

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный университет»

Научный руководитель:

Шмидт Александр Федорович

доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ростовщикова Татьяна Николаевна

доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет», химический факультет, кафедра химической кинетики, ведущий научный сотрудник.

Титова Юлия Юрьевна

доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория функциональных наноматериалов, главный научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

Защита состоится «23» декабря 2020 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.074.08 при Иркутском государственном университете по адресу: 664033 г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126, химический факультет ИГУ, ауд. 430.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Иркутского государственного университета: www.isu.ru

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах с подписью составителя, заверенные печатью организации, просим направлять на имя секретаря диссертационного совета по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1, ИГУ, химический факультет.

Автореферат разослан «__» октября 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, Д 212.074.08, канд. хим. наук, доцент

А. А. Курохтина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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 Мицуроки-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 Мицуроки-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 Мицуроки-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 C-C-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: РНФ № 14-13-00062 и 19-73-10004, а также РФФИ № 16-29-10731_офи_м и 18-33-00362_мол_а.

Научная новизна работы. 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 работы. 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.

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

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. Использованы 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)).

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко обоснована актуальность работы и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Показаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава содержит обзор литературных данных о природе активных комплексов реакций Мицороки-Хека и прямого арилирования гетероароматических соединений. На основании анализа литературы сформулированы цели и задачи настоящего исследования.

Во **второй главе** приводятся результаты, полученные автором в результате применения метода анализа дифференциальной селективности реакций к

исследованию вышеперечисленных реакций с целью установления деталей механизмов их реализации.

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

Для решения задачи установления природы каталитически активных соединений в исследуемых реакциях 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. Такое свойство дифференциальной селективности играет ключевую роль в ситуациях, когда природа активного катализатора точно не известна и установить ее из-за низкой и/или нестационарной концентрации катализатора практически невозможно. Таким образом, изменения дифференциальной селективности, в отличие от каталитической активности, могут стать однозначным показателем изменения природы активных частиц [15].

Ранее [15, 16] было показано, что в реакции двух однотипных субстратов $S1$ и $S2$, конкурирующих за общий катализатор, с общим реагентом R (схема 1) отношение скоростей образования продуктов $P1$ и $P2$, образующихся из $S1$ и $S2$ соответственно, представляет собой:

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

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:

$$Sel_{dif} = \frac{r_{P1}}{r_{P1} + r_{P2}} = \frac{1}{1 + r_{P2}/r_{P1}} \quad (2)$$

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

Как было отмечено выше, в качестве метода оценки величины дифференциальной селективности использовались фазовые траектории реакции, представляющие собой зависимости выходов продуктов конкурирующих реакций друг от друга [16]. 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 [15]. Таким

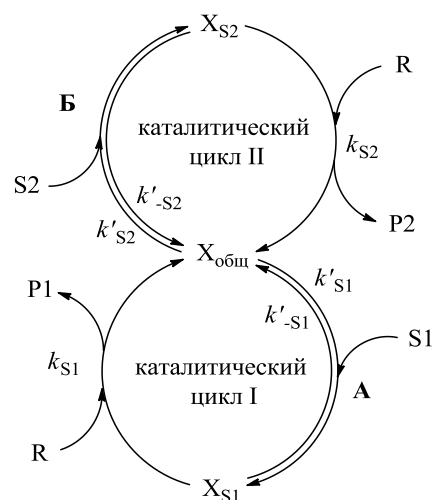


Схема 1. Схема реакции с участием двух конкурирующих субстратов $S1$ и $S2$ и одним общим реагентом R .

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 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 проводилось в сериях экспериментов с варьированием природы добавляемых в каталитическую систему солей, содержащих координирующиеся анионы различной основности.

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

Для реакции Мицороки-Хека было проведено два типа экспериментов – в условиях конкуренции пары ангидридов или пары алкенов – с целью установления природы активных соединений Pd(0) в стадии окислительного присоединения ангидрида и соединений Pd(II) в стадии координации/внедрения алкена соответственно (схема 2).

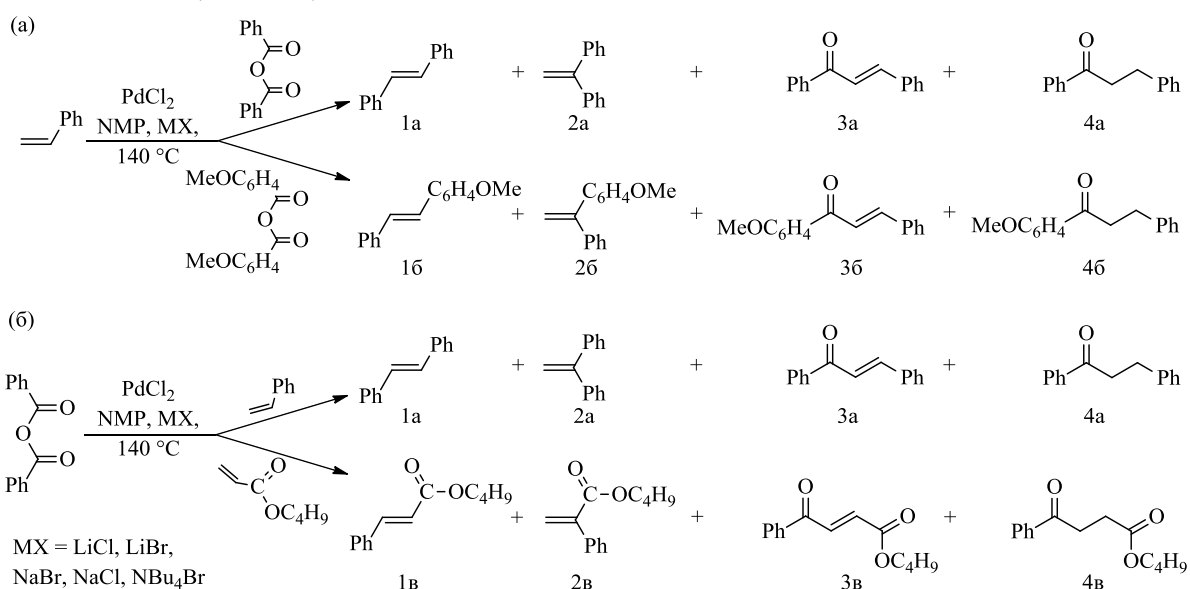


Схема 2. Реакция арилирования алкенов ангидридами ароматических кислот (а) в условиях конкуренции ангидридов, (б) в условиях конкуренции алкенов.

Варьирование концентрации LiCl, являющегося необходимым компонентом реакционной системы, как в случае конкуренции ангидридов ароматических кислот, так и в случае конкуренции алкенов, не оказывало влияния на дифференциальную

селективность исследуемой реакции – вид фазовых траекторий оставался неизменным. Этот результат согласуется с выдвинутой ранее на основании модельных экспериментов (с добавлением фосфинов в качестве магнитно-активных меток для спектроскопии ЯМР ^{31}P) гипотезой о протекании катализа исключительно на хлоридных комплексах палладия [17].

В отличие от концентрации галогенидной соли ее природа оказывала значительное влияние на величину дифференциальной селективности в конкурентной реакции двух ангидридов (рис. 1, а), что однозначно указывало на вхождение галогенид-иона в состав активных комплексов Pd(0) в определяющей селективность стадии окислительного присоединения ангидрида (схема 3, а). Несовпадение фазовых траекторий при использовании LiCl и NaCl свидетельствовало также о влиянии природы щелочного металла на селективность реакции в стадии с участием конкурирующих ангидридов ароматических кислот (схема 4, А). Наиболее вероятным объяснением влияния природы как катиона, так и аниона соли на селективность реакции при конкуренции двух ангидридов является анионная природа активных комплексов Pd, участвующих в стадии окислительного присоединения. Влияние катиона в этом случае можно объяснить образованием тесных ионных пар типа катион-анионный комплекс палладия (схема 3, а).

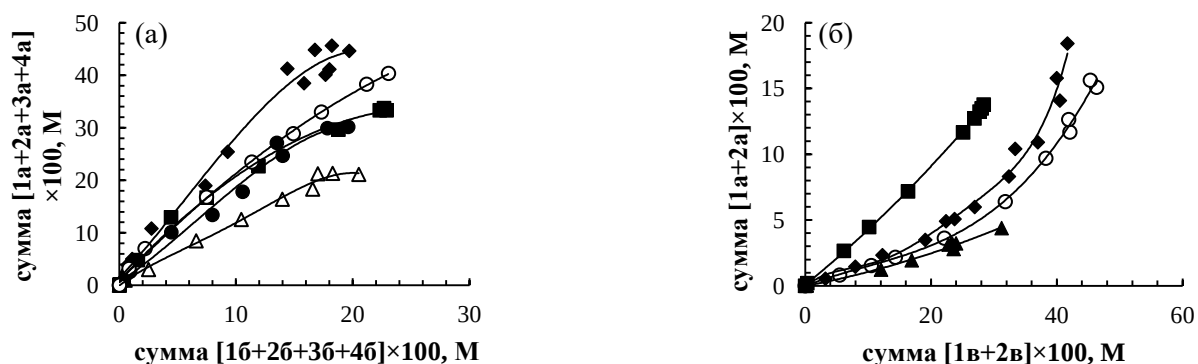


Рисунок 1. Фазовые траектории конкурентного арилирования (а) стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот при использовании LiCl (♦), NaCl (△), NaBr (●), LiBr (○) и NBu₄Br (■); (б) стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты при использовании LiCl (♦), NaBr (○), NaCl (■) и NBu₄Br (6.25 экв. в расчете на Pd).

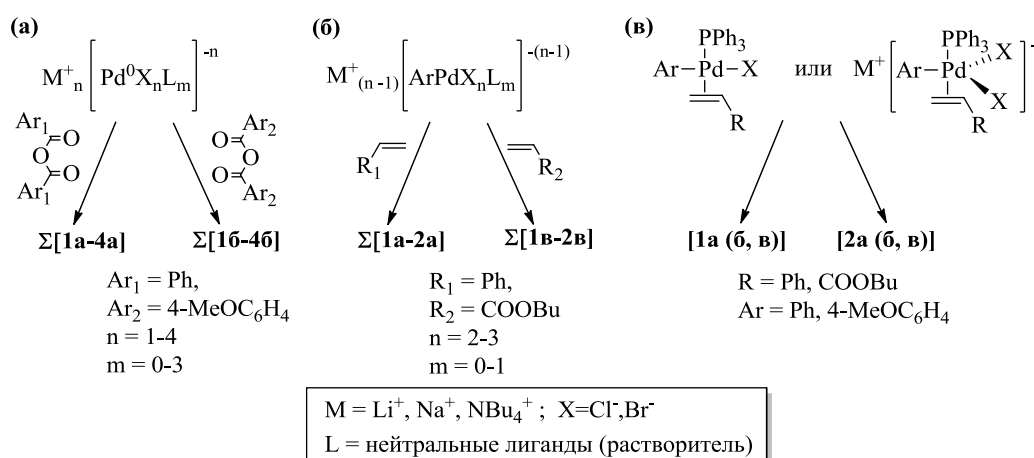


Схема 3. Каталитически активные комплексы, определяющие величину дифференциальной селективности в условиях конкуренции (а) пары ангидридов ароматических кислот или (б) пары алкенов, а также (в) величину дифференциальной региоселективности по продуктам арилирования алкена.

Аналогичные закономерности были получены для реакции двух конкурирующих алкенов (рис. 1, б): дифференциальная селективность зависела как от природы катиона, так и аниона добавляемой галогенидной соли, следовательно, активные комплексы палладия в стадии, где происходит конкуренция алкенов, т. е. в стадии координации/внедрения, также являются анионными (схема 3, б).

Для установления роли фосфиновых лигандов в реакции Мицороки-Хека с ангидридами ароматических кислот также был применен метод, основанный на измерении дифференциальной селективности конкурирующих реакций. 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 2, а), совпадали при использовании как «безлигандных», так и фосфинсодержащих каталитических систем, в том числе и в экспериментах с добавками солей (всего 8 серий экспериментов с использованием 4 солей в качестве добавок: LiCl, LiBr, NaBr, NBu₄Br). Такая ситуация возможна в случае одинаковой природы каталитически активных соединений, взаимодействующих с ангидридом, и ими, вероятно, являются комплексы Pd(0), не содержащие в своей координационной сфере фосфиновых лигандов.

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. 2, а). 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 анионными комплексами палладия (схема 3, а). 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.

Дифференциальная селективность по конкурирующим алкенам в каталитическом цикле образования региоизомерных «хековских» продуктов **1** и **2** (схема 2, б) так же, как и в случае конкуренции пары ароматических ангидридов, не зависела от присутствия в каталитической системе фосфиновых лигандов (рис. 2, б). Такой результат указывает на участие в стадии координации/внедрения алкенов (схема 4, Б) активных σ-арильных комплексов Pd(II), не содержащих в своем составе фосфиновых лигандов. Наблюдаемое влияние природы и катиона и аниона присутствующей в каталитической системе соли на величину дифференциальной селективности, как и в случае конкуренции пары ароматических ангидридов, согласуется с участием в

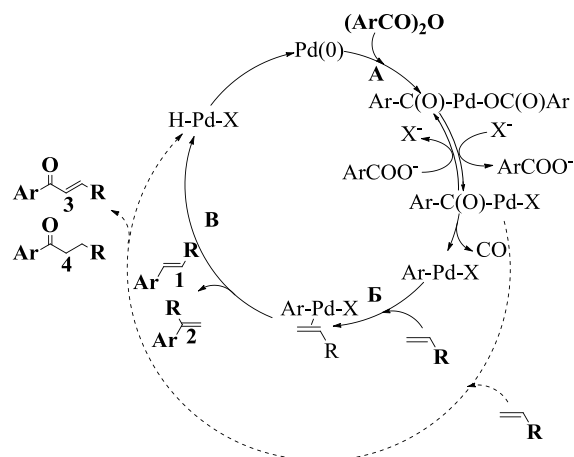


Схема 4. Общепринятый механизм каталитического цикла реакции Мицороки-Хека с использованием ангидридов ароматических кислот (лиганды при палладии опущены); R = Ar, C(O)Alk.

катализе анионных комплексов Pd(II) (аналогично «безлигандному» варианту реакции).

Согласно общепринятому механизму стадий, определяющей дифференциальную селективность по региоизомерным продуктам **1** и **2** (схема 2), является внедрение алкена по связи палладий-углерод, следующее за координацией алкена с комплексами типа ArPdX (схема 4, В). Величина дифференциальной региоселективности образования продуктов **1a** и **2a** (схема 2) оказалась различной в присутствии «безлигандных» и фосфинсодержащих каталитических систем как в случае использования пары конкурирующих ангидридов ароматических кислот, так и в случае пары алкенов. Фазовые траектории, построенные по концентрациям стильбена (**1a**) и 1,1-дифенилэтилена (**2a**), образующихся в присутствии добавок LiCl или LiBr, отличались.

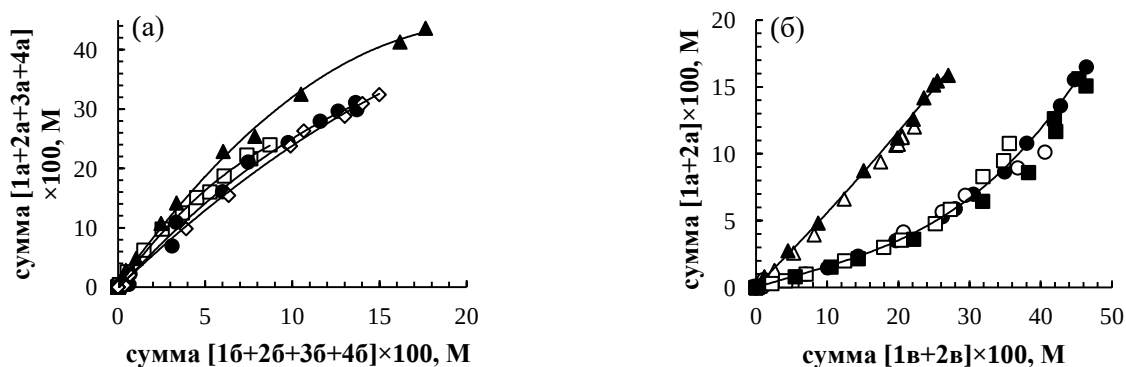


Рисунок 2. Фазовые траектории конкурентного арилирования (а) стирола ангидридами бензойной и 4-метоксибензойной кислот в присутствии каталитических систем: $\text{PdCl}_2 + \text{LiCl} + \text{PPh}_3$ (□), $\text{PdCl}_2 + \text{LiBr} + \text{PPh}_3$ (●), $\text{PdCl}_2 + \text{NaBr} + \text{PPh}_3$ (◇), $\text{PdCl}_2 + \text{NBu}_4\text{Br} + \text{PPh}_3$ (▲); (б) стирола и *n*-бутилакрилата ангидридом бензойной кислоты в присутствии каталитических систем: $\text{PdCl}_2 + \text{LiCl}$ (●), $\text{PdCl}_2 + \text{LiCl} + \text{PPh}_3$ (○), $\text{PdCl}_2 + \text{NaCl}$ (▲), $\text{PdCl}_2 + \text{NaCl} + \text{PPh}_3$ (△), $\text{PdCl}_2 + \text{NaBr}$ (■), $\text{PdCl}_2 + \text{NaBr} + \text{PPh}_3$ (□).

Обнаруженное изменение селективности, а, следовательно, природы каталитически активных соединений, участвующих в стадии внедрения алкена (схема 4, В), 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 присутствующей в системе соли, но и от природы ее катиона – 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. 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. Однако, с учетом чувствительности селективности к природе некоординирующегося катиона, полученные данные позволяют предположить, что в реальной каталитической системе формируются анионные фосфиновые *ate*-комплексы Pd(II) (схема 3, в).

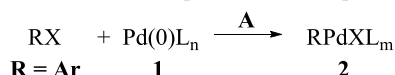
В ходе реакции в УФ-спектрах реакционных смесей обнаруживалось значительное количество фосфинового комплекса $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (до 70% от общего количества загружаемого в систему палладия), который, в соответствии с

представлениями о механизме реакции, не является каталитически активным и находится за пределами основного каталитического цикла. Таким образом, было установлено, что используемые в качестве добавки третичные фосфины входят в состав активных соединений, участвующих в стадии внедрения комплексов Pd(II), определяющих региоселективность образования «хековских» продуктов α - и β -арилирования алкена **1** и **2** (схема 4, **B**), а также участвуют в превращениях палладия за пределами основного каталитического цикла образования продуктов реакции. В то же время, фосфиновые лиганды отсутствуют в составе активных комплексов, участвующих непосредственно в стадиях активации субстратов (ангидрида и алкена).

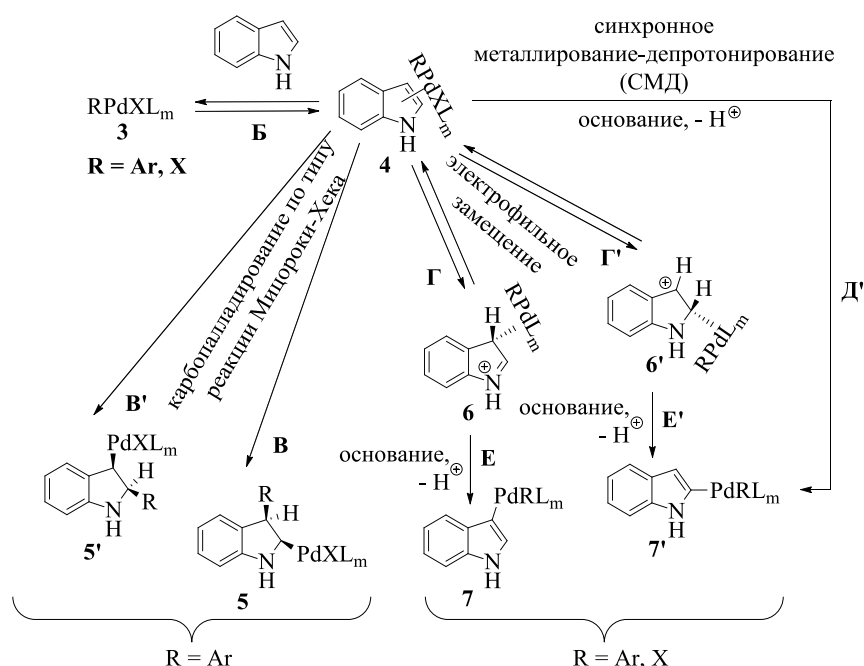
Установление типа активных комплексов в реакции прямого арилирования индолов арилгалогенидами

Все существующие в литературе гипотезы о механизме реакции прямого арилирования гетероароматических соединений условно можно разделить на два типа: представления о некооперативном (линейном с кинетической точки зрения) и кооперативном (нелинейном) механизмах (схема 5).

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



б) Активация индола комплексами Pd(II) типа RPdXL_m (R = Ar, X)



в) Нелинейный (кооперативный) механизм, предложенный Hartwig:



г) Формирование продуктов реакции:

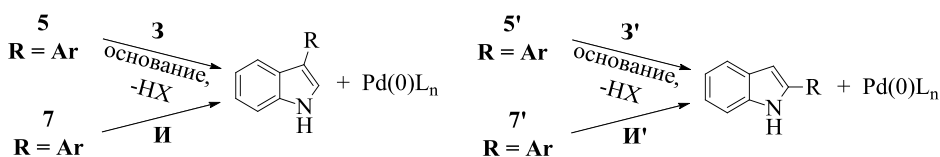


Схема 5. Альтернативные гипотезы механизма формирования С2- и С3-арилированных продуктов (L = нейтральные или анионные лиганды).

Согласно некооперативному (линейному) механизму, образование продукта (например, С2-арилированного индола), возможно в зависимости от типа стадии активации гетероароматического субстрата в результате протекания одной из последовательностей стадий: $A \rightarrow B \rightarrow V' \rightarrow 3'$, $A \rightarrow B \rightarrow G' \rightarrow E' \rightarrow I'$ или $A \rightarrow B \rightarrow D' \rightarrow I'$ в случае реализации активации через карбопалладирование по типу реакции Мицороки-Хека, электрофильное замещение или синхронное металлизирование-депротонирование (СМД) соответственно (схема 5, 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, С2-арилированного индола, как и ранее), такой вариант механизма реакции включает две (вместо одной) последовательности (схема 5): (1) $A \rightarrow Ж' \rightarrow I'$; (2) $B \rightarrow G' \rightarrow E' \rightarrow Ж'$ или $B \rightarrow D' \rightarrow Ж'$. Интермедиаты 3 ($R = Ar$) и 7, 7' ($R = X$) формируются в различных каталитических циклах и взаимодействуют друг с другом в стадиях Ж, Ж' (схема 5, в).

Согласно гипотезам о реализации некооперативного механизма реакции, основание необходимо для элиминирования кислоты в стадии каталитического цикла, реализующейся после вхождения индола в каталитический цикл (схема 5, стадии Е, Е', 3, 3'), и оно не участвует в окислительном присоединении (схема 5, а, А). Однако, в случае 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 было исследовано возможное влияние концентрации и природы основания на дифференциальную селективность при конкуренции двух арилгалогенидов (схема 6, а).

Варьирование концентрации используемого в качестве основания ацетата натрия не сказывалось на виде фазовых траекторий, однако дифференциальная селективность реакции существенно менялась при смене природы основания (рис. 3, а) и оказалась чувствительной к природе его аниона. Чувствительность селективности

может быть обусловлена обратимостью определяющей селективность 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 по конкурирующим арилгалогенидам, следовательно, влияние природы анионов основания на дифференциальную селективность реакции может быть обусловлено только их

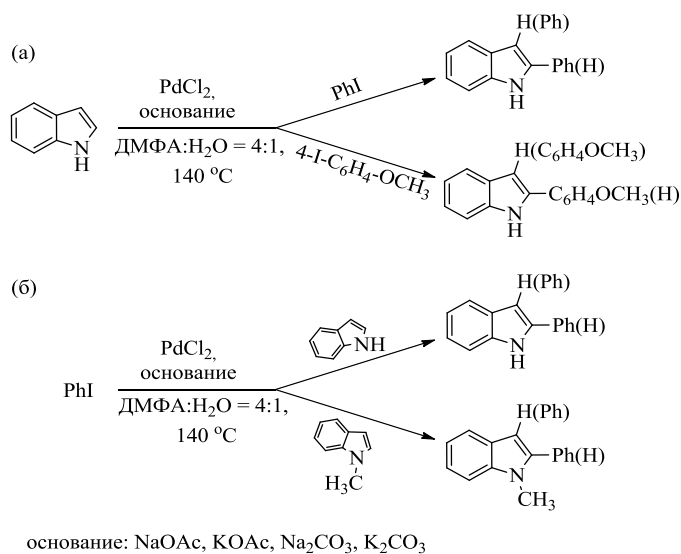


Схема 6. Реакция конкурентного арилирования (а) индола иодбензолом и 4-иоданизолом, (б) индола и *N*-метилиндолом иодбензолом.

вхождением в координационную сферу Pd(0), участвующего в стадии окислительного присоединения арилгалогенидов (схема 5, А).

Предположение о вхождении анионов в состав комплексов Pd(0) в стадии окислительного присоединения реакции прямого арилирования индола арилиодидами подтвердилось чувствительностью дифференциальной селективности и к присутствию анионов с более низкой основностью (добавки NaCl и NaBr, рис. 3, б). 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).

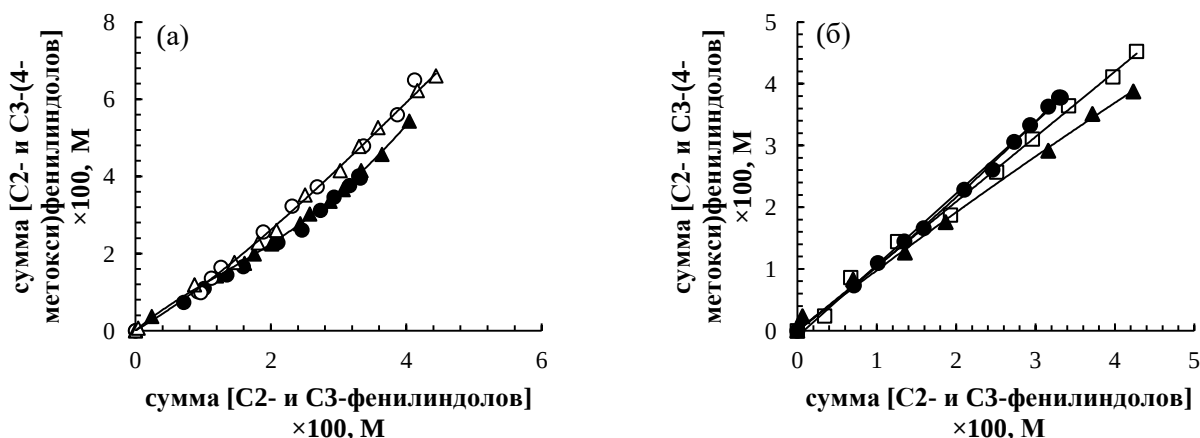


Рисунок 3. Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола иодбензолом и 4-иоданизолом, полученные (а) при использовании в качестве основания 0.65 М NaOAc (●), 0.65 М KOAc (▲), 0.65 М Na₂CO₃ (○) и 0.65 М K₂CO₃ (△); (б) при использовании NaOAc без добавления (●) и с добавлением NaCl (▲) или NaBr (□) (20 экв. в расчете на Pd).

Дифференциальная селективность реакции конкурентного арилирования индола и *N*-метилиндола иодбензолом оказалась нечувствительной к концентрации основания (рис. 4, а), которое, согласно имеющимся гипотезам механизмов, не участвует в стадии, где осуществляется конкуренцией индолов (схема 5, б, Б), но сильно зависела от природы его аниона (рис. 4, б), как и в ситуации с конкурирующими арилгалогенидами. Это можно объяснить изменением природы каталитически активных соединений за счет координации анионов основания к комплексам Pd(II), которые затем реагируют с конкурирующими индолами.

Следует вновь отметить, что на дифференциальную селективность может также оказывать влияние обратимость стадий каталитического цикла, протекающих между стадией с участием конкурирующих индолов и стадиями с 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 основностью, способных координироваться к Pd(II). Добавление галогенидных солей в реакцию с конкурирующими индолами приводило к изменениям дифференциальной селективности (рис. 4, б), что указывает на присутствие галогенид-ионов в составе комплексов Pd(II), которые взаимодействуют с молекулами индола. Кроме того, было обнаружено, что на дифференциальную селективность реакции с конкурирующими индолами оказывала влияние природа катиона галогенидной соли (рис. 4, б,

эксперименты с введением NaBr и KBr). Объяснением влияния как катиона, так и аниона неорганической соли на селективность реакции с парой конкурирующих индолов вновь может стать предположение об анионной природе активных частиц палладия в стадии активации молекулы индола (схема 5, Б). В отличие от влияния низкоосновных галогенид-ионов на состав частиц, активных в стадии А, влияние анионов основания на дифференциальную селективность реакции с конкурирующими индолами (рис. 4, а) обусловлено изменением природы активных частиц в стадии Б (схема 5). Важно, что обратимость стадий каталитического цикла, в которых образуются С2- и С3-ариллированные индолы, также может влиять на дифференциальную селективность по образующимся региоизомерам.

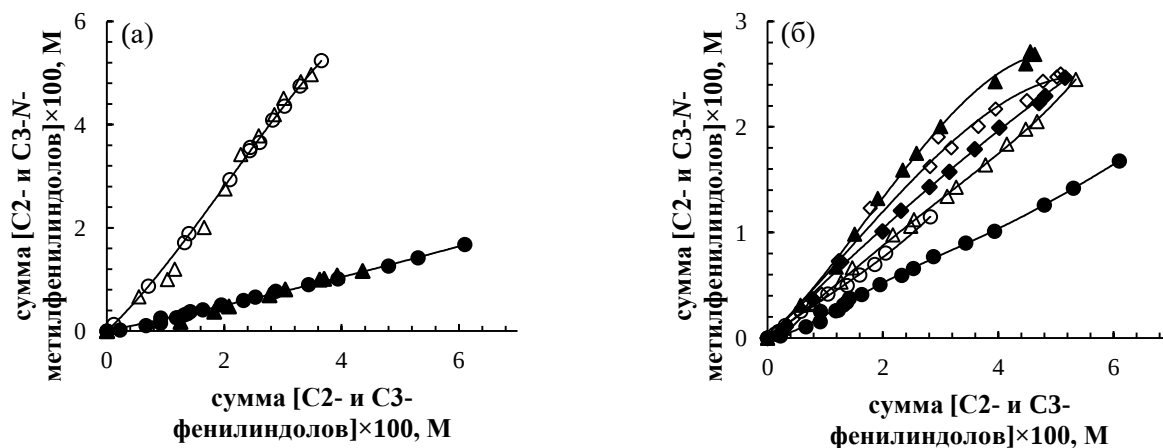


Рисунок 4. Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола и *N*-метилиндола иодбензолом, полученные (а) при использовании в качестве основания 0.65 М NaOAc (○), 0.65 М KOAc (△), 0.65 М Na₂CO₃ (●), 0.65 М K₂CO₃ (▲); (б) при использовании в качестве основания Na₂CO₃ без добавления (●) и с добавлением NaCl (◇), NaBr (△), KCl (◆), KBr (▲) и NaI (○) (40 экв. в расчете на Pd).

Величина дифференциальной региоселективности образования С2- и С3-фенилиндолов в неконкурентной реакции индола с иодбензолом зависела от природы и катиона, и аниона основания (рис. 5, а) и значительно изменялась в ходе реакции (рис. 5, б). При этом добавление различных количеств KBr приводило к изменению вида фазовых траекторий.

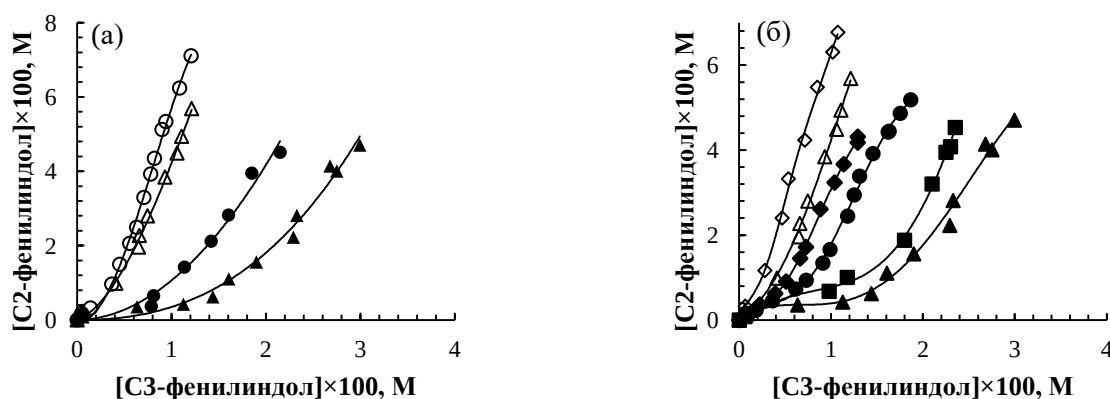


Рисунок 5. Фазовые траектории неконкурентной реакции арилирования индола иодбензолом, полученные (а) при варьировании природы основания: NaOAc (○), KOAc (△), Na₂CO₃ (●), K₂CO₃ (▲); (б) при использовании основания K₂CO₃ без добавок (▲) и с добавлением 20 (■), 40 (●), 80 (◆) экв. KBr и с использованием основания KOAc без добавок (△) и с добавлением 80 экв. KBr (◇).

Такое наблюдение можно объяснить изменением природы активных частиц в результате добавления экзогенных или формирования эндогенных иодид-ионов, координирующихся к активным комплексам палладия, сопровождающимся значительным увеличением селективности образования С2-фенилиндола. Наблюдаемые изменения дифференциальной региоселективности при изменении катиона основания позволяют предположить, что анионные комплексы Pd(II) участвуют и в стадиях В, В' или Г, Г' (схема 5).

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

Было неоднократно продемонстрировано, что анализ дифференциальной селективности конкурирующих реакций является перспективным инструментом для исследования механизмов сложных каталитических реакций. Это метод был успешно апробирован на примере родственных реакций кросс-сочетания Мицуроки-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) [15, 16, 18]. В настоящей работе данный подход был впервые применен к реакции прямого арилирования индолов арилгалогенидами.

Установление степени обратимости стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов

Несмотря на существующие в литературе различные точки зрения относительно реализации механизма прямого арилирования гетероароматических соединений (схема 5), 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 любой конкурентной реакции, в т. ч. 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 7, а, Y), следующей непосредственно за стадией, в которой происходит конкуренция субстратов (схема 7, а,

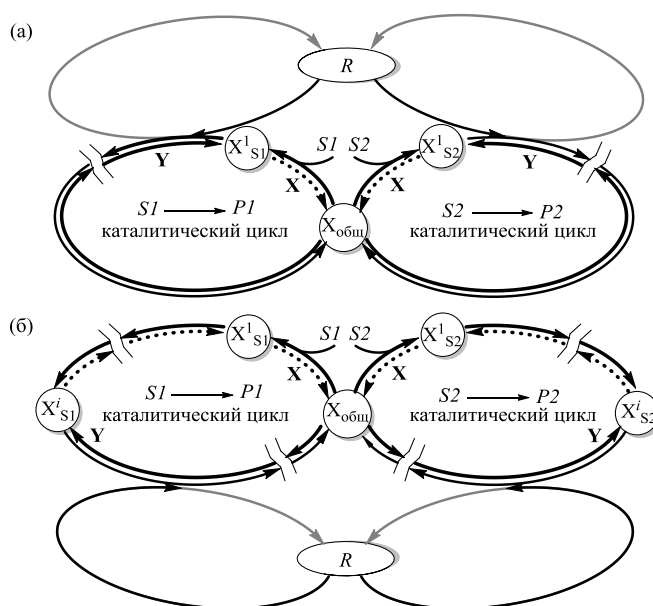


Схема 7. Схема сопряжения обратимых и необратимых стадий в каталитическом процессе (S – субстрат, R – общий реагент).

X); 2) стадии, в которых участвуют конкурирующие субстраты (схема 7, б, X) и общий реагент (схема 7, 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 7, а, б), заканчивая стадией с участием общего реагента (стадия Y на схеме 7, 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 7), общий реагент не может оказывать влияния на наблюдаемую дифференциальную селективность по продуктам реакции, образующимся в двух конкурирующих каталитических циклах.

В соответствии со всеми вариантами механизма прямого арилирования (схема 5) в стадии, следующей непосредственно за окислительным присоединением A, происходит взаимодействие арилпалладиевого интермедиата 3 ($R = Ar$) с индолом, выступающим в качестве общего реагента в случае реализации некооперативного механизма, или с интермедиатами 7, 7' ($R = X$) в случае кооперативного механизма (схема 5, стадии Ж, Ж'). Обратимость стадий с участием арилгалогенидов (схема 5, A) в случае их конкуренции 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). Однако, обнаруженное совпадение фазовых траекторий при варьировании концентрации общего реагента – индола и его природы путем замены на 5-метоксииндол в реакции с конкурирующими иодбензолом и 4-иоданизолом указывает на независимость дифференциальной селективности от этих параметров, а, следовательно, и на практически необратимое протекание стадии активации арилгалогенидов (рис. 6).

Для установления степени обратимости следующей за окислительным присоединением стадии образования π -комплекса в результате взаимодействия интермедиата 3 с молекулой индола (схема 5, б, Б), были проведены эксперименты с конкуренцией индола и N-метилиндол (схема 6, б) в условиях варьирования природы и концентрации общего реагента (в данном случае арилиодида). В соответствии со всеми гипотезами о механизме стадии, следующая непосредственно за стадией с участием индолов (схема 5, Б), не включает взаимодействия π -комплекса 4 с арилгалогенидом или с интермедиатом 3 ($R = Ar$), образующимся в дополнительном каталитическом цикле. Значительная обратимость всех стадий каталитического цикла, реализующихся между стадией, в которой конкурируют индолы, и стадией с участием общего

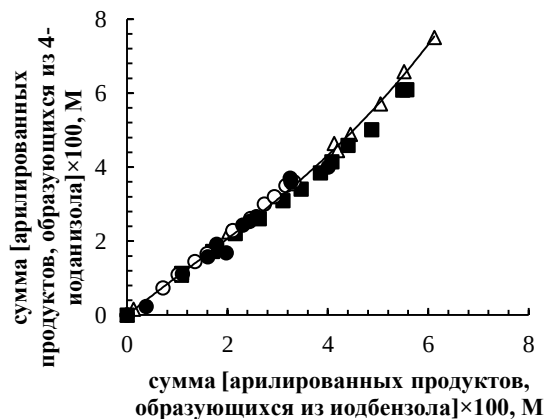


Рисунок 6. Фазовые траектории реакции конкурентного арилирования индола иодбензолом и 4-иоданизолом, полученные в условиях варьирования концентрации индола (0.5 М (○), 0.75 М (■) и 1 М (△)) и его замены на 5-метоксииндол (0.5 М (●)).

реагента (арилгалогенид или интермедиат **3** ($R = Ar$)) (схема 5, **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. Такой результат указывает на независимость величины дифференциальной селективности от концентрации и природы арилгалогенида и 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 7, б). Эта ситуация согласуется с возможной необратимостью одной или нескольких стадий (схема 5, **В-И**, **В'-И'**). В случае реализации некооперативного механизма необратимой стадией (стадиями) должна являться та, в которой образуются стабильные арилиндола (схема 5, **3**, **3'** 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. 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 5, **Д'**) или стадии **Е**, **Е'** в маршруте электрофильного замещения.

Наиболее вероятный механизм активации индола (карбопалладирование, электрофильное замещение или СМД) можно установить путем анализа дифференциальной региоселективности реакции. Дифференциальная региоселективность неконкурентной реакции арилирования индола иодбензолом 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 региоселективности 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, была установлена степень обратимости этой стадии. С учетом обнаруженной зависимости дифференциальной селективности от природы присутствующих в реакционной системе катионов щелочных металлов (рис. 5, а) было проведено сравнение дифференциальной селективности образования С2- и С3-фенилиндолов в условиях использования в качестве основания K_2CO_3 и $KOAc$ в присутствии избытка KBr ($Pd/\text{добавка соли}/\text{основание} = 1/80/65$). 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. 5, б). Такая ситуация свидетельствует об обратимости стадий каталитического цикла, в которых происходит параллельное формирование С2- и С3-фенилиндолов (схема 7, а).

Важно отметить, что наблюдаемое преобладание накопления С3-арилированных продуктов на начальном этапе реакции (рис. 5, а, б) указывает на низкую вероятность протекания прямого металлирования индола по маршруту неэлектрофильного СМД, поскольку в случае его реализации должно происходить образование С2-палладированных интермедиатов (схема 5, **Д'**) с последующим образованием С2-

арилированных продуктов [11]. В то же время, маршрут карбопалладирования по типу реакции Мицороки-Хека (схема 5, **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 5, **З**, **З'**), не могло бы оказывать влияние на соотношение скоростей процессов параллельного образования С2- и С3-арилированных индолов. С учетом обнаруженного влияния природы основания на селективность механизм карбопалладирования представляется маловероятным, указывая на реализацию механизма электрофильного замещения атома водорода в молекуле индола (схема 5, **Г**, **Г'**).

Определение быстрых и медленных стадий каталитического цикла реакции прямого арилирования индолов

Для исследования природы скорость-определяющих и быстрых стадий каталитических циклов ряда реакций кросс-сочетания ранее был использован кинетический подход на базе метода конкурирующих реакций с применением анализа интегральных кинетических зависимостей расходования конкурирующих субстратов или накопления продуктов [18]. В настоящей работе аналогичный подход был использован для установления характера стадий процесса прямого арилирования индола арилгалогенидами. С учетом полученных выше доказательств существенной обратимости стадии с участием молекулы индола, предположение об ее скорость-определяющем характере было исключено из рассмотрения, а необратимый характер стадии с участием арилгалогенида требовал экспериментальной проверки гипотез о ее быстром или медленном протекании.

В работе [18] было показано, что в случае значительной разницы в реакционных способностях конкурирующих субстратов S_1 и S_2 (схема 1) 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. Таким образом, эффект ускорения расходования менее активного субстрата в момент расходования более активного является доказательством того, что лишь небольшая часть катализатора находится в виде общего интермедиата, реагирующего с конкурирующими субстратами в быстрых стадиях каталитических циклов (схема 1, стадии **А**, **Б**). Данный вывод справедлив 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 1). Эта ситуация 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.

В условиях конкуренции относительно реакционноспособных 4-иодацетофенона и иодбензола при больших конверсиях 4-иодацетофенона на кинетической кривой менее активного иодбензола начинало наблюдаться небольшое ускорение, при этом максимальная скорость расходования иодбензола пришлась на временной промежуток, внутри которого происходило практически полное расходование более реакционноспособного 4-иодацетофенона (рис. 7). В соответствии с приведенными выше рассуждениями и с учетом установленного необратимого протекания стадии с участием арилгалогенидов, наблюдаемое ускорение 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. 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.

Скорости реакций с арилбромамидами в аналогичных условиях были существенно ниже, чем с арилиодидами, однако в реакции арилирования индола конкурирующими 4-бромацетофеноном и бромбензолом на кинетической кривой расходования последнего наблюдалось ускорение, совпадающее с моментом практически полного израсходования более реакционноспособного 4-бромацетофенона (рис. 8), а кинетическая кривая скорости расходования бромбензола проходила через максимум, совпадающий по времени с моментом полного расходования более активного 4-бромацетофенона.

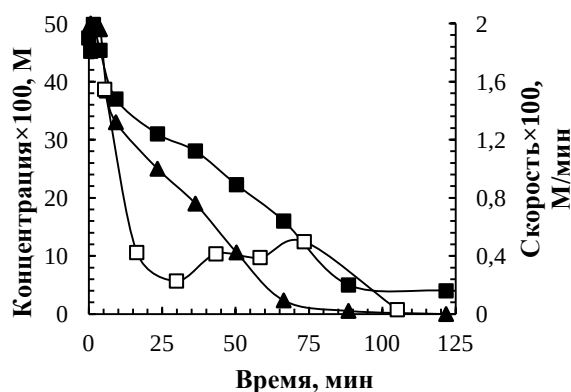


Рисунок 7. Зависимости концентраций конкурирующих 4-иодацетофенона (▲) и иодбензола (■), а также зависимость скорости расходования иодбензола (□) от времени в реакции с индолом.

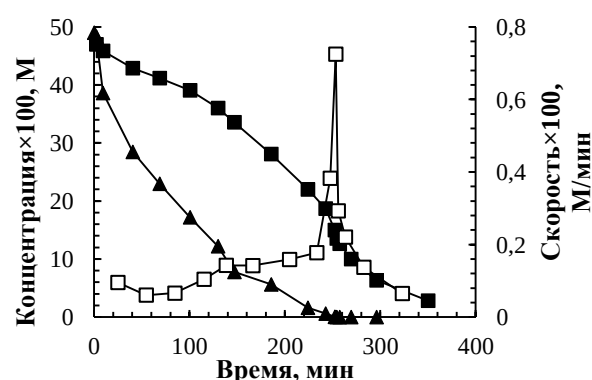


Рисунок 8. Зависимости концентраций конкурирующих 4-бромацетофенона (▲) и бромбензола (■), а также зависимость скорости расходования бромбензола (□) от времени в реакции с индолом.

Аналогичный результат был получен и для пары конкурирующих 4-бромацетофенона и 4-броманизола. Полученные данные указывают на участие арилбромидов в быстрой стадии каталитического цикла, соответственно, окислительное присоединение не является скоростью-определяющей стадией каталитического цикла реакции прямого арилирования индола. Такой результат свидетельствует о возможности быстрого относительно других стадий каталитического цикла протекания активации арилгалогенидов, включая неактивированные и дезактивированные арилбромиды, в присутствии «безлигандных» каталитических систем. С учетом полученных данных о быстром характере стадии с участием арилгалогенидов, а также о существенной обратимости стадии с участием молекулы индола можно предположить, что скорость-

определяющей является одна или совокупность нескольких мономолекулярных стадий, реализующихся в каталитическом цикле после последовательного вхождения в него арилгалогенида и индола (схема 5, Г-Д).

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 $Pd(0)$ [19]. 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.

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

Цитируемая литература

1. C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer // *Organometallics*. 1995. V. 14, N. 12. P. 5605-5614.
2. C. Amatore, A. Jutand // *Acc. Chem. Res.* 2000. V. 33, N. 5. P. 314-321.
3. C. Amatore, A. Jutand // *J. Organomet. Chem.* 1999. V. 576, N. 1-2. P. 254-278.
4. B. P. Carrow, J. F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132, N. 1. P. 79-81.
5. F. Schroeter, J. Soellner, T. Strassner // *ACS Catalysis*. 2017. V. 7, N. 4. P. 3004-3009.
6. 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. M. Oestreich (Ed.), *The Mizoroki-Heck Reaction*. John Wiley & Sons, 2009. P. 1.
8. C. Amatore, B. Godin, A. Jutand, F. Lemaître // *Chem. Eur. J.* 2007. V. 13, N. 7. P. 2002-2011.
9. A. Jutand, S. Negri, J. G. de Vries // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2002. V. 2002, N. 7. P. 1711-1717.
10. А. Ф. Шмидт, В. В. Смирнов // *Кинетика и катализ*. 2002. Т. 43, №. 2. С. 215-218.
11. B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127, N. 22. P. 8050-8057.

12. Y. Tan, F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134, N. 8. P. 3683-3686.
13. Y. Tan, J. F. Hartwig // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133, N. 10. P. 3308-3311.
14. L. A. Perego, L. Grimaud, F. Bellina // Adv. Synth. Catal. 2016. V. 358, N. 4. P. 597-609.
15. A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina // Catal. Sci. Technol. 2014. V. 4, N. 10. P. 3439-3457.
16. А. Ф. Шмидт, А. А. Курохтина, Е. В. Ларина // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53, № 1. С. 86-93.
17. A. F. Schmidt, V. V. Smirnov // Kinet. Catal. 2002. V. 43, N. 2. P. 195-198.
18. 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.
19. K. Köhler, W. Kleist, S. S. Pröckl // Inorg. Chem. 2007. V. 46, N. 6. P. 1876-1883.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

Статьи в рецензируемых изданиях (в журналах, индексируемых WoS):

1. Direct Kinetic Evidence for the Active Anionic Palladium(0) and Palladium(II) Intermediates in the Ligand-Free Heck Reaction with Aromatic Carboxylic Anhydrides / A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, **E. V. Yarosh**, N. A. Lagoda // Organometallics. – 2017. – V. 36, N.17. – P. 3382-3386.
2. Mechanistic Study of Direct Arylation of Indole Using Differential Selectivity Measurements: Shedding Light on the Active Species and Revealing the Key Role of Electrophilic Substitution in the Catalytic Cycle / A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, **E. V. Yarosh**, N. A. Lagoda, A. F. Schmidt // Organometallics. – 2018. – V. 37. – P. 2054-2053.
3. A Kinetic Study of the Step of Aryl Halide Activation in a Direct Arylation Reaction of Indole under Real Catalysis Conditions / E. V. Larina, **E. V. Yarosh**, N. A. Lagoda, A. A. Kurokhtina, A. F. Schmidt // Kinet. Catal. – 2019. – V. 60, N. 3. – P. 337-342. (Кинетическое исследование стадии активации арилгалогенида в реакции прямого арилирования индола в условиях реального катализа / Е. В. Ларина, **Е. В. Ярош**, Н. А. Лагода, А. А. Курохтина, А. Ф. Шмидт // Кинетика и катализ. – 2019. – Т. 60, № 3. – С. 358-363).
4. The role of phosphine ligands in the catalytic systems of the Heck reaction with aromatic carboxylic anhydrides / N. A. Lagoda, E. V. Larina, **E. V. Yarosh**, A. A. Kurokhtina, A. F. Schmidt // Russ. Chem. Bull, Int. Ed. – 2019. – V. 68, N. 4. – P. 817-824 (Роль фосфиновых лигандов в каталитических системах реакции Хека с ангидридами ароматических кислот / Н. А. Лагода, Е. В. Ларина, **Е. В. Ярош**, А. А. Курохтина, А. Ф. Шмидт // Известия АН. Серия химическая. – 2019. – №4. – С. 817-824).

Статьи в других изданиях и материалах конференций:

5. Исследование дифференциальной селективности реакции прямого арилирования индола иодбензолом / Е. В. Ларина, **Е. В. Ярош**, Н. А. Лагода, Д. А. Шарипова, А. А. Курохтина, А. Ф. Шмидт // Байкальская школа-конференция по химии: сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции с межд. уч. Иркутск, 15-19 мая 2017 г. - Иркутск, 2017. - С. 237-238.
6. Дифференциальная селективность реакции прямого арилирования гетероароматических соединений по С-Н-связи / Е. В. Ларина, А. А. Курохтина,

- Е. В. Ярош**, Н. А. Лагода, А. Ф. Шмидт // III Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ»: тезисы докладов конгресса. Нижний Новгород, 22-26 мая 2017 г. - Новосибирск, 2017. - С. 741.
7. The nature of active palladium species in the reaction of direct arylation of indole using ligandless catalytic system / E. V. Larina, A. A. Kurokhtina, **E. V. Yarosh**, N. A. Lagoda, A. F. Schmidt // 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry and 4th Young Conference School "Physicochemical Methods in the Chemistry of Coordination Compounds": the book of abstracts. Nizhny Novgorod, October 2–6, 2017. – Nizhny Novgorod, 2017. – P. 363.
 8. Strong Experimental Evidence for Fast Oxidative Addition of Aryl Halides to Pd(0) in Direct C-H Arylation of Indoles / E. V. Larina, **E. V. Yarosh**, N. A. Lagoda, A. A. Kurokhtina, A. F. Schmidt // 5th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists Catalyst Design: "From Molecular to Industrial Level" [Electronic resource] : Abstracts. Moscow, May 20-23, 2018. – Novosibirsk, 2018. – P. 75-76.
 9. Исследование природы каталитически активных соединений в реакции Хека с ангидридами ароматических кислот в присутствии фосфинсодержащих каталитических систем на основе палладия / Н. А. Лагода, **Е. В. Ярош**, Е. В. Ларина, А. А. Курохтина, А. Ф. Шмидт // Байкальская школа-конференция по химии: Сборник научных трудов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ–2018, 24-28 сентября 2018 г. - Иркутск, 2018. - С. 85-87.
 10. Установление роли фосфиновых лигандов и природы каталитически активных соединений в реакции Хека с ангидридами ароматических кислот / Н. А. Лагода, **Е. В. Ярош**, Е. В. Ларина, А. А. Курохтина, А. Ф. Шмидт // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 24-25 мая 2019 г. – Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2019. – С. 562-563.
 11. Кинетическое исследование фосфинсодержащих и «безлигандных» каталитических систем реакции Хека с ангидридами ароматических кислот / **Е. В. Ярош**, Н. А. Лагода, Е. В. Ларина, А. А. Курохтина, А. Ф. Шмидт // XXXVI Всероссийский симпозиум молодых ученых по химической кинетике: сборник трудов. Москва, 18-21 марта 2019 г. – Москва, 2019 – С. 58.

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».