УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Владимир П. Петровић

Диетаноламински паладијум(II)-комплекс као катализатор Хекове реакције

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I. Аутор

Име и презиме: Владимир П. Петровић
Датум и место рођења: **12. 01. 1984. Јагодина, Србија**
Садашње запослење: **Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу**

II. Докторска дисертација

Наслов: **Диетаноламински паладијум(II)-комплекс као катализатор Хекове реакције**

Број страница: **141**
Број слика: **45**, Број схема: **50**, Број табела: **33**
Број библиографских јединица: **161**
Установа и место где је израђен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**
Научна област (УДК): **547, Хемија-Органска хемија**
Ментор: **др Зорица Д. Петровић**

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: 14. 04. 2010.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 616/9, 14. 04. 2010. године.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: број одлуке 60/IX-1, 20. 01. 2010.
1. Др Зорица Д. Петровић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Органска хемија, ментор
2. Др Растко Вукићевић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Органска хемија, члан
3. др Владимир Павловић, редовни професор Хемијског факултета у Београду, научна област Органска хемија, члан
4. др Светлана Марковић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Физичка хемија, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: број одлуке 150/IX-1, 27. 02. 2013. године.
1. Др Зорица Д. Петровић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Органска хемија, ментор
2. др Светлана Марковић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Физичка хемија, члан
3. др Владимир Павловић, редовни професор Хемијског факултета у Београду, научна област Органска хемија, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: број одлуке 150/IX-1, 27. 02. 2013. године.
1. Др Зорица Д. Петровић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Органска хемија, ментор
2. др Светлана Марковић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, научна област Физичка хемија, члан
3. др Владимир Павловић, редовни професор Хемијског факултета у Београду, научна област Органска хемија, члан

Датум одбране дисертације: ... 2013. године

Супрузи Маји, мајци Драгани и оцу Предрагу за све тренутке пажње, стрпљења и разумевања...

Докторска дисертација је урађена у Институту за хемијске науке Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Са великим поштовањем, искрено се захваљујем ментору др Зорици Д. Петровић, редовном професору Природно-математичког факултета у Крагујевцу, за предложену тему и пружену несебичну подршку током израде и писања ове докторске дисертације.

Искрену захвалност дугујем и професору др Светлани Марковић са Природно-математичког факултета у Крагујевцу на великој помоћи при примени теорије функционала густине и корисним саветима током израде и писања дисертације.

Захваљујем се професору др Зорану Марковићу са Државног Универзитета у Новом Пазару на уступљеном програмском пакету Gaussian, као и на корисним саветима током израде дисертације.

Посебно се захваљујем MSc Душици Симијоновић на великој колегијалности током израде дисертације.

Највећу захвалност дугујем својој супрузи Маји, као и мајци Драгани и оцу Предрагу на великој подршци током израде и писања дисертације.

Садржај

Списак слика и схема

Списак табела

Извод

Угљеник-угљеник и угљеник-азот куповања катализована прелазним металима последњих деценија постала су важан део органских синтеза и, с правом се може рећи, моћно оруђе синтетичке органске хемије. Паладијум-катализовано ариловање олефина, познато као Хекова реакција, једна је од таквих реакција. Захваљујући све значајнијој апликативној улози паладијум-катализованих реакција, пре свега њиховој примени у фармацеутској индустрији и при синтези многих биолошки активних једињења, 2010. године додељена је Нобелова награда за хемију Ричарду Ф. Хеку, Еичију Негишију и Акири Сузукију.

У оквиру ове дисертације испитана је каталитичка улога *trans*-дихлоробис(диетаноламин-*N*)паладијум(II)-комплекса (**1**) у Хековој реакцији. Добијени резултати су показали да се овај комплекс понаша као прекатализатор. Методама функционала густине испитан је механизам трансформација комплекса **1** у каталитички активни Pd(0)-комплекс **5**.

Разматран је, како експерименталним тако и рачунарским методама, утицај слабе и јаке базе на ток реакције. Такође, употребом дискретног солватационог модела испитан је утицај растварача на реакциони механизам.

Како би се испитао утицај количине катализатора на приносе реакција, употребљена је и већа количина Pd(II)-комплекса **1** као прекаталитички активне врсте. Помоћу методе функционала густине расветлили смо механизам оксидативне адиције, под нашим условима изведене реакције. На исти начин испитане су и фазе миграторног исертовања, β-хидридне и редуктивне елиминације за реакције арил-халогенида PhI, $CH_3OC_6H_4I$ и PhBr са метил-акрилатом. На основу добијених резултата може се закључити да је последња фаза реакције – регенерација катализатора, корак који је одговоран за принос и брзину укупне реакције.

У циљу унапређења реакционог протокола, и ради елиминације токсичног ацетонитрила као растварача, употребили смо зелени растварач, јонску течност (IL) диетаноламонијум-ацетат ([DEA][AcOH]. Ово једињење је уједно било и реакциони медијум и база, као и лиганд потребан за формирање прекаталитички активне Pd(II)-врсте (*енг.* all in one). Резултати су показали да је употребљени каталитички систем

јонска течност-паладијум(II)-комплекс (IL-Pd) ефикасан, стабилан (јер се током реакције не мења) и након регенерације може се употребити поново. Све ове карактеристике чине, овако конципиран, Хеков протокол економичним и еколошки прихватљивим.

Користећи исти каталитички систем, испитана је регио- и стереоселективност у модел-реакцији метил-метакрилата са арил-халогенидима. Постигнута је добра региоселективност и одлична стереоселективност. Експериментални резултати су, и у овом случају, потврђени методом функционала густине. Показано је да је фаза β-хидридне елиминације одговорна и за стереоселективност и за региоселективност.

Summary

Carbon-carbon and carbon-nitrogen couplings catalyzed by transition metals, have become important part of organic chemistry. Palladium catalyzed arylation of olefins, known as Heck reaction, has become a powerful tool of synthetic organic chemistry. Owing to the applicative role of palladium catalyzed reactions, above all their relevance in pharmaceutical industry and synthesis of numerous biologically active compounds, the Nobel Prize in chemistry 2010 was awarded jointly to Richard F. Heck, Eigichi Negichi, and Akira Suzuki.

The main topic of this dissertation is catalytic role of the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II)-complex (**1**) in Heck reaction. The obtained results showed that this complex acts as precatalyst. The mechanism of preactivation of **1** into the catalytically active Pd(0)-complex **5** was examined using Density Functional Theory (DFT).

The influence of strong and weak bases on the reaction was examined using both experimental and theoretical methods. The influence of solvent was examined by employing the discrete solvation model.

To examine the influence of the catalyst amount on reaction yields, the higher amount of the precatalitically active complex **1** was employed. Using DFT method, the mechanism of the oxidative addition was elucidted. Also, migratory insertion, β-hydride elimination, as well as reductive elimination were examined in the same way. On the basis of the obtained results, it can be concluded that the last step of the reaction, catalyst recovery, is responsible for the overall reaction rate, as well as for the reaction yields.

In order to improve the reaction protocol and to eliminate toxic solvent acetonitrile, we used green solvent, ionic liquid (IL) diethanolammonium acetate ([DEA][AcOH]). This compound acted at the same time as reaction medium, base, and ligand necessary for the formation of Pd-precatalist - all in one. The obtained result showed that the used catalytical system ionic liquid – palladium(II)-complex (Pd-IL) is efficient, stable (it does not change during the reaction) and recyclable. All these characteristics make this catalytical system economical and ecologically acceptable.

By using the same catalytical system, we examined regio- and stereoselectivity in the model reaction of methyl methacrylate with aryl halogenides. Good regioselectivity and excellent stereoselectivity were achieved. The experimental results were confirmed by employing DFT. It was shown that β-hydride elimination is the reaction step responsible for both regio- and stereoselectivity.

1. ОПШТИ ДЕО

1.1. *Паладијум и паладијум-катализовани процеси*

Паладијум је 1803. године открио британски лекар и хемичар Вилијем Хајд Воластон (1766-1828). Он је име овом племенитом металу дао по астероиду Палас, који је назван по грчкој богињи мудрости. Паладијум је често коришћен прелазни метал у хемији јер пружа могућност разноврсне употребе у хемијским синтезама. Процеси катализовани овим металом последњих година постали су незаобилазно оруђе органске хемије. Они налазе своју примену у синтези природних производа, полимера, агрохемикалија, фармацеутских производа, наноматеријала итд., пре свега захваљујући високој толеранцији овог метала према различитим функционалним групама, као и способности да учествује у каталитичким трансформацијама. За овај метал се може рећи да је нашао примену у скоро свакој области органских синтеза, што је из основа променило начин на који се приступа ретросинтетичкој анализи.

Паладијум припада групи платинских метала (рутенијум, родијум, паладијум, осмијум, иридијум, платина), који спадају у изузетно ретке елементе. У Земљиној кори од свих платинских метала има највише паладијума и платине, око 6-10 %, док појединачни удео осталих елемената не прелази $5 \cdot 10^{-7}$%. Због своје племенитости, платински метали се најчешће налазе у елементарном стању и то као примесе у рудама бакра и никла, или у заједничким лежиштима са сребром и златом. Сви ови метали су сиво-бели и сјајни, ако су у компактном облику. Платински метали потичу углавном из само три земље: Русије, Канаде и Јужне Африке, мада постоје значајна налазишта и у Јужној Америци, Аустралији и Етиопији [1,2]. Као занимљивост треба истаћи да је елемент паладијум (чији је атомски број Z=46) смеса већег броја изотопа, од којих највише има изотопа масеног броја 106 (27,1%), 108 (26,7%) и 105 (22,6%).

Због карактеристика паладијума, као што су изузетан сјај, добра отпорност на корозију и оксидацију, добра каталитичка активност његових једињења и нижа цена у односу на његове конкуренте злато и платину, примена паладијума је веома широка. Ове погодности учиниле су га важним фактором у јувелирству, стоматологији, електротехници, криминалистици, аутомобилској индустрији и хемијским истраживањима. Примена паладијума и његових једињења у хемији у великој мери се базира на њиховим каталитичким особинама, и била би вероватно још и већа да је његова цена нижа. Годишње се у свету произведе 20-30 тона паладијума. Цена једног грама метала чистоће 99,99% износи 50-60 америчких долара [2].

Одвијање великог броја органских трансформација, укључујући Хекову, Сузуки-Мијамура, Стилову и Баквалд-Хартвигову реакцију купловања, Вакеров процес и Тсу Ји-Трост алиловање (схема 1.), данас се не би могло замислити без употребе паладијума [3-10]. Поред тога, паладијум катализује реакције хидрогенизације, хидрогенолизе, карбониловања, формирања C–C, C–O, C–N и C–S веза, реакције циклоизомеризација, перициклични реакције [3-10]. На паладијуму засноване методе често се одвијају под благим реакционим условима дајући високе приносе производа, са одличним нивоима стерео-, регио- и хемоселективности. Домино катализа, где се више Pd-катализованих трансформација одвија у једној операцији [4], такође представља моћно оруђе синтетичке органске хемије.

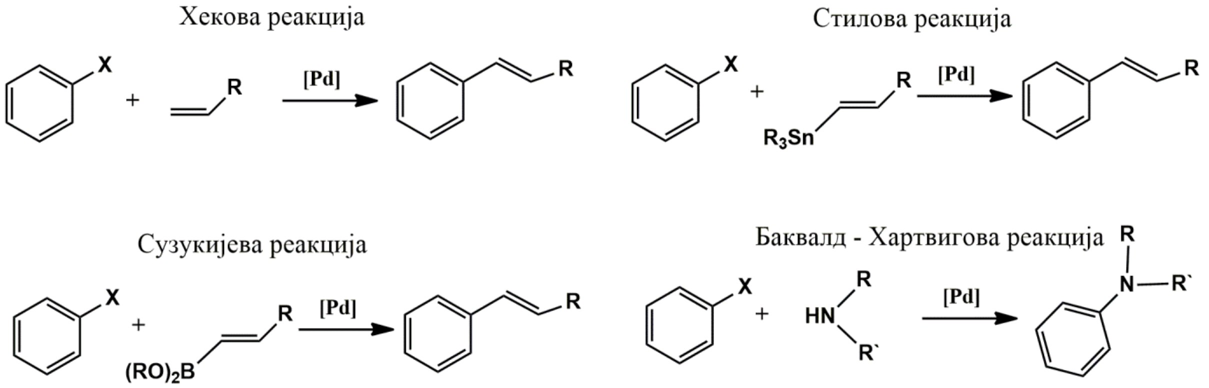


Схема 1. Неке реакције катализоване паладијумовим комплексима.

Паладијум може да постоји у неколико различитих оксидационих стања. У органским методама доминира употреба Pd(0) и Pd(II) [3-11]. Повећана стабилност парних оксидационих стања (на пример, 0, +2, +4) може се искористити за заобилажење једноелектронских, односно радикалских процеса, јер паладијум лако учествује у двоелектронским реакцијама оксидације и редукције.

Особина овог метала да учествује у брзим двоелектронским реакцијама допринела је његовој широкој примени као катализатора. Тако, на пример, његова оксидациона стања 0 и +2 налазе примену у различитим хемијским реакцијама (табела 1.). За реакције као што су купловање и хидрогенизација олефина заједничка је употреба Pd(0)-система, док је за трансформације као што су оксидације алкохола и циклоизомеризације, заједничко коришћење Pd(II)-система.

Табела 1. Оксидациона стања паладијума у појединим реакцијама.

Pd(0)	Pd(II)
Алилно куповање	Вакеров процес
Алкиловање	Циклоизомеризације
Хидрогенизација	Оксидације алкохола
Хидрогенолиза	Алилне оксидације
Карбониловање	Алилна премештања

Велики број радова из органопаладијумове хемије бави се употребом Pd(0)- и Pd(II)-комплекса. Иако се у многима од њих не истиче јасно активна врста паладијума (на пример, Pd(II) који се може користити за генерисање Pd(0) *in situ*), генерално је прихваћено да се паладијум-катализоване реакције одвијају по (поједностављеној) процедури представљеној на схеми 2. Тако, Pd(0) се може подвргнути или оксидацији или оксидативној адицији чиме се добија Pd(II)-комплекс, а Pd(II)-комплекси могу направити нове интермедијерне комплексе у процесима као што су β-хидридна елиминација, замена лиганада, миграторно инсертовање. Коначно, редуктивна елиминација конвертује Pd(II)-комплекс назад у Pd(0).

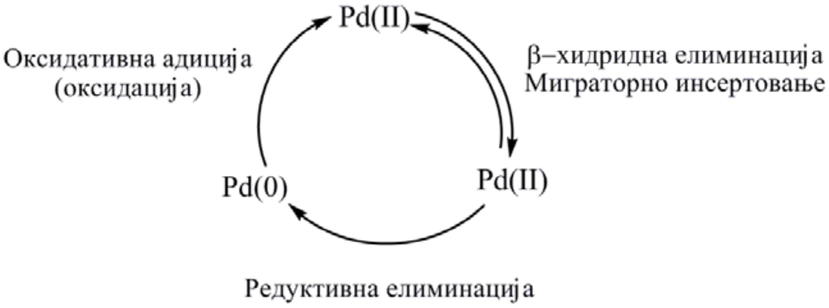


Схема 2. Општа приказ циклуса паладијум-катализованих реакција.

Паладијум(0)-катализоване реакције биле су центар истраживања у протеклих неколико деценија. Популаран метод припреме Pd(0)-комплекса је *in situ* редукција Pd(II)-врста различитим реагенсима као што су алкени, алкохоли, амини, фосфини или метални хидриди. Pd(0)-Комплекси садрже паладијум са d^{10} конфигурацијом, па се као такви сматрају нуклеофилима, који се лако оксидују до Pd(II)-стања. Захваљујући томе, већина каталитичких процеса катализованих Pd(0)-врстама обично почињу процесом оксидативне адиције. У принципу, повећање електронске густине на паладијуму промовише оксидативну адицију.

Паладијум(II)-комплекси су изузетно важни за органску хемију. Они су типични електрофили, растворни су у јонским течностима и стабилни су на ваздуху, што омогућује њихово лако чување и руковање. Класични органски реагенси као што су олефини, алкини и арени, представљају електрон-богате врсте и служе као нуклеофили у реакцијама катализованим паладијумом. Неке од најважнијих реакција којима Pd(II)-врста подлеже после напада нуклеофила заснивају се на брзом и реверзибилном формирању Pd(II)-комплекса са олефинима и алкинима. Комплекси двовалентног паладијума се често у реакцији понашају као пре-катализатори, пошто се лако редукују различитим врстама до Pd(0)-комплекса, који затим катализује жељени процес.

Треба напоменути да у неким случајевима није неопходно формирање комплекса паладијума(II) који ће хемијским трансформацијама дати каталитички активну Pd(0)-врсту. То су случајеви када се лиганд и одговарајућа Pd(II)-со додају *in situ* у реакциону смесу, па реакцијама измене лиганада долази до редукције Pd(II) у Pd(0).

Уопштено, органске реакције катализоване Pd(0)-комплексима можемо поделити на реакције куповања типа угљеник-угљеник (C–C) и угљеник-хетероатом. Неке од реакција C–C куповања су Хекова [12], Сузукијева [13-17], Стилова [18-22], Кумадина [23] и Негишијева реакција [24,25], док је за реакције куповања угљеник-хетероатом пример Баквалд-Хартвигова реакција [26-30].

1.2. *Хекова реакција*

Хекова реакција (Нобелова награда за хемију 2010. године) свакако је репрезентативан пример паладијум-катализованих трансформација. Ова реакција представља каталитичко ариловање и алкениловање активираних олефина (Мајклових акцептора) катализовано паладијумовим комплексима. Реакцију су развили Ричард Хек [12] и Мизороки [31], схема 3. Ово је један од најједноставнијих начина за добијање нове C–C везе, односно супституисаних олефина, диена и других незасићених једињења, од којих се многа користе као боје, UV-филтри, лекови, наноматеријали…[32]. Процењује се да је данас свака четврта синтеза у фармацеутској индустрији заснована на примени макар једне од реакција овог типа, односно на реакцији куповања катализованој комплексом неког прелазног метала, у некој од фаза (према Нобеловом комитету).

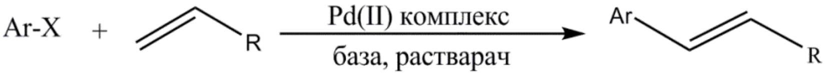


Схема 3. Општа схема Хекове реакције.

Реактивност Хековог типа заснива се на способности Pd(0)-врста да ступе у реакције оксидативне адиције са различитим угљеник-халоген (C-X) везама и на тај начин формирају алкил-паладијум-халоген интермедијерне врсте, које посредују у настанку незасићених веза у коначним производима реакције.

Реакција може бити катализована паладијум(II)-комплексима, са или без фосфинских лиганада. Примарна улога фосфинских лиганада је да стабилизују паладијум у оксидационом стању нула у виду стабилних PdL_4 или PdL_3 врста. На овај начин катализована реакција представља класичну, и добро испитану методу која даје одличне резултате. Међутим, фосфински лиганди су скупи, еколошки неприхватљиви (токсични су) и не могу се поново искористити. У великим индустријским применама, фосфински лиганди могу бити озбиљна економска и еколошка претња, већа него што је сам паладијум, који се може рециклирати у било којој фази производње. Други - хемијски разлог је мања реактивност лигандно-засићеног комплекса паладијума, због чега се јавља потреба за већим количинама катализатора, како би брзина и принос реакције били одговарајући. На тај начин се цена и еколошки ризик поступка повећавају.

Нефосфински, као и кооординативно незасићени, комплекси који катализују Хекову реакцију методолошки се разликују од изворне Хекове реакције у којој су лиганди фосфински. Наиме, овакав тип реакције се не заснива на стабилности паладијумовог комплекса који може бити изолован, већ на способности нефосфинског комплекса паладијума(II) (пре-каталитичке врсте) да се редукује до координативно незасићене паладијум(0)-каталитички активне врсте. Термин кооординативно незасићен (*енг.* underligated или low-ligated) значи да је број лиганада у координационој сфери мањи од координационог броја паладијума (4), као и да су паладијум-лиганд координативне везе у комплексу мање снажне него што је потребно за формирање стабилног комплекса. Координативно незасићени комплекси су нестабилни и ван реакционог циклуса њихово време живота је веома кратко и таложе се као елементарни Pd(0). Са друге стране, кратко време живота каталитички активне Pd(0) врсте је знак њене велике реактивности, што значи да је почетна концентрација активне врсте у каталитичком систему много мања у односу на неке друге реакције. За разлику од фосфинских система,нефосфинске Хекове реакције су још увек релативно неистражене и представљају ново поље научног истраживања у циљу повећања ефикасности катализатора и побољшања економичности процеса.

Каталитички циклус Хекове реакције се може поделити на пет фаза (схема 4):

1. Преактивација катализатора;
2. Оксидативна адиција;
3. Миграторно инсертовање;
4. β-Хидридна елиминација;
5. Редуктивна елиминација.

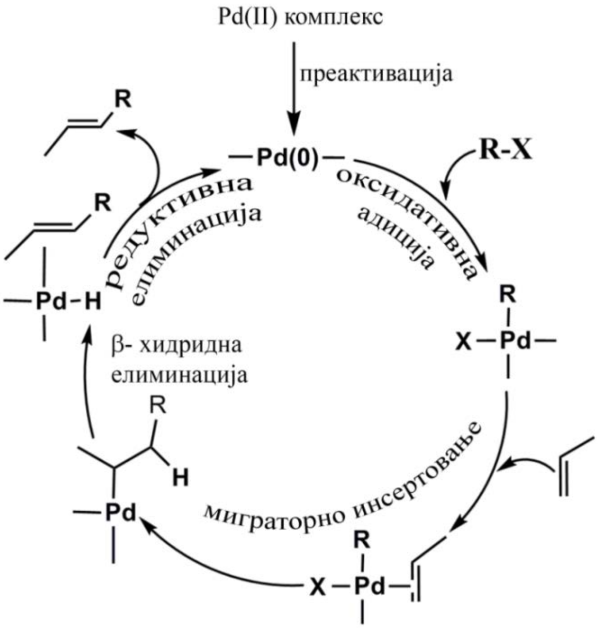


Схема 4. Каталитички циклус Хекове реакције.

1.2.1. *Преактивација катализатора*

Почетак каталитичког циклуса представља редукција Pd(II)- у Pd(0)-комплекс, односно, генерисање каталитички активне врсте. За ову фазу, уколико су лиганди фосфини, неопходно је присуство јаке базе, најчешће типа алкоксида или хидроксида, [33-39] која асистира при редукцији Pd(II) у Pd(0), схема 5. Након редукције паладијума, настају координативно незасићени каталитички активни $Pd(PR_3)_2$ комплекси, који у равнотежним реакцијама измене лиганада дају $Pd(PR_3)_3$ координативно незасићене комплексе, а који представљају најзаступљенију врсту у раствору [33,34] (схема 5). Овако настали $Pd(0)(PR_3)_2$ комплекс учествује даље у каталитичком циклусу, и у зависности од врсте лиганда, тј. укупног наелектрисања каталитички активне врсте, могу се разликовати три типа механизма реакције и то:

1. Неутрални
2. Катјонски
3. Анјонски

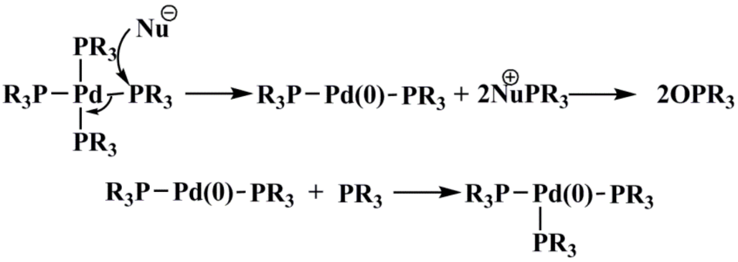


Схема 5. Редукција Pd(II) у каталитички активни Pd(0)-комплекс.

Када су у питању нефосфински комплекси паладијума, фаза трансформације Pd(II) у каталитички активни Pd(0)-комплекс још увек није у потпуности разјашњена. Уопштено, преактивација катализатора представља најспорију фазу реакције, и она је самим тим одговорна за брзину реакције.

1.2.2. Оксидативна адиција

Термин оксидативна адиција користи се у органометалној хемији и има различито значење од термина оксидација који се користи у хемији. Оксидативна адиција је адиција молекула X–Y на Pd(0) при чему се раскида ковалентна веза и формирају две нове везе (схема 6). За стварање нове везе паладијум даје два слободна електрона, при чему долази до повећања његовог оксидационог броја и каже се да се он оксидовао из Pd(0) у Pd(II). Други пример, који јасно показује разлику између оксидације у органској хемији и оксидативне адиције у органометалној хемији, јесте оксидативна адиција водоника на Pd(0) и формирање Pd(II)-хидрида (схема 6). У овом случају Pd(0) је оксидован до Pd(II) од стране водоника. Ово је у потпуној супротности како са органском тако и са неорганском хемијом, зато што је водоник иначе редукујући агенс.

$$\mathrm{Pd(0) + X\text{-}Y} \xrightarrow{\text{оксидативна адиција}} \mathrm{X\text{-}Pd(II)\text{-}Y}$$

$$\mathrm{Pd(0) + H\text{-}H} \longrightarrow \mathrm{H\text{-}Pd(II)\text{-}H}$$

Схема 6. Оксидативна адиција и оксидација паладијума водоником (доле).

Када се за Pd(0)-врсту, чија је електронска конфигурација $4d^{10}$ ($4d^8 5s^2$), вежу четири лиганда од којих сваки даје по два електрона, метал постиже стабилну 18-

електронску конфигурацију. Комплекси чији централни атом има 18-електронску конфигурацију зову се координационо засићени.

Оксидативној адицији подлежу координационо незасићене врсте. Оне настају на тај начин што засићени Pd(0)-комплекс, на пример $Pd(PPh_3)_4$ (четири координовани, 18-електронски) подлеже реверзибилној дисоцијацији *in situ* у раствору и даје незасићену 14-електронску врсту $Pd(PPh_3)_4$, која је способна да подлегне оксидативној адицији (схема 7).

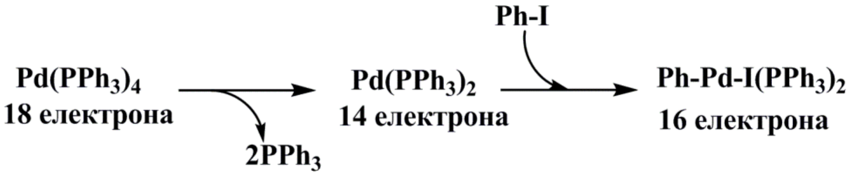


Схема 7. Оксидативна адиција код фосфинских комплекса.

Оксидативна адиција (схема 8.) представља други корак у механизму Хекове реакције. То је заправо један од основних процеса органометалне хемије и представља адицију нисковалентног комплекса прелазног метала на угљеник-халоген везу при чему настају органопаладијумови интермедијери са σ паладијум-угљеник (Pd–C) везом [35-56], а паладијум се оксидује до Pd(II). То је добро синхронизован процес у коме долази до раскидања угљеник-халоген (C–X) везе и истовременог настајања метал-угљеник (Pd–C) и метал-халоген везе (Pd–X). За разлику од осталих механизама нуклеофилне ароматичне или винилне супституције [48,57,58] у којима је адиција незасићеног система примарни, често ограничавајући фактор реакције, оксидативна адиција је брз процес и мало зависи од природе супституента у незасићеном систему, а доста од природе и нуклеофилности веза C–X и Pd–X. Редослед реактивности арил- и алил- халогенида је I>>OTf>Br>Cl [9]. У реакцијама катализованим фосфинским комплексима, C–P везе лиганда могу да ступе у компетитивну реакцију, то јест да реагују и са мање реактивним врстама (на пример, са суптитуентима у производу), а могу и да деактивирају катализатор [59].

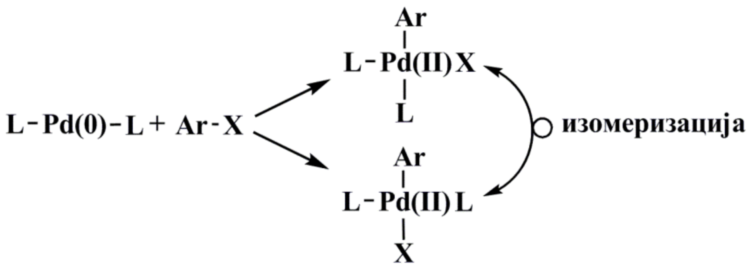


Схема 8. Оксидативна адиција у Хековој реакцији.

1.2.3. Миграторно инсертовање

У фази оксидативне адиције могу настати *cis*-и *trans*-комплекс паладијума(II) који се међусобно изомеризују (схема 8). У већини случајева производ оксидативне адиције поседује *trans*-геометрију, али у следећу фазу каталитичког циклуса улази *cis*-комплекс. Други случај је када настаје координативно-незасићен комплекс, са једним лигандом мање од координационог броја паладијума(II) [42,47,48].

У овој фази Хекове реакције формира се нова C–C веза (схема 9). Овај корак је одговоран за регио- и стерео-селективност, као и за селективност према супстрату.

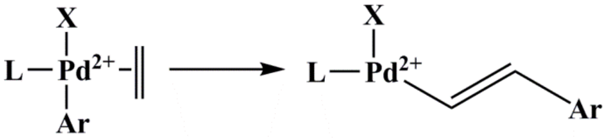


Схема 9. Миграција арил-групе на π-систем.

Реакција производа оксидативне адиције са олефином (миграторно инсертовање) захтева да се паладијум ослободи једног од чврсто везаних лиганада како би ослободио место за координацију алкена. У зависности од врсте координованог лиганда (катјонски, анјонски или неутрални лиганд) могућа су три начина дисоцијације лиганда и координовања олефина (схема 9) [9]:

- Неполарни пут, инициран одласком неутралног лиганда. R–Pd–X интермедијери адирају се по S_N2 механизму[60-63];
- Катјонски пут, инициран дисоцијацијом анјонског лиганда. Механизам овог дела реакције се одвија слично као електрофилна адиција на двострукој вези [61,62];

- Уколико је каталитички активни комплекс Pd(0)L_2 анјонског типа, тада може постојати и трећи начин дисоцијације, то јест анјонски механистички пут [64-67].

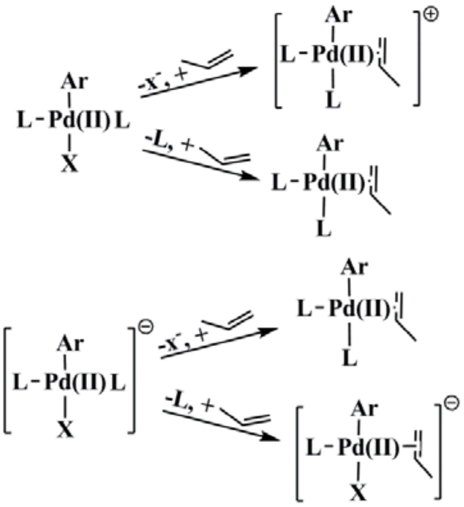


Схема 10. Могући начини дисоцијације лиганда код фосфинских комплекса.

1.2.4. *β-Хидридна елиминација*

Следећи корак у каталитичком циклусу је *syn*-елиминација водоника са β-угљеника алкил-паладијумовог комплекса при чему се у првом кораку добијају Pd-хидридни комплекс и алкен. Овај процес се назива β-хидридна елиминација. Да би се добио слободни олефински производ преко селективне елиминације, алкил-паладијумова врста подлеже ротацији како би се β-водоник довео у *syn*-положај према паладијуму (схема 11).

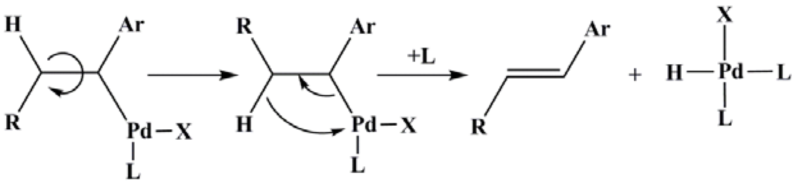


Схема 11. β-Хидридна елиминација.

У овом кораку се ослобађа производ реакције, а паладијум се поново редукује до каталитички активног Pd(0)-комплекса. Ефикасност β-хидридне елиминације је повезана са дисоцијацијом олефина из Pd(II)-хидридног комплекса. β-Хидридна елиминација је реверзибилан процес, при чему спорија дисоцијација олефина може да услови настајање неколико производа због изомеризације двоструке везе, али је фаворизован термодинамички стабилнији *trans*-изомер (схема 12) [68,69].

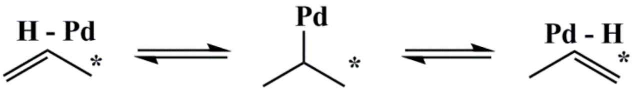


Схема 12. Изомеризација двоструке везе у β-хидридној елиминацији.

1.2.5. *Редуктивна елиминација*

У последњем кораку каталитичког циклуса, формално оксидационо стање и координациони број паладијума се смањују за 2 [70], схема 13. У овој фази, комплекс који је настао одвајањем производа реакције и координацијом лиганда, подлеже даље елиминацији халогеноводоника при чему настаје координативно незасићени Pd(0)-комплекс са почетка каталитичког циклуса (схеме 4 и 13).

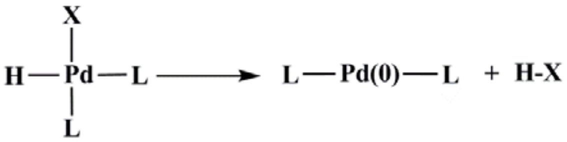


Схема 13. Редуктивна елиминација H–X.

1.2.6. *Фосфински комплекси паладијума као катализатори Хекове реакције*

Прве реакције паладијум-каталитичког ариловања активираних олефина извели су Ричард Хек и Цутому Мизороки [12,31]. Као лиганде за комплексирање $Pd(OAc)_2$ употребили су трифенилфосфин (**1**) и три(*o*-толил)фосфин (**2)** (PPh_3 и P(*p*-Tol)$_3$, схема 14.

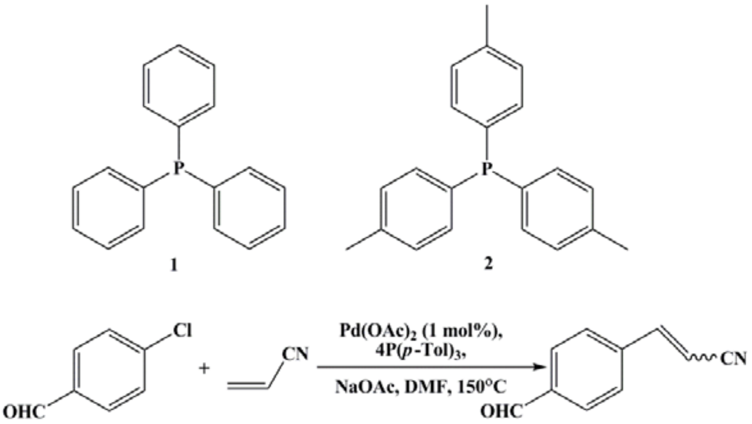


Схема 14. Први лиганди употребљени у Хековој реакцији.

Реакције каталитичког C–C куповања арил-халогенида са активираним олефинима зависе од способности каталитичког система да се подвргне оксидативној адицији на C–X везу, што захтева присуство фосфинских лиганада. Међутим, овакви лиганди су осетљиви на кисеоник из ваздуха, што каталитички циклус чини нестабилним за примене у индустрији. Истраживања су показала да фосфини нису једино решење, већ да се могу употребити и фосфити, као што је трифенилфосфит (**3**) $P(OPh)_3$ [71] (схема 15).

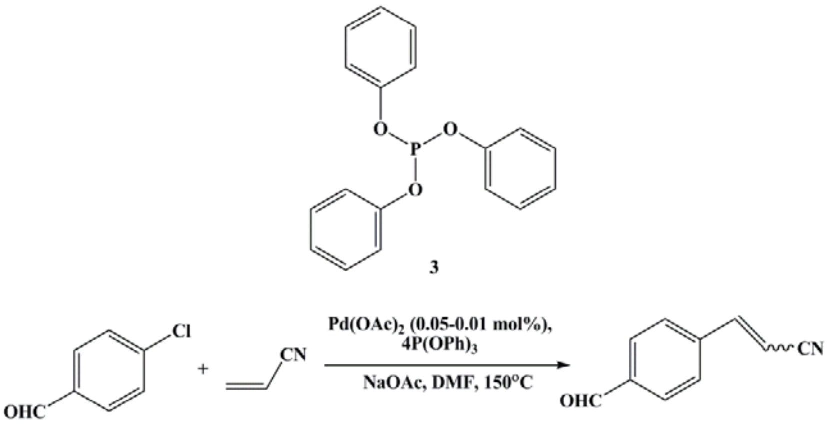


Схема 15. Фосфити као катализатори Хекове реакције.

Иако су резултати по приносу ове реакције били упоредиви са резултатима добијеним у реакцији са фосфинским лигандима, као велика мана оваквог каталитичког система поаказало се слабо координовање фосфитних лиганада. Последица тога је дестабилизација катализатора, па се неретко јављала деактивација паладијумовог катализатора у виду таложења елементарног паладијума. Ово се може превазићи употребом великог вишка лиганда. Тако, на пример, халоарени реагују са Хековим олефинима у присуству вишка (10-100 пута) триалкил- (**4** и **5**) или триарилфосфита (**6**) дајући добре резултате [72] (схема 16). На овај начин је синтетизован нестероидни антиифламаторни лек набуметон.

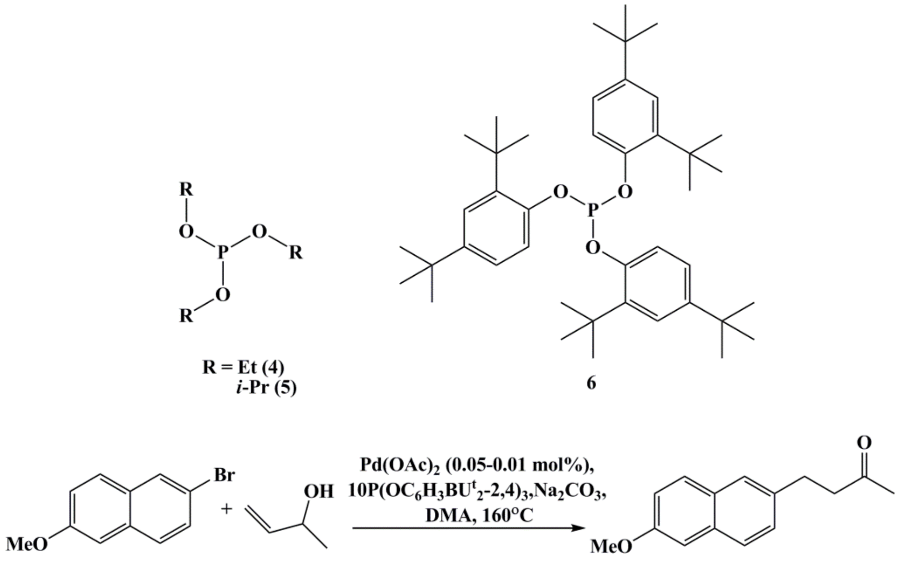


Схема 16. Синтеза набуметона.

Иако су у почетку сматрани непогодним лигандима за Хекову реакцију, бифосфини су ипак нашли своју примену. Наиме, променом реакционих услова, из неутралних у јонске, реакције у којима се користе бифосфини као лиганди се ипак одвијају. Овакав тип лиганада нарочито је значајан код енантиоселективне катализе [73]. У односу на монодентантне фосфине и фосфите, бидентантни фосфини имају неке предности:

- није потребан вишак лиганда како би се стабилизовао каталитички активан Pd(0)-комплекс, па је довољан однос 1:1, при чему се добија L–Pd(0)–L комплекс;
- стабилнија каталитички активна врста значи дужи живот катализатора, а тиме и већи број каталитичких циклуса;
- стабилнији катализатор подразумева и рециклабилност каталитичког система.

Неки од бифосфинских лиганада су dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен) (**7**), binap (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) (**8**), dippp (1,3-бис(диизопропилфосфино)пропан) (**9**), dippe (1,2-бис(диизопропилфосфино)етан) (**10**), dippb (1,4-бис(диизопропилфосфино)бутан) (**11**) [74-77] (схема 17).

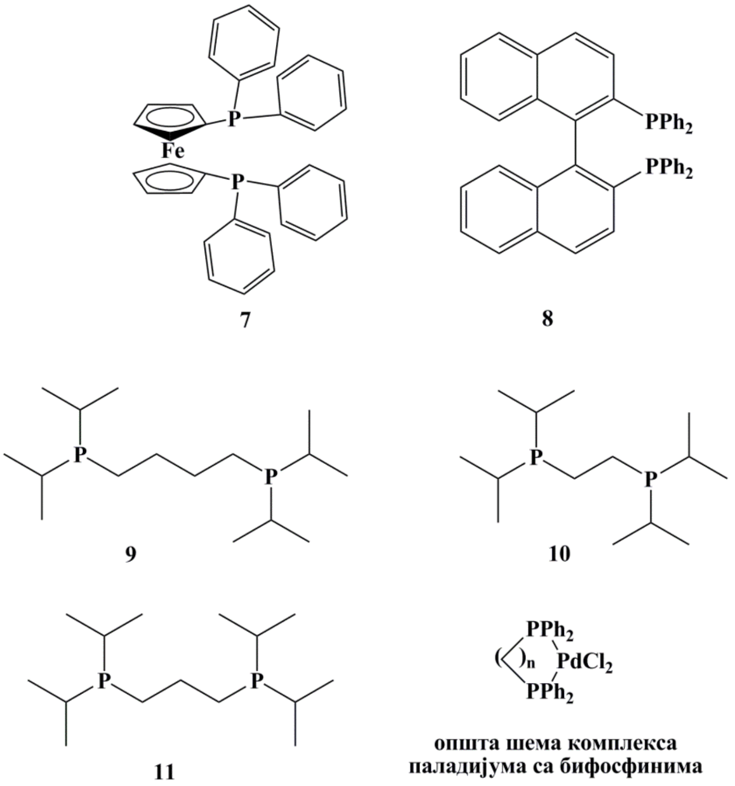


Схема 17. Неки од бифосфинских лиганада који
граде каталитички активне комплексе паладијума.

Разлог првобитне нереактивности бидентантних фосфинских лиганада лежи у грађењу врло стабилних бифосфинских комплекса паладијума, код којих услед јаког *trans*-ефекта фосфинских лиганада долази до брзе измене халогених лиганада [76] (схема 18).

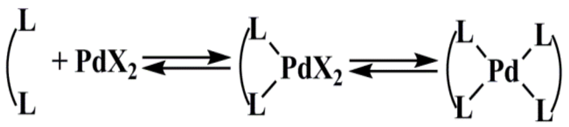
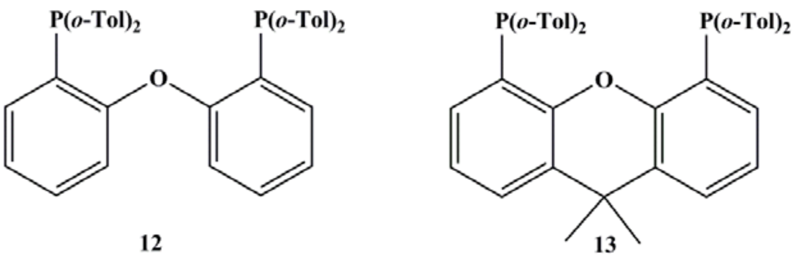


Схема 18. Измена халогених лиганада код бифосфинских комплекса паладијума.

Поред горе поменутих треба истаћи и лиганде (**12** и **13**) синтетизоване од стране Хартвига, који у Хековој реакцији дају добар принос и на нижим температурама од 100°C [78] (слика 1).

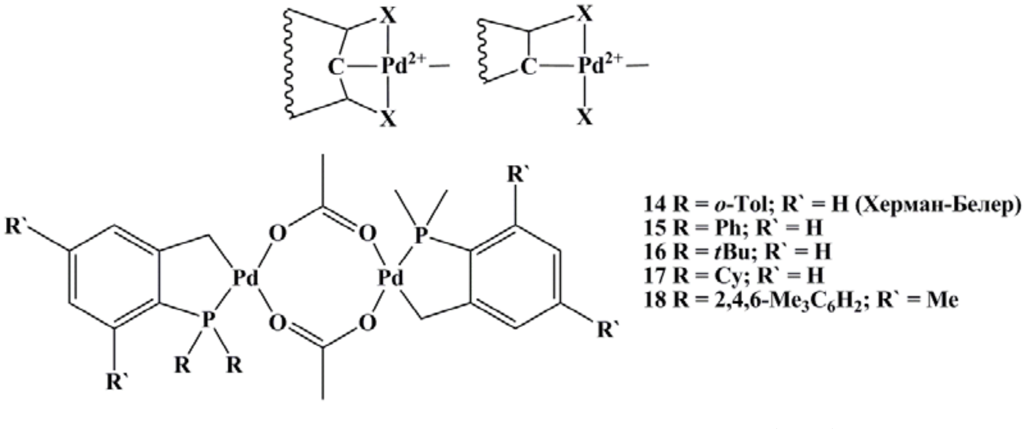


Слика 1. Хартвигови бифосфински лиганди.

1.2.7. Паладацикли као катализатори Хекове реакције

Посебну врсту паладијум(II)-комплекса који се користе у Хековој катализи представљају паладацикли. У њиховом саставу су полидентантни лиганди који поред неког хетероатома (N, S, O, P) имају и бар један угљеник као донорски атом, схема 20. Као и сви каталитички активни комплекси паладијума у Хековој реакцији, и паладацикли се могу поделити на оне који као донорски атом имају бар један фосфор - фосфински, и на оне који немају фосфор као донорске атоме – нефосфински.

Почетак њихове примене у Хековој реакцији везује се за Херман-Белерову примену паладацикала (слика 2) [79]. Најчешћи паладацикли су награђени од терцијарних амина и имина. Обично су то пето- и шесточлани прстенови. Овај комплекс припада такозваном PC типу паладацикала, тј. као донорске атоме лиганд поседује један фосфор и један угљеник.

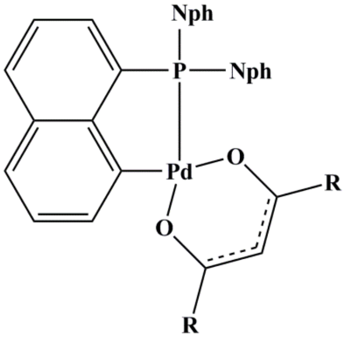


14 R = o-Tol; R` = H (Херман-Белер)
15 R = Ph; R` = H
16 R = tBu; R` = H
17 R = Cy; R` = H
18 R = 2,4,6-$Me_3C_6H_2$; R` = Me

Слика 2. Шесточлани и петочлани паладацикли (горе) и
Херман-Белеров паладацикл (доле).

Треба напоменути да је Херман-Белеров паладацикл неактиван на температурама испод 110 °C. Такође, мање је реактиван уколико се као супстрати употребе јодарени, због чега је и сам Хек одбацио овај тип катализатора. Мања реактивност према јодидним супстратима јавља се услед замене лабилног ацетатног лиганда јодидним, при чему се блокира псеудо-слободно место јаким донорским лигандом.

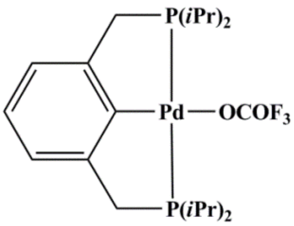
Још један пример лиганда типа PC је трис(α-нафтил)фосфин ($PNPh_3$) (слика 3) [80]. Каталитичка активност овог комплекса према јодаренима је повећана, али према бромаренима је смањена.



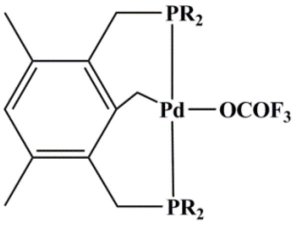
R = Me (20)
CF_3 (21)

Слика 3. Структура комплекса са трис(α-нафтил)фосфинским лигандом.

Поред паладацикала PC типа, синтетизовани су и комплекси са лигандима који као донорске атоме имају два атома фосфора и један атом угљеника – PCP тип паладацикала [81]. Ови се комплекси називају још и Пинцеровим комплексима. Структура неких таквих комплеса (**22-25**) приказана је на слици 4. Пинцерови комплекси паладијума, као прекатилитички активна врста, показали су се као термостабилни, инертни према кисеонику из ваздуха, што их чини погодним за употребу под аеробним условима. Такође, показано је да су одлични катализатори за ариловање стандардних Хекових олефина са јод- и бромбензенима.



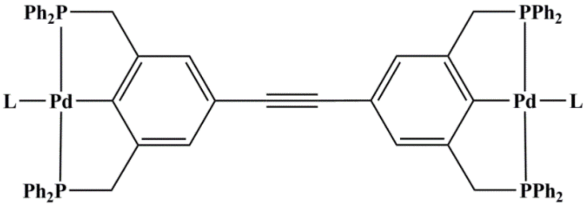
22



R = *i*Pr (23)
***t*Bu (24)**
***c*C_5H_9 (25)**

Слика 4. Пинцеров тип каталитички преактивних комплекса (PCP).

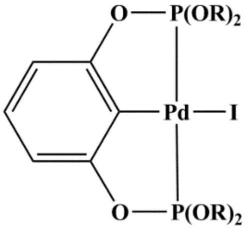
Након класичних Пинцерових паладацикала, синтетизовани су и системи који садрже више паладацикала у једном молекулу (**26**), и који су успешно примењени у Хековој реакцији (слика 5) [82].



26

Слика 5. Пинцеров комплекс паладијума са два паладацикла.

Поред фосфински базираних PCP комплекса, синтетизовани су и фосфитни комплески паладијума од стране Шибасакија [83] (слика 6). Овакви комплески су показали необичну селективност према електрон богатијим арил-халогенидима.

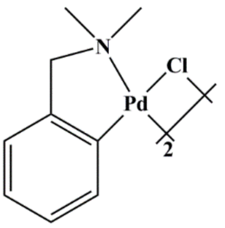


R = p-C_6H_4OMe

27

Слика 6. Шибасакијев паладацикл.

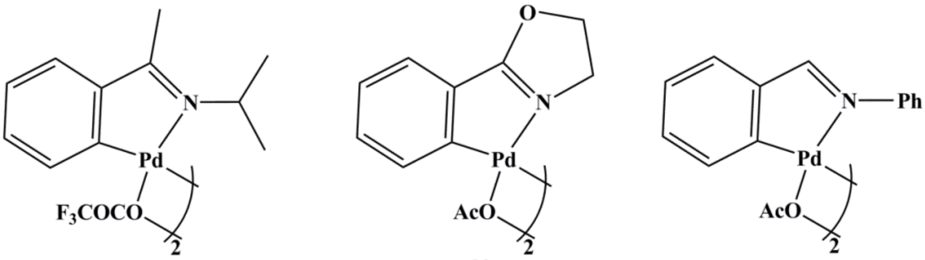
Како су комплекси паладијума са лигандима који садрже фосфор скупи, али и еколошки неприхватљиви, паладацикли, нарочито они који не садрже фосфинске лиганде, добијају на све већем значају. Међу првим таквим катализаторима је паладацикл CN типа синтетизован полазећи од бензиламина (**28**), слика 7 [83,84].



28

Слика 7. Паладацикл CN типа.

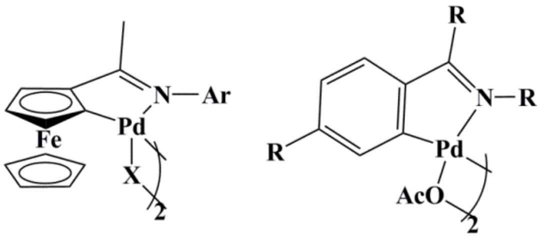
Након овог CN паладацикла, Милстен је синтетизовао више паладацикала на бази имина, и показао да се и овакви комплекси паладијума могу успешно применити у Хековој реакцији јодарена са једноставним олефинима (слика 8) [85].



29 **30** **31**

Слика 8. Милстенови нефосфински паладацикли CN типа.

У даљим истраживањима коришћени су комплекси аналогни Милстеновим иминским паладациклима, на пример, деривати фероцена који као један од супституената садрже имин (**32**, **33**) [86], или флуородеривати Милстеновог првобитног паладацикла (**34**) (слика 9) [87].

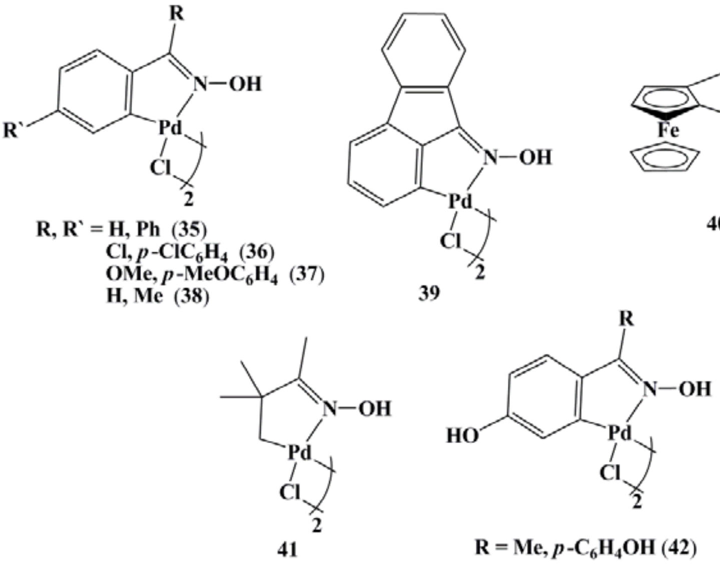


X = Cl (32)
I (33)

R = $(CH_2)_3C_8F_{17}$ (34)

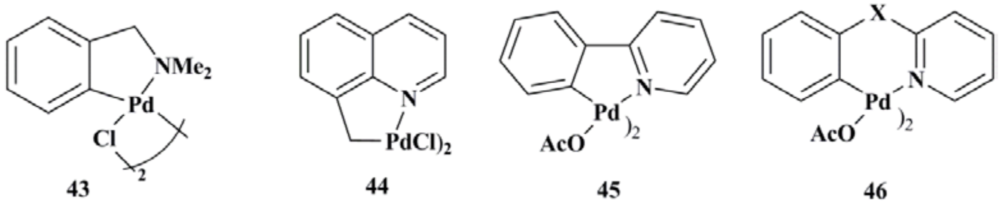
Слика 9. Премински паладацикли каталитички активни у Хековој реакцији.

Након синтезе иминских прекаталитички активних комплекса паладијума, синтетизованинни су и паладацикли који као лиганд садрже оксиме (**35-42**) [88-93]. Неки од иминских паладацикала приказани су на слици 10.



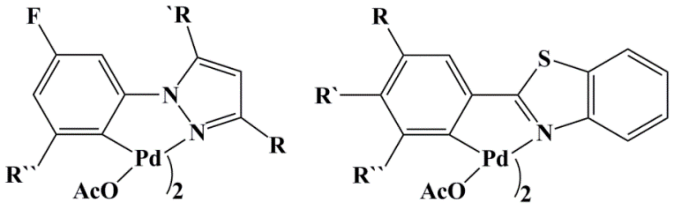
Слика 10. Неки од иминских паладацикала.

Како су се истраживањем Хекове реакције употребљавали све једноставнији катализатори (на пример, соли паладијума), компликовани каталитички системи су почели да губе на свом значају. Синтезом паладацикала који као лиганде садрже бензиламинске (**43**), хинолинске (**44**) и деривате пиридина (**45**, **46**), дошло се до једноставних комплекса паладијума који при малим каталитичким количинама (0,1 mol%) и на релативно ниским температурама (85-120 °C) дају високе, скоро квантитативне приносе реакција, као и скупи фосфински системи. Ови катализатори (слика 11) тестирани су у реакцијама јодбензена и бромарена са етил-акрилатом и стиреном, уз додатак Bu_3N као базе [94,95].



Слика 11. Неки од паладацикала са бензиламинским, хинолинским и пиридинским лигандима.

Паладацикли синтетизовани из 1-арилпиразола (**47**, **48**) или 2-арилбензотиазола (**49**, **50**) показују каталитичку активност на још нижим температурама (слика 12) [96]. Они су тестирани у реакцијама бутил-акрилата са јодбензеном на 70 °C.

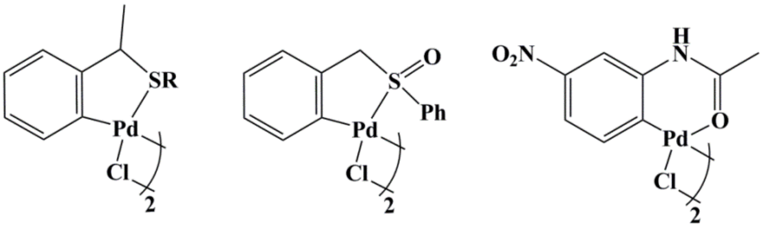


R, R` = Me, CF$_3$ (**47**)
R`` = H, F (**48**)

R, R` = H, Me, OMe CF$_3$ (**49**)
R`` = H, F (**50**)

Слика 12. 1-Арилпиразол и 2-арилбензотиазол базирани паладацикли.

Поред паладацикала који као донорске атоме осим угљеника садрже фосфор и азот синтетизовани су и каталитички активни комплекси паладацикала, са донорским атомима супмпора и кисеоника (**51-53**). При стандардним условима за Хекову реакцију (~140 °C, 1 mol% катализатора, база), овакви паладацикли показују добру каталитичку активност (слика 13) [97-100]. Овакви комплекси паладијума припадају паладациклима CS и OS типа.



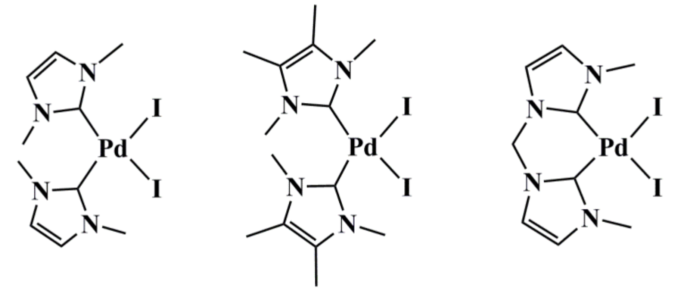
51 **52** **53**

Слика 13. Паладацикли CS и CO типа.

1.2.8. Карбенски комплекси паладијума као катализатори Хекове реакције

Карбени представљају посебан тип лиганада у синтези паладијумових комплекса који катализују реакције грађења C–C везе. Херман је био међу првима који је објавио радове са таквим катализаторима [101-104]. Хетероциклични карбени су добијени реакцијом соли деривата имидазола или 1,2,4-триазола са паладијумом [101-104]. Како су карбени стабилна врста у раствору, други начин синтезе карбенских комплекса паладијума је реакција измене лиганада у раствору неког комплекса [105-107].

Ови лиганди представљају јаке σ-доноре. За разлику од класичних фосфинских лиганада у квадратно-планарним комплексима паладијума, код карбенских лиганада (моно- и бис-карбенски комплекси) хетероциклични прстенови су окренути ван равни комплекса, што смањује стерне сметње, због чега су одређени кораци Хекове реакције олакшани (на пример, миграторно инсертовање). Бис-карбенски комплекси паладијума релативно лако подлежу *cis-trans*-изомеризацији, што је неопходно за неке од корака Хекове реакције. Неки од лиганада који граде бис-карбенске комплексе са паладијумом представљени су на слици 14.



***cis*-[PdI$_2$(dmiy)$_2$]** **54** ***cis*-[PdI$_2$(tmiy)$_2$]** **55** ***cis*-[PdI$_2$dmmdiy]** **56**

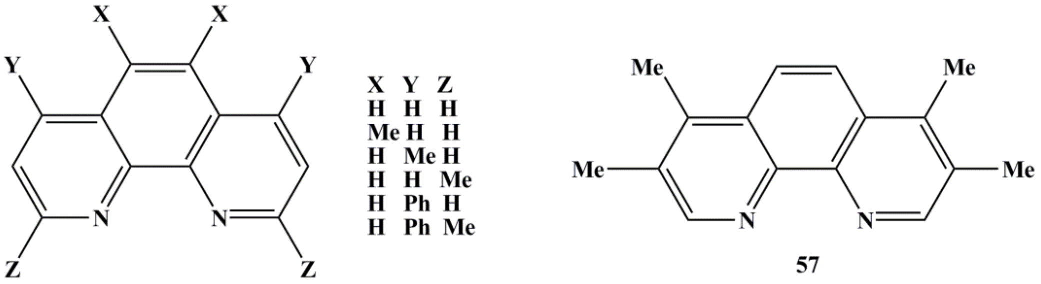
Слика 14. Хермановi карбенски комплекси паладијума (dmiy = 1,3-диметилимидазол-2-илиден, tmiy = 1,3,4,5-тетраметилимидазол-2-илиден, dmmdiy = 3,3`диметил-1,1`-метилендиимидазол-2,2`-диилен).

Треба напоменути да су ови комплекси паладијума каталитички активни при стандардним Хековим каталитичким условима, тј. на 120-130 °C, у поларном растварачу, и уз додатак неке базе.

1.2.9. Нефосфински **N-**, *и* **N,O**-*комплекси паладијума као катализатори Хекове реакције*

Поред фосфинских комплекса, паладацикала и карбенских комплекса паладијума, у последњих двадесетак година развијени су и нови каталитички активни комплекси овог метала. По својој структури, односно по врсти донорског атома у лиганду, ови комплекси се не могу сврстати ни у једну од претходно поменутих класификација.

Међу првима, треба издвојити комплексе са лигандима фенантролинског типа синтетизоване почетком деведестих година двадесетог века, слика 15 [108]. По структури, ови лиганди спадају у бидентате.



X	Y	Z
H	H	H
Me	H	H
H	Me	H
H	H	Me
H	Ph	H
H	Ph	Me

57

Слика 15. Општа схема лиганада фенантролинског типа употребљених у Хековој реакцији.

Новодобијени комплески су тестирани у Хековој реакцији 1-нафтилтрифлата са различитим олефинима који као један од супституената (Y) садрже електрон-привлачне и електрон-донорске групе (схема 19.). Треба напоменути да се у случају када је супституент електрон-акцептор, добија *trans*-производ (десно), док се у случају коришћења електрон-донорских супституената добија “разгранати” производ (лево). Резултати неких од реакција катализованих овим комплексима приказани су у табели 2.

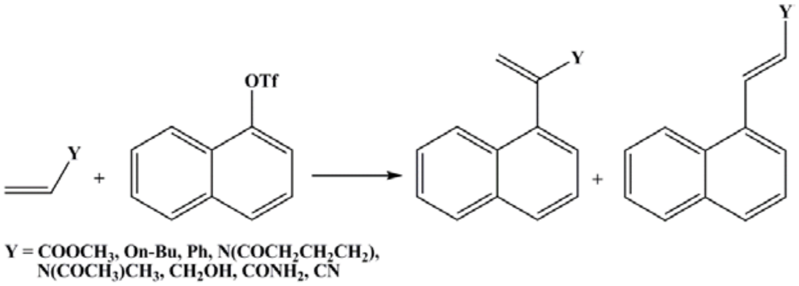
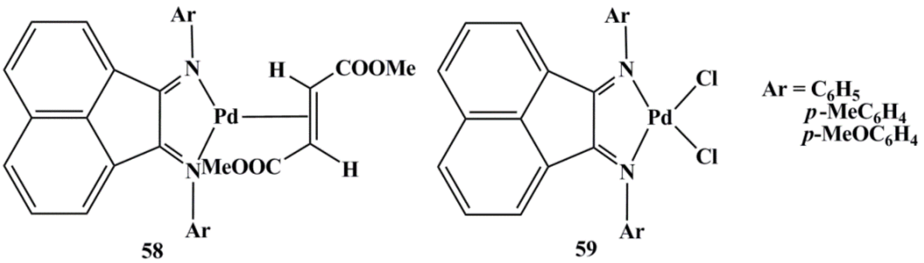


Схема 19. Фенантролински комплекси паладијума као катализатори Хекове реакције.

Табела 2. Хекова реакција катализована фенантролинским комплексима паладијума.

Y	Време (h)	Принос (%)
CO_2Me	2,5	94
CO_2Me	4	96
CO_2Me	8	97
CO_2Me	24	20
CO_2Me	1.2	98
CO_2Me	6	98
CO_2Me	3	98
On-Bu	24	25
On-Bu	24	16
On-Bu	2,5	95
On-Bu	24	11
On-Bu	2	88
On-Bu	24	16
On-Bu	0,8	98
Ph	12	95
$N(COCH_2CH_2CH_2)$	24	94
$N(COCH_3)CH_3$	4	98
CN	24	69

Након открића каталитичке активности фенантролинских комплекса, Елсевир и сарадници 1994. године објавили су синтезу каталитички активних комплекса паладијума са бис(ариламино) аценафтиленима, слика 16 [109].



58

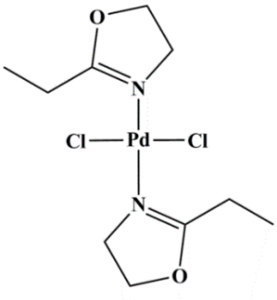
59

Слика 16. Елсевирови комплекси паладијума.

Наиме, синтетизована су два типа комплекса паладијума и то: паладијум(0)-комплекси са диметилфумаратним (слика 16, лево), и паладијум(II)-комплекси са хлоридо лигандима. Хекова реакција је изведена са *p*-јодтолуеном и јодбензеном као арил-халогенидима, и са метил-акрилатом и стиреном, у присуству 1 mol%

каталитичког комплекса, на 50 °C, у току 4 часа. У поређењу са Хековим реакцијама катализованим класичним каталитички активним комплексима, принос реакција је био добар (>80%).

У потрази за јевтинијим комерцијално доступним лигандима дошло се до 2-етил-2-оксазолина као прекурсора за грађење паладијум(II)-комплекса. У реакцији раствора 2-етил-2-оксазолина са метанолским раствором Li_2PdCl_4 добијен је *trans*-комплекс паладиујма(II), и примењен у Хековој реакцији, слика 17 [110].

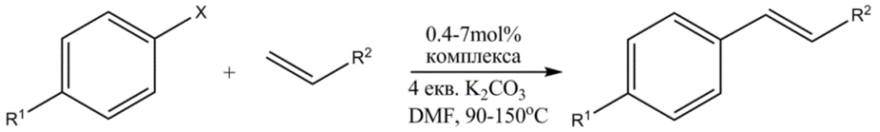


60

Слика 17. Оксазолински комплекс паладијума.

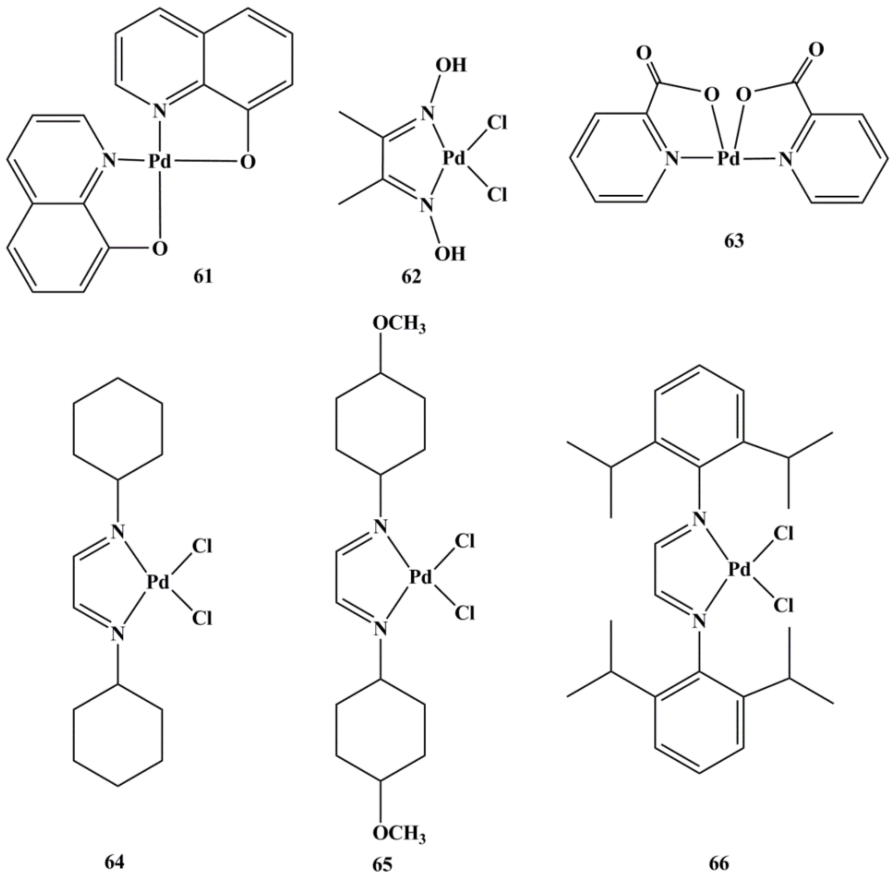
Овај комплекс је тестиран у реакцији јодбензена са стиреном у различитим каталитичким концентрацијама (0,00053-0,014 mmol), у току 3-48 часова на 90-150 °C. Принос реакционих производа је био већи од 70% (табела 3).

Табела 3. Хекова реакција катализована оксазолинским комплексом паладијума.



X	R^1	R^2	Време (h)	Принос (%)
I	H	C_6H_5	48	87
I	H	C_6H_5	24	84
I	H	C_6H_5	18	77
I	H	C_6H_5	18	71
I	NO_2	C_6H_5	24	100
I	H	C_6H_5	24	77
Br	OCH_3	C_6H_5	24	65

Како су горе наведени комплекси каталитички активни углавном само са реактивним арил-јодидима, појавила се потреба за катализаторима који су каталитички активни и према мање реактивним супстратима, као што су арил-бромиди и хлориди. Неки од таквих комплекса представљени су на слици 18. Ови паладијум(II)-комплекси су настали реакцијом лиганада као што су 8-хидроксихинолин, диметилглиоксим, пиколинска киселина, диимини, са паладијум(II)-хлоридом у етанолу [111].



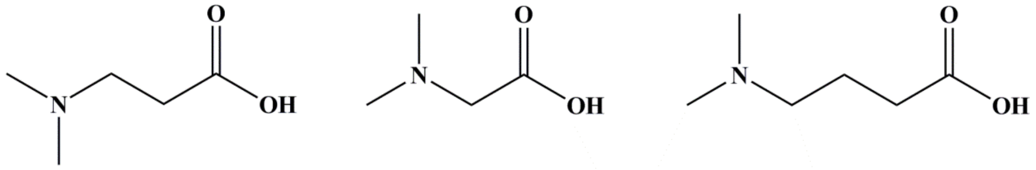
Слика 18. Комплекси паладијума(II) са *N*-донорским лигандима као прекатализатори Хекове реакције.

Наведени комплекси су показали каталитичку активност у Хековој реакцији и према мање реактивним арил-бромидима [111]. У свим реакцијама коришћено је 1-5 mol% одговарајућег катализатора, при 120-150 °C (табела 4).

Табела 4. 8-Хидроксихинолин, диметилглиоксим, пиколинска киселина и диимин као лиганди у Хековој реакцији.

Арил-халогенид	Олефин	Каталитички комплекс	Време (h)	Принос (%)
4-$CH_3OC_6H_4I$	$C_5H_8O_2$	**61**	30	90
		62	6	80
		63	8	89
4-ClC_6H_4I	$C_5H_8O_2$	**61**	24	69
		63	24	84
C_6H_5Br	$C_5H_8O_2$	**61**	24	48
		62	24	48
		63	24	57
C_6H_5Br (2 mmol)	$C_5H_8O_2$	**64**	24	63
		65	45	16
		66	20	32
C_6H_5Br (10 mmol)	$C_7H_{12}O_2$	**64**	24	20
C_6H_5Br (50 mmol)	C_8H_8 (50 mmol)	**64**	24	64
		65	24	21
		66	29	31
1-$C_{10}H_7Br$	$C_5H_8O_2$	**64**	24	45
		65	24	30
		66	24	44
1-$C_{10}H_7Br$	C_8H_8	**64**	0,75	89

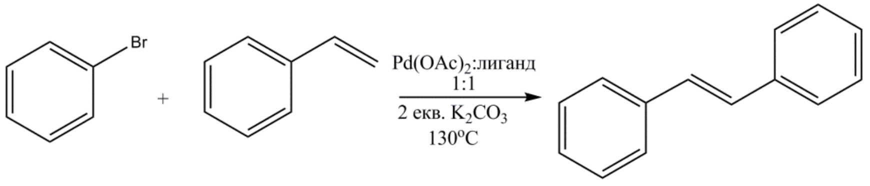
Добри приноси, као и задовољавајућа регио- и стерео-селективност, добијени су и у Хековој реакцији катализованој комплексом паладијума са *N*,*N*-диметил-β-аланином, као и са *N*,*N*-диметилглицином и 4-(*N*,*N*-диметиламино)-бутерном киселином (слика 19, табела 5) [112].



67 **68** **69**

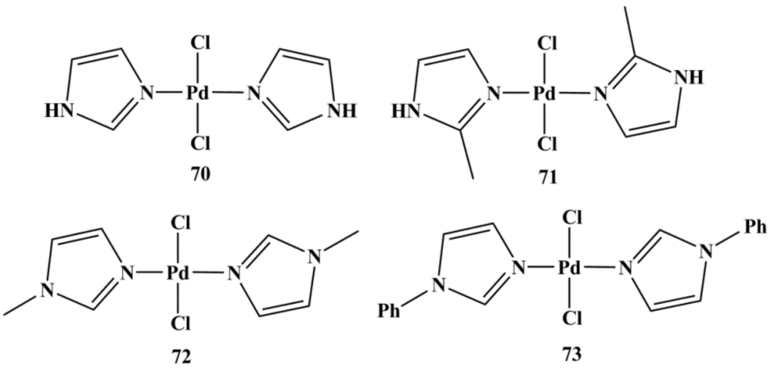
Слика 19. *N*,*O*-Бидентатни лиганди као прекурсори каталитички активних комплекса паладијума(II)

Табела 5. Хекова реакција катализована комплексима паладијума са *N,O*-бидентантним лигандима.



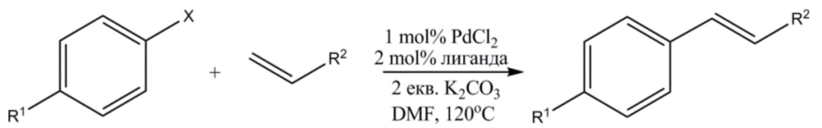
Pd (mol%)	Лиганд	Време (h)	Растварач	Принос (%)
1	2	10	DMF	86
1	2	10	DMA	83
1	2	10	DMSO	38
1	2	10	NMP	99
0,1	2	10	NMP	99
0,01	2	20	NMP	96
0,1	3	10	NMP	42
0,1	1	10	NMP	81
0,1	3	10	NMP	70

Употреба лиганада који у свом саставу садрже имидазол, у Хековој реакцији, углавном је лимитирана на паладацикле и карбенске комплексе паладијума [96-100, 105-107]. Након успешне примене комплекса са имидазолским лигандом у Сузукијевој реакцији [113], дошло се на идеју да се такав тип комплекса примени и у Хековој каталитичој реакцији (слика 20) [114]. Ови комплекси успешно катализују и реакције мање реактивних арил-бромида и хлорида. Резултати неких реакција, изведених у присуству ових комплекса, приказани су у табели 6.



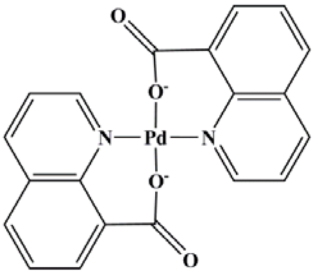
Слика 20. Имидазолски комплекси паладијума.

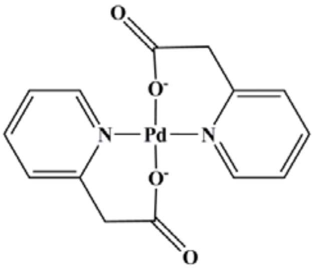
Табела 6. Хекова реакција катализована имидазолским комплексима паладијума.

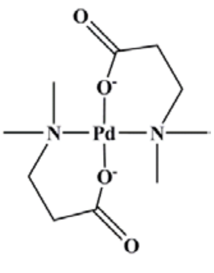


X	R^1	R^2	Време (h)	Принос (%)
Br	Me	CO_2Me	24	79
Br	Me	CO_2-*t*-Bu	3	77
Br	COMe	CO_2-*t*-Bu	1	99
Br	COMe	CO_2-*t*-Bu	7	95
Br	OMe	CO_2-*t*-Bu	3	80
Br	OMe	Ph	3	91
Br	Me	Ph	8	94
Br	COMe	Ph	3	98
Cl	CHO	CO_2-*t*-Bu	24	18
Cl	CHO	CO_2-*t*-Bu	24	85

Поред истраживања Иера и сарадника, који су се бавили Хековим реакцијама катализованим хинолинским комплексима паладијума [111], ова тема је предмет истраживања и других хемичара. Тако су Цуи и сарадници показали да се њихови новосинтетизовани хинолински комплекси паладијума(II) могу користити у Хековим реакционим условима [115]. Њихов рад се темељи на претпоставци Аматореа и Јутандове [34] да се координацијом анјонских карбоксилата за паладијум убрзава Хекова реакција. Поред хинолин-8-карбоксилатних комплекса, Цуи и сарадници су описали и каталитичку улогу лиганада као што су 2-(пиридин-2-ил)ацетатни и 3-(диметиламино)пропаноатни (слика 21). Услови извођења, као и резултати ових реакција приказани су у табели 7.

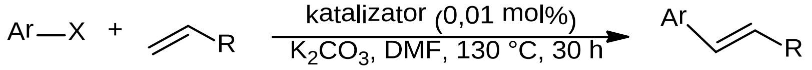

74


75


76

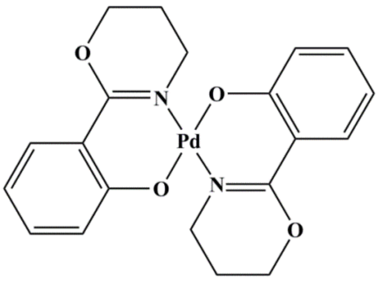
Слика 21. Хинолин-8-карбоксилатни, 2-(пиридин-2-ил)ацетатни и 3-(диметиламино)пропаноатни паладијум(II)-комплекси.

Табела 7. Хекова реакција катализована неким *N*,*O*-комплексима паладијума.



ArX	R	Принос (%)	ArX	R	Принос (%)
PhBr	Ph	94	4-NC–C_6H_4Br	Ph	87
PhBr	CO_2Bu^n	91	4-NC–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	71
4-O2N–C_6H_4Br	Ph	97	4-Ph–C_6H_4Br	Ph	71
4-O2N–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	35	4-Ph–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	74
4-Me–C_6H_4Br	Ph	91	3-F_3C–C_6H_4Br	Ph	98
4-Me–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	88	3-F_3C–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	92
4-MeO–C_6H_4Br	Ph	78	3-бромпиридин	Ph	96
4-MeO–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	73	3- бромпиридин	CO_2Bu^n	98
4-OHC–C_6H_4Br	Ph	93	PhI	Ph	92
4-OHC–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	82	PhI	CO_2Bu^n	87
4-MeOC–C_6H_4Br	Ph	92	4-MeO–C_6H_4I	Ph	73
4-MeOC–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	39	PhCl	Ph	0
3-NC–C_6H_4Br	Ph	90	4-NO_2–C_6H_4Cl	Ph	35
3-NC–C_6H_4Br	CO_2Bu^n	92			

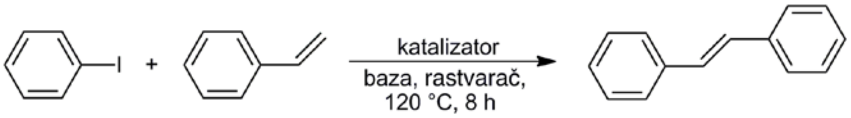
Горе наведени оксазолински комплекс паладијума [110] је са монодентантним лигандом. Синтетизовани су и комплекси паладијума са бидентантним оксазолинским лигандима [116] (слика 22). Ови комплекси такође се понашају као нефосфински катализатори Хекове реакције. У поређењу са **60**, комплекси са бидентантним оксазолинским лигандима дају нешто ниже приносе (табела 8). Треба истаћи да је каталитичка активност **77** испитана само са реактивним јодбензеном, за разлику од једињења **60,** чија је каталитичка активност испитана и са мање реактивним арил-бромидима.



77

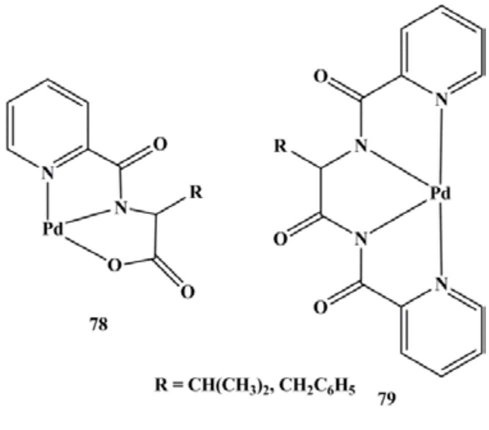
Слика 22. Каталитички активни комплекс паладијума са бидентантним оксазолинским лигандима.

Табела 8. Хекова реакција катализована бидентантним оксазолинским комплексом паладијума.



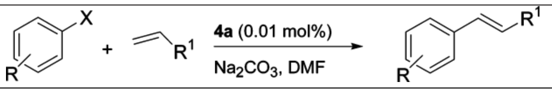
База	Растварач	Принос (%)
NEt_3	DMAc	100
$NaCH_3COO$	DMAc	54
K_2CO_3	DMAc	73
NEt_3	DMF	92
$NaCH_3COO$	DMF	61
K_2CO_3	DMF	59
NEt_3	DMSO	89
$NaCH_3COO$	DMSO	43
K_2CO_3	DMSO	59

Поред ових *N*,*O*-комплекса паладијума, синтетизовани су и тридентанти *N*,*N*,*O*-амидо-пиридил-карбоксилатни лиганди, који комплексирањем са паладијумом дају у Хековој реакцији прекаталитички активне комплексе (слика 23, лево) [117]. Исти аутори су објавили синтезу и каталитичу активност тетрадентантног *N*,*N*,*N*,*N*-дикарбоксиамидо-дипиридил паладијум (II)-комплекса (слика 23, десно) [118]. Ови комплекси катализују Хеково куповање деактивираних бром- и хлорбензена са *n*-бутил-акрилатом, табела 9.



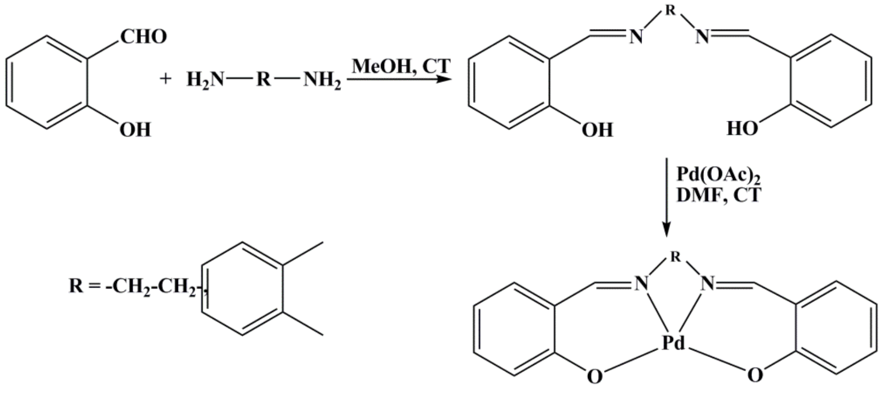
Слика 23. Тридентанти *N*,*N*,*O*-амидо-пиридил-карбоксилатни и тетрадентантни *N*,*N*,*N*,*N*-дикарбоксиамидо-дипиридил паладијум (II)-комплекси као катализатори Хекове реакције.

Табела 9. Хекова реакција катализована три- и тетрадентантним комплексима паладијума.



ArX	R$_1$	Принос (%)	ArX	R$_1$	Принос (%)
CH_3, I	$CH_3C_6H_4$	74	4-Me, Br	Ph	95
CH_3, I	$CH_3C_6H_4$	73	H,Br	CO_2Bu^n	92
CH_3, I	$CH_3C_6H_4$	62	H,Br	4-Me-C_6H_4	93
OCH_3, I	$CH_3C_6H_4$	70	4-MeOC,Br	Ph	91
OCH_3, I	$CH_3C_6H_4$	62	4-MeOC,Br	CO_2Bu^n	45
OCH_3, I	H	60	4-MeO,I	Ph	94
CH_3, I	H	71	4-MeO,I	CO_2Bu^n	90
H	H	80	4-MeO,I	4-Me-C_6H_4	88
4-Me,Br	CO_2Bu^n	93	4-NO_2,Cl	Ph	70
4-Me,Br	4-Me-C_6H_4	92	4-NO_2,Cl	4-Me-C_6H_4	80
4-MeO,Br	Ph	94	4-NO_2,Br	Ph	92
4-MeO,Br	CO_2Bu^n	92	4-NO_2,Br	CO_2Bu^n	90
4-MeO,Br	4-Me-C_6H_4	90	4-Me,I	Ph	94
H,I	Ph	95	4-Me,I	CO_2Bu^n	95
H,I	CO_2Bu^n	96	4-Me,I	4-Me-C_6H_4	91

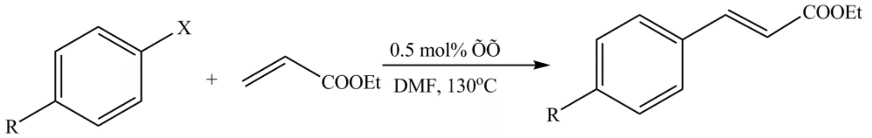
Још један пример тетрадентантних лиганада су такозвани саленски лиганди. Сален представља кованицу која је настала скраћивањем назива полазних једињења употребљених за синтезу ових молекула. Шифове базе, настале реакцијом салицил-алдехида и неког диамина, дају као производ реакције са $Pd(OAc)_2$ у DMF-у, саленске комплексе паладијума, каталитички активне у Хековој реакцији, схема 43 [119]. У поређењу са другим каталитички активним комплексима, саленске комплексе карактерише знатно краће време реакције уз висок проценат конверзије полазних супстрата (табела 10) и високу регио- и стерео-селективност.



80

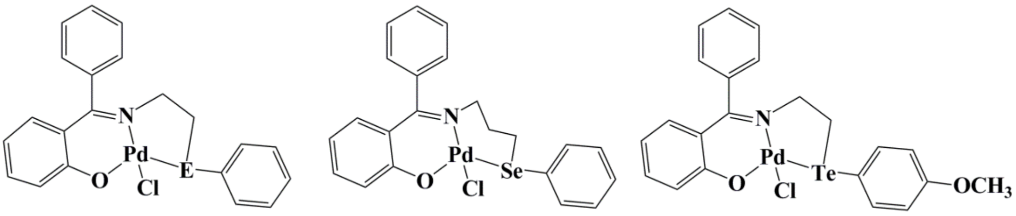
Схема 20. Синтеза саленских комплекса паладијума.

Табела 10. Хекова реакција катализована саленским комплексима паладијума.



X	R	Време (h)	Принос (%)
I	H	0,15	96
I	H	0,15	91
I	H	0,15	93
I	Br	0,25	91
I	OMe	0,25	81
I	Cl	0,15	94
Br	Ac	6	20
Br	H	12	HP

Шифове базе које као један од донорских атома садрже и неки халкогени елемент (на пример, S или Se), такође се могу употребити као лиганди за добијање каталитички активних паладијумових комплекса. Ови лиганди су добијени синтезом полазећи од 2-хидроксибензофенона и 2-фенилхалкоетанамина, односно 3-фенил-халкопропанамина, и даљим комплексирањем са паладијум(II)-солима [120]. Структура тих комплекса приказана је на слици 24. Највећу каталитичку активност показује комплекс **81б**, и то у реакцијама са *p*-супституисаним јодбезнзеном. У реакцијама у којима су као арил-халогениди употребљени бромиди, принос је знатно нижи. Ипак, треба напоменути да у поређењу са саленским комплексима, ови комплекси показују мању каталитичку активност, у смислу продуженог реакционог времена, као и нижег приноса (табела 11).



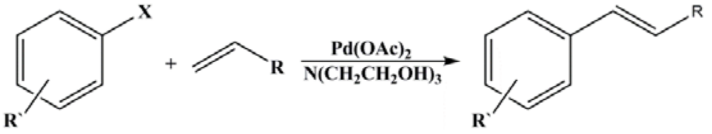
Слика 24. Шифове базе које као један од донорских атома садрже S или Se као лиганди.

Табела 11. Хекова реакција катализована Шифовим халкогеним базама.

p-R-C_6H_4-X	Y	Принос (%)		
		81а	**81б**	**83**
O_2N, I	COOH	78	85	74
Cl, I	COOH	70	80	65
O_2N, Br	COOH	25	35	33
O_2N, I	Ph	74	83	78
Cl, I	Ph	70	78	68
O_2N, Br	Ph	28	33	30

Као лиганд у Хековој реакцији може се употребити и триетаноламин [121]. Триетаноламин је тестиран у реакцији стирена и неких акрилата са различито супституисаним арил-халогенидима (табела 12). Приметно је да је реакција успешнија са електрон-суфицитарним халогенбензенима. Електрон-дефицитарни и електрон-неутрални системи реагују са олефинима, али дају ниже приносе.

Табела 12 Хекова реакција са триетаноламином као лигнадом.



Арил-халогенид	Олефин	Принос (%)
C_6H_5I	$C_6H_5CH{=}CH_2$	98
p-$CH_3OC_6H_4I$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	99
C_6H_5Br	$C_6H_5CH{=}CH_2$	99
p-$CH_3COC_6H_4Br$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	99
p-CNC_6H_4Br	$C_6H_5CH{=}CH_2$	99
p-$C_2H_5O_2CC_6H_4Br$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	95
p-$CH_3C_6H_4Br$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	92
m-$CH_3C_6H_4Br$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	89
o-$CH_3C_6H_4Br$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	81
p-$CH_3OC_6H_4Br$	$C_6H_5CH{=}CH_2$	76
C_6H_5I	$CH_2{=}CH\text{-}COOBu$	80
p-$CH_3OC_6H_4I$	$CH_2{=}CH\text{-}COOEt$	97
p-$NO_2OC_6H_4Br$	$CH_2{=}CH\text{-}COOEt$	96
C_6H_5Br	$CH_2{=}CH\text{-}COOEt$	90
p-$CH_3OC_6H_4Br$	$CH_2{=}CH\text{-}COOEt$	94
C_6H_5Br	$CH_2{=}CH\text{-}COOCN$	86
p-$NO_2C_6H_4Cl$	$CH_2{=}CH\text{-}COOBu$	91
p-CNC_6H_4Cl	$C_6H_5CH{=}CH_2$	62

1.3. *Сузукијева реакција*

Сузукијева реакција је реакција угљен–угљеник купловања винил- и арил-борана са винил- и арил-халогенидима, у присуству паладијум(0)-катализатора [13-17] (схема 21). Ова реакција има широку примену у органским синтезама, захваљујући доступности реагенаса, а користи се и у синтези биарил и природних производа. Додавање базе у Сузукијеву реакцију доводи до трансормације борана BR_3 у боронате $BR_3(OH)^-$, који су активна врста при трансметаловању паладијума.

Сузукијева реакција се, као и Хекова, састоји из неколико корака (схема 21). Неки кораци су заједнички, што је иначе карактеристично и за друге реакције C–C и C–

N куповања. Тако, први корак реакције је превођење паладијума из оксидативног стања +2 у каталитички активно стање Pd(0). Каталитички циклус почиње оксидативном адицијом паладијума на угљеник–халоген везу, при чему се формира органопаладијумово једињење. Реакција са базом даје међупроизвод, који преко трансметаловања са боронатним комплексом формира органопаладијумову врсту. Редуктивном елиминацијом, из овог комплекса добија се производ, а паладијум, редукован до оскидативног стања 0, враћа се у реакциони циклус.

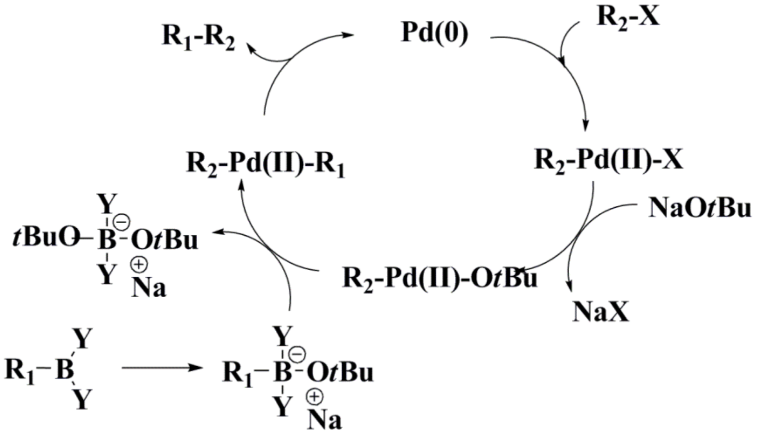


Схема 21. Реакциони циклус Сузукијеве реакције.

Разлика у односу на каталитички циклус Хекове реакције је учешће бороната, чија је улога у „доношењу“ другог реагенса, који се у фази трасметаловања везује за паладијум. При томе долази до грађења органопаладијумовог комплекса, који у реакцији редуктивне елиминације даје коначни производ реакције.

Што се тиче комплекса који катализују Сузукијеву реакцију, они се по својој структури не разликују од оних каталитички активних у Хековој реакцији. Неки комплекси који су каталитички активни у Хековој, могу бити активни и у Сузукијевој реакцији C-C куповања [15, 77, 79, 91, 93, 96,99,98, 102, 103, 110, 113, 115, 118, 119, 120].

1.4. *Стилова реакција*

Стилова реакција арил-халогенида није развијена у истој мери као Хекова или Сузукијева реакција [18-22] (схема 22). Разлог за то је и чињеница да се у Стиловој реакцији користе токсични органокалајни реагенси.

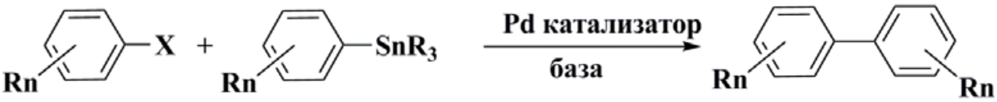


Схема 22. Схема Стилове реакције.

Супституент X је обично неки халогени елемент (Cl, Br или I), а може бити и неки псеудохалогенид [18, 21]. Стилова реакција је откривена 1977. године од стране Џона Кенета Стила и Дејвида Милстајна. Ова реакција је коришћена у 50% свих реакција унакрсног куповања објављених 1992. године. И данас је индустријски апликативна, посебно у фармацеутској индустрији. Реакција се обично изводи у инертној атмосфери и уз коришћење анхидрованих растварача, јер кисеоник изазива оксидацију паладијумовог катализатора и промовише хомокупловање органокалајних једињења, а ове нежељене реакције доводе до смањења приноса главног производа.

Као органска једињења калаја се обично користе триметилстанил- или трибутилстанил-једињења. Иако триметилстанил-једињења показују већу реактивност у поређењу са трибутилстанил-једињењима, токсичност ових једињења је виша око 1000 пута, због чега је њихова употреба значајно редукована.

Реакциони механизам Стилове реакције је добро проучен (схема 23) [121,122]. Први корак у том циклусу је каталитичка редукција паладијумовог катализатора до активне Pd(0)-врсте. Оксидативна адиција органохалогенида даје *cis*-интермедијер који се брзо изомеризује до *trans*-интермедијера. Трансметаловање органокалајног облика даје интермедијер, који затим, после фазе редуктивне елиминације, даје жељени производ и активну Pd(0)-врсту. Оксидативна адиција и редуктивна елиминација одвијају се уз ретенцију стереохемијске конфигурације одговарајућих реактаната.

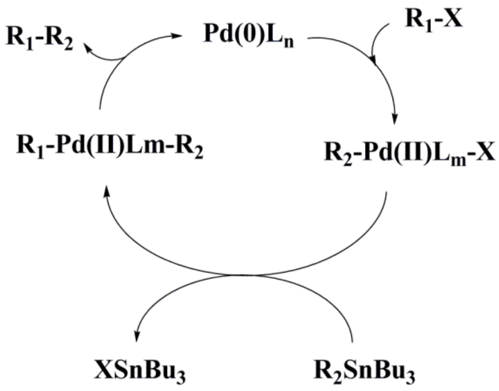


Схема 23. Каталитички циклус Стилове реакције.

1.5. *Кумадина реакција*

Кумадино куповање је реакција унакрсног куповање између алкил- или арил-Грињаровог реагенса и арил- или винил-халогенида, катализована комплексима паладијума или никла (схема 24) [123, 124]. Значај ове реакције за органске синтезе огледа се у добијању деривата стирена. Реакцију су 1972. године независно пронашле две групе, а име је, ипак, добила по Макото Кумади. Реакција је засенила сличне реакције унакрсног купловања катализоване металним комплексима, као што су Соногаширина и Сузукијева реакција.

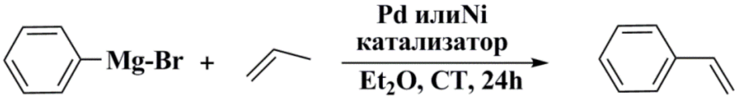


Схема 24. Кумадино купловање.

Механизам Кумадине реакције се у односу на Сузукијеву и Стилову реакцију разликује само у погледу врсте која доноси куплујући реагенс, то јест врсте која учествује у фази трансметаловања. За разлику од Сузукијеве (B) и Негишијеве (Sn) реакције, у овој реакцији у фази трансметаловања учествује магнезијум (схема 25).

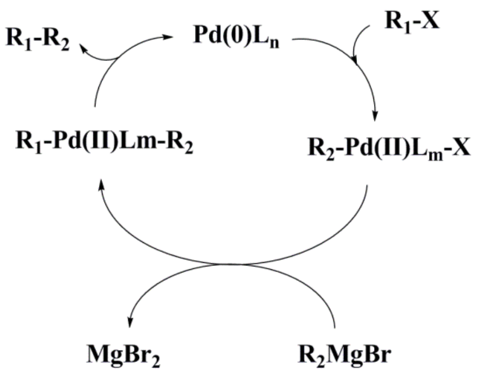


Схема 25. Механизам Кумадине реакције.

1.6. *Негишијева реакција*

Негишијева реакција такође је реакција унакрсног кupловања, односно стварања нове угљеник–угљеник везе [125]. Ова реакција укључује органоцинкова једињења, органске халогениде и катализаторе на бази никла или паладијума (схема 26).

$$\mathbf{R\text{-}X + R`\text{-}Zn\text{-}X` \xrightarrow{PdL_n} R\text{-}R`}$$

Схема 26. Негишијева реакција.

Супститент X може бити неки халогени елемент, али и трифлатна или ацетилокси-група са органским остатком R, који може бити алкенил, арил, алил, алкинил или пропаргил. Лиганд L у катализатору је често трифенилфосфин, dppe или binap. Паладијум-катализоване реакције уопште имају више приносе и већу хемијску толеранцију на функционалне групе. Ова реакција је добила име по Еиши Негишију који је, заједно са Ричард Ф. Хеком и Сузукијем, 2010. добио Нобелову награду за хемију.

Активна каталитичка врста у овој реакцији је метал (паладијум или цинк) у оксидационом стању нула, а реакција се одвија по механизму сличном механизму Хекове реакције, тј., од преактивације катализатора, преко оксидативне адиције, трансметаловања са цинковим једињењем и, на крају, редуктивном елиминацијом (схема 27).

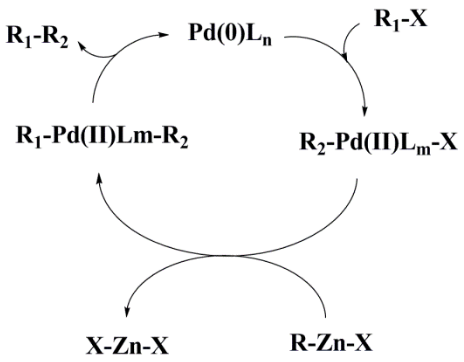


Схема 27. Механизам Негишијеве реакције.

Негишијева реакција се примењује у синтези 2,2'-бипиридина, полазећи од 2-бромпиридина са тетракис-(трифенилфосфин)паладијум(0)-комплексом, синтези бифенила из *о*-толилцинк-хлорид и *о*-јодтолуена и тетракис(трифенилфосфин) паладијума(0), за синтезу 5,7-хексадекадиена, полазећи од 1-децина и (*Z*)-1-хексенил-јодида. Ова реакција се примењује и у синтези хексафероценилбензена.

1.7. *Соногаширина реакција*

У органској хемији, Соногаширина реакција представља куплование терминалних алкина са арил- или винил-халогенидима (схема 28) а први су је извели Кенкиши Соногашира и Нобуе Хагихара 1975. године [126].

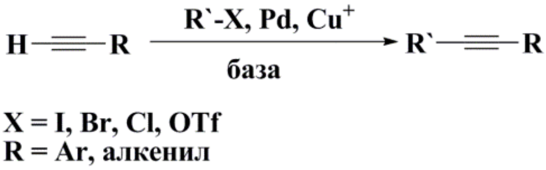


Схема 28. Схема Соногаширине реакције.

У овој реакцији се користе два катализатора: паладијум(0) и халогенид бакра(I). Паладијумов комплекс активира органски халогенид оксидативном адицијом на угљеник–халоген везу. За ову реакцију користи се фосфитни паладијум-комплекс, као што је тетракис(трифенилфосфин)паладијум(0). Паладијум(II)-комплекси се такође користе али се прво морају редуковати до каталитички активне врсте [паладијум(0)]. Оксидација трифенилфосфина до трифенилфосфин-оксида, такође, може довести до формирања Pd(0) *in situ*, када се користи катализатор као што је бис (трифенилфосфин)паладијум(II)-хлорид. Насупрот томе, Cu(I)-халогениди реагују са терминалним алкинима и дају Cu(I)-ацетилиде, који делују као активирајућа врста у реакцији куповања.

Реакциона средина мора бити базна да неутралише нуспроизвод (HX) ове реакције, због чега се триетиламин и диетиламин понекада користе као растварачи. Друге базе, као што су калијум-карбонат или цезијум-карбонат, такође се повремено употребљавају. Поред тога, због осетљивости паладијум(0)-комплекса који су нестабилни на ваздуху, као и због тога што кисеоник подстиче формирање хомокуплованих ацетилена, за извођење реакције неопходни су инертни услови.

Соногаширина реакција представља модификацију Кастро-Стивенсовог куповања са додатком паладијума и *in situ* припреми бакар-ацетилида. Механизам реакције није баш најјаснији, али се може поделити на циклус паладијума и циклус бакра (схема 29).

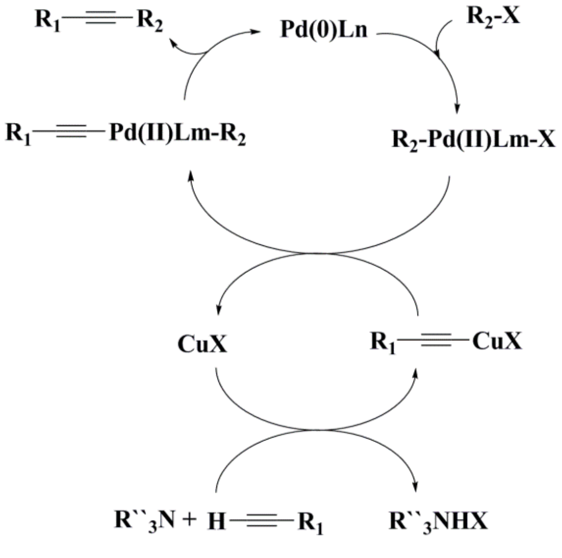


Схема 29. Механизам Соногаширине реакције.

1.8. *Баквалд-Хартвигова реакција*

Баквалд-Хартвигова реакција представља C–N куповање катализовано паладијумовим комплексима [127, 128]. Реакцију су прво извели осамдесетих година двадесетог века Косуги, Камејама и Мигита [129]. Ипак, због заслуга за њен развој, реакција је добила име по Баквалду и Хартвигу. У првобитној реакцији су као супстрати коришћени арил-бромид и *N*,*N*-диетиламинотрибутилкалај и фосфински комплекс паладијума као катализатор (схема 30).

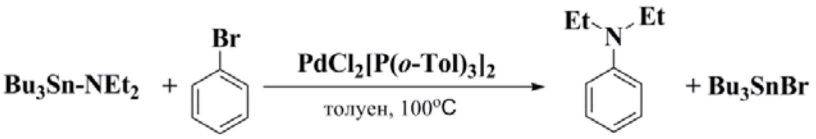


Схема 30. Косуги-Камејама-Мигитина реакција.

Каснија истраживања Баквалда и Хартвига довела су до реакционих услова који не захтевају присуство органо калајних једињења (схема 31).

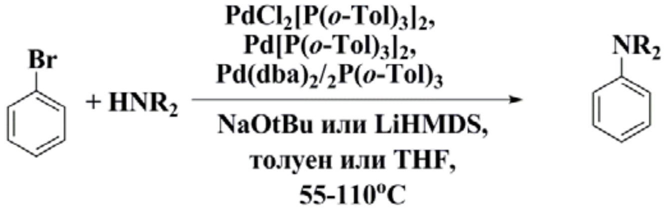


Схема 31. Баквалд-Хартвигова реакција.

Механизам ове реакције куповања је сличан реакцијама C–C куповања, и састоји се из истих корака, схема 32. Реакција започиње преактивацијом катализатора, тј., редукцијом паладијума(II) до паладијума(0) који је активна каталитичка врста. У даљем току долази до оксидативне адиције, миграторног инсертовања и на крају фазе редуктивне елиминације, у којој се регенерише каталитички активна врста и ослобађа производ реакције.

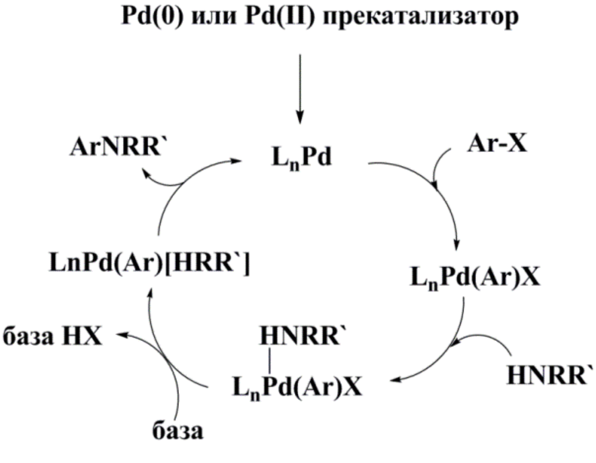


Схема 32. Механистички циклус Баквалд-Хартвигове реакције.

2. *НАШИ РАДОВИ*

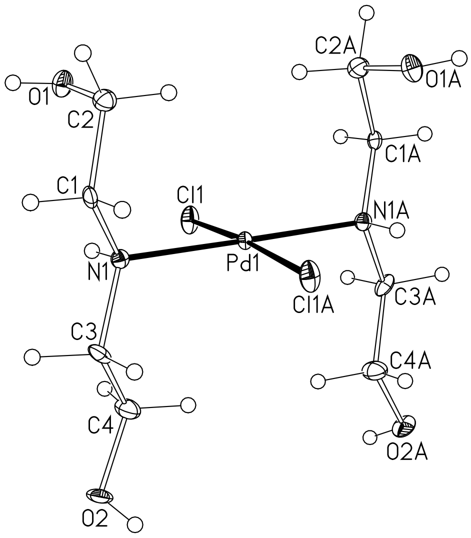
2.1. *Увод*

Хекова реакција катализована комплексима паладијума, који као лиганд садрже атом фосфора, добро је истражен процес. Захваљујући томе, данас постоји велики број научних радова на ту тему, како експерименталних, тако и теоријских. С друге стране, број научних радова који за тему имају Хекову реакцију катализовану нефосфинским комплексима паладијума, значајно је мањи. Већим делом су то каталитички процеси везани за комплексе паладијума са *N*,*S*-карбенима и *N*-хетероцикличним једињењима. Како су ови комплекси и лиганди осетљиви на кисеоник и влагу из ваздуха, и како њихова синтеза обухвата процесе који се састоје из великог броја скупих и неекономичних корака, то је и њихова примена у Хековој реакцији неекономична.

Насупрот томе, недавно су представљене реакције у којима се као *N*,*O*-лиганди користе амино-алкохоли и аминокиселине. Неки од таквих алкохола су деривати етаноламина диетаноламин и триетаноламин. За разлику од горе наведених „фосфинских” реакција, паладијум-катализовани процеси са *N*,*O*-лигандима нису детаљно истраживани, и о њима се мало зна. Нарочито се мало зна о процесу преактивације катализатора, то јест, претварање паладијума(II) у каталитички активно оксидационо стање паладијум(0). У литератури се, практично, нису могли наћи подаци о овој битној фази реакције. Такође се нису могле пронаћи информације ни о структури каталитички активне Pd(0)-врсте. Због свега овог, задаци ове докторске дисертације су били: испитивање каталитичке улоге trans-дихлоробис(диетаноламин-N)паладијум(II)-комплекса 1 у Хековој реакцији са различитим арил-халогенидима и активираним олефинима, побољшање првобитног реакционог протокола, као и повећање реакционих приноса. Један од задатака је био и да се проучи механизам по коме се одвија оваква сложена реакција, као и стереохемија добијених производа.

2.2. *Диетаноламински паладијум(II)-комплекс као катализатор Хекове реакције*

trans-Дихлоробис(диетаноламин-*N*)паладијум(II)-комплекс (слика 25.) стабилно је једињење и инертно на дејство кисеоника и влаге из ваздуха. За разлику од фосфинсих и карбенских комплекса паладијума, реакциона процедура за синтезу овог комплекса је једноставна [130].



Слика 25. Кристална структура *trans*-дихлоробис(диетаноламин-*N*)паладијум(II)-комплекса.

Каталитичка улога диетаноламинског комплекса у Хековој реакцији испитивана је тако што је реакција изведена са еквимоларним количинама реактаната арил-халогенида и активираног олефина, у присуству диетаноламина као растварача и слабе базе, и 1 mol% *trans*-дихлоробис(диетаноламин-*N*)паладијум(II)-комплекса као прекатализатора (табела 13). На овај начин су обезбеђене све неопходне компоненте за реализацију Хекове реакције: незасићени халогенид, олефин супституисан неком електрон-привлачном групом, комплекс паладијума као прекаталитички активна врста и диетаноламин као слаба база (схема 33). Реакције су изведене на 110 °C [131].

$$C_6H_5X + H_2C{=}CHR \xrightarrow[\text{база}]{1\text{ mol\% } \textit{trans}\text{-}[PdCl_2(DEA)_2]} C_6H_5CH{=}CHR$$

Схема 33. Хекова реакција катализована дитаноламинским паладијум(II)-комплексом.

Табела 13. Каталитичка улога комплекса **1** у Хековој реакцији.

	Арил-халогенид	R	База	Време (h)	Принос (%)[c]
1	C_6H_5I	C_6H_5	DEA	8	75
2	C_6H_5I	C_6H_5	NaOEt	4	72
3	C_6H_5I	$COOCH_3$	DEA	8	75
4	C_6H_5I	$COOCH_3$	NaOEt	4	71
5	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	DEA	8	80
6	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	NaOEt	4	76
7	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	DEA	8	81
8	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	NaOEt	4	80
9	C_6H_5Br	C_6H_5	DEA	11	82
10	C_6H_5Br	C_6H_5	NaOEt	6	81

^{1}H NMR-Спектроскопијом потврђено је настајање цинамата у добром приносу, односно настајање нове C–C везе. Такође, овим је потврђена и функционалност нашег каталитичког система.

Као што је приказано у табели 13, поред диетаноламина у реакцији је као база коришћен и натријум-етоксид. Реакције са овом јаком базом су изведене на 100 °C. Приметно је да се добијају слични реакциони приноси, али уз краће време извођења реакција. Тако, у случајевима где је као арил-халогенид коришћен јодбензен, реакционо време је значајно скраћено (са 8 часова на 4), док је у случајевима где је као арил-халогенид коришћен бромбензен, реакцино време смањено са 11 на 6 часова. Важно је истаћи да је у свим реакцијама као једини изоловани производ добијен само *trans*-изомер.

Како у литератури не постоје подаци о каталитичој улози паладијум(II)-комплекса са аминским лигандима, то нас је навело на даље истраживање могућих путева преактивације Pd(II) у каталитички активну Pd(0)-врсту. Према експерименталним подацима можемо разликовати два случаја:

- Реакцију изведену у присуству јаке базе и
- Реакцију изведену у присуству слабе базе.

Механизам иницијалног процеса преактивације **1**, ефекат солватације, и убрзање реакције индуковано јаком базом (NaOEt), испитивани су коришћењем метода функционала густине. У ову сврху смо користили Gaussian програмски пакет.

2.3. *Преактивација комплекса 1 у каталитички активну врсту*

У овом делу, биће разматран могући пут преактивације комплекса **1** у гасној фази. Када се реакција изводи у присуству јаке базе, може се очекивати да ће база преузети протон са OH-групе диетаноламинског лиганда комплекса **1** (схема 34.). На овај начин формира се анјон **2**. Ако се претпостави да се даље водоник са карбинолног угљеника координује за паладијум преко прелазног стања **3**, наградиће се интермедијер **4**. Ова трансформација је праћена редуктивном елиминацијом HCl, чиме се добија каталитички активна Pd(0)-врста **5**.

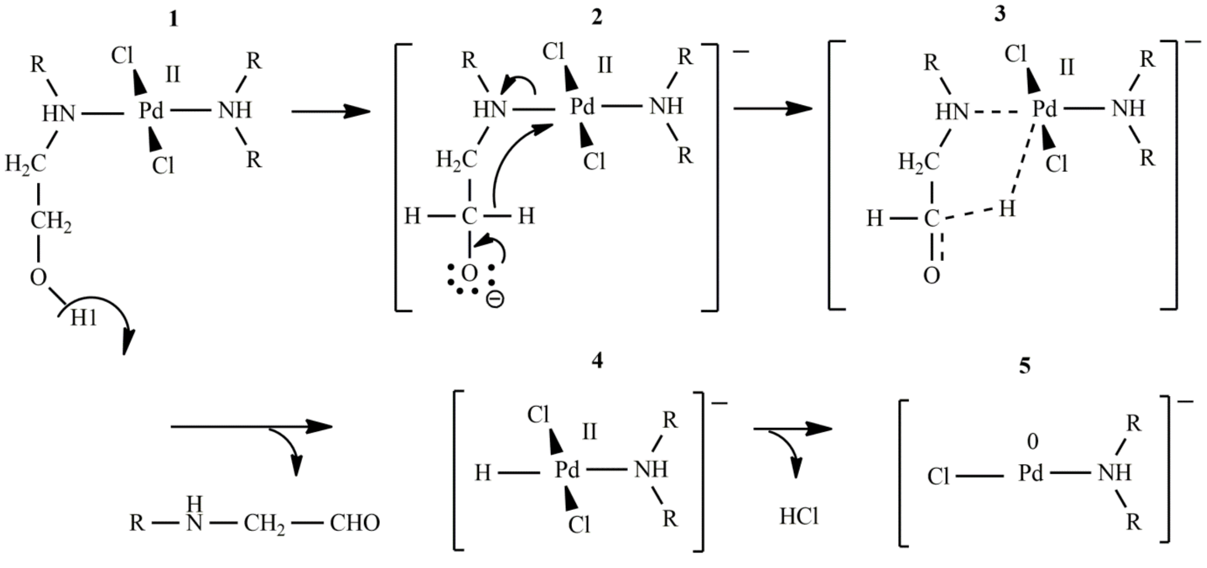
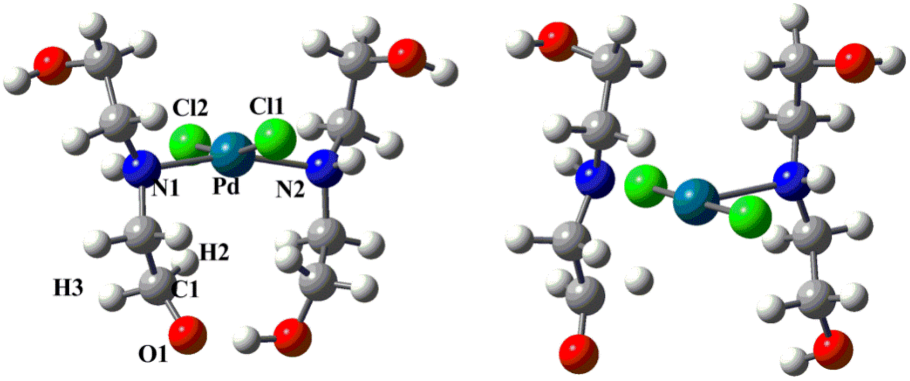


Схема 34. Предложени механизам преактивације **1**. R = $–CH_2CH_2OH$.

Оптимизоване геометрије интермедијера **2** и прелазног стања **3** представљене су на слици 26, а нека важнија међуатомска растојања у табели 14 (Експериментални део).



Слика 26. Оптимизоване геометрије круцијалних учесника у процесу преактивације *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]: **2** лево и **3** десно.

Оптимизацијом каталитички преактивне врсте **1** добија се структура која је по дужинама и угловима веза коегзистентна са кристалном структуром. Према раније наведеном разматрању, H1 је уклоњен из структуре **1** и на тај начин је добијена структура **2**. Atomic polar tensor (APT) наелектрисања показују да је позитивно наелектрисање распоређено на паладијуму (0,765), угљеницима и на неким водоницима, док је негативно наелектрисање распоређено преко свих осталих атома. C1–H2 и C1–H3 везе су нарочито поларизоване, са APT наелектрисањима на C1, H2 и H3 0,700, – 0,127 и – 0,231. Додатно, највећи допринос HOMO у структури **2** дају атоми кисеоника O1, и водоници H2 и H3. Према распореду атома у интермедијеру **2**, може се претпоставити да је нуклеофилни напад H2 на паладијум једна од могућих опција. Овај напад доводи до формирања прелазног стања **3** са активационом баријером 83 kJ/mol. При томе долази до раскидања веза C1–H2 и Pd–N1 и истовременог формирања Pd–H2 везе. Негативно наелектрисање на H2 се незнатно повећало (–0,167), и H2 се координује са паладијумом као хидридни јон. Даљом елиминацијом алдехида, који настаје дехидрогенизацијом диетаноламина, настаје интермедијерна структура **4**. У базној средини, потом, долази до редуктивне елиминације HCl, при чему се добија каталитички активна структура **5**.

Уколико јака база није присутна у реакционој смеси, до преузимања протона са OH-групе диетаноламина не долази. Према нашем прорачуну, трансформација **1** у **4** се одвија преко прелазног стања које захтева вишу енергију активације од прелазног стања **3**. При овом процесу долази до издвајања иминијум-јона ($HOCH_2CH{=}NHCH_2CH_2OH)^+$.

Процес преактивације комплекса **1** разматран је и у присуству растварача. Као што је горе описано, за реакцију у којој је као јака база коришћен натријум-етоксид, као растварач је употребљен ацетонитрил, а у случају када је као слаба база коришћен диетаноламин, овај молекул је употребљен и као растварач.

Прво ћемо продискутовати процес трансормације **1** у присуству слабе базе. Претпостављени механизам је представљен на схеми 35.

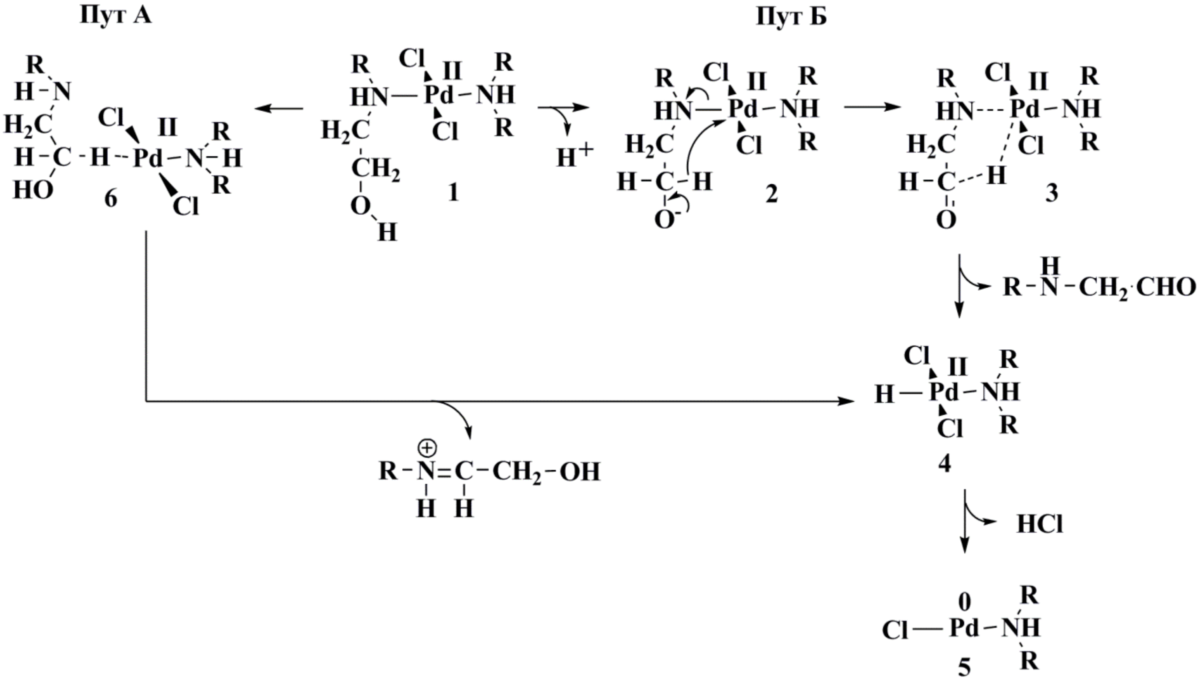
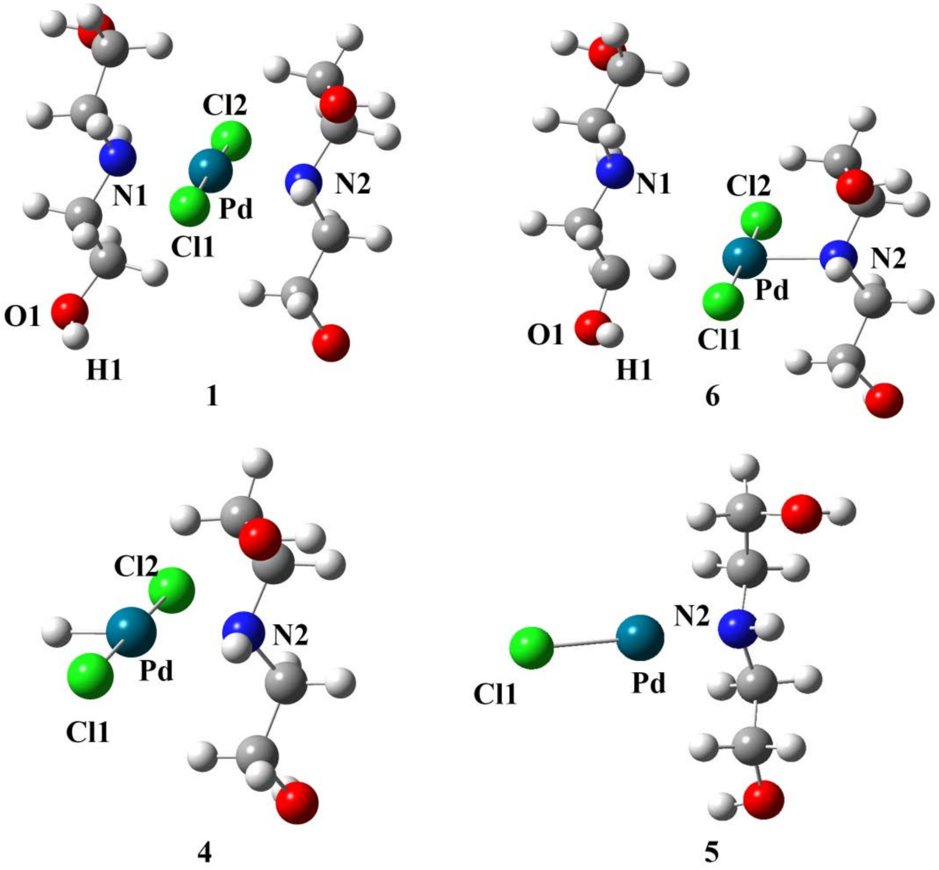


Схема 35. Претпостављени механизам преактивације **1**. Пут А представља механизам у присуству слабе базе, док је пут Б у присуству јаке базе. R = $–CH_2CH_2OH$.

Разумно је очекивати да ће поларни молекули растварача (диетаноламина и ацетонитрила) образовати водоничне везе са раствореним супстанцама и утицати на процес преактивације. Утицај растварача на енергије и геометрије релевантних равнотежних геометрија и прелазних стања анализирана је применом дискретног модела. Растварач је симулиран додавањем појединачних молекула диетаноламина (у случају слабе базе) и ацетонитрила (у случају јаке базе). Онсагеров модел је коришћен за симулирање утицаја удаљених молекула растварача.

Као што се и могло очекивати, иницијално преузимање протона из алкохолне групе диетаноламинског дела једињења **1** се, у одсуству јаке базе, не дешава. Уместо тога, водоник са карбинолног угљеника **C1** (слика 27) координује се за паладијум(II), при чему преко прелазног стања **6** настаје интермедијер **4**. Овај процес захтева активациону баријеру од 111,8 kJ/mol. Ова енергија активације је виша од оне која је била потребна за преактивацију у присуству јаке базе за 28,8 kJ/mol.

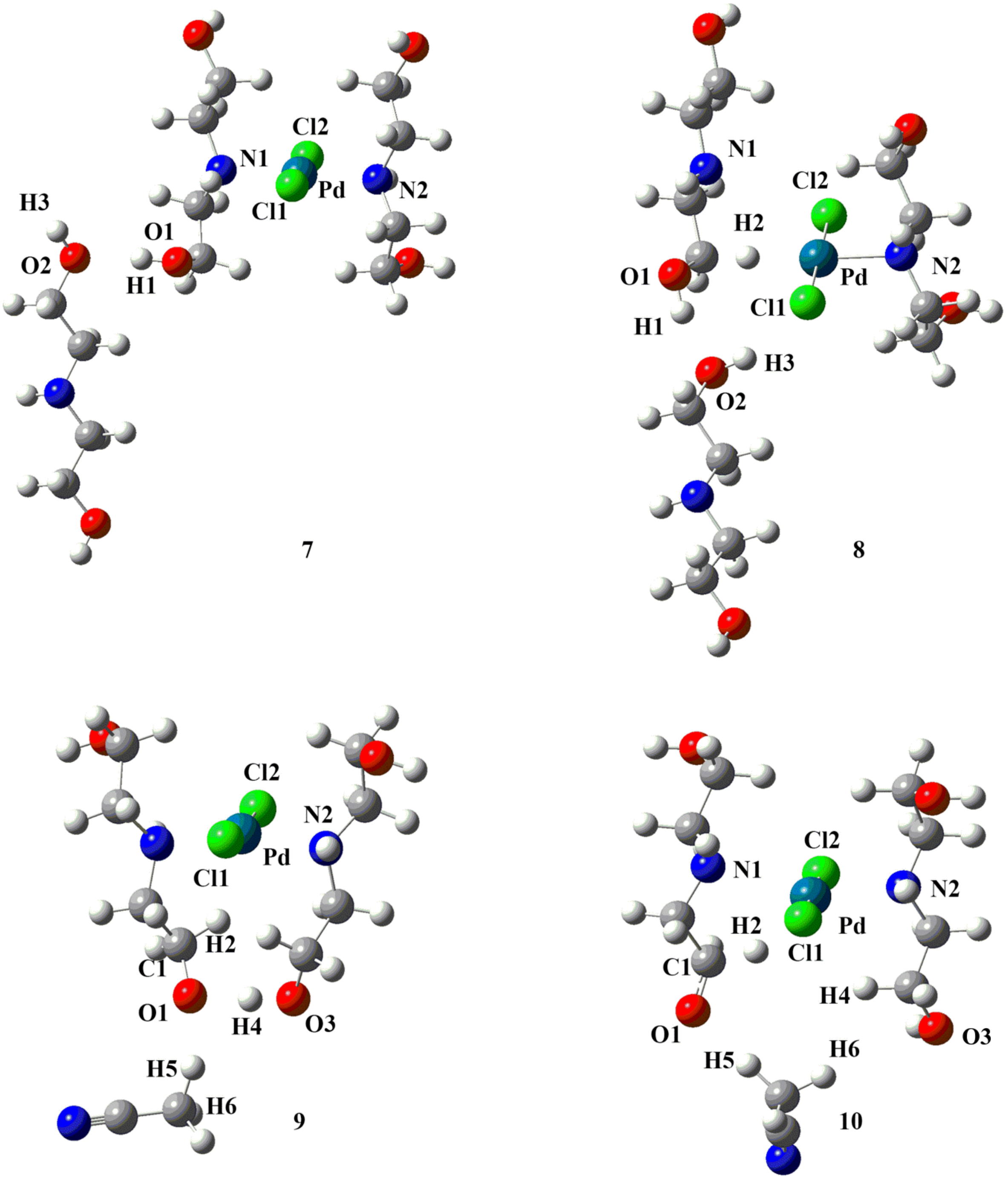


Слика 27. Оптимизоване геометрије *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ (**1**), прелазног стања **6** и равнотежних геометрија **4** и **5**.

Даље се реакција одвија по механизму сличном оном у присуству јаке базе. Овај механизам укључује редуктивну елиминацију HCl, при чему се формира каталитички активни анјон **5**. Оптимизоване геометрије **1**, **4**, **5** и **6** дате су на слици 26. Важнија међуатомска растојања у прелазном стању **6** приказана су у табели 15 (Експериментални део), а вредности електронске енергије, енталпије и слободних енергија за структуре **1**, **4**, **5** и **6** дате су у табели 16 (Експериментални део).

NBO-Аанализа комплекса *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ (**1**) отркива присуство ковалентних веза између атома паладијума и хлора, са хибридним саставом $0{,}42(sp^{2,2}d^{1,2})_{\mathrm{Pd}}+0{,}8(sp^{5})_{\mathrm{Cl}}$. Такође, примећено је присуство трицентричне N1–Pd–N2 хипервезе. Приметна је јака делокализација електронске густине са слободних електронских парова на азоту у супротне σ*-антивезивне Pd–N орбитале, што је у сагласности са уобичајеном електронском структуром трицентричних четвороелектронских хипервеза. У прелазном стању **6** паладијум формира следеће ковалентне везе: $0{,}42(sp^{2,6}d^{1,4})_{\mathrm{Pd}}+0{,}8(\mathrm{sp}^{6,2})_{\mathrm{Cl1}}$, $0{,}43(sp^{2,3}d^{1,3})_{\mathrm{Pd}}+$ $0{,}7(sp^{6,5})_{\mathrm{Cl2}}$, и $0{,}43(sp^{0,1}d^{0,9})_{\mathrm{Pd}}+0{,}7(sp^{5,3})_{\mathrm{N2}}$. Присутна је и слаба C1–H2 веза са попуњеношћу 1,4 и хибридним саставом $0{,}73(sp^{3,7})_{\mathrm{C1}}+0{,}68(\mathrm{s})_{\mathrm{H2}}$. Приметан је и предоминантан *p* карактер у *sp*-хибридизацији атома хлора. Ова веза се делокализује у формално празну, скоро „чисту“ *p*-орбиталу паладијума. У даљем току реакције, овај електронски пар је искоришћен за формирање Pd–H2 везе у стационарној структури **4**. У **4** паладијум гради ковалентне везе, и то са атомима хлора ($0{,}40(sp^{2,3}d^{1,3})_{\mathrm{Pd}}+0{,}9(sp^{4,5})_{\mathrm{Cl}}$) и са H2 ($0{,}71(sp^{0,2}d^{1,0})_{\mathrm{Pd}}+0{,}70(s)_{\mathrm{H2}}$). У овом интермедијеру, ковалентна веза између атома паладијума и азота N2 не постоји. Уместо те везе, слободни електронски пар са N4 ($sp^{5,1}$ са попуњеношћу1,80) донира електронску густину σ*-антивезивној орбитали Pd–H2 везе. У **5** паладијум је приближно *sp* хибридизован и формира ковалентне везе са азотом и хлором. σ-Везивна орбитала Pd–Cl2 везе се делокализује у σ*-антивезивну Pd–N2 орбиталу, док се σ везивна Pd–N2 орбитала делокализује у σ*-антивезивну Pd–Cl1 орбиталу.

У циљу испитивања ефекта солватације на процес претварања **1** у каталитички активну врсту, користили смо методу дискретног модела [132]. У ту сврху, молекул диетаноламина је додат комплексу **1** и прелазном стању **6**. Тако добијене структуре у потпуности су оптимизоване, без икаквих рестрикција. Тако су добијене оптимизоване структуре комплекса **7** и прелазног стања **8** (слика 28). Користећи исти поступак молекул ацетонитрила додат је интермедијеру **2** и прелазном стању **3**, на тај начин дајући структуре интермедијера **9** и прелазног стања **10** (слика 28). Неке од дужина веза оптимизованих структура **8**-**10** представљене су у Експерименталном делу у табели 17, а вредности електронске енергије, енталпије и слободних енергија у табели 18.



Слика 28. Оптимизоване геометрије комплекса *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ (**7**), депротонованог комплекса **9**, и одговарајућих прелазних стања **8** и **10**.

Упоређивањем дужина веза из табеле 17 и оптимизованих структура са слике 27, може се доћи до закључка да су новодобијене геометрије молекула последица водоничних веза између молекула растварача и растворене супстанце (O2–H1 у **7** и **8**; O1–H5 у **9** и **10**; O3–H6 у **10**). Збир слободних енергија **2** и ацетонитрила већи је од слободне енргије структуре **9** за 18,1 кЈ/mol. На основу ове чињенице може се закључити да се депротоновани комплекс у ацетонитрилу (**2** и **9)** стабилизује и тиме благо деактивира за даљи ток реакције. Посматрано из аспекта солватације диеатаноламином, приметно је да је збир слободних енергија комплекса **1** и диетаноламина нижи од слободне енергије добијене оптимизацијом ова два молекула заједно (**7**) за 26,7 kJ/mol. Ово имплицира да је солватацијом у DEA **1** постао активиран за даљи ток реакције. У сагласности са овом претпоставком су и активационе енергије прелазних стања **8** и **10**. Наиме, може се приметити да је за **8** у односу на несолватизовано прелазно стање **6** активациона баријера снижена на 102,2 kJ/mol, а за **10** у односу на **2** повећана на 8,6 kJ/mol.

Онсагеров модел такође показује да диетаноламин снижава, а ацетонитрил повећава енергију активације. Наиме, активационе енергије потребне за формирање **8** и **10** износе 108,9 и 101,5 kJ/mol. Ове енергије су у сагласности са нашим експерименталним резултатима, који показују да се у присуству јаке базе Хекова реакција убрзава, али се принос реакције благо снижава.

Узимајући у обзир ове чињенице, може се закључити да је DEA погоднији растварач од ацетонитрила за извођење Хекове реакције у којој се **1** користи као прекатализатор.

На основу резултата научног рада Музарта [133] који је за тему имао синезу *N*,*O*-комплекса паладијума(II) са аминоалкохолом – ефедрином, дошли смо на идеју о могућем новом путу за преактивацију **1** у присуству јаке базе. Како су наше реакције са јаком базом извођене у ацетонитрилу, као медијум за разматрање нове реакције преактивације изабрали смо овај растварач [134].

Новопредложени механизам преактивације комплекса **1** представљен је на схеми 36. У првом кораку, комплекс **1** подлеже апстракцији алкохолног протона H1 у базној средини, и даљој координацији O1 за паладијум. Затим, H2 се координује за паладијум а молекул *N*-(2-хидроксиетил)амино-ацеталдехид ($C_4NO_2H_9$) ослобађа као молекул растварача. Коначно, **4** подлеже реакцији редуктивне елиминације, у којој је паладијум(II) редукован до паладијума(0), дајући координативно незасићен комплекс **5**.

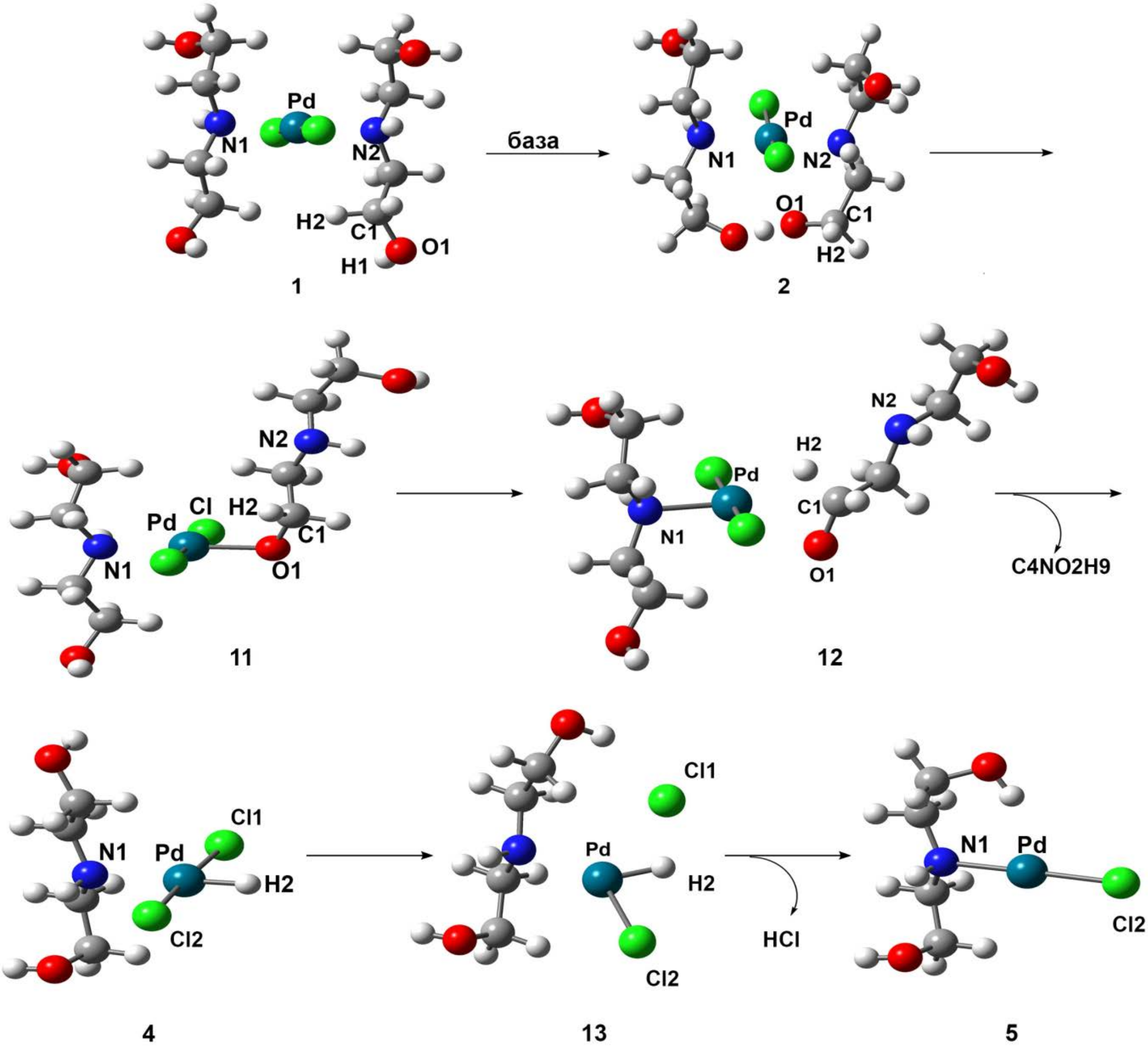
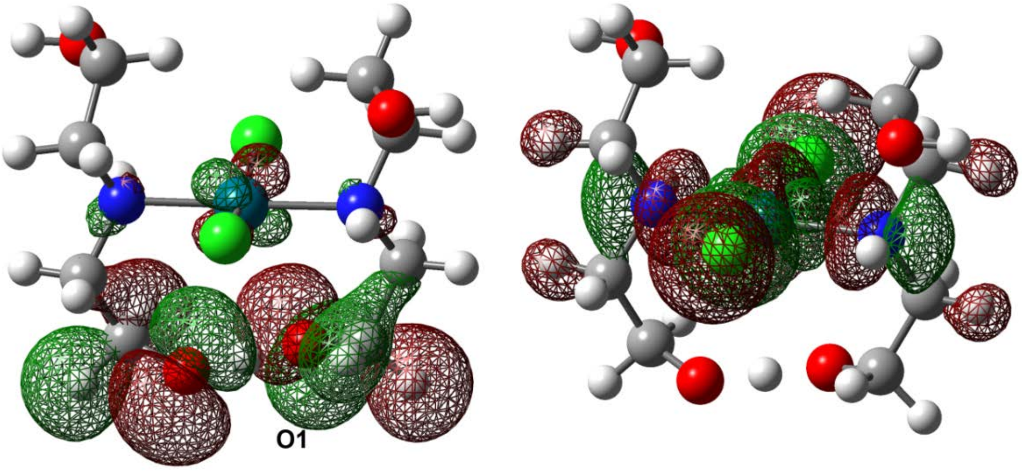


Схема 36. Механистички пут за преактивацију комплекса *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] комплекса (**4**).

Важнија међуатомска растојања у прелазним стањима и интермедијерним структурама дата су у табели 19 (Експерментални део). Укупна енергија, енталпија и слободна енергија свих релевантних врста дате су у табели 20 (Експерментални део).

У раније поменутом раду Музарта [133] показано је да се процеси депротоновања алкохолне групе и координација кисеоника за паладијум(II) могу одвијати и у слабо киселој средини. Узимајући у обзир чињеницу да ми разматрамо механизам преактивације комплекса **1** и у присуству јаке базе, претпоставили смо да је у присуству EtONa свакако могуће преузимање алкохолног протона H1 са кисеоника O1, а затим и даља координација O1 за паладијум. Наша претпоставка је потврђена добијањем интемедијерне структуре **2**, као интермедијера **3**, у коме је O1 координован за атом паладијума(II) (схема 36).

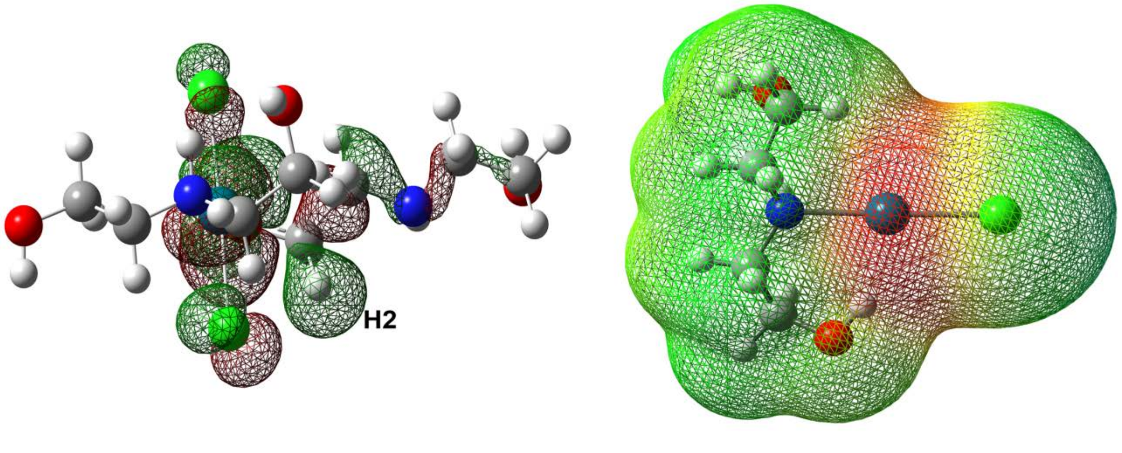
NBO-Анализа интермедијера **2** показује да *p*^{2}*ds* хибридизовани атом паладијума формира ковалентне везе са оба хлора и азота. *p*-Орбитале донорских атома лиганада учествују са преко 80% у грађењу веза са паладијумом. На атому паладијума је позитивно наелектрисање (0,294), а најнегативнији атом је кисеоник O1 (–0,838). HOMO на **2** је делокализована преко више атома, а највећи допринос даје O1, слика 29. LUMO (најниже непопуњена молекулска орбитала) показује да је електрон-најдефицитарнија област око атома паладијума, слика 29. На основу ових чињеница, може се закључити да је координација O1 за Pd могућа. Као последицу наведених чињеница и потврду претпоставке, оптимизовали смо структуру интермедијера **3**, слика 28.



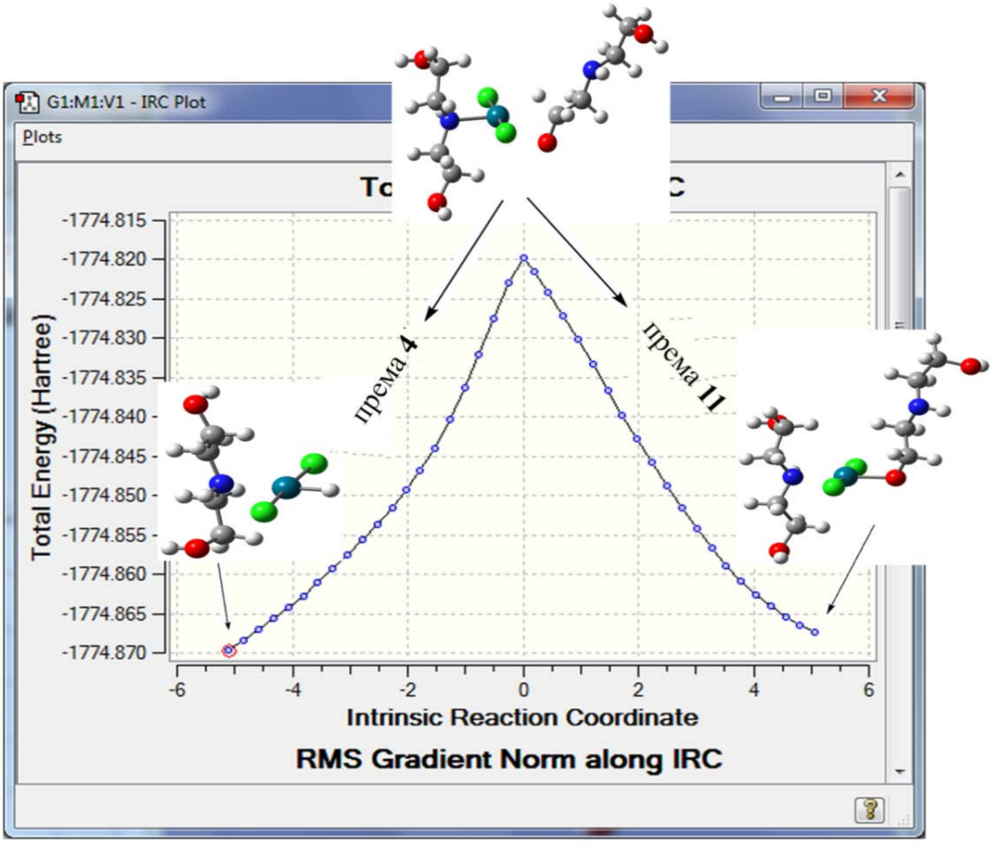
Слика 29. HOMO (лево) и LUMO (десно) у интермедијеру **2**.

NBO-Анализа интермедијера **3** показује да *p*^{2}*ds*-хибридизивани паладијум образује ковалентне везе са O1 и оба атома хлора. Слободни електронски пар на N1 (*sp*^{3}-орбитала) делокализује се у σ*-антивезивну Pd-O1 орбиталу и формално празну *p*-орбиталу паладијума. Свака од Pd–Cl веза се делокализује у упоредну σ*-антивезивну Pd–Cl орбиталу, док се Pd–O1 веза делокализује у обе σ*-антивезивне Pd–Cl орбитале. Последица ових делокализација су мале попуњености молекулских орбитала око паладијума (око 1,90).

На основу нашег искуства са претварањем комплекса **1** у каталитички активну форму, претпоставили смо да β-водоникови атоми (у односу на паладијум) имају афинитет да се координују са паладијумом. Како најповољнију позицију H2 за то има у интермедијеру **11**, претпоставили смо да је нуклеофилни напад H2 на паладијум (II) следећи корак реакције. Са овом претпоставком у сагласности је и облик HOMO **3** (слика 30). Наиме, HOMO је делокализована преко неколико атома, али значајан допринос делокализацији потиче од H2. Наша претпоставка је потврђена оптимизацијом прелазног стања **12**. Резултат IRC прорачуна је представљен на слици 31. За формирање прелазног стања **12** неопходно је достићи активациону баријеру од 160,1 kJ/mol. У овом прелазном стању, Pd–O1 веза се раскида у потпуности, док Pd–H2 веза настаје. Такође, веза C1–H2 се раскида (табела 19 у Експерименталном делу). Важно је истаћи да се водоник премешта са угљениковог на паладијумов атом као хидридни анјон. Овај трансфер доводи до настанка интермедијерне структуре **4** (схема 35), и у потпуности одвојеног молекула *N*-(2-хидроксиетил)амино-ацеталдехида, који се у даљој реакцији понаша као растварач. Из овог разлога, овај молекул је изостављен из даљих разматрања механизма преактивације комплелса **1**.



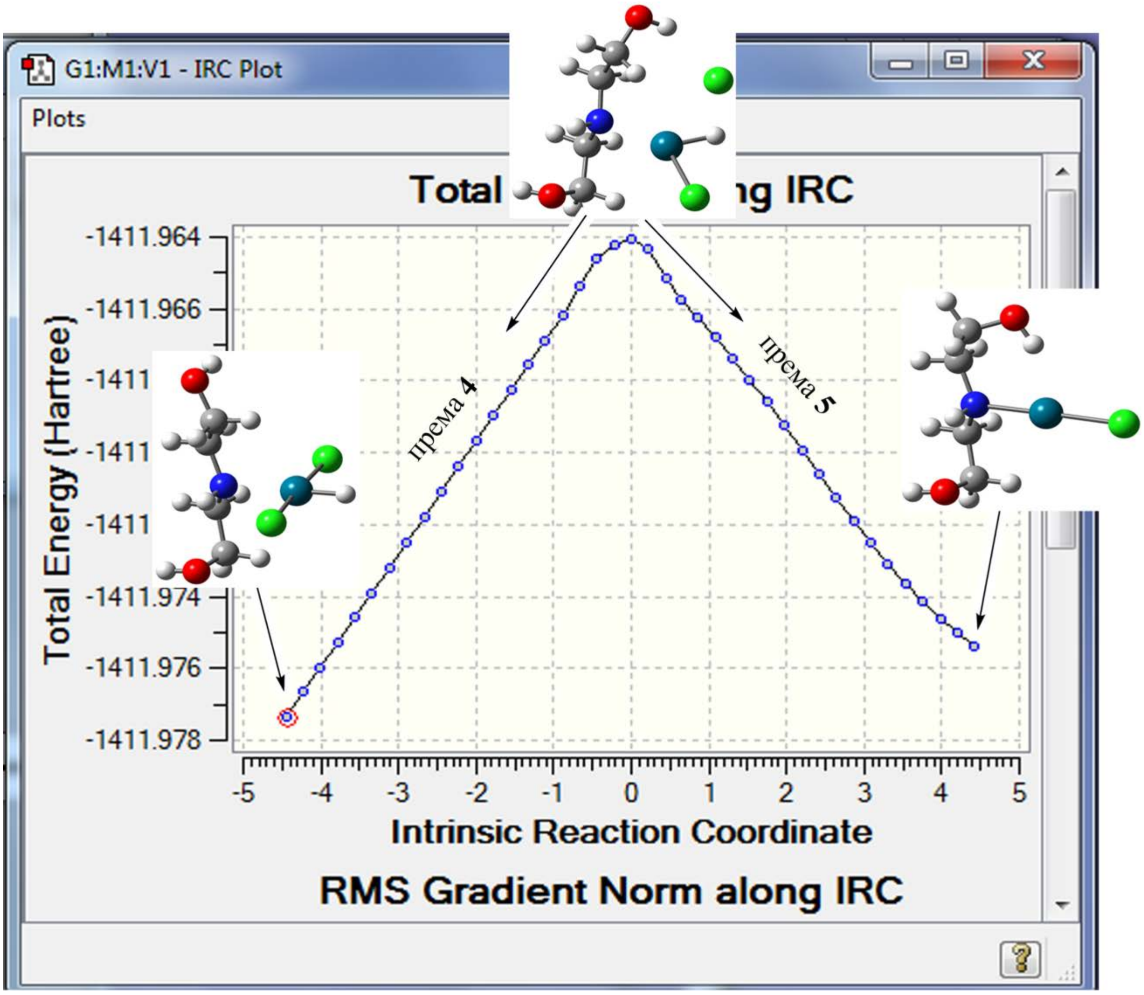
Слика 30. HOMO интермедијера **11** и HOMO мапа интермедијера **5**.
На HOMO мапи интермедијера **5** електрон-најсуфицитарније подручје је означено црвено.



Слика 31. Резултат IRC прорачуна за прелазно стање **12**.

NBO-Анализа интермедијера **4** открива да овај интермедијер поседује квадратно-планарну координацију. При томе, паладијум формира ковалентне везе са оба хлора и водоником. Што се тиче азота, скоро чиста *p*-орбитала са овог атома донира електронску густину у формално празну *p*-орбиталу (са мало *s* и *d* мешања) на паладијуму. Pd–H2 веза се делокализује у обе σ*-антивезивне Pd–Cl орбитале. Такође, присутна је делокализација и Pd–Cl веза у σ*-антивезивну орбиталу Pd–H2 везе.

У даљем току реакције, интермедијер **4** подлеже редуктивној елиминацији HCl. Наша истраживања су показала да се овај корак одвија преко раног прелазног стања **13** (схема 36), за које је потребна енергија активације од 86,7 kJ/mol. Резултат IRC прорачуна за прелазно стање **13** представљен је на слици 32. У овом прелазном стању долази до раскидања Pd–H2 и Pd–Cl1 веза, при чему се истовремено формира веза Cl1–H2. Настали HCl напушта реакциони систем. Овај процес доводи до формирања каталитички активног Pd(0)-комплекса (**5** на схеми 35), коначног производа у процесу преактивације комплекса **1**.



Слика 32. Резултат IRC прорачуна за прелазно стање **13**.

NBO-Анализа интермедијера **5** указује на *ps*-хибридизацију орбитала паладијума. Донорски атоми лиганада (хлор и азот) доприносе са преко 90% у грађењу веза са паладијумом. Pd–Cl2 веза се делокализује у σ*-антивезивну Pd–N1 орбиталу, и обрнуто. На паладијуму се налази пет слободних електронских парова у *d*-орбиталама. HOMO-Мапа каталитички активног комплекса **5** у сагласности је са овом чињеницом. Наиме, она истиче да је електрон-најсуфицитарније подручје око паладијума (слика 29). Електронска структура комплекса **5** потврђује нашу ранију претпоставку о редукцији паладијума(II) у паладијум(0) у процесу преактивације. Овај координативно незасићен комплекс се понаша као нуклеофил у даљем току Хекове реакције, то јест у фази оксидативне адиције.

Наши прорачуни механизма прекативације у вакууму показују да су за формирање прелазних стања **12** и **13** потребне активационе енергије од 174,4 и 101,8 kJ/mol. Примењени солватациони модел (CPCM) незнатно утиче на структуру истраживаних врста, али смањује активационе енергије. Добијене енергетске баријере су у сагласности са температурним режимом наших експериментално изведених Хекових реакција.

У циљу даљег испитивања, односно унапређења, Хекове реакције катализоване диетаноламинским Pd(II)-комплексом, урађена је и серија реакција јодбензена и јоданизола са већом каталитичком количином комплекса (2 mol%) и различитим активираним олефинима, у присуству слабе базе (DEA) и у присуству јаке базе (NaOEt). Резултати тих експеримената приказани су у табели 21 [135].

Табела 21. Реакција између активираних олефина и арил-јодида катализована комплексом **1**.

$$\mathrm{ArI + CH_2{=}CHR} \xrightarrow[\text{база}]{\text{2 mol\% } \textit{trans}\text{-}[\mathrm{PdCl_2(DEA)_2}]} \mathrm{ArCH{=}CHR}$$

Редни број	ArI	R	База	Време (h)	Принос (%)[в]
1	C_6H_5I	C_6H_5	DEA[а]	12	87
2	C_6H_5I	C_6H_5	NaOEt[б]	8	82
3	C_6H_5I	$COOCH_3$	DEA	12	88
4	C_6H_5I	$COOCH_3$	NaOEt	8	80
5	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	DEA	12	87
6	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	NaOEt	8	83
7	C_6H_5I	$COOC_3H_7$	DEA	12	86
8	C_6H_5I	$COOC_3H_7$	NaOEt	8	82
9	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	DEA	12	90
10	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	NaOEt	8	87
11	C_6H_5I	$COOC_5H_{11}$	DEA	12	86
12	C_6H_5I	$COOC_5H_{11}$	NaOEt	8	82
13	$CH_3OC_6H_4I$	$COOCH_3$	DEA	14	76
14	$CH_3OC_6H_4I$	$COOCH_3$	NaOEt	10	74
15	$CH_3OC_6H_4I$	$COOC_4H_9$	DEA	14	74
16	$CH_3OC_6H_4I$	$COOC_4H_9$	NaOEt	10	72

[а] DEA 1 mol% на 110 °C, [б] NaOEt на 90 °C,

[в] Изоловани принос; само је *trans*-производ детектован ^{1}H NMR-ом.

Да би постигли задовољавајући принос реакција које су изведене у присуству DEA, као слабе базе, и 2 mol% комплекса **1,** као прекаталитички активне врсте, било потребно да се реакционе смесе загреју до 110 °C. Показало се да је за постизање оптималног приноса, у случају јодбензена било неопходно реакционо време од 12, а у случају јоданизола 14 часова (табела 21). Како би се реакција убрзала, у реакциону смешу је уместо DEA додат NaOEt. Том приликом је утврђено да је дошло до скраћења реакционог времена, и то са 12 на 8 часова у случају јодбензена, односно са 14 на 10 часова у случају јоданизола. Треба напоменути да се и принос очекиваних цинамата, такође, смањио. Битно је истаћи да, када се реакција изводи у присуству DEA, не само да је реакциони принос виши, већ се и комплекс **1** може рециклирати, односно лако изоловати из воденог раствора при обради реакционе смесе, и искористити поново за наредну реакцију. У таквим реакцијама, приноси су били за око 5% нижи. Када је у реакцији као супстрат употребљен јоданизол, као електрон-богатији и мање реактиван арил-јодид, извесна количина неизреагованог супстрата је заостајала у реакционој смеси, што је директно утицало на снижење приноса производа реакције. Са друге стране, приликом употребе DEA као слабе базе и растварача, примећена је компетитивна реакција полимеризације. Овакве полимеризације акрилата у присуству неутралних паладијумових комплекса познате су у литератури [136-138].

И ови експериментални резултати су показали да се испитивана Хекова реакција одвија брже у присуству јаке базе, што је у сагласности са добијеним теоријским резултатима. На основу наших рачунарских истраживања показано је да је за претварање комплекса **1** у каталитички активну Pd(0)-врсту потребна значајна количина енергије, и то знатно виша у случају слабе базе (111,8 kJ/mol). На основу наведених чињеница, могло се претпоставити да је фаза преактивације катализатора одговорна за брзину Хекове реакције, изведене у нашој лабораторији, односно под нашим реакционим условима. Али, да бисмо били сигурни у то било је потребно испитати и наредне кораке Хекове реакције рачунарским методама. Нарочито је било интересантно испитати фазу оксидативне адиције, за коју се, иначе сматра да је најчешће одговорна за брзину Хекове реакције.

2.4. *Механистичко разматрање оксидативне адиције јодбензена на комплекс 5 (DEA–Pd(0)–Cl)*

На основу претходних резултата закључили смо да и сам комплекс **5**, добијен у процесу преактивације, представља каталитички активну врсту. У овом делу биће описан механизам оксидативне адиције (корак б на схеми 37) арил-јодида на *in situ* добијени координативно незасићен диетаноламински паладијум(0)-комплекс.

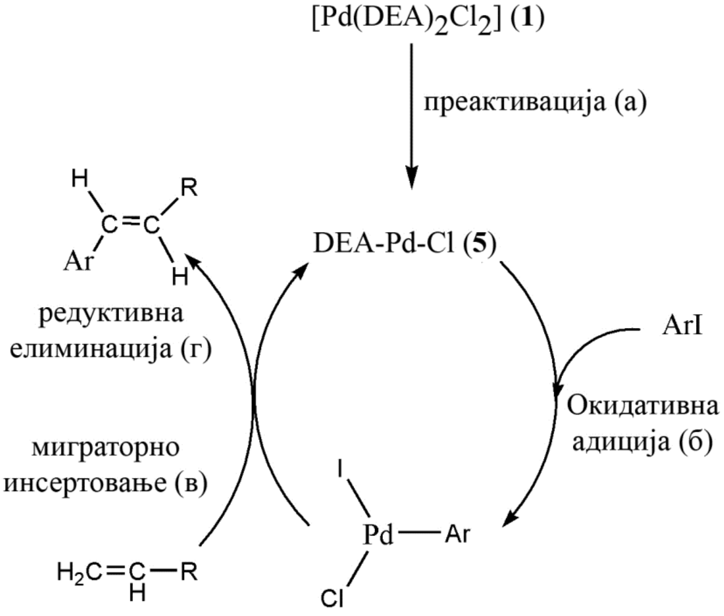


Схема 37. Претпостављени механизам каталитичког циклуса Хекове рекације, у којој се **5** користи као прекатализатор.

Механизам реакције између активираног комплекса **5** и јодбензена изучаван је, такође, коришћењем метода функционала густине. Пронађена су два механистича пута оксидативне адиције јодбензена на Pd(0)-комплекс **5**. Ови реакциони путеви представљени су на схеми 38. Први механизам почиње нуклеофилним нападом паладијума на јод, при чему се формира тетракоординовани комплекс (**16** на схеми 38) преко интермедијера **14** и прелазног стања **15** (пут А). Други механизам почиње нападом паладијума на бензенов прстен, и наставља се преко прелазних стања **16**, **18**, **20** и **22** и интермедијера **17**, **19** и **21** (пут Б). На крају овог механистичког пута формира се трикоординовани комплекс **23**.

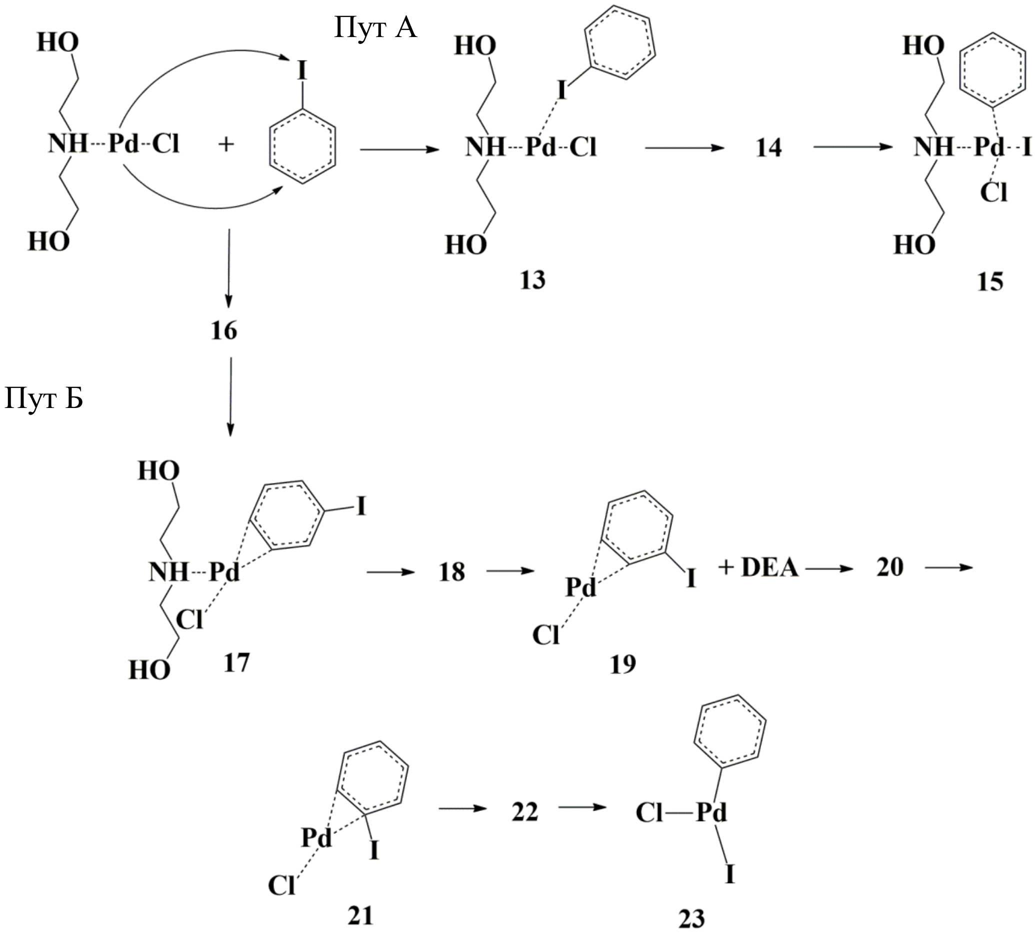
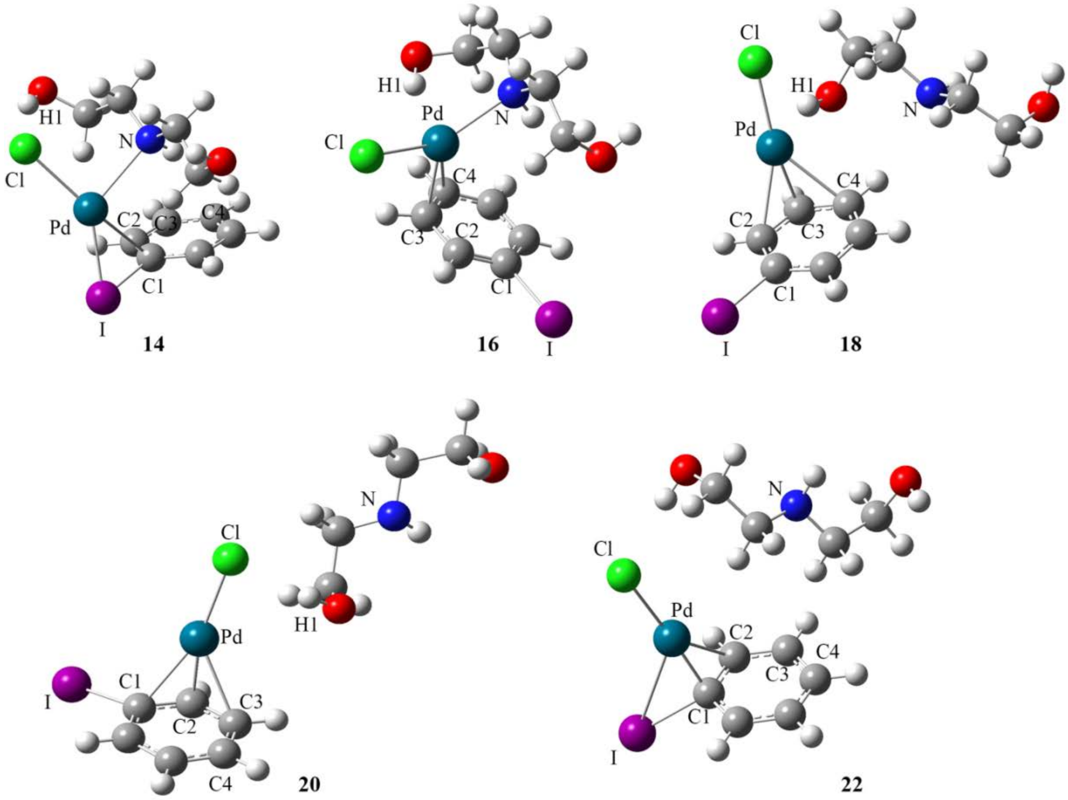


Схема 38. Предложени механизам оксидативне адиције јодбензена на **5**. DEA на путу Б представља ослобођени молекул растварача.

Оптимизоване геометрије свих прелазних стања представљене су на слици 33. Одабрана међуатомска растојања и углови веза у прелазним стањима и интермедијерима дати су у табелама 22 и 23 Експерименталног дела. Енергетски дијаграм трансформационих реакција представљен је на схеми 39, а укупна енергија, енталпија и слободна енергија свих реакционих врста у табели 24 Експерименталног дела.



Слика 33. Оптимизоване геометрије свих прелазних стања у истраживаној реакцији.

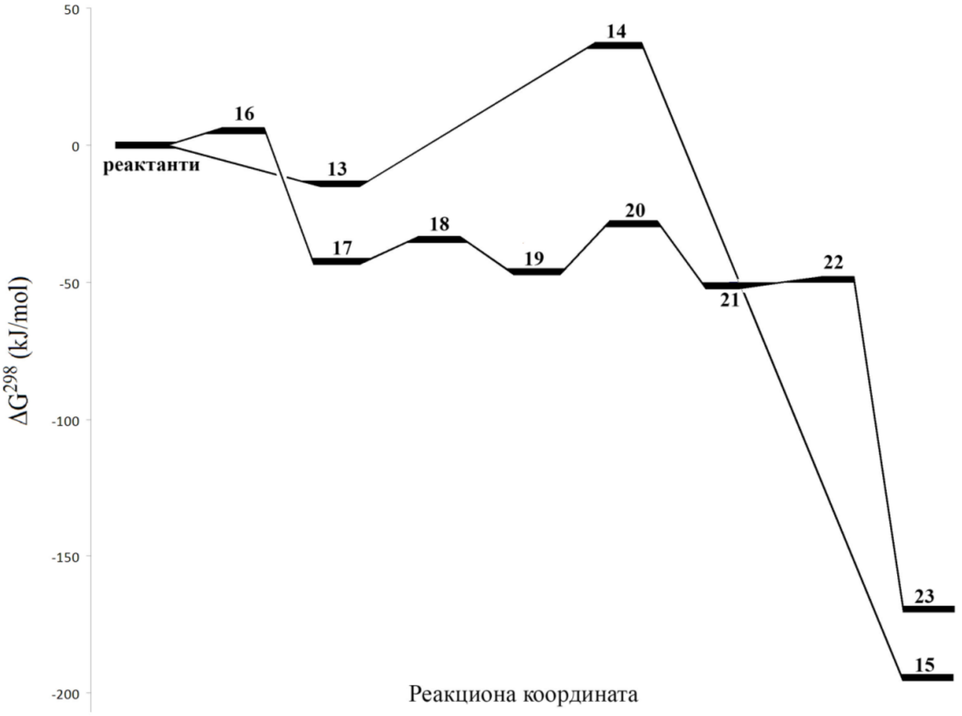
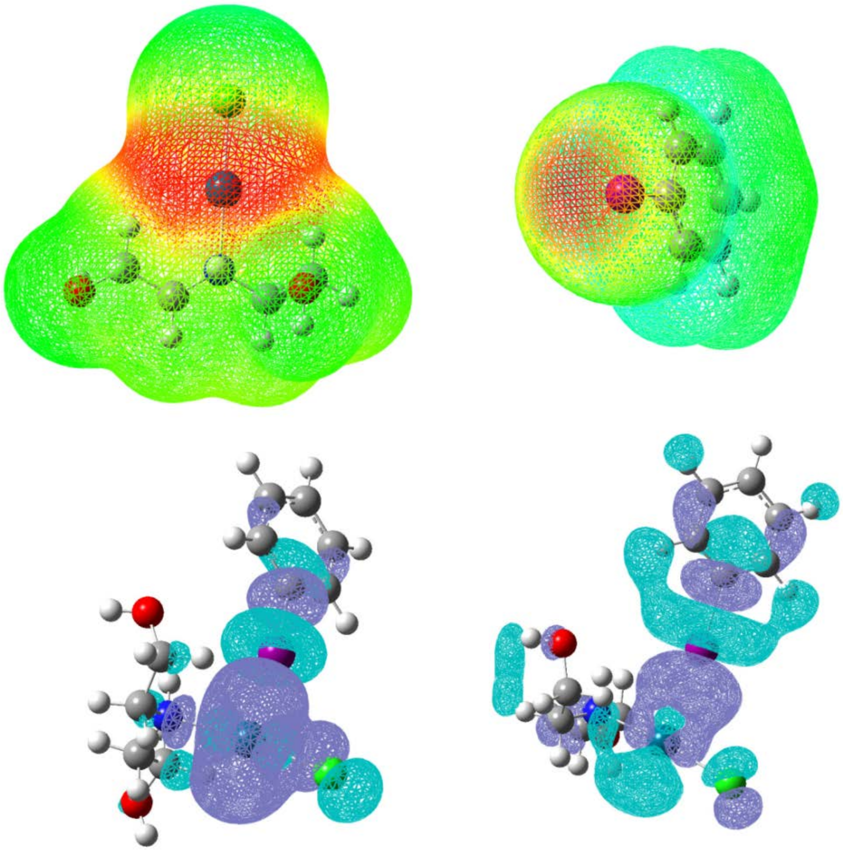


Схема 39. Енергетски дијаграм за механистичке путеве А и Б. Реактанти на схеми представља збир енергија структуре **5** и јодбензена.

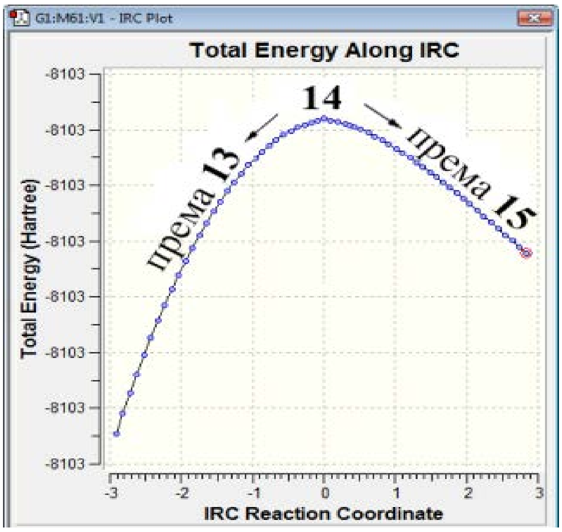
2.4.1. *Механистички пут А*

На слици 34 приказана је HOMO мапа активираног комплекса (**5**) и LUMO мапа јодбензена. HOMO-Мапа показује подручје у **5** које је „најбогатије“ електронима (Pd), и у сагласности је са NBO анализом активираног комплекса, која показује да се на атому паладијума налазе пет слободних електронских парова у *d*-орбиталама. Са друге стране, LUMO мапа показује да је атом јода електрон-најдефицитарније подручје у јодбензену.



Слика 34. HOMO-Мапа активираног комплекса **5** (горе лево) и LUMO мапа јодбензена (горе десно). HOMO (доле лево) и LUMO (доле десно) орбитале интермедијера **13**.

На основу ових мапа, може се очекивати да ће паладијум из активираног комплекса извршити нуклеофилни напад на јод из јодбензена. Наши прорачуни су потврдили ову претпоставку. Овај корак реакције протиче без пролажења кроз прелазно стање, уз стабилизацију система (схема 39, табела 24) и формирање **13**. Као што се и могло очекивати, NBO наелектрисање на паладијуму је повећано (–0,192) у односу на наелектрисање у активираном комплексу (–0,361), док је наелектрисање на јоду у односу на јодбензен снижено (0,104 у односу на 0,146). Према NBO анализи интермедијера **13**, на паладијуму се у *d*-орбиталама налази пет слободних електронских парова, при чему је попуњеност једне од орбитала значајно снижена (1,72). Овај слободни електронски пар се делокализује у σ-везивну $0{,}76(sp^{3,65})_{\mathrm{C1}}$+ $0{,}65(p)_{\mathrm{I}}$ орбиталу. Pd не гради ковалентне везе са донорским атомима лиганада. Уместо тога, постоји снажна донација електронске густине са $sp^{2,96}$-орбитале Cl-a, $sp^{4,62}$ орбитале N-a и скоро чисте *s*-орбитале са I у формално празну $sd^{0,14}$-орбиталу паладијума. HOMO и LUMO су приказани на слици 10. Обе орбитале су делокализоване, највећи допринос HOMO даје паладијум, док значајан допринос LUMO даје C1 атом. Због тога смо испитивали нуклеофилни напад паладијума на C1, као следећи корак механистичкког пута A. Овај корак реакције се одвија преко прелазног стања **14** (слика 33), уз енергетску баријеру од 50,7 кЈ/mol. Резултати IRC рачуна за прелазно стање **14** представљени су на слици 35. У овом прелазном стању, док C1 прилази паладијуму, долази до истовременог раскидања C1–I везе (табела 22). Овим процесом се формира интермедијерни комплекс **15**. Овај комплекс поседује благо деформисану квадратно-планарну координацију (табела 23). NBO-Аанализа комплекса **15** показује присуство Pd–C1 и Pd–I ковалентних веза, са хибридним саставом $0{,}62(sp^{0,22}d^{1,98})_{\mathrm{Pd}}$+ $0{,}78(sp^{3,24})_{\mathrm{C1}}$ и $0{,}51(sp^{0,37d0,86})_{\mathrm{Pd}}$ + $0{,}86(sp^{5,19})_{\mathrm{I}}$. Снижена попуњеност σ Pd–C1 везе (1,84) последица је делокализације у σ*-антивезивну Pd–I орбиталу. Повећање попуњености у овој антивезивној орбитали може бити повезано са слабљењем и издуживањем Pd–I везе, у односу на прелазно стање **14** (табела 22). Како су фенил-група и јод везани за паладијум, оксидативна адиција је завршена по механистичком путу A. Са друге стране, паладијум је још увек координован са Cl-ом и DEA, што је потврђено снажним донорским ефектом слободних електронских парова донорских атома (Cl и N, хибридне орбитале $sp^{2,58}$ и $sp^{4,77}$ са попуњеношћу 1,78 и 1,73) у формално празну $sp^{4,22}d^{0,07}$ орбиталу паладијума.



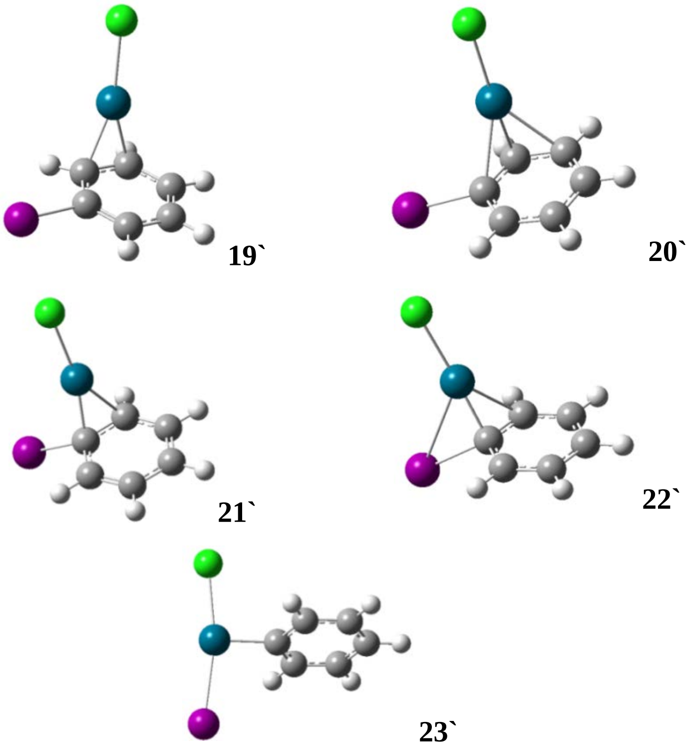
Слика 35. IRC за прелазно стање **14**.

2.4.2. *Механистички пут Б*

Узимајући у обзир способност π-електронског система бензена да делокализује вишак електрона, може се очекивати да ће електрон-суфицитарни паладијум из активираног комплекса напасти бензенов прстен и наградити π-комплекс Ова претпоствка је потврђена проналажењем механистичког пута Б за оксидативну адицију (схема 38). По овом механизму, оксидативна адиција започиње координацијом паладијума за C3–C4 везу. Овај процес се одвија преко прелазног стања **16** (слика 33), за које је потребна енергија активације од 5,2 kJ/mol, дајући интермедијер **17**. У овом интермедијеру NBO наелектрисање паладијума је више него у активираном комплексу (–0,043 наспрам –0,361), док се NBO наелектрисања на угљениковим атомима смањују у односу на она у јодбензену. На пример, на атомима C3 и C4 она износе (у јодбензену) –0,184 и –0,203, док у **17** на истим атомима наелектрисања износе –0,243 и –0,249. Додатно, NBO анализа интермедијера **17** показује да постоји снажна делокализација електронске густине из сваке π-орбитале у наспрамну π*-антивезивну орбиталу, чиме се потврђује делокализација у шесточланом прстену. Такође, постоји и делокализација електронске густине из *d*-орбитала паладијума (са последицом смањења попуњености) у π*-антивезивну C3–C4 орбиталу. У даљем току реакције, у истраживаном молекулском систему долази до више премештања дуж бензеновог прстена, чиме се омогућује прилаз паладијума јоду (видети дужине веза из табеле 22). На овај начин, преко прелазних стања **18** и **20** формирани су интермедијери **19** и **21**. За поменута прелазна стања неопходно је достићи активационе баријере од 8,0 и 17,1 kJ/mol.

Круцијална улога прелазног стања **18** је у томе што се раскида координативна веза између паладијума и DEA. Од овог ступња реакције, DEA се понаша као молекул растварача. Због значајног утицаја водоничних веза на ток реакције, у овом делу дисертације представићемо део истраживања у ком је молекул DEA укључен у наше прорачуне. Атом водоника из хидроксилне групе овог једињења образује снажну водоничну везу са хлором (H1 у схеми 65), и самим тим, утиче на структуру и енергије интермедијера и прелазних стања. У интермедијеру **19**, паладијум је координован са хлором и C2–C3 везом, што је потврђено делокализацијом електрона из $sp^{2,41}$-орбитале хлора (са попуњеношћу 1,8) у формално празну $sp^{0,05}d^{0,08}$ орбиталу паладијума (чија је попуњеност 0,27), и делокализацијом електрона из *d*-орбитале паладијума (попуњеност 1,69) у π*-антивезивну C2–C3 орбиталу. У **21** приметна је мала попуњеност *d*-орбитале паладијума (1,64), $sp^{2,31}$-орбитале хлора (1,80) и π-везивне $0,74(p)_{C1} + 0,67(p)_{C2}$ орбитале (1,68). Слободни електронски пар са паладијума делокализује се у π*-антивезивну C1–C2 орбиталу, док се слободни електронски пар са хлора и електрони из π C1–C2 орбитале делокализују у формално празну $sp^{0,05}d^{0,07}$ орбиталу паладијума. У даљем току реакције, интермедијер **23** настаје преко прелазног стања **22**, уз потребну енергију активације од само 0,7 kJ/mol. Главна карактеристика прелазног стања **22** и насталог комплекса **23** је да паладијум поседује искривљену тригоналну координацију. Трикоординовани комплекси паладијума су познати у литератури [41,42,47-49]. У прелазном стању **22** формира се слаба Pd–C1 веза. У комплексу **23** паладијум формира ковалентне везе са C1 и I, чији хибридни састави су $0,68(sp^{0,11}\mathrm{d}^{2,12})_{Pd} + 0,73(sp^{3,85})_{C1}$ и $0,47(sp^{0,32}\mathrm{d}^{0,71})_{Pd} + 0,88(sp^{5,76}d^{0,01})_{I}$. Паладијум је координован за хлор, што је документовано делокалозацијом слободног електронског пара са хлора ($sp^{4,68}$ орбитала са окупанцом 1,71) у формално празну $sp^{4,81}d^{0,10}$ орбиталу паладијума.

Геометрије **19**-**23** оптимизоване су и без присуства DEA молекула (**19`**-**23`**). Њихове структуре представљене су на слици 36, а одабране дужине веза и углови у табелама 25 и 26 у Експерименталном делу, док су укупна енергија, енталпија и слободна енергија представљени у табели 27 (Експериментали део). Упоређивање ових структура са аналогним структурама у присуству молекула DEA недвосмислено указује на значајан утицај водоничних веза на ток реакције. Присуство молекула DEA снижава активационе баријере за формирање свих прелазних стања на механистичком путу Б. Како се DEA користи и као растварач у реакцијама са слабом базом, претпостављамо да је утицај овог молекула у стварности још већи.



Слика 36. Оптимизоване герометрије неких учесника механистичког пута Б, у којима је молекул DEA изостављен из прорачуна.

Упоређивањем структура и енергија интермедијера **15** и **23** примећују се и сличности и значајне разлике. Pd–C1 и Pd–I везе су формиране у оба интермедијера, и присутна су четири слободна електронска пара у скоро чистој *d*-орбитали паладијума. Са друге стране, у комплексу **15** јављају се стерне сметње индуковане DEA лигандом, док је комплекс **23** координативно незасићен. Вредност ΔG^{298} за **23** је виша за 25,5 kJ/mol од вредности за комплекс **15**. Ове чињенице имплицирају да је комплекс **23** реактивнији и структурно повољнији за следећи корак реакције (миграторно инсертовање). Енергетика ова два механистичка пута указује на то да је активациона баријера за формирање прелазног стања **14** значајно већа од свих активационих баријера у механистичком путу Б. Због свега наведеног, можемо закључити да пут Б пружа значајно повољнији механизам за оксидативну адицију јодбензена на комплекс **5**.

Наша претходна истраживања процеса преактивације комплекса **1** у каталитички активни комплекс **5** показала су да овај процес изискује значајно више активационе енергије него процеси у путевима А и Б оксидативне адиције. На основу тога, може се закључити да оксидативна адиција није одговорна за брзину Хекове реакције и циклуса представљеног на схеми 38, већ фаза преактивације.

2.5. *Миграторно инсертовање и β-хидридна елиминација*

Тема овог дела је механизам миграторног инсертовања и β-хидридне елиминације за реакцију метил-акрилата са бромбензеном, јодбензеном и јоданизолом [139]. Промена слободне енергије наведених корака испитиваних реакција показује да су механизми ових реакција веома слични (схема 40). Претпостављени механизам ове две фазе реакције представљен је на схемама 41 и 42, а одабрана међуатомска растојања у прелазним стањима и интермедијерима представљена су у табели 28 у Екпсерименталном делу. Као што је већ експериментално показано [131,135], производи ових реакција су цинамати. Промена слободне енергије наведених корака реакција метил-акрилата са употребљеним арил-халогенидима показује да су механизми ових реакција веома слични (схема 41).

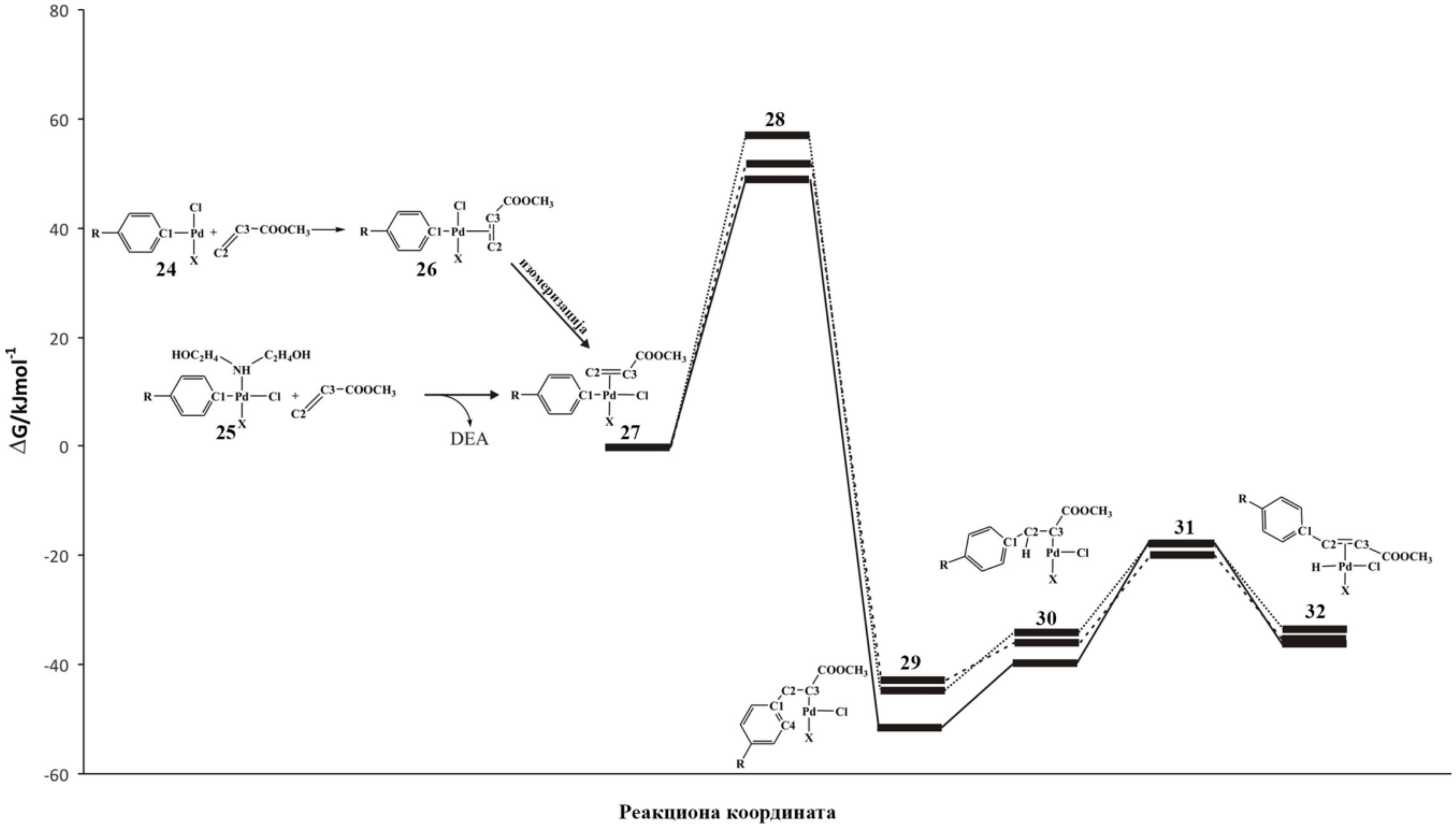


Схема 40. Енегретски дијаграм за миграторно инсертовање и β-хидридну елиминацију у Хековој реакцији арилације метил-акрилата са бромбензеном (R = H, X = Br, пуна линија), јодбензеном (R = H, X = I, испрекидана линија) и јоданизолом (R = OCH_3, X = I, тачкаста линија).

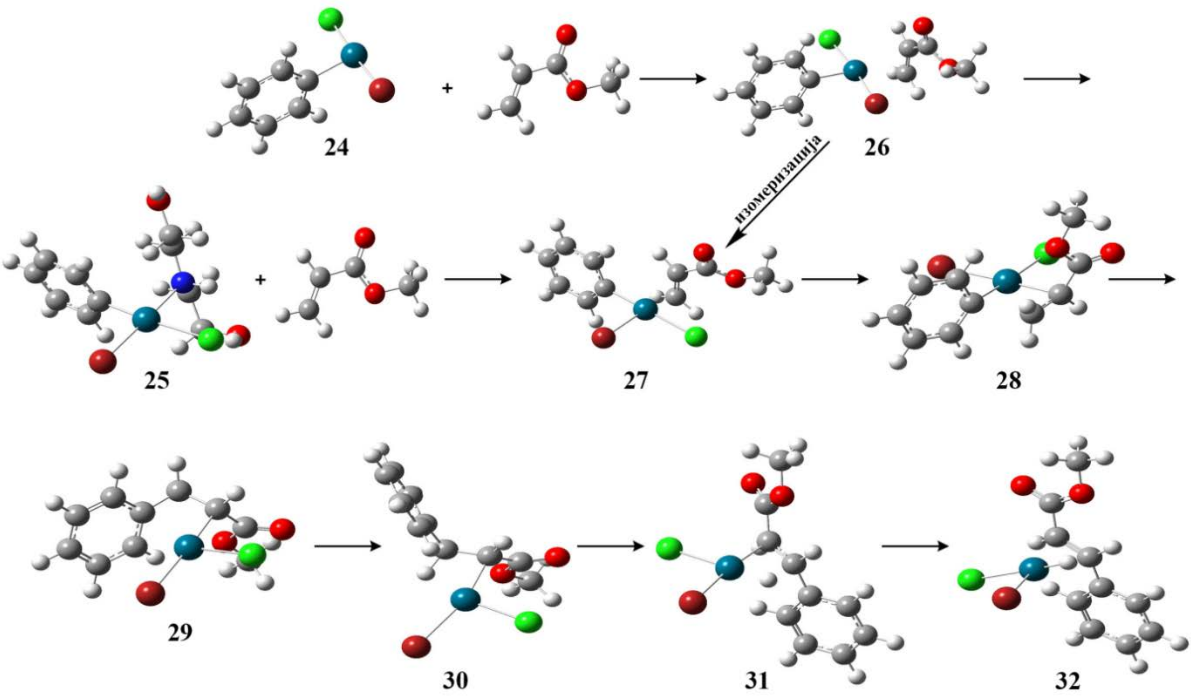


Схема 41. Механизам миграторног инсертовања и β-хидридне елиминације у каталитичком циклусу ариловања метил-акрилата са бромбензеном.

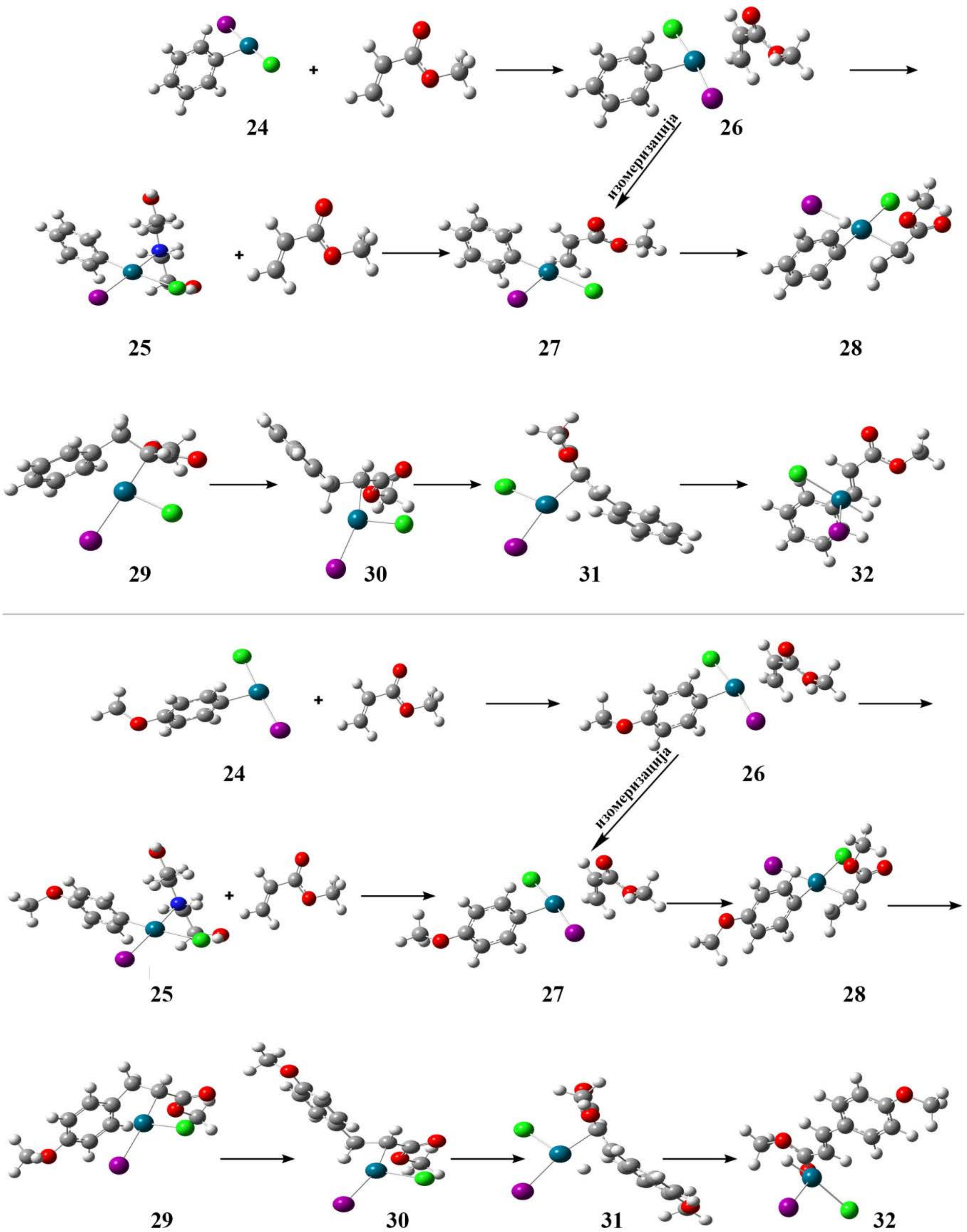
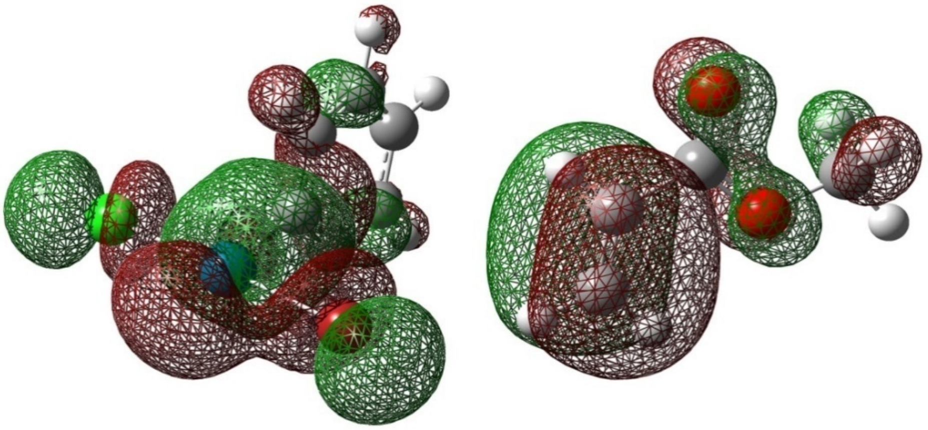


Схема 42. Механизам миграторног инсертовања и β-хидридне елиминације у каталитичком циклусу ариловања метил-акрилата са јодбензеном (горе) и јоданизолом (доле).

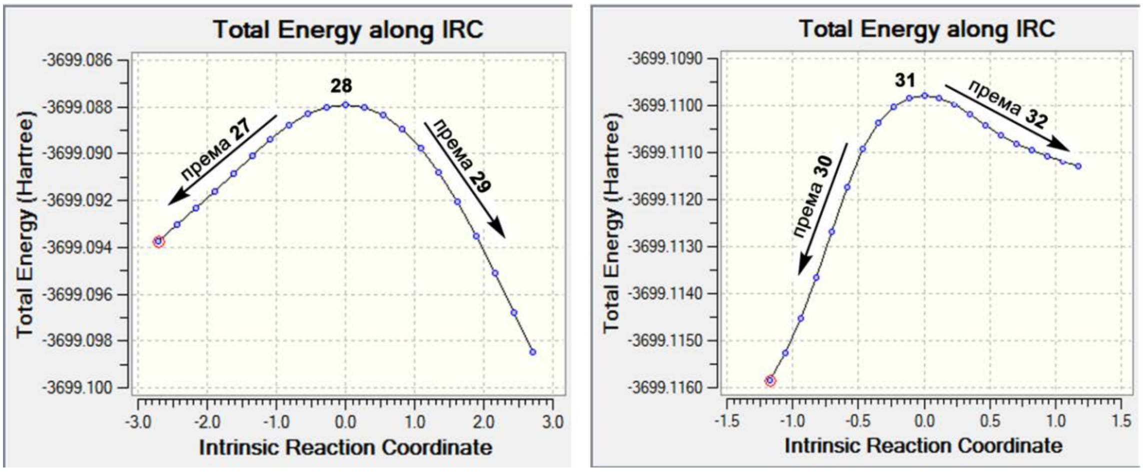
При разматрању ових фаза Хекове реакције, пошли смо од интермедијера **15** и **23** који су производи оксидативне адиције јодбензена на каталитички активни комплекс **5**. Може се претпоставити да ће оксидативна адиција и бромбензена на **5** ићи истим механистичким путем, уз настајање интермедијера **24** и **25** (схеме 41 и 42). Наше истраживање показује да миграторно инсертовање започиње координацијом метил-акрилата за оба ова интермедијера.

Чињенице које иду у прилог овој претпоставци су: LUMO интермедијера **24** означава атом паладијума као електронима најдефицитарније подручје, док HOMO метил-акрилата истиче двоструку везу као електронима најсуфицитарнију регију (слика 37). Затим, NBO наелектрисања на атомима паладијума, C2 и C3 метил-акрилата износе 0,25, –0,27 и –0,31. Производ координације олефина за **24** је *trans*-координовани интермедијер **26** (схеме 40 и 42). Како *trans*-комплекс **26** није каталитички активан, претпостављамо да се под реакционим условима које смо ми применили [130,135,140] овај интермедијер изомеризује у мање стабилан (за 5,6 kJ/mol), али каталитички активан *cis*-комплекс **27**. Ова претпоставка је оправдана литературним подацима [141].



Слика 37. LUMO интермедијера **24** (лево) и HOMO метилакрилата (десно).

Узимајући у обзир *trans*-ефекат [142-144], може се очекивати супституција неутралног DEA лиганда у интермедијеру **25** метил-акрилатом [47,145]. У сагласности са овом претпоставком је и NBO анализа овог интермедијера. Према овој анализи, постоји веома слаба донација електронске густине слободног електронског пара са атома азота из DEA (sp^3-орбитала) у формално празну *p*-орбиталу паладијума. Ова чињеница ипмлицира брзу супституцију DEA лиганда метил-акрилатом, при чему настаје интермедијерни *cis*-комплекс **27**. Добијени интермедијер поседује квадратно-планарну координацију (схема 66). NBO-Анализом интередијера **27** је утврђено да је атом Pd *spd*^{2}-хибридизован. Такође, формира две ковалентне везе (са C1 и бромом) и две координативне везе (са C2–C3 π-орбиталом и хлором). У даљем току реакције долази до истовременог настајања нове σ C1–C2 и раскидања σ Pd–C1 везе (схема 66 и табела 28). Овај корак реакције се одвија преко прелазног стања **28** за које је потребна енергија активације од 48,8 kJ/mol (схема 42, IRC прорачун слика 38). При овоме настаје коначан производ миграторног инсертовања, интермедијер **29**. Према NBO анализи, Pd формира две ковалентне σ везе (Pd–C3 и Pd–C1), и две координативне везе (са бромом и са π-орбиталом C1–C4 везе). Важно је напоменути да је координативна инеракција Pd са π C1–C4 везом нарочито слаба.

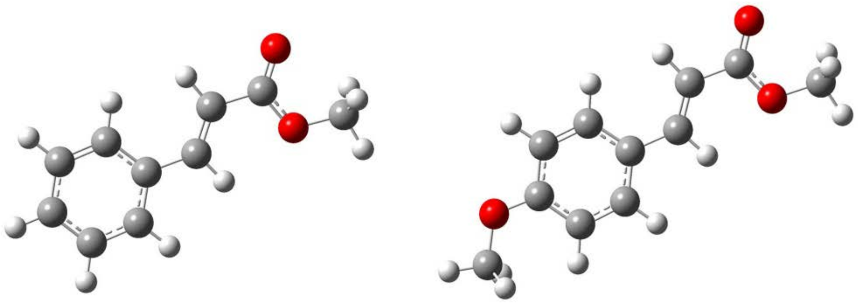


Слика 38. Резултат IRC прорачуна за прелазна стања **28** (лево) и**34** (десно) у каталитичком циклусу ариловања метил-акрилата бромбензеном.

Реакција се даље наставља β-хидридном елиминацијом. Пошто је β-водоник удаљен од атома Pd, структура интермедијера **29** није погодна за ову врсту реакције. Имајући у виду реакционе услове (повишена температура) [130,135,140], и чињеницу да је координативна интеракција између атома Pd и π C1–C4 орбитале веома слаба, разумно је очекивати да ће се комплекс **29** изомеризовати у агостични комплекс, за који је карактеристично присуство трицентричне-двоелектронске везе [146,147]. Наша истраживања показују да је структура комплекса **30** погодна за реакцију β-хидридне елиминације. У овом агостичном комплексу Pd формира две ковалентне везе (са C1 и C3) и једну координативну везу (са атомом брома). β-Водоник у **30** је окренут према атому Pd, чиме је омогућено формирање трицентричне-двоелектронске C–H–Pd везе.

Постојање ове везе у комплексу **30** утврђено је NBO анализом. σ C2–H веза делокализује се у формално празну *sp*^{3}-орбиталу паладијума. Последица ове делокализације је повећана попуњеност формално празне орбитале на паладијуму (0,21), а C2–H је за 0,04 Å дужа него одговарајућа веза у интермедијеру **29** (табела 28). У следећем кораку реакције, β-водоник, преко прелазног стања **31**, прелази са C2 на атом паладијума (схеме 41 и 42). За овај ступањ реакције потребна је енергија активације од 33,8 kJ/mol. Дакле, у овом прелазном стању долази до раскидања C2–H и настанка нове Pd–H везе (табела 28). Поред ових, формира се и нова π-веза између атома угљеника (C2–C3). Производ овог корака реакције је интермедијер **32**, у коме Pd образује ковалентне везе са атомима брома и водоника, и координативне везе са хлором и π орбиталом C2–C3 везе.

Као последица *trans*-ефекта, координативне интеракције са π-орбиталом су веома слабе, што интермедијер **32** чини подложним лиганндној супституцији. Како је DEA реакциони медијум, може се очекивати да ће се овај молекул координовати за паладијум. Овиме се метил-цинамат ослобађа као производ реакције. У реакцији са јоданизолом, ослобођени производ је *p*-метоксицинамат. Оптимизоване геометрије добијених цинамата представљене су на слици 39.



Слика 39. Оптимизоване структуре производа реакције: метил-цинамат (лево) и метил-*p*-метоксицинамат (десно).

2.6. *Редуктивна елиминација*

Наша теоријска испитивања су показала да се, поред цинамата, у реакцији *in situ* гради и комплекс **33** (схема 43). Структура овог комплекса је веома слична стурктури комплекса **4** који је био испитиван раније. Показано је да се из комплекса **4** елиминује HCl преко прелазног стања које захтева значајно велику енергију активације од 101,8 kJ/mol. Комплекс **33** такође подлеже редуктивној елиминацији, при чему се ослобађа HBr и поново добија каталитички активан Pd(0)-комплекс **5**. Овај корак реакције представљен је прелазним стањем **34** (схема 43, IRC прорачун слика 38) за чије настајање је неопходна активациона енергија од 79,2 kJ/mol.

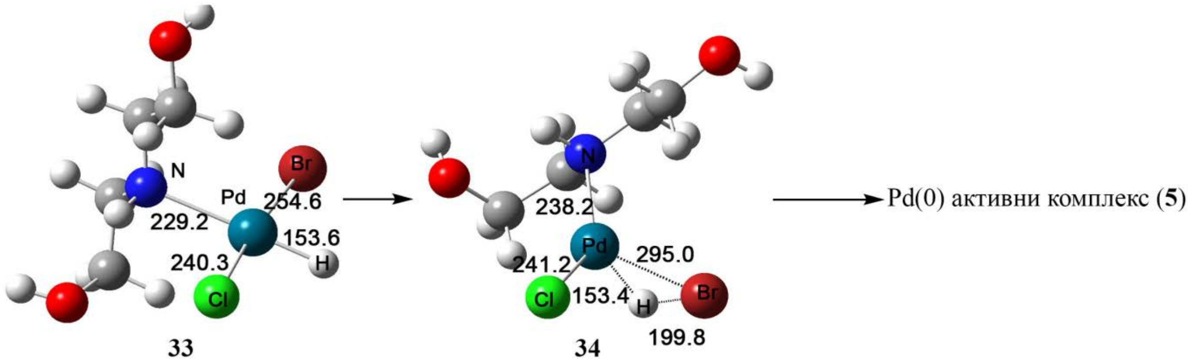


Схема 43. Механизам регенерације катализатора.

Са енергетског дијаграма на схеми 40 може се видети да и формирање нове C–C везе, при настајању Хековог производа, захтева релативно високу енергију активације, и износе редом 48,8, 51,6 и 57,0 kJ/mol за супстрате PhBr, PhI и $CH_3OC_6H_4I$. Међутим, иако веома сличне, ове активационе енергије нису у сагласности са нашим експерименталним резултатима, односно добијеним приносима производа реакција јодбензена, јоданизола и бромбензена и метил-акрилата, у којима је принос цинамата опадао следећим редом: PhI > $CH_3OC_6H_4I$ > PhBr.

Узимајући у обзир све испитиване кораке Хекове реакције, испоставило се да је последња фаза реакције – регенерација катализатора, корак који одређује брзину укупне реакције. Како је активациона баријера за елиминацију HBr виша од оне за елиминацију HI, наш закључак је да је декомпозиција комплекса **33**, односно формирање каталитички активног Pd(0)-комплекса корак који одређује принос производа Хекове реакције.

2.7. *Употреба јонске течности при извођењу Хекове реакције*

Пошто су се у, до сада ипситиваним, реакцијама јавили неки нежељени ефекти (у виду споредне полимеризационе реакције или грађења мале количине црног, елеметарног, паладијума), следећи наш циљ је био оптимизивање реакционих услова. Како бисмо унапредили реакциони протокол, и како бисмо избегли употребу токсичног ацетонитрила као растварача, употребили смо јонску течност (IL) диетаноламонијум-ацетат ([DEA][AcOH]) [140]. Употреба јонских течности, које многи називају још и „зеленим“ растварачима због њихове нетоксичности и, самим тим, еколошке прихватљивости, у органским реакцијама је последњих неколико година нарочито популарна. Употребљена диетаноламинска IL је, практично, у себи садржавала све компоненте неопходне за успешну реализацију Хекове реакције. Она је уједно била и растварач, и база, и лиганд за формирање прекаталитички активне Pd(II)-врсте. Такође, због своје способности да раствара комплексе паладијума, она је имала улогу да, током реакције одржава диетаноламински комплекс растворним, односно имала је улогу мобилне подршке Pd-катализатору.

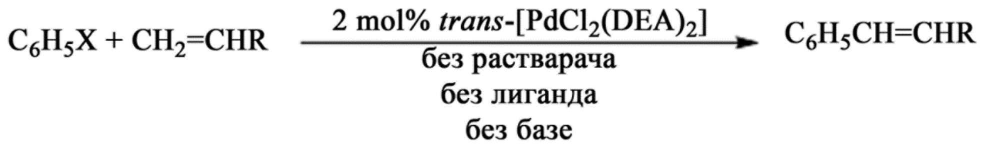
Структура IL је оптимизована помоћу метода функционала густине (схема 44). Наше истраживање је показало да не постоје раздвојени катјон (HDEA) и анјон (AcO^{-}) у јонској течности **35**, али захваљујући водоничним везама, молекулска асоцијација постоји. Молекул **35** је поларан, са парцијалним негативним наелектрисањем на атомима азота и кисеоника, и парцијалним позитивним наелектрисањем на атому водоника. Ове особине су карактеристичне за молекулске, односно јонске, течности. Добијене дужине веза указују на постојање јаких интермолекулских водоничних веза. NBO анализа, која показује изражену делокализацију електронске густине из *p*-орибатала на азоту у σ*-антивезивну O–H орбиталу сирћетне киселине, у сагласности је са тим.

Јонска течност је синтетизована по једноставном поступку мешањем еквимоларних количина DEA и AcOH. Из овако добијене јонске течности је добијен и комплекс **1** загревањем $PdCl_2$ и **35** на 55 °C. Из добијеног наранџастог раствора, након два дана, искристалисала је жуто-наранџаста супстанца. На основу ^{1}H-NMR и IR-спектроскопских података, као и на основу елементалне анализе, закључено је да структура добијеног комплекса одговара структури Pd-комплекса **1**.

Успешно комплексирање $PdCl_2$ са **35** навело нас је да испитамо ефикасасност каталитичког система јонска течност-паладијум (IL–Pd) у „зеленој“ Хековој реакцији. Реакција је изведена без додатних адитива (од којих се најчешће користе базе попут CH_3ONa, CH_3COONa, $NaHCO_3$, K_2CO_3, Et_3N и соли, попут амонијум-хлорида), који се додају како би стабилизовали каталитички активну Pd(0)-врсту. У нашем случају, употребљена јонска течност је, сама по себи, била све – и база и амонијумова со и агенс који имобилизује и стабилизује каталитички активан Pd(0)-комплекс.

Показало се да су оптимални услови реакције: 1,5 mmol%-ни $PdCl_2$ у **35** и температура од 100 °C. Као арил-халогениди употребљени су јодбензен и бромбензен. Њихова конверзија била је потпуна, уз 99% селективности у корист *trans*-производа. У току реакције формирао се хомогени жуто-наранџасти раствор. Добијени производи реакције су пречишћени хроматографијом на колони и изоловани. Принос добијених производа био је врло добар – преко 94% (табела 29).

Табела 29. Паладијум-катализована Хекова реакција у диетаноламонијум-ацетату.



	C_6H_5X	R	Време (h)	Принос (%)[a]
1	C_6H_5I	$COOCH_3$	12	96
2	C_6H_5Br	$COOCH_3$	16	94
3	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	12	95
4	C_6H_5Br	$COOC_2H_5$	16	93
5	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	12	96
6	C_6H_5Br	$COOC_4H_9$	17	91

[a] Изоловани принос; Само је *trans*-производ детектован ^{1}H-NMR-спектроскопијом.

Наши резултати су показали да овако изведена реакција, свакако представља унапређење Хековог протокола, гледано са више аспеката. Наиме, употребљена јонска течност убрзава растварање $PdCl_2$ и одговарајућег Pd(II)-прекатализатора. Каталитички систем остаје непромењен током реакције (не долази до појаве таложења црног паладијума). Такође, мишљење је да употеба јонске течности повећава стабилност Pd-катализатора, чиме му се продужава животни век током реакције. IL–Pd каталитички систем може се једноставно регенерисати, а производи лако одвојити простом екстракцијом (диетил-етар/*n*-хексан) и декантовањем из реакционе смеше. На слици 16 представљена је бифазна смеша IL–Pd каталитичког система (доњи слој) и диетил-етар/*n*-хексан (горњи слој), при чему је растворљивост жуто-наранџастог Pd-катализатора у јонској течности очигледна.

Слика 16. Бифазна смеша јонска течност-паладијум каталитички систем (доњи слој) и диетил етар/хексан (горњи слој).

Након екстракције производа из реакционе смеше, каталитички систем је регенерисан и употребљен у новој Хековој реакцији. IL–Pd каталитички систем је регенерисан три пута без значајног губитка у активности (принос производа реакције куповања био је до 5% нижи).

Иако је јасно да су јонске течности корисне у „зеленим“ Хековим реакцијама и другим хомогеним катализама, мало је познато о механизмима одигравања оваквих реакција. Нарочито се мало зна о њиховој улози у формирању прекаталитички активне врсте. Због тога смо истражили и могући механизам реакције грађења комплекса **1** користећи методе функционала густине.

Претпостављени механизам представљен је на схеми 44. Реакција започиње електрофилним нападом Pd на електронима богат азот у **35**. Тако, преко преалзног стања **36** настали три-координовани комплекс **37**, врши електрофилни напад, преко прелазног стања **38**, на азот другог молекула **35**, дајући комплекс **1**. Оптимизоване структуре представљене су на схеми 44. Одабрана међуатомска растојања у прелазним стањима и интермедијерима дата су у табели 30 у Експерименталном делу, а укупна енергија, енталпија и слободна енергија свих релевантних врста у табели 31 (Експериментални део).

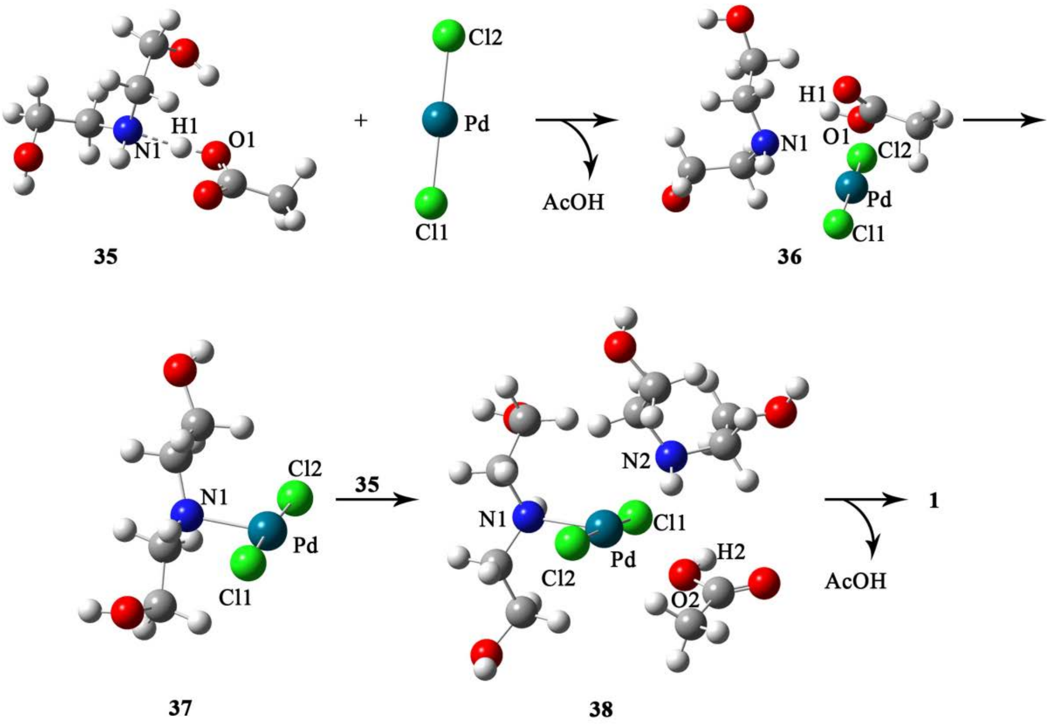
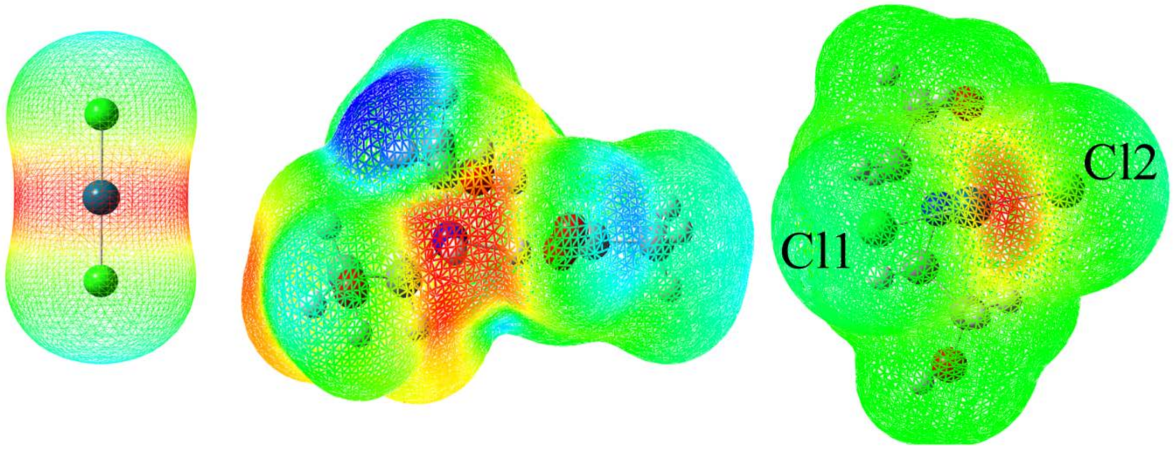


Схема 44. Механизам формирања прекатализатора Pd(II)-комплекса **1**.

На слици 40 представљене су LUMO мапа $PdCl_2$ и HOMO мапа **35**. На LUMO мапи се може видети да је електронима најдефицитарнији атом Pd, што је сагласно са NBO анализом, која показује да се у Pd атому у *d*-орбиталама налазе само четири електронска пара. Са друге стране, на HOMO мапи је представљен електронима најсуфицитарнији део молекула **35**, тј. атом азота. Поред ових чињеница, NBO наелектрисања на Pd (0,792) и на N (–0,702) иду у прилог претпоставци о електрофилном нападу Pd на N. Ова претпоставка је потврђена прелазним стањем **36** (схема 44). У овом прелазном стању, Pd–N1 веза се формира, док се веза N1–H1 у потпуности раскида (табела 30), уз потребну енергију активације од 75,2 kJ/mol. AcOH напушта реакциони систем као молекул растварача.



Слика 40. LUMO мапа $PdCl_2$, HOMO мапа **35** и LUMO мапа **37**.

Након прелазног стања **36** формира се три-координовани интермедијер **37** (схема 44). NBO-Анализом овог интермедијера утврђено је да донорски атоми лиганада, тачније слободни електронски парови у *p*-орбиталама азота, учествују са преко 80% у везама са паладијумом. Присутна је снажна делокализација електронске густине из сваке Pd–Cl везе у суседну σ*-антивезивну Pd–Cl орбиталу, као и из Pd–N1 у обе σ*-антивезивне Pd–Cl орбитале. Последица делокализације је смањена попуњеност орбитала око Pd (1,87). Pd атом још увек „поседује“ четири електронска пара, па је стога електрон-дефицитаран. LUMO-Мапа интермедијера **37** (слика 40) као и NBO анализа истичу атом Pd као могући електрофил.

Наше истраживање је показало да се електрофилни напад Pd из **37** на други молекул **35** одвија преко прелазног стања **38**, уз активациону баријеру од 120,6 kJ/mol. Слично као и у прелазном стању **36**, формира се веза Pd–N2, док се N2–H2 у потпуности раскида (схема 44), при чему још један молекул сирћетне киселине напушта реакциони систем као молекул растварача. Тиме је формирање Pd-комплекса **1** завршено.

2.8. *Испитивање Хекове реакције метил-метакрилата и неких арил-халогенида у присуству катализатора 1 и [DEA][AcOH]/DEA*

Како бисмо тестирали каталитичку ефикасност комплекса **1** у Хековој реакцији са 1,1-дисупституисаним олефинима, изведена је модел реакција са метил-метакрилатом [148]. Реакција је изведена на два начина: у присуству DEA, односно **35**, који су имали улогу и реакционог медијума, и базе и прекурсора прекаталитички активне врсте (комплекса **1**). Реакциони услови су подешени тако да се Pd-комплекс **1** добије *in situ*.

Познато је да се употребом различитих база може утицати на дистрибуцију производа и брзину Хекове реакције. Бројне комбинације база и растварача, на пример K_2CO_3 и DMF или NaOAc и Bu_3N у DMAc-у, употребљене су у различитим покушајима да се обезбеди ефикасна синтеза стерео- и регио-дефинисаних трисупституисаних олефина [149-151]. У нашем протоколу хомогене катализе, коришћени су јодбензен, јоданизол и бромбензен за ариловање метил-метакрилата.

У литератури се могу наћи два могућа начина формирања двоструке везе у Хековој реакцији 1,1-дисупституисаних олефина, то јест два начина β-хидридне елиминације. Први начин даје очекивани трисупституисани (унутрашњи) *E/Z*-олефин **А**, а други начин води до формирања 1,1-дисупституисаног (терминалног) олефина **Б** (схема 45).

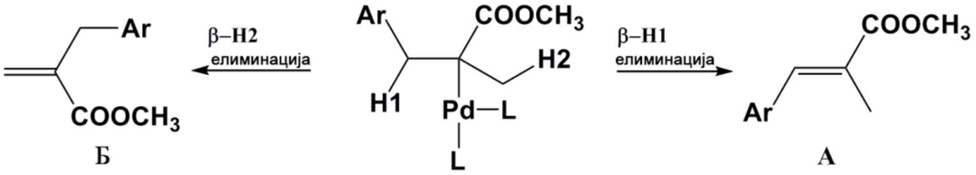
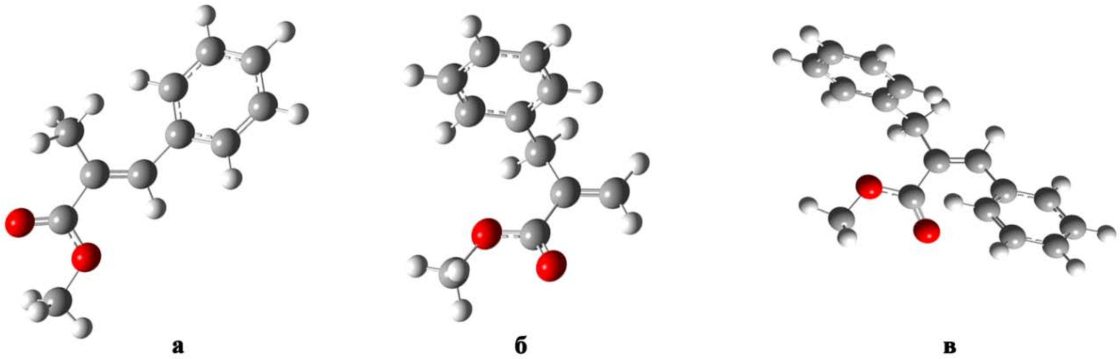


Схема 45. β-Хидридна елиминација у 1,1-дисупституисаним олефинима.

У нашој модел-реакцији добијена је смеша три олефина (**а**, **б** и **в**, слика 41), при чему је главни производ регеоселективне реакције олефин **а** (табела 32). Узимајући у обзир да олефин **б** поново подлеже Хековој реакцији, при чему настаје диариловани олефин **в**, може се закључити да је најбоља регеоселективност добијена у реакцији са

4-јоданизолом у DEA или **35** после 24 часа (**а** : (**б** + **в**) = 5 : 2,5). Региоселективност реакција са јодбезеном и бромбензеном била је нешто нижа. Принос диарилованог производа **в** био је највиши у реакцији са јодбензеном, и то након повећања реакционог времена са 12 на 24 часа. Треба напоменути да је у свим случајевима једини изоловани стереоизомер интерног олефина **а** био *E*-изомер, док је једини изоловани стереоизомер диарилованог олефина **в**, био *Z*-изомер. Стереоселективност је утврђена на основу ^{1}H NMR-спектара изолованих производа.



Слика 41. Оптимизоване геометрије **а**, **б** и **в** производа Хекове реакције.

Табела 32. Паладијум-катализовано ариловање метил-метакрилата.

Р.б.	Арил-халогенид[a]	Растварач	Време (h)	Однос производа[б] **а/б/в**
1	C_6H_5I	DEA	12	2,5 : 1 : 1
2	C_6H_5I	DEA	24	4 : 1 : 2
3	C_6H_5I	[DEA][HAc]	12	3,5 : 1 : 1
4	C_6H_5I	[DEA][HAc]	24	5,5 : 1 : 2
5	$CH_3OC_6H_4I$	DEA	12	2,5 : 1 : 0,8
6	$CH_3OC_6H_4I$	DEA	24	5 : 1 : 1,5
7	$CH_3OC_6H_4I$	[DEA][HAc]	12	3 : 1 : 1
8	$CH_3OC_6H_4I$	[DEA][HAc]	24	5 : 1 : 1,5
9	C_6H_5Br	DEA	12	2,5 : 1 : 1
10	C_6H_5Br	DEA	24	3 : 1 : 1
11	C_6H_5Br	[DEA][HAc]	12	3 : 1 : 1
12	C_6H_5Br	[DEA][HAc]	24	3,5 : 1 : 1

[a] Око 85% бромбензена и 4-јоданизола, и око 95% јодбензена, конвертовано је у производе реакције. [б] Однос производа је одређен коришћењем GC и на основу изолованих количина.

Каталитички систем IL–Pd остаје непромењен током хомогене каталитичке реакције (задржава се наранџаста боја реакционе смесе, не примећује се елементарни паладијум).

Иако литературни подаци показују да су Хекове реакције, изведене у присуству јонских течности, ефикасне и атрактиве, у научним радовима се, практично, не могу наћи подаци о механизму одигравања тих реакција. Из тог разлога, одлучили смо се да испитамо механизам наше такве реакције.

Као што је наведено горе, оксидативном адицијом јодбензена на каталитички активни Pd-комплекс **5**, могуће је настајање два интермедијера **24** и **25** (схеме 46, 47, 48 и 49), а у реакцији миграторног инсертовања метил-акрилата на ове интермедијерне комплексе, могуће је настајање интермедијера **26** и **27.** По аналогији с тим механизмом, претпоставили смо да ће се и реакција миграторног инсертовања метил-метакрилата одвијати по сличном механизму, што је подвргнуто испитивању помоћу метода функционала густине.

На основу HOMO мапе метил-метакрилата и LUMO мапе интермедијера **24** (слика 42) може се закључити да корак миграторног инсертовања започиње координацијом метил-метакрилата за **24**. Наиме, LUMO мапа интермедијера **24** показује да је Pd атом најдефицитарнији електронима, док HOMO мапа показује да је електронима најбогатији део метил-метакрилата двострука веза. NBO-Наелектрисања на атомима Pd, C2 и C3 износе 0,17, –0,30 и –0,12. Све ове чињенице иду у прилог могућој координацији метил-метакрилата за интермедијер **24**. Добијени комплекс **39** поседује *trans*-геометрију (схема 46). Овако добијени комплекс није каталитички активан. На основу литературних података, *trans*-комплекс **39** изомеризује се у *cis*-комплекс **40** који је мање стабилан (за 3 kJ/mol), али и каталитички активан.

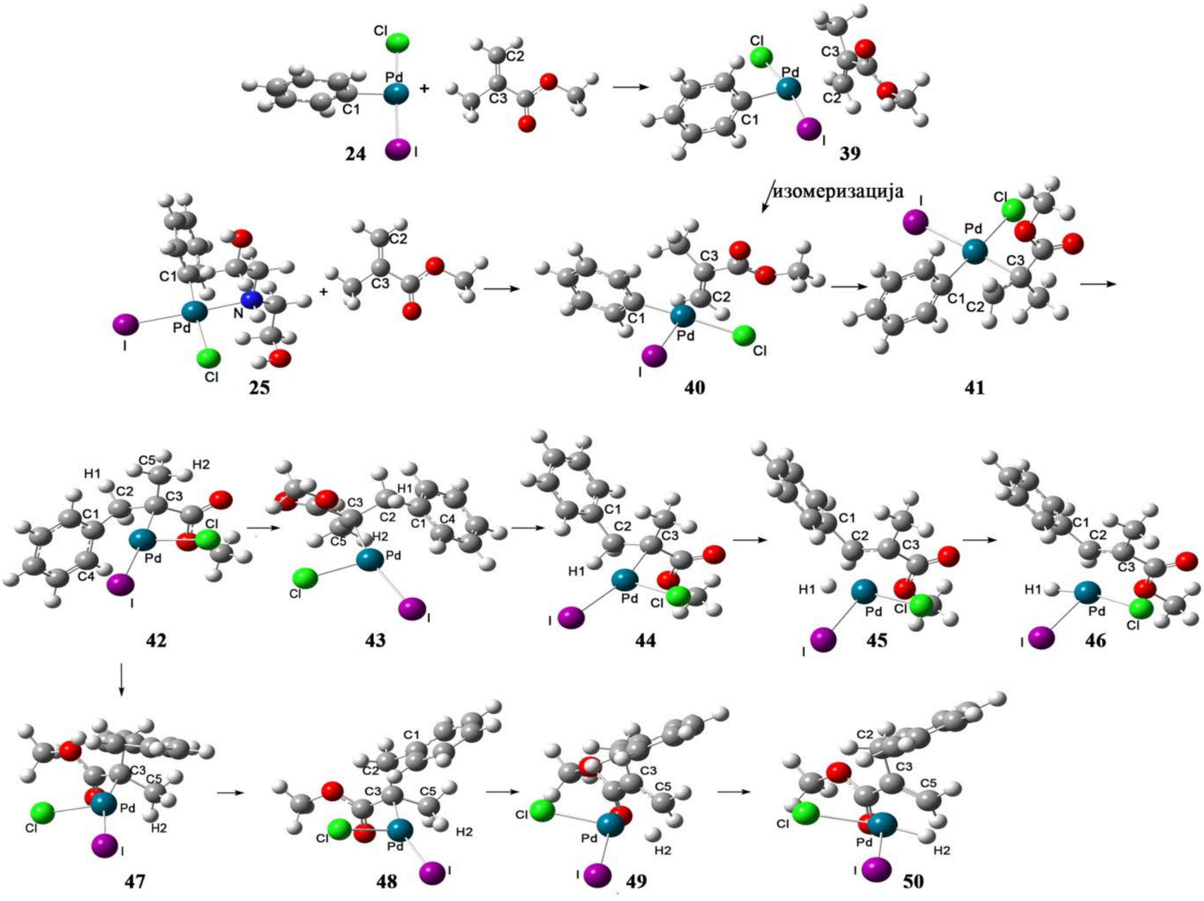


Схема 46. Могући механизми за миграторно инсертовање и β-хидридну елиминацију у каталитичком ариловању метил-метакрилата јодбензеном.

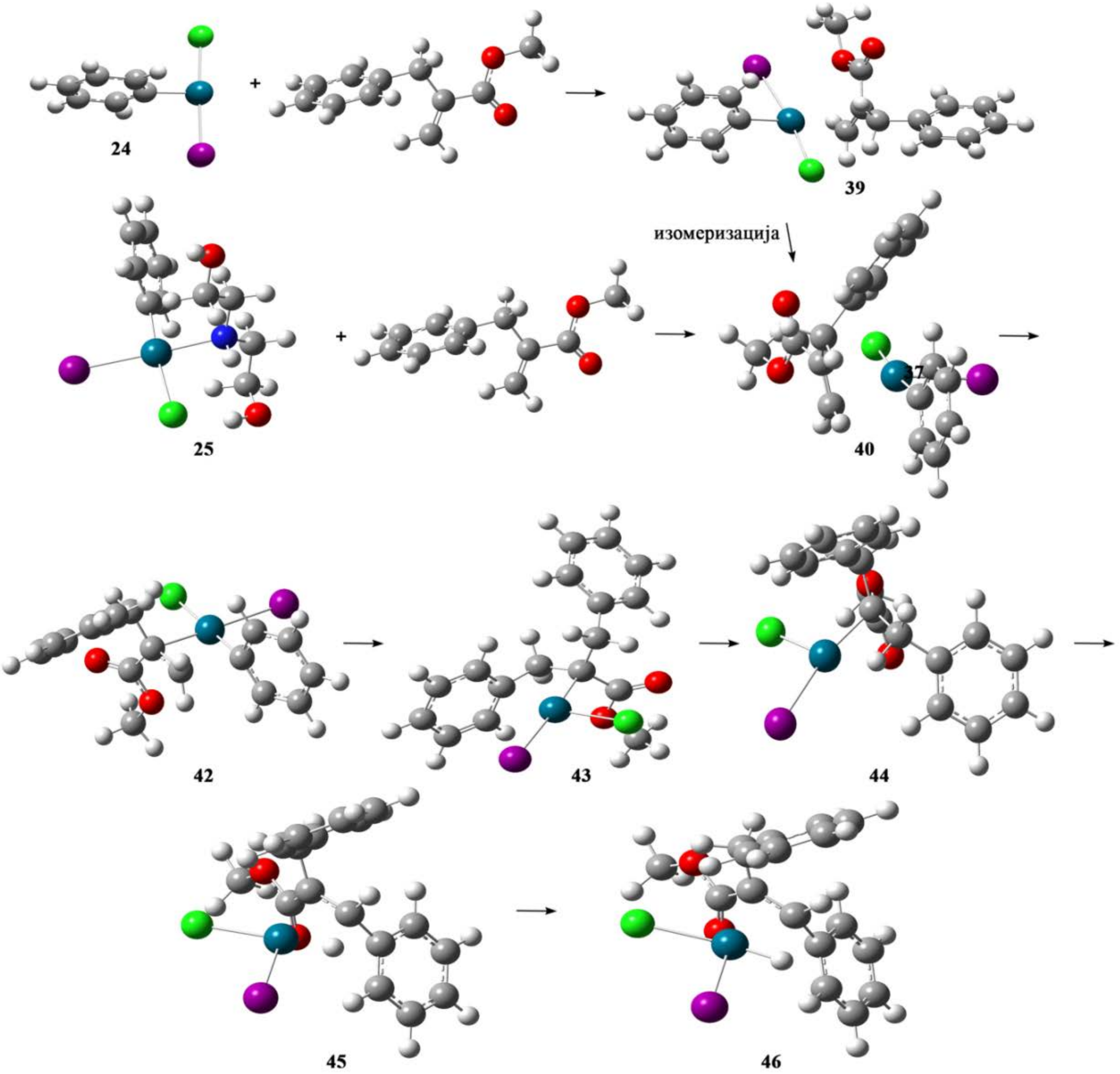


Схема 47. Могући механизми за миграторно инсертовање и β-хидридну елиминацију у реакцији производа **б** са јодбензеном, при чему се добија диариловани производ **в**.

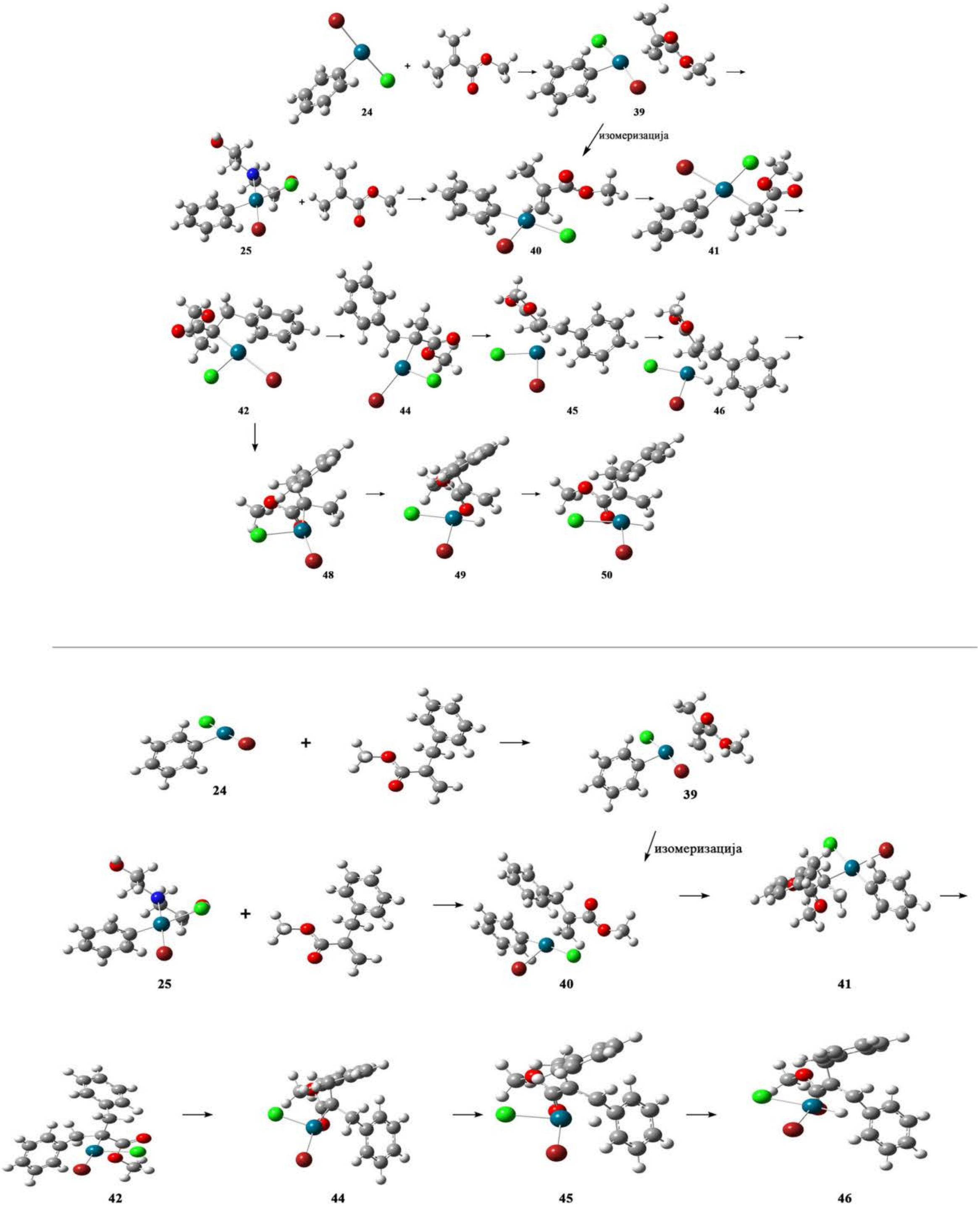


Схема 48. Могући механизми за миграторно инсертовање и β-хидридну елиминацију у каталитичком ариловању метил-метакрилата бромбензеном.

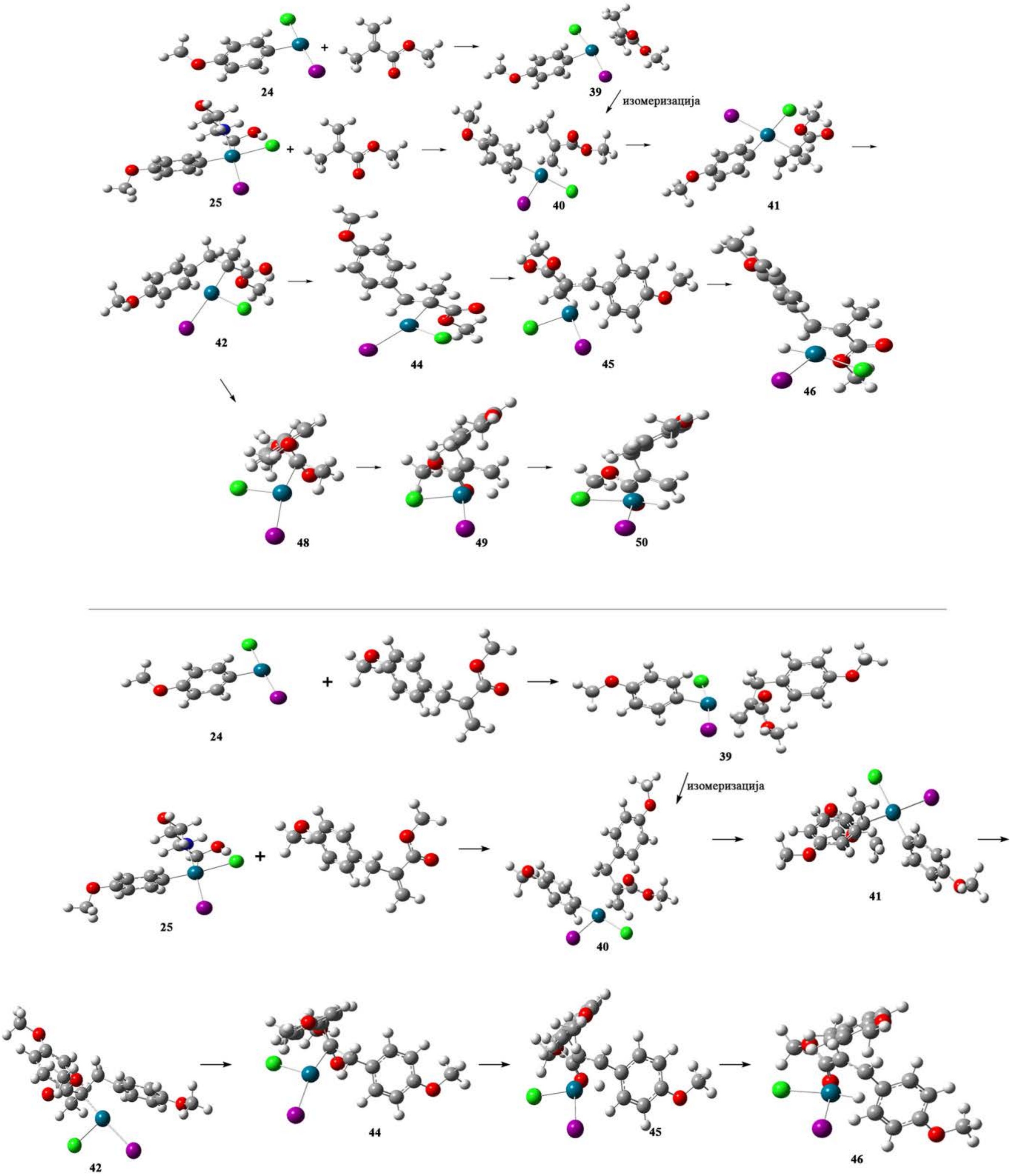
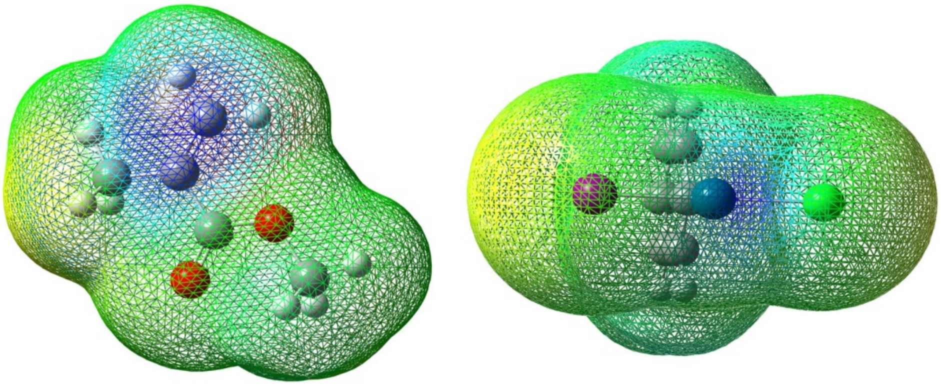


Схема 49. Могући механизми за миграторно инсертовање, β-хидридну елиминацијуу каталитичком ариловању метил-метакрилата јоданизолом.



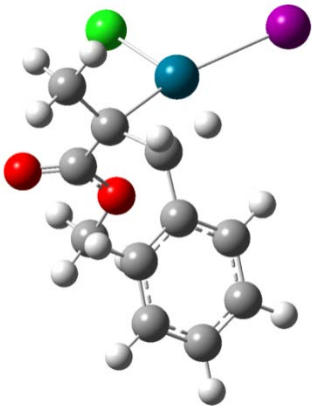
Слика 42. HOMO-Мапа метил-метакрилата (лево) и LUMO-мапа интермедијера **24**.

С друге стране, можемо претпоставити да ће због *trans*-ефекта, координативна веза Pd–N у комплексу **25** бити ослабљена. Ова претпоставка је потврђена NBO-анализом комплекса **25**, из које се може видети да постоји веома слаба донација електронске густине слободног електронског пара са донорског атома лиганда (N, sp^3-орбитала), у две формално празне орбитале Pd. Као последица овога, DEA лиганд се може лако супституисати метил-метакрилатом, при чему се добија интермедијерни комплекс **40** (схема 46). Комплекс **40** поседује квадратно-планарну геометрију. NBO-Анализа показује да је Pd spd^2-хибридизован. Притом, Pd формира две ковалентне везе (са C1 и I), и две координативне везе (са π-орбиталом C2–C3 везе и хлором). Смањена попуњеност σ Pd–C1 (1,81) и Pd–I (1,88) орбитала последица је узајамне делокализације електрона из ових везивних орбитала, у супротну σ*-антивезивну орбиталу. Атом Pd има четири слободна електронска пара у својим *d*-орбиталама, при чему је попуњеност једне смањена (1,86). Овај слободни електронски пар се делокализује у π*-антивезивну орбиталу C2–C3 везе, при чему се π орбитала C2–C3 везе делокализује у формално празну, скоро чисту *p*-орбиталу Pd. Такође, постоји снажна делокализација електронске густине слободног електронског пара са атома хлора у формално празну *p*-орбиталу Pd-a.

У следећем кораку реакције долази до формирања нове C1–C2 везе, уз истовремено раскидање σ Pd–C1 везе. Овај корак се одиграва преко прелазног стања **41**, за које је потребна енергија активације од 45,4 kJ/mol. При овоме настаје интермедијерни комплекс **42**, последњи интермедијер у фази миграторног инсертовања. На основу NBO-анализе овог комплекса може се видети да паладијум формира само једну ковалентну везу (Pd–C3), и три координативне везе (са атомима Cl, I и *π*-орбиталом C1–C4 везе). Значајно је напоменути да је координативна интеракција Pd са π-орбиталом C1–C4 везе прилично слаба.

Интермедијерни Pd-комплекс **42** може да подлегне β-хидридној елиминацији на два начина: β-хидридној елиминацији H1 или β-хидридној елиминацији H2 (схема 72). Имајући у виду реакционе услове (повишена температура), и чињеницу да је координативна интеракција Pd са π орбиталом C1–C4 везе слаба, разумно је очекивати да ће се **42** изомеризовати у два агостична комплекса. Наша истраживања су показала да су структуре ова два агостична комплекса (**44** и **48**) погодне за β-хидридну елиминацију. Ови комплекси настају из комплекса **42** преко прелазних стања **43** и **47** (схема 71). Потребне активационе енергије износе 29,4 и 26,5 kJ/mol. У **44**, Pd образује три ковалентне везе (са C3, Cl и I), док у **48** атом Pd формира само две ковалентне (са C3 и I), и једну координативну везу (са Cl). H1 у **44** и H2 у **48**, усмерени су према паладијуму, омогућујући стварање трицентричне двоелектронске C–H–Pd везе. Постојање ове везе утврђено је NBO анализом интермедијера **44**. σ C2–H1 веза се делокализује у формално празну *sp*^{3}-орбиталу паладијума, што за последицу има повећање попуњености ове орбитале (0,10), као и повећање дужине σ C2–H1 везе за 0,08 Å. Слично, C5–H2–Pd трицентрична двоелектронска веза постоји и у изомеру **48**. Овде, σ C5–H2 орбитала донира електронску густину у формално празну *sp*^{3}-орбиталу паладијума, повећавајући попуњеност (0,10) и издужујући C6–H2 везу за 0,07 Å.

Наши бројни покушаји да утврдимо механизам изомеризације **44** у **48** били су неуспешни. Шта више, нисмо успели да пронађемо ни прелазно стање за формирање комплекса из кога би β-хидридном елиминацијом добили *Z*-производ. Претпостављамо да је разлог за то што је изомеризација ометена присуством метил-групе на двострукој вези. С друге стране, успели смо да оптимизујемо структуру овог комплекса (слика 43). Комплекс је значајно напрегнут, па је његова енергија у односу на енергије комплекса **44** и **48** већа за 10,5 и 8,8 kJ/mol. Ови резултати су у сагласности са експериментално одређеном стереоселективношћу наше реакције.



Слика 43. Оптимизована структура агостичног комплекса који би био погодан за формирање *Z*-олефина.

У даљем току реакције, β-водоници (H1 и H2) подлежу премештању са одоварајућих атома угљеника (C2 у **44** и C5 у **48**) на атом паладијума (схеме 46-49). Ови кораци реакције се одвијају преко прелазних стања **45** и **49**, за које су потребне активационе енергије од 28,9 и 26,7 kJ/mol. У оба прелазна стања, C–H веза се раскида, а формира се нова Pd–H веза. Формира се и π-веза између угљеника (C2–C3 у **45** и C3–C5 у **49**). Производи ових корака реакције су интермедијерни комплекси **46** и **50**. У овим комплексима, атом Pd гради ковалентне везе са атомима I и H, и координативне везе са атомом Cl и π-орбиталом C-C везе (C2-C3 у **46** и C3-C5 у **50**).

Промена слободне енергије у миграторном инсертовању и β-хидридној елиминацији дата је на схеми 50. Са схеме се може видети да је корак који одређује брзину реакције (за ове фазе) формирање нове C1–C2 везе. Овај део реакције се одвија преко прелазног стања **41**. Друга два пара преалазних стања (**43** и **47**; **45** и **49**) захтевају међусобно сличне али значајно мање енергије активације од прелазног стања **41**. Може се закључити да релативно ниске активационе баријере за прелазна стања **43** и **49** омогућују оба дела механизма реакције. Последица овога је формирање интермедијера **46** и **50**, а затим и производа реакције **а** и **б**.

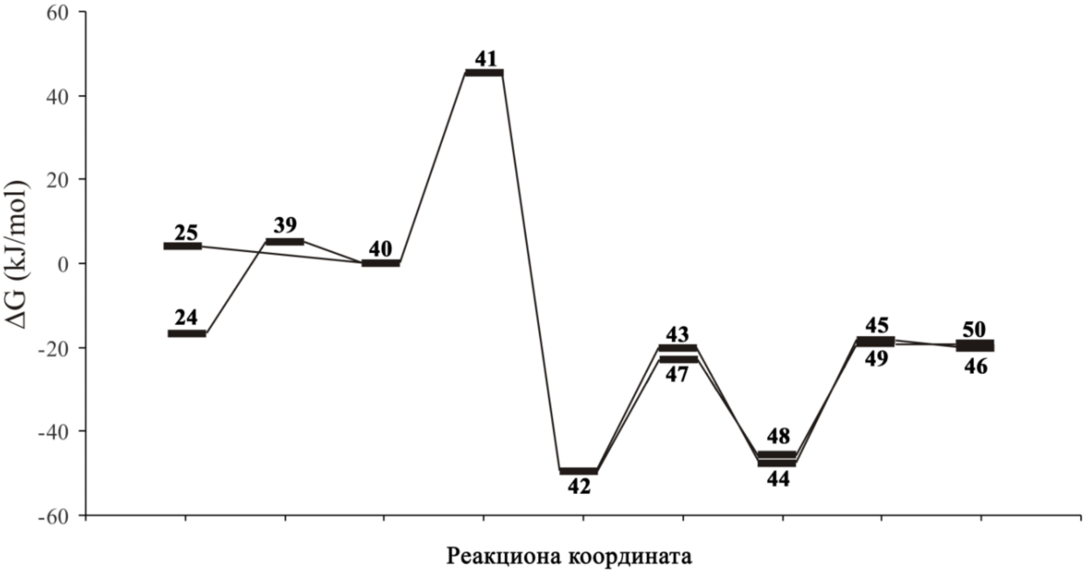
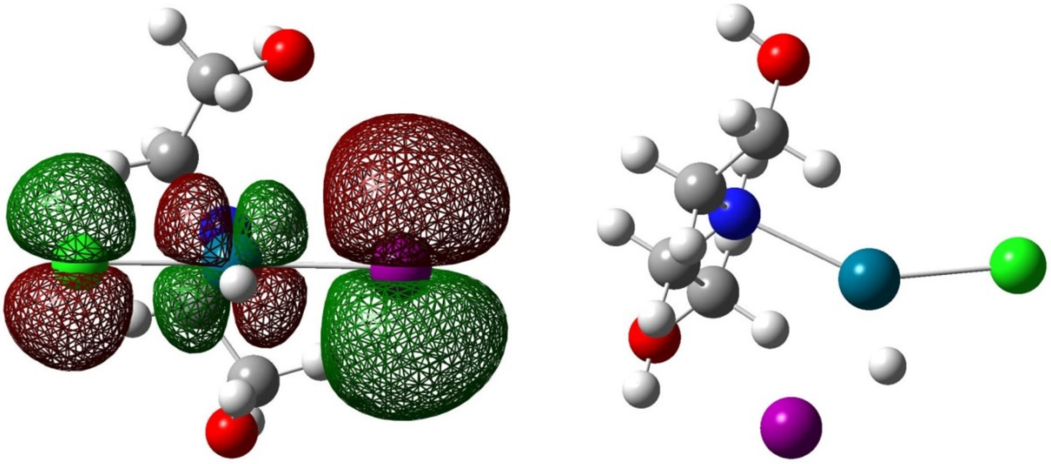


Схема 50. Промена слободне енергије у миграторном инсертовању и β-хидридној елиминацији у каталитичком ариловању метил-метакрилата са јодбезеном.

Као и у случају са метил-акрилатом, координативна интеракција π-орбитала са атомом Pd је значајно слаба, што опет указује да су интермедијерни комплекси **46** и **50** подложни супституцији лиганада. Како је DEA доступан у реакционој смеси, координује се за атом Pd, при чему се формира комплекс **51** (слика 44) и ослобађају производи реакције **а** и **б** (схема 46). Наше истраживање је показало да је **а** стабилнији од **б** и то за 15,7 kJ/mol у реакцији са јод- и бромбензеном, и за 22,0 kJ/mol у реакцији са 4-јоданизолом. Релативне стабилности производа **а** и **б** су у сагласности са добијеним односом производа. Региоселективност је виша у реакцији са 4-јоданизолом у односу на реакције са јодбензеном и бромбензеном (табела 32). Из исте табеле може се видети да се однос **а**/(**б** + **в**) повећава са продуживањем реакционог времена. Ове чињенице, као и релативно ниске активационе енергије за настајање производа **а** и **б**, индикују да је реакција термодинамички контролисана. Наши резултати се разликују од резултата Амброђа и сарадника који су испитивали реакцију арил-јодида и бромида са алил-етрима. Наиме они су пронашли да је њихова реакција кинетички контролисана [152]. До разлика у реакционим механизмима вероватно долази због различитих реакционих услова, као и због различите хемијске природе употребљених супстрата.

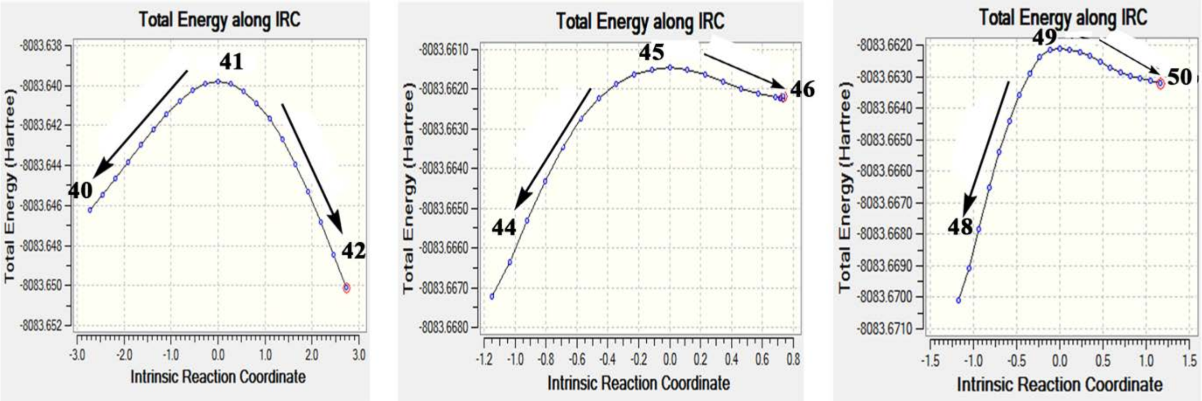
Структура интермедијерног комплекса **51** је веома слична структури комплекса чија је редуктивна елиминација већ описана (интермедијерни Pd-комплес **4**) (слика 44). Може се претпоставити да ће **51** такође подлећи редуктивној елиминацији. Како је у **51** електронима најсуфицитарнији део јод (слика 44), може се очекивати да ће HI бити елиминисан из комплекса. Ова претпоставка је потврђена прелазним стањем **52** (слика 21) за које је потребна активациона енергија од 75,6 kJ/mol. У овом прелазном стању, раскидају се Pd–H и Pd–I везе, а гради се нова H–I веза. Треба напоменути да електронски пар из Pd–H везе остаје на атому Pd, чиме се овај поново редукује из Pd(II) у оксидационо стање Pd(0). Дакле, при овој елиминацији долази до регенерације каталитички активног Pd(0)-комплекса **5**. Ослобођени HI бива „ухваћен“ молекулом DEA стварајући со [DEAH][I].



Слика 44. Оптимизоване структуре интермедијерног комплекса **51** (са назначеном HOMO) и прелазног стања **52**.

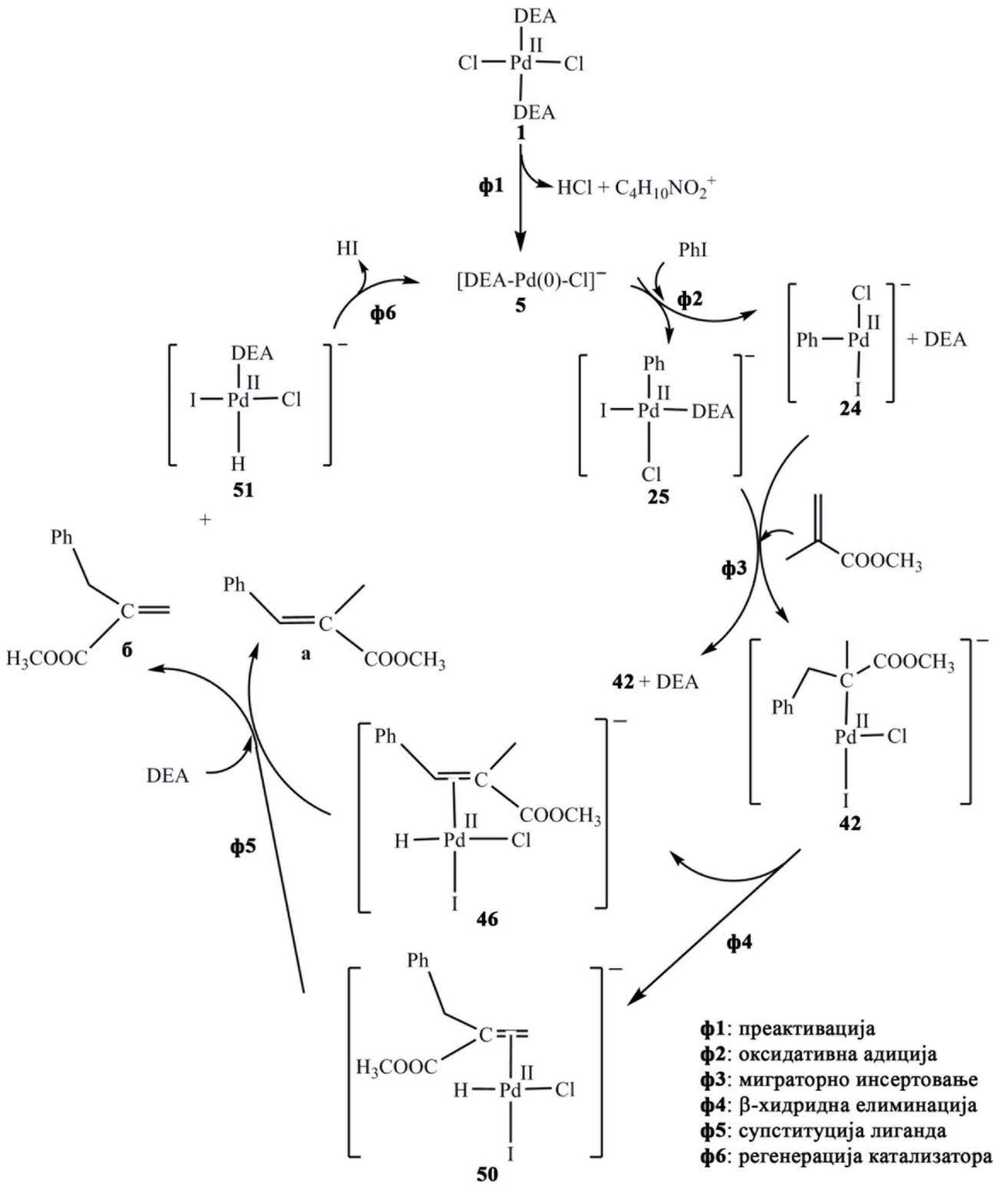
Pd(0)-Комплекс **5** поново се враћа у каталитички циклус реакције и подлеже оксидативној адицији арил-халогенида. Након тога, производ оксидативне адиције ступа у реакцију са производом **б** (који има терминалну двоструку везу), при томе се покоравајући механизму као и други 1,1-дисупституисани алкени. Производ овог дела реакције је олефин **в** (схеме 46-49).

Резултати IRC прорачуна за прелазна стања **41**, **45** и **49** представљени су на слици 45.



Слика 45. Резултати IRC прорачуна за прелазна стања **41** (лево), **45** (у средини) и **49** (десно).

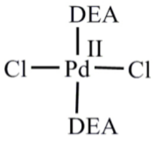
Ако се узму у обзир све фазе каталитичког циклуса наше - нефосфинске Хекове реакције, цео ток реакције се може представити схемом 51. Процес преактиције Pd-комплекса **1** је веома ендотерман, и за ову фазу реакције потребна је највећа енергија активације (табела 33). Што се тиче самог циклуса реакције, фазе оксидативне адиције и миграторног инсертовање су егзотермне, док су β-хидридна елиминација, супституција лиганда и редуктивна елиминација (регенерација катализатора) благо егзотермне. Укупно гледајући, цео каталитички циклус је благо егзотерман, при чему је највећа енергија активације потребна за процес редуктивне елиминације.



ф1: преактивација
ф2: оксидативна адиција
ф3: миграторно инсертовање
ф4: β-хидридна елиминација
ф5: супституција лиганда
ф6: регенерација катализатора

Схема 51. Каталитички циклус Хекове реакције $PdCl_2$ и метил-метакрилата у DEA.

Табела 33. Енергетика каталитичког циклуса Хекове реакције са $PdCl_2$ и метил-метакрилатом у DEA.

ф1	 $Cl-\overset{DEA}{\underset{DEA}{\overset{II}{Pd}}}-Cl$ **1** $\longrightarrow$ [DEA-Pd(0)-Cl]$^-$ +HCl + $C_4H_{10}NO_2^+$ **5**	ΔG=584,8 kJ/mol E_a=111,8 kJ/mol
ф2	[DEA-Pd(0)-Cl]$^-$ + PhI **5** $\longrightarrow$ **24** + DEA	ΔG=-169,0 kJ/mol E_a=17,1 kJ/mol
	[DEA-Pd(0)-Cl]$^-$ + PhI **5** $\longrightarrow$ **25**	ΔG=-194,5 kJ/mol E_a=50,7 kJ/mol
ф3	**24 + метил-метакрилат** $\longrightarrow$ **42**	ΔG=-32,9 kJ/mol
	25 + метил-метакрилат $\longrightarrow$ **42 + DEA**	ΔG=-53,6 kJ/mol
ф4	**42** $\longrightarrow$ **46**	ΔG=29,8 kJ/mol E_a=29,4 kJ/mol
	42 $\longrightarrow$ **50**	ΔG=30,6 kJ/mol E_a=26,5 kJ/mol
ф5	**46 + DEA** $\longrightarrow$ **51 + а**	ΔG=28,0 kJ/mol
	50 + DEA $\longrightarrow$ **51 + б**	ΔG=43,0 kJ/mol
ф6	**51 + DEA** $\longrightarrow$ **[DEA-Pd(0)-Cl]$^-$ + [HDEA][I]** **5**	ΔG=40,0 kJ/mol E_a=75,6 kJ/mol

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

3.1. *Физичка мерења*

Елементална анализа комплекса **1** урађена је помоћу стандарних метода у Центру за инструменталне анализе Хемијског факултета у Београду. Инфрацрвени спектри снимани су на Perkin Elmer Spectrum FT-IR спектрофотометру. Сви ^{1}H NMR спектри снимани су на Varian Gemini 200 MHz спектрометру. Хемијска померања дата су у односу на TMS (тетраметилсилан). GC анализе су урађене на Agilent (Palo Alto, CA, USA) 6,890 N (G 1,530 N) инструменту (Серијски број CN10702033), са капиларном неполарном колоном.

3.2. *Протокол Хекове реакције изведене у присуству 1 mol% комплекса 1 и DEA, односно NaOEt, као базе (једињења 1-10 у табели 13)*

Реакције олефина и арил-халогенида у присуству комплекса **1** изведене су на следећи начин. У раствор 1 mol% $PdCl_2$ у 2 cm^3 етанола, који је мешан помоћу магнетне мешалице, додато је 2 mol% DEA. Са мешањем је настављено на температури од 50-60 °C током 30 минута. Након испаравања етанола у вакууму добијена је наранџаста кристална супстанца. Анализом добијеног једињења помоћу ^{1}H NMR- и IR-спектара установљено је да се ради о *trans*-дихлоробис(диетаноламин-*N*)паладијум(II)-комплексу (**1**). Кристална структурна анализа овог комплекса представљена је раније [130].

У случајевима у којима је као база употребљен DEA (табела 13, реакције број 1, 3, 5, 7, 9) у исти реакциони балон је додато 1 mmol арил-халогенида (0,2040 g јодбензена у реакцијама 1, 3, 5, 7 и 0,1571 g бромбензена у реакцији 9) и 0,25 mmol (0,0260 g) DEA. Реакциона смеса је загревана на 110 °C и мешана 8 часова у случају јодбензена, односно 11 часова у случају бромбензена. Након хлађења реакционе смеше до собне температуре, додато је 7 cm^3 CH_2Cl_2 како би се екстраховао производ. Органска фаза испрана је водом, а водени слој поново дихлорметаном (2 × 10 cm^3). Помешани органски слојеви су затим сушени преко анхидрованог натријум-сулфата. Након сушења и цеђења, органски растварач је испарен у вакууму.

За Хекову реакцију, изведену у присуству 1 mol% комплекса **1** и NaOEt као базе, употребљене су еквимоларне количине арил-халогенида и активираног олефина (1 mmol), и 0,20 mmol NaOEt. Реакције 2, 4, 6, 8, 10 су изведене на 110 °C, у 1 cm^3

ацетонитрила као растварача. Време трајања реакција било је 4 часа у случајевима са јодбензеном, односно 6 часова у реакцијама са бромбензеном.

Реакциони производи су пречишћени хроматографијом на колони (силика-гел (Silica gel 60, за хроматографију на колони; етил-ацетат/дихлорметан = 1 : 1). Након тога, производи су спектроскопски анализирани, а добијени подаци поређени са спектралним подацима комерцијално доступних једињења.

3.3. *Протокол Хекове реакције изведене у присуству 2 mol% комплекса 1 и DEA, односно NaOEt, као базе (једињења 1-16 у табели 21)*

Поступак за добијење комплекса **1** исти је као и у одељку 3.2. У односу на претходну синтезу, употребљене су веће, еквимоларне количине (2 mol%) $PdCl_2$ и DEA. Затим је у реакциони балон додато 1 mmol арил-јодида (јодбензен или 4-јоданизол), 1,1 mmol активираног олефина (стирен, метил-акрилат, етил-акрилат, *n*-пропил-акрилат или *n*-бутил-акрилат) и 1 mmol DEA (0,105 g, растварач и слаба база). Овако припремљена реакциона смеса је загревана на температури од 110 °C, 12 часова у случају јодбензена и 14 часова у случају 4-јоданизола. У циљу екстракције производа, након хлађења реакционе смесе, у балон је додат дихлорметан (7 cm^3). Органски слој је испран водом, а водени слој опет дихлорметаном (2 × 10 cm^3). Органски слојеви су спојени и сушени преко анх. натријум-сулфата. Након сушења и цеђења, органски растварач је испарен на вакууму.

Након прве екстракције производа дихлорметаном, у реакциони балон је додат EtOH (3 × 10 cm^3) у циљу одвајања катализатора. Након испаравања EtOH заостаје полазни комплекс **1**. Овако издвојени прекатализатор, поново је (два пута) употребљен у Хековој реакцији. При томе, није било значајног смањења активности катализатора (принос производа реакција био је око 5% нижи).

За реакције изведене у присуству јаке базе (NaOEt), у реакционом балону су помешане еквимоларне количине арил-јодида (1 mmol), активираног олефина (1,1 mmol), 2 mol% комплекса **1** и 0,20 mmol% NaOEt. Реакције су изведене на температури од 90 °C у току 8 часова у случају јодбензена и 10 часова, у случају 4-јоданизола. Као растварач употребљен је ацетонитрил (1 cm^3).

Производи реакција су раздвојени хроматографијом на колони. Изоловани производи реакција 1-16 из табеле 21 анализирани су на основу њихових спектроскопских података (^{1}H NMR) који су поређени са спектрима комерцијално доступних супстанци.

3.4. *Протокол за синтезу диетаноламонијум-ацетата* (35)

Диетаноламонијум-ацетат (**35**) синтетизован је укапавањем стехиометријске количине сирћетне киселине у дихлорметански раствор DEA. Реакциона смеса је мешана два часа на собној температури. Након комплетирања реакције, добијени раствор је испран етил-ацетатом (2 × 5 cm^3) и диетил-етром (2 × 5 cm^3). Органски растварачи су испарени под сниженим притиском. Остатак је сушен под вакуумом у току четири часа. Добијена јонска течност је безбојна, вискозна течност.

Спектрална карактеризација **35**:

IR (филм): ν = 3415, 1620, 1560, 1410, 1070, 620 cm^{-1};

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ=1,962 (3H, CH_3-CO, s, *J*=5,0 Hz) ppm; 3,101 (4H, -CH_2–NH_2, t, *J*=5,0 Hz) ppm; 3,869 (4H, -CH_2–OH, t, *J*=5,0 Hz) ppm;

3.5. *Протокол за синтезу комплекса 1 полазећи од 35 и $PdCl_2$*

Комплекс **1** је синтетизован полазећи од $PdCl_2$ и **35** у молском односу 1:2. Реакција 1 mmol $PdCl_2$ и 2 mmol **35** у 10 cm^3 воде, на температури 50-60 °C у току три часа даје жуто-наранџасти раствор. Након стајања од два дана на собној температури, појавили су се жуто-наранџасти кристали. Добијени кристали су филтрирани, испрани етанолом и сушени на ваздуху. Елементална анализа и ^{1}H NMR спектроскопија добијеног једињења потврдили су да његова структура одговара структури комплекса **1**. Прерачунато за комплекс **1** = $C_8H_{22}Cl_2N_2O_4Pd$ (Mr = 387,58): C, 24,77; N, 7,22; H, 5,68%; нађено: C, 24,83; N, 7,30; H, 5,75%.

3.6. *Протокол Хекове реакције изведене у присуству IL или DEA као базе, растварача и лиганда (једињења 1-6 у табели 29)*

Одговарајући арил-халогенид (1 mmol), олефин (1 mmol), **35** (1,5 cm^3) и $PdCl_2$ помешани су у балону и мешани на температури од 100 °C током 12-18 часова. Након хлађења реакционе смесе до собне температуре, производи реакција су издвојени из реакционе смеше екстракцијом са смесом диетил-етар/*n*-хексан (5:1). Органски слој је испран водом, сушен преко анх. натријум-сулфата, процеђен а затим растварач испарен под сниженим притиском. Реакције су праћене помоћу гасно-масеног хроматрографа и ^{1}H NMR спектроскопије, а производи пречишћени хроматографијом на колони (силика-гел, етил-ацетат/дихлорметан = 1:1). Производи куповања су анализирани и окарактерисани на основу њихових спектроскопских података, који су поређени са спектроскопским подацима комерцијално доступних једињења.

3.7. *Рециклажа каталитичког система IL–Pd*

Након екстракције производа реакције, растворени остатак Хекове реакције (јонска течност **35** + Pd-катализатор) испран је етанолом (3 cm^3) и диетил-етром (3×3 cm^3). Након испирања, смеса је упаравана тј. сушена под сниженим притиском. IL–Pd каталитички систем се, након оваквог третмана, могао директно користи у наредној Хековој реакцији, без додатних пречишћавања.

3.8. *Протокол Хекове реакције изведене у присуству IL или DEA као базе (једињења 1-12 у табели 32)*

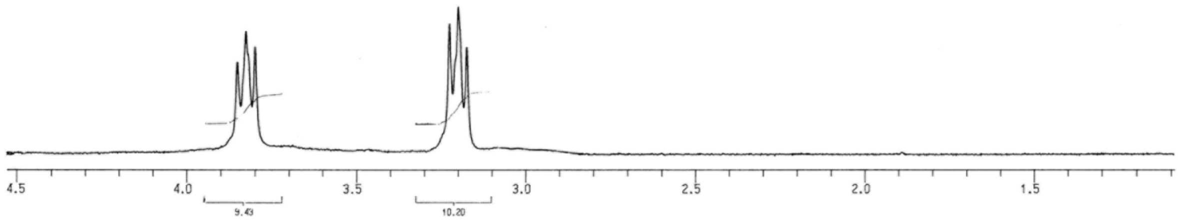
У реакционом балону помешани су арил-халогенид (1,05 mmol), метил-метакрилат, DEA или **35** (1,0 cm^3) и $PdCl_2$ (1,5 mol%). Реакциона смеса је мешана на температури од 110 °C током 12 и 24 часа. Након хлађења реакционе смесе до собне температуре, реакциони производи (*E*-метил-3-фенил-2-метилпропеноат (**а**), метил-2-бензилпропеноат (**б**) и *Z*-метил-2-бензил-3-фенилпропеноат (**в**)) издвојени су из реакционе смесе екстракцијом са смесом диетил-етар/ *n*-хексан (5:1). Органски слој је испран водом, сушен преко анх. натријум-сулфата, процеђе, након чега је органски растварач испарен под сниженим притиском. Реакције су праћене GC хроматрографски и ^{1}H NMR спектроскопијом. Закључено је да се наранџасти комплекс **1** образује након десетоминутног загреавања реакционе смесе, и то у оба реакциона медијума (DEA и **35**).

Производи реакција су пречишћени хроматографијом на колони (силика-гел) употребом смесе елуената петролетар/етил-ацетат = 8 : 1 за смешу **а** и **б**, и смесе петролетар/етил-ацетат = 8 : 1, и петролетар/етил-ацетат = 2 : 1 у случају једињења **в**.

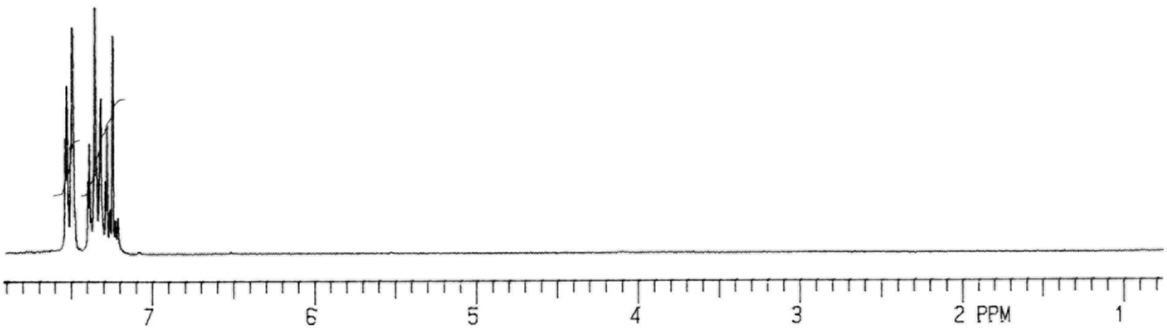
Након екстракције производа реакције, растворени остатак Хекове реакције (јонска течност **35** + Pd-катализатор) испран је етанолом (3 cm^3) и диетил-етром (3×3 cm^3). Након испирања, смеса је сушена под сниженим притиском. IL–Pd каталитички систем се, након оваквог третмана, могао директно користити у наредној фази, без додатних пречишћавања.

3.9. ^{1}H-NMR-*Спектрални подаци производа реакција у табелама 13, 21, 29 и 32.*

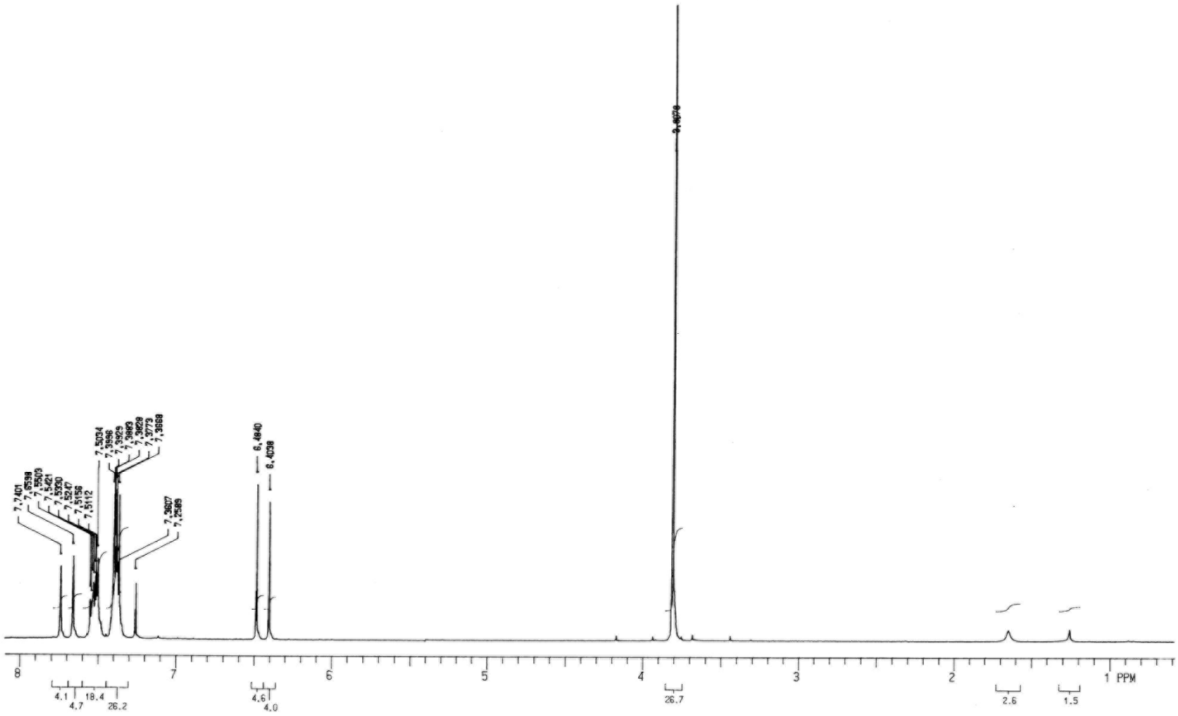
1. *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] (**1**)



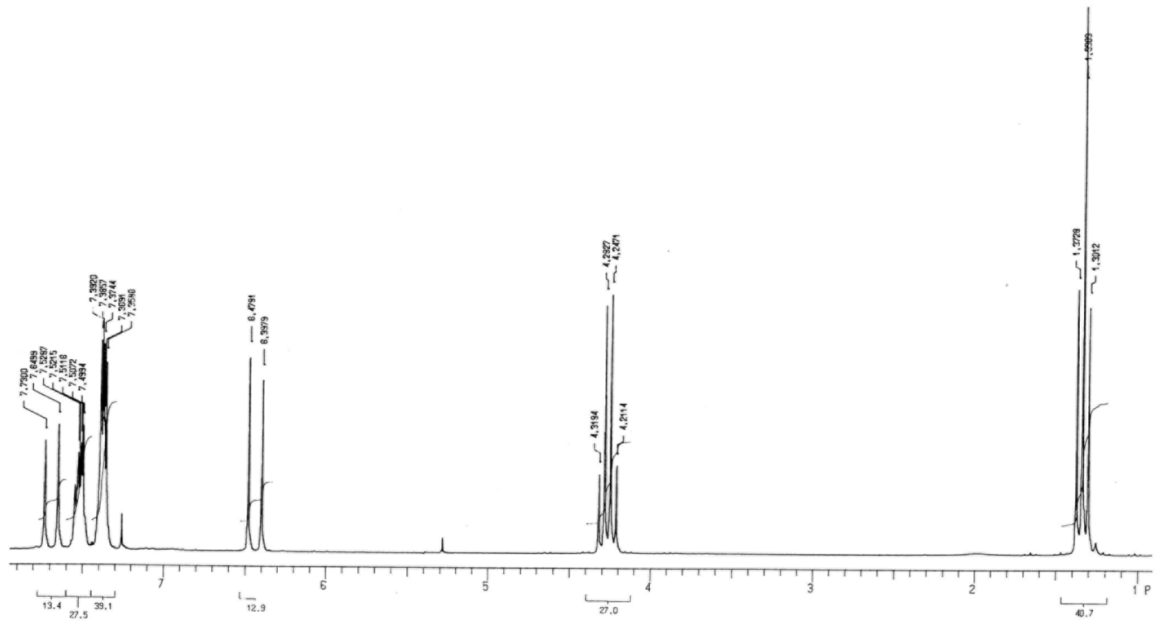
trans-Стилбен, реакције 1, 2, 9 и 10 у табели 13, и реакције 1 и 2 у табели 21.



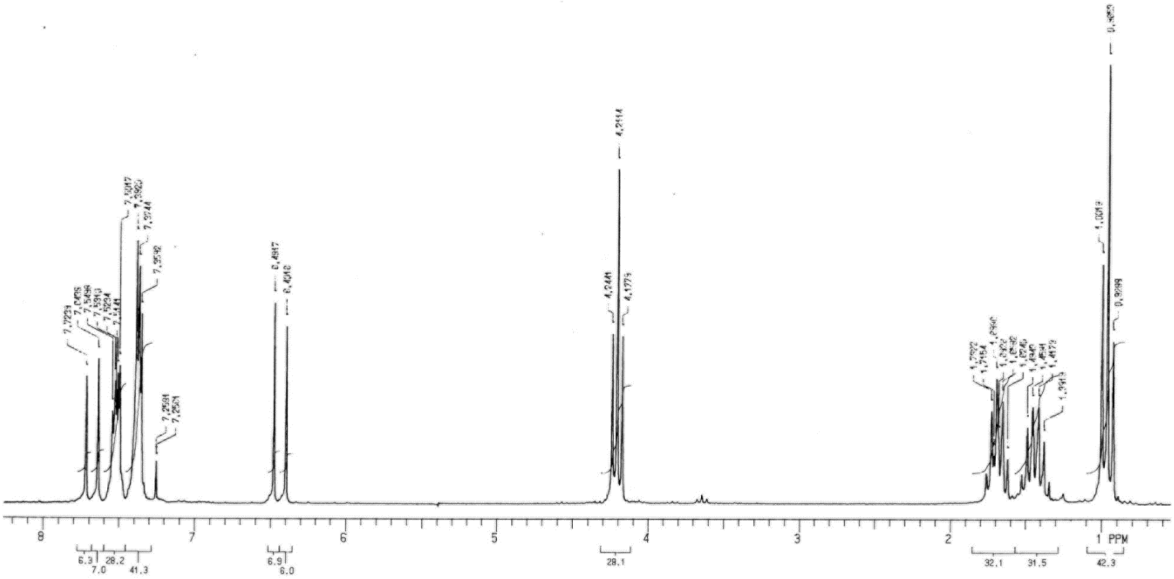
trans-Метил-цинамат, реакције 3 и 4 у табели 13, реакције 3 и 4 у табели 21 и реакције 1 и 2 у табели 29.



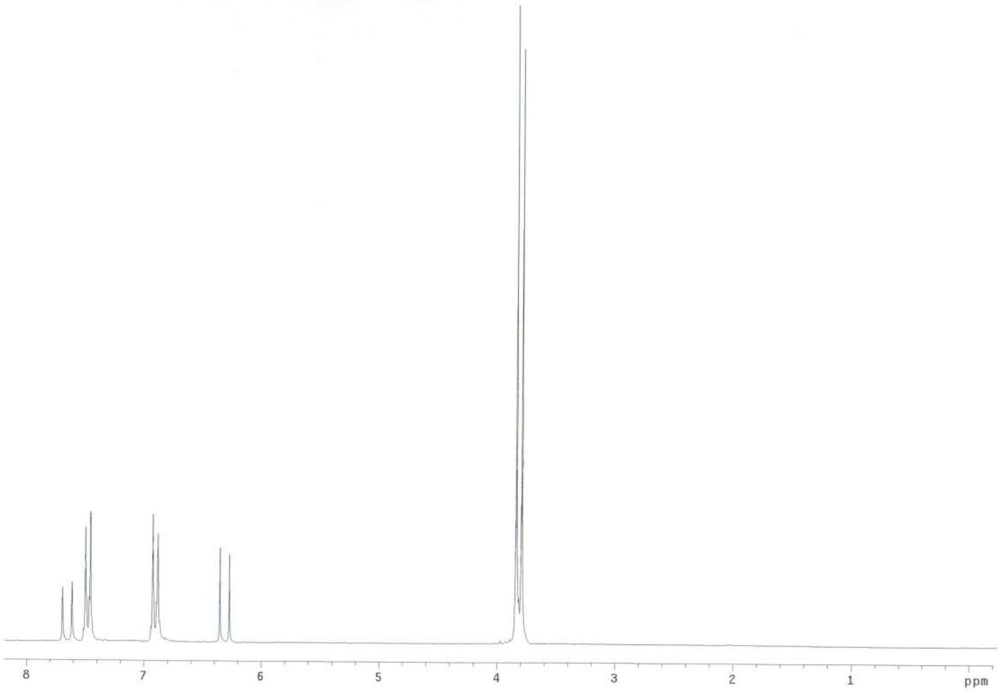
trans-Етил-цинамат, реакције 5 и 6 у табелама 13 и 21, и реакције 3 и 4 у табели 29.



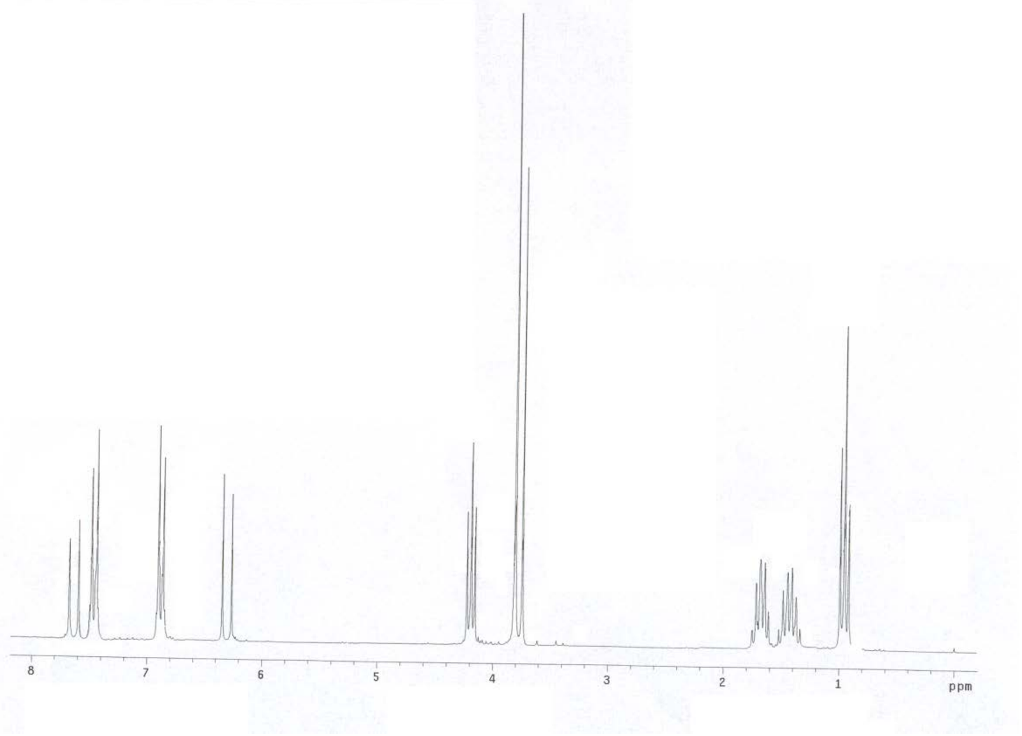
trans-n-Бутил-цинамат, реакције 7 и 8 у табели 13, реакције 9 и 10 у табели 21, и реакције 5 и 6 у табели 29.



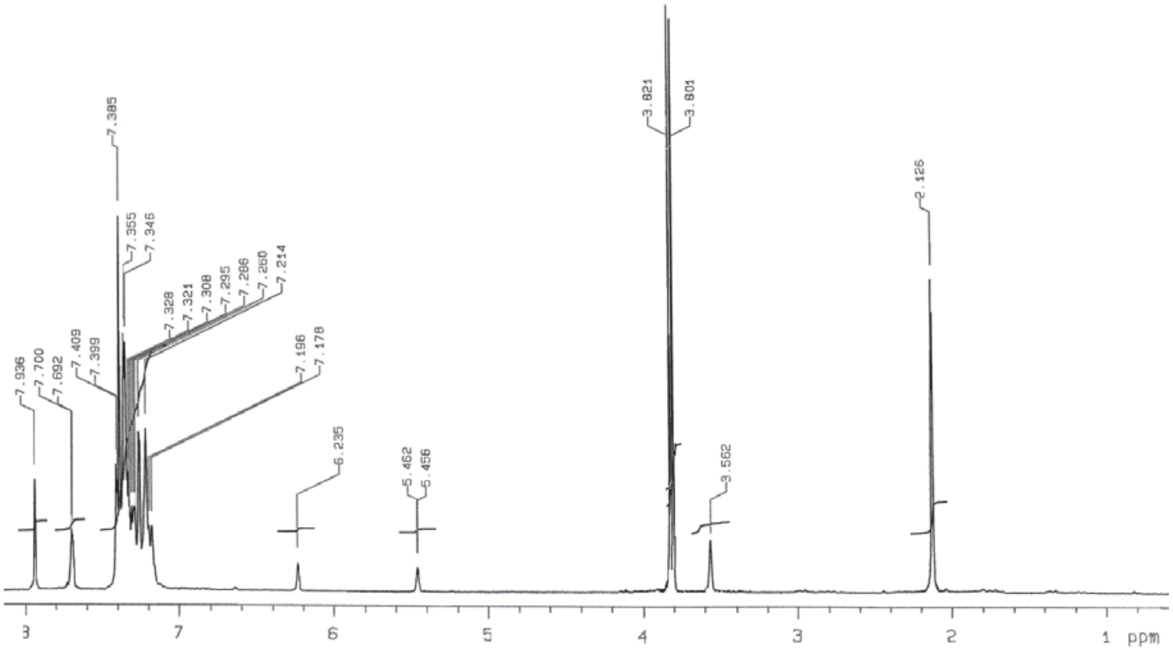
trans-4-Метокси-метил-цинамат, реакције 13 и 14 у табели 21.



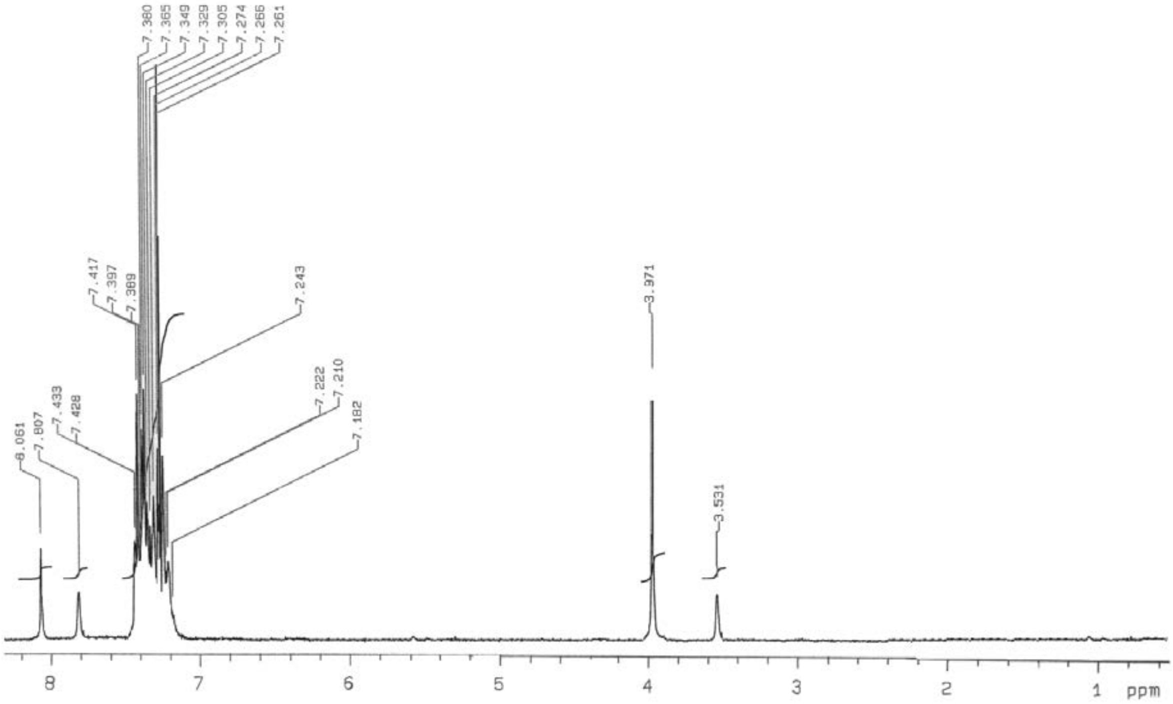
trans-4-Метоксибутил-цинамат, реакције 15 и 16 у табели 21



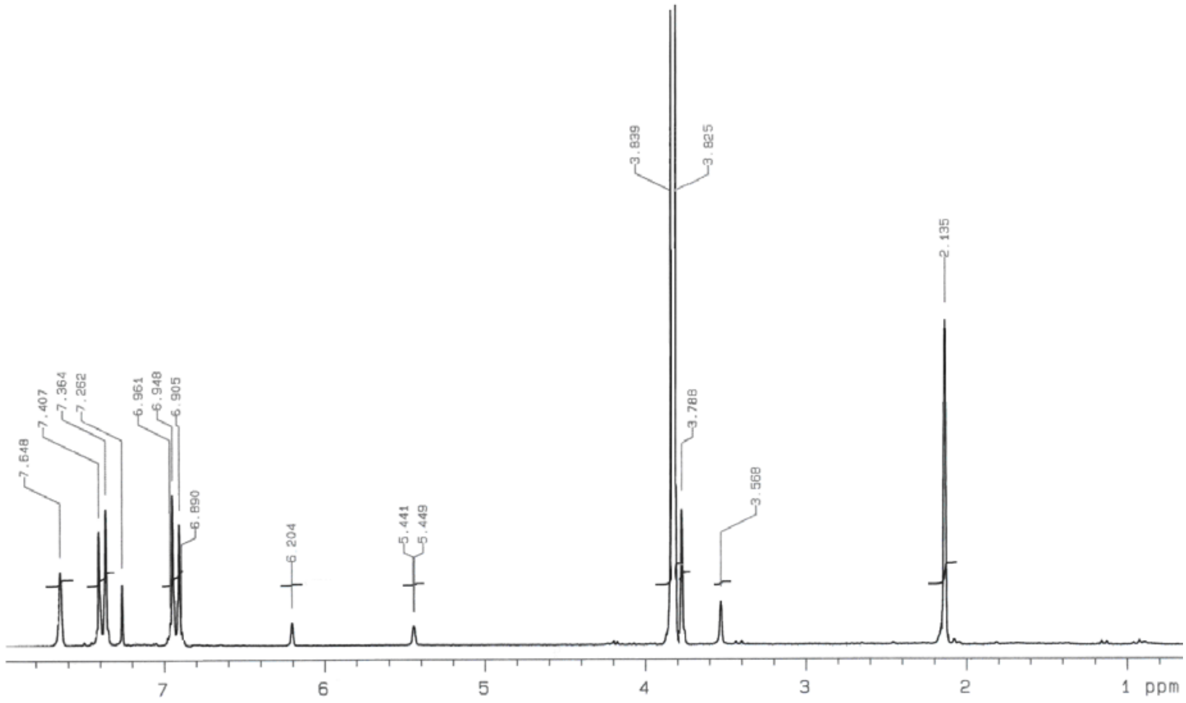
E-Метил-3-фенил-2-метил-пропеноат (**а**) и метил-2-бензил-пропеноат (**б**)



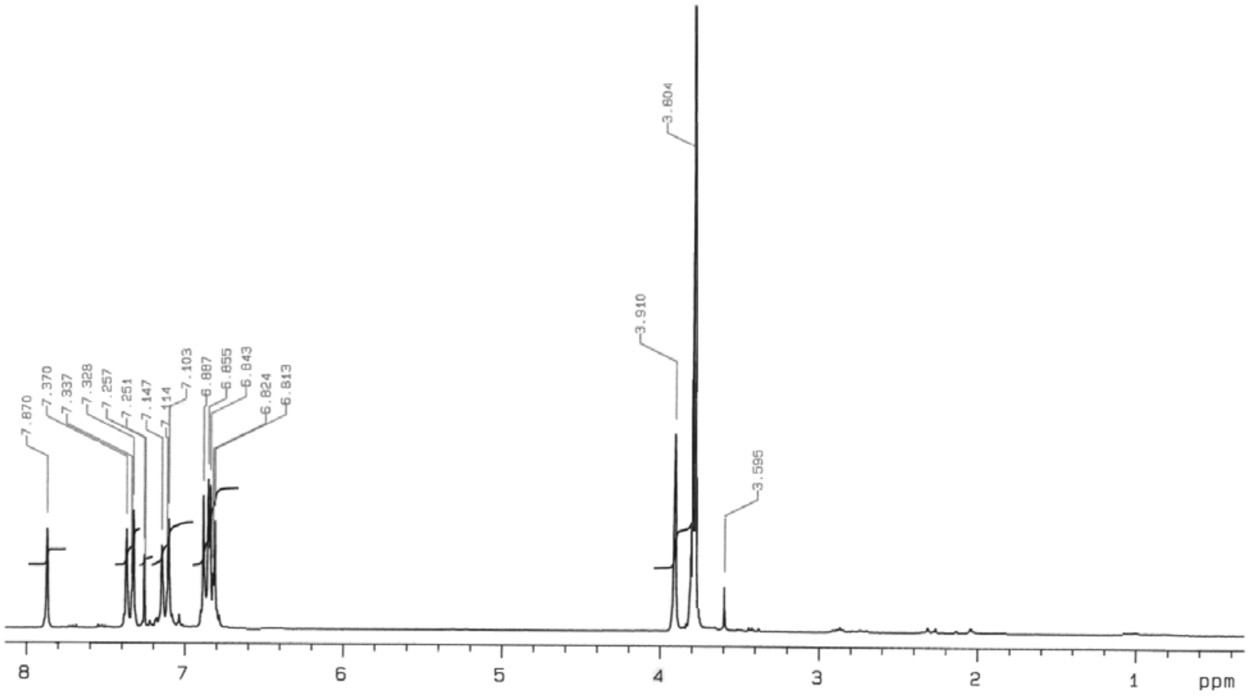
Z-Метил-2-бензил-3-фенил-пропеноат (**в**)



E-Метил-3-(4-метоксифенил)-2-метил-пропеноат (**а**) метил-2-(4-метоксибензил)-пропеноат (**б**)



Z-Метил-2-(4-метоскибензил)-3-(4-метоксифенил)-пропеноат (**в**)



3.10. *Рачунарске методе*

Сва израчунавања изведена су помоћу програма Gaussian 03[153] и Gaussian 09 [154]. У оквиру Теорије функционала густине (DFT, Density Functional Theory) употребљени су функционали B3LYP [155-157] и M06 [158]. Базисни скупови 6-31G(d), 6-311G(d,p) и 6-311+G(d,p) коришћени су за атоме C, H, O, N, Cl и Br, док је за атоме Pd и I употребљен LANL2DZ+ECP. Геометрије свих стационарних тачака у гасовитој фази и растварачима одређене су оптимизацијом без икаквих ограничења. Преактивација комплекса **1** у каталитички активни комплекс **5** преко *N,O*-координације испитана је у ацетонитрилу (ε = 37,5), док су фазе миграторног инсертовања, β-хидридне елиминације и редуктивне елиминације испитане у DEA (ε = 25,75). При оптимизацији у растварачу коришћен је CPCM модел [159,160]. Израчунавањем фреквенција потврђено је за све израчунате структуре да су или равнотежне геометрије (све реалне вибрације) или прелазна стања (једна имагинарна вибрација). Изведени су IRC (*енг.* Intrinsic Reaction Coordinates) рачуни за пронађена прелазна стања. Ови рачуни су потврдили да свако прелазно стање повезује одговарајуће реактанте и производе. NBO (*eng.* Natural Bond Orbital) анализа је изведена за све структуре дуж реакционе координате [161].

3.11. *Табеле са одабраним међуатомским растојањима и одабраним угловима, као и табеле са енергетским садржајима структура*

Табела 14. Некамеђуатомска растојања (nm) за разматране структуре.

Растојање (nm)	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Pd-Cl1	0,238	0,241	0,239	0,239	0,232
Pd-Cl2	0,238	0,241	0,239	0,240	-
Pd-N1	0,212	0,211	0,245	-	-
Pd-N2	0,212	0,212	0,225	0,232	0,218
C1-H2	0,110	0,112	0,120	-	-
Pd-H2	0,236	0,260	0,206	0,153	-

Табела 15. Нека међуатомска растојања (nm) у прелазном стању **6**.

Растојање (nm)	
Pd-Cl1	0,237
Pd-Cl2	0,235
Pd-N1	0,348
Pd-N2	0,205
Pd-H2	0,182
C1-H2	0,113

Табела 16. Електронска енергија (*E*), енталпија (H^{298}) и слободна енергија (G^{298}) за структуре **1**, **4**, **5** и **6**.

врста	**1**	**4**	**5**	**6**
–E/a.u.	1775,3440	1775,2980	1411,1060	951,0819
–H298/a.u.	1775,3190	1775,2740	1411,9000	951,0683
–G298/a.u.	1775,4010	1775,3580	1411,9810	951,1235

Табела 17. Нека међуатомска растојања (nm) у оптимизованим структурама **8-10**.

	Дужина везе/nm					Дужина везе/nm			
	7	**8**	**9**	**10**		**7**	**8**	**9**	
Pd-Cl1	0,238	0,234	0,240	0,233	O1-H1	0,098	0,099		
Pd-Cl2	0,238	0,234	0,240	0,235	O2-H1	0,114	0,173		
Pd-N1	0,211	0,366	0,211	0,254	O2-H3	0,097	0,098		
Pd-N2	0,212	0,315	0,212	0,223	O1-H4			0,154	0,194
Pd-H2	0,304	0,180	0,263	0,194	O3-H4			0,103	0,097
C1-O1	0,141	0,137	0,137	0,130	O1-H5			0,172	0,194
C1-H2	0,109	0,116	0,112	0,121	O3-H6			0,210	0,464

Табела 18. Електронска енергија (*E*), енталпија (H^{298}) и слободна енергија (G^{298}) за структуре **7-10**.

	7	**8**	**9**	**10**
–E/a,u,	2139,390	2139,353	177,512	177,476
–H298/a,u,	2139,355	2139,318	177,410	177,446
–G298/a,u,	2139,465	2139,426	177,576	177,541

Табела 19. Изабране дужине веза (nm) у испитиваним врстама учесницима механизма формирања Pd(0)-комплекса.

	1	**2**	**11**	**12**	4	**13**	**5**
Pd-N1	0,211	0,210	0,214	0,208	0,228	0,238	0,218
Pd-N2	0,211	0,210	0,464	4,58	-	-	-
Pd-Cl1	0,238	0,241	0,242	0,239		0,240	0,298
Pd-Cl2	0,238	0,241	0,241	0,238	0,240	0,238	0,241
O1-H1	0,096	0,119	-	-	-	-	-
Pd-O1	0,466	0,305	0,201	0,252	-	-	-
C1-H2	0,110	-	0,111	0,11	0,117	-	-
Pd-H2	0,285	0,328	0,306	0,197	0,153	0,150	-
Cl1-H2	0,373	0,391	0,474	0,297	0,278	0,218	-

Табела 20. Укупна енергија (*E*), енталпија (H^{298}), и слободна енергија (G^{298}) истраживаних врста у механизму формирања Pd(0)-комплекса.

	–*E* (a.u.)	$–H^{298}$ (a.u.)	$–G^{298}$ (a.u.)
1	1775,161146	1775,137142	1775,214621
2	1774,689622	1774,666976	1774,74083
11	1774,681225	1774,656542	1774,738679
12	1774,621116	1774,596941	1774,67769
4	1411,922325	1411,906776	1411,966057
13	1411,887604	1411,871834	1411,933015
5	951,100186	951,087102	951,140763

Табела 22. Одабране дужине веза (nm) у интермедијерима и прелазним стањима за механистичке путеве А и Б.

	Pd-N	Pd-I	Pd-Cl	Pd-*C1*	Pd-*C2*	Pd-*C3*	Pd-*C4*	Cl-H1	I-*C1*
13	0,221	0,292	0,238	/	/	/	/	/	0,226
14	0,262	0,262	0,265	0,288	/	/	/	0,235	0,220
15	0,222	0,267	0,258	0,200	/	/	/	0,225	0,330
16	0,238	5,48	0,249	0,376	0,297	0,229	0,274	/	0,215
17	0,244	5,57	0,264	0,367	0,301	0,213	0,219	0,231	0,215
18	0,45	0,494	0,244	0,326	0,251	0,211	0,252	0,321	0,215
19	0,481	0,454	0,243	0,303	0,219	0,214	0,293	0,299	0,215
20	6,05	0,385	0,246	0,247	0,209	0,25	0,325	0,237	0,216
21	0,496	0,350	0,244	0,207	0,22	0,306	0,366	0,291	0,223
22	5,060	0,324	0,247	0,200	0,251	0,348	0,397	0,229	0,232
23	5,990	0,266	0,241	0,196	0,291	0,422	0,476	0,238	0,347

Табела 23. Одабрани углови веза (°) у интермедијерима и прелазним стањима за механистичке путеве А и Б.

13	Cl-Pd-N 172,1	Cl-Pd-I 100,7	N-Pd-I 87,2	Pd-I-*C1* 173,8
14	I-Pd-N 128,0	I-Pd-Cl 142,1	Cl-Pd-N 90,0	I-Pd-*C1* 46,8
15	I-Pd-N 178,5	*C1*-Pd-Cl 171,9		
16	N-Pd-Cl 146,5	*C3*-Pd-*C4* 31,1	*C4*-Pd-N 92,4	*C3*-Pd-Cl 95,2
17	N-Pd-Cl 93,8	*C3*-Pd-*C4* 39,0	*C4*-Pd-N 117,5	*C3*-Pd-Cl 108,6
18	*C3*-Pd-Cl 163,3	*C2*-*C3*-Pd 88,1	*C4*-*C3*-Pd 88,7	
19	*C2*-Pd-Cl 171,3	*C3*-Pd-Cl 149,2	*C2*-Pd-*C3* 38,6	
20	*C2*-Pd-Cl 163,4	*C1*-*C2*-Pd 87,3	*C3*-*C2*-Pd 88,3	
21	*C1*-Pd-Cl 175,8	*C2*-Pd-Cl 145,3	*C1*-Pd-*C2* 38,9	
22	*C1*-Pd-Cl 176,0	I-*C1*-Pd 97,1		
23	I-Pd-Cl 167,6	I-Pd-*C1* 96,1	Cl-Pd-*C1* 96,1	

Табела 24. Вредности у kJ/mol за укупну енергију (ΔE), енталпију (ΔH^{298}) и слободну енергију (ΔG^{298}) за све истраживане врсте у механизмима **А** и **Б**. Енергије су израчунате у односу на суму одговарајућих енергија јодбензена и комплекса **5**.

врста	ΔE	ΔH^{298}	ΔG^{298}
13	–57,7	–8,7	–248,5
14	–53,9	–6,2	–247,4
15	–14,2	36,5	–194,5
16	–44,2	–43,6	5,2
17	–94,7	–93,9	–42,8
18	–80,3	–79,1	–34,8
19	–88,1	–85,1	–46,2
20	–67,9	–66	–29,2
21	–90,9	–87,1	–50,4
22	–89,6	–87,3	–49,7
23	–204,8	–200,9	–169,0

Табела 25. Међуатомска растојања (nm) у прелазним стањима и интермедијерима у којима је молекул DEA изостављен из прорачуна.

	Pd-I	Pd-Cl	Pd-*C1*	Pd-*C2*	Pd-*C3*	Pd-*C4*	I-*C1*
19`	0,451	0,244	0,301	0,216	0,213	0,295	0,215
20`	0,385	0,245	0,246	0,208	0,248	0,324	0,216
21`	0,350	0,244	0,203	0,222	0,312	0,37	0,226
22`	0,326	0,246	0,199	0,251	0,350	0,399	0,235
23`	0,268	0,240	0,196	0,291	0,422	0,476	0,350

Табела 26. Одабрани углови веза (°) у прелазним стањима и интермедијерима у којима је молекул DEA изостављен из прорачуна.

19`	*C2*-Pd-Cl 162,1	*C3*-Pd-Cl 157,9	*C2*-Pd-*C3* 39,2
20`	*C2*-Pd-Cl 169,2	*C1*-*C2*-Pd 86,9	*C3*-*C2*-Pd 87,9
21`	*C1*-Pd-Cl 166,9	*C2*-Pd-Cl 154,1	*C1*-Pd-C2 38,9
22`	*C1*-Pd-Cl 176,3	I-*C1*-Pd 97,2	
23`	I-Pd-Cl 167,6	I-Pd-*C1* 96,9	Cl-Pd-*C1* 95,4

Табела 27. Вредности у kJ/mol за укупну енергију (ΔE), енталпију (ΔH^{298}) и слободну енергију (ΔG^{298}) за структуре израчунате без молекула DEA. Енергије су израчунате у односу на енергију **19`**.

Врста	ΔE	ΔH^{298}	ΔG^{298}
19`	19,33	17,98	21,59
20`	–7,04	–6,43	–7,34
21`	–3,79	–4,54	–3,26
22`	–129,27	–128,52	–131,77

Табела 28. Мећатомска растојања (nm) у интермедијерима и прелазним стањима у Хековој реакцији бромбензена и метил-акрилата.

Растојање	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**
Pd-Cl	0.239	0.257	0.243	0.254	0.245	0.239	0.238	0.247	0.255
Pd-Br	0.249	0.248	0.251	0.251	0.259	0.263	0.258	0.254	0.250
Pd-C1	0.196	0.199	0.200	0.201	0.210	0.234			
Pd-C2			0.246	0.250	0.231	0.275	0.237	0.225	0.228
Pd-C3			0.245	0.246	0.211	0.208	0.206	0.214	0.225
C1-C2			0.301	0.221	0.152	0.150	0.141	0.138	
C2-H						0.110	0.148	0.172	
Pd-H							0.185	0.157	0.153

Табела 30. Одабрана међуатомска растојања (nm) интермедијера и прелазних стања у реакцији диетаноламонијум-ацетата и паладијум(II)-хлорида.

$PdCl_2$		**37**	
Pd-Cl	0,232	Pd-N1	0,206
36		Pd-Cl1	0,233
Pd-N1	0,292	Pd-Cl2	0,235
Pd-Cl1	0,232	**38**	
Pd-Cl2	0,234	Pd-N1	0,209
N1-H1	0,216	Pd-Cl1	0,238
O1-H1	0,980	Pd-Cl2	0,236
		Pd-N2	0,291
		N2-H2	0,337
		O2-H2	0,970

Табела 31.Укупне енергије (E), енталпије (H^{298}), и слободне енергије (G^{298}) оптимизованих структура.

Енергија/врста	**35**+ $PdCl_2$	**36**	**37**+**35**	**38**
-E/a.u.	1640,511331	1640,482838	2004,767852	2004,715876
-H^{298}/a.u.	1640,489794	1640,461532	2004,738009	2004,684371
-G^{298}/a.u.	1640,565902	1640,537267	2004,830591	2004,784649

4. ЗАКЉУЧАК

На основу приказаних резултата у Нашим радовима ове дисертације, могу се извести следећи закључци. За извођење једне од реакција у којој настаје нова C–C веза, тзв. Хекове реакције, употребљен је диетаноламинскиPd(II)-комплекс **1**.Употребљени комплекс је показао велику стабилност, односно одличну постојаност према влази и кисеонику из ваздуха и високу ефикасност као прекатализатор у Хековој реакцији. Једноставност реакционог протокола, као и употреба еколошки прихватљивог лиганда DEA, чине овако катализовану реакцију погодном алтернативом у односу на класичне реакције овог типа катализоване Pd-фосфинским системима.

Методама функционала густине испитан је механизам иницијалног корака реакције, претварање Pd(II)-комплекса **1** у каталитички активан Pd(0)-комплекс **5**. Показало се да употребљене базе DEA и NaOEt директно утичу на ток преактивације. Такође, установљено је да су за преактивацију у присуству јаке базе (NaOEt) потребне ниже активационе енергије у односу на реакције са слабом базом (DEA), што је у сагласности са експерименталним резултатима. Ипак, у оба случаја активационе енригије су доста високе.

Наша испитивања, како експериментална тако и теоријска, показала су да се реакција одвија брже у присуству јаке базе. Међутим, употребом јаке базе долази до делимичне деактивације катализатора у виду појаве елементарног црног паладијума(0), што утиче на смањење реакционог приноса. С друге стране, употребом DEA као слабе базе и растварача, реакција тече спорије, али уз више реакционе приносе. У овако катализованој реакцији долази до споредне реакције полимеризације акрилата.

Испитивање утицаја растварача на реакциони механизам, употребом дискретног модела солватације, довело је до закључка да је DEA погоднији растарач за извођење реакције у односу на ацетонитрил, јер снижава активационе енергије које треба достићи у процесу преактивације.

У циљу побољшања реакционих услова, односно повећања реакционих приноса, употребљена је већа количина прекаталитички активне врсте. Употребом 2 mol% комплекса **1** примећено је повећање реакционих приноса жељених производа - цинамата.

Употребом метода функционала густине расветлили смо механизам, тачније два механистичка пута, оксидативне адиције наше нефосфинске Хекове реакције. Овај део реакције има два производа: тетракоординовани *trans*-комплекс и координативно незасићени Pd(II)-комплекс, који ступају у даљи ток реакционог циклуса. На основу добијених енергија активације за ову фазу реакције, може се закључити да, за разлику од класичних Хекових реакција које се одвијају у присуству фосфина, фаза оксидативне адиције, наше – нефосфинске реакције, није одговорна за брзину реакције.

На исти начин испитане су и фазе миграторног инсертовања, β-хидридне и редуктивне елиминације за реакције арил-халогенида PhI, $CH_3OC_6H_4I$ и PhBr са метил-акрилатом. Иако веома сличне, активационе енергије за фазе миграторног исертовања и β-хидридну елиминацију нису биле у сагласности са нашим експерименталним резултатима, у којима је принос цинамата опадао следећим редом: PhI > $CH_3OC_6H_4I$ > PhBr. Поређење енергија активације у фази редуктивне елиминације са приносима реакција, показало је да је последња фаза реакције – регенерација катализатора, корак који је одговоран за брзину укупне реакције, као иза принос производа Хекове реакције.

У циљу унапређења реакционог протокола употребили смо јонску течност (IL) диетаноламонијум-ацетат ([DEA][AcOH]). Ово једињење није имало само улогу зеленог реакционог медијума којим је супституисан токсични ацетонитрил, већ је имало и улогу базе и лиганда, потребног за формирање прекаталитички активне Pd(II)-врсте (*енг.* all in one). Показало се да, овако изведена, реакција има неколико нових квалитета. Због своје способности да раствара комплексе паладијума, IL је током реакције одржавала диетаноламински комплекс растворним, односно, имала је улогу мобилне подршке за Pd-катализатор. Следећи квалитети су се огледали у томе што је каталитички систем IL–Pd остајао непромењен током одвијања реакције (није долазило до појаве таложења црног паладијума), производи, чији се принос повећао, лако су се одвајали простом екстракцијом и декантовањем из реакционе смесе, а IL–Pd каталитички систем је једноставно регенерисан. Због свега овог, може се сматрати да је овако конципиран Хеков протокол економичан и еколошки прихватљив.

Како би се испитала регио- и стереоселективност, исти каталитички ситем употребљен је у модел-реакцији метил-метакрилата са арил-халогенидима. Постигнута је добра региоселективност и одлична стереоселективност. У свим случајевима, као производ моноариловања добијен је само *E*-изомер, док је добијени диариловани изомер увек био *Z*-изомер. Експериментални подаци су потврђени методом функционала густине која је показала да је фаза одговорна за стереоселективност β-хидридна елиминација. Наиме, присуство метил-групе на двостукој вези спречава изомеризацију интермедијерно насталог агостичног комплекса (који подлеже β-хидридној елиминацији и даје *E*-изомер) у комплекс из ког би настао *Z*-изомер. У случају диариловања, слична стерна сметња, условљена присуством бензил-групе, спречава формирање *E*-изомера.

Најбоља региоселективност добијена је у реакцији са 4-јоданизолом. Главни производ региоселективне реакције био је интерни олефин. У сагласности са овим експерименталним резултатима су и наши рачунарски резултати, који показују да су активационе енергије за настајање производа међусобно сличне и релативно ниске, и да је њихов утицај на дистрибуцију производа мали. С друге стране, интерни олефин је термодинамички стабилнији од 1,1-дисуптституисаног, и настаје као главни производ реакције.

5. *ЛИТЕРАТУРА*

1. D. Poleti, Opšta hemija (II deo), Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, 2000.
2. V. Janković, Hemijski elementi, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2002.
3. E.M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev*., 107, 2007, 5318.
4. G. Zeni, C. Larock, R., *Chem. Rev*., 106, 2006, 4644.
5. S. L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal*., 348, 2006, 23.
6. S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.*, 105, 2005, 2873.
7. G. Zeni, C. Larock, *Chem. Rev.*, 104, 2004, 2285.
8. E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.*, 103, 2003, 1979.
9. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev*., 100, 2000, 3009.
10. T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.*,105, 2005, 2329.
11. L. V. Desai, M. S. Sanford, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46, 2007, 5737.
12. R. Heck, *Acc. Chem. Res*., 12, 1979, 146.
13. N. Miyaura , K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters*, 20 (36), 1979, 3437.
14. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Comm*., 19, 1979, 866.
15. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev*,,9 5 (7), 1995, 2457.
16. A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, 63, 1991, 419.
17. Suzuki, A. *J. Organometallic Chem*., 1999, 576, 147–168.
18. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1978, 3636.
19. W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *Org. Synt*., 68, 1990, 116.
20. J. K. Stille, A. M. Echavarren, R.M. Williams, J.A. Hendrix, *Org. Synt*., 9, 1998, 553.
21. J. K. Stille, A.M. Echavarren, R.M. Williams, J.A. Hendrix, *Org. Synt*., 71, 1993, 97.
22. J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., 25, 1986, 508.
23. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (12), 1972, 4374.
24. E. Negishi, T. Takahashi, A.O. King, *Org. Synth*., Coll. 8, 1993, 430.
25. E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, *Org. Synth*., 8, 1993, 295.
26. F. Paul, J. Patt, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc*., 116, 1994, 5969.
27. A.S. Guram, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc*., 116 (17), 1994, 7901.
28. J. Louie, J.F. Hartwig, *Tetrahedron Letters*, 36 (21), 1995, 3609.
29. A. S. Guram, R.A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed*., 34 (12), 1995, 1348.
30. M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc*., 119 (35), 1997, 8232.

31. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc*., Jap. 44 (2), 1971, 581.
32. J.G. De Vries, *Can. J. Chem*., 79, 2001, 1086.
33. C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem*., 576, 1999, 254.
34. C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res*., 33,2000, 314.
35. C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, 11, 1992, 3009.
36. C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, 14, 1995, 1818.
37. V. V. Grushin, H. Alper, *Organometallics*, 12, 1993, 1890.
38. V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc*., 121, 1999, 5831.
39. P. Roffia, G. Gregorio, F. Conti, G. F. Pregaglia, *J. Mol. Catal. 2*, 1977, 191.
40. H.M. Senn, T. Ziegler, *Organometallics*, 23, 2004, 2980.
41. M. Ahlquist, P. Fristup, D. Tanner, P.O. Norrby, *Organometallics*, 25, 2006, 2066.
42. M. Ahlquist, P.O. Norrby, *Organometallics*, 26, 2007, 550.
43. L.J. Goossen,D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *Chem. Comm*., 2004, 2141.
44. L.J. Goossen,D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *Organometallics*, 24, 2005, 2398.
45. J.C. Green, B.J. Herbert, J.R. Lonsdale, *J. Organomet. Chem*., 690, 2005, 6054.
46. X. Cui, Z. Li, Z.C. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q.X. Guo, *Org. Lett*., 8, 2006, 2467.
47. Z. Li, Y. Fu, Q.X. Guo, L. Liu, *Organometallics*, 27, 2008, 4043.
48. P. Surawatanawong, Y Fan, B.M.J. Hall, *Organomet. Chem*., 693, 2008, 1552.
49. Y.L .Huang, C. M. Weng, F. E. Hong, *Chem. Eur. J*., 14, 2008, 4426,
50. R. J. Deeth, .A. Smith, M.J. Brown, *J. Am. Chem. Soc*., 126, 2004, 7144.
51. T. Kawano, T. Shinomaru, I. Ueda, *Org. Lett*., 4, 2002, 2545.
52. M.R. Eberhard, *Org. Lett*., 6, 2004, 2125.
53. S.C. Consorti, F.R. Flores, J. Dupont, *J. Am. Chem. Soc*., 127, 2005, 6411.
54. O. Esposito, M.P.G. Pedro, K.A. Lewis, F.S. Caddick, G.N. Cloke, P.B. Hitchcock, *Organometallics*, 27, 2008, 6411.
55. A. Alimardanov, L. Schmieder-van de Vondervoort, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries *Adv. Synth. Catal*., 346, 2004, 1812.
56. M.T. Lee, M.H. Lee, H.C. Hu. *Organometallics*, 26, 2007, 1317.
57. A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometalics*, 25, 2006, 3647.
58. I. W. Davis, J. Wu, J. F. Macoux, M. Taylor, D. Hughes, P. J. Reider, R. J. Deeth, *Tetrahedron*, 57, 2001, 5061.
59. W. A. Herrmann; C Brossmer, K. Oefele, M. Beller, H. Fischer, *J. Organomet. Chem*., 1995, 491.

60. C. Yi, R. Hua, *Tetrahedron Letters*, 47, 2006, 2573.
61. M.C. Donea, T. Ruther, K.J. Cavell, M. Kilner, E.J. Peacock, N. Braussaud, B.W. Skelton, A. White, *J. Organom. Chem*., 607, 2000, 78.
62. C. Backtorp, P.-O. Norrby, *Dalton Trans*., 40, 2011, 11308.
63. C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, *Arkivoc*, 4, 2006, 38.
64. S.T. Henriksen, D. Tanner, S. Cacchi, P.-O. Norrby, *Organometallics*, 28, 2009, 6201.
65. B.P. Carrow, J.F. Hartwig, *J Am. Chem. Soc*., 132, 2010, 79.
66. J.G. de Vries, *Dalton Trans*., 2006, 421.
67. S. Kozuch, S. Shaik, A. Jutand, C. Amatore, *Chem. Eur. J*., 10, 2004, 3072.
68. R.F. Heck, Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides. In Org. React. (N.Y.)1982; Vol. 27, pp 345-390.
69. S. Brase, A. De Meijere, Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes – the Heck Reaction. In Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions; F. Diederich, P.J., Stang, Eds.; Wiley: Weinheim, 1998, pp 99-166.
70. A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc*., 102, 1980, 4933.
71. A. Spencer, *J. Organomet. Chem*., 258, 1983, 101.
72. M. Beller, A. Zapf, *Synlett*, 7, 1998, 792.
73. M. Shibasaki, E.M. Vogl, *J. Organomet. Chem*., 576, 1999, 1.
74. M. Portnoy, Y. Ben-David, I. Rousso, D. Milstein, *Organometallics*, 13, 1994, 3465.
75. B. L. Shaw, S.D. Perera, *Chem. Commun*., 1998, 1863.
76. M. Portnoy, Y. Ben-David, D. Milstein, *Organometallics*, 12, 1993, 4734.
77. Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein, *Organometallics*, 11, 1992, 1995.
78. B.C. Hamann, J. F.Hartwig, *J. Am. Chem. Soc*., 120, 1998, 3694.
79. W.A. Herrmann,V.P.W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem*., 576, 1999, 23.
80. W.A. Herrmann, C. Brossmer, K. O ¬fele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier,M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*., 34, 1995, 1844.
81. M. Ohff, A. Ohff, M.E. Boom, D.E. Milstein, *J. Am. Chem. Soc*., 119, 1997, 11687.
82. I.P. Beletskaya, A.V. Chuchurjukin, H.P. Dijkstra, H. P.; G.P.M. van Klink,G. van Koten, *Tetrahedron Lett*., 41, 2000, 1075.
83. D.A. Albisson, R.B. Bedford, P.N. Scully, *Tetrahedron Lett*. 39, 1998, 9793.
84. A.C. Cope, E.C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc*., 90, 1968, 909.
85. M. Ohff, A. Ohff, D.J. Milstein, Chem. Soc. *Chem. Commun*., 1999, 357.

86. Y.J. Wu, J.J. Hou, H.Y. Yun, X.L. Cui, R.J. Yuan, *J. Organomet. Chem.*, 637, 2001, 793.
87. C. Rocaboy, J.A. Gladysz, *Org. Lett*. 4, 2002, 1993.
88. D.A. Alonso, C. Najera, M.C. Pacheco, *Org. Lett.*, 2, 2000, 1823.
89. S. Iyer, A. Jayanthi, *Tetrahedron Lett.*, 42, 2001, 7877.
90. D.A. Alonso, C. Najera, M.C. Pacheco, *Adv. Synth. Catal.*, 344, 2002, 172.
91. D.A. Alonso, C. Najera, M.C. Pacheco, *J. Org. Chem.*, 67, 2002, 5588.
92. L. Botella, C. Najera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2002, 179.
93. L. Botella, C. Najera, *J. Organomet. Chem.*, 663, 2002, 46.
94. I.P. Beletskaya, A.N. Kashin, N.B. Karlstedt, A.V. Mitin, A.V. Cheprakov, G.M. Kazankov, *J. Organomet. Chem.*, 622, 2001, 89.
95. F. Yang, Y.M. Zhang, R. Zheng, J. Tang, M.Y. He, *J. Organomet. Chem.*, 651, 2002, 146.
96. K. Isobe, S. Kawaguchi, *Heterocycles*, 16, 1981, 1603.
97. A.S. Gruber, D. Zim, G. Ebeling, A.L. Monteiro, J. Dupont, *Org. Lett.*, 2, 2000, 1287.
98. D. Zim, A.S. Gruber, G. Ebeling, J. Dupont, A.L. Monteiro, *Org. Lett.*, 2, 2000, 2881.
99. D. Zim, A.L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.*, 41, 2000, 8199.
100. J. Dupont, A.S. Gruber, G.S. Fonseca, A.L. Monteiro, G. Ebeling, R.A. Burrow, *Organometallics*, 20 (2001) 171.
101. W.A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34, 1995, 2371.
102. W.A. Herrmann, C.P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, 557, 1998, 93.
103. W.A. Herrmann, J. Schwarz, M.G. Gardiner, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, 575, 1999, 80.
104. M.G. Gardiner, W.A. Herrmann, C.-P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, 572, 1999, 239.
105. W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G.R.J. Artus, *Angew. Chem.*, 107, 1995, 2602.
106. D.S.G. McGuinness, J. Melinda, J.C. Kingsley, W.S. Brian, H.W. Allan, *J. Organomet. Chem.*, 565, 1998, 165.
107. D.S.G. McGuinness, J. Melinda, J.C. Kingsley, W.S. Brian, H.W. Allan, *Organometallics*, 18, 1999, 1596.
108. W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.*, 58, 1993, 7421.
109. R. van Asselt, C.J. Elsevier, *Tetrahedron*, 50, 1994, 323.
110. R.A. Gossage, H. A. Jenkins, P.N. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 45, 2004, 7689.

111. S. Iyer, G.M. Kulkarni, C. Ramesh, *Tetrahedron*, 60, 2004, 2163.
112. X. Cui, Z. Li, C.-Z. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Org. Lett.*, 8, 2006, 2467.
113. C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *J. Mol. Catal. A.*, 206, 2003, 77.
114. S. Haneda, C. Ueba, K. Eda, M. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.*, 349, 2007, 833.
115. X. Cui, J. Li, Z.–P. Zhang, Y. Fu, L. Liu, Q.–X. Guo, *J. Org. Chem.*, 72, 2007, 9342.
116. M. Bagherzadeha, M. Amini, A. Ellern, L.K. Woo, *Inorg. Chim. Acta*, 383, 2012, 46.
117. M. L. Kantam, P. Srinivas, J. Yadav, P. R. Likhar, S. Bhargava, *J. Org. Chem.*, 74, 2009, 4882.
118. P. Srinivas,P.R. Likhar, H. Maheswaran, B. Sridhar, K. Ravikumar, M.L. Kantam, *Chem. Eur. J.*, 15, 2009, 1578.
119. S.R. Borhade, S.B. Waghmode, *Tetrahedron Lett.*, 49, 2008, 3423.
120. A. Kumar, M. Agarwal, A.K. Singh, R.J. Butcher, *Inorg. Chim. Acta*, 362, 2009, 3208.
121. A. L. Casado, P. Espinet, P. *Organometallics*, 17, 1998, 954.
122. A. L. Casado, P. Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 1998, 8978.
123. R.J.P. Corriu, J.P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 3, 1972, 144.
124. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1972, 4374.
125. E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, *Org. Synth.*, 8, 1993, 295.
126. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, 16, 1975, 4467.
127. A.S. Guram, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 1994, 7901.
128. F. Paul, J. Patt, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 1994, 5969.
129. M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.*, 1983, 927.
130. Z.D. Petrović, M.I. Djuran, F.W. Heinemann, S. Rajković, S Trifunović, *Bioorg. Chem.*, 34, 2006,225.
131. Z.D. Petrović, S. Marković, D. Simijonović, V.P. Petrović, *Monats. Chem.*, 140, 2009,371.
132. S. Marković, Z.D. Petrović, V.P. Petrović, *Monats. Chem.*, 140, 2009,171.
133. S. Bouquillon S, A. du Moulinet d’Hardemare A, M-Th. Averbuch-Pouchot, F. Henin, J. Muzart J, A. Durif, *A Acta Cryst.*, C55, 1999, 2028.
134. V.P. Petrović, S. Marković, Z.D. Petrović, *Monats. Chem.*, 142, 2011,141.
135. Z.D. Petrović, V.P. Petrović , D.Simijonović , S.Marković, *J. Organom. Chem.*, 694, 2009, 3852.
136. A.S. Gruber, D. Pozebon, A.L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* 42, 2001, 7345.
137. C. Elia, Elyashiv-Bard, A. Sen, *Organometallics*, 21, 2002, 4249.

138. A.C. Albiniz, P. Espinet, Lopez-Fernandez, *Organometallics*, 22, 2003, 4206.
139. V. P. Petrović, S. Marković, Z. D. Petrović, *Monats. Chem.*, 143, 2012,1497.
140. Z. D. Petrović, D. Simijonović, V. P. Petrović, S. Marković, *J. Mol. Catal. A.*, 327, 2010, 45.
141. C. Ye, J. C. Xiao, B. Twamley, A. D. LaLonde, M. G. Norton, J. M. Shreeve, JM, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 5095.
142. C. Backtorp, P-O, Norrby, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 328, 2010, 108.
143. J.V. Quagliano, L. Schubert, *Chem. Rev*. 50, 1952, 201.
144. F. R. Hartley, *Chem. Soc. Rev.*, 2, 1973, 163.
145. C. Backtorp, P-O, Norrby, *Dalton Trans.*, 40, 2011, 11308.
146. S. Moncho, G. Ujaque, A. Lledos, P. Espinet, *Chem. Eur. J.*, 14, 2008, 8986.
147. J. P. Stambuli, C. D. Incarvito, M. Buhl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 2004, 1184.
148. Z. D. Petrović, V. P. Petrović, D. Simijonović, S. Marković, *J. Mol. Catal. A.*, 356, 2012, 144.
149. A. F. Littke, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 2001, 6989.
150. M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* ,1998, 29.
151. I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, 44, 2003, 8487.
152. I. Ambrogio, G. Fabrizi, S. Cacchi, S.T. Henriksen, P. Fristrup, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics*, 27, 2008, 3187.
153. M.J. Frisch, W.G. Trucks, B.H. Schlegel, E.G. Scuseria, A.M. Robb, R.J. Cheeseman, G.V. Zakrzewski, A.J. Montgomery Jr., E.R. Stratmann, C.J. Burant, S. Dapprich, M.J. Millam, D.A. Daniels, N.K. Kudin, C.M. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, A.G. Petersson, Y.P. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.A. Malick, D.K. Rabuck, K. Raghavachari, B.J. Foresman, J. Cioslowski, V.J. Ortiz, G.A. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, L.R. Martin, J.D. Fox, T. Keith, A.M. Al-Laham,Y.C. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, W.M. Wong, L.J. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, S.E. Replogle, A.J. Pople, Gaussian 03, Revision E.01-SMP, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
154. M. J. Frisch, W. G. Trucks, B.H. Schlegel, E.G. Scuseria, A.M. Robb, R.J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, A.G. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, P.H. Hratchian, F.A. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, L.J. Sonnenberg,

M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, A.J. Montgomery Jr., A.J. Montgomery Jr., E.J. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, N.K. Kudin, N.V. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, C.J. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, M.J. Millam, M. Klene, E.J. Knox, B.J. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, E.R. Stratmann, O. Yazyev, J.A. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, W.J. Ochterski, L.R. Martin, K. Morokuma, G.V. Zakrzewski, A.G. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, D.A. Daniels, O. Farkas, B.J. Foresman, V.J. Ortiz, J. Cioslowski, J.D. Fox, Gaussian 09, Rev A. 1 Gaussian Inc., Wallingford, 2009.

155. D. A. Becke, *Phys. Rev. A*, 1988, 3098.
156. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, 785.
157. D. A. Becke, *J. Chem. Phys*., 98, 1993, 5648.
158. Y. Zhao, E. N. Schultz, G. D. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput*., 2, 2006, 364.
159. V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A*, 102, 1998, 1995.
160. M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem*., 24, 2003, 669.
161. J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc*., 102, 1980, 7211.

6. ПРИЛОГ

6.1. *Биографија*

Владимир Петровић је рођен 12.01.1984. године у Јагодини. Основну школу је завршио у Деспотовцу, а гимназију „Светозар Марковић“ у Јагодини 2003. године. Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, уписао је школске 2003/04. године а завршио 2006/07. школске године са просечном оценом 9,48. Дипломски рад на тему "Добијање, карактеризација и хидролитичка активност мехлоретаминског анјонског комплекса паладијума(II)" одбранио је 31.10.2007. године са оценом 10. Децембра 2008. године добио је специјално признање Српског хемијског друштва као један од најбољих студената хемије у Србији. Докторске студије из области Органска хемија уписао је школске 2007/08. године. Научно-истраживачки рад ради под руководством професора др Зорице Петровић.

Од 2009. године био је ангажован на пројекту Министарства науке и заштите животне средине Републике Србије под називом *„Биоактивни комплекси* p- *и* d-*јона метала са лигандима фармакотерапијског значаја”* (142013Б), а од 2011. године ангажован је на пројекту Министарства просвете и науке Републике Србије *„Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала”* (ОИ 172016).

Тренутно се бави истраживачким радом у области органске и биоорганске хемије. Научна истраживања на којима је ангажован су синтеза комплекса паладијума са дериватима амина, испитивање каталитичке и хидролитичке активности тих комплекса у неким реакцијама, као и испитивање механизама тих реакција, нарочито механизма Хекове реакције, помоћу теорије функционала густине.

Владимир Петровић до сада има петнаест објављених научних радова у научним часописима међународног значаја, и више саопштења на научним скуповима националног и међународног карактера. Стручно веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу је априла 2010. године донело одлуку о сагласности на тему докторске дисертације под насловом “Диетаноламински паладијум(II)–комплекс као катализатор Хекове реакције” коју је усвојило Изборно веће Природно-математичког факултета у Крагујевцу (Одлука број 160/VII-2).

Владимир Петровић је срећно ожењен.

6.2. *Списак публикованих научних радова*

Владимир П. Петровић до сада је објавио петнаест научних радова:

1. Petrović Z. D., Marković S., Simijonović D., Petrović V., Mechanistic insight into preactivation of a modern palladium catalyst precursor in phosphine-free Heck reactions, *Monatsh. Chem.*, (2009) 140: 371-374 ***(M22)*** IF 1.312 ISSN (printed): 0026-9247.ISSN (electronic): 1434-4475.

2. Marković S., Petrović Z. D, Petrović V., DFT study on the preactivation reaction of a palladium catalyst precursor in phosphine free Heck reaction, *Monatsh. Chem.*, (2009), 140: 171-175 ***(M22)*** IF 1.312 ISSN (printed): 0026-9247. ISSN (electronic): 1434-4475.

3. Petrovic Z. D., Hadjipavlou-Litina D., Pontiki E., Simijonovic D., Petrovic V.P., Diethanolamine Pd(II) complexes in bioorganic modeling as model systems of metallopeptidases and soybean lipoxygenase inhibitors, *Bioorg. Chem.*, (2009) 37: 162–166. ***(M23)*** IF 1.588 ISSN — 0045-2068.

4. Petrović Z. D., Hadjipavlou-Litina D., Petrović V.P., New Pd(II)-mechlorethamine complex: Synthesis, NMR study of hydrolytic activity and *in vitro* evaluation of antiradical property of new complex and its alkylating precursor, *J. Mol. Liq***.** (2009) 144: 55-58 ***(M23)*** IF 1.278ISSN: 0167-7322.

5. Ivan Gutman, Svetlana Jeremic, Vladimir Petrovic, Extending the phenyl-cyclopentadienyl rule, *Ind. Jour. Chem.* (2009), 48A, 658-662. ***(M23)*** IF 0.617 ISSN:0376-4710.

6. Petrović Z. D., Simijonović D., Petrović V. P., Marković S., Diethanolamine and *N*,*N*-diethylethanolamine ionic liquids as precatalyst-precursors and reaction media in green Heck reaction protocol *J. Mol. Cat. A.* (2010) 327: 45-50 ***(M22)*** IF 2.872 ISSN:1381-1169.

7. Petrovic Z. D, Petrovic V. P., Simijonovic D., Markovic S., Mechanistic pathways for oxidative addition of aryl iodides to the low-ligated diethanolamine palladium(0) complex in phosphine-free Heck reactions, *J. Organomet. Chem*, (2009), 694: 3852-3858 ***(M22)*** IF 2.347 ISSN: 0022-328X.

8. Petrović Z. D., Marković S., Petrović V. P., Simijonović D., Triethanolammonium acetate as a multifunctional ionic liquid in the palladium-catalyzed green Heck reaction, *J. Mol. Modl.* (2012), 18:433–440, (***M21***) IF-2012 1.797 ISSN: 1610-2940.

9. Petrović Z. D., Petrović V. P., Simijonović D., Marković S., Insight into hydrolytic reaction of *N*-acetylated L-histidylglycine dipeptide with novel mechlorethamine platinum(II) complex. NMR and DFT study of the hydrolytic reaction, *Dalton Trans.* (2011), 40: 9284–9288 , (***M21***) IF 3.838 ISSN: 1477-9226.

10. Petrović V. P., Petrović Z. D., Marković S., A new aspect of Heck catalyst formation, *Monatsh. Chem.*, (2011), 142: 141–144, (***M22***) IF 1.532 ISSN: 0026-9247.

11. Petrović Z. D., Petrović V. P., Simijonović D., Marković S. Stereoselective homogeneous catalytic arylation of methyl methacrylate: Experimental and computational study, *J. Mol. Cat. A.* (2012), 356: 144–151, ***(M21)*** IF 2.947 ISSN:1381-1169.

12. Petrović Z. D., Čomić Lj., Stevanović O., Simijonović D., Petrović V. P., Antimicrobial activity of the ionic liquids triethanolamine acetate and diethanolamine chloride, and their corresponding Pd(II) complexes, *J. Mol. Liq.* (2012), 170: 61–65, ***(M23)*** IF 1.580 ISSN: 0167-7322.

13. Radojević I., Petrović Z. D., Čomić Lj., Simijonović D., Petrović V. P., Biological evaluation of mechlorethamine-Pt(II) complex, part II: Antimicrobial screening and LOX study of the complex and its ligand, *Medicinal. Chem.,* (2012**)**, 8(5): 947-952 (***M23***) IF 1.496 ISSN: 1573-4064.

14. Petrović V. P., Marković S., Petrović Z. D., Mechanistic insight into the formation of cinnamates in phosphine-free Heck reactions, *Monatsh Chem* (2012), 143: 1497–1502, (***M22***) IF 1.532 ISSN: 0026-9247.

15. Simijonović D., Petrović Z. D., Petrović V. P., Some physico-chemical properties of ethanolamine ionic liquids: Behavior indifferent solvents, *J. Mol. Liq.* (2013), 179: 98–103, ***(M23)*** IF 1.580 ISSN: 0167-7322.

6.3. *Публиковани научни радови у којима су презентовани резултати докторске дисертације*

Monatsh Chem (2009) 140:371–374
DOI 10.1007/s00706-008-0035-0

ORIGINAL PAPER

Mechanistic insight into the preactivation of a modern palladium catalyst precursor in phosphine-free Heck reactions

**Zorica D. Petrović · Svetlana Marković ·
Dušica Simijonović · Vladimir Petrović**

Received: 28 May 2008 / Accepted: 2 July 2008 / Published online: 17 September 2008

Abstract The use of well-defined *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]) as a new, modern, and effective Heck precatalyst is reported. The mechanism of the key, initial steps of the reaction, i.e., the formation of the Pd(0) complex, is examined using density functional theory.

Keywords Reaction mechanism · Pd(II) precatalyst · Amino alcohol · Quantum chemical calculations

Introduction

The palladium-catalyzed arylation of olefins, known as the Heck reaction, deserves considerable attention due to its synthetic versatility [1]. In the past decade, phosphine-free Pd complexes have been introduced as a less complicated and environmentally more desirable alternative to original Pd–phosphine catalysts [2]. However, nitrogen- and sulfur-based palladacycles [3, 4], Pd complexes of *N,S*-based carbenes and *N*-heterocyclic compounds [5–7] have been associated with high-cost multistep syntheses and considerable sensitivity of the ligands towards air and moisture. In addition, very little is known about the molecular structure of Pd(0) complexes, which have been generally accepted as the catalytically active form [8, 9].

Amino alcohols and amino acids have been widely used as *O,N*-ligands for the synthesis of different metal-organic compounds and catalysts [10–16]. Triethanolamine has proved to be an efficient base and reaction medium for phosphine-free Heck reactions [17]. The recently synthesized *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$], **1**) [14] contains both the necessary amine (diethanolamine, DEA) and Pd(II). For this reason we assume that it can be used as a precatalyst in phosphine-free Heck reactions in the presence of strong and weaker bases. Herein, we report the use and a preliminary mechanistic study of the preactivation step of **1**. More precisely, we investigate the possible intramolecular reduction of Pd(II) to Pd(0) using experimental and computational methods.

Results and discussion

When a reaction is performed in the presence of a strong base, it can be expected that a proton of the OH group will be abstracted from **1** (Fig. 1). In this way, the anion **2** would be formed. We assume that a hydrogen bonded to the carbinol C atom can be coordinated to Pd(II) [9, 18], thus forming **4** via transition state **3** (Fig. 1). This transformation can be followed by the reductive elimination of HCl, producing **5**. Complex **5** contains Pd(0), and so it should be a catalytically active species in the Heck reaction. To confirm our assumptions, we performed preliminary computational and experimental investigations.

The optimized geometries of **2** and **3** are presented in Fig. 2, whereas some crucial bond distances for structures **1**–**5** are given in Table 1.

Our calculation of **1** yields a structure with bond distances and angles consistent with the crystallographic experimental data (Table 1) [14]. Following the considerations presented above (Fig. 1), H1 is removed from **1** as a proton, and the structure thus obtained is optimized (**2** in Fig. 2). The atomic polar tensor (APT) [19] charge

---

Z. D. Petrović · S. Marković (✉) · D. Simijonović · V. Petrović
Faculty of Science, University of Kragujevac,
34000 Kragujevac, Serbia
e-mail: mark@kg.ac.yu

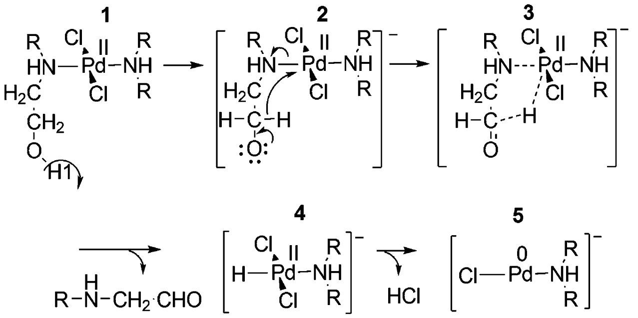


Fig. 1 Proposed mechanism of the preactivation process of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ precatalyst. R = $–CH_2CH_2OH$

Table 1 Selected bond distances for the species under consideration

Dist. (nm)	1	2	3	4	5
Pd–Cl1	0.2376	0.2405	0.2396	0.2392	0.2385
Pd–Cl2	0.2376	0.2408	0.2396	0.2408	–
Pd–N1	0.2116	0.2111	0.2453	–	–
Pd–N2	0.2116	0.2123	0.2247	0.2325	0.2191
C1–H2	0.1098	0.1117	0.1201	–	–
Pd–H2	0.2866	0.2603	0.2056	0.1536	–

distribution of **2** shows that positive charge is distributed among palladium (0.765), carbons, and some hydrogens, whereas negative charge is distributed among all other atoms. The C1–H2 and C1–H3 bonds become particularly polarized, with the APT charges on C1, H2, and H3 of 0.700, −0.127, and −0.231, respectively. In addition, the greatest contributions to the HOMO of **2** come from O1, H2, and H3 (Fig. 2). Thus, one can expect that H2 will perform a nucleophilic attack on palladium, because its position is the most favorable. This attack leads to the formation of transition state **3** (Fig. 2), with an energy barrier of 83.0 kJ/mol. Here, the C1–H2 and Pd–N1 bonds are being broken whereas the Pd–H2 bond is being formed (Table 1). The negative charge on H2 is slightly increased (−0.167). Subsequently in the reaction, H2 coordinates with palladium as a hydride ion (**4** in Fig. 1; Table 1). The Pd–N1 and C1–H2 bonds are completely broken, implying that dehydrogenated DEA is eliminated. In the basic environment, **4** undergoes reductive elimination, thus forming **5**.

If a strong base is not present in the reaction mixture, then the initial abstraction of a proton from an alcoholic OH group does not occur. Our calculations show that a transformation of **1** involves the formation of **4** and iminium ion $(HOCH_2CH{=}NHCH_2CH_2OH)^+$, via a transition state which requires significantly higher activation energy. The complete reaction path, as well as solvent effects, will be reported elsewhere.

Our predictions, obtained by means of DFT calculations, were confirmed by performing Heck reactions catalyzed with **1** in the presence of a weak and a strong base. The results of our experiments are presented in Table 2.

At first, the reactions are performed with the equimolar ratio of the reactants in the presence of DEA as a weak base and 1 mol% of complex **1** (synthesized according to the recently established procedure [14]), at 110 °C. In order to increase the reaction rate, NaOEt is used instead of DEA. It is established that the use of this strong base significantly decreases the reaction time from 8 to 4 h for iodobenzene, and from 11 to 6 h for bromobenzene. The desired coupling products are obtained in good yield (Table 2).

The considerable stability of complex **1** towards air and moisture and the simplicity of the reaction procedure make the investigated reactions desirable alternatives to original reactions catalyzed with Pd–phosphine. The obtained reaction products confirm that **1** really acts as an effective precatalyst in the examined *Heck* reactions. In addition, our experimental results show that the formation of the new C–C bond between the aromatic ring and olefins does

Fig. 2 Optimized geometries of crucial participants in the preactivation process of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$: *2* with the depicted HOMO (*left*), and *3* (*right*)

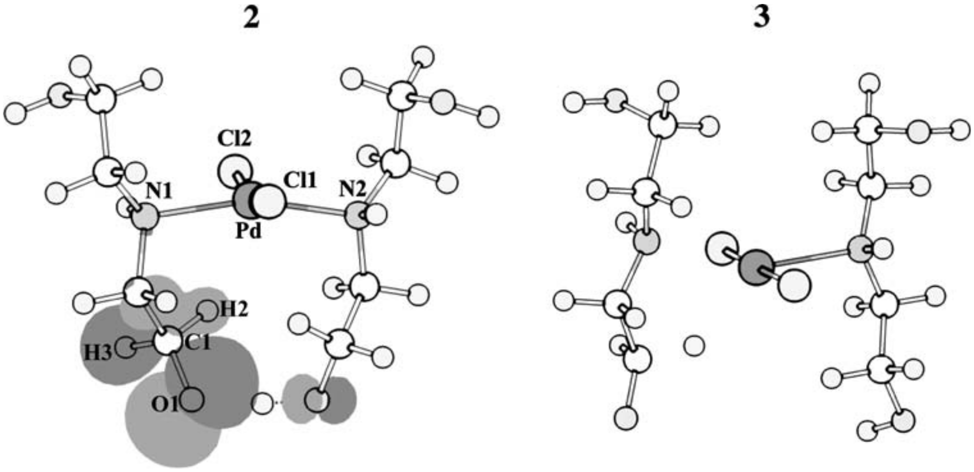


Table 2 Reactions between olefines and aryl halides catalyzed by *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$

$$C_6H_5X + CH_2{=}CHR \xrightarrow[base]{trans-\left[PdCl_2(DEA)_2\right]1mol\%} C_6H_5CH{=}CHR$$

6: R = C_6H_5; **7**: R = $COOCH_3$; **8**: R = $COOC_2H_5$; **9**: R = $COOC_4H_9$

Entry	Organic halide	R	Base	Time (h)	Yield (%)[c]
1	C_6H_5I	C_6H_5	DEA[a]	8	75
2	C_6H_5I	C_6H_5	NaOEt[b]	4	72
3	C_6H_5I	$COOCH_3$	DEA	8	75
4	C_6H_5I	$COOCH_3$	NaOEt	4	71
5	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	DEA	8	80
6	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	NaOEt	4	76
7	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	DEA	8	81
8	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	NaOEt	4	80
9	C_6H_5Br	C_6H_5	DEA	11	82
10	C_6H_5Br	C_6H_5	NaOEt	6	81

[a] DEA (0.25 mmol) at 110 °C

[b] NaOEt (0.2 mmol) at 100 °C

[c] Isolated yield; only the *trans* product was detected by ^{1}H NMR

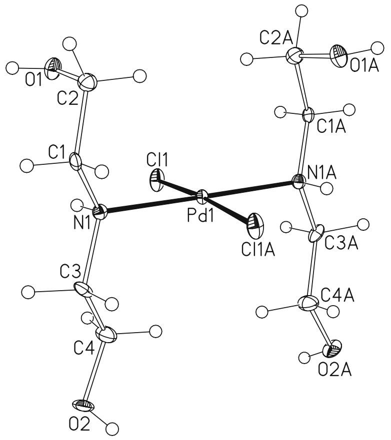
indeed occur faster in the presence of the strong base, which is in agreement with our theoretical and computational predictions.

Materials and methods

GC analyses were performed with an Agilent (Palo Alto, CA, USA) 6,890 N (G 1,530 N) instrument (Serial# CN10702033), with a capillary apolar column. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were run in $CDCl_3$ on a Varian Gemini 200 MHz spectrometer. IR spectra were recorded on a PerkinElmer (Waltham, MA, USA) Spectrum One FT-IR spectrophotometer. Silica gel 60 (Merck, Darmstadt, Germany; particle size 0.063–0.200 mm) was used for column chromatography. The compounds: $PdCl_2$, DEA, aryl halides and olefins were obtained from Aldrich Chemical Co. (St. Louis, MO, USA).

The reactions of olefins and aryl halides in the presence of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ were performed in the following way. To a magnetically stirred solution of 1 mol% of $PdCl_2$ in 2 cm^3 of ethanol, 2 mol% of diethanolamine at room temperature is added. Stirring is continued at 50–60 °C for half an hour. After the evaporation of EtOH in vacuo, the orange complex **1** is obtained. Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre. Copies of the information may be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (Fax: +44-1223-336033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or URL: http://www.ccdc.cam.ac.uk), quoting the deposition number CCDC299671.

The crystal structure determination of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$, as well as selected bond distances, bond angles and hydrogen bonds, are presented in [14].



Aryl halide (1 mmol), activated olefin (1 mmol) and 0.026 g DEA (0.25 mmol) are then added to the same reaction flask. The reaction mixture is stirred and heated at 110 °C for 8 h in the case of iodobenzene, and 11 h in the case of bromobenzene. After cooling the reaction mixture to room temperature, CH_2Cl_2 (7.0 cm^3) is added to extract the product. The organic phase is washed with water, and the aqueous layer is extracted with dichloromethane (2 × 10 cm^3). The combined organic layers are dried over anhydrous sodium sulfate, and then the solvent is evaporated in vacuo. When reactions are performed in the presence of strong base, equimolar ratios of aryl halide (1 mmol) and activated olefin (1 mmol), 1 mol% *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$, and 0.20 mmol NaOEt are mixed. The reactions are performed at 100 °C, in CH_3CN as solvent (1 cm^3), for a duration of 4 h for iodobenzene, and 6 h for bromobenzene.

The reactions were monitored and analyzed with GC chromatography and ^{1}H NMR spectroscopy. Reaction products were purified with column chromatography (silica gel; ethylacetate:dichloromethane = 1:1). The known coupling products were analyzed and characterized on the basis of their spectroscopic data, and by comparing these data to the spectra of the commercially available compounds.

All calculations were conducted using Gaussian03 [20] with the *B*3*LYP* hybrid functional [21, 22]. The 6–31G(d) basis set was used for C, H, O, N, and Cl, and LANL2DZ + ECP [23] was employed for the Pd center. Geometrical parameters of all investigated species were optimized in vacuum. All calculated structures were verified as being local minima (all positive eigenvalues) for ground-state structures or first-order saddle points (one negative eigenvalue) for transition-state structures by frequency calculations.

Acknowledgments This work is supported by the Ministry of Science and the Environment of Serbia, project No. 142013 B.

References

1. De Vries JG (2001) Can J Chem 79:1086
2. Heck R (1979) Acc Chem Res 12:146
3. Alonso DA, Nájera C, Pácheco MC (2000) Org Lett 2:1823
4. Consorti CS, Zanini ML, Leal S, Ebeling G, Dupont J (2003) Org Lett 5:983
5. Wang R, Twamley B, Shreeve JM (2006) J Org Chem 71:426
6. Jin CM, Twamley B, Shreeve JM (2005) Organometallics 24:3020
7. Cui X, Li J, Zhang ZP, Fu Y, Liu L, Guo QX (2007) J Org Chem 72:9342
8. Amatore C, Jutand A (2000) Acc Chem Res 33:314
9. Cabri W, Candiani I (1995) Acc Chem Res 28:2
10. Emmerson DPG, Hems WP, Davis BG (2006) Org Lett 8:207
11. Lu G, Li X, Zhou Z, Chan WL, Chan ASC (2001) Tetrahedron Asymm 12:2147
12. Wu X, Li X, McConville M, Saidi O, Xiao J (2006) J Mol Catal A 247:153
13. Patti A, Pedotti S (2003) Tetrahedron Asymm 14:597
14. Petrović ZD, Djuran MI, Heinemann FW, Rajković S, Trifunović S (2006) Bioorg Chem 34:225
15. Cui X, Li Z, Tao CZ, Xu Y, Li J, Liu L, Guo QX (2006) Org Lett 8:2467
16. Cui X, Qin T, Wang JR, Liu L, Guo QX (2007) Synthesis 3:393
17. Hong JL, Wang L (2006) Eur J Org Chem 22:5099
18. Jensen DR, Schultz MJ, Mueller JA, Sigman MS (2003) Angew Chem Int Ed 42:3810
19. Marti J (2001) Chem Phys 265:263
20. Gaussian Inc. (2003) Gaussian 03, revision E.01-SMP. Gaussian Inc., Pittsburgh, PA
21. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Phys Rev B 37:785
22. Becke AD (1993) J Chem Phys 98:5648
23. Hay PJ, Wadt WR (1985) J Chem Phys 82:270

Monatsh Chem (2009) 140:171–175
DOI 10.1007/s00706-008-0072-8

ORIGINAL PAPER

DFT study on the preactivation reaction of a palladium catalyst precursor in phosphine-free Heck reactions

Svetlana Marković · Zorica D. Petrović · Vladimir Petrović

Received: 9 September 2008 / Accepted: 18 September 2008 / Published online: 15 October 2008

Abstract The mechanism of the preactivation process of *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex is investigated using density functional theory. The role of diethanolamine (a solvent for the reaction in the absence of a strong base) and acetonitrile (solvent for the reaction in the presence of a strong base) is analyzed by using a discrete model. The Onsager model is applied to assess the effect of the bulk medium. Both models show that diethanolamine activates the complex and thus is a better suited solvent for the Heck reactions of the investigated complex.

Keywords Reaction mechanisms · Quantum chemical calculations · *Trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] · Solvent effects

Introduction

The Heck reaction, i.e., the palladium-catalyzed arylation of olefins, has been attracting much attention [1–8], and a Pd(0) complex has been generally accepted as the catalytically active form [9, 10]. Oxidative addition and reductive elimination, important steps in the Heck reaction mechanism, have been subjects of numerous experimental [11–17] and computational studies [16–22]. On the other hand, the mechanism of the preactivation process, where the Pd cation is reduced to Pd(0), has not been completely elucidated. In addition, very little is known about the molecular structure of the Pd(0) complex.

In our previous study, the recently synthetized *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] (**1**)) [23] has been used as a catalyst precursor in phosphine-free Heck reactions [24]. The reactions between different olefins and aryl halides catalyzed with **1** have been carried out in the presence of a weak (diethanolamine) and strong (NaOEt) base, and a mechanistic study of the intramolecular reduction of **1** in the presence of a strong base has been performed. In [24] the mechanism of the preactivation process of **1** in the presence of a weak base as well as the solvent effects on the preactivation reaction performed in the presence of the weak and strong bases have not been studied in detail. The aim of this work is to fill this gap.

Results and discussion

The first part of our investigation is devoted to the transformations of **1** in the presence of a weak base. The proposed mechanism for the reaction performed in the presence of a weak and strong base is presented in Fig. 1 (pathways A and B).

It is reasonable to expect that polar molecules of diethanolamine (solvent for the reaction in the absence of a strong base [24]) and acetonitrile (solvent for the reaction in the presence of a strong base [24]) form hydrogen bondings with polar groups of the solutes and possibly influence the preactivation reaction course. The second part of our work is devoted to the influence of these two solvents upon the mechanism of the preactivation reaction of **1**. The role of solvents in the energy and geometry of relevant stationary and saddle points is analyzed by using discrete model. The solvent is simulated by adding discrete molecules of diethanolamine and acetonitrile. The Onsager model is used to assess the effect of bulk medium.

S. Marković (✉) · Z. D. Petrović · V. Petrović
Faculty of Science, University of Kragujevac,
34000 Kragujevac, Serbia
e-mail: mark@kg.ac.yu

Preactivation reaction in the presence of a weak base

As expected, the initial abstraction of a proton from an alcoholic OH group in **1** does not occur in the absence of a strong base. Instead, a hydrogen bonded to the carbinol C1 atom (Fig. 2) coordinates to Pd(II) [9, 25], thus forming **4** and an iminium ion, via transition state **6** (Fig. 1). This process requires an activation barrier of 111.8 kJ/mol, which is higher than that observed in the reaction performed in the presence of a strong base by 28.8 kJ/mol [24]. The further course of the reaction is identical to that of the reaction performed in the presence of a strong base and involves reductive elimination of HCl, where the catalytically active anion **5** is formed. The optimized geometries of **1**, **6**, **4**, and **5** are presented in Fig. 2, whereas

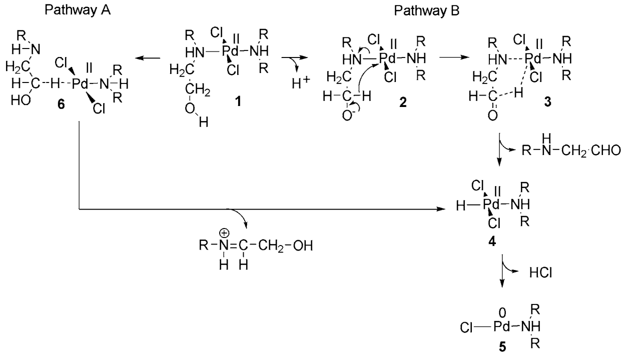


Fig. 1 Proposed mechanism of the preactivation process of *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] (**1**). *Pathway A* in the presence of a weak base; *pathway B* in the presence of a strong base. The notation in *pathway B* is identical to that used in [24]. R = –CH$_2$CH$_2$OH

Table 1 Selected bond distances for transition state **6**

	Dist./nm
Pd-Cl1	0.2367
Pd-Cl2	0.2352
Pd-N1	0.3491
Pd-N2	0.2088
Pd-H2	0.1822
C1-H2	0.1137

The crucial bond distances for **1**, **4**, and **5** are provided in [24]

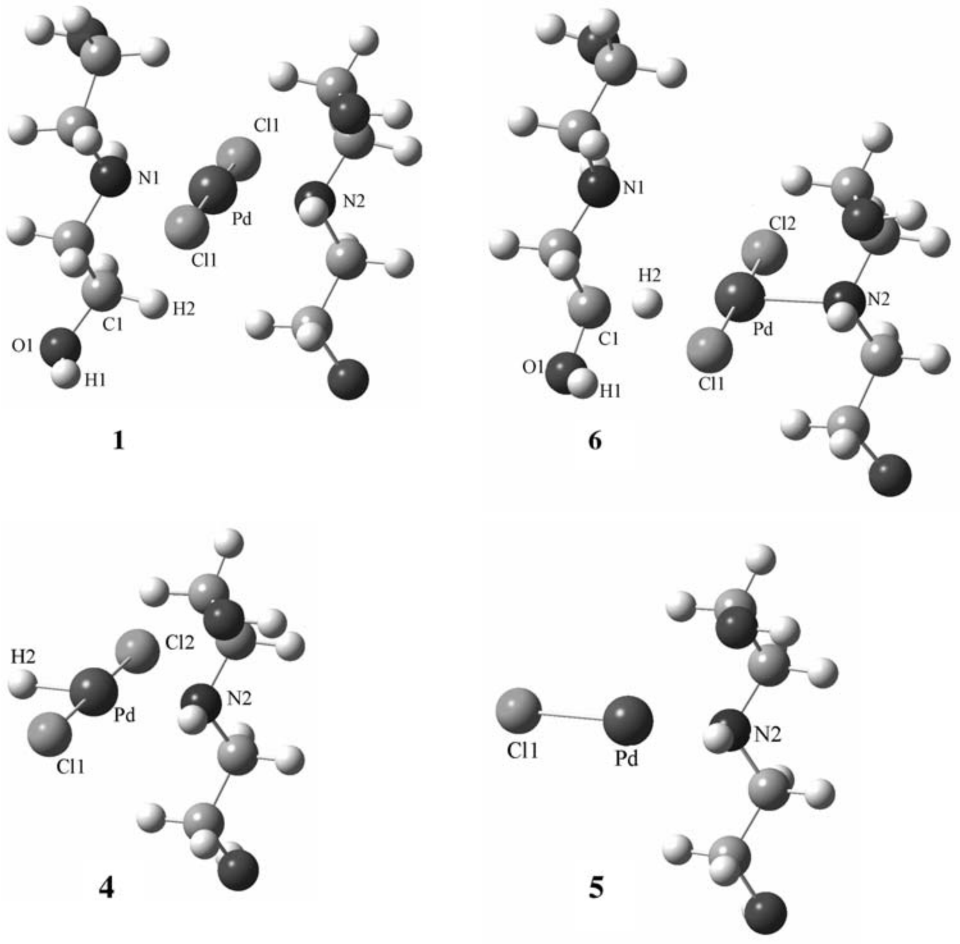


Fig. 2 Optimized geometries of *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] (**1**), transition state **6**, and intermediates **4** and **5**

the selected bond distances for **6** are given in Table 1. The values of electronic energies, enthalpies, and free energies for **1** and **4–6** are provided in Table 2.

The natural bond orbital (NBO) analysis of **1** reveals covalent bonds between the Pd and Cl atoms, whose hybrid composition is: $0.42(sp^{2.2}d^{1.2})_{Pd} + 0.91(sp^{5})_{Cl}$. A 3-center N1-Pd-N2 hyperbond is observed. There is strong donation of density from the lone pairs on the N atoms to the adjacent σ^* antibonding Pd-N orbitals, in accord with the usual chemical picture of 3-center 4-electron hyperbonds. In **6** palladium forms the following covalent bonds: $0.42(sp^{2.6}d^{1.4})_{Pd} + 0.91(sp^{6.2})_{Cl1}$, $0.43(sp^{2.3}d^{1.3})_{Pd} + 0.90(sp^{6.5})_{Cl2}$, and $0.43(sp^{0.1}d^{0.9})_{Pd} + 0.90(sp^{5.3})_{N2}$. There is a weak C1-H2 bond with an occupancy of 1.87 and hybrid composition $0.73(sp^{3.7})_{C1} + 0.68(s)_{H2}$. A predominant p character in sp hybridization on C1 with little s mixing is noticeable. This bond delocalizes into the formally empty, almost pure p orbital of palladium. In the further course of the reaction, this electron pair is used for the formation of the Pd-H2 bond in **4**. In **4** palladium forms covalent bonds with the Cl atoms ($0.40(sp^{2.3}d^{1.3})_{Pd} + 0.92(sp^{4.5})_{Cl}$) and with H2 ($0.71(sp^{0.2}d^{1.0})_{Pd} + 0.70(s)_{H2}$. There is no

Table 2 Total energies (E), enthalpies (H^{298}), and free energies (G^{298}) of the participants in the preactivation reaction of *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] (**1**) in the absence of a strong base

Species	1	6	4	5
$-E$/a.u.	1,775.343703	1,775.298281	1,411.935525	951.081853
$-H^{298}$/a.u.	1,775.318838	1,775.273562	1,411.919756	951.068273
$-G^{298}$/a.u.	1,775.400576	1,775.357981	1,411.980620	951.123487

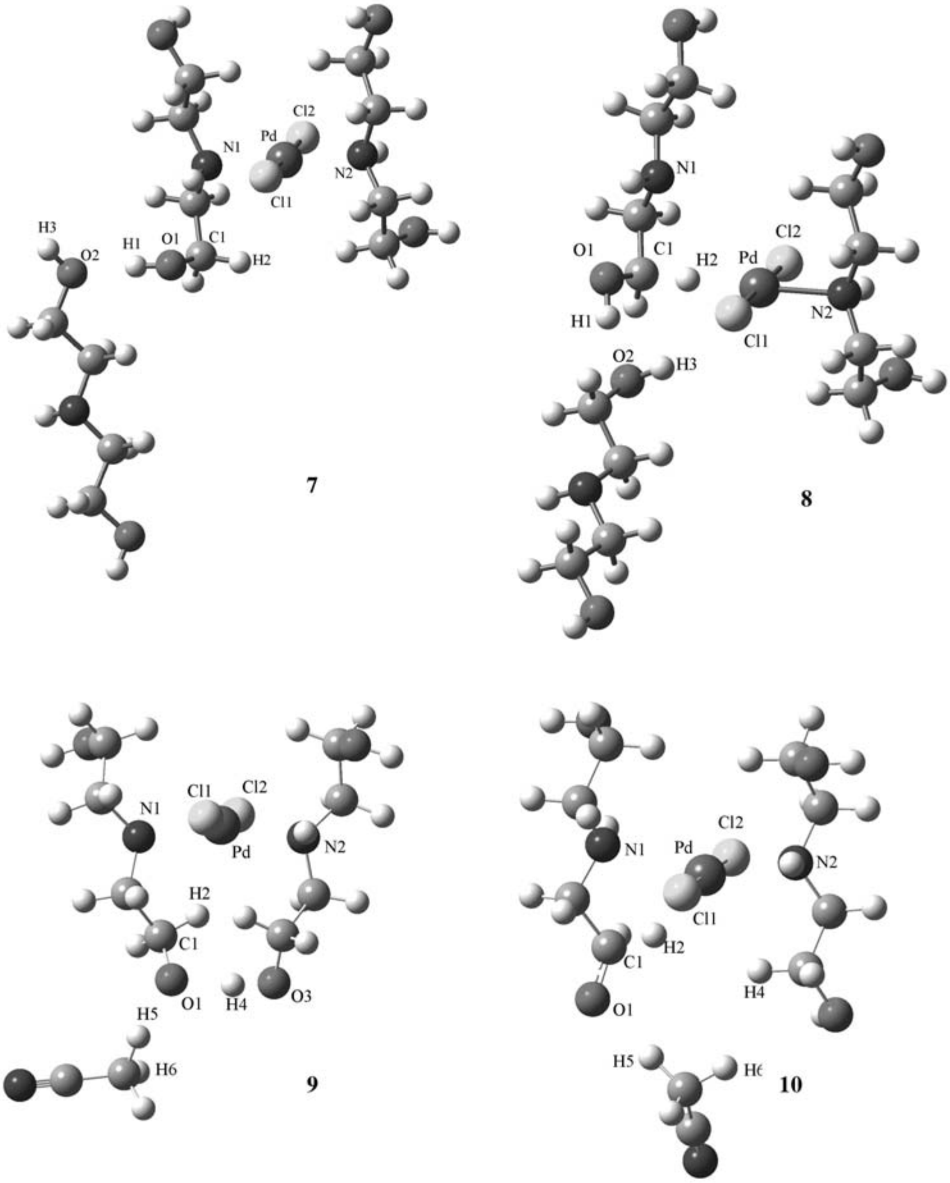


Fig. 3 Optimized geometries of the solvated *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] complex (**7**), deprotonated *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] complex (**9**), and corresponding transition states (**8** and **10**)

covalency between the Pd and N2 atoms. Instead, the lone pair on N4 ($sp^{5.1}$ orbital with an occupancy of 1.80) donates density to the formaly empty, almost pure p orbital on palladium, and to the σ^* antibonding Pd-H2 bond. In **5** palladium is approximately sp hybridized and forms covalent bonds with nitrogen and chlorine. σ bonding Pd-Cl1 orbital is delocalized to σ^* antibonding Pd-N2 orbital, and σ bonding Pd-N2 is delocalized to σ^* antibonding Pd-Cl1 orbital.

Solvation models

To examine the solvent effects on the preactivation reaction of **1**, a discrete diethanolamine molecule is added to both **1** and **6**, so that it is placed next to the reactive center. The so-obtained structures are fully optimized without any movement restriction (**7** and **8** in Fig. 3). Following the same procedure, a molecule of acetonitrile is added to **2** and **3**. In this way, the structures **9** and **10** are obtained, and they are also depicted in Fig. 3. Selected bond distances for **7–10** are presented in Table 3, whereas the values of electronic energies, enthalpies, and free energies are provided in Table 4.

Figure 3 and Table 3 show that in all cases the formed arrangements are controlled with hydrogen bonds between the solute and solvent molecules (O2-H1 in **7** and **8**; O1-H5 in **9** and **10**; O3-H6 in **10**). The sum of the free energy values of **2** and acetonitrile is higher than that of **9** by 18.1 kJ/mol. This fact implies that on solvation in acetonitrile, the deprotonated complex becomes stabilized, and thus slightly deactivated for the reaction. On the other hand, the sum of the free energy values of the complex **1** and diethanolamine are lower than that of **7** by 26.7 kJ/mol. This indicates that on solvation in diethanolamine **1** becomes activated for the reaction. In accord with this consideration, the activation barriers required for the formation of **8** and **10** amount to 102.2 kJ/mol (lowered in comparison with **6**) and 91.6 kJ/mol (elevated in comparison with **2** [24]).

Table 3 Selected bond distances in the solvated *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex (**7**), deprotonated complex (**9**), and corresponding transition states (**8** and **10**)

	Dist./nm			
	7	**8**	**9**	**10**
Pd-Cl1	0.2378	0.2387	0.2399	0.2386
Pd-Cl2	0.2378	0.2342	0.2400	0.2388
Pd-N1	0.2112	0.3666	0.2114	0.2542
Pd-N2	0.2120	0.3155	0.2125	0.2234
Pd-H2	0.3049	0.1807	0.2627	0.1943
C1-O1	0.1418	0.1370	0.1365	0.1301
C1-H2	0.1094	0.1166	0.1115	0.1212
O1-H1	0.0981	0.0992		
O2-H1	0.1844	0.1731		
O2-H3	0.0969	0.0982		
O1-H4			0.1543	0.1942
O3-H4			0.1038	0.0970
O1-H5			0.1785	0.1942
O3-H6			0.2931	0.4639

Table 4 Total energies (E), enthalpies (H^{298}), and free energies (G^{298}) of the solvated *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex (**7**), deprotonated complex (**9**), and corresponding transition states (**8** and **10**)

Species	**7**	**8**	**9**	**10**
$-E$/a.u.	2,139.390285	2,139.352544	1,907.512421	1,907.475549
$-H^{298}$/a.u.	2,139.354639	2,139.317575	1,907.483935	1,907.446154
$-G^{298}$/a.u.	2,139.465219	2,139.426286	1,907.575815	1,907.540919

The Onsager model also indicates that diethanolamine decreases, whereas acetonitrile increases the energy of activation. Namely, the activation energies needed for the formation of **8** and **10** are equal to 108.9 and 101.5 kJ/mol. The computed activation energies are in accord with our experimental results, which showed that the presence of a strong base accelerated the rate of the examined Heck reactions, though it slightly decreased the yields [24].

These findings indicate that diethanolamine may be a more suitable solvent for the Heck reaction, where **1** is used as a precatalyst, than acetonitrile. The Heck reactions in the presence of a strong base and diethanolamine as solvent are under experimental and computational investigations.

Method

To provide the compatibility of the results of this work with the findings of our previous investigation [24], we use the same computational method. Thus, the density functional theory calculations are carried out with the Gaussian 03 package of programs [26]. The minima and transition states are fully optimized with the B3LYP hybrid functional [27, 28]. The 6-31G(d) basis set is used for C, H, O, N, and Cl, and LANL2DZ + ECP [29] is employed for the Pd center. Natural bond orbital [30] (Gaussian NBO version) and vibrational analyses are performed for all structures. To describe solvent effects to the key step in the preactivation process of **1**, the microsolvated and Onsager models are used.

Acknowledgments This work is supported by the Ministry of Science and Environment of Serbia, project no. 142013 B and 142025.

References

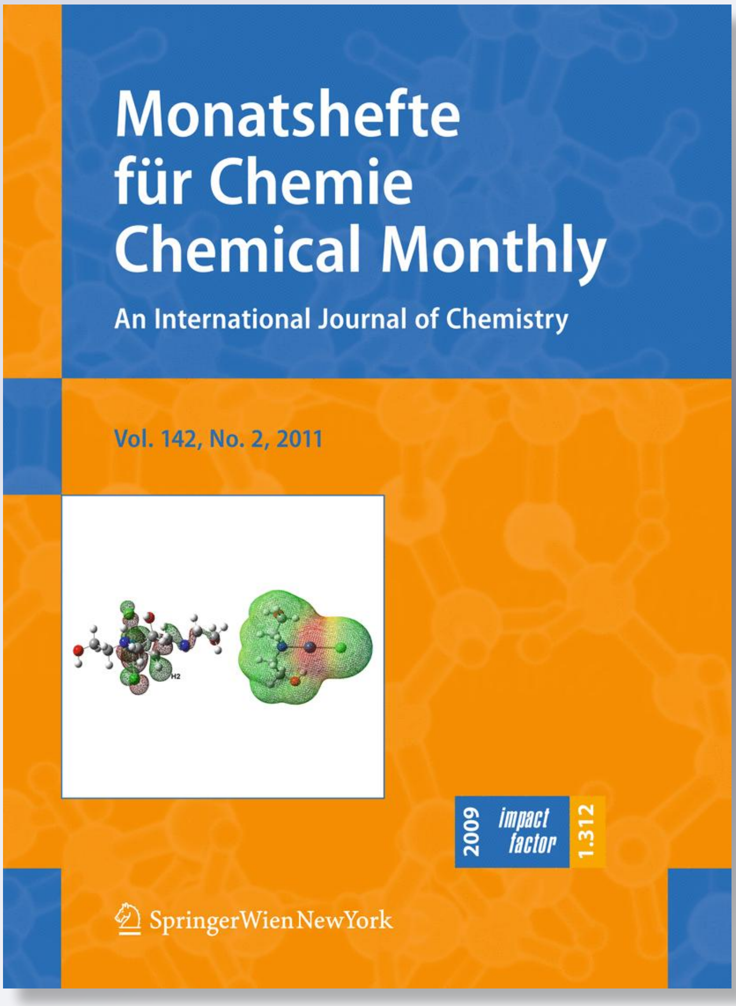
1. Heck R (1979) Acc Chem Res 12:146
2. Alonso DA, Nájera C, Pácheco MC (2000) Org Lett 2:1823
3. Beletskaya IP, Cheprakov AV (2000) Chem Rev 100:3009
4. De Vries JG (2001) Can J Chem 79:1086
5. Consorti CS, Zanini ML, Leal S, Ebeling G, Dupont J (2003) Org Lett 5:983
6. Jin CM, Twamley B, Shreeve JM (2005) Organometallics 24:3020
7. Wang R, Twamley B, Shreeve JM (2006) J Org Chem 71:426
8. Cui X, Li J, Zhang ZP, Fu Y, Liu L, Guo QX (2007) J Org Chem 72:9342
9. Cabri W, Candiani I (1995) Acc Chem Res 28:2
10. Amatore C, Jutand A (2000) Acc Chem Res 33:314
11. Stille JK, Lau KSY (1977) Acc Chem Res 10:434
12. Stang PJ, Kowalski MH (1989) J Am Chem Soc 111:3356
13. Stang PJ, Kowalski MH, Schiavelli MD, Longford D (1989) J Am Chem Soc 111:3347
14. Amatore C, Pflüger F (1990) Organometallics 9:2276
15. Jutand A, Mosleh A (1995) Organometallics 14:1810
16. Hii KK, Claridge TDW, Brown JM, Smith A, Deeth RJ (2001) Helv Chim Acta 84:3043
17. Amatore C, Jutand A, Khalil F (2006) ARKIVOC 4:38
18. Deeth RJ, Smith A, Hii KK, Brown JM (1998) Tetrahedron Lett 39:3229
19. Goossen LJ, Koley D, Hermann H, Thiel W (2004) Chem Commun 19:2141
20. Goossen LJ, Koley D, Hermann HL, Thiel W (2005) Organometallics 24:2398
21. Green JC, Herbert BJ, Lonsdale R (2005) J Organomet Chem 690:6054
22. Cui X, Li Z, Tao CZ, Xu Y, Li J, Liu L, Guo QX (2006) Org Lett 8:2467
23. Petrović ZD, Djuran MI, Heinemann FW, Rajković S, Trifunović S (2006) Bioorg Chem 34:225
24. Petrović ZD, Marković S, Simijonović D, Petrović V, Monatsh Chem. Published on Web September 17, 2008
25. Jensen DR, Schultz MJ, Mueller JA, Sigman MS (2003) Angew Chem Int Ed Engl 42:3810
26. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Zakrzewski VG, Montgomery JA Jr, Stratmann RE, Burant JC, Dapprich S, Millam JM, Daniels AD, Kudin KN, Strain MC, Farkas O, Tomasi J, Barone V, Cossi M, Cammi R, Mennucci B, Pomelli C, Adamo C, Clifford S, Ochterski J, Petersson GA, Ayala PY, Cui Q, Morokuma K, Malick AD, Rabuck KD, Raghavachari K, Foresman JB, Cioslowski J, Ortiz JV, Baboul AG, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Gomperts R, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Challacombe M, Gill PMW, Johnson B, Chen W, Wong MW, Andres JL, Gonzalez C, Head-Gordon M, Replogle ES, Pople JA (2003) Gaussian 03, revision E.01-SMP, Gaussian Inc., Pittsburgh
27. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Phys Rev B 37:785
28. Becke AD (1993) J Chem Phys 98:5648
29. Hay PJ, Wadt WR (1985) J Chem Phys 82:270
30. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F (1985) J Chem Phys 83:735

A new aspect of Heck catalyst formation

Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly
An International Journal of Chemistry

ISSN 0026-9247
Volume 142
Number 2

Monatsh Chem (2011)
142:141-144
DOI 10.1007/
s00706-010-0439-5



Monatshefte
für Chemie
Chemical Monthly

An International Journal of Chemistry

Vol. 142, No. 2, 2011

2009 impact factor 1.312

SpringerWienNewYork

Springer

Monatsh Chem (2011) 142:141–144
DOI 10.1007/s00706-010-0439-5

ORIGINAL PAPER

A new aspect of Heck catalyst formation

Vladimir P. Petrović · Svetlana Marković ·
Zorica D. Petrović

Received: 19 October 2010 / Accepted: 10 December 2010 / Published online: 14 January 2011

Abstract The mechanism of the formation of the active Pd(0) complex from *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex in the presence of strong base was investigated by using density functional theory (M06 method). Our investigation shows that in the basic environment *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex undergoes abstraction of the alcoholic proton, and coordination of alkoxide oxygen to palladium. The intermediate complex, in which hydrogen is coordinated to Pd, undergoes reductive elimination of HCl, yielding the catalytically active low ligated Pd(0) complex.

Keywords Heck reaction · Reaction mechanism · Preactivation process · Catalytically active Pd(0) complex · Density functional theory

Introduction

The palladium-catalyzed arylation of olefins, known as the Heck reaction, is one of the most important methods for carbon–carbon bond formation in organic synthesis [1–4]. Because of its increasingly expanding use and importance, the Heck reaction attracts attention of both experimental [5–9] and theoretical chemists [10–22]. Owing to the significant synthetic versatility of palladium-catalyzed cross-coupling reactions, the Nobel Prize for chemistry for 2010 was awarded to Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, and Akira Suzuki. On the basis of their methodologies, numerous fine chemicals and commercially available aromatic substrates were produced [23].

In spite of the fact that the Heck reaction has significant relevance in industry during the last two decades, the complex mechanism of this reaction has not been elucidated. Confusion arises, especially, when Pd(II) complexes are used as precatalysts, generating in situ Pd(0) active species [24]. Much effort has been devoted to the elucidation of the Heck reaction mechanism [10–12], including oxidative addition [15–21] and reductive elimination [22, 25]. On the other hand, very little is known about the mechanism of formation and molecular structure of Pd(0) complexes [13, 14] generally accepted as the catalytically active forms.

In our previous studies, the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (**1**), whose structure was reported earlier [13, 14, 26], has been used as a catalyst precursor in phosphine-free Heck reactions. The reactions between different olefins and aryl halides catalyzed with **1** have been studied in the presence of a weak base (diethanolamine), strong base (NaOEt) [13, 14], and ionic liquids (diethanolammonium acetate and diethanolammonium chloride) [27], where Pd(II) precatalyst was obtained in situ. Now we wish to report a new aspect of the preactivation reaction of the Heck catalyst precursor.

Results and discussion

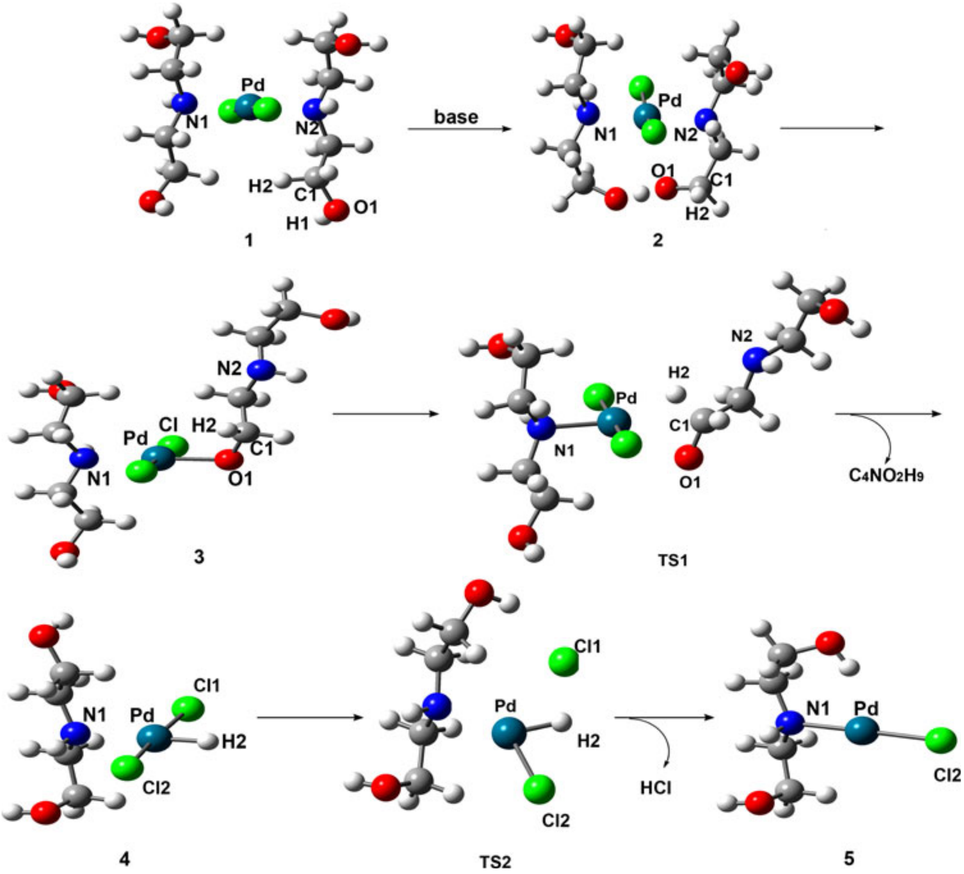
Here we present the results of our investigation of the mechanism of formation of the Pd(0) catalyst in the presence of a strong base in acetonitrile as reaction medium. Acetonitrile was selected as solvent because it was used in

---

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00706-010-0439-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

V. P. Petrović (✉) · S. Marković · Z. D. Petrović
Department of Chemistry, Faculty of Science,
University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
e-mail: vladachem@kg.ac.rs

Fig. 1 Mechanistic pathway for the preactivation reaction of *trans*-dichlorobis-(diethanolamine-*N*)-palladium(II) complex (**1**)



our experiments on the Heck reaction [13, 21]. The computations performed under vacuum conditions are given in the Electronic Supplementary Material.

The proposed mechanism of the preactivation of **1** is presented in Fig. 1. First, the complex **1** undergoes abstraction of the alcoholic H1 proton in the basic environment, and coordination of O1 to Pd. Then, H2 coordinates to Pd and *N*-(2-hydroxyethyl)amino-acetaldehyde ($C_4NO_2H_9$) is liberated as a solvent molecule. Finally, the complex **4** undergoes reductive elimination, in which Pd(II) is reduced to Pd(0) yielding low ligated complex **5**. All relevant bond distances in transition states and intermediates are given in Table 1; the total energies, enthalpies, and free energies of all relevant species are provided in Table 1 of the Electronic Supplementary Material.

The earlier reported results of Muzart [28] showed that proton abstraction from the alcoholic group and oxygen coordination to Pd(II) is possible, even in a weakly acidic medium. Taking into account the fact that we consider the reaction mechanism in the presence of a strong base, we assume that H1 proton abstraction from alcoholic O1 and coordination of O1 to Pd is even more likely (Fig. 1). Our assumption was confirmed by revealing the structures **2**, formed by abstraction of H1 from O1, and **3** in which O1 is coordinated to Pd (Fig. 1).

Table 1 Selected bond distances (Å) in the investigated species for the mechanism of formation of the Pd(0) complex

	1	2	3	TS1	4	TS2	5
Pd–N1	2.11	2.10	2.14	2.08	2.28	2.38	2.18
Pd–N2	2.11	2.10	4.64	4.58	–	–	–
Pd–Cl1	2.38	2.41	2.42	2.39		2.40	2.98
Pd–Cl2	2.38	2.41	2.41	2.38	2.40	2.38	2.41
O1–H1	0.96	1.19	–	–	–	–	–
Pd–O1	4.66	3.05	2.01	2.52	–	–	–
C1–H2	1.10	–	1.11	1.10	1.17	–	–
Pd–H2	2.85	3.28	3.06	1.97	1.53	1.50	–
Cl1–H2	3.73	3.91	4.74	2.97	2.78	2.18	–

The calculations were performed for acetonitrile as the solvent

The natural bond orbital (NBO) analysis of **2** shows that p^2ds hybridized Pd forms covalent bonds with both chlorines and nitrogens. The *p* orbitals of the ligating atoms participate with over 80% in the bonds around palladium. Palladium bears positive charge (0.294), while the most negative charge is present on oxygen O1 (−0.838). The HOMO of **2** is delocalized among several atoms, with a significant contribution coming from O1, while the LUMO shows that the most electron-deficient area is around Pd (Fig. 1 of Electronic Supplementary Material). All of these facts indicate possible coordination of O1 to Pd. As a result, we have revealed the structure **3** (Fig. 1).

The NBO analysis of **3** shows that the p^2ds hybridized Pd forms covalent bonds with O1 and both chlorines. The lone pair on N1 (sp^3 orbital) delocalizes into the σ^* antibonding Pd–O1 orbital, and into the formally empty p orbital of Pd. Each Pd–Cl bond delocalizes into the adjacent σ^* antibonding Pd–Cl orbital, whereas the Pd–O1 bond delocalizes into both σ^* antibonding Pd–Cl orbitals. As a consequence, the occupancies of all palladium bonds are low (about 1.90).

Our experience with the preactivation process of **1** [13, 14] shows that β hydrogens (in regard with Pd) have affinity to coordinate to Pd. As in **3** H2 has the most favorable position (Table 1), we supposed that a nucleophilic attack of H2 to palladium(II) is a plausible next step of the reaction. In agreement with this assumption is the shape of the HOMO of **3** (Fig. 2). Namely, the HOMO is delocalized over several atoms, but a significant contribution comes from H2. Our assumption was confirmed by revealing transition state TS1 (Fig. 1). The results of the intrinsic reaction coordinate (IRC) calculation for TS1 are presented in Fig. 2 of the Electronic Supplementary Material. The formation of TS1 requires an energy barrier of 160.1 kJ/mol. In TS1 the Pd–O1 bond is completely broken, while Pd–H2 bond is being formed, and C1–H2 bond is being broken (Table 1). It is worth pointing out that hydrogen is transferred from carbon to palladium as a hydride ion. This transfer leads to the formation of the intermediate **4** (Fig. 1) and a completely separated molecule (*N*-(2-hydroxyethyl)amino-acetaldehyde), which probably further acts as a solvent molecule. For this reason we excluded the *N*-(2-hydroxyethyl)amino-acetaldehyde molecule from further consideration.

The NBO analysis of **4** reveals that the intermediate complex exhibits a square-planar coordination, in which Pd forms covalent bonds with both chlorines and hydrogen. As for nitrogen, its almost pure p orbital donates density to the formally empty p orbital (with little s and d mixing) on Pd. The Pd–H2 orbital delocalizes into both σ^* antibonding Pd–Cl orbitals, and vice versa.

In the further course of the reaction **4** undergoes reductive elimination of HCl. Our investigation shows that this step of the reaction proceeds via early transition state TS2, which requires an activation energy of 86.7 kJ/mol. The results of the IRC calculation for TS2 are presented in Electronic Supplementary Material as Fig. 3. In TS2 the Pd–H2 and Pd–Cl1 bonds are being cleaved, whereas the Cl1–H2 bond is being formed (Table 1), implying that the HCl molecule leaves the reaction system. This process leads to the formation of the catalytically active Pd(0) complex, the final product of the preactivation process (**5** in Fig. 1).

The NBO analysis of **5** reveals that palladium is ps hybridized. The ligating atoms (chlorine and nitrogen) participate in bonds around palladium with more than 90%. The Pd–Cl2 bond delocalizes into the σ^* antibonding Pd–N1 orbital, and vice versa. Pd bears five lone pairs in the d orbitals. The HOMO map of **5** is in agreement with this fact, as it delineates that the most electron-sufficient area is palladium (Fig. 2). The electronic structure of **5** confirms our assumption that reduction of palladium(II) to palladium(0) is achieved in the preactivation reaction. This low ligated complex acts as a nucleophile in the further step of the Heck reaction, i.e., oxidative addition.

Our computations performed under vacuum conditions show that the formations of TS1 and TS2 require activation barriers of 174.4 and 101.8 kJ/mol (Table 2 of Electronic Supplementary Material). The applied solvation model (CPCM) slightly influences the structures of the investigated species (Table 3 of Electronic Supplementary Material), and lowers the activation energies. The obtained activation barriers are in agreement with the temperature regime of our experiments on the Heck reaction [13, 21, 27].

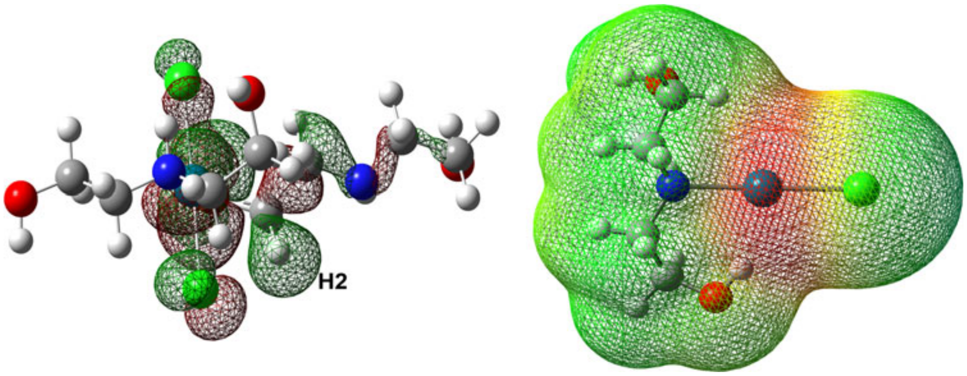


Fig. 2 HOMO of **3** and HOMO map of **5**. In the HOMO map of **5** the most electron-sufficient area is indicated in *red*. In the grayscale image, the darker region (around Pd) depicts the greatest values of the HOMO

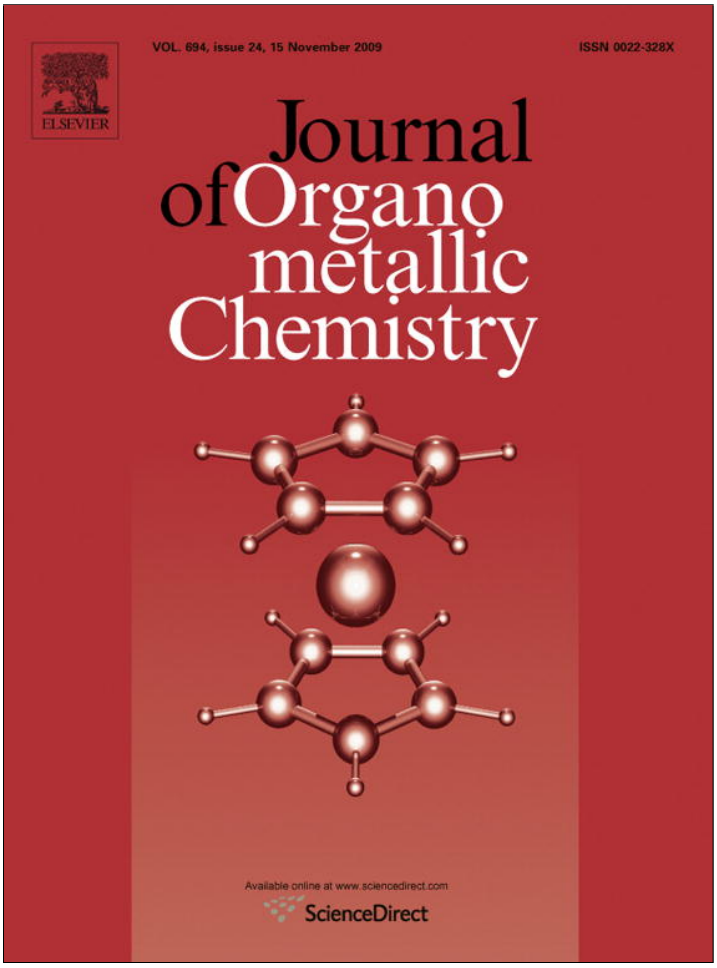
Methods

All calculations were carried out using the Gaussian 09 program [29] using the M06 functional. The triple split valence basis set 6-311G(*d*, *p*) was used for C, H, O, N, and Cl, whereas LANL2DZ+ECP [30] was employed for the Pd centre. M06, a hybrid meta functional, is a functional with good accuracy "across-the-board" for transition metals, main group thermochemistry, medium-range correlation energy, and barrier heights [31]. The geometrical parameters of all stationary points and transition states were optimized for acetonitrile ($\varepsilon = 35.69$) as the solvent, using the conductor-like solvation model (CPCM) [32, 33]. All calculated structures were confirmed to be local minima (all positive eigenvalues) for ground state structures, or first-order saddle points (one negative eigenvalue) for transition state structures, by frequency calculations. The intrinsic reaction coordinates (IRCs), from the transition states down to the two lower energy structures, were traced by using the IRC routine in Gaussian in order to verify that each saddle point is linked with two putative minima. Evolution of relevant bonds along the reaction pathway was estimated by using the natural bond orbital analysis (Gaussian 09 version) [34].

Acknowledgments The work was financed by the Ministry for Science of the Republic of Serbia (Grant No. 172016).

References

1. Heck RF (1979) Acc Chem Res 12:146
2. Heck FR (1985) Palladium reagents in organic synthesis. Academic, London
3. Heck FR (1991) In: Trost MB, Flemming I (eds) Comprehensive organic synthesis, vol 4. Pergamon, Oxford
4. Meijere A, Diederich F (2004) Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Wiley-VCH, New York
5. Carmichael AJ, Earle MJ, Holbrey JD, McCormac PB, Seddon KR (1999) Org Lett 1:997
6. Ye C, Xiao JC, Twamley B, LaLonde AD, Norton MG, Shreeve JM (2007) Eur J Org Chem 30:5095
7. Wang L, Li H, Li P (2009) Tetrahedron 65:364
8. Xu L, Chen W, Xiao J (2000) Organometallics 19:1123
9. Pryjomska-Ray I, Trzeciak AM, Ziółkowski JJ (2006) J Mol Catal A Chem 257:3
10. Henriksen ST, Norrby PO, Kaukoranta P, Andersson PG (2008) J Am Chem Soc 130:10414
11. Surawatanawong P, Hall MB (2008) Organometallics 27:6222
12. Surawatanawong P, Fan Y, Hall MB (2008) J Organomet Chem 693:1552
13. Petrović ZD, Marković S, Simijonović D, Petrović VP (2009) Monatsh Chem 140:371
14. Marković S, Petrović ZD, Petrović VP (2009) Monatsh Chem 140:171
15. Goossen LJ, Koley D, Hermann H, Thiel W (2005) Organometallics 24:2398
16. Green JC, Herbert BJ, Lonsdale R (2005) J Organomet Chem 690:6054
17. Cui X, Li Z, Tao ZC, Xu Y, Li J, Liu L, Guo QX (2006) Org Lett 8:2467
18. Ahlquist M, Norrby PO (2007) Organometallics 26:550
19. Li Z, Fu Y, Guo QX, Liu L (2008) Organometallics 27:4043
20. Huang YL, Weng CM, Hong FE (2008) Chem Eur J 14:4426
21. Petrović ZD, Petrović VP, Simijonović D, Marković S (2009) J Organomet Chem 694:3852
22. Deeth RJ, Smith A, Hii KKM, Brown JM (1998) Tetrahedron Lett 39:3229
23. De Vries JG (2001) Can J Chem 79:1086
24. Beccalli EM, Broggini G, Martinelli M, Sottocornola S (2007) Chem Rev 107:5318
25. Graham DC, Cavell KJ, Yates BF (2006) Dalton Trans 14:1768
26. Petrović ZD, Hadjipavlou-Litina D, Pontiki E, Simijonović D, Petrović VP (2009) Bioorg Chem 37:162
27. Petrović ZD, Simijonović D, Petrović VP, Marković S (2010) J Mol Catal A Chem 327:45
28. Bouquillon S, du Moulinet d'Hardemare A, Averbuch-Pouchot M-Th, Hénin F, Muzart J, Durif A (1999) Acta Cryst C55:2028
29. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) Gaussian 09, Rev A.1. Gaussian Inc, Wallingford
30. Hay JP, Wadt RW (1985) J Chem Phys 82:270
31. Zhao Y, Schultz NE, Truhlar DG (2006) J Chem Theory Comput 2:364
32. Barone V, Cossi M (1998) J Phys Chem A 102:1995
33. Cossi M, Rega N, Scalmani G, Barone V (2003) J Comput Chem 24:669
34. Foster JP, Weinhold F (1980) J Am Chem Soc 102:7211


VOL. 694, issue 24, 15 November 2009
ISSN 0022-328X
ELSEVIER
Journal of Organometallic Chemistry
Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect

Journal of Organometallic Chemistry 694 (2009) 3852–3858

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Organometallic Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jorganchem

Mechanistic pathways for oxidative addition of aryl iodides to the low-ligated diethanolamine palladium(0) complex in phosphine-free Heck reactions

Zorica D. Petrović *, Vladimir P. Petrović, Dušica Simijonović, Svetlana Marković

Faculty of Science, University of Kragujevac, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 June 2009
Received in revised form 28 July 2009
Accepted 29 July 2009
Available online 5 August 2009

Keywords:
Heck reaction
Oxidative addition
Diethanolamine palladium complex
Density functional theory

ABSTRACT

A set of reactions of different activated olefins and aryl iodides with the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$]) as a precatalyst was performed, in the presence of diethanolamine (DEA) as a weak base, and NaOEt as a strong base. It was established that the presence of NaOEt slightly lowered the yields, but significantly accelerated the reactions. This experimental finding is in agreement with our computational investigation that shows that significantly higher activation barrier is required for the preactivation reaction in the presence of a weak base than in the presence of a strong base. The reaction between the catalytically active DEA–Pd(0)–Cl complex, formed in the preactivation reaction, and iodobenzene was investigated using density functional theory. Two mechanisms for the oxidative addition of the activated complex were found. The first mechanism is based on a nucleophilic attack of Pd on I of iodobenzene, and yields an intermediate tetracoordinated Pd complex (aI2). The second mechanism begins with a nucleophilic attack of Pd on the benzene ring, and yields a tricoordinated intermediate complex (bI4). It was concluded, on the basis of structural and energetical properties of aI2 and bI4, that the second mechanism is significantly more favorable. It was shown that the oxidative addition requires noticeable lower activation energy than that required for the preactivation process. Thus, our investigations indicate that oxidative addition is not the rate determining step for the Heck reactions investigated in this work, but preactivation step.

1. Introduction

Organic reactions catalyzed with transition metals usually occur in series of steps. In each step, there are reactive intermediates as products, of which at least one contains σ carbon–metal bond. A class of such reactions includes palladium-catalyzed cross-coupling reactions of arylation of olefins, known as the Heck reactions [1–7]. These reactions have major impact on organic chemistry due to their significant synthetic versatility [8–10].

In our previous studies [11,12] we have elaborated the preactivation steps of a phosphine-free Heck reaction, where as a precatalyst we used *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$]). Synthesis and structural characterization of this complex has been reported in Ref. [13]. It was established that DEA–Pd(0)–Cl was obtained in the preactivation process of the investigated reaction (step **a**, Scheme 1).

The next step in the Heck catalytic cycle is oxidative addition of aryl halide to Pd(0) species. This step has been the subject of much investigation [14–21], and is considered to be the rate determining process. Oxidtive addition usually involves coordinatively unsaturated Pd(0) complexes [15–17,21–23]. A lot of work has been devoted to the elucidation of the catalytic pathways where phosphines are used as ligands [14–18,22–24], whereas the results regarding non-phosphine ligands are scarced [19,20,25–31]. Hence, the aim of this experimental and DFT study is to investigate possible ways of oxidative addition of aryliodides to the preactivated Pd(0) complex (DEA–Pd(0)–Cl).

2. Results and discussion

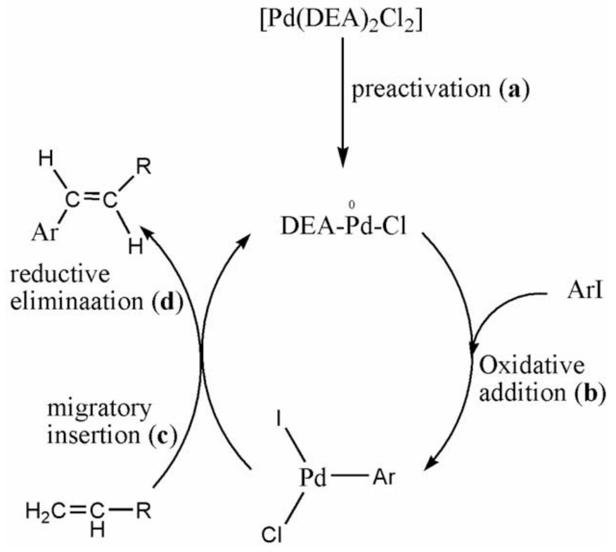
Our recent experimental works confirmed that the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-N)palladium(II) complex can be useful precatalyst in phosphine-free Heck reactions [11]. The mechanism of the initial preactivation process, solvent effects, and acceleration of the reaction induced with a strong base (NaOEt), were examined using density functional theory (DFT) [12]. It was deduced that the DEA–Pd(0)–Cl complex is obtained in step **a** of the reaction, and that it is catalytically active form (Scheme 1).

Now we investigate possible mechanistic pathways for oxidative addition, (step **b** in Scheme 1), of aryl iodides to the low-ligated diethanolamine palladium(0) complex. It is believed that oxidative addition is crucial and rate determining step of the Heck

---

* Corresponding author.
E-mail address: zorica@kg.ac.rs (Z.D. Petrović).

0022-328X/$ - see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.043



Scheme 1. Proposed mechanism for the catalytic cycle of the Heck reactions where *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] is used as a precatalyst.

reactions, and therefore, very interesting for detailed research. Thus, we continued our assay of the Heck reactions, by performing a set of reactions of different activated olefines and aryl iodides with *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] as a precatalyst, in the presence of DEA as a weak base, and in the presence of NaOEt as a strong base. The results of our experiments are presented in Table 1.

When the reactions were performed in the presence of DEA, 2 mol% of the *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] complex was used at 110 °C. Reaction time of 12 h for iodobenzene, and 14 h for iodoanisole, was necessary to achieve good reaction yields. In order to increase the reaction rate, NaOEt was used instead of DEA. It was established that the use of 2 mol% of *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] and NaOEt, significantly decreases the reaction time, from 12 to 8 h for iodobenzene, and from 14 to 10 h for iodoanisole, and that the desired coupling products **1**–**8** were obtained in good yields (Table 1). Moreover, when the reactions were perfermormed in the presence of DEA, as weak base, coordinating ligand and solvent, the yields of the reaction products were higher and catalyst precursor could be recovered and recycled. The precatalyst *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] was recycled two times without significant loss in activity (the yields of coupling products were to 5% lower). Table 1 shows that the yields of the coupling products are slightly lower for the reactions performed with NaOEt. When iodoanisole was used as electron-rich, and therefore less reactive aryl iodide, a certain amount of unreacted substrate remained in the reaction mixture, that directly results in lower product yields. In the case of the reactions where DEA was used as base and solvent, polymerization reaction was observed as competitive reaction (the polymerizations of acrylates by neutral palladium complexes are known in literature [31–33]). The competitive polimerization reaction, as well as electron-withdrawing and electron-donating substituent effects of different aryl iodides will be further examined.

Considerable stability of *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$] towards air and moisture, and simplicity of reaction procedure make investigated reactions atractive way of formation of new C–C bond between aromatic ring and activated olefins. Our experimental finding, that these versatile reactions occur faster in the presence of a strong base, is in agreement with our computational investigation that shows that significantly higher activation barrier is required for the preactivation reaction in the presence of a weak base (111.8 kJ/mol [12]) than in the presence of a strong base (83.0 kJ/mol [11]). We assume, on the basis of these facts, that the preactivation process is the rate determining step for the Heck reactions investigated in our laboratories. The purpose of our further computational research is to find out the activation energy for the oxidative addition, and compare it to those required for the preactivation reaction.

2.1. DFT study of the oxidative addition of iodobenzene to the DEA–Pd(0)–Cl complex

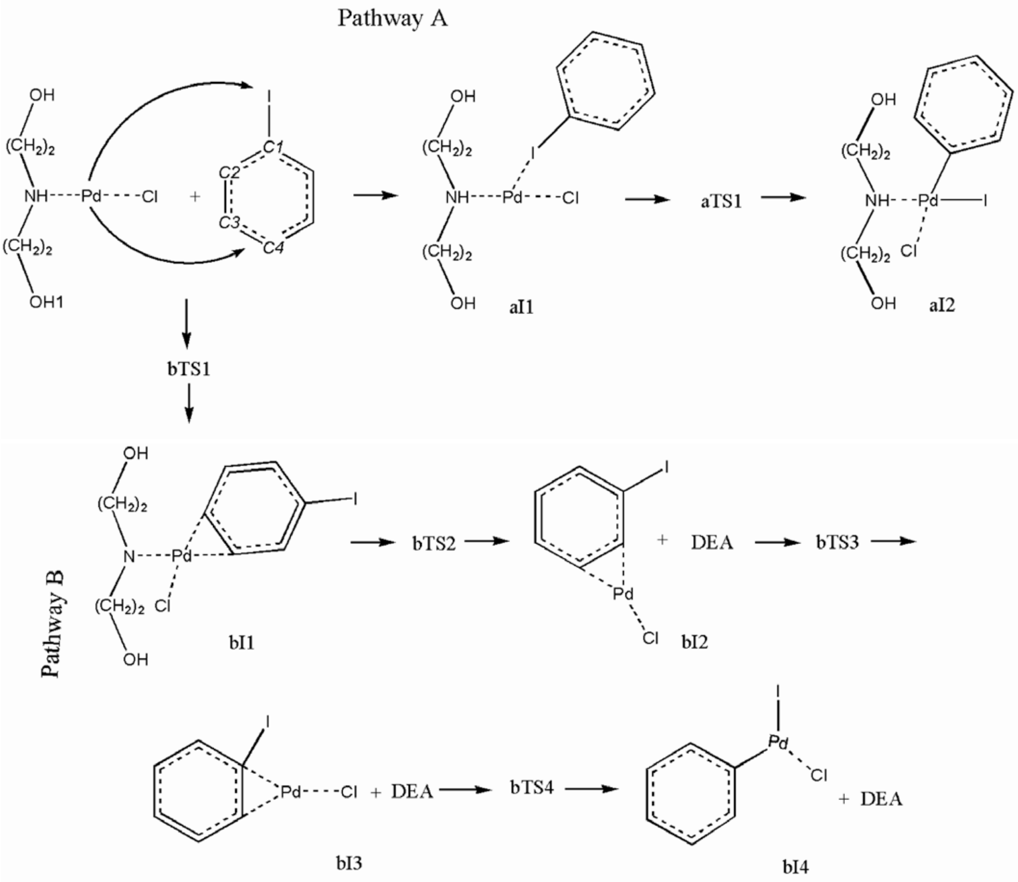
The reaction between the activated complex and iodobenzene was investigated using a DFT method. Two mechanisms for the oxidative addition of the activated complex were found. The general outline of these mechanisms is presented in Scheme 2. The first mechanism begins with a nucleophilic attack of palladium on iodine, thus forming the intermediate tetracoordinated complex (aI2 in Scheme 2) via intermediate aI1 and transition state aTS1 (pathway A). The second mechanism begins with an attack of palladium on benzene ring, and proceeds via transition states bTS1, bTS2, bTS3, and bTS4, and intermediates bI1, bI2, and bI3 (pathway B). The tricoordinated intermediate complex (bI4) is here yielded.

The optimized geometries of all transition states are presented in Fig. 2. The selected bond distances and bond angles of transition

Table 1
Reactions between activated olefins and aryl iodides catalyzed by *trans*-[PdCl$_2$(DEA)$_2$].

Entry	ArI	R	Base	Time (h)	Product number	Yield (%)[c]
1	C_6H_5I	C_6H_5	DEA[a]	12	**1**	87
2	C_6H_5I	C_6H_5	NaOEt[b]	8		82
3	C_6H_5I	$COOCH_3$	DEA	12	**2**	88
4	C_6H_5I	$COOCH_3$	NaOEt	8		80
5	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	DEA	12	**3**	87
6	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	NaOEt	8		83
7	C_6H_5I	$COOC_3H_7$	DEA	12	**4**	86
8	C_6H_5I	$COOC_3H_7$	NaOEt	8		82
9	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	DEA	12	**5**	90
10	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	NaOEt	8		87
11	C_6H_5I	$COOC_5H_{11}$	DEA	12	**6**	86
12	C_6H_5I	$COOC_5H_{11}$	NaOEt	8		82
13	$CH_3OC_6H_4I$	$COOCH_3$	DEA	14	**7**	76
14	$CH_3OC_6H_4I$	$COOCH_3$	NaOEt	10		74
15	$CH_3OC_6H_4I$	$COOC_4H_9$	DEA	14	**8**	74
16	$CH_3OC_6H_4I$	$COOC_4H_9$	NaOEt	10		72

[a] DEA (1 mmol) at 110 °C.
[b] NaOEt (0.2 mmol) at 90 °C.
[c] Isolated yield; only the *trans* product was detected by ^{1}H NMR.



Scheme 2. Proposed mechanisms for oxidative addition of iodobenzene to the DEA–Pd(0)–Cl complex. aI1, aI2, bI1, bI2, bI3 and bI4 stand for intermediates, whereas aTS1, bTS2, bTS3, and bTS4 denote transition states in pathways A and B. DEA in Pathway B denotes the released molecule of solvent.

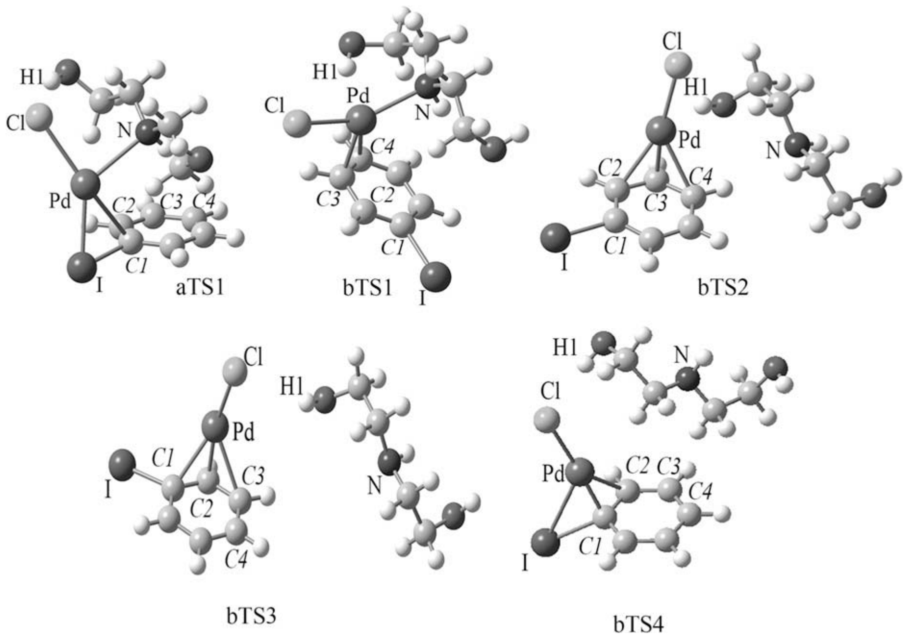


Fig. 1. Optimized geometries of transition states in the investigated reaction. See Scheme 1 for definition of symbols.

states and intermediates are given in Tables 2 and 3. The energetic diagram of the transformations is depicted in Fig. 1, whereas total energies, enthalpies, and free energies of all relevant species are provided in Table 1 of Supplementary material.

2.1.1. Pathway A

Fig. 3 shows the HOMO map of the activated complex and LUMO map of iodobenzene. The HOMO map delineates the area in the activated complex that is most electron-sufficient (Pd),

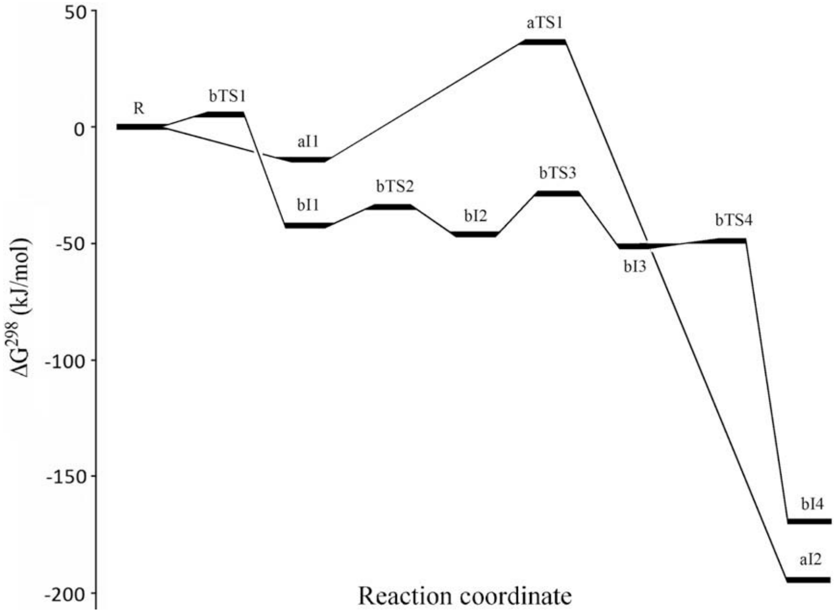


Fig. 2. Energetic diagrams for pathways A and B. R denotes the sum of free energies for the DEA–Pd(0)–Cl complex and iodobenzene.

Table 2
Selected bond distances for intermediates and transition states in pathways A and B. See Scheme 1 for definition of symbols.

	Pd–N	Pd–I	Pd–Cl	Pd–C1	Pd–C2	Pd–C3	Pd–C4	Cl–H1	I–C1
aI1	2.21	2.92	2.38	–	–	–	–	–	2.26
aTS1	2.62	2.62	2.65	2.88	–	–	–	2.35	2.20
aI2	2.22	2.67	2.58	2.00	–	–	–	2.25	3.30
bts1	2.38	5.48	2.49	3.76	2.97	2.29	2.74	–	2.15
bi1	2.44	5.57	2.64	3.67	3.01	2.13	2.19	2.31	2.15
bts2	4.50	4.94	2.44	3.26	2.51	2.11	2.52	3.21	2.15
bi2	4.81	4.54	2.43	3.03	2.19	2.14	2.93	2.99	2.15
bts3	6.05	3.85	2.46	2.47	2.09	2.50	3.25	2.37	2.16
bi3	4.96	3.50	2.44	2.07	2.20	3.06	3.66	2.91	2.23
bts4	5.06	3.24	2.47	2.00	2.51	3.48	3.97	2.29	2.32
bi4	5.99	2.66	2.41	1.96	2.91	4.22	4.76	2.38	3.47

Table 3
Selected bond angles for intermediates and transition states in pathways A and B. See Scheme 1 for definition of symbols.

aI1	Cl–Pd–N 172.1	Cl–Pd–I 100.7	N–Pd–I 87.2	Pd–I–C1 173.8
aTS1	I–Pd–N 128.0	I–Pd–Cl 142.1	Cl–Pd–N 90.0	I–Pd–C1 46.8
aI2	I–Pd–N 178.5	C1–Pd–Cl 171.9	–	–
bTS1	N–Pd–Cl 146.5	C3–Pd–C4 31.1	C4–Pd–N 92.4	C3–Pd–Cl 95.2
bI1	N–Pd–Cl 93.8	C3–Pd–C4 39.0	C4–Pd–N 117.5	C3–Pd–Cl 108.6
bTS2	C3–Pd–Cl 163.3	C2–C3–Pd 88.1	C4–C3–Pd 88.7	–
bI2	C2–Pd–Cl 171.3	C3–Pd–Cl 149.2	C2–Pd–C3 38.6	–
bTS3	C2–Pd–Cl 163.4	C1–C2–Pd 87.3	C3–C2–Pd 88.3	–
bI3	C1–Pd–Cl 175.8	C2–Pd–Cl 145.3	C1–Pd–C2 38.9	–
bTS4	C1–Pd–Cl 176.0	I–C1–Pd 97.1		–
bI4	I–Pd–Cl 167.6	I–Pd–C1 96.1	Cl–Pd–C1 96.1	–

and agrees with the NBO analysis of the activated complex which shows that palladium bears five lone electron pairs in the d orbitals. On the other hand, the LUMO map delineates the area in iodobenzene that is most electron-deficient (I).

On the basis of these maps, one can expect that Pd of the activated complex will perform a nucleophilic attack on iodine of iodobenzene. Our calculations confirm this assumption. This step of the reaction proceeds smoothly, with the stabilization of the system (Table 1 in Supplementary material, and Fig. 1), and formation of aI1. As expected, the NBO charge on Pd of aI1 (-0.192) is increased in comparison to that in the activated complex (-0.361), whereas the NBO charge on I of aI1 (0.104) is decreased in comparison to that in iodobenzene (0.146). The NBO analysis of aI1 reveals five lone electron pairs in the d orbitals of Pd, where one of them shows a low occupancy of 1.72. This electron pair delocalizes into the σ bonding $0.76(sp^{3.65})_{C1} + 0.65(p)_{I}$ orbital. Pd is not involved in covalent bonding with the ligating atoms. Instead, there is a strong donation of density from the $sp^{2.96}$ orbital of Cl, $sp^{4.62}$ orbital of N, and almost pure s orbital of I to the formally empty $sd^{0.14}$ orbital of Pd. The HOMO and LUMO orbitals of aI1 are presented in Fig. 2. Both orbitals are delocalized, but the greatest contribution to the HOMO comes from Pd, and a significant contribution to the LUMO comes from the C1 atom. Thus, we examined a nucleophilic attack of Pd on C1 as the next step of pathway A. This step of the reaction occurs via transition state aTS1 (Fig. 2), requiring an activation barrier of 50.7 kJ/mol. The results of the intrinsic reaction coordinate (IRC) calculation for aTS1 are presented in Fig. 1 of Supplementary material. As C1 approaches Pd, the simultaneous cleavage of the C1–I bond occurs (Table 2), and the intermediate complex aI2 is formed. aI2 exhibits a slightly distorted square planar coordination (Table 3). The NBO analysis of aI2 reveals covalent Pd–C1 and Pd–I bonds, with hybrid compositions of $0.62(sp^{0.22}d^{1.98})_{Pd}$ +

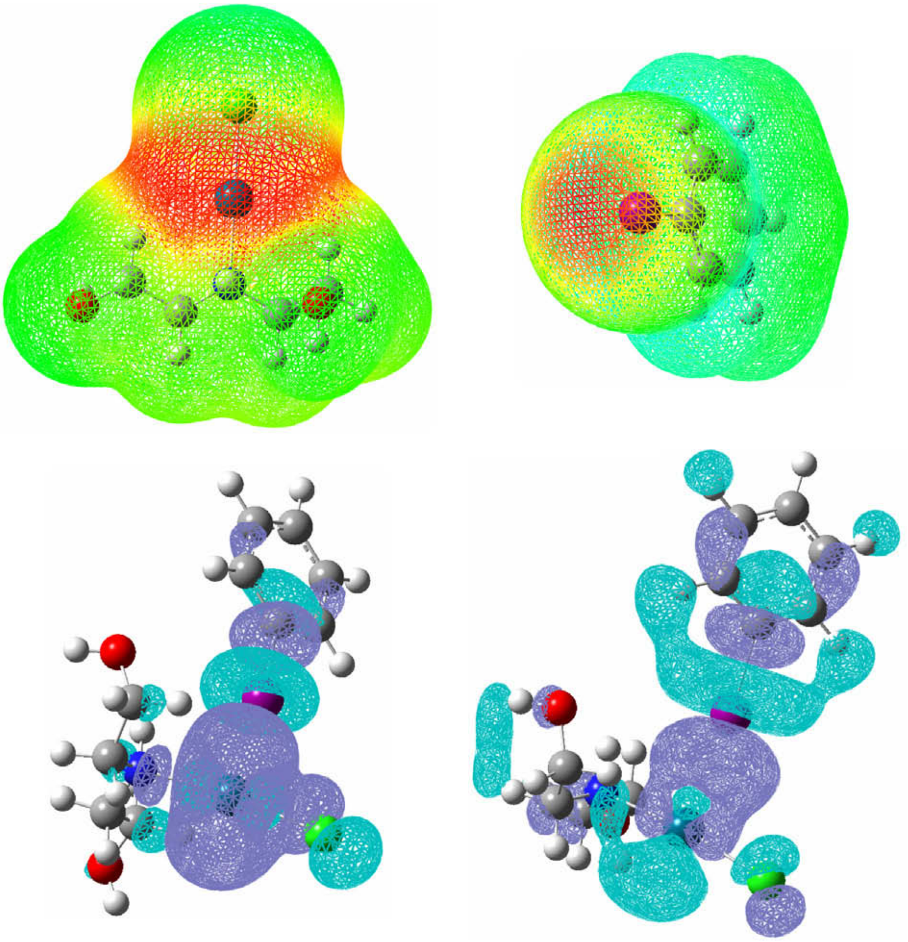


Fig. 3. HOMO map for the DEA–Pd(0)–Cl complex (top left) and LUMO map for iodobenzene (top right). HOMO (bottom left) and LUMO (bottom right) orbitals of aI1.

$0.78(sp^{3.24})_{C1}$, and $0.51(sp^{0.37}d^{0.86})_{Pd} + 0.86(sp^{5.19})_{I}$, respectively. A low occupancy of 1.84 in the σ Pd–C1 orbital is a consequence of its delocalization into the σ^* antibonding Pd–I orbital. Gain of occupancy in this antibonding orbital can be directly correlated with a slight weakening and elongation of the Pd–I bond, in comparison to aTS1 (Table 2). As the phenyl group and iodine are bonded to Pd, the oxidative addition is realized in pathway A. On the other hand, Pd is still coordinated with Cl and DEA (Table 2), which is confirmed with strong donation of density from the lone pairs on Cl and N ($sp^{2.58}$ and $sp^{4.77}$ orbitals whose occupancies are 1.78 and 1.73, respectively), to the formally empty $sp^{4.22}d^{0.07}$ orbital of Pd.

2.1.2. Pathway B

It is reasonable to expect that electron-rich Pd of the activated complex can attack the benzene ring and build a π complex, due to the capability of the π electron system of benzene to delocalize an excess of electrons. This assumption was confirmed with pathway B (Scheme 2), where the mechanism begins with the coordination of Pd with the C3–C4 bond. This process occurs via bTS1 (Fig. 2), and requires an activation energy of 5.2 kJ/mol. In bI1 the NBO charge of Pd (−0.043) is higher than it is in the activated complex (−0.361), whereas the NBO charges on the C atoms of the benzene ring are lower than they are in iodobenzene. For example, the NBO charges on the C3 and C4 atoms in iodobenzene amount −0.184 and −0.203, whereas the charges of the same atoms in bI1 are equal to −0.243 and −0.249. In addition, the NBO analysis of bI1 shows strong donation of density from each π bonding orbital to two adjacent π^* antibonding orbitals, confirming the delocalization of electrons in the six-membered ring. There is also a strong donation of density from a d orbital of Pd (with, consequently, low occupancy of 1.63) to the π^* antibonding C3–C4 orbital. In the further course of the reaction, the investigated molecular system suffers a few rearrangements along the perimeter of the benzene ring, which enable Pd to approach I (see Pd–I distances in Table 2). In this manner intermediates bI2 and bI3 are formed via transition states bTS2 and bTS3 (Scheme 2, Fig. 2), with the activation energies of 8.0 and 17.1 kJ/mol (Table 1 of Supplementary material, Fig. 1). The crucial feature of bTS2 is that Pd is not coordinated with N (Table 2). From this stage of the reaction the DEA molecule acts as a molecule of solvent. Here we present the results of the investigation where the DEA molecule is included in the calculation, as the hydrogen of its hydroxyl group (H1 in Scheme 2 and Fig. 1) forms strong hydrogen bonding with the chlorine, and influences upon the structures and energies of transition states and intermediates. In bI2 Pd is coordinated with Cl and the C2–C3 bond, which is documented with the delocalization of the $sp^{2.41}$ orbital of Cl (whose occupancy is 1.80) into the formally empty $sp^{0.05}d^{0.08}$ orbital of Pd (whose occupancy is 0.27), and the delocalization of a d orbital of Pd (whose occupancy is 1.69) into the π^* antibonding C2–C3 orbital. In bI3 there are significantly low occupancies in a d orbital of Pd (1.64), $sp^{2.31}$ orbital of Cl (1.80), and π bonding $0.74(p)_{C1} + 0.67(p)_{C2}$ orbital (1.68). The lone pair on Pd delocalizes into the π^* antibonding C1–C2 orbital, whereas the lone pair on Cl and the π C1–C2 orbital delocalize into the formally empty $sp^{0.05}d^{0.07}$ orbital of Pd. In the further course of the reaction intermediate bI4 is formed via early transition state bTS4, requiring an energy of activation of only 0.7 kJ/mol. The main feature of bTS4 and I4 is that Pd exhibits a distorted trigonal coordination (Table 3). Tricoordinated Pd complexes are known in literature [15,16,21–23]. In bTS4 the weak Pd–C1 bond is formed. Pd is not coordinated with C2, and the Pd–I bond is being formed. In bI4 Pd forms covalent bonds with C1 and I whose hybrid compositions are $0.68(sp^{0.11}d^{2.12})_{Pd} + 0.73(sp^{3.85})_{C1}$ and $0.47(sp^{0.32}d^{0.71})_{Pd} + 0.88(sp^{5.76}d^{0.01})_{I}$. Pd is also coordinated with Cl, which is documented with a delocalization of the lone pair on Cl ($sp^{4.68}$ orbital with an occupancy of 1.71) into the formally empty $sp^{4.81}d^{0.10}$ orbital of Pd.

The geometries of bI2, bTS3, bI3, bTS4, and bI4 are calculated in the absence of the DEA molecules. Their structures are presented in Fig. 1, selected bond distances and angles are given in Tables 2 and 3, whereas total energies, enthalpies, and free energies are given in Table 4 of Supplementary material. Comparison of these structures to the geometries of the analogous species in the presence of DEA undoubtedly shows strong influence of hydrogen bonds to the course of the reaction. The presence of DEA as solvent lowers the activation energies for the formation of all transition states in pathway B (Tables 1 and 4 in Supplementary material). As DEA is used as solvent in the reaction performed in the absence of a strong base, we assume that this influence is in reality even stronger.

Comparison of the structures and energies for bI2 and bI4 reveals some similarities and significant differences. The Pd–C1 and Pd–I bonds are established in both species, and there are four lone pairs in almost pure d orbitals on Pd. On the other hand, there is steric hindrance induced with the ligating DEA molecule in aI2, whereas Pd in bI4 is still low-ligated. The ΔG^{298} value for bI4 is higher than that for aI2 by 25.5 kJ/mol. These facts indicate that bI4 is more reactive and structurally more favorable for migratory insertion step (**c** in Scheme 1) than aI2. In addition, the energetics of the two pathways shows that the activation energy for the formation of aTS1 is considerably higher than those required for the formation of all transition states in pathway B. Thus, we can conclude that pathway B provides significantly more favorable mechanism for the oxidative addition of iodobenzene to the DEA–Pd(0)–Cl complex. The influence of different aryl halides and substituents on the phenyl group is under intense examination.

Our papers on the preactivation reaction of the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex showed that this process requires noticeable higher activation energies than those required in pathways A and B. Thus, our investigations indicate that oxidative addition is not the rate determining step in the catalytic cycle presented in Scheme 1. A conviction that oxidative addition is the rate determining step can be a consequence of the fact that the activation energies for the preactivation reaction have been provided only recently [11,12].

3. Material and methods

The reactions were monitored and analyzed with GC chromatography and ^1H NMR spectroscopy. GLC analyzes were obtained with an Agilent 6890N (G 1530N) instrument (Serial # CN10702033), with capillary apolar column. The ^1H NMR spectra were run in $CDCl_3$ on a Varian Gemini 200 MHz spectrometer. For column chromatography silica gel 60 (Merck, particle size 0.063–0.200 mm) was used. The compounds $PdCl_2$, diethanolamine, aryl iodides and olefins were obtained from Aldrich Chemical Co.

3.1. General procedure for the reactions of olefines and aryl iodides catalyzed by trans-[PdCl$_2$(DEA)$_2$]

For the synthetic simplicity the catalyst *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] was generated and preactivated in the same reaction pot where the Heck reaction of aryl iodide and appropriate olefin was performed. To a magnetically stirred solution of 2 mol% of $PdCl_2$ (0.02 mmol) in 2 cm^3 of ethanol and 2 mol% of diethanolamine (0.02 mmol) at room temperature was added. Stirring was continued at 50–60 °C for half an hour. After the evaporation of EtOH *in vacuo*, the orange complex *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] was obtained. The crystal structure determination of *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$], as well as selected bond distances, bond angles and hydrogen bonds, are presented in Ref. [13]. Aryl iodide (1 mmol), activated olefin (1.1 mmol) and 1.05 g DEA (1 mmol), as a solvent and weak base, were then added in the same reaction pot. The reaction mixture was stirred and heated at 110 °C for 12 h for iodobenzene, and 14 h for iodoanisole. After cooling the reaction mixture to room temperature, CH_2Cl_2 (7.0 cm^3) was added to extract the product. The organic phase was washed with water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2×10 cm^3). The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, and then solvent was evaporated *in vacuo*. After the extraction of the products of the first-time reaction, ethanol was added in the reaction flask (3×10 cm^3) to extract catalyst. After the evaporation of ethanol, the starting catalyst precursor remains. The precatalyst was reused two times without significant decrease in catalytic performance (the yields of the coupling products were to 5% lower). When the reactions were performed in the presence of strong base, equimolar ratios of aryl iodlide (1 mmol), activated olefin (1.1 mmol), 2 mol% *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$], and 0.20 mmol NaOEt were mixed. The reaction were performed at 90 °C, in CH_3CN as solvent (1 cm^3), in a duration of 8 h for iodobenzene and for 10 h for iodoanisole. The reaction mixtures were separated with column chromatography on silica gel (dichloromethane as solvent). The isolated known coupling products **1**–**8** were analyzed and characterized on the basis of their spectroscopic data, and by comparing these data to the spectra of the commercially available compounds. The ^1H NMR spectra of the products **1**–**8** are presented in Supplementary material.

3.2. Computational details

All calculations were conducted using Gaussian03 [34] with the B3LYP hybrid functional [35–37]. The triple split valence basis set 6-311G(d,p) was used for C, H, O, N, Cl, and I [38], whereas LANL2DZ + ECP [39] was employed for the Pd center. Geometrical parameters of all investigated species were optimized in vacuum. Vibrational analysis was performed for all structures. All calculated structures were verified to be local minima (all positive eigenvalues) for ground state structures, or first-order saddle points (one negative eigenvalue) for transition state structures, by frequency calculations. The natural bond orbital analysis [40] (Gaussian NBO version) was performed for all structures. According to this method, delocalization of electron density between occupied Lewis type (bonding or lone pair) orbitals and formally unoccupied (antibonding or Rydberg) non-Lewis NBOs corresponds to a stabilizing donor–acceptor interaction. The strength of this interaction can be estimated by the second order perturbation theory [41]. The Rydberg NBOs (extra-valence orbitals) have relatively small occupancies, therefore they are omitted from the above discussion.

Acknowledgement

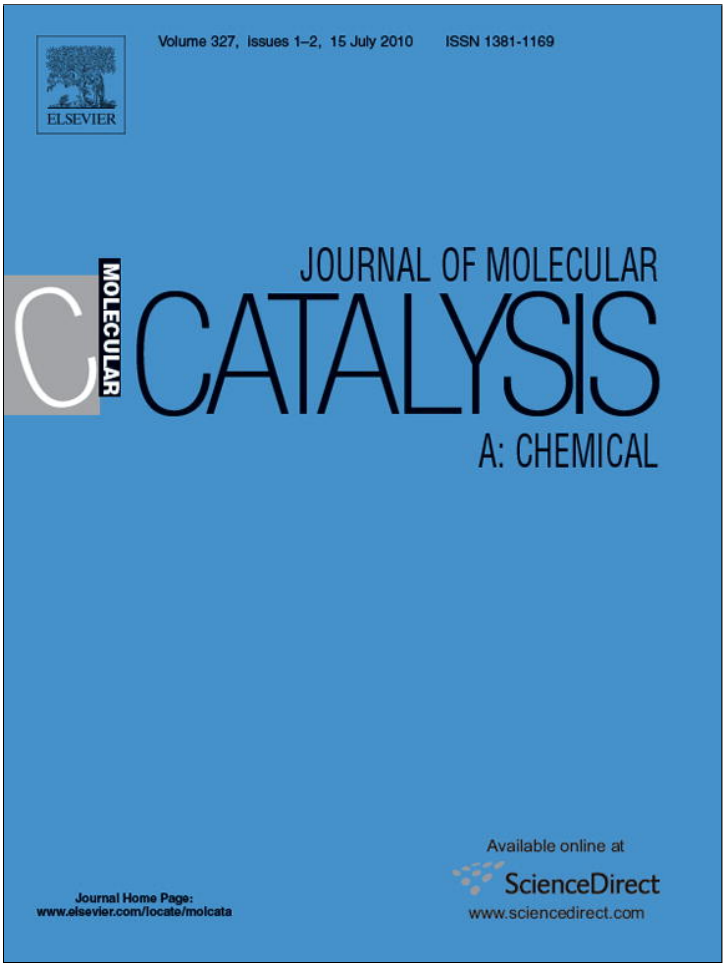
This work is supported by the Ministry of Science and Environment of Serbia, project Nos. 142013 B and 142025.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.043.

References

[1] R. Heck, Acc. Chem. Res. 12 (1979) 146.
[2] D.A. Alonso, C. Nájera, M.C. Pácheco, Org. Lett. 2 (2000) 1823.
[3] I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, Chem. Rev. 100 (2000) 3009.
[4] C.S. Consorti, M.L. Zanini, S. Leal, G. Ebeling, J. Dupont, Org. Lett. 5 (2003) 983.
[5] C.M. Jin, B. Twamley, J.M. Shreeve, Organometallics 24 (2005) 3020.
[6] R. Wang, B. Twamley, J.M. Shreeve, J. Org. Chem. 71 (2006) 426.
[7] X. Cui, J. Li, Z.P. Zhang, Y. Fu, L. Liu, Q.X. Guo, J. Org. Chem. 72 (2007) 9342.
[8] J.G. De Vries, Can. J. Chem. 79 (2001) 1086.
[9] B.M. Trost, in: Atta-Ur-Rahman (Ed.), Advances in Natural Product Chemistry, Harwood Academic Publishers, Harwood, 1992, p. 194.
[10] B.M. Trost, M.L. Crawley, Chem. Rev. 103 (2003) 2921.
[11] Z.D. Petrović, S. Marković, D. Simijonović, V.P. Petrović, Monatsh. Chem. 140 (2009) 371.
[12] S. Marković, Z.D. Petrović, V.P. Petrović, Monatsh. Chem. 140 (2009) 171.
[13] Z.D. Petrović, M.I. Djuran, F.W. Heinemann, S. Rajković, S. Trifunović, Bioorg. Chem. 34 (2006) 225.
[14] H.M. Senn, T. Ziegler, Organometallics 23 (2004) 2980.
[15] M. Ahlquist, P. Fristup, D. Tanner, P.O. Norrby, Organometallics 25 (2006) 2066.
[16] M. Ahlquist, P.O. Norrby, Organometallics 26 (2007) 550.
[17] L.J. Goossen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, Chem. Commun. (2004) 2141.
[18] L.J. Goossen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, Organometallics 24 (2005) 2398.
[19] J.C. Green, B.J. Herbert, J.R. Lonsdale, J. Organomet. Chem. 690 (2005) 6054.
[20] X. Cui, Z. Li, Z.C. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q.X. Guo, Org. Lett. 8 (2006) 2467.
[21] Z. Li, Y. Fu, Q.X. Guo, L. Liu, Organometallics 27 (2008) 4043.
[22] P. Surawatanawong, Y. Fan, B.M.J. Hall, Organomet. Chem. 693 (2008) 1552.
[23] Y.L. Huang, C.M. Weng, F.E. Hong, Chem. Eur. J. 14 (2008) 4426.
[24] R.J. Deeth, A. Smith, M.J. Brown, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 7144.
[25] T. Kawano, T. Shinomaru, I. Ueda, Org. Lett. 4 (2002) 2545.
[26] M.R. Eberhard, Org. Lett. 6 (2004) 2125.
[27] S.C. Consorti, F.R. Flores, J. Dupont, J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 6411.
[28] O. Esposito, M.P.G. Pedro, K.A. Lewis, F.S. Caddick, G.N. Cloke, P.B. Hitchcock, Organometallics 27 (2008) 6411.
[29] A. Alimardanov, L. Schmieder-van de Vondervoort, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries, Adv. Synth. Catal. 346 (2004) 1812.
[30] M.T. Lee, M.H. Lee, H.C. Hu, Organometallics 26 (2007) 1317.
[31] A.S. Gruber, D. Pozebon, A.L. Monteiro, J. Dupont, Tetrahedron Lett. 42 (2001) 7345.
[32] C. Elia, Elyashiv-Bard, A. Sen, Organometallics 21 (2002) 4249.
[33] A.C. Albiniz, P. Espinet, Lopez-Fernndez, Organometallics 22 (2003) 4206.
[34] M.J. Frisch, W.G. Trucks, B.H. Schlegel, E.G. Scuseria, A.M. Robb, R.J. Cheeseman, G.V. Zakrzewski, A.J. Montgomery Jr., E.R. Stratmann, C.J. Burant, S. Dapprich, M.J. Millam, D.A. Daniels, N.K. Kudin, C.M. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, A.G. Petersson, Y.P. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.A. Malick, D.K. Rabuck, K. Raghavachari, B.J. Foresman, J. Cioslowski, V.J. Ortiz, G.A. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, L.R. Martin, J.D. Fox, T. Keith, A.M. Al-Laham,Y.C. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, W.M. Wong, L.J. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, S.E. Replogle, A.J. Pople, Gaussian 03, Revision E.01-SMP, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
[35] D.A. Becke, Phys. Rev. A (1988) 3098.
[36] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B (1988) 785.
[37] D.A. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648.
[38] R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, J. Chem. Phys. 72 (1980) 650.
[39] J.P. Hay, R.W. Wadt, J. Chem. Phys. 82 (1985) 270.
[40] E.A. Reed, B.R. Weinstock, F. Weinhold, J. Chem. Phys. 83 (1985) 735.
[41] E.A. Reed, A.L. Curtiss, F. Weinhold, Chem. Rev. 88 (1988) 899.



Volume 327, Issues 1–2, 15 July 2010 ISSN 1381-1169

ELSEVIER

JOURNAL OF MOLECULAR
MOLECULAR
CATALYSIS
A: CHEMICAL

Journal Home Page:
www.elsevier.com/locate/molcata

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 327 (2010) 45–50

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molcata

Diethanolamine and N,N-diethylethanolamine ionic liquids as precatalyst-precursors and reaction media in green Heck reaction protocol

Zorica D. Petrović*, Dušica Simijonović, Vladimir P. Petrović, Svetlana Marković

Faculty of Science, University of Kragujevac, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 March 2010
Received in revised form 17 May 2010
Accepted 18 May 2010
Available online 25 May 2010

Keywords:
Heck reaction
Diethanolamine and N,N-diethylethanolamine ionic liquids
Pd precatalyst
Biphasic catalysis

ABSTRACT

It was found that Heck reaction with $PdCl_2$ in diethanolamine and N,N-diethylethanolamine ionic liquids (ILs) is more efficient than analogous reactions performed in classical organic solvents. The used ILs facilitate solubility of the Pd(II) precatalysts, increase catalyst stability during the reaction, and function as reaction media, bases, precatalyst-precursors, good coordinating ligands, and mobile support for active Pd species. Thus, Heck reaction occurs without additional solvents, ligands and bases, that makes experimental procedure much simpler. Our DFT investigation provides mechanistic insight into the formation of the *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex that acts as a precatalyst.

1. Introduction

The palladium-catalyzed arylation of olefines, known as Heck reaction, is one of the most important methods for carbon–carbon bond formation in organic synthesis [1–6]. In the last decade phosphine-free Pd complexes have been introduced as a less complicated and environmentally more desirable alternative to the original Pd–phosphine catalysts [1]. In addition, the applications of ionic liquids as very useful substitutes for hazardous and volatile polluting organic solvents have been put forward [7–17]. Unlike classical salts, whose melting points are not below 800 °C, most of ionic liquids (ILs), which also contain positively and negatively charged ions, are liquids at room temperature. Room temperature ionic liquid (RTIL), molten salt, liquid organic salt, and fused salt—all these terms have been used to describe new class of magical chemicals accepted from chemical industry and academia [18]. As solvents, ILs show several advantages which make them more atractive and ecologically acceptable [19–26]: (1) They are good solvents for a wide range of organic, inorganic and organomettalic compouns, (2) They are polar, (3) ILs are immiscible with a number of organic solvents and provide a polar nonaqueous alternative for biphasic catalytic systems, implying that the molecular catalyst is soluble in only one phase, whereas the substrates/products remain in the other, (4) Most of ILs are liquid up to 200 °C, (5) ILs are thermally stable (are not explosive and flammable), and do not evaporate since they have very low vapour pressures. All these features significantly distinguish ILs from classical volatile and toxic organic solvents, and therefore, ILs are named green solvents.

Ionic liquid as reaction medium for the palladium-catalyzed Heck reaction was for the first-time described in 1996 [27]. But, the process of preparing effective non-phosphine ligands and recyclable catalysts from ordinary ionic liquids was very complex, because of their weak coordinating abilities [28–34]. Recently, some efforts have been made in order to prepare low cost multi-functional ionic liquids that could serve as green solvents, coordinating ligands, as well as recyclable and mobile support for palladium catalyst systems. For this reasons, researchers started to use ionic liquids with additional functional groups in cationic and/or anionic part of ionic liquid molecules. Functional groups that can complex palladium, such as amine, amide, nitrile, ether, alcohol, urea or thiourea [29,35–38] have been introduced into the Ils. Such ionic liquids have been found to demonstrate high solvation capabilities, and low viscosity. These properties made them useful in a broader range of applications.

Here, we wish to report the use of diethanolamine (DEA) and N,N-diethylethanolamine (DEAE) ionic liquids, which act as green solvents, precatalyst-precursors, and mobile support for active Pd species in phosphine-free Heck reaction protocol. In addition, the optimization of the ILs structures, as well as investigation of a possible mechanism for in situ formation of Pd precatalyst, was performed using density functional theory.

---

* Corresponding author. Tel.: +381 34 336223; fax: +381 34 335040.
E-mail address: zorica@kg.ac.rs (Z.D. Petrović).

1381-1169/$ – see front matter © 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.molcata.2010.05.010

2. Experimental

2.1. Preparation of ionic liquids

Diethanolammonium acetate [DEA][HAc] (**1**), N,N-diethylethanolammonium acetate [DEAE][HAc] (**2**), diethanolammonium chloride [HDEA][Cl] (**3**), and N,N-diethylethanolammonium chloride [HDEAE][Cl] (**4**) were prepared by dropping the stoichiometric amount of acetic acid or hydrochloric acid to the dichloromethane solution of corresponding amino alcohol (diethanolamine or N,N-diethylethanolamine). The reaction mixture was stirred during 2 h at room temperature. After completion of the reaction, the resulting solution was washed with ethyl acetate (2× 5 cm^3) and ethyl ether (2× 5 cm^3). The organic solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dried *in vacuo* at 50 °C for 4 h to generate the corresponding product. The prepared ionic liquids are colorless viscous liquids.

Spectral characterization of the ionic liquids:

IR (film): [DEA][HAc] (**1**): ν = 3415, 1620, 1560, 1410, 1070, 620 cm^{-1}; [DEAE][HAc] (**2**): ν = 3243, 1570, 1400, 1050, 790 cm^{-1}; [HDEA][Cl] (**3**): ν = 3344, 1622, 1448, 1063, 939 cm^{-1}; [HDEAE][Cl] (**4**): ν = 3361, 1635, 1471, 1076, 798 cm^{-1}.

^1H NMR spectrum (200 MHz, $CDCl_3$): [DEA][HAc] (**1**): δ = 1.962 (3H, CH_3-CO, s, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.101 (4H, -CH_2-NH_2, t, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.869 (4H, -CH_2-OH, t, *J* = 5.0 Hz) ppm.

[DEAE][HAc] (**2**): δ = 1.279 (6H, CH_3-CH_2-, t, *J* = 5.0 Hz) ppm; 1.989 (3H, CH_3-CO, s, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.032 (4H, -CH_2-NH, q, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.105 (2H, -NH-CH_2, t, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.865 (2H, -CH_2-OH, t, *J* = 5.0 Hz) ppm.

[HDEA][Cl] (**3**): δ = 3.266 (4H, -CH_2-NH, q, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.891 (2H, -NH-CH_2, t, *J* = 5.0 Hz) ppm.

[HDEAE][Cl] (**4**): δ = 1.445 (6H, CH_3-CH_2-, t, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.22 (4H, -CH_2-NH, q, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.31 (2H, -NH-CH_2, t, *J* = 5.0 Hz) ppm; 3.77 (2H, -CH_2-OH, t, *J* = 5.0 Hz) ppm.

2.2. Preparation of trans-[$PdCl_2(DEA)_2$] in ionic liquid

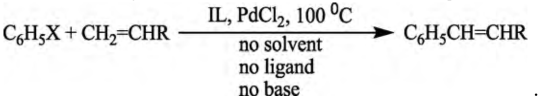
The *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] complex was synthesized starting from $PdCl_2$ and **1** in molar ratio of 1:2. In the course of 3 h, the reaction of 1 mmol of $PdCl_2$ in 10 cm^3 of water with 2 mmol of **1**, at 50–60 °C, afforded an orange solution which was left at room temperature for 2 days. The precipitated yellow-orange crystals were filtered off, washed with ethanol and air-dried. The elemental analyses and ^1H NMR spectrum of the investigated compound confirmed that its structure corresponds to that of *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] complex. Calculated for *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] = $C_8H_{22}Cl_2N_2O_4Pd$ (*FW* = 387.58): C, 24.77; N, 7.22; H, 5.68%; found: C, 24.83; N, 7.30; H, 5.75%. The monitoring of the Heck reaction in ionic liquid **1** showed that the same complex was formed a few minutes after the heating the reaction mixture.

2.3. Preparation of $[HDEA]_2[PdCl_4]$ in ionic liquid

The $[HDEA]_2[PdCl_4]$ complex was synthesized in a similar way, starting from $PdCl_2$ and **3** in molar ratio of 1:2. In the course of 3 h, the reaction of 1 mmol of $PdCl_2$ dissolved in 15 cm^3 of water with 2 mmol of **3**, at 50–60 °C, afforded an orange-brown solution which was left at room temperature for 4 days. The precipitated brown crystals were filtered off, washed with ethanol, air-dried and showed a melting point of 115–116 °C. Yield 0.446 g (97%). Calculated for $[HDEA]_2[PdCl_4]$ = $C_8H_{22}O_4N_2Cl_4Pd$ (*FW* = 460.42): C, 20.95; N, 6.09; H, 5.21%; found: C, 21.01; N, 6.13; H, 5.18%.

Spectral characterization of the complex $[HDEA]_2[PdCl_4]$: ^1H NMR spectrum (200 MHz, D_2O): δ = , t, 3.24 (4H, -CH_2-NH *J* = 5.2 Hz), 3.86 (4H, -CH_2-OH, t, *J* = 5.2 Hz) ppm; IR (KBr): ν = 323, 698, 958, 1065, 1088, 1405, 1574, 2874, 3299, 3343 cm^{-1}.

Table 1
Palladium-catalyzed Heck reaction in different ionic liquids.



Entry	C_6H_5X	R	Ionic liquid	Time (h)	Yield (%)[a]
1	C_6H_5I	$COOCH_3$	**1**	12	96
2	C_6H_5Br	$COOCH_3$	**1**	16	94
3	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	**1**	12	95
4	C_6H_5Br	$COOC_2H_5$	**1**	16	93
5	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	**1**	12	96
6	C_6H_5Br	$COOC_4H_9$	**1**	17	91
7	C_6H_5I	$COOCH_3$	**2**	13	95
8	C_6H_5Br	$COOCH_3$	**2**	17	92
9	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	**2**	13	95
10	C_6H_5Br	$COOC_2H_5$	**2**	17	91
11	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	**2**	13	95
12	C_6H_5Br	$COOC_4H_9$	**2**	18	90
13	C_6H_5I	$COOCH_3$	**3**	12	90
14	C_6H_5Br	$COOCH_3$	**3**	16	88
15	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	**3**	12	90
16	C_6H_5Br	$COOC_2H_5$	**3**	16	87
17	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	**3**	12	90
18	C_6H_5Br	$COOC_4H_9$	**3**	17	86
19	C_6H_5I	$COOCH_3$	**4**	13	89
20	C_6H_5Br	$COOCH_3$	**4**	17	85
21	C_6H_5I	$COOC_2H_5$	**4**	13	88
22	C_6H_5Br	$COOC_2H_5$	**4**	17	87
23	C_6H_5I	$COOC_4H_9$	**4**	13	88
24	C_6H_5Br	$COOC_4H_9$	**4**	18	86

[a] Isolated yield; only the *trans* product was detected by ^1H NMR.

2.4. General procedure for green Heck reaction

Corresponding aryl halide (1 mmol), olefin (1 mmol), ionic liquid (1.5 cm^3), and $PdCl_2$ (1.5 mol.%) (Table 1) were placed in 25-cm^3 flask, and stirred at 100 °C for 12–18 h. The mixture was cooled to room temperature. The products (*trans*-methyl cinnamate, *trans*-ethyl cinnamate, and *trans*-butyl cinnamate) were separated from the reaction mixture by extraction and decantation with diethyl ether/hexane (5:1). The combined organic layer was washed with water and brine, dried with Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The reactions were monitored and analyzed with GC chromatography and ^1H NMR spectroscopy. Reaction products were purified by column chromatography (silica gel; ethylacetate:dichloromethane = 1:1). The known coupling products were analyzed and characterized on the basis of their spectroscopic data and by comparing these data to the spectra of the commercially available compounds. The ^1H NMR spectra of these products are presented in Supplementary Data.

2.5. Recycling experiment after Heck reaction

After the extraction of the product of the first-time reaction, the solvent residue of the Heck reaction (ionic liquid + Pd catalyst) was washed with C_2H_5OH (3 cm^3) and Et_2O (3× 3 cm^3), and dried under reduced pressure. After this treatment, catalyst–ionic liquid system can be reused directly without further purification.

2.6. Computational method

The geometrical parameters of all stationary points and transition states were optimized in vacuum, using Gaussian03 [39] with the B3LYP hybrid functional [40–42]. The triple split valence basis set 6-311G(d,p) was used for C, H, O, N, and Cl, whereas LANL2DZ + ECP [43] was employed for the Pd centre. All calculated structures were confirmed to be local minima (all positive eigenvalues) for ground state structures, or first-order saddle points (one

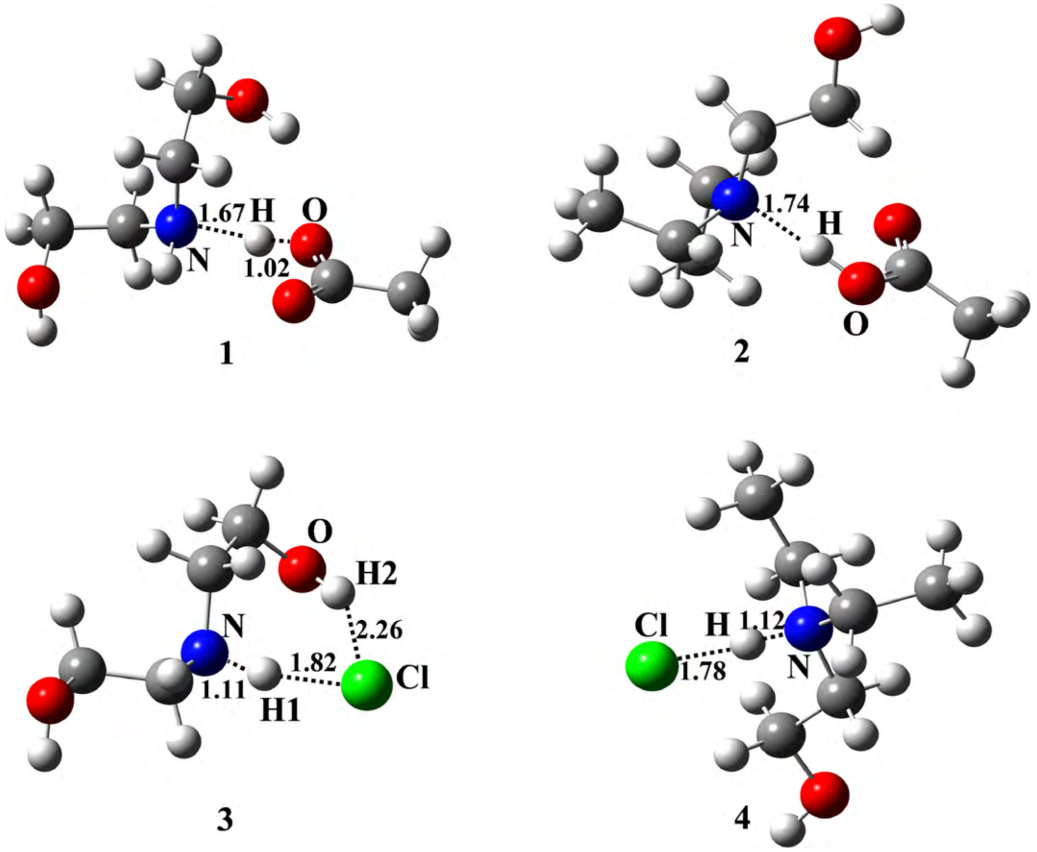
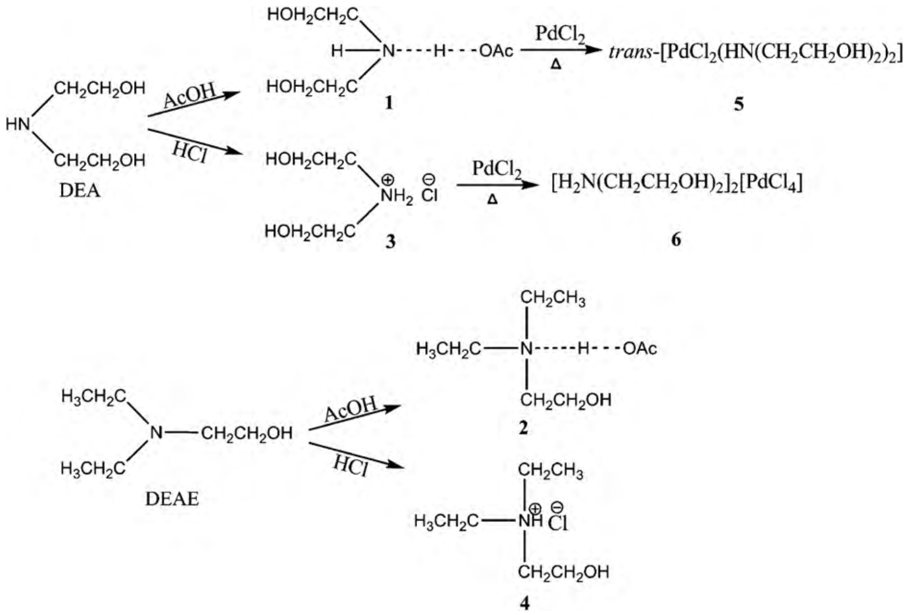


Fig. 1. Optimized geometries of ILs under investigation, with selected bond distances.

negative eigenvalue) for transition state structures, by frequency calculations. The intrinsic reaction coordinates (IRCs), from the transition states down to the two lower energy structures, were traced using the IRC routine in Gaussian in order to verify that each saddle point is linked with two putative minima. The natural bond orbital analysis (Gaussian NBO version) was performed for all structures.

3. Results and discussion

In our previous study, the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$) has been used as a precatalyst in Heck reaction [44]. The reactions between different olefins and aryl halides with this complex have been carried out in the presence of strong base NaOEt, in CH_3CN as solvent, and in



Scheme 1. Preparation of ionic liquids [DEA][HAc] (**1**), [DEAE][HAc] (**2**), [HDEA][Cl] (**3**), [HDEAE][Cl] (**4**), *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex, and $[HDEA]_2[PdCl_4]$.

the presence of diethanolamine (DEA) as a weak base and solvent. The mechanism of the preactivation reaction, i.e., the formation of the Pd(0) complex, was examined using density functional theory [44,45]. Our results showed that the yield of the cross-coupling products was lower for the reactions performed with NaOEt. The reason for this is a partial decomposition of active palladium species, which was demonstrated by a small amount of palladium black precipitate remained in the reaction flask. In the reaction with DEA, a polymerization reaction was observed as a competitive reaction. In order to advance this protocol, as well as to avoid the use of toxic CH_3CN and mentioned undesirable side reactions, we decided to employ DEA and DEAE ionic liquids **1**–**4** in Heck reaction. We assumed that using the investigated ionic liquids, all essential requirements for the Heck reaction (including solvent, base, ligand for formation of Pd precatalyst, and mobile support for Pd catalyst) would be accomplished.

There are many studies on Heck reaction performed in the presence of palladium bulky phosphine complexes in ionic liquids (for example [27,46–49]). In comparison to these reactions, phosphine-free Heck reaction in ionic liquids has shown numerous advantages [16,50–52]. Therefore, the phosphine-free Heck reaction in the ionic liquids and in the presence of $PdCl_2$ was studied herein. The structures of the investigated ILs were optimized using density functional theory (Fig. 1). Our investigation shows that there are no distinguished cations and anions in **1** and **2**, but owing to hydrogen bonding, molecular association is present. In addition, these molecules are polar (nitrogen and oxygen bear partial negative charge, whereas hydrogen is partially positively charged). These properties are characteristic for molecular liquids, and generally for ionic liquids. On the other hand, the NBO analysis reveals the N–H1 bond in **3** and N–H bond in **4**, implying that **3** and **4** consist of chloride anion and diethanolammonium and N,N-diethylethanolammonium cations, respectively. This can be explained with the fact that chloride anion is weaker, whereas acetate anion is stronger base than DEA and DEAE. Bond distances reveal strong hydrogen bonding in all ILs. The NBO analysis is in accord with this finding. Namely, there is strong donation of density from the p orbitals on N to the σ^* antibonding O–H1 orbital of **1**, and O–H orbital of **2**. Similarly, the p orbitals on Cl delocalize into the σ^* antibonding N–H1 orbital of **3**, and N–H orbital of **4**.

The ILs 1–4 were prepared starting from amino alcohols DEA and DEAE (Scheme 1). When $PdCl_2$ was heated in ionic liquid **1** ([DEA][HAc]) at 55 °C an orange solution was obtained, from which, after 2 days, a yellow-orange substance crystallized. The NMR and IR spectra, as well as elemental analysis, showed that the structure of the obtained ionic liquid-coordinated complex corresponds to that of (*trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$) complex (**5** in Scheme 1). The crystal structure of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$, as well as selected bond distances, bond angles and hydrogen bonds, were provided in [53], whereas its electronic structure was presented in [45]. However, when the reaction of $PdCl_2$ was performed with ionic liquid **3** ([HDEA][Cl]), the $[HDEA]_2[PdCl_4]$ complex (**6**) was obtained. Despite the potential of the diethanolammonium cation of **3** to coordinate to palladium, in this case palladium(II) reacts exclusively with the chloride counteranion yielding complex **6**.

Our finding that ionic liquids **1** and **3** coordinated well with $PdCl_2$ motivated us to investigate the efficiency of such ionic liquid–palladium catalytic system in green Heck reaction protocol. Heck reaction was also performed with $PdCl_2$ in ILs **2**–**4**. All these reactions were carried out in the absence of any additives. Usually, some bases (CH_3ONa, CH_3COONa, $NaHCO_3$, K_2CO_3, Et_3N, etc.) and salt additives (phosphonium or ammonium chlorides and bromides) have been used in Heck reaction with or without phosphines [54–57] in order to stabilize Pd^0 halide species and accelerate the olefination reaction of aryl halides. In our case ionic liquids **1**–**4** are themselves bases and ammonium salts, and we believed that they could act as stabilizing and immobilizing agents for palladium active species. Some results with ionic liquids having aliphatic tertiary amine pendants [58,59], substantiated our assumption because DEAE is also a tertiary amine.

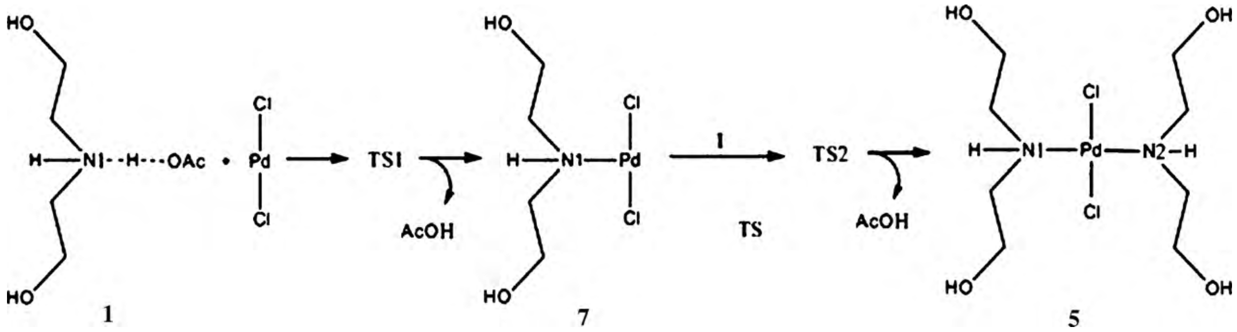
Fig. 2. Biphasic mixture of IL–Pd catalyst system (bottom layer) and diethyl ether/hexane (top layer).

During the course of the improvement of reaction protocol, a reaction temperature of 100 °C and 1.5 mol.% of $PdCl_2$ in ILs **1**–**4** were found to be optimal. Iodobenzene and bromobenzene were used in the investigated reactions. A 100% conversion of the aryl halide was reached with 99% selectivity to *trans* cross-coupling products. With all used ionic liquids, a homogeneous yellow-orange solution was formed during the reaction. The desired products were then purified by column chromatography and isolated. The yield of products obtained in Heck reaction performed in acetate ionic liquids **1** and **2** was excellent (>94%), while the yield of the products obtained in chloride liquids **3** and **4** was lower (Table 1). We assume that precatalyst **6**, obtained in situ during the reaction, less readily converts to the active catalyst, since it is coordinatively saturated by chloride ligands.

Our results indicate that this Heck protocol is advanced in comparison to the previous procedures performed in classical organic reaction media [44,60]. At first, the used ILs facilitate solubility of $PdCl_2$ and appropriate Pd(II) precatalyst. In addition, this catalytic system remains unchanged during the reaction (no palladium black). It seems that the nature of the used ILs increases the stability of the palladium catalyst extending its lifetime. IL–Pd catalytic system can be easily recycled, also, and products separated via simple extraction (diethyl ether/hexane) and decantation from the reaction mixture. Fig. 2 demonstrates the biphasic mixture of IL–Pd catalyst system (bottom layer), and diethyl ether/hexane (top layer), where the solubility of the yellow-orange palladium catalyst in the ionic liquid is clearly visible.

After extraction of the products from the reaction mixture, the ionic liquid–palladium catalyst system was recovered and fresh reactants were charged. IL–Pd catalytic system was recycled three times without significant loss in activity (the yields of coupling products were up to 5% lower).

Although it is clear that ionic liquids are useful for the green Heck protocol, and other homogeneous catalyses, to make them more effective, very little is known about mechanistic details of these reactions, and their role in the precatalyst formation. For this reason, we investigated the reaction between diethanolammonium acetate as an ionic liquid and palladium(II) chloride using density functional theory.



Scheme 2. Mechanism of formation of the precatalyst *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] complex from diethanolammonium acetate (**1**) and $PdCl_2$.

Table 2
Selected bond distances (in Å) for the participants in the reaction between diethanolammonium acetate and palladium(II) chloride.

$PdCl_2$	
Pd–Cl	2.32
TS1	
Pd–N1	2.92
Pd–Cl1	2.32
Pd–Cl2	2.34
N1–H1	2.16
O1–H1	0.98
7	
Pd–N1	2.06
Pd–Cl1	2.33
Pd–Cl2	2.35
TS2	
Pd–N1	2.09
Pd–Cl1	2.38
Pd–Cl2	2.36
Pd–N2	2.91
N2–H2	3.37
O2–H2	0.97

The proposed mechanism is depicted in Scheme 2. The reaction begins with an electrophilic attack of palladium on electron rich nitrogen atom of **1**, affording a three-coordinated intermediate **7** via transition state TS1. In the second step of the reaction palladium of **7** performs an electrophilic attack on nitrogen of another ionic liquid molecule, yielding the *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] complex, via transition state TS2. The optimized geometries of transition states are presented in Fig. 3. The selected bond distances of transition states and intermediates are given in Table 2. The total energies, enthalpies, and free energies of all relevant species are provided in Table 1 of Supplementary Data.

Fig. 1 in Supplementary Data shows the LUMO map of $PdCl_2$ and HOMO map of **1**. The LUMO map delineates the area in $PdCl_2$ that is most electron-deficient (Pd), and agrees with the NBO analysis of $PdCl_2$ which shows that palladium bears only four lone electron pairs in the d orbitals. On the other hand, the HOMO map delineates the area in **1** that is most electron-sufficient (N1). In addition, the NBO charges of Pd in $PdCl_2$ (0.792) and N1 in **1** (−0.702) indicate that palladium will perform an electrophilic attack on the nitrogen of **1**. Our assumption was confirmed by revealing transition state TS1 (Fig. 3) that requires activation energy of 75.2 kJ/mol (Table 1 of Supplementary Data). The results of the IRC calculation for this transition state are presented in Fig. 2 of Supplementary Data. In TS1, the Pd–N1 bond is being formed, whereas the hydrogen N1–H1 bond is completely broken (Table 2). This implies that the acetic acid molecule leaves the reaction system as a solvent molecule.

In this way the three-coordinated intermediate **7** is formed (Scheme 2). The NBO analysis of **7** shows that the lone electron pairs in the p orbitals of ligating atoms participate with over 80% in the bonds around palladium. There is strong donation of density from each Pd–Cl bond to the adjacent σ* antibonding Pd–Cl orbital, and from the Pd–N1 bond to both σ* antibonding Pd–Cl orbitals. As a consequence, the occupancies in the bonding orbitals around Pd are noticeable low (around 1.87). Palladium still bears only four lone electron pairs, and thus, it is electron-deficient. The LUMO map of **7** (Fig. 1 in Supplementary Data) is in accord with the NBO analysis, and indicates Pd as a possible electrophilic site.

Our investigation shows that the electrophilic attack of Pd of **7** on the nitrogen of another molecule of ionic liquid **1** occurs via transition state TS2 (Scheme 2), requiring an activation barrier of 120.6 kJ/mol (Table 1 of Supplementary Data). Similarly to the case of transition state TS1, the Pd–N2 bond is being formed, whereas the hydrogen N2–H2 bond is completely broken (Fig. 3 and Table 2),

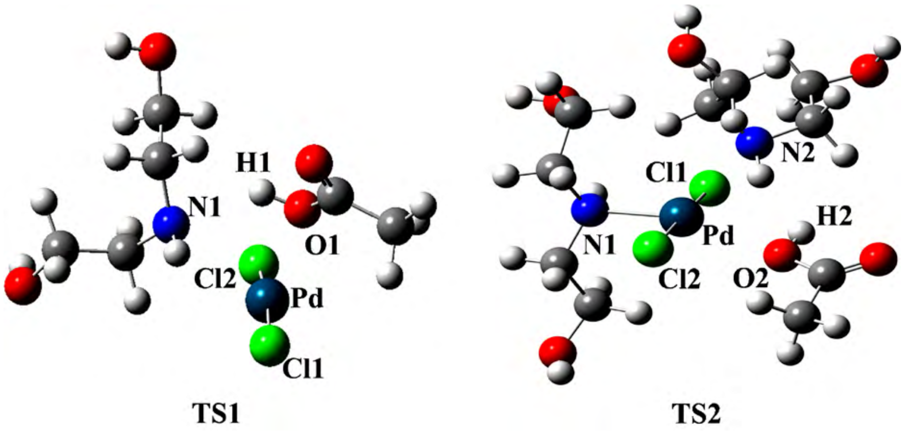


Fig. 3. Optimized geometries of TS1 and TS2.

implying again that the acetic acid leaves the reaction system. In this way the *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] complex is yielded.

It is worth noting that the activation energy for the formation of TS1 was calculated as a difference between the free energy of TS1 and the structure obtained by optimizing **1** and $PdCl_2$ together. In a similar way, the activation energy for the formation of TS2 was calculated as a difference between the free energy of TS2 and the structure obtained by optimizing **1** and **7** together (**8** and **9** in Fig. 3 of Supplementary Data). We suppose that the activation barrier for the formation of TS2 is higher than that for the formation of TS1 because of numerous hydrogen bonds in the structure **9**. Relatively high calculated activation energies can be attributed to the fact that the calculations were performed in vacuum. We assume that in practice, in the presence of the solvent, the activation barriers are lowered.

4. Conclusion

It was found that the reaction of $PdCl_2$ with diethanolamine and N,N-diethylethanolamine ionic liquids provides the ionic liquid–palladium catalytic systems for green Heck reaction. Our DFT investigation presented herein provides mechanistic insight into the formation of the *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$] complex that acts as a precatalyst. The used ILs facilitate solubility of the Pd(II) precatalysts, increase catalyst stability during the reaction, and function as reaction media, bases, precatalyst-precursors, good coordinating ligands, and mobile support for active Pd species. Thus, Heck reaction occurs without additional solvents, ligands and bases, that makes experimental procedure much simpler. This used IL–Pd catalytic system is ecological friendly and can be recovered and recycled what make it attractive and economically acceptable.

Acknowledgements

This work is supported by the Ministry of Science and Environment of Serbia, Project Nos. 142013 B and 142025.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molcata.2010.05.010.

References

[1] F.R. Heck, Acc. Chem. Res. 12 (1979) 146–151.
[2] F.R. Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis, Academic, London, UK, 1985.
[3] F.R. Heck, in: M.B. Trost, I. Flemming (Eds.), Comprehensive Organic Synthesis, vol. 4, Pergamon, New York, NY, 1991 (Chapter 4.3).
[4] B. Cornils, A.W. Herrmann, Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Comprehensive Handbook in Two Volumes, VCH, Weinheim, New York, NY, 1996.
[5] E. Negishi, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, NY, 2002.
[6] A. Meijere, F. Diederich, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, New York, NY, 2004.
[7] J. Dupont, R.F. de Souza, P.A.Z. Suarez, Chem. Rev. 102 (2002) 3667.
[8] J.L. Anderson, R. Ding, A. Ellern, D.W. Armstrong, J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 593–604.
[9] V. Calò, A. Nacci, A. Monopoli, Eur. J. Org. Chem. 2006 (2006) 3791–3802.
[10] C.C. Cassol, A.P. Umpierre, G. Machado, S.I. Wolke, J. Dupont, J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 3298–3299.
[11] J. Mo, L. Xu, J. Xiao, J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 751–760.
[12] J.C. Xiao, B. Twamley, J.M. Shreeve, Org. Lett. 6 (2004) 3845–3847.
[13] V. Calò, A. Nacci, A. Monopoli, A. Detomaso, P. Iliade, Organometallics 22 (2003) 4193–4197.
[14] G.S. Fonseca, A.P. Umpierre, P.F. Fichtner, S.R. Teixeira, J. Dupont, Chem. Eur. J. 9 (2003) 3263–3269.
[15] D. Zhao, Z.F. Fei, T.J. Geldbach, R. Scopelliti, P.J. Dyson, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 15876–15882.
[16] Z.F. Fei, D. Zhao, D. Pieraccini, W.H. Ang, T.J. Geldbach, R. Scopelliti, C. Chiappe, P.J. Dyson, Organometallics 26 (2007) 1588–1598.
[17] A.J. Carmichael, M.J. Earle, J.D. Holbrey, P.B. McCormac, K.R. Seddon, Org. Lett. 1 (1999) 997–1000.
[18] S. Keskin, D. Kayrak-Talay, U. Akman, Ö. Hortaçsu, J. Supercrit. Fluids 43 (2007) 150–180.
[19] J. Gorman, Sci. News 160 (2001) 156–158.
[20] J.F. Brennecke, E.J. Maginn, AIChE J. 47 (2001) 2384–2388.
[21] Q. Yang, D.D. Dionysiou, J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 165 (2004) 229–240.
[22] K.R. Seddon, Kinet. Catal. 37 (1996) 693–697.
[23] C. Lagrost, D. Carrieǐ, M. Vaultier, P. Hapiot, J. Phys. Chem. A 107 (2003) 745–752.
[24] A. Shariati, C.J. Peters, J. Supercrit. Fluids 34 (2005) 171–176.
[25] A. Shariati, K. Gutkowski, C.J. Peters, AIChE J. 51 (2005) 1532–1540.
[26] H. Zhao, S. Xia, P. Ma, J. Chem. Technol. Biotechnol. 80 (2005) 1089–1096.
[27] D.E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, Synlett 11 (1996) 1091–1092.
[28] W.K. Kottsieper, O. Stelzer, P. Wasserscheid, J. Mol. Catal. A: Chem. 175 (2001) 285–288.
[29] D. Zhao, Z. Fei, R. Scopelliti, P. Dyson, J. Inorg. Chem. 43 (2004) 2197–2205.
[30] N. Audic, H. Clavéier, M. Mauduit, C.J. Guillemin, J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 9248–9249.
[31] J.D. Brauer, K. Kottsieper, C. Liek, O. Stelzer, H. Waffenschmidt, P. Wasserscheid, J. Organomet. Chem. 630 (2001) 177–184.
[32] C.C. Brasse, U. Englert, A. Salzer, H. Waffenschmidt, P. Wasserscheid, Organometallics 19 (2000) 3818–3823.
[33] P. Wasserscheid, H. Waffenschmidt, P. Machnitzki, W.K. Kottsieper, O. Stelzer, Chem. Commun. (2001) 451–452.
[34] F. Favre, H. Olivier-Bourbigou, D. Commereuc, L. Saussine, Chem. Commun. (2001) 1360–1361.
[35] E.A. Visser, P.R. Swatloski, M.W. Reichert, H.J. Davis Jr., D.R. Rogers, R. Mayton, S. Sheff, A. Wierzbicki, Chem. Commun. (2001) 135–136.
[36] E.A. Visser, P.R. Swatloski, M.W. Reichert, R. Mayton, S. Sheff, A. Wierzbicki, H.J. Davis Jr., D.R. Rogers, Environ. Sci. Technol 36 (2002) 2523–2529.
[37] D.E. Bates, D.R. Mayton, I. Ntai, H.J. Davis Jr., J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 926–927.
[38] M.K. Lee, T.Y. Lee, B.J.I. Lin, J. Mater. Chem. 13 (2003) 1079–1084.
[39] M.J. Frisch, W.G. Trucks, B.H. Schlegel, E.G. Scuseria, A.M. Robb, R.J. Cheeseman, G.V. Zakrzewski, A.J. Montgomery Jr., E.R. Stratmann, C.J. Burant, S. Dapprich, M.J. Millam, D.A. Daniels, N.K. Kudin, C.M. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, A.G. Petersson, Y.P. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.A. Malick, D.K. Rabuck, K. Raghavachari, B.J. Foresman, J. Cioslowski, V.J. Ortiz, G.A. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, L.R. Martin, J.D. Fox, T. Keith, A.M. Al-Laham, Y.C. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, W.M. Wong, L.J. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, S.E. Replogle, A.J. Pople, Gaussian 03, Revision E. 01-SMP, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2003.
[40] D.A. Becke, Phys. Rev. A 38 (1988) 3098–3100.
[41] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B 37 (1988) 785–789.
[42] D.A. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648–5652.
[43] J.P. Hay, R.W. Wadt, J. Chem. Phys. 82 (1985) 270–283.
[44] Z.D. Petrović, S. Marković, D. Simijonović, V. Petrović, Monatsh. Chem. 140 (2009) 371–374.
[45] S. Marković, Z.D. Petrović, V. Petrović, Monatsh. Chem. 140 (2009) 171–175.
[46] P.V. Bohm, A.W. Herrmann, Chem. Eur. J. 6 (2000) 1017–1025.
[47] L. Xu, W. Chen, J. Ross, J. Xiao, Org. Lett. 3 (2001) 295–297.
[48] K. Selvakumar, A. Zapf, M. Beller, Org. Lett. 4 (2002) 3031–3033.
[49] A.S.K. Vallin, P. Emilsson, M. Larhed, A. Hallberg, J. Org. Chem. 67 (2002) 6243–6246.
[50] (a) B.S. Park, H. Alper, Org. Lett. 5 (2003) 3209–3212;
(b) V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, L. Lorez, A. di Cosmo, Tetrahedron 57 (2001) 6071–6077.
[51] (a) B. Gianfranco, C. Sandro, F. Giancarlo, Synlett 3 (2002) 439–442;
(b) J. Sillberg, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, R.M. Buchmeiser, J. Organomet. Chem. 622 (2001) 6–18.
[52] X. Xie, B. Chen, J. Lu, J. Han, X. She, X. Pan, Tetrahedron Lett. 45 (2004) 6235–6237.
[53] Z.D. Petrović, M.I. Djuran, F.W. Heinemann, S. Rajković, S.R. Trifunović, Bioorg. Chem. 34 (2006) 225–234.
[54] S. Bräse, A. de, Meijere, in: F. Diederich, J.P. Stang (Eds.), Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, Chichester, 1998.
[55] J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts-innovations in Organic Synthesis, Wiley, Chichester, 1995.
[56] T. Jeffery, Tetrahedron Lett. 26 (1985) 2667–2670.
[57] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 8375–8384.
[58] C. Ye, J.C. Xiao, B. Twamley, A.D. LaLonde, M.G. Norton, J.M. Shreeve, Eur. J. Org. Chem. (2007) 5095–5100.
[59] A.J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, M. Unverzagt, Tetrahedron 55 (1999) 14523–14534.
[60] Z.D. Petrović, V.P. Petrović, D. Simijonović, S. Marković, J. Organomet. Chem. 694 (2009) 3852–3858.

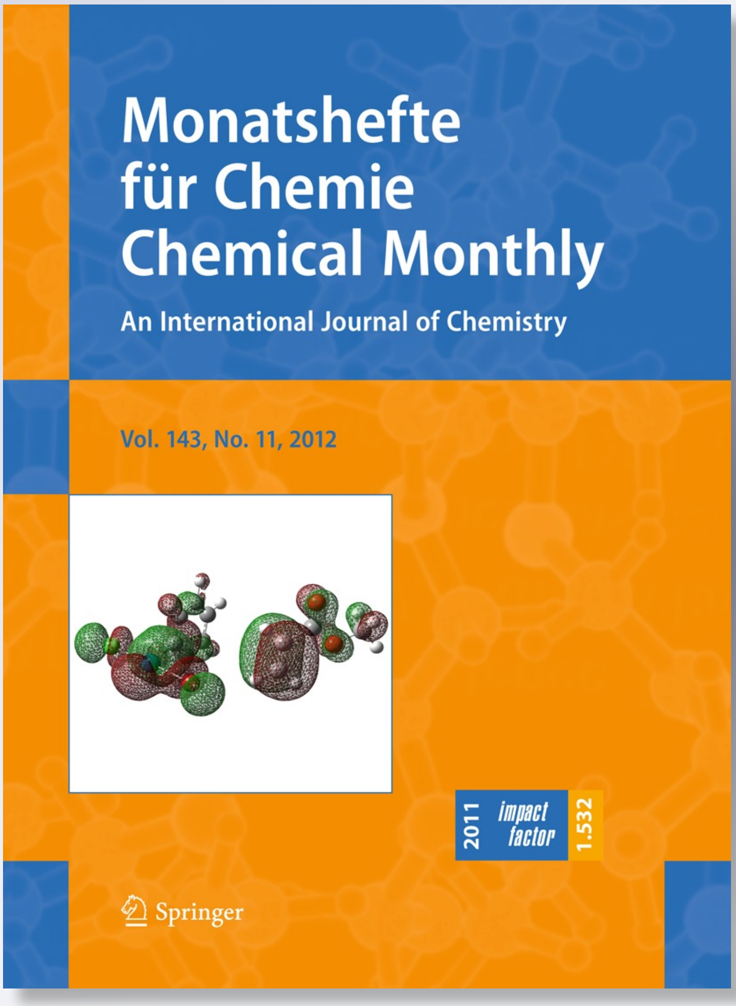
Mechanistic insight into the formation of cinnamates in phosphine-free Heck reactions

Vladimir P. Petrović, Svetlana Marković & Zorica D. Petrović

Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly
An International Journal of Chemistry

ISSN 0026-9247
Volume 143
Number 11

Monatsh Chem (2012) 143:1497-1502
DOI 10.1007/s00706-012-0808-3



Monatshefte für Chemie Chemical Monthly
An International Journal of Chemistry

Vol. 143, No. 11, 2012

2011 impact factor 1.532

Springer

Springer

Monatsh Chem (2012) 143:1497–1502
DOI 10.1007/s00706-012-0808-3

ORIGINAL PAPER

Mechanistic insight into the formation of cinnamates in phosphine-free Heck reactions

Vladimir P. Petrović · Svetlana Marković · Zorica D. Petrović

Received: 23 January 2012 / Accepted: 10 June 2012 / Published online: 13 July 2012

Abstract A mechanistic study of the formation of cinnamates in phosphine-free Heck reactions was performed. Pathways for migratory insertion, β-hydride elimination, and catalyst recovery were elucidated using density functional theory (DFT) methods. It was shown that catalyst recovery is the rate-determining step of the overall Heck catalytic cycle.

Keywords Reaction mechanisms · Migratory insertion · β-Hydride elimination · Catalyst recovery · Density functional theory

Introduction

Cinnamates are widely distributed in the plant kingdom. They are synthesized by plants and are components of essential oils. Recent studies have demonstrated that such essential oils exhibit different kinds of biological activity, such as antioxidative, antibacterial, antifungal, antithrombotic, and anti-inflammatory activity [1–5]. Synthetic methyl cinnamate is a substance widely used as a flavor or fragrance ingredient.

One of the most powerful modern synthetic methods for the preparation of cinnamates is the Pd-catalyzed Heck reaction. This reaction is one of the most versatile and feasible tools for C–C bond formation [6–16]. A lot of work has been devoted to the elucidation of the catalytic pathways where phosphines have been used as ligands [13–22]. Phosphine-free Pd complexes have been introduced as a less complicated and environmentally more desirable alternative to the original Pd-phosphine catalysts [8–12, 23–28].

The mechanism of the Heck reaction attracts the attention of both experimental and theoretical chemists [25–39]. It has been established that the Heck reaction proceeds through a preactivation process where a catalytically active Pd(0) complex is formed [25, 27, 28], oxidative addition of aryl halide to Pd(0) species, which is considered a key step in the mechanism of Pd-mediated cross-coupling reactions [14–18, 21, 22, 27, 40], migratory insertion, and β-hydride transfer/reductive elimination [41–48].

In our previous studies, we reported the efficiency of the *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]) in the Heck coupling reaction of different aryl halides with acrylates in the presence of different bases [25, 27] and ionic liquids [23], and proposed the mechanisms of catalyst preactivation and oxidative addition. In a recent paper we reported the results on the migratory insertion, β-hydride elimination, and catalyst recovery for the model reaction of methyl methacrylate with some aryl halides [49]. These steps of the Heck reaction have not been investigated with similar phosphine-free Pd catalysts and substrates. This fact prompted us to examine possible mechanistic pathways of these reaction steps for another model reaction.

Results and discussion

The subject of the present investigation is the mechanism of migratory insertion, β-hydride elimination, and catalyst

---

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00706-012-0808-3) contains supplementary material, which is available to authorized users.

V. P. Petrović (✉) · S. Marković · Z. D. Petrović
Department of Chemistry, Faculty of Science,
University of Kragujevac, R. Domanovića 12,
P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia
e-mail: vladachem@kg.ac.rs

recovery for the reaction of methyl acrylate with some aryl halides (bromobenzene, iodobenzene, and iodoanisole). As shown experimentally [23, 26–28], the products of these reactions are cinnamates. The free energy profile for migratory insertion and β-hydride elimination of the investigated reactions shows that the mechanisms of these steps are very similar (Fig. 1). For this reason, we here present the mechanistic details for the reaction with bromobenzene, whereas the other two reactions are presented in the Supplementary Material. The proposed mechanism for migratory insertion and β-hydride elimination is presented in Fig. 2, whereas relevant bond distances in transition states and intermediates are given in Table 1.

As previously postulated, the oxidative addition of iodobenzene to the catalytically active [DEA-Pd(0)-Cl]$^-$ complex yields two possible intermediates [27]. One can assume that oxidative addition of bromobenzene to [DEA-Pd(0)-Cl]$^-$ will take the same mechanistic pathway, yielding **i1** and **i2** (Figs. 1, 2). Our investigation shows that migratory insertion begins with methyl acrylate coordination to both **i1** and **i2**.

The facts that support olefin coordination to **i1** are as follows: LUMO of **i1** depicts the most electron deficient area (the Pd atom), whereas HOMO of methyl acrylate delineates the most electron sufficient area (the double bond) (Fig. 3). In addition, the NBO charges on Pd and C2 and C3 of methyl acrylate amount 0.25, −0.27, and −0.31, respectively. The product of olefin coordination to **i1** is the *trans*-coordinated intermediate **i3** (Figs. 1, 2). Since **i3** is not catalytically active, we supposed that, under the reaction conditions [23, 25, 27], it will isomerize into the less stable (by 5.6 kJ/mol), but catalytically active, *cis* complex **i4**. This assumption is well justified by experience and presented in the literature data [31].

Taking into account the *trans* effect [50–52], one can expect that the neutral DEA ligand in **i2** will be substituted with methyl acrylate [39, 40]. In accordance with this assumption, the NBO analysis of **i2** reveals that there is a very weak donation of density from the lone pair on N (sp^3 orbital) to two formally empty *p* orbitals of Pd. This fact indicates the facile substitution of DEA with methyl acrylate as ligand, which yields the *cis* complex **i4**. The obtained intermediate exhibits square-planar coordination (Fig. 2). The NBO analysis of **i4** reveals that Pd is spd^2 hybridized, and forms two covalent (with C1 and bromine) and two coordinative (C2–C3 π orbital and chlorine) bonds (Table 1).

In the further course of the reaction, a concerted formation of the new σ C1–C2, and cleavage of the σ Pd–C1 bonds occurs (Fig. 2; Table 1). This step occurs via transition state **TS-1**, which requires an activation energy of 48.8 kJ/mol (Fig. 1). The final intermediate **i5** in the migratory insertion is yielded in this way. The NBO analysis of **i5** reveals that Pd forms two covalent σ bonds (Pd–C3 and Pd–Cl), and two coordinative bonds (with Br and π C1–C4 orbital). It is worth pointing out that coordinative interaction of Pd with π C1–C4 bond is particularly weak.

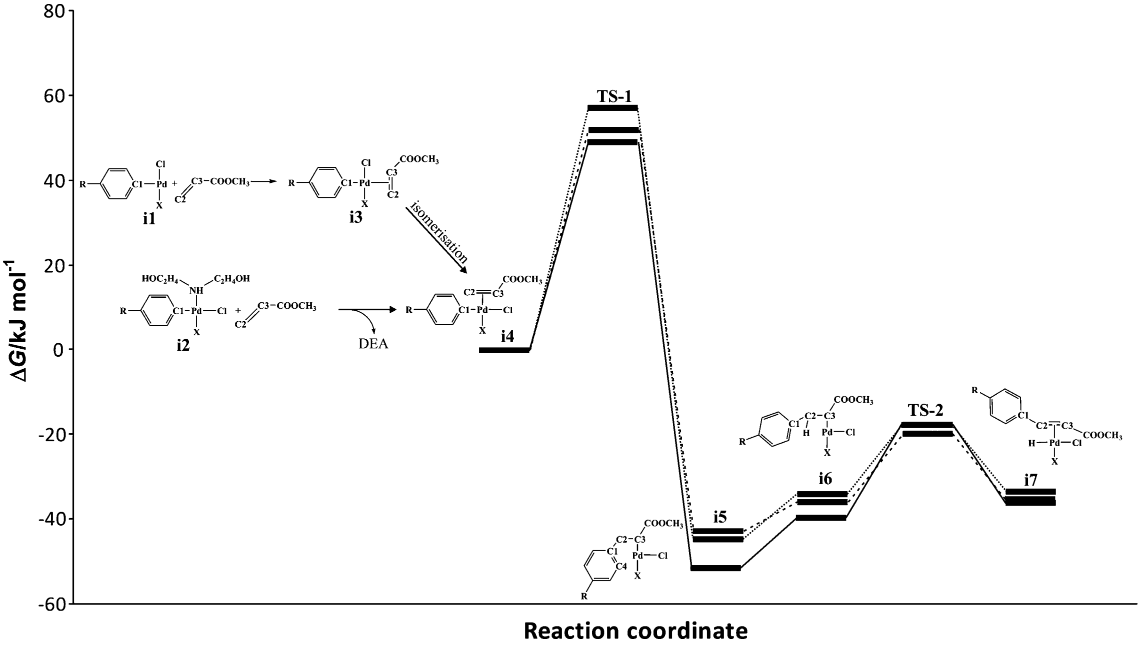


Fig. 1 The free energy profile for migratory insertion and β-hydride elimination in the Heck arylation of methyl acrylate with bromobenzene (R = H, X = Br, *solid line*), iodobenzene (R = H, X = I, *dashed line*), and iodoanisole (R = OCH_3, X = I, *dotted line*). The energies were calculated relative to **i4**, for each reaction

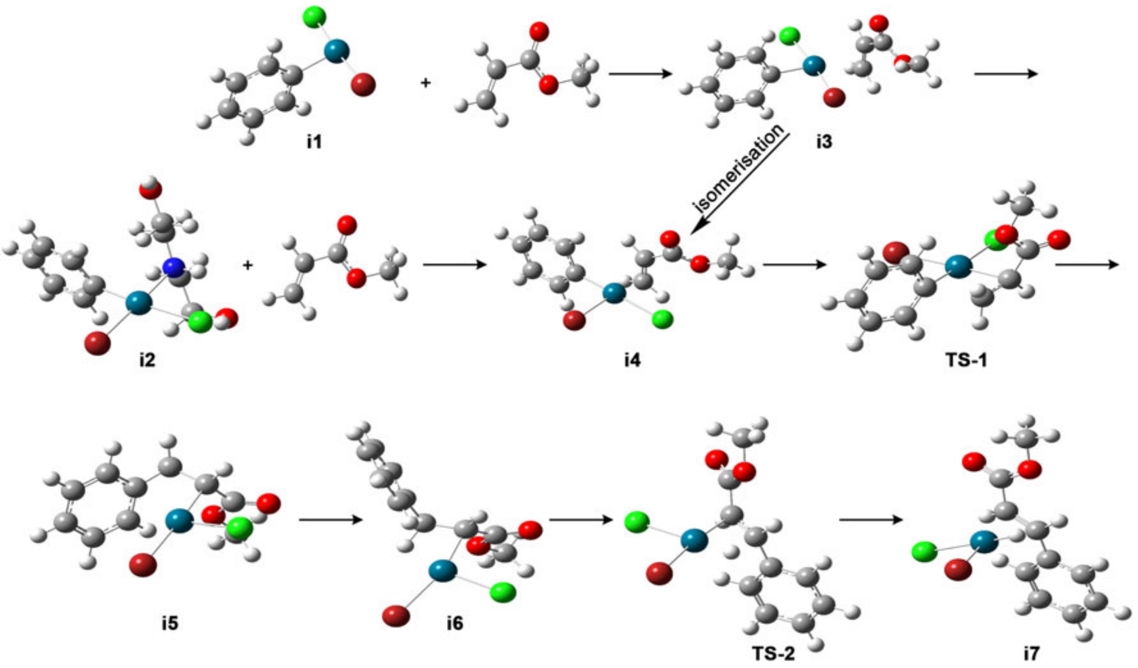


Fig. 2 The proposed mechanism for the migratory insertion and β-hydride elimination steps in the catalytic arylation of methyl acrylate with bromobenzene. *Dark gray*, *light gray*, *dark red*, *red*, *green*, *blue*, and *blue–green balls* represent the carbon, hydrogen, bromine, oxygen, chlorine, nitrogen, and palladium atoms, respectively. The same color code is used in Figs. 3 and 4 (color figure online)

Table 1 Selected bond distances/pm in the intermediates and transition states in the Heck reaction of bromobenzene and methyl acrylate

Distance	**i1**	**i2**	**i3**	**i4**	**TS-1**	**i5**	**i6**	**TS-2**	**i7**
Pd–Cl	239.4	257.3	242.9	253.8	244.8	239.4	238.4	247.2	255.0
Pd–Br	249.0	248.0	251.0	251.3	258.6	262.8	258.2	253.9	250.0
Pd–C1	195.7	199.1	199.8	201.2	209.8	233.9			
Pd–C2			246.0	250.4	231.3	274.8	236.6	225.0	228.0
Pd–C3			245.2	246.2	211.3	207.9	205.7	213.5	225.0
C1–C2			301.0	221.2	151.7	150.0	141.2	138.1	
C2–H						109.5	148.0	172.3	
Pd–H							184.8	156.9	153.2

The reaction further proceeds via β-hydrogen elimination. Since the β-hydrogen is distant from the Pd atom, the structure of the intermediate **i5** is not suitable for this kind of reaction. Bearing in mind the reaction conditions (increased temperature) [23–25, 27], and the fact that the coordinative interaction between Pd and the π C1–C4 orbital is very weak, it is reasonable to expect that **i5** will isomerize into an agostic complex, which is characterized by the presence of hypovalent three-center two-electron bonds [53, 54]. Our investigations show that the structure of **i6** is appropriate for β-hydride elimination [20, 55, 56]. In this agostic complex Pd forms two covalent bonds (with C3 and Cl) and one coordinative bond (with Br). The β-H in **i6** is directed towards Pd, thus enabling the formation of the three-center two-electron C–H–Pd bond. The existence of the C2–H–Pd three-center two-electron bond is confirmed by the NBO analysis [41] of **i6**. Thus, the σ C2–H bond delocalizes into the formally empty sp^3 orbital of Pd. As a consequence, the occupancy in the formally empty orbital of Pd equals 0.21, and the C2–H bond in **i6** is 0.04 Å longer than the corresponding bond in **i5** (Table 1). In the further course of the reaction, the β-hydrogen undergoes transfer from C2 to the Pd center (Figs. 1 and 2). This step of the reaction proceeds via the **TS-2** transition state, and requires an activation energy of 33.8 kJ/mol. In **TS-2** the C–H bond is completely broken, while a new Pd–H bond is being established (Table 1). In addition, a new π bond between the carbon atoms (C2–C3) is being formed. The product of this reaction step is the intermediate **i7**. In this intermediate, Pd forms covalent bonds with Br and H, and coordinative bonds with Cl and the C2–C3 π orbital.

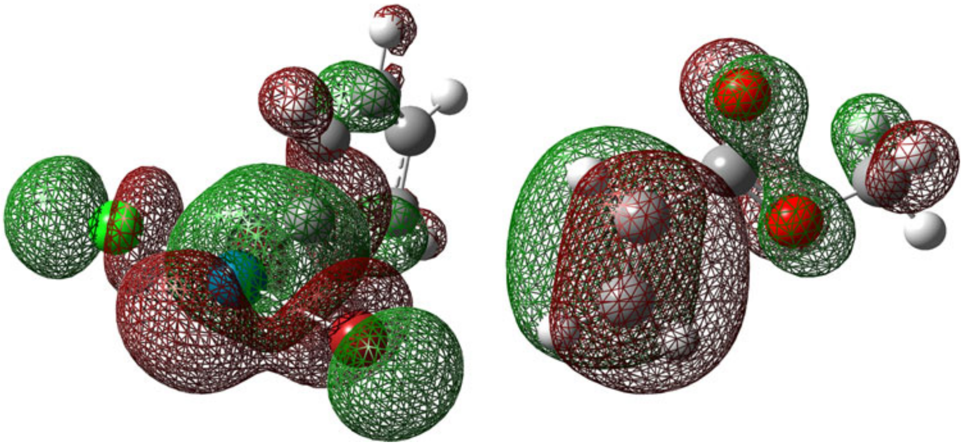


Fig. 3 HOMO of **i1** (*left*) and LUMO of methyl acrylate (*right*) (color figure online)

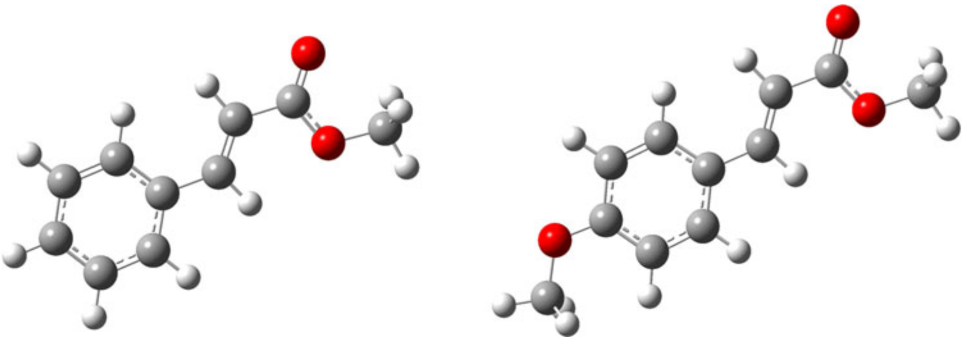


Fig. 4 The optimized structures of the reaction products: methyl cinnamate (*left*) and methyl *p*-methoxycinnamate (*right*) (color figure online)

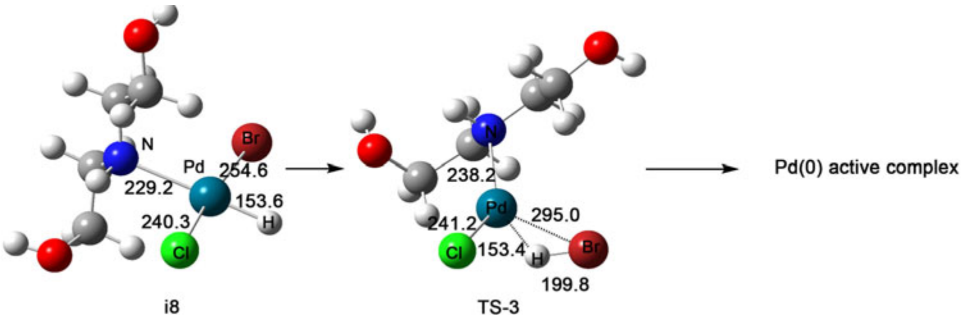


Fig. 5 Reaction pathway for catalyst recovery (color figure online)

As a result of the *trans* effect, the coordinative interactions with the π orbitals are particularly weak, implying that **i7** is susceptible to ligand substitution. Since DEA is a reaction medium, it is reasonable to expect that its molecule will coordinate to Pd. In this way, methyl cinnamate is liberated as the reaction product. In the reaction with iodoanisole, the liberated reaction product is methyl *p*-methoxycinnamate. The optimized geometries of the obtained cinnamates are presented in Fig. 4.

Besides the liberated cinnamate, the other product of ligand substitution is the complex **i8** (Fig. 5), whose structure is very similar to that of the complex examined earlier (**4** in [28]). It has been shown that **4** liberates HCl, passing through the transition state which requires a significantly higher activation energy of 101.8 kJ/mol [28]. In addition, it has been shown that the liberation of HI from a similar complex requires an activation energy of 75.6 kJ/mol [49]. In this paper we show that **i8** also undergoes reductive elimination, liberating HBr and yielding catalytically active Pd(0) complex (Fig. 5). This reaction step passes through the transition state **TS-3**, which requires an activation energy of 79.2 kJ/mol.

Figure 1 shows that the formation of the new C–C bond is the step of the complex Heck cycle which requires a relatively high activation barrier. The free energy barriers for the formation of **TS-1** are 48.8, 51.6, and 57.0 kJ/mol for the reactions with PhBr, PhI, and $CH_3OC_6H_4I$, respectively. Though very similar, these activation energies are not in agreement with the experimentally found yields of the examined reactions (PhI > $CH_3OC_6H_4I$ > PhBr) [23, 25, 27, 49].

Taking into account all examined steps of the Heck reaction [27, 49], it turns out that catalyst recovery is the rate-determining step of the overall reaction. Since the activation barrier for the liberation of HBr is higher than that for the liberation of HI, we conclude that the decomposition of the **i8** complex (i.e., the formation of the catalytically active Pd(0) complex) is the step which determines the yields of the Heck products.

Computational methods

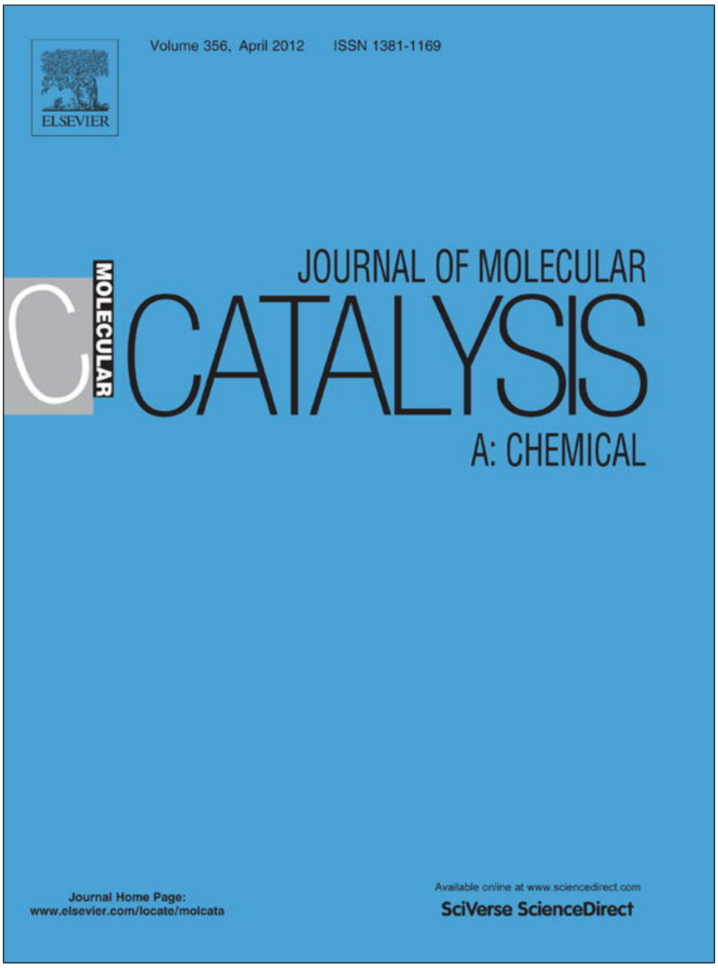
The geometrical parameters of all stationary points and transition states were optimized with Gaussian 09 [57], using the CPCM model and diethanolamine as solvent ($\varepsilon = 25.75$). It is worth pointing out that diethanolamine has frequently been used as solvent in our experimental investigations. All calculations were performed using the M06 functional [58]. This hybrid meta functional is a method with good accuracy "across-the-board" for transition metals, main group thermochemistry, medium-range correlation energy, and barrier heights [58]. The triple split valence basis set 6-311+G(d,p) was used for C, H, O, N, Br, and Cl, whereas LANL2DZ+ECP [59] was employed for the Pd and I centers. All calculated structures were confirmed to be local minima (all real vibrational frequencies) for equilibrium structures, or first-order saddle points (one imaginary vibrational frequency) for transition state structures, by frequency calculations. The intrinsic reaction coordinates (IRCs), from the transition states down to the two lower energy structures, were traced using the IRC routine in Gaussian, in order to verify that each saddle point is linked with two putative minima. Natural bond orbital analysis (Gaussian NBO version) was performed for all structures, but the results for **i3** are not presented, as they are very similar to those of its isomer **i4**.

Acknowledgments This work was supported by the Ministry of Education and Science of Serbia (Project No 172016). We are very grateful to the research group of Professor Michael B. Hall for useful advice concerning our work.

References

1. Bruni R, Medici A, Andreotti E, Fantin C, Muzzoli M, Dehesa M, Romagnoli C, Sacchetti G (2004) Food Chem 85:415
2. bin Jantan I, Moharam BAK, Santhanam J, Jamal JA (2008) Pharm Biol 46:406
3. Tewtrakul S, Yuenyongsawad S, Kummee S, Atsawajaruwan L (2005) Son J Sci Technol 27:503
4. Ballabeni V, Tognolini M, Bertoni D, Bruni R, Guerrini A, Rueda GM, Barocelli E (2007) Pharmacol Res 55:23
5. Vittalrao AM, Shanbhag T, Kumari MK, Bairy KL, Shenoy S (2011) Indian J Physiol Pharmacol 55:13
6. Heck R (1979) Acc Chem Res 12:146
7. Beletskaya IP, Cheprakov AV (2000) Chem Rev 100:3009
8. Alonso DA, Nájera C, Pácheco MC (2000) Org Lett 2:1823
9. Consorti CS, Zanini CS, Leal S, Ebeling G, Dupont J (2003) Org Lett 5:983
10. Jin CM, Twamley B, Shreeve JM (2005) Organometallics 24:3020
11. Wang R, Twamley B, Shreeve JM (2006) J Org Chem 71:426
12. Cui X, Li J, Zhang ZP, Fu Y, Liu L, Guo QX (2007) J Org Chem 72:9342
13. Senn HM, Ziegler T (2004) Organometallics 23:2980
14. Ahlquist M, Fristup P, Tanner D, Norrby PO (2006) Organometallics 25:2066
15. Mc Cartney D, Guiry PJ (2011) Chem Soc Rev 40:5122
16. Shibasaki M, Vogl EM, Ohshima T (2004) Adv Synth Catal 346:1533
17. Ahlquist M, Norrby P-O (2007) Organometallics 26:550
18. Goossen LJ, Koley D, Hermann H, Thiel W (2004) Chem Commun 2141–2143
19. Goossen LJ, Koley D, Hermann H, Thiel W (2005) Organometallics 24:2398
20. Surawatanawong P, Fan Y, Hall MB (2008) Organomet Chem 693:1552
21. Huang YL, Weng CM, Hong FE (2008) Chem Eur J 14:4426
22. Deeth RJ, Smith A, Brown MJ (2004) J Am Chem Soc 126:7144
23. Petrović ZD, Simijonović D, Petrović VP, Marković S (2010) J Mol Catal A Chem 327:45
24. Petrović ZD, Marković S, Petrović VP, Simijonović D (2012) J Mol Mod 18:433
25. Petrović ZD, Marković S, Simijonović D, Petrović VP (2009) Monatsh Chem 140:371
26. Marković S, Petrović ZD, Petrović VP (2009) Monatsh Chem 140:171
27. Petrović ZD, Petrović VP, Simijonović D, Marković S (2009) J Organomet Chem 694:3852
28. Petrović VP, Marković S, Petrović ZD (2011) Monatsh Chem 142:141
29. Carmichael AJ, Earle MJ, Holbrey JD, McCormac PB, Seddon KR (1999) Org Lett 1:997
30. Ye C, Xiao JC, Twamley B, LaLonde AD, Norton MG, Shreeve JM, (2007) Eur J Org Chem 5095–5100
31. Wang L, Li H, Li P (2009) Tetrahedron 65:364
32. Xu L, Chen W, Xiao J (2000) Organometallics 19:1123
33. Pryjomska-Ray I, Trzeciak AM, Ziółkowski JJ (2006) J Mol Catal A Chem 257:3
34. Henriksen ST, Norrby PO, Kaukoranta P, Andersson PG (2008) J Am Chem Soc 130:10414
35. Surawatanawong P, Hall MB (2008) Organometallics 27:6222
36. Cui X, Li Z, Tao ZC, Xu Y, Li J, Liu L, Guo QX (2006) Org Lett 8:2467
37. Deeth RJ, Smith A, Hii KKM, Brown JM (1998) Tetrahedron Lett 39:3229
38. Ambrogio I, Fabrizi G, Cacchi S, Henriksen ST, Fristrup P, Tanner D, Norrby P-O (2008) Organometallics 27:3187
39. Bäcktorp C, Norrby P-O (2011) Dalton Trans 40:11308
40. Li Z, Fu Y, Guo QX, Liu L (2008) Organometallics 27:4043
41. Cabri W, Candiani I (1995) Acc Chem Res 28:2
42. Samsel EG, Norton JR (1984) J Am Chem Soc 106:5505
43. Cavell KJ (1996) Coord Chem Rev 155:209
44. Thorn DL, Hoffmann R (1978) J Am Chem Soc 100:2079
45. Lin BL, Liu L, Fu Y, Luo SW, Chen Q, Guo QX (2004) Organometallics 23:2114
46. Cabri W, Candiani I, Bedeschi A, Penco S (1992) J Org Chem 57:1481

47. Albert K, Gisdakis P, Rösch N (1998) Organometallics 17:1608
48. Sundermann A, Uzan O, Martin JML (2001) Chem Eur J 7:1703
49. Petrović ZD, Petrović VP, Simijonović D, Marković S (2012) J Mol Catal A Chem 356:144
50. Bäcktorp C, Norrby P-O (2010) J Mol Catal A Chem 328:108
51. Quagliano JV, Schubert L (1952) Chem Rev 50:201
52. Hartley FR (1973) Chem Soc Rev 2:163
53. Moncho S, Ujaque G, Lledos A, Espinet P (2008) Chem Eur J 14:8986
54. Stambuli JP, Incarvito CD, Bühl M, Hartwig JF (2004) J Am Chem Soc 126:1184
55. Henriksen ST, Tanner D, Cacchi S, Norrby PO (2009) Organometallics 28:6201
56. Hii KK, Claridge TDW, Brown JM (2001) Helv Chim Acta 84:3043
57. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) Gaussian 09, rev A.1. Gaussian, Wallingford
58. Zhao Y, Truhlar DG (2008) Theor Chem Acc 120:215
59. Hay JP, Wadt RW (1985) J Chem Phys 82:27



Volume 356, April 2012 ISSN 1381-1169

ELSEVIER

JOURNAL OF MOLECULAR
MOLECULAR CATALYSIS
A: CHEMICAL

Journal Home Page:
www.elsevier.com/locate/molcata

Available online at www.sciencedirect.com
SciVerse ScienceDirect

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 356 (2012) 144–151

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molcata

Stereoselective homogeneous catalytic arylation of methyl methacrylate: Experimental and computational study

Zorica D. Petrović*, Vladimir P. Petrović, Dušica Simijonović, Svetlana Marković

Faculty of Science, University of Kragujevac, P.O. Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 October 2011
Received in revised form
20 December 2011
Accepted 9 January 2012
Available online 16 January 2012

Keywords:
Homogeneous catalysis
Migratory insertion
β-Hydride elimination
Diethanolamine palladium complex
Density functional theory

ABSTRACT

Catalytic systems trans-[$PdCl_2(DEA)_2$]/DEA and trans-[$PdCl_2(DEA)_2$]/[DEA][HAc], used in the model reaction of methyl methacrylate with iodobenzene, 4-iodoanisole, and bromobenzene, provide homogeneous catalysis, good regioselectivity and excellent stereoselectivity. The major product of the regioselective reaction is internal olefin. In all examined cases the only stereoisomer of the internal olefin methyl 3-phenyl-2-methylpropenoate is the E-isomer, whereas the only stereoisomer of the double arylated reaction product methyl 2-benzyl-3-phenylpropenoate is the Z-isomer. A DFT study, which investigates mechanistic aspects of migratory insertion, β-hydride elimination and reductive elimination of this phosphine-free Heck reaction, is in agreement with our experimental findings.

1. Introduction

Among palladium-catalyzed reactions, the arylation and vinylation of alkenes, known as the Heck reaction, is one of the most important carbon–carbon bond forming processes [1–7]. This reaction has major impact on organic chemistry due to its significant synthetic versatility and possibility for countless complex organic molecules to be prepared [8–10]. Over the last two decades an impressive number of applications have been developed at the laboratory and industry. The Heck reaction becomes more interesting when the used alkene is disubstituted, what allows different regio- and stereoselectivity. To achieve synthesis of one regio- or stereoisomer of a trisubstituted alkene with high yield is still a challenge in modern synthetic organic chemistry. One of the most important and difficult targets is the control of the configuration of the double bond, the *E*- and *Z*-selectivity.

A lot of work has been devoted to the elucidation of the Heck reaction pathways where phosphines are used as ligands [11–18], whereas the results regarding non-phosphine ligands are scarce [19–22]. Mechanistically, the Heck reaction is a multistep organic reaction, whereby at least one intermediate contains σ carbon–metal bond. The Heck reaction mechanism, which can be anionic, cationic, or neutral, attracts attention of both experimental and theoretical chemists [23–37].

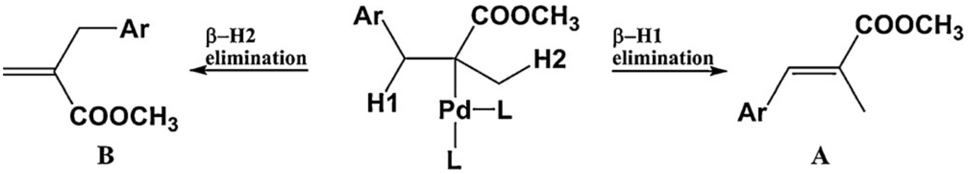
The preactivation reaction of a phosphine-free Heck reaction, where *trans*-dichlorobis(diethanolamine-*N*)palladium(II) complex (*trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]) was used as a precatalyst [30–32], has recently been elaborated. It was established that the catalytically active DEA–Pd(0)–Cl complex was obtained in the preactivation process [30–32]. The next step in the Heck catalytic cycle, oxidative addition of aryl halide to Pd(0) species, is considered a key step in the mechanism of Pd-mediated cross-coupling reactions, and usually involves coordinatively unsaturated Pd(0) complexes [11–16,34]. The reaction further proceeds through the migratory insertion and β-hydride transfer/reductive elimination steps [38–45].

The aim of this experimental and DFT study is to investigate possible ways of migratory insertion, β-hydride and reductive elimination of phosphine-free Heck reaction, where a disubstituted alkene methyl methacrylate is used as a substrate. In the Heck reaction of aryl halides with methyl methacrylate, biologically active and useful trisubstituted olefins with broad applications in pharmaceutical industry (for example α-methylcinnamates) can be obtained. These compounds show interesting physico-chemical properties, too. In order to provide sustainable green homogeneous catalysis, beside DEA as solvent, the ionic liquid (IL) diethanolammonium acetate ([DEA][HAc]) was also used as reaction medium.

---

* Corresponding author. Tel.: +381 34 336223; fax: +381 34 335040.
E-mail address: zorica@kg.ac.rs (Z.D. Petrović).

1381-1169/$ – see front matter © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.molcata.2012.01.007



Scheme 1. β-hydride elimination in 1,1-disubstituted olefins.

2. Experimental

2.1. Materials

The reactions were monitored and analyzed with GC chromatography and ^{1}H NMR spectroscopy. The GC analyses were performed on an Agilent 6890N (G 1530N) instrument (Serial # CN10702033), with capillary apolar column. The ^{1}H NMR spectra were run in $CDCl_3$ on a Varian Gemini 200 MHz spectrometer. For column chromatography silica gel 60 (Merck, particle size 0.063–0.200 mm) was used. The compounds $PdCl_2$, diethanolamine, aryl iodides, bromobenzene and methyl methacrylate were obtained from Aldrich Chemical Co.

2.2. General procedure for the Heck reaction

Corresponding aryl halide (1.05 mmol), methyl methacrylate (1 mmol), DEA (1.0 ml), or ([DEA][HAc]) (1.0 ml), and $PdCl_2$ (1.5 mol%) were placed in 25-ml flask, and stirred at 110 °C for 12 and 24 h. The mixture was cooled to room temperature. The reaction products (*E*-methyl 3-phenyl-2-methylpropenoate (**a**), methyl 2-benzylpropenoate (**b**) and *Z*-methyl 2-benzyl-3-phenylpropenoate (**c**)) were separated from the reaction mixture by extraction and decantation with diethyl ether/hexane (5:1). The combined organic layer was washed with water and brine, dried with Na_2SO_4, and evaporated under the reduced pressure. The reactions were monitored and analyzed with ^{1}H NMR and GC. It appeared that the orange *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex was formed after ten minutes of heating the reaction mixture, in both reaction media – DEA or [DEA][HAc] [30,46]. The reaction products were purified by column chromatography (silica gel; petrolether/ethylacetate (8:1) for the mixture of **a** and **b**, and with petrolether/ethylacetate (2:1) for **c**). After the extraction of the product of the first-time reaction, the solvent residue of the Heck reaction was washed with C_2H_5OH (3 ml) and Et_2O (3 ml × 3 ml), and dried under the reduced pressure. After this treatment, the catalyst/DEA or catalyst/[DEA][HAc] system can be reused directly without further purification [46].

The reaction products were analyzed and characterized on the basis of their ^{1}H NMR spectroscopic data, and by comparing these data to the literature data [47,48] and spectra of the commercially available compounds. The ^{1}H NMR spectrum of the mixture of **a** and **b**, as well as that of **c**, are presented in Supplementary Data.

2.3. Computational methods

The geometrical parameters of all stationary points and transition states were optimized with Gaussian09 [49], using the CPCM model, and diethanolamine as solvent ($\varepsilon = 25.75$). All calculations were performed using the M06 functional [50]. This hybrid meta functional is a method with good accuracy “across-the-board” for transition metals, main group thermochemistry, medium-range correlation energy, and barrier heights [50]. The triple split valence basis set 6-311 + G(d,p) was used for C, H, O, N, and Cl, whereas LANL2DZ + ECP [51] was employed for the Pd and I centers. All calculated structures were confirmed to be local minima (all real vibrational frequencies) for equilibrium structures, or first-order saddle points (one imaginary vibrational frequency) for transition state structures, by frequency calculations. The intrinsic reaction coordinates (IRCs), from the transition states down to the two lower energy structures, were traced using the IRC routine in Gaussian, in order to verify that each saddle point is linked with two putative minima. The natural bond orbital analysis (Gaussian NBO version) was performed for all structures.

3. Results and discussion

In our previous studies we established that $PdCl_2$ upon heating in DEA or [DEA][HAc] produced an orange solution, from which a yellow-orange substance crystallized [30,46,52]. The NMR and IR spectra, as well as elemental analysis, showed that the structure of the obtained crystal substance corresponds to that of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex. The crystal structure of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ was provided in [52], whereas its electronic structure was presented in [31]. The *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$ complex appeared to be very efficient in the Heck coupling reaction of different aryl halides with nonsubstituted acrylates, in the presence of strong and weak base [30,34], and ILs [46].

In order to test catalytic efficiency of this complex in the Heck reaction with a 1,1-disubstituted olefin, a model reaction with methyl methacrylate was performed. The reaction conditions provided in situ formation of *trans*-$[PdCl_2(DEA)_2]$. We were particularly focused on the impact of the complex, base (which also acts as reaction medium), and reaction time on the regio- and stereoselectivity of such reaction. It is known that the choice of base can affect the products distribution and rate of the Heck reaction. The combinations of K_2CO_3 and DMF as solvent, NaOAc and Bu_3N in DMAc, and bulky tertiary amine Cy_2NMe in dioxane have been used in various earlier attempts to carry out efficient synthesis of stereo- and regiodefined trisubstituted olefins [47,53,54]. In our homogeneous catalytic protocol DEA and [DEA][HAc] played role of reaction media, bases, and precatalyst-precursors. Iodobenzene, 4-iodoanisole, and bromobenzene were used for arylation of methyl methacrylate.

In the Heck reaction with methacrylates two possible pathways for double-bond formation (β-hydride elimination) are possible: the first pathway yields the expected trisubstituted (internal) *E*/*Z* olefin **A**, and the other one leads to the formation of 1,1-disubstituted (terminal) olefin **B** (Scheme 1) [55].

In our model reaction the mixtures of three olefins (**a**, **b**, and **c**, Fig. 1) were observed, whereby the internal olefin **a** was the major product of the regioselective reaction (Table 1). Taking into account that the olefin **b** suffers further Heck reaction yielding the diarylated olefin **c**, it can be concluded that the best regioselectivity was achieved in the reaction with 4-iodoanisole in DEA or [DEA][HAc], after 24 h (**a**:**b** + **c** = 5:2.5). The regioselectivity of the reactions with iodobenzene and bromobenzene was somewhat lower. The yield of the diarylated product **c** was the highest in the reaction with iodobenzene, after prolongation of reaction time from 12 h to 24 h. It should be pointed out that in all cases the only stereoisomer of the internal olefin **a** is the *E*-isomer, whereas the only stereoisomer of the double arylated product **c** is the *Z*-isomer. The stereoselec-

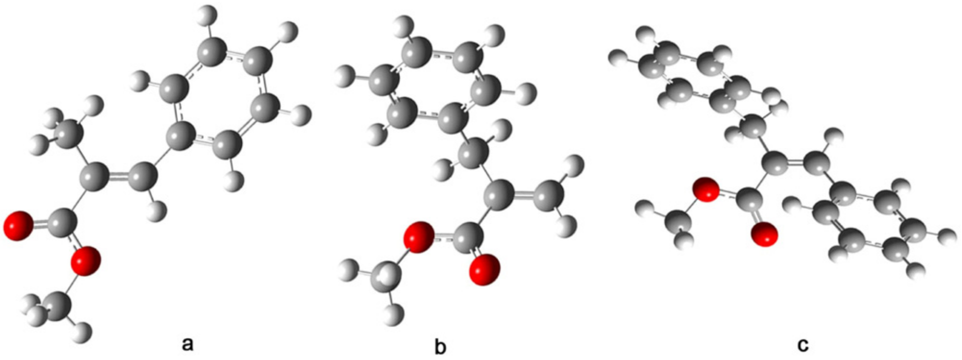


Fig. 1. Optimized geometries of the Heck reaction products **a**, **b**, and **c**.

tivity was determined on the basis of the ^{1}H NMR spectra of the isolated products.

The catalytic system IL—Pd remains unchanged during the homogeneous catalytic reaction (orange color of the reaction mixture, no palladium black) [46]. It seems that the nature of the used IL increases the stability of the palladium catalyst, extending its lifetime. Catalyst and products of this reaction can be easily separated via simple extraction and decantation from the reaction mixture. Although it is clear that the used catalytic systems *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]/DEA and *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]/[DEA][HAc] are effective in the Heck homogeneous catalysis, little is known about mechanistic details of such reactions.

This fact provoked us to investigate possible mechanistic pathways for migratory insertion, β-hydride and reductive elimination, using DFT method. The mechanisms of these relevant steps in the Heck reaction of methyl methacrylate with all aryl substrates used in our experiments (iodobenzene, 4-iodoanisole, and bromobenzene) are mutually very similar. For this reason, we here present the mechanism of the reaction with iodobenzene, whereas the other two reactions are presented in Supplementary Data.

3.1. *DFT study of the model reaction*

As previously postulated [34] the oxidative addition of iodobenzene to the catalytically active DEA–Pd(0)–Cl complex yields two possible intermediates (**1** and **2** in Scheme 2).

One can assume that migratory insertion begins with olefin coordination to **1** or **2**. Let us consider the HOMO map of methyl methacrylate and LUMO map of 1 (Fig. 2), as well as their NBO charges. The HOMO map delineates the most electron sufficient area in methyl methacrylate (double bond), while the LUMO map depicts the most electron deficient area in **1** (Pd atom). The NBO charges on Pd, and C2 and C3 of methyl methacrylate amount 0.17, −0.30, and −0.12, respectively. These facts support possible coordination of methyl methacrylate to **1**. The obtained complex **3** is *trans* coordinated (Scheme 2). As known in literature [18] *trans* complex **3** isomerizes into the less stable (by 3 kJ/mol), but catalytically active, *cis* complex **3**.

One can suppose that the Pd—N coordinative bond in **2** is particularly weak, due to the *trans* effect [56–58]. This assumption is supported by the NBO analysis of **2**, which shows that there is a very weak donation of density from the lone pair on N (sp^3 orbital) to two formally empty p orbitals of Pd. As a consequence, the neutral DEA ligand can be easily substituted with methyl methacrylate [38,39], thus forming *cis*-**3**.

cis-**3** exhibits square planar coordination. The NBO analysis of this complex reveals that Pd is spd^2 hybridized. It forms two covalent (with C1 and iodine) and two coordinative (C2—C3 π orbital and chlorine) bonds. Low occupancy in σ Pd—C1 (1.81) and σ Pd—I (1.88) orbitals is a consequence of mutual delocalization of each bonding orbital into the adjacent σ^* antibonding orbital. Pd possesses four lone electron pairs in the d orbitals, where one of them shows a low occupancy of 1.86. This electron pair delocalizes into the π^* antibonding C2—C3 orbital, whereas the C2—C3 π orbital delocalizes into the formally empty, almost pure p orbital of Pd. There is a strong donation of density from the lone pair of Cl (sp^3 orbital) to the formally empty p orbital of Pd.

The next reaction step is the formation of the new C1—C2 bond, with simultaneous cleavage of the σ Pd—C1 bond. This step occurs via transition state **4-TS** (Scheme 2), which requires activation energy of 45.4 kJ/mol, and yields the complex **5**, the final intermediate in the migratory insertion step. The NBO analysis of **5** reveals that Pd forms only one covalent σ bond (Pd—C3), and three coordinative bonds (with Cl, I, and π C1—C4 orbital). It is worth pointing out that coordinative interaction of Pd with π C1—C4 bond is particularly weak.

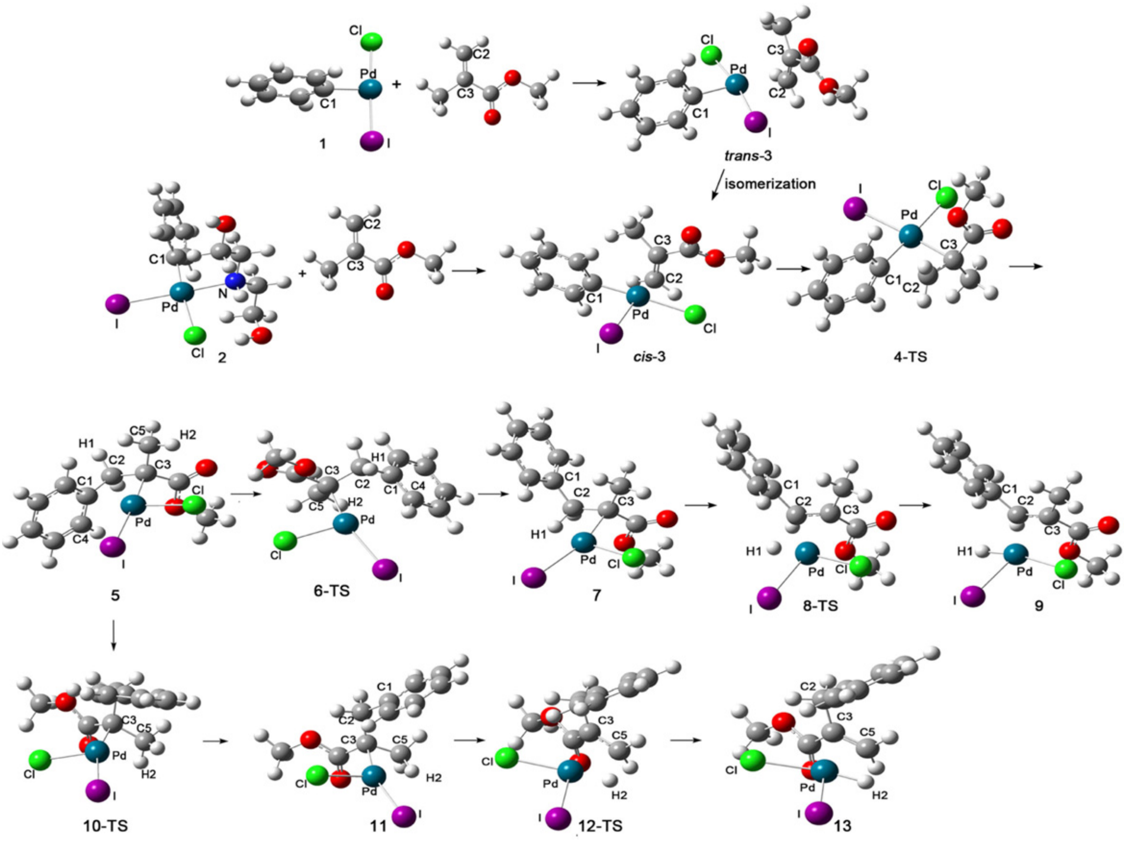
5 can undergo β-hydrogen elimination in two possible ways: one is β-elimination of H1, and the other is β-elimination of H2 (Scheme 2). Bearing in mind the reaction conditions (increased temperature), and the fact that the coordinative interaction between Pd and π C1—C4 orbital is very weak, it is reasonable to expect that **5** can isomerize into agostic complexes, which are characterized by the presence of hypovalent three-center two-electron bonds [59,60]. Our investigations show that the structures of the agostic complexes **7** and **11** are appropriate for β-hydride elimination [18,61,62]. These complexes are formed from **5** via transition states **6-TS** and **10-TS** (Scheme 2), and require the activation energies of 29.4 and 26.5 kJ/mol, respectively. In **7** Pd forms three covalent bonds – with C3, Cl and I, whereas in **11** Pd forms just two

Table 1
Palladium-catalyzed arylation of methyl methacrylate.

Entry	Aryl halide[a]	Solvent	Time (h)	Products ratio[b] **a**:**b**:**c**
1	C_6H_5I	DEA	12	2.5:1:1
2	C_6H_5I	DEA	24	4:1:2
3	C_6H_5I	[DEA][HAc]	12	3.5:1:1
4	C_6H_5I	[DEA][HAc]	24	5.5:1:2
5	$CH_3OC_6H_4I$	DEA	12	2.5:1:0.8
6	$CH_3OC_6H_4I$	DEA	24	5:1:1.5
7	$CH_3OC_6H_4I$	[DEA][HAc]	12	3:1:1
8	$CH_3OC_6H_4I$	[DEA][HAc]	24	5:1:1.5
9	C_6H_5Br	DEA	12	2.5:1:1
10	C_6H_5Br	DEA	24	3:1:1
11	C_6H_5Br	[DEA][HAc]	12	3:1:1
12	C_6H_5Br	[DEA][HAc]	24	3.5:1:1

[a] About 85% of bromobenzene and 4-iodoanisole, and about 95% of iodobenzene were converted to the reaction products.

[b] The products ratio determined by GC and their isolated amounts.



Scheme 2. Possible pathways for migratory insertion, β-hydride elimination and reductive elimination of the catalytic arylation of methyl methacrylate with iodobenzene.

covalent (with C3 and I), and one coordinative (with Cl) bonds. H1 in **7** and H2 in **11** are directed toward Pd, thus enabling the formation of three-center two-electron C—H—Pd bonds. The existence of the C2—H1—Pd three-center two-electron bond is confirmed by the NBO analysis [63] of **7**. Namely, σ C2—H1 bond delocalizes into the formally empty sp^3 orbital of Pd. As a consequence, the occupancy in the formally empty orbital of Pd equals 0.10, and the C2—H1 bond in **7** is by 0.08 Å longer than the corresponding bond in **5**. Similarly, there is C5—H2—Pd three-center two-electron bond in isomer **11**. Here, σ C5—H2 orbital donates density to the formally empty sp^3 orbital of Pd, thus increasing its occupancy (0.10), and elongating the C6—H2 bond by 0.07 Å in comparison to the corresponding bond in **5**.

Our numerous attempts to reveal a reaction path for possible isomerization between **7** and **11** were unsuccessful. In addition, we were not able to locate a transition state for the formation of the agostic complex whose β-hydride elimination would lead to the *Z* product. We suppose that the isomerization is hindered by the presence of the methyl group. On the other hand, the structure of this complex was optimized (Fig. S1). The complex is apparently significantly strained, and consequently, its free energy is by 10.5 and 8.8 kJ/mol higher than those of **7** and **11**. These results are in accord with the experimentally determined stereoselectivity of the reaction.

In the further course of the reaction, the β hydrogens (H1 and H2) undergo transfers from the corresponding carbon atoms (C2

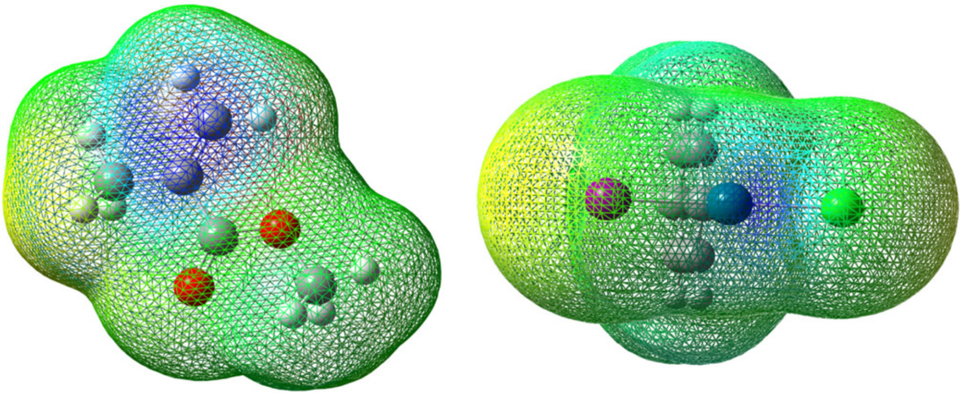


Fig. 2. HOMO map of methyl methacrylate (left) and LUMO map of **1**. The regions where the values of the HOMO and LUMO are greatest are indicated in blue. In the grayscale image, the darker regions (around double bond and palladium) depict the greatest values of the HOMO and LUMO. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

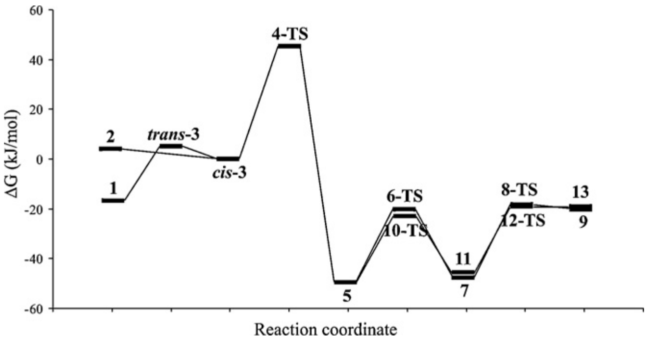


Fig. 3. The free energy profile of the migratory insertion and β-hydride elimination steps in the arylation of methyl methacrylate with iodobenzene.

in **7** and C5 in **11**) to the Pd center (Scheme 2). These steps of the reaction proceed via **8-TS** and **12-TS** transition states, and require the activation energies of 28.9 and 26.7 kJ/mol, respectively. In both transition states, C—H bond is completely broken, while new Pd—H bond is being established. In addition, a new π bond between carbon atoms (C2—C3 in **8-TS** and C3—C5 in **12-TS**) is being formed. The products of this reaction step are intermediates **9** and **13**. In these intermediates, Pd forms covalent bonds with I and H, and coordinative bonds with Cl and π orbital (C2—C3 in **9**, and C3—C5 in **13**).

The free energy profile of the migratory insertion and β-hydride elimination steps is depicted in Fig. 3. The diagram shows that the rate determining step is the formation of the new C1—C2 bond, which occurs via **4-TS**. Other two pairs of transition states (**6-TS** and **10-TS**; **8-TS** and **12-TS**) require mutually very similar activation energies, which are noticeable lower than that for the formation of **4-TS**. It can be concluded that relatively low activation energies for **6-TS**–**12-TS** enable both reaction paths, leading to the formation of **9** and **13**, and further of **a** and **b**.

Due to the *trans* effect, the coordinative interactions with π orbitals are particularly weak, implying that **9** and **13** are susceptible to ligand substitution. As DEA is available in the reaction mixture, it coordinates to Pd, thus forming complex **14** (Fig. 4) and liberating the products **a** and **b** (Fig. 1). Our investigation shows that **a** is more stable than **b** (by 15.7 kJ/mol for the reactions with iodobenzene and bromobenzene, and by 22.0 for the reaction with 4-iodoanisole). The relative stabilities of the products **a** and **b** are in agreement with the found product ratios. Namely, the regioselectivity is higher in the case of the reaction with 4-iodoanisole in comparison to that with iodobenzene and bromobenzene (Table 1). In addition, Table 1 shows that the ratio **a**:**b** + **c** increases with the prolonged reaction time. These facts, as well as relatively low and very similar activation energies needed for the formation of **a** and **b**, indicate that the investigated reaction is thermodynamically controlled. Our finding is different from that of Ambrogio et al., who have investigated the Heck reaction of aryl iodides and bromides with allyl ethers, and found that the reaction is kinetically controlled [36]. The difference in reaction mechanisms is probably due to the reaction conditions, as well as different chemical nature of the used substrates.

The structure of **14** is very similar to those of the complex intermediates whose reductive elimination has already been investigated [30–32]. Thus, one can suppose that **14** will also undergo reductive elimination. Since the most electron sufficient area in **14** involves iodine (Fig. 4), it is reasonable to expect that HI will be liberated, and catalytically active Pd(0) complex will be recovered. This assumption was confirmed by revealing the transition state **15-TS** (Fig. 4), which requires activation energy of 75.6 kJ/mol.

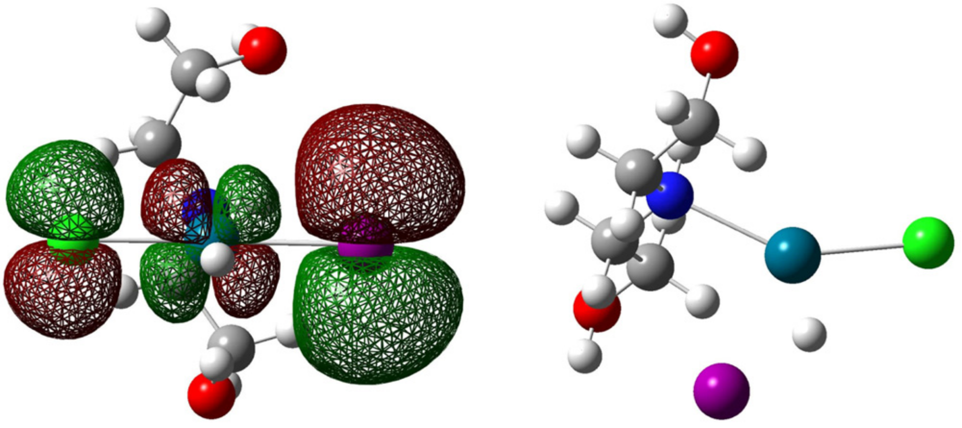


Fig. 4. Optimized structures of **14** (left), and **15-TS** (right). The HOMO of **14** is depicted.

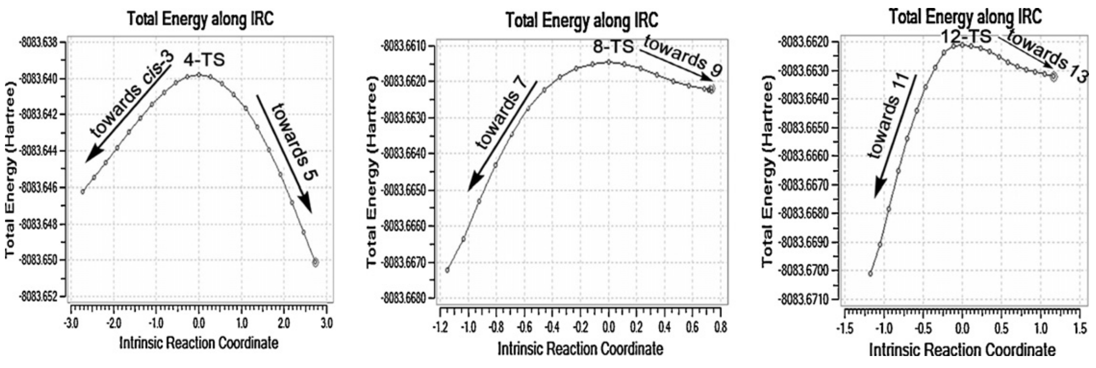
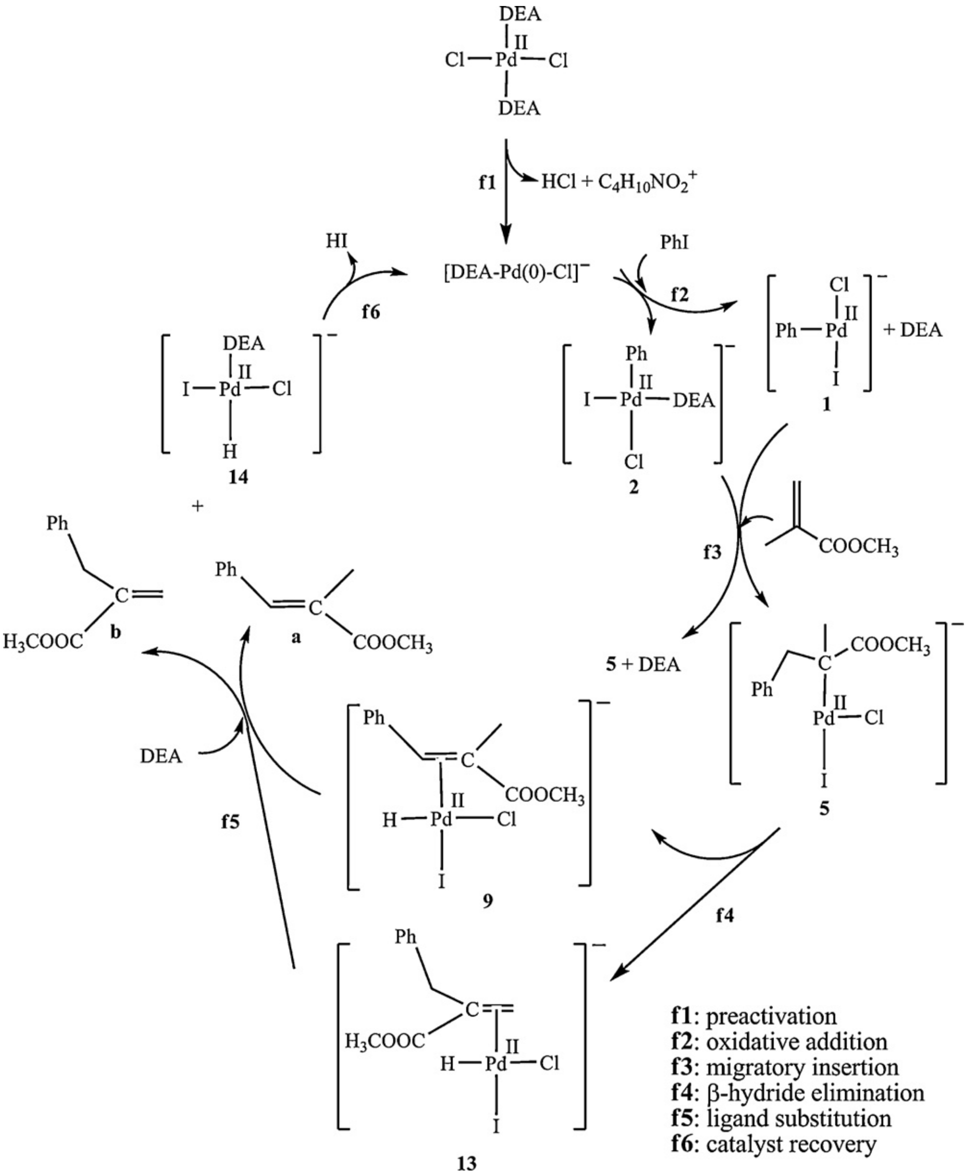
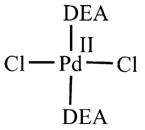


Fig. 5. The results of the IRC calculations for **4-TS** (left), **8-TS** (middle), and **12-TS** (right).



Scheme 3. Full catalytic cycle for the Heck reaction performed with $PdCl_2$ and methyl methacrylate in DEA.

Table 2
The energetics of the catalytic cycle for the reaction performed with $PdCl_2$ and methyl methacrylate in DEA.

f1 [30,31]	 $Cl-\overset{DEA}{\underset{DEA}{Pd^{II}}}-Cl \longrightarrow [DEA\text{-}Pd(0)\text{-}Cl]^{-} + HCl + C_4H_{10}NO_2^{+}$	ΔG = 584.8 kJ/mol E_a = 111.8 kJ/mol
f2 [34]	$[DEA - Pd(0) - Cl]^{-}$ + PhI → **1** + DEA $[DEA - Pd(0) - Cl]^{-}$ + PhI → **2**	ΔG = – 169.0 kJ/mol E_a = 17.1 kJ/mol ΔG = – 194.5 kJ/mol E_a = 50.7 kJ/mol
f3	**1** + methyl methacrylate → **5** **2** + methyl methacrylate → **5** + DEA	ΔG = – 32.9 kJ/mol ΔG = – 53.6 kJ/mol
f4	**5** → **9** **5** → **13**	ΔG = 29.8 kJ/mol E_a = 29.4 kJ/mol ΔG = 30.6 kJ/mol E_a = 26.5 kJ/mol
f5	**9** + DEA → **14** + **a** **13** + DEA → **14** + **b**	ΔG = 28.0 kJ/mol ΔG = 43.0 kJ/mol
f6	**14** + DEA → $[DEA - Pd(0) - Cl]^{-}$ + [HDEA][I]	ΔG = 40.0 kJ/mol E_a = 75.6 kJ/mol

In **15-TS** the Pd—H and Pd—I bonds are being cleaved, and the new H—I bond is being formed. It is worth pointing out that the electronic pair from the Pd—H bond remains on Pd, implying that Pd(II) is reduced to Pd(0). In this way, the catalytically active [DEA–Pd(0)–Cl]$^-$ complex is recovered. The liberated HI is captured by DEA, yielding the salt [DEAH][I].

The Pd(0) complex undergoes oxidative addition [34], and further reaction with **b** (as it has a terminal double bond), conforming the same mechanism as other 1,1-disubstituted alkenes, and yielding **c** (Fig. 1). Mechanistic pathways for migratory insertion, β-hydride elimination, and reductive elimination with **b** as a substrate are examined, and presented in Supplementary Data.

The results of the IRC calculations for transition states **4-TS**, **8-TS**, and **12-TS** are presented in Fig. 5.

This paper examines migratory insertion, β-hydride and reductive elimination in the Heck reaction of methyl methacrylate and some aryl halides. Taking into account our results on the preactivation reaction [30–32], and oxidative addition [34], now we are able to present the full catalytic cycle for the reaction performed with $PdCl_2$ and methyl methacrylate in DEA (Scheme 3). Table 2 provides the energetics of the catalytic cycle.

The preactivation step is pronouncedly endothermic, and requires the highest activation energy in the overall Heck reaction. As for the catalytic cycle, oxidative addition and migratory insertion are exothermic, whereas β-hydride elimination, ligand substitution, and reductive elimination (catalyst recovery) are endothermic. The overall catalytic cycle is slightly exothermic, and the highest activation barrier is needed for the reductive elimination step.

4. Conclusion

Catalytic systems *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]/DEA and *trans*-[$PdCl_2(DEA)_2$]/[DEA][HAc], used in the reaction of methyl methacrylate with aryl halides, provide sustainable homogeneous catalysis, good regioselectivity and excellent stereoselectivity. In all cases the only stereoisomer of the internal olefin methyl 3-phenyl-2-methylpropenoate is the *E*-isomer, whereas the only stereoisomer of the double arylated reaction product methyl 2-benzyl-3-phenylpropenoate is the *Z*-isomer. Our DFT study is in agreement with this experimental finding. Namely, possible isomerization of **5** to an intermediate whose transformation would lead to *Z*-methyl 3-phenyl-2-methylpropenoate would be hindered by the presence of the methyl group. There is similar steric hindrance that prevents the formation of *E*-methyl 2-benzyl-3-phenylpropenoate (possible isomerization to an appropriate intermediate would be hindered by the presence of the benzyl group). In both cases the geometries of these intermediates, suitable for β-hydride elimination, would be extremely strained.

Our experiments show that, in all examined cases, the internal olefin **a** is the major product of the regioselective reaction. This finding is in agreement with our DFT investigation. Namely, the activation barriers for the formation of **a** and **b** are relatively low and mutually very similar, and their influence to the products distribution is poor. On the other hand, **a** is thermodynamically more stable than **b**, and thus, **a** is the preferred reaction product.

Our anionic Heck protocol allows efficient separation of the catalyst and reaction products from the reaction mixture (via simple extraction and decantation), in contrast to many other homogeneous catalyses, where it is a significant problem.

Acknowledgment

This work is supported by theMinistry of Science and Environment of Serbia, project No 172016.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molcata.2012.01.007.

References

[1] R. Heck., Acc. Chem. Res. 12 (1979) 146–151.
[2] D.A. Alonso, C. Nájera, M.C. Pácheco, Org. Lett. 2 (2000) 1823–1826.
[3] I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, Chem. Rev. 100 (2000) 3009–3066.
[4] C.S. Consorti, M.L. Zanini, S. Leal, G. Ebeling, J. Dupont, Org. Lett. 5 (2003) 983–986.
[5] C.M. Jin, B. Twamley, J.M. Shreeve, Organometallics 24 (2005) 3020–3023.
[6] R. Wang, B. Twamley, J.M. Shreeve, J. Org. Chem. 71 (2006) 426–429.
[7] X. Cui, J. Li, Z.P. Zhang, Y. Fu, L. Liu, Q.X. Guo, J. Org. Chem. 72 (2007) 9342–9345.
[8] J.G. De Vries, Can. J. Chem. 79 (2001) 1086–1092.
[9] B.M. Trost, in: Atta-Ur-Rahman (Ed.), Advances in Natural Product Chemistry, Harwood Academic Publishers, Harwood, 1992, p. 194.
[10] B.M. Trost, M.L. Crawley, Chem. Rev. 103 (2003) 2921–2943.
[11] M. Ahlquist, P.-O. Norrby, Organometallics 26 (2007) 550–553.
[12] Z. Li, Y. Fu, Q.X. Guo, L. Liu, Organometallics 27 (2008) 4043–4049.
[13] Y.L. Huang, C.M. Weng, F.E. Hong, Chem. Eng. J. 14 (2008) 4426–4434.
[14] M. Ahlquist, P. Fristup, D. Tanner, P.-O. Norrby, Organometallics 25 (2006) 2066–2073.
[15] L.J. Goossen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, Chem. Commun. (2004) 2141–2143.
[16] R.J. Deeth, A. Smith, M.J. Brown, J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 7144–7151.
[17] H.M. Senn, T. Ziegler, Organometallics 23 (2004) 2980–2988.
[18] P. Surawatanawong, Y. Fan, M.B. Hall, J. Organomet. Chem. 693 (2008) 1552–1563.
[19] L.J. Goossen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, Organometallics 24 (2005) 2398–2410.
[20] O. Esposito, M.P.G. Pedro, K.A. Lewis, F.S. Caddick, G.N. Cloke, P.B. Hitchcock, Organometallics 27 (2008) 6411–6418.
[21] M.T. Lee, M.H. Lee, H.C. Hu., Organometallics 26 (2007) 1317–1324.
[22] J.C. Green, B.J. Herbert, J.R. Lonsdale, J. Organomet. Chem. 690 (2005) 6054–6067.
[23] A.J. Carmichael, M.J. Earle, J.D. Holbrey, P.B. McCormac, K.R. Seddon, Org. Lett. 1 (1999) 997–1000.
[24] C. Ye, J.C. Xiao, B. Twamley, A.D. LaLonde, M.G. Norton, J.M. Shreeve, Eur. J. Org. Chem. (2007) 5095–5100.
[25] L. Wang, H. Li, P. Li, Tetrahedron 65 (2009) 364–368.
[26] L. Xu, W. Chen, J. Xiao, Organometallics 19 (2000) 1123–1127.
[27] I. Pryjomska-Ray, A.M. Trzeciak, J.J. Ziółkowski, J. Mol. Catal. A: Chem. 257 (2006) 3–8.
[28] S.T. Henriksen, P.-O. Norrby, P. Kaukoranta, P.G. Andersson, J. Am. Chem. Soc. 130 (2008) 10414–10421.
[29] P. Surawatanawong, M.B. Hall, Organometallics 27 (2008) 6222–6232.
[30] Z.D. Petrović, S. Marković, D. Simijonović, V.P. Petrović, Monatsh. Chem. 140 (2009) 371–374.
[31] S. Marković, Z.D. Petrović, V.P. Petrović, Monatsh. Chem. 140 (2009) 171–175.
[32] V.P. Petrović, S. Marković, Z.D. Petrović, Monatsh. Chem. 142 (2011) 141–144.
[33] X. Cui, Z. Li, Z.C. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q.X. Guo, Org. Lett. 8 (2006) 2467–2470.
[34] Z.D. Petrović, V.P. Petrović, D. Simijonović, S. Marković, J. Organomet. Chem. 694 (2009) 3852–3858.
[35] R.J. Deeth, A. Smith, K.K.M. Hii, J.M. Brown, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 3229–3232.
[36] I. Ambrogio, G. Fabrizi, S. Cacchi, S.T. Henriksen, P. Fristrup, D. Tanner, P.-O. Norrby, Organometallics 27 (2008) 3187–3195.
[37] C. Backtorp, P.-O. Norrby, Dalton Trans. 40 (2011) 11308–11314.
[38] W. Cabri, I. Candiani, Acc. Chem. Res. 28 (1995) 2–7.
[39] E.G. Samsel, J.R. Norton, J. Am. Chem. Soc. 106 (1984) 5505–5512.
[40] K.J. Cavell, Coord. Chem. Rev. 155 (1996) 209–243.
[41] D.L. Thorn, R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 2079–2090.
[42] B.L. Lin, L. Liu, Y. Fu, S.W. Luo, Q. Chen, Q.X. Guo, Organometallics 23 (2004) 2114–2123.
[43] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, J. Org. Chem. 57 (1992) 1481–1486.
[44] K. Albert, P. Gisdakis, N. R□sch, Organometallics 17 (1998) 1608–1616.
[45] A. Sundermann, O. Uzan, J.M.L. Martin, Chem. Eng. J. 7 (2001) 1703–1711.
[46] Z.D. Petrović, D. Simijonović, V.P. Petrović, S. Marković, J. Mol. Catal. A: Chem. 327 (2010) 45–50.
[47] A.F. Littke, G.C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 6989–7000.
[48] T.R. Hoye, M.J. Kurth, J. Org. Chem. 45 (1980) 3549–3554.
[49] M.J. Frisch, W.G. Trucks, B.H. Schlegel, E.G. Scuseria, A.M. Robb, R.J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, A.G. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, P.H. Hratchian, F.A. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, L.J. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, A.J. Montgomery Jr., A.J. Montgomery Jr., E.J. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, N.K. Kudin, N.V. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, C.J. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, M.J. Millam, M. Klene, E.J. Knox, B.J. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, E.R. Stratmann, O. Yazyev, J.A. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, W.J. Ochterski, L.R. Martin, K. Morokuma, G.V. Zakrzewski, A.G. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, D.A. Daniels, O. Farkas, B.J.

Foresman, V.J. Ortiz, J. Cioslowski, J.D. Fox, Gaussian 09, Rev A. 1 Gaussian Inc., Wallingford, 2009.
[50] Y. Zhao, E.N. Schultz, G.D. Truhlar, J. Chem. Theory Comput. 2 (2006) 364–382.
[51] J.P. Hay, R.W. Wadt, J. Chem. Phys. 82 (1985) 270–283.
[52] Z.D. Petrović, M.I. Djuran, F.W. Heinemann, S. Rajković, S. Trifunović, Bioorg. Chem. 34 (2006) 225–234.
[53] M. Beller, T.H. Riermeier, Eur. J. Inorg. Chem. (1998) 29–35.
[54] I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, Tetrahedron Lett. 44 (2003) 8487–8491.
[55] D. Morales-Morales, C. Grause, K. Kasaoka, R. Redon, R.E. Cramer, C.M. Jensen, Inorg. Chim. Acta 300–302 (2000) 958–963.
[56] C. Bäcktorp, P.-O. Norrby, J. Mol. Catal. A: Chem. 328 (2010) 108–113.
[57] J.V. Quagliano, L. Schubert, Chem. Rev. 50 (1952) 201–260.
[58] F.R. Hartley, Chem. Soc. Rev. 2 (1973) 163–179.
[59] S. Moncho, G. Ujaque, A. Lled1s, P. Espinet, Chem. Eur. J. 14 (2008) 8986–8994.
[60] J.P. Stambuli, C.D. Incarvito, M. Bühl, J.F. Hartwig, J. Am. Chem. 126 (2004) 1184–1194.
[61] S.T. Henriksen, D. Tanner, S. Cacchi, P.-O. Norrby, Organometallics 28 (2009) 6201–6205.
[62] K.K. (Mimi) Hii, T.D.W. Claridge, J.M. Brown, Helv. Chim. Acta 84 (2001) 3043–3056.
[63] F. Weinhold, C.R. Landis, Valency and Bonding A Natural Bond Orbital Donor–acceptor Perspective, Cambridge University Press, New York, 2005.