

УДК 544.478.13 + 547.1'127 + 547.539.151 + 547.15

Посвящается академику И.П. Белецкой в связи с юбилеем и выдающимся вкладом
в развитие органической химии и катализа

НЕОЖИДАННОЕ ВЛИЯНИЕ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО КАРБЕНА НА КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПАЛЛАДИЕВОГО КОМПЛЕКСА В РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ $K[C_6F_5BF_3]$ С АРИЛХЛОРИДАМИ

© 2023 г. Н. Ю. Адонин^{1,*}, А. Ю. Шабалин¹, С. А. Приходько¹, В. В. Бардин²

Поступило 01.12.2022 г.

После доработки 27.04.2023 г.

Принято к публикации 04.05.2023 г.

При палладий-катализируемом кросс-сочетании пентафторфенилтрифторбората калия с арилхлоридами в присутствии предшественника SIMes-карбена выходы пентафтордифенилов понижаются, тогда как в тех же условиях выход 2,3,4,5,6-пентафтор-4'-метилдифенила из 4-бромтолуола возрастает. Предложено объяснение этому явлению, а также интенсификации побочной реакции гидродеборирования исходного бората.

Ключевые слова: кросс-сочетание, арилбромиды, арилхлориды, N-гетероциклические карбены, пентафторфенилтрифторборат, палладиевый катализатор

DOI: 10.31857/S2686953522600829, **EDN:** BCXHTV

Палладий-катализируемая реакция кросс-сочетания борорганических соединений и органических галогенидов является одним из высокоэффективных инструментов образования углерод-углеродных связей [1, 2]. В классическом варианте применяются арилбороновые кислоты или их эфиры, но для полифторированных производных типичные условия этой реакции неприменимы из-за легкого гидродеборирования в основных средах [3]. В целом использование полифторорганических производных для введения фторсодержащего фрагмента требует тонкой настройки параметров реакции из-за сильного электроноакцепторного эффекта нескольких атомов фтора. Мы провели такие исследования и нашли оптимальные условия полифторфенилирования арилиодидов и арилбромидов с помощью солей полифторарилтрифторборатов [4, 5] или –триметоксиборатов [5]. Позднее было показано положительное влияние добавок N-гетероцикличе-

ских карбеновых (NHC) лигандов [6–9] на выход продуктов [10].

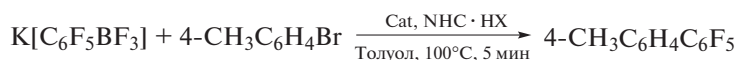
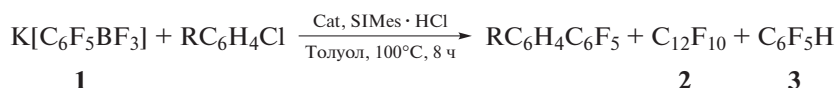
Основываясь на этих и последующих работах [11, 12], мы решили оптимизировать синтез дифенилов C_6F_5Ag из $K[C_6F_5BF_3]$ и арилбромидов в присутствии NHC и найти условия для использования более доступных и дешевых арилхлоридов.

На примере кросс-сочетания $K[C_6F_5BF_3]$ (1) с 4-бромтолуолом (схема 1) видно, что эффективность каталитических систем, включающих NHC, по сравнению с таковой без NHC [11], меняется в широком диапазоне и определяется как природой NHC, так и природой аниона X в $NHC \cdot HX$ (X = Cl, BF_4) (табл. 1). Лучшие результаты при использовании гидрохлоридов $NHC \cdot HCl$, возможно, связаны с различиями в природе образующихся промежуточных соединений серебра [9, 13], выполняющих роль переносчиков карбенов на палладий. NHC-лиганд SIMes, содержащий наименее стерически затрудненный карбеновый центр, по сравнению с остальными лигандами, дает самые активные палладиевые комплексы. Значительное увеличение каталитической активности комплексов палладия с NHC-лигандами, по видимому, обусловлено смещением равновесия между существующими в системе различными соединениями палладия [14] в сторону одной, наиболее активной и стабильной формы. Важно подчеркнуть, что во всех случаях добавка $NHC \cdot HX$

¹Институт катализа им. Г.К. Борескова
Сибирского отделения Российской академии наук,
630090 Новосибирск, Россия

²Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, 630090 Новосибирск, Россия

*E-mail: adonin@catalysis.ru

**1**Cat: Pd(OAc)₂, P(*t*-Bu)₃, Ag₂O, K₂CO₃**Схема 1.** Каталитическое пентафторфенилирование 4-CH₃C₆H₄Br.**1****2****3**R = H, 2-NO₂, 4-OCH₃, 4-COCH₃, 4-NO₂Cat: Pd(OAc)₂, P(*t*-Bu)₃, Ag₂O, K₂CO₃**Схема 2.** Каталитическое пентафторфенилирование арилхлоридов.

приводит к значительному увеличению активности генерируемых катализаторов.

Для исследования кросс-сочетания бората **1** с арилхлоридами выбрали каталитическую систему, содержащую P(*t*-Bu)₃ и SIMes·HCl, которая показала хорошие результаты в реакциях с арилбромидом. Отметим, что независимо от типа борорганического субстрата и катализатора, арилхлориды менее активны в реакции кросс-сочетания, по сравнению с арилбромидом и арилодидами, что характерно и для реакций нефторированных арилбороновых кислот (например, [15]).

Предварительные опыты показали, что для получения приемлемых результатов в тех же условиях (толуол, 100°C, 8 ч) достаточно увеличить загрузки Pd(OAc)₂ и фосфина до 10 и 20 мол. % соответственно.

Анализ продуктов реакции кросс-сочетания привел к неожиданному выводу: добавка

SIMes·HCl приводит не к увеличению, а к снижению выходов дифенилов 4-RC₆H₄C₆F₅. Этот эффект мал для низконуклеофильных хлоридов 4-RC₆H₄Cl (R = H, 4-OCH₃), незаметен в случае 2-NO₂C₆H₄Cl, но существенен для высоконуклеофильных субстратов (R = 4-COCH₃, 4-NO₂). То есть в отличие от реакций K[C₆F₅BF₃] с арилбромидом карбен SIMes·HCl неэффективен или проявляет отрицательный эффект (схема 2, табл. 2).

Механизм кросс-сочетания K[C₆F₅BF₃] с участием арилбромидов и арилоидов RC₆H₄X и роль соединений серебра (I) обсуждены нами в работе [12]. Введение в каталитическую систему предшественника NHC способствует генерированию пре-катализатора со связью Pd–NHC, но не изменяет последовательность других стадий образования связи Ar–C₆F₅ (схема 3).

Нет оснований полагать, что замена X = Br, I в RC₆H₄X на X = Cl приводит к существенному изменению механизма. Мы считаем, что причиной нулевого или отрицательного эффекта системы с участием SIMes·HCl является уменьшение положительного заряда на Pd при поляризации комплекса ArPdX в силу меньшего сродства Ag⁺ (“мягкий”) к “жесткому” хлориду, чем к “мягким” бромиду и иодиду [16]. Хотя наличие электронодонорного лиганда SIMes у палладия также не способствует поляризации, этот фактор не является критическим для бромидов и иодидов, но становится значимым для хлоридов (схема 4).

Из табл. 2 также виден значительный вклад конкурирующих побочных реакций гомосочетания и гидродеборирования, которые приводят к декафтордифенилу **2** и пентафторбензолу **3** соответственно. В присутствии SIMes·HCl их количество увеличивается. Эти же продукты формируются из бората **1** в отсутствие AgCl. Учитывая большую продолжительность реакций арилхлоридов, по сравнению с 4-бромтолуолом, можно

Таблица 1. Влияние карбеновых лигандов на каталитическую активность палладиевых комплексов в реакции K[C₆F₅BF₃] с 4-CH₃C₆H₄Br^a

NHC·HX	Конверсия 1 , %	Выход 4-CH ₃ C ₆ H ₄ C ₆ F ₅ , %
—	9	5
ITol·HBF ₄	13	7
ITol·HCl	18	10
SIPr·HBF ₄	18	10
SIPr·HCl	20	11
IMes·HCl	20	11
SIMes·HBF ₄	24	20
SIMes·HCl	25	21

^a Условия реакции: Pd(OAc)₂ и P(*t*-Bu)₃ 1.5 и 3 мол. % (на 4-CH₃C₆H₄Br), 5 мин.

Таблица 2. Влияние присутствия карбена SIMes на выход $\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{F}_5$ в реакции $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ с $\text{RC}_6\text{H}_4\text{Cl}$

R	Наличие SIMes·HCl	Конверсия бората, %	Выход ^a , мол. % (на $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$)		
			$\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{F}_5$	$\text{C}_{12}\text{F}_{10}$	$\text{C}_6\text{F}_5\text{H}$
4- OCH_3	—	57	21	10	16
4- OCH_3	+	60	16	10	24
4- H	—	57	23	7	21
4- H	+	57	20	9	21
4- COCH_3	—	46	29	1	15
4- COCH_3	+	47	18	3	25
4- NO_2	—	76	63	1	12
4- NO_2	+	68	44	4	17
2- NO_2	—	48	19	1	26
2- NO_2	+	57	20	9	19
— ^b	—	26	—	6	13
— ^b	+	40	—	8	25

^a По данным ^{19}F ЯМР. ^b Без $\text{RC}_6\text{H}_4\text{Cl}$.

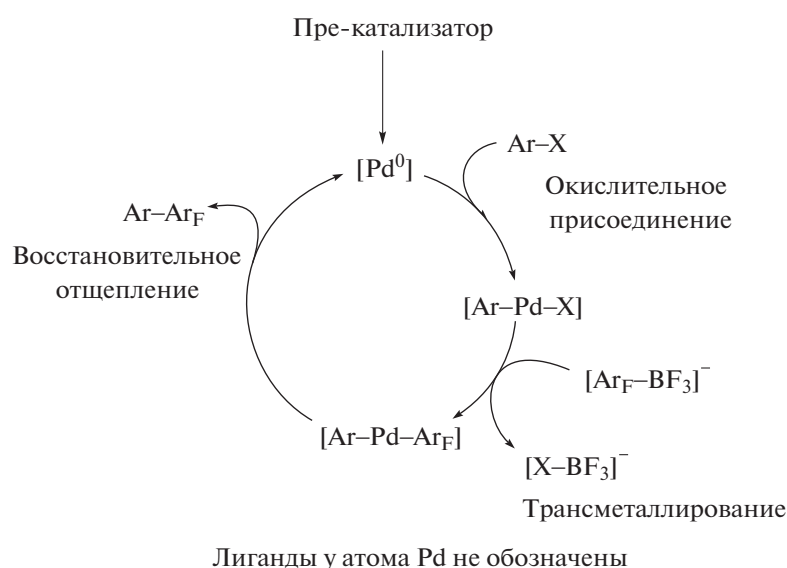
предположить, что $\text{C}_6\text{F}_5\text{H}$ образуется из $\text{C}_6\text{F}_5\text{Ag}$ в присутствии следов влаги по схеме 5.

В основе этого предположения лежит практический синтез $\text{C}_6\text{F}_5\text{Ag}$, который осуществляется по похожей схеме [17, 18].

Переводу Ag_2O в растворимую форму способствует комплексообразование с $\text{P}(t\text{-Bu})_3$. Этот процесс усиливается с введением SIMes·HCl, который образует с Ag^+ более прочный комплекс, чем фосфиновые лиганды. Однако вряд ли этот канал ответственен за понижение выходов про-

дуктов кросс-сочетания из-за связывания SIMes в комплекс $[\text{Ag}] \cdot \text{SIMes}$. Комплексы $[\text{Ag}] \cdot \text{NHC}$ менее прочны, чем комплексы с палладием, и используются в качестве исходных соединений в препаративном синтезе $[\text{Pd}] \cdot \text{NHC}$ [19].

Насколько нам известно, это первый пример нулевого или отрицательного влияния N-гетероциклического карбена на выход продукта в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания. Если наши рассуждения о причине этого верны, следует ожидать подобного эффекта в процессах уча-

**Схема 3.** Каталитический цикл образования $\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{F}_5$ [12].

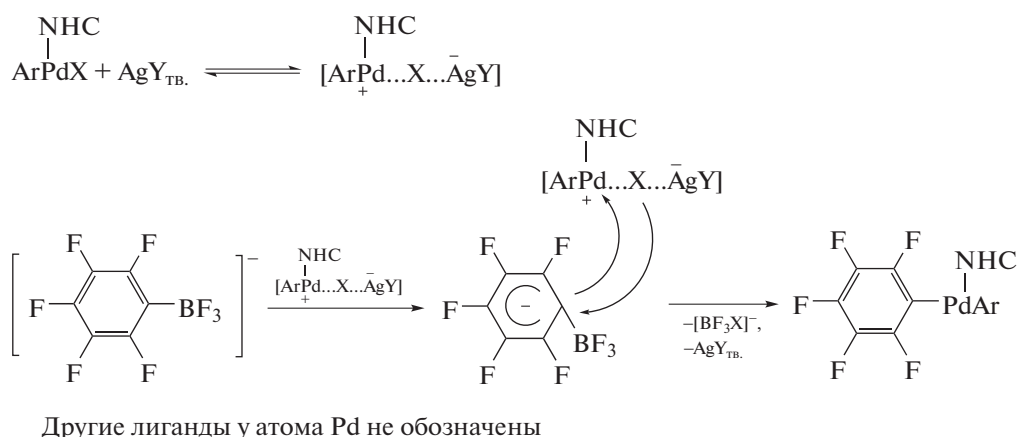


Схема 4. Замещение галогена X у атома Pd пентафторфенильной группой.

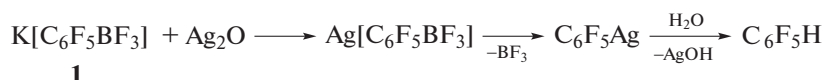


Схема 5. Побочная реакция гидродефторирования бората 1.

стием арилхлоридов, где ключевой стадией является трансметаллирование C—Br в C—Pd.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^{19}F ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance 300 (282.40 МГц). Химические сдвиги приведены относительно CCl_3F (вторичный стандарт C_6F_6 , $\delta_{\text{F}} -162.9$ м. д.). Для количественного анализа (^{19}F ЯМР и ГХ) продуктов использовали бензотрифторид. ГХ-МС и ГХ анализы проводили на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Plus (колонка GsBP-1MS) и хроматографе Хромос ГХ-1000 (колонка SGE, ID-BP1, 0.25 мкм $\times$ 0.32 мм $\times$ 25 м).

Все операции проводили в атмосфере сухого аргона.

Кросс-сочетание $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ с 4-бромтолуолом (общая процедура). В колбу с магнитным якорем последовательно загрузили $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.6 мг, 2.5 мкмоль), $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (1.0 мг, 1.2 мкл, 50 мкмоль), соль $\text{NHC}\cdot\text{HX}$ (25 мкмоль), Ag_2O (46.4 мг, 200 мкмоль), $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ (54.8 мг, 200 мкмоль), K_2CO_3 (46.2 мг, 334 мкмоль), 4-бромтолуол (28.6 мг, 167 мкмоль). Через септу шприцом ввели толуол (1.0 мл), колбу поместили в горячий (100°C) нагревательный блок и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем охладили до 25°C , добавили внутренний стандарт $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (10.0 мкл, 82 мкмоль) и анализировали методом ГХ (табл. 1). Побочных продуктов реакции 2, 3 не зарегистрировано.

Кросс-сочетание $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ с 4-нитрохлорбензолом (общая процедура). В колбу с магнитным якорем последовательно загрузили $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.8 мг, 16.7 мкмоль), $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (6.8 мг, 8.2 мкл, 33.4 мкмоль), $\text{SiMe}_3\cdot\text{HCl}$ (5.7 мг, 16.7 мкмоль), 4-нитрохлорбензол (26.3 мг, 167 мкмоль), Ag_2O (46.4 мг, 200 мкмоль), $\text{K}[\text{C}_6\text{F}_5\text{BF}_3]$ (54.8 мг, 200 мкмоль), K_2CO_3 (46.2 мг, 334 мкмоль). Через септу шприцом ввели толуол (1.0 мл), колбу поместили в горячий (100°C) нагревательный блок и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч, затем охладили до 25°C , добавили внутренний стандарт $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (10.0 мкл, 82 мкмоль) и анализировали методами ^{19}F ЯМР, ГХ-МС, ГХ (табл. 2).

Реакции с другими арилхлоридами проводили в тех же условиях (табл. 2). Наряду с фторсодержащими продуктами реакционные смеси содержали непрореагировавшие арилхлориды, но продукты их гидродефторирования и дифенилы $(\text{RC}_6\text{H}_4)_2$ отсутствовали (ГХ-МС, ГХ).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение измерений спектров ^{19}F ЯМР.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках

государственного задания Института катализа СО РАН (проект АААА-А21-121011390055-8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Miyaura N.* Organoboron Compounds. In: Cross-coupling reactions: A practical guide. Topics in current chemistry. Miyaura N. (ed.). V. 219. Springer, Berlin, Heidelberg, 2002. P. 11–59.
https://doi.org/10.1007/3-540-45313-X_2
2. *Alonso F., Beletskaya I.P., Yus M.* // *Tetrahedron*. 2008. V. 64. № 14. P. 3047–3101.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.12.036>
3. *Frohn H.-J., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Starichenko V.F.* // *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2002. V. 628. № 13. P. 2834–2838.
[https://doi.org/10.1002/1521-3749\(200213\)628:13<2834::AID-ZAAC2834>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1521-3749(200213)628:13<2834::AID-ZAAC2834>3.0.CO;2-2)
4. *Frohn H.-J., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Starichenko V.F.* // *Tetrahedron Lett.* 2002. V. 43. № 45. P. 8111–8114.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01922-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01922-6)
5. *Frohn H.-J., N. Adonin Yu., Bardin V.V., Starichenko V.F.* // *J. Fluorine Chem.* 2003. V. 122. № 2. P. 195–199.
[https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(03\)00088-5](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(03)00088-5)
6. *Arnold P.L., Pearson S.* // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. № 5–6. P. 596–609.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.006>
7. *Sommer W.J., Weck M.* // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. № 5–6. P. 860–873.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.07.004>
8. *Diez-Gonzalez S., Nolan S.P.* // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. № 5–6. P. 874–883.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.004>
9. *Lin I.J.B., Vasam C.S.* // *Coord. Chem. Rev.* 2007. V. 251. № 5–6. P. 642–670.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.09.004>
10. *Adonin N.Yu., Babushkin D.E., Parmon V.N., Bardin V.V., Kostin G.A., Mashukov V.I., Frohn H.-J.* // *Tetrahedron*. 2008. V. 64. № 25. P. 5920–5924.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.04.043>
11. *Shabalin A.Yu., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Parmon V.N.* // *Tetrahedron*. 2014. V. 70. P. 3720–3725.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.04.019>
12. *Bardin V.V., Shabalin A.Yu., Adonin N.Yu.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2015. V. 11. P. 608–616.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.11.68>
13. *Garrison J.C., Youngs W.J.* // *Chem. Rev.* 2005. V. 105. № 11. P. 3978–4008.
<https://doi.org/10.1021/cr050004s>
14. *Ananikov V.P., Beletskaya I.P.* // *Organometallics*. 2012. V. 31. № 5. P. 1595–1604.
<https://doi.org/10.1021/om201120n>
15. *Джеваков П.Б., Асаченко А.Ф., Кашин А.Н., Белецкая И.П., Нечаев М.С.* // *Изв. Академии наук. Сер. хим.* 2014. № 4. С. 890–894.
<https://doi.org/10.1007/s11172-014-0525-7>
16. *Пирсон Р.Д.* // *Усп. химии.* 1971. Т. 40. № 7. С. 1259–1282.
17. *Kuprat M., Lehmann M., Schulz A., Villingner A.* // *Organometallics*. 2010. V. 29. № 6. P. 1421–1427.
<https://doi.org/10.1021/om901063a>
18. *Ibad M.F., Schulz A., Villingner A.* // *Organometallics*. 2015. V. 34. P. 3893–3901.
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00492>
19. *Гафуров З.Н., Кантюков А.О., Кагилев А.А., Балабаев А.А., Синяшин О.Г., Яхварова Д.Г.* // *Изв. Академии наук. Сер. хим.* 2017. № 9. С. 1529–1535.
<https://doi.org/10.1007/s11172-017-1920-7>

UNEXPECTED EFFECT OF N-HETEROCYCLIC CARBENE ON THE CATALYTIC ACTIVITY OF PALLADIUM COMPLEX IN THE CROSS-COUPPLING REACTION OF $K[C_6F_5BF_3]$ WITH ARYL CHLORIDES

N. Yu. Adonin^{a,*}, A. Yu. Shabalin^a, S. A. Prikhod'ko^a, and V. V. Bardin^b

^aBoreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russian Federation

^bN.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russian Federation

*E-mail: adonin@catalysis.ru

In the presence of the precursor of carbene SIMes, the yields of pentafluorobiphenyls in the palladium-catalyzed cross-coupling of potassium pentafluorophenyltrifluoroborate with aryl chlorides decrease while under the same conditions yield of 2,3,4,5,6-pentafluoro-4'-methylbiphenyl from 4-bromotoluene increases. An explanation for this phenomenon is proposed, as well as for the intensification of the side hydrodeboration reaction of the initial borate.

Keywords: cross-coupling, aryl bromides, aryl chlorides, N-heterocyclic carbenes, pentafluorophenyltrifluoroborate, palladium catalyst