компонентов. Диапазоны использованных концентраций: индол 0.5 – 1 М; иодбензол 0.125 – 0.375 М; 4-иоданизол 0.125 – 0.375 М; в экспериментах с заменой природы индола использовался 5-метоксииндол (0.5 М).

3.2.4 Реакция конкурентного прямого арилирования индола и N-метилиндола иодбензолом

Реакцию проводили при 140 °С в термостатируемом сосуде с магнитной мешалкой при перемешивании со скоростью 477-480 об/мин, смешивая в 5 мл смеси ДМФА: H_2O (4:1) конкурирующие индол и N-метилиндол (по 1.25 ммоль каждого), иодбензол (2.5 ммоль), PdCl_2 (0.04 ммоль, 1.6 мол.%) в качестве катализатора, основание (1.625 ммоль NaOAc ,

КОAc, Na₂CO₃ или K₂CO₃), добавку галогенидной соли при необходимости (1.6 ммоль NaCl, NaBr, KCl, KBr или NaI) и нафталин (0.5 ммоль) в качестве внутреннего стандарта. В экспериментах с варьированием концентрации основания диапазон его концентраций: 0.325 – 0.65 M.

Для установления зависимостей дифференциальной селективности реакции от концентрации компонентов проводили серии экспериментов, в которых варьировалась начальная концентрация иодбензола либо отношение концентраций конкурирующих индолов (суммарная концентрация индолов 0.5 M) с сохранением начальных концентраций всех остальных компонентов. Диапазоны использованных концентраций: иодбензол 0.25 – 0.75 M; индол 0.125 – 0.375 M; *N*-метилиндол 0.125 – 0.375 M.

3.2.5 Реакция неконкурентного прямого арилирования индола иодбензолом

Реакцию проводили при 140 °C в термостатируемом сосуде с магнитной мешалкой при перемешивании со скоростью 477-480 об/мин, смешивая в 5 мл смеси ДМФА:H₂O (4:1) индол (2.5 ммоль) и иодбензол (2.5 ммоль), PdCl₂ (0.04 ммоль, 1.6 мол.%) в качестве катализатора, основание (1.625 ммоль NaOAc, KOAc, Na₂CO₃ или K₂CO₃), добавку галогенидной соли при необходимости (NaCl, NaBr, KCl, KBr или NaI в диапазоне количеств 0.8 – 3.2 ммоль) и нафталин (0.5 ммоль) в качестве внутреннего стандарта.

3.2.6 Реакция конкурентного прямого арилирования индола конкурирующими арилбромидами

Реакцию проводили при 140 °C в термостатируемом сосуде с магнитной мешалкой при перемешивании со скоростью 477-480 об/мин, смешивая в 5 мл смеси ДМФА:H₂O (4:1) конкурирующие бромбензол и 4-бромацетофенон либо 4-бромтолуол и 4-бромацетофенон (по 1.25 ммоль каждого), индол (2.5 ммоль), PdCl₂ (0.04 ммоль, 1.6 мол.%) в качестве катализатора, NaOAc (1.625 ммоль) в качестве основания и нафталин (0.5 ммоль) в качестве внутреннего стандарта.

3.3 Методы исследования

Хроматографический анализ жидкой фазы реакций проводили на газожидкостном хроматографе «Хроматэк-Кристалл 5000.2» с использованием детектора ионизации пламени и капиллярной колонки длиной 15 м, содержащей в качестве неподвижной фазы (5%-фенил)-метилполисилоксан. При анализе использовалась методика программированного нагрева от 110 до 250 °С. Количественный состав проб вычислялся методом внутреннего стандарта (внутренний стандарт нафталин) с использованием калибровки по аутентичным образцам.

Хромато-масс-спектрометрический анализ Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе GCMS QP-2010 Ultra («Shimadzu», Япония) с ионизацией электронным ударом (энергия ионизации 70 эВ, колонка GsBP-5MS размером 0.25 мкм × 0.25 мм × 30 м, газ-носитель – гелий). Полученные масс-спектры сравнивали с библиотечными (библиотеки сравнения Wiley, NIST, NIST05). Использовалась методика программированного нагрева от 110 °С до 250 °С, температуры испарителя – 250 °С, интерфейса и ионного источника – 200 °С. Количественный анализ проб проводили методом внутреннего стандарта (внутренний стандарт нафталин), измеряя интенсивности ионов соответствующей массы, с использованием двух режимов детектирования. Качественный анализ реакционной смеси проводили методом сканирования (режим анализа «SCAN») всех целочисленных значений m/z в диапазоне от 15 до 900 со скоростью 5000 а.е.м./с. Полученные масс-спектры сравнивались с библиотечными (библиотеки сравнения Wiley, NIST, NIST05).

УФ-спектры растворов реакции Мицороки-Хека регистрировали на приборе СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) в области 190–600 нм с использованием кварцевых кювет с толщиной поглощающего слоя 0.01 см. Концентрации комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ измеряли, используя интенсивность поглощения при 350 нм. Калибровочный график для этой длины волны был предварительно построен на основе спектров стандартных растворов

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в NMP. При этом для количественного определения количества комплекса, образующихся в каталитических условиях, так же путем построения калибровочных графиков учитывали поглощение при 350 нм от образующихся в реакции стильбена, 4-метоксистильбена, *n*-бутилциннамата и халкона, количества которых в ходе реакции определяли независимо с помощью метода хромато-масс-спектрометрии.

4 Выводы

1. Разработан метод установления типа (анионный, катионный, нейтральный) истинно каталитически активных комплексов в модифицированной реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот и в реакции прямого арилирования индола арилидами на основании закономерностей дифференциальной селективности, позволяющий получать достоверные выводы в условиях нестационарности концентрации истинного катализатора в реальных каталитических условиях (высокие соотношения субстрат/катализатор).
2. При помощи разработанного метода в модифицированной реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот установлена анионная природа каталитически активных комплексов Pd(0) и Pd(II), участвующих в стадиях активации ангидрида и алкена соответственно.
3. На примере добавок трифенилфосфина показано, что комплексы Pd(0) и Pd(II), участвующие в стадиях активации ангидрида ароматической кислоты и алкена соответственно, не содержат в своей координационной сфере фосфиновых лигандов. На основании зависимости дифференциальной селективности от природы катиона и аниона добавляемой в каталитическую систему соли установлено сохранение анионной природы активных комплексов в присутствии трифенилфосфина аналогично «безлигандным» каталитическим системам.
4. Зависимость дифференциальной региоселективности реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот от присутствия трифенилфосфина и природы катиона добавляемой соли позволила предположить формирование анионных фосфиновых пентакоординационных *ate*-комплексов Pd(II), участвующих в стадиях, определяющих региоселективность реакции (стадия внедрения алкена). Экспериментальные данные по установлению влияния добавки трифенилфосфина на каталитическую активность в совокупности с данными УФ-

спектроскопического мониторинга реакции показали, что трифенилфосфин также входит в состав соединений палладия, участвующих в процессах превращения катализатора за пределами основного каталитического цикла.

5. На основании характера зависимости дифференциальной селективности по конкурирующим арилгалогенидам от природы и концентрации основания и галогенид-ионов (добавляемых в каталитическую систему или эндогенных) показана анионная природа активных комплексов, участвующих в стадии активации арилгалогенида в реакции прямого арилирования индола (окислительное присоединение арилгалогенида к Pd(0) в соответствии с принятым механизмом).

6. Анализ закономерностей дифференциальной селективности реакции прямого арилирования индола в условиях конкуренции пары арилгалогенидов позволил установить практически необратимый характер стадии их активации (окислительное присоединение арилгалогенида к Pd(0) в соответствии с принятым механизмом).

7. На основании зависимости дифференциальной селективности по продуктам, образующимся в условиях конкуренции индолов, а также по региоизомерным продуктам C2-/C3-арилирования индола от катиона и аниона галогенидной соли установлена анионная природа комплексов Pd(II), участвующих в стадии активации индолов.

8. На основании чувствительности дифференциальной региоселективности к природе используемого основания обнаружен обратимый характер стадии, в которой происходит параллельное образование региоизомерных C2- и C3-продуктов арилирования индола, а также показана наибольшая вероятность ее протекания по механизму электрофильного замещения атома водорода в молекуле индола.

9. С помощью анализа интегральных кинетических зависимостей расходования пары конкурирующих субстратов был установлен быстрый характер стадии окислительного присоединения арилгалогенидов к Pd(0) в реакции прямого арилирования индолов арилидами и арилбромидами. С

учетом установленной обратимости стадии активации индола, активация субстратов не может являться скоростью-определяющими стадиями реакции прямого арилирования.

5 Список литературы

1. Evidence for the ligation of palladium (0) complexes by acetate ions: consequences on the mechanism of their oxidative addition with phenyl iodide and $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ as intermediate in the Heck reaction / C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer // *Organometallics*. – 1995. – V. 14, N. 12. – P. 5605-5614.
2. Amatore, C. Anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in palladium-catalyzed Heck and cross-coupling reactions / C. Amatore, A. Jutand // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – V. 33, N. 5. – P. 314-321.
3. Amatore, C. Mechanistic and kinetic studies of palladium catalytic systems / C. Amatore, A. Jutand // *J. Organomet. Chem.* – 1999. – V. 576, N. 1-2. – P. 254-278.
4. Carrow, B. P. Ligandless, anionic, arylpalladium halide intermediates in the Heck reaction / B. P. Carrow, J. F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132, N. 1. – P. 79-81.
5. Schroeter, F. Cross-Coupling Catalysis by an Anionic Palladium Complex / F. Schroeter, J. Soellner, T. Strassner // *ACS Catalysis*. – 2017. – V. 7, N. 4. – P. 3004-3009.
6. (N-Heterocyclic carbene)-palladate complexes in anionic Mizoroki–Heck coupling cycles: a combined experimental and computational study / D. Guest, V. H. Menezes da Silva, A. P. de Lima Batista, S. M. Roe, A. A. Braga, O. Navarro // *Organometallics*. – 2015. – V. 34, N. 11. – P. 2463-2470.
7. Jutand, A. The Mizoroki-Heck reaction / A. Jutand / ed. M. Oestreich. – John Wiley and Sons Ltd., Munster, 2009, p. 1.
8. Rate and mechanism of the reaction of alkenes with aryl palladium complexes ligated by a bidentate P, P ligand in Heck reactions / C. Amatore, B. Godin, A. Jutand, F. Lemaître // *Chem. Eur. J.* – 2007. – V. 13, N. 7. – P. 2002-2011.
9. Jutand, A. Rate and Mechanism of the Oxidative Addition of Benzoic Anhydride to Palladium(0) Complexes in DMF / A. Jutand, S. Negri, J. G. de Vries // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2002. – V. 2002, N. 7. – P. 1711-1717.
10. Шмидт, А. Ф. Исследование механизма реакции арилирования алкенов ангидридами ароматических кислот методом ЯМР / А. Ф. Шмидт, В. В. Смирнов // *Кинетика и катализ*. – 2002. – Т. 43, №. 2. – С. 215-218.
11. Lane, B. S. Direct Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Arylation of Indoles: A Mechanistic Rationale for Regioselectivity / B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N. 22. – P. 8050-8057.
12. Tan, Y. Mechanistic studies on direct arylation of pyridine N-oxide: evidence for cooperative catalysis between two distinct palladium centers / Y. Tan, F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134, N. 8. – P. 3683-3686.
13. Tan, Y. Assessment of the Intermediacy of Arylpalladium Carboxylate Complexes in the Direct Arylation of Benzene: Evidence for C–H Bond Cleavage by “Ligandless” Species / Y. Tan, J. F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133, N. 10. – P. 3308-3311.

14. Perego, L. A. Mechanistic Studies on the Palladium-Catalyzed Direct C-5 Arylation of Imidazoles: The Fundamental Role of the Azole as a Ligand for Palladium / L. A. Perego, L. Grimaud, F. Bellina // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358, N. 4. – P. 597-609.
15. Schmidt, A. F. Differential selectivity measurements and competitive reaction methods as effective means for mechanistic studies of complex catalytic reactions / A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – V. 4, N. 10. – P. 3439-3457.
16. Corbet, J. P. Selected patented cross-coupling reaction technologies / J. P. Corbet, G. Mignani // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 106, N. 7. – P. 2651-2710.
17. Dumrath, A. Palladium-Catalyzed Coupling reactions: Practical Aspects and Future Developments / A. Dumrath, C. Lubbe, M. Beller // *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions – Industrial Applications* / ed. A. Molnar. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. – chap. 12. – P. 445-489.
18. Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl and Styryl Halides / R. F. Heck, J. P. Nolley // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37, N. 14. – P. 2320-2322.
19. Mizoroki, T. Arylation of Olefins with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium / T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1971. – V. 44, N. 2. – P. 581.
20. Heck reactions without salt formation: aromatic carboxylic anhydrides as arylating agents / M. S. Stephan, A. J. Teunissen, G. K. Verzijl, J. G. de Vries // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – V. 37, N. 5. – P. 662-664.
21. Dzik, W. I. Carboxylates as sources of carbon nucleophiles and electrophiles: comparison of decarboxylative and decarbonylative pathways / W. I. Dzik, P. P. Lange, L. J. Goossen // *Chem. Sci.* – 2012. – V. 3, N. 9. – P. 2671-2678.
22. Burke, A. J. Cross-Coupling Arylations: Precedents and Rapid Historical Review of the Field / A. J. Burke, C. S. Marques // *Catalytic Arylation Methods: From the Academic Lab to Industrial Processes.* – 2015.
23. Nakamura, N. Direct Phenylation of Isoxazoles Using Palladium Catalysts. Synthesis of 4-Phenylmuscimol / N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai // *Heterocycles.* – 1982. – V. 17, N. 1. – P. 235-245.
24. Regioselectivity in palladium-catalysed direct arylation of 5-membered ring heteroaromatics / C. B. Bheeter, L. Chen, J. F. Soulé, H. Doucet // *Catal. Sci. Technol.* – 2016. – V. 6, N. 7. – P. 2005-2049.
25. Lu, G.-p. Palladium-Catalyzed Direct C-2 Arylation of Indoles with Aryl Halides in Aqueous Medium / G.-p. Lu, C. A. I. Chun // *Synlett.* – 2012. – V. 32, – P. 2992-2996.
26. Bellina, F. Direct Palladium-Catalyzed C-3 Arylation of Free (NH)-indoles with Aryl Bromides under Ligandless Conditions / F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – P. 5529-5535.
27. Efficient and Highly Regioselective Direct C-2 Arylation of Azoles, including Free (NH)-imidazole, -benzimidazole and -indole, with Aryl Halides / F. Bellina,

- C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi // *Tetrahedron*. – 2007. – V. 63, N. 22. – P. 1970-1980.
28. Touré, B. B. Catalytic C-H Arylation of SEM-Protected Azoles with Palladium Complexes of NHCs and Phosphines / B. B. Touré, B. S. Lane, D. Sames // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – P. 1979-1982.
29. Wang, X. Phosphine-Free Palladium-Catalyzed C-H Bond Arylation of Free (N-H)-Indoles and Pyrroles / X. Wang, D. V. Gribkov, D. Sames // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 1476-1479.
30. Direct Palladium-Catalyzed C-3 Arylation of Indoles / Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, Y. Wang, R. He // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2415-2419.
31. Cusati, G. First Heterogeneously Palladium-Catalyzed Fully Selective C3-Arylation of Free NH-indoles / G. Cusati, L. Djakovitch // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 2499-2502.
32. Lebrasseur, N. Room Temperature and Phosphine Free Palladium Catalyzed Direct C-2 Arylation of Indoles / N. Lebrasseur, I. Larrosa // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 2926-2927.
33. Joucla, L. “On Water” Direct and Site-Selective Pd-Catalyzed C-H Arylation of (NH)-Indoles / L. Joucla, N. Batail, L. Djakovitch // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – V. 352. – P. 2929-2936.
34. Lafrance, M. Palladium-catalyzed benzene arylation: incorporation of catalytic pivalic acid as a proton shuttle and a key element in catalyst design / M. Lafrance, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, N. 51. – P. 16496-16497.
35. Palladium-Catalyzed Regioselective Mono-and Diarylation Reactions of 2-Phenylphenols and Naphthols with Aryl Halides / T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura // *Angew. Chem. Int. Ed. in English.* – 1997. – V. 36, N. 16. – P. 1740-1742.
36. Palladium-catalyzed multiple arylation of phenyl ketones with aryl bromides / T. Satoh, Y. Kametani, Y. Terao, M. Miura, M. Nomura // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40, N. 29. – P. 5345-5348.
37. Lazareva, A. Direct palladium-catalyzed ortho-arylation of benzylamines / A. Lazareva, O. Daugulis // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8, N. 23. – P. 5211-5213.
38. Catalytic intermolecular direct arylation of perfluorobenzenes / M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, N. 27. – P. 8754-8756.
39. Palladium-catalyzed Arylation of Furan, Thiophene, Benzo[b]furan and Benzo[b]thiophene / A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga // *Heterocycles.* – 1990. – V. 31, N. 11. – P. 1951-1958.
40. Gorelsky, S. I. Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates / S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130, N. 33. – P. 10848-10849.

41. Bismuth Triflate–Chiral Bipyridine Complexes as Water-Compatible Chiral Lewis Acids / S. Kobayashi, T. Ogino, H. Shimizu, S. Ishikawa, T. Hamada, K. Manabe // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7, N. 21. – P. 5083-5085.
42. Palladium-Catalyzed C–N(sp²) Bond Formation: N-Arylation of Aromatic and Unsaturated Nitrogen and the Reductive Elimination Chemistry of Palladium Azolyl and Methyleneamido Complexes / G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernández-Rivas // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120, N. 4. – P. 827-828.
43. Synthesis and characterization of hexaarylbenzenes with five or six different substituents enabled by programmed synthesis / S. Suzuki, Y. Segawa, K. Itami, J. Yamaguchi // *Chem. Sci.* – 2014. – V. 5. – P. 123-135.
44. Regioselective Synthesis of 1,5-Diaryl-1*H*-imidazoles by Palladium-Catalyzed Direct Arylation of 1-Aryl-1*H*-imidazoles / F. Bellina, S. Caucheruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70, N. 10. – P. 3997-4005.
45. Campeau, L. C. Palladium-catalyzed direct arylation of simple arenes in synthesis of biaryl molecules / L. C. Campeau, K. Fagnou // *Chem. Commun.* – 2006. – N. 12. – P. 1253-1264.
46. Pd-Catalysed Direct 5-Arylation of 1-Methylpyrazole with Aryl Bromides / A. Beladhria, K. Beydoun, H. B. Ammar, R. B. Salem, H. Doucet // *Synthesis.* – 2011. – N. 16. – P. 2553-2560.
47. Room temperature palladium-catalyzed 2-arylation of indoles / N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, N. 15 – P. 4972-4973.
48. Beletskaya, I. P. Palladium catalyzed C-C and C-heteroatom bond formation reactions / I. P. Beletskaya // *Pure and applied chemistry.* – 1997. – V. 69, N. 3. – P. 471-476.
49. Stanforth, S. P. Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis / S. P. Stanforth // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54, N. 3-4. – P. 263-303.
50. Pd metal catalysts for cross-couplings and related reactions in the 21st century: a critical review / A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca // *Chemical Rev.* – 2018. – V. 118, N. 4. – P. 2249-2295.
51. de Vries, J. G. The Heck reaction in the production of fine chemicals / J. G. de Vries // *Can. J. Chem.* – 2001. – V. 79, N. 5-6. – P. 1086-1092.
52. de Vries, J. G. The Power of High-Throughput Experimentation in Homogeneous Catalysis Research for Fine Chemicals / J. G. de Vries, A. H. M. de Vries // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – V. 2003, N. 5. – P. 799-811.
53. Torborg, C. Recent applications of palladium-catalyzed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical industries / C. Torborg, M. Beller // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351, N. 18. – P. 3027-3043.
54. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* / ed. N. Miyaura. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. – 248 p.
55. Dumrath, A. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments / A. Dumrath, C. Lubbe, M. Beller // *Palladium-Catalyzed*

Cross-Coupling Reactions – Industrial Applications. – Weinheim: Wiley-VCH, 2013 – P. 445-448.

56. Hong, B.-C. Catalytic C-C bond formation in natural products synthesis: Highlights from the years 2000-2005 / B.-C.Hong, R. Y. Nimje // *Curr. Org. Chem.* – 2006. – V. 10, N. 17. – P. 2191-2225.

57. Schiedel, M.-S. C-C Cross-Coupling Reactions as a Basis for the Combinatorial Synthesis of Novel Organic Materials / M.-S. Schiedel, C. A. Brihen, P. Bauerle // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 653. – P. 200-208.

58. Rouhi, A. M. Fine chemicals / A. M. Rouhi // *Chem. Eng. News.* – 2004. – V. 82, N. 36. – P. 49-58.

59. Schlummer, B. Palladium-Catalyzed C-N and C-O Coupling—A Practical Guide from an Industrial Vantage Point / B. Schlummer, U. Scholz // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346, N. 13-15. – P. 1599-1626.

60. Gildner, P. G. Reactions of the 21st century: two decades of innovative catalyst design for palladium-catalyzed cross-couplings / P. G. Gildner, T. J Colacot // *Organometallics.* – 2015. – V. 34, – N. 23. – P. 5497-5508.

61. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals / P. Devendar, R. Y. Qu, W. M. Kang, B. He, G. F. Yang // *J. Agric. Food. Chem.* – 2018. – V. 66, N. 34. – P. 8914-8934.

62. Reay, A. J. Catalytic C-H bond Functionalisation Chemistry: The Case for Quasi-Heterogeneous catalysis / A. J. Reay, I. J. S. Fairlamb // *Chem. Comm.* – 2015. – V. 51, N. 91 – P. 16289-16307.

63. Direct (Hetero)arylation Reactions of (Hetero)arenes as Tools for the Step- and Atom-Economical Synthesis of Biologically Active Unnatural Compounds Including Pharmaceutical Targets / R. Rossi, M. Lessi, C. Manzini, G. Marianetti, F. Bellina // *Synthesis (Germany).* – 2016. – V. 48, N. 22. – P. 3821-3862.

64. Yamauchi, J. C-H Bond Functionalization: Emerging Synthetic tools for Natural Products and Pharmaceuticals / J. Yamauchi, A. D. Yamauchi, K. Itami // *Anqew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2012. – V. 51. – P. 8960-9009.

65. Garg, N. K. The First Total Synthesis of Dragmacidin D / N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stolz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 13179-13184.

66. Sundberg, R. J. The Chemistry of Indoles / R. J. Sundberg // *Academic Press: New York*, 1970.

67. A New Family of Tunable Indolylphosphine Ligands by One Pot Assembly and Their Applications in Suzuki-Miyaura Coupling of Aryl Chlorides / C. M. So, C. C. Yeung, C. P. Lau, F. Y. Kwong // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – P. 7803-7806.

68. A practical recycle of a ligand-free palladium catalyst for Heck reactions / A. H. de Vries, F. J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J. H. Mommers, H. J. Henderickx, M. A. Walet, J. G. de Vries // *Adv. Synth. Catal.* – 2002. – V. 344, N. 9. – P. 996-1002.

69. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of carboxylic anhydrides with arylboronic acids: a DFT study / L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N. 31. – P. 11102-11114.
70. Proutiere, F. Solvent Effect on Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and Implications on the Active Catalytic Species / F. Proutiere, F. Schoenebeck // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50, N. 35. – P. 8192-8195.
71. Active Anionic Zero-Valent Palladium Catalysts: Characterization by Density Functional Calculations / S. Kozuch, S. Shaik, A. Jutand, C. Amatore // *Chem. Eur. J.* – 2004. – V. 10, N. 12. – P. 3072-3080.
72. Gooßen, L. J. Pd-Catalyzed Decarbonylative Olefination of Aryl Esters: Towards a Waste-Free Heck Reaction / L. J. Gooßen, J. Paetzold // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 7. – P. 1237-1241.
73. Gooßen, L. J. A mild and efficient protocol for the conversion of carboxylic acids to olefins by a catalytic decarbonylative elimination reaction / L. J. Gooßen, N. Rodríguez // *Chem. Commun.* – 2004. – N. 6. – P. 724-725.
74. de Vries, J. G. A unifying mechanism for all high-temperature Heck reactions. The role of palladium colloids and anionic species / J. G. de Vries // *Dalton transactions.* – 2006. – N. 3. – P. 421-429.
75. Anionic Palladium (0) and Palladium (II) Ate Complexes / M. Kolter, K. Böck, K. Karaghiosoff, K. Koszinowski // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56, N. 43. – P. 13244-13248.
76. Schroeter, F. Understanding Anionic “Ligandless” Palladium Species in the Mizoroki–Heck Reaction / F. Schroeter, T. Strassner // *Inorg. Chem.* – 2018. – V. 57, N. 9. – P. 5159-5173.
77. Anionic amido/carbocyclic carbene ligated palladium (II) complex for room temperature Suzuki reaction / M. L. Kantam, T. Parsharamulu, P. R. Likhar, P. Srinivas // *J. Organomet. Chem.* – 2013. – V. 729. – P. 9-13.
78. Air-Stable, Phosphine-Free Anionic Palladacyclopentadienyl Catalysts: Remarkable Halide and Pseudohalide Effects in Stille Coupling / C. M. Crawforth, I. J. Fairlamb, A. R. Kapdi, J. L. Serrano, R. J. Taylor, G. Sanchez // *Adv. Synth. Catal.* – 2006. – V. 348. – N. 4-5. – P. 405-412.
79. Amatore, C. Evidence of the formation of zerovalent palladium from Pd(OAc)₂ and triphenylphosphine / C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki // *Organometallics.* – 1992. – V. 11, N. 9. – P. 3009-3013.
80. Mechanism of the electrochemical oxidation of zerovalent palladium complexes / C. Amatore, A. Jutand, M. J. Medeiros, L. Mottier // *J. Electroanal. Chem.* – 1997. – V. 422, N. 1-2. – P. 125-132.
81. Amatore, C. Role and effects of halide ions on the rates and mechanisms of oxidative addition of iodobenzene to low-ligated zerovalent palladium complexes Pd⁰(PPh₃)₂ / C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113, N. 22. – P. 8375-8384.
82. Amatore, C. Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of

- palladium-catalyzed nucleophilic substitutions / C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115, N. 21. – P. 9531-9541.
83. Rate and mechanism of the Heck reactions of arylpalladium complexes ligated by a bidentate P, P ligand with an electron-rich alkene (isobutyl vinyl ether) / C. Amatore, B. Godin, A. Jutand, F. Lemaitre // *Organometallics*. – V. 26, N. 7. – 2007. – P. 1757-1761.
84. Structural characterization of solution species implicated in the palladium-catalysed Heck reaction by Pd K-edge X-ray absorption spectroscopy: palladium acetate as a catalyst precursor / J. Evans, L. O'Neill, V. L. Kambhampati, G. Rayner, S. Turin, A. Genge, A. J. Dent, T. Neisius // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2002. – N. 10. – P. 2207-2212.
85. Tetraarylphosphonium Halides as Arylating Reagents in Pd-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions / L. K. Hwang, Y. Na, J. Lee, Y. Do, S. Chang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44, N. 38. – P. 6166-6169.
86. Thathagar, M. B. Pd Nanoclusters in C-C Coupling Reactions: Proof of Leaching / M. B. Thathagar, J. E. ten Elshof, G. Rothenberg // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45, N. 18. – P. 2886-2890.
87. In situ generation of highly active dissolved palladium species from solid catalysts – A concept for the activation of aryl chlorides in the Heck reaction / S. S. Pröckl, W. Kleist, M. A. Gruber, K. Köhler // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43, N. 14. – P. 1881-1882.
88. Rauf, W. Reactive intermediates in catalytic alkenylation; pathways for Mizoroki–Heck, oxidative Heck and Fujiwara–Moritani reactions / W. Rauf, J. M. Brown // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49, N. 76. – P. 8430-8440.
89. Yamashita, M. Synthesis, structure, and reductive elimination chemistry of three-coordinate arylpalladium amido complexes / M. Yamashita, J. F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126, N. 17. – P. 5344-5345.
90. Sergeev, A. G. Palladium-Catalyzed Formylation of Aryl Bromides: Elucidation of the Catalytic Cycle of an Industrially Applied Coupling Reaction / A. G. Sergeev, A. Spannenberg, M. Beller // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130, N. 46. – P. 15549-15563.
91. Denmark, S. E. Mechanistic Duality in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryldimethylsilanolates. Intermediacy of an 8-Si-4 Arylpalladium (II) Silanolate / S. E. Denmark, R. C. Smith // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132, N. 4. – P. 1243-1245.
92. Mechanistic Studies on the Pd-catalyzed Direct C-H Arylation of 2-Substituted Thiophene Derivatives with Arylpalladium Bipyridyl Complexes / M. Steinmetz, K. Ueda, S. Grimme, J. Yamaguchi, S. Kirchberg, K. Itami, A. Studer // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2012. – V. 7, N. 6. – P. 1256-1260.
93. Key mechanistic features of enantioselective C–H bond activation reactions catalyzed by [(chiral mono-N-protected amino acid)–Pd (II)] complexes / D. G. Musaev, A. Kaledin, B. F. Shi, J. Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134, N. 3. – P. 1690-1698.

94. Musaev, D. G. Versatile reactivity of Pd-catalysts: Mechanistic features of the mono-N-protected amino acid ligand and cesium-halide base in Pd-catalyzed C–H bond functionalization / D. G. Musaev, T. M. Figg, A. L. Kaledin // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43, N. 14. – P. 5009-5031.
95. Role of N-Acyl amino acid ligands in Pd(II)-catalyzed remote C–H activation of tethered arenes / G. J. Cheng, Y. F. Yang, P. Liu, P. Chen, T. Y. Sun, G. Li, X. Zhang, K. N. Houk, J.-Q. Yu, Y. D. Wu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136, N. 3. – P. 894-897.
96. Cationic Pd(II)-catalyzed C–H activation/cross-coupling reactions at room temperature: synthetic and mechanistic studies / T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz // *Beilstein journal of organic chemistry.* – 2016. – V. 12. – P. 1040-1064.
97. Pd(II)-Catalyzed C–H Activation/Aryl–Aryl Coupling of Phenol Esters / B. Xiao, Y. Fu, J. Xu, T. J. Gong, J. J. Dai, J. Yi, L. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 132, N. 2. – P. 468-469.
98. Rauf, W. Comparative catalytic C–H vs. C–Si activation of arenes with Pd complexes directed by urea or amide groups / W. Rauf, A. L. Thompson, J. M. Brown // *Chem. Commun.* – 2009. – N. 26. – P. 3874-3876.
99. Ortho-Palladation of (Z)-2-Aryl-4-Arylidene-5 (4 H)-Oxazolones. Structure and Functionalization / G. D. Roiban, E. Serrano, T. Soler, M. Contel, I. Grosu, C. Catiiviela, E. P. Urriolabeitia // *Organometallics.* – 2010. – V. 29, N. 6. – P. 1428-1435.
100. Palladium-Catalyzed Intermolecular Alkenylation of Indoles by Solvent-Controlled Regioselective C-H Functionalization / N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. Godfrey, M. J. Gaunt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44, N. 20. – P. 3125-3129.
101. Mechanistic analysis of azine N-oxide direct arylation: Evidence for a critical role of acetate in the Pd(OAc)₂ precatalyst / H. Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L. C. Campeau, K. Fagnou // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75, N. 23. – P. 8180-8189.
102. Room-temperature direct β -arylation of thiophenes and benzo[b]thiophenes and kinetic evidence for a Heck-type pathway / C. Colletto, S. Islam, F. Juliá-Hernández, I. Larrosa // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138, N. 5. – P. 1677-1683.
103. Tang, S-Y. Mechanistic Origin of Ligand-Controlled Regioselectivity in Pd-Catalyzed C-H Activation/Arylation of Thiophenes / S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu. // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17, N. 49. – P. 13866-13876.
104. Aihara, Y. Ruthenium-catalyzed direct arylation of C–H bonds in aromatic amides containing a bidentate directing group: significant electronic effects on arylation / Y. Aihara, N. Chatani // *Chemical Science.* – 2013. – V. 4, N. 2. – P. 664-670.
105. Mild and selective base-free C–H arylation of heteroarenes: experiment and computation / H. P. L. Gemoets, I. Kalvet, A. V. Nyuchev, N. Erdmann, V. Hessel,

- F. Schoenebeck, T. Noël // *Chemical Science*. – 2017. – V. 8, N. 2. – P. 1046-1055.
106. Ikeda, M. Synthesis of heterocycles using the intramolecular heck reaction involving a formal anti-elimination process / M. Ikeda, S. A. A. El Bialy, T. Yakura // *Heterocycles*. – 1999. – V. 8, N. 51. – P. 1957-1970.
107. Jackson, A. H. Electrophilic substitution in indoles. Part 12. Kinetic studies of the rearrangement of 3, 3-disubstituted indolenines to 2, 3-disubstituted indoles / A. H. Jackson, P. P. Lynch // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. – 1987. – N. 9. – P. 1215-1219.
108. Regioselective palladium-catalyzed arylation of 3-carboalkoxy furan and thiophene / B. Glover, B. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5, N. 3. – P. 301-304.
109. Lautens, M. Synthesis of Novel Tetracycles via an Intramolecular Heck Reaction with an Anti-Hydride Elimination / M. Lautens, Y. Q. Fang // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5, N. 20. – P. 3679-3682.
110. Catalytic direct arylation with aryl chlorides, bromides, and iodides: Intramolecular studies leading to new intermolecular reactions / L. C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, N. 2. – P. 581-590.
111. Cyclocarbopalladation involving an unusual 1, 5-palladium vinyl to aryl shift as termination step: theoretical study of the mechanism / A. J. Mota, A. Dedieu, C. Bour, J. Suffert // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N. 19. – P. 7171-7182.
112. Campeau, L. C. A solution to the 2-pyridyl organometallic cross-coupling problem: Regioselective catalytic direct arylation of pyridine N-oxides / L. C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N. 51. – P. 18020-18021.
113. Palladium-catalyzed direct arylation of azine and azole N-oxides: reaction development, scope and applications in synthesis / L. C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131, N. 9. – P. 3291-3306.
114. Davies, D. L. Computational study of the mechanism of cyclometalation by palladium acetate / D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N. 40. – P. 13754-13755.
115. Biswas, B. C–H Bond Activation of Benzene and Methane by $M(\eta^2\text{-O}_2\text{CH})_2$ ($M = \text{Pd}$ or Pt). A Theoretical Study / B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki // *Organometallics*. – 2000. – V. 19, N. 19. – P. 3895-3908.
116. Regioselective oxidative arylation of indoles bearing N-alkyl protecting groups: dual C–H functionalization via a concerted metalation-deprotonation mechanism / S. Potavathri, K. C. Pereira, S. I. Gorelsky, A. Pike, A. P. LeBris, B. DeBoef // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132, N. 41. – P. 14676-14681.
117. Ligand controlled orthogonal base-assisted direct C–H bond arylation in oxa (thia) zole-4-carboxylate series. New insights in nCMD mechanism / L. Théveau,

- O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69, N. 22. – P. 4375-4380.
118. Kim, J. Ligand-Promoted Direct C–H Arylation of Simple Arenes: Evidence for a Cooperative Bimetallic Mechanism / J. Kim, S. H. Hong // *ACS Catalysis*. – 2017. – V. 7, N. 5. – P. 3336-3343.
119. Gorelsky, S. I. Reactivity and regioselectivity of palladium-catalyzed direct arylation in noncooperative and cooperative processes / S. I. Gorelsky // *Organometallics*. – 2012. – V. 31, N. 13. – P. 4631-4634.
120. A Theoretical DFT-Based and Experimental Study of the Transmetalation Step in Au/Pd-Mediated Cross-Coupling Reactions / M. M. Hansmann, M. Pernpointner, R. Döpp, A. S. K. Hashmi // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19, N. 45. – P. 15290-15303.
121. Gold and Palladium Combined for Cross-Coupling / A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, R. Doepp, M. Rudolph, T. D. Ramamurthi, F. Rominger // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48, N. 44. – P. 8243-8246.
122. Hartwig, J. F. *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis* / J. F. Hartwig, J. P. Collman // Sausalito, CA: University Science Books, 2010. – P. 355-356.
123. Palladium-catalyzed carbonylative addition of aryl bromides to arylalkynes: a simple and efficient method for chalcone synthesis / S. Zhang, L. Wang, X. Feng, M. Bao // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2014. – V. 12, N. 37. – P. 7233-7237.
124. Wang, D. Pd-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Arenes: Evidence for Transmetalation between Two Pd(II)-Aryl Intermediates / D. Wang, Y. Izawa, S. S. Stahl // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136, N. 28 – P. 9914-9917.
125. Шмидт, А. Ф. Простой кинетический метод различения гомогенного и гетерогенного механизмов катализа на примере «безлигандных» реакций Сузуки и Хека с арилиодидами и арилбромидами / А. Ф. Шмидт, А. А. Курохтина, Е. В. Ларина // *Кинетика и катализ*. – 2012. – Т. 53, № 1. – С. 86-93.
126. Shmidt, A. F. Use of aromatic acid anhydrides as arylation agents in the heck reaction / A. F. Shmidt, V. V. Smirnov // *Kinet. Catal.* – 2000. – V. 41, N. 6. – P. 743-744.
127. Shmidt, A. F. The NMR study of the mechanism of alkene arylation with anhydrides of aromatic acids / A. F. Shmidt, V. V. Smirnov // *Kinet. Catal.* – 2002. – V. 43, N. 2. – P. 195-198.
128. Schmidt, A. F. Interplays between reactions within and without the catalytic cycle of the Heck reaction as a clue to the optimization of the synthetic protocol / A. F. Schmidt, A. Al Halaiqa, V. V. Smirnov // *Synlett*. – 2006. – V. 2006, N. 18. – P. 2861-2878.
129. State of palladium in ligandless catalytic systems for the Heck reaction of nonactivated bromobenzene / A. F. Schmidt, A. Al-Halaiqa, V. V. Smirnov, A. A. Kurokhtina // *Kinet. Catal.* – 2008. – V. 49, N. 5. – P. 638-643.

130. Beletskaya, I. P. The Mizoroki-Heck reaction / I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov / ed. M. Oestreich – John Wiley and Sons Ltd., Munster, 2009, p. 51.
131. Шмидт, А. Ф. Различение механизмов гомогенного и гетерогенного катализа в реакциях Мицороки-Хека и Сузуки-Мияуры: проблемы и перспективы / А. Ф. Шмидт, А. А. Курохтина // Кинетика и катализ. – 2012. – Т. 53. – №. 6. – С. 760.
132. Schmidt, A. F. Kinetic aspects of operando studies: state-of-the-art and unexplored possibilities / A. F. Schmidt, A. A. Kurokhina, E. V. Larina // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27, N. 3. – P. 213-223.
133. Schmidt, A. F. Role of a base in Suzuki-Miyaura reaction / A. F. Schmidt, A. A. Kurokhina, E. V. Larina // Russ. J. Gen. Chem. – 2011. – V. 81, N. 7. – P. 1573-1574.
134. Метод конкурирующих реакций для определения быстрых и медленных стадий каталитических циклов на примере реакций Хека и Сузуки / А. Ф. Шмидт, А. А. Курохтина, В. В. Смирнов, Е. В. Ларина, Е. В. Чечиль // Кинетика и катализ. – 2012. – Т. 53, № 2. – С. 223-231.
135. Kinetic investigation of cross-coupling reaction steps by advanced competing reaction methods / A. A. Kurokhina, E. V. Larina, E. V. Yarosh, A. F. Schmidt // J. Mol. Catal. Chem. – 2016. – V. 425. – P. 43-54.
136. Kinetic studies of Heck coupling reactions using palladacycle catalysts: experimental and kinetic modeling of the role of dimer species / T. Rosner, J. Le Bars, A. Pfaltz, D. G. Blackmond // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – V. 123, N. 9. – P. 1848-1855.
137. Nejjar, A. Heck Arylation of α,β -Unsaturated Aldehydes / A. Nejjar, C. Pinel, L. Djakovitch // Adv. Synth. Catal. – 2003. – V. 345, N. 5. – P. 612-619.
138. Köhler, K. Genesis of coordinatively unsaturated palladium complexes dissolved from solid precursors during Heck coupling reactions and their role as catalytically active species / K. Köhler, W. Kleist, S. S. Pröckl // Inorg. Chem. – 2007. – V. 46, N. 6. – P. 1876-1883.
139. Электрохимия металлов в неводных растворах / Под ред. Я. М. Колотыркина. – М.: Мир, 1974. – С. 27-28.
140. Митчелл, Дж. Акватметрия / Дж. Митчелл, Д. Смит – М.: Химия, 1980. – 600 с.
141. Рапопорт, Ф. М. Лабораторные методы получения чистых газов / Ф. М. Рапопорт, А. А. Ильинская. — Москва: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1963. – 420 с.