

# Suzukijeva reakcija

---

**Bušljeta, Mia**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:854102>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Mia Bušljeta

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# SUZUKIJEVA REAKCIJA

## Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2019.



Datum predaje prve verzije Završnog rada

10. srpanj 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Kratki povijesni pregled.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Prijelazni metali kao katalizatori u organskoj sintezi .....</b>	<b>3</b>
<b>§ 2. SUZUKIJEVA REAKCIJA.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Reakcija ukratko.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Supstrati u Suzukijevoj reakciji .....</b>	<b>5</b>
2.2.1. <i>Organohalogenidi .....</i>	5
2.2.2. <i>Organoborovi spojevi .....</i>	5
<b>2.3. Reakcijski uvjeti.....</b>	<b>6</b>
2.3.1. <i>Uloga baze .....</i>	8
<b>2.4. Metalni katalizator.....</b>	<b>8</b>
2.4.1. <i>Paladij i paladijevi katalizatori .....</i>	8
2.4.2. <i>Ciklički paladijevi spojevi kao katalizatori.....</i>	10
2.4.3. <i>Bezligandni paladijevi katalizatori .....</i>	10
2.4.4. <i>Ekološki prihvatljivi paladijevi katalizatori.....</i>	11
<b>2.5. Reakcijski mehanizam.....</b>	<b>11</b>
2.5.1. <i>Preaktivacijski korak.....</i>	12
2.5.2. <i>Oksidativna adicija .....</i>	13
2.5.3. <i>Transmetalacija .....</i>	14
2.5.4. <i>Reduktivna eliminacija.....</i>	15
2.5.5. <i>Konkurentna reakcija.....</i>	15
<b>2.6. Primjena Suzukijeve reakcije .....</b>	<b>16</b>
2.6.1. <i>Sinteza konjugiranih diena Suzukijevom reakcijom.....</i>	16
2.6.2. <i>Sinteza biološki aktivnih spojeva Suzukijevom reakcijom.....</i>	17
<b>2.7. Zaključak .....</b>	<b>19</b>
<b>2.8. Popis kratica .....</b>	<b>20</b>
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>21</b>



## § Sažetak

Suzukijevom reakcijom, kao i drugim sličnim reakcijama kataliziranim prijelaznim metalima poput Stilleove ili Heckove reakcije, nastajanje C-C veze u organskoj kemiji postaje uvelike dostupnije nego što je bilo pomoću tradicionalnijih sintetskih metoda. Otkada je reakcija prvi put objavljena, sada već davne 1979. godine, na njoj su napravljena mnoga poboljšanja i izmjene. Suzukijevu reakciju odlikuju relativno blagi reakcijski uvjeti, visoka stereospecifičnost, ekološki prihvatljivi supstrati te visoka iskoristivost. Upravo zbog toga navedena reakcija česti je odabir u sintezi raznih diena točno određene stereokemije koji se mogu koristiti kao supstrati za daljnje reakcije, ali i raznih poliolefina i stirena te mnogih drugih biološki aktivnih spojeva koji su svoju primjenu našli u farmaceutskim i drugim važnim industrijama.



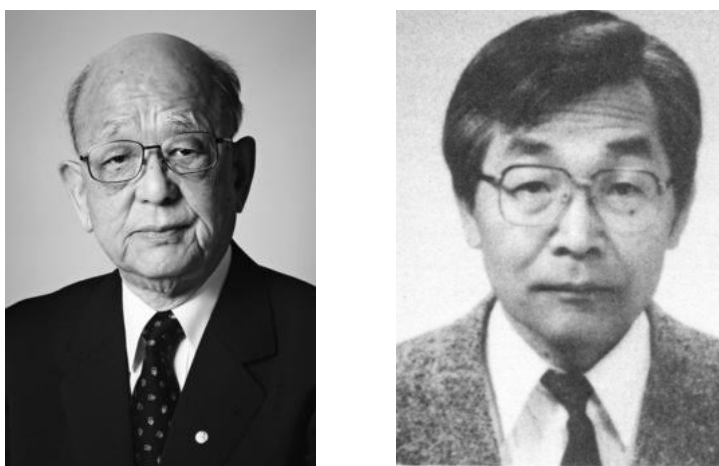
## § 1. UVOD

### 1.1. Kratki povijesni pregled

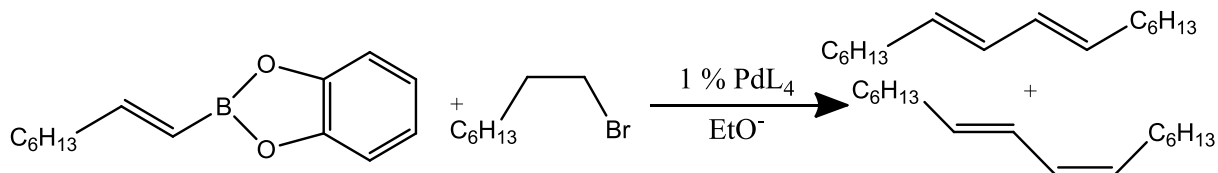
Sredinom prošlog stoljeća počela se intenzivno proučavati uporaba prijelaznih metala kao katalizatora u organskoj sintezi.<sup>1</sup> Prvo veće otkriće u kojem je kao katalizator korišten paladij dogodilo se 1968. godine kada je Richard Heck objavio rad u kojem je opisano dobivanje stirena iz odgovarajućeg olefina i fenilpaladijevog halogenida. Inspirirana tim otkrićem pokrenuta su opsežnija istraživanja paladija kao katalizatora u organskoj sintezi.<sup>2</sup>

Ei Ichi Negishi započeo je 1976. niz istraživanja kako bi otkrio više o organometanim vrstama kao supstratima u reakcijama povezivanja kataliziranima upravo paladijem. Istraživanje je započeo organocirkonijevim i organoaluminijevim spojevima dok je najveći fokus usmjerio prema organocinkovim spojevima. Također, zamjetio je da u prisutnosti paladija dolazi do spajanja alkinilborovih spojeva s organskim halogenidima, no istraživanjem samih organoborovih spojeva nije se pretjerano bavio.

Akira Suzuki i Norio Miyaura (Slika 1) te njihovi suradnici u dva su rada iz 1979. godine prikazali da se organoborovi spojevi u prisutnosti baze mogu koristiti kao supstrati u paladijevima reakcijama unakrsnog povezivanja s vinilnim odnosno alilnim halogenidima pri čemu dolazi do nastanka odgovarajućeg konjugiranog diena (Shema 1). Navedena reakcija nazvana je njima u čast, Suzukijeva odnosno Suzuki - Miyaurina reakcija.<sup>1,3</sup>

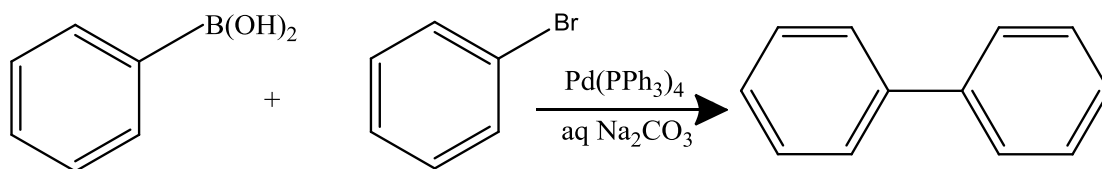


Slika 1: Akira Suzuki (lijevo) i Norio Miyaura (desno)



Shema 1: Originalna verzija Suzukijeve reakcije iz 1979. godine<sup>3</sup>

Navedena reakcija provedena je u vrlo dobrom iskorištenju uz vrlo visoku regio- i stereospecifičnost što je potaknulo Suzukija, ali i ostale znanstvenike, na daljnja istraživanja ovakvih reakcija u kojima nastaje ugljik-ugljik veza. Dvije godine kasnije Suzuki je objavio reakciju u kojoj je sintetiziran bifenil čime se pokazalo da i arilborna kiselina može služiti kao supstrat u navedenoj reakciji (Shema 2).<sup>2,3</sup>



Shema 2: Originalna verzija Suzukijeve reakcije iz 1981. godine<sup>4</sup> – priprava bifenila

Kasnija Suzukijeva istraživanja obuhvaćala su razne reakcije unakrsnog povezivanja koje su uključivale paladij kao katalizator te su u njima kao supstrati korištene razne vrste nezasićenih organskih halogenida. Također, reakcija je uspješno provedena koristeći i nezasićene triflate umjesto nezasićenih halogenida. Za razliku od Heckove reakcije, Suzukijeva reakcija se provodi u blažim uvjetima uz korištenje komercijalno dostupnijih i ekološki prihvatljivih derivata borne kiseline. U današnje vrijeme četvrtinu reakcija unakrsnog povezivanja uz pomoć paladija čini upravo Suzukijeva reakcija. Za razvoj reakcija unakrsnog ugljik-ugljik povezivanja kataliziranih paladijem Akira Suzuki, Richard F. Heck i Ei-ichi Negishi 2010. godine podijelili su Nobelovu nagradu za kemiju čime je dodatno potvrđena važnost navedenih reakcija.<sup>1, 5-6</sup>

## 1.2. Prijelazni metali kao katalizatori u organskoj sintezi

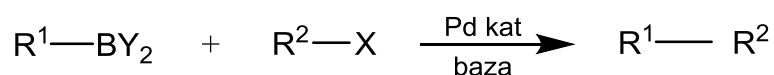
Kao što je već navedeno, zadnjih pedesetak godina kemija prijelaznih metala predmet je mnogih istraživanja te je danas njihova uporaba kao katalizatora u organskim sintezama postala praktički nezamjenjiva. Prijelazni metali zanimljivi su po tome što sadrže nepopunjene ili djelomično popunjene  $d$  orbitale što im pruža mogućnost interakcije s mnogim funkcijskim skupinama kao i tvorbu različitih kompleksa. Samim time, reagensi koji sadrže organometalne komplekse omogućuju provedbu mnogih organskih reakcija koje na prvi pogled izgledaju neizvedivo, a naročito za reakcije nastajanja ugljik-ugljik veze. Važnost navedenih reakcija potvrđena je i dodjeljivanjem Nobelove nagrade za kemiju 2005. godine Yvesu Chauvinu, Robertu H. Grubbsu i Richardu R. Schrockzi za proučavanje reakcija nastajanja ugljik-ugljik dvostruke veze katalizirane prijelaznim metalima.<sup>7-10</sup>

Događaj koji je potaknuo istraživanje upotrebe upravo paladija kao katalizatora u organskoj kemiji bilo je otkriće oksidacije etilena na zraku u acetaldehid u prisutnosti paladija što je u konačnici postao industrijski važan postupak pod nazivom Wackerov proces.<sup>2</sup> Osim Suzukijeve i već navedene Heckove reakcije paladij sudjeluje u još mnoštvu organskih reakcija nastanka ugljik-ugljik veze kao što su Sonogashirina i Stilleova reakcija. Također, paladij ima ulogu katalizatora i u mnogim drugim organskim reakcijama u kojima ne dolazi nužno do nastanka C-C veze kao što je Tsuji-Trostova reakcija. Čak je i jednostavno hidriranje dvostruke veze u mnogim slučajevima katalizirano upravo paladijem. Osim paladija i mnogi drugi prijelazni metali kao što su nikal, osmij, iridij, kobalt, imaju značajniju upotrebu kao katalizatori u organskim sintezama. Prednost ovakve vrste katalizatora je njihova visoka selektivnost, a željeni produkti često se dobivaju veoma čisti u velikom iskorištenju. Reakcije koje su katalizirane prijelaznim metalom pružaju nam dakle mnogo mogućnosti, a to područje istraživanja i dalje je aktualno među mnogim znanstvenicima te postoji još mnogo prostora za istraživanje, ali i unaprjeđenje ovakvih reakcija.<sup>11</sup>

## § 2. SUZUKIJEVA REAKCIJA

### 2.1. Reakcija ukratko

Suzukijeva reakcija, najjednostavnije rečeno, jest organska reakcija unakrsnog povezivanja, u kojoj se kao katalizator koristi paladij u oksidacijskom stanju nula najčešće koordiniran s četiri trifenilfosfina te odgovarajuća baza. Supstrati navedene reakcije su organoborna kiselina te alil, aril- ili vinil-klorid, dok je produkt odgovarajući nezasićeni spoj (Shema 3). Navedena reakcija sintetski je vrlo korisna jer omogućuje nastajanje ugljik-ugljik veze, te se uvelike koristi za proizvodnju različitih poliolefina, stirena i bifenila. Također, u nekim slučajevima nastali dieni mogu poslužiti kao odgovarajući supstrati za Diels-Alderovu reakciju.<sup>6,9</sup> Velike prednosti ove reakcije su laka dostupnost i mala toksičnost organobornih kiselina. Poznato je da su organoborovi spojevi manje toksični od primjerice organocinkovih i organokositrovih spojeva koji su također vrlo česti reagensi u reakcijama nastajanja C-C veze. Otkada je reakcija prvi put objavljena na njoj su napravljene mnoge preinake i unaprijeđenja. Reakcija se u današnje vrijeme može provoditi čak i na sobnoj temperaturi, te na sterički vrlo ometanim spojevima što ju čini vrlo moćnom i lako provedivom organskom reakcijom koja je svoju veliku primjenu postigla najviše u farmaceutskoj, ali i u drugim važnim industrijama.<sup>12,13</sup>



$R^1$  = alil, vinil, aril, alkinil

$R^2$  = alil, vinil, aril, alkinil

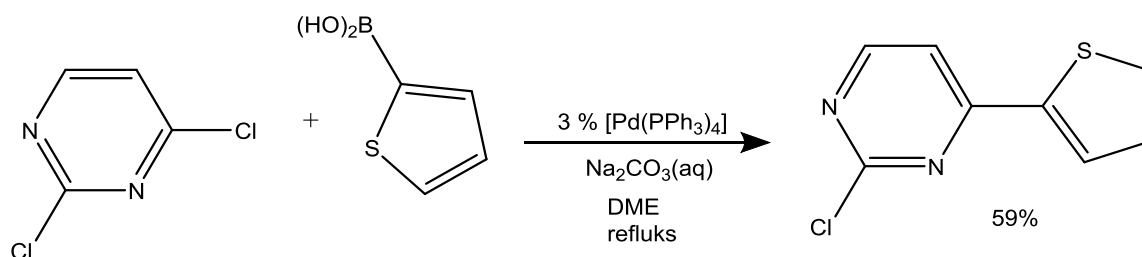
X = Cl, Br, I, OTf

Shema 3: Općeniti prikaz Suzukijeve reakcije

## 2.2. Supstrati u Suzukijevoj reakciji

### 2.2.1. Organohalogenidi

Nezasićeni organski halogenidi dobri su supstrati za Suzukijevu reakciju zbog posjedovanja dobre izlazne skupine. Kod vinilnih/alilnih/arilnih halogenida prisutnost elektron-odvlačeće skupine na alfa ili beta položaju uvelike povećava njihovu aktivnost dok im prisutnost elektron-donirajuće skupine smanjuje aktivnost. Na reaktivnost alkil-halogenida također jako utječe vrsta vezanog halogenida. Brzina reakcije smanjuje se u nizu  $I^- > OTf^- > Br^- \gg Cl^-$ . Organoklorovi spojevi mnogo su manje reaktivni od ostalih. Kako bi se potaknula njihova reakcija uglavnom se koriste posebni paladijevi katalizatori s jakim elektron-donirajućim ligandima.<sup>12</sup> Razlika u reaktivnosti organohalogenida u Suzukijevoj reakciji ima utjecaja na regioselektivnost te se obično reakcija odvija samo na najreaktivnijem centru. Također, kao supstrati mogu poslužiti i heterociklički halogenidi. Jedna od prvih provedenih Suzukijevih reakcija u kojima sudjeluje heterociklički spoj također je i vrlo lijepi primjer regioselektivnosti (Shema 4). U navedenoj reakciji dolazi do povezivanja 4-diklorpirimidina s 2-tienilboronskom kiselinom pri čemu u reakciji sudjeluje samo klor na poziciji 4.<sup>14</sup>



Shema 4: Jedan od prvih primjera Suzukijeve reakcije na heterocikličkom spoju<sup>12</sup>

### 2.2.2. Organoborovi spojevi

Bor je metaloid koji ima 3 valentna elektrona, dva u *s* i jedan u *p* orbitali, što rezultira *sp*<sup>2</sup> hibridizacijom i trigonskom planarnom geometrijom borovih spojeva. Bor u svojim spojevima također sadrži i praznu *p* orbitalu ortogonalnu na navedenu ravninu. Međutim, kada bor primi elektronski par u navedenu praznu orbitalu, dolazi do nastanka tetraedarskog spoja bitno drugačijih svojstava te tako nastali spoj ima ključnu ulogu u reakcijama unakrsnog povezivanja. Iako su reakcije unakrsnog povezivanja poznate i na drugim organometalnim spojevima, ono što čini organoborove spojeve posebno zanimljivim jest, osim već spomenute niske toksičnosti,

visoka termička stabilnost i kemijska inertnost prema vodi i kisiku što uvelike olakšava rukovanje.<sup>1, 15</sup>

Za razliku od organskih halogenida, elektronima bogati organoborani pokazuju mnogo veću aktivnost od elektronima siromašnih organoborana. Reaktivnost organoborovih spojeva ovisi o njihovoj Lewisovoj kiselosti pa, za razliku od organohalogenida, prisutnost elektron-donirajuće skupine povisuje reaktivnost borana. Općenito, reaktivnost spojeva smanjuje se u nizu  $\text{ArBF}_3 > \text{RB(OH)}_2 > \text{RB(OR)}_2 \gg \text{R}_3\text{B}$ . Iz niza je vidljivo da su alkilborani najmanje reaktivni spojevi, no uporabom dovoljno jake baze može se znatno pojačati njihova reaktivnost.<sup>12</sup>

Borovi reagensi koji su se prvotno koristili u Suzukijevoj reakciji bili su alkenil-borani i borni esteri katehola. Oba reagensa dobivala su se hidroboriranjem terminalnih alkina. U novije vrijeme sve su više u upotrebi boronske kiseline, pinakolni borni esteri te organotrifluorboratne soli. Svaki od navedenih reagensa posjeduje jedinstvene fizikalne i kemijske karakteristike, između ostalog i različitu nukleofilnost. Primjerice, za borne estere specifično je da elektronski par na atomu kisika tvori konjugirani sustav s praznom *p* orbitalom na atomu bora pri čemu se smanjuje Lewisova kiselost borova atoma, a time i reaktivnost. Organoborani se najčešće priređuju hidroboriranjem odnosno adicijom odgovarajućeg borovog spoja na dvostruku vezu. Navedena adicija uvijek je *sin* i dobiveni produkt je anti-Markovnikovljeve orijentacije. Od bornih estera kao najčešće korištene treba izdvojiti pinakolni, neopentilni i kateholni. Svojstva nekih od navedenih organoborovih spojeva korištenih u Suzukijevoj reakciji prikazana su u tablici 1.<sup>15</sup>

Tablica 1: Prednosti i nedostaci nekih organoborovih spojeva kao supstrata u Suzukijevoj reakciji

Vrsta	Struktura	Prednosti	Nedostatci
Organoborani		Laka priprava	Sklonost oksidaciji, mala reaktivnost
Bornoske kiseline		Laka priprava, iznimno reaktivne u transmetalaciji	Osjetljive na oksidaciju, nestabilne na zraku
Trifluorborati		Stabilna krutina, monomeri	U vodenom mediju hidroliziraju i nagrizaaju staklo, vrlo varijabilna brzina hidrolize i transmetalacije
Boronati		Monomeri, stabilni na zraku, nije neophodno korištenje baze	Nisu komercijalno dostupni
Boronamidi		Monomeri, stabilni u vodenim otopinama, nije potrebno korištenje baze	Potrebna prethodna hidroliza do odgovarajuće kiseline
Boronski esteri		Lako se priređuju i pročišćuju, monomeri	Smanjena reaktivnost prilikom transmetalacije

### 2.3. Reakcijski uvjeti

Suzukijeva reakcija provodi se u organskom otapalu, primjerice tetrahidrofuranu (THF), međutim može se provesti i u heterogenom ili vodenom mediju jer su organoborani topljivi u vodi kao i neke vrste paladijevih katalizatora o kojima će biti poslije riječi. Budući da su borani u baznim uvjetima iznimno nukleofilni, sama reakcija ne zahtjeva „žešće“ reakcijske uvjete. Reakcija se obično provodi pri temperaturama između 60 i 80 °C, dok je trajanje reakcije oko 6 h, no postoje i mnoga odstupanja naročito ako se radi o vrlo inertnim supstratima ili pak efikasnijim katalizatorima. Također, budući da su organoborani stabilni u vodi, na zraku i pri povišenim temperaturama, sama reakcija ne zahtjeva posebnu opremu ili tehnike, te provođenje u suhim i bezvodnim uvjetima. U novije vrijeme sve se više provode reakcije u vodenom mediju što zahtjeva između ostalog topljivost metalnog katalizatora, ali i ostalih supstrata u vodi. Reakcije u vodenoj sredini vrlo su praktične zbog lakog načina pročišćavanja produkta, ekoloških razlika i niske cijene vode u usporedbi s organskim otapalima.<sup>12,14</sup>

### 2.3.1. Uloga baze

Uloga baze u reakcijskom mehanizmu može se objasniti na dva načina. Baza povećava nukleofilnost organoborovog spoja te olakšava transmetalaciju ili, alternativno, formiranje kompleksa paladija i baze olakšava transmetalaciju. Stoga je odabir prave baze ključan za provedbu Suzukijeve reakcije.<sup>8,16</sup>

Miyaura i njegovi suradnici došli su do zaključka da snažnije baze kao što su natrijev hidroksid (NaOH), talijev hidroksid (TIOH) i natrijev metoksid (NaOMe) dobro funkcioniraju u sustavima otapala kao što su THF/H<sub>2</sub>O, dok slabije baze kao što su kalijev karbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) i kalijev fosfat (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) djeluju dobro u dimetilformamidu (DMF). Podaci o reakcijama provedenim korištenjem različitih baza prikazani su u tablici 2. Reakcije su generalno provedene pri 50-80 °C dok je uz korištenje talijeve lužine reakcija uspješno provedena čak pri 20 °C. U praksi se umjesto talijeve lužine mnogo više koriste talijev karbonat i etoksid jer su komercijalno dostupniji.<sup>16</sup>

Tablica 2: Primjeri reakcija unakrsnog povezivanja jodbenzena i oktil-9-borabiciklo(3.3.1)nonana (oktil-9-BBN) uz paladij s bis(difenilfosfino)ferocenom odnosno trifenilfosfinom kao katalizatorom pri različitim eksperimentalnim uvjetima.

Vrijeme provođenja svake reakcije je 16 h.<sup>16</sup>

Katalizator	Baza / eq	Otapalo	Temperatura / °C	Iskorištenje / %
[PdCl <sub>2</sub> (dppf)]	NaOH (3)	THF / H <sub>2</sub> O (5:1)	65	99
[PdCl <sub>2</sub> (dppf)]	TIOH (1,5)	THF / H <sub>2</sub> O (5:1)	20	79
[PdCl <sub>2</sub> (dppf)]	NaOMe (1,5)	THF	65	98
[PdCl <sub>2</sub> (dppf)]	NaOMe (1,5)	THF / MeOH (5:1)	65	18
[PdCl <sub>2</sub> (dppf)]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF	50	98
[PdCl <sub>2</sub> (dppf)]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2)	DMF	50	94
[Pd (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	NaOH (3)	THF / H <sub>2</sub> O (5:1)	65	84
[Pd (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	NaOH (3)	Benzen / H <sub>2</sub> O	80	97

## 2.4. Metalni katalizator

### 2.4.1. Paladij i paladijevi katalizatori

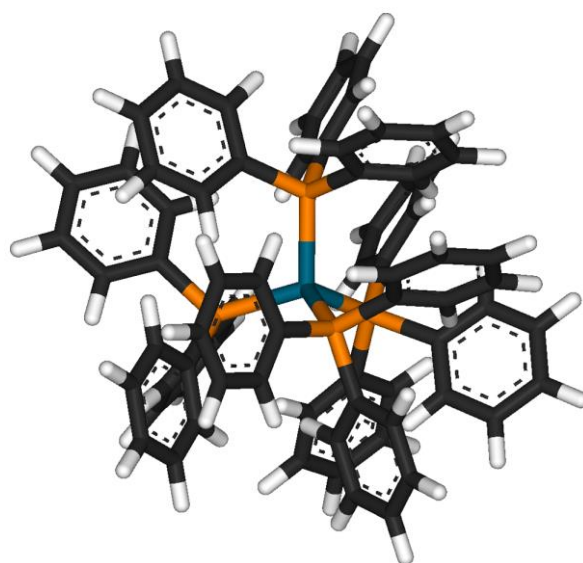
Najznačajnija oksidacijska stanja paladija su (0) i (II). Spojevi paladija(II), primjerice paladijev(II) acetat (Pd(OAc)<sub>2</sub>), najčešće se koriste kao oksidacijska sredstva no isto tako i kao prekursori za dobivanje spojeva paladija(0). Pd(OAc)<sub>2</sub> je komercijalno dostupan spoj topljiv u organskim otapalima. Također, lako se dobije otapanjem elementarnog paladija u smjesi



dušične i octene kiseline. Zbog takvog načina pripreve neki uzorci paladijeva(II) acetata mogu sadržavati tragove nitrata te je takav  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  polimerne strukture i netopljiv u organskim otapalima.<sup>8,11,17</sup>

Paladij koji je sudjelovao kao katalizator u prvobitnoj Suzukijevoj reakciji koordiniran je s četiri trifenilfosfina i poznat je po svom trivijalnom imenu „Suzukijev katalizator“. Njegovo puno ime glasi tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (Slika 2). U navedenom spoju paladij se nalazi u središtu tetraedra, oksidacijski broj mu je 0, a svaki fosforov atom donira mu po jedan elektronski par pri čemu ne dolazi do promjene njegovog oksidacijskog stanja. Paladij s četiri vezana fosfina ima sve popunjene *d* orbitale te posjeduje koordinativnu zasićenost. Koordinativna zasićenost znači da je zadovoljeno 18-elektronsko pravilo odnosno elektronska konfiguracija koja odgovara najbližem plemenitom plinu. Takvi kompleksi odlikuju se većim stupnjem inertnosti u usporedbi s ostalim kompleksnim spojevima. Jedna od velikih prednosti takvog katalizatora je njegova „inertnost“ prema važnim funkcijskim skupinama, primjerice hidroksilnoj i karbonilnoj.<sup>8</sup>

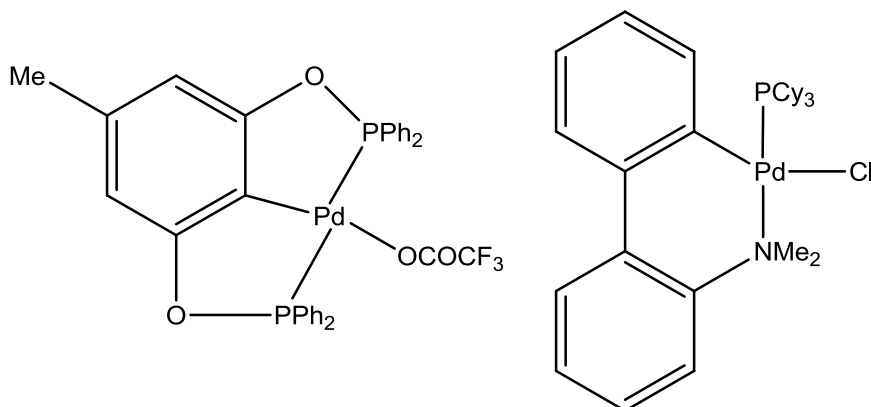
Suzukijev katalizator uglavnom sadrži neku skupinu koja mu povećava elektronsku gustoću pri čemu su fosfinski ligandi najpopularniji paladijevi ligandi. Budući da su fosforovi atomi  $\sigma$  donori, povećavaju elektronsku gustoću na metalu i čine paladij dobrim nukleofilom. Trifenilfosfin ( $\text{PPh}_3$ ) najraniji je i najrašireniji monodentantni fosfinski ligand, a inspirirani njegovom strukturom korišteni su i drugi supstituenti na fosforovom atomu poput cikloheksila i *tert*-butila kako bi se moglo manipulirati različitom reaktivnosti katalizatora.<sup>8,12</sup>



Slika 2: Prikaz strukture Suzukijevog katalizatora,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ <sup>18</sup>

### 2.4.2. Ciklički paladijevi spojevi kao katalizatori

Cikličkim paladijevim spojevima nazivaju se oni kompleksi u kojima je veza između paladija i ugljika stabilizirana najmanje jednim dodatnim donorskim atomom. U navedenim katalizatorima paladij se nalazi u oksidacijskom stanju (II) te oksidativnom adicijom prelazi u oksidacijsko stanje (IV) što se razlikuje od tradicionalnih katalizatora gdje se oksidacijsko stanje paladija mijenja iz (0) u (II). Budući da je paladij u oksidacijskom stanju (II) stabilniji od paladija u oksidacijskom stanju (0), takvi se katalizatori odlikuju visokom aktivnošću odnosno velikim obrtnim brojem, otpornošću na vlagu i dugovječnošću te predstavljaju dobar oblik katalizatora i za homogenu i heterogenu katalizu. Također, neki pokazuju sposobnost kataliziranja reakcija u kojima sudjeluju deaktivirani aromatski kloridi što za tradicionalne paladijeve spojeve s fosfinskim ligandima nije slučaj. Takvim se katalizatorima prvi počeo baviti Hermann te se oni ponekad njemu u čast nazivaju Hermannovi katalizatori (Slika 3). Do danas su sintetizirani brojni metalociklički katalizatori s različitim vrstom donorskog atoma (P, S, O, N) i različite veličine prstena. Logično, metalocikličkim prstenom različite veličine lako se moduliraju sterička i elektronska svojstva katalitičkog sustava pri čemu se navedeni katalizatori odlikuju vrlo visokim rasponom reaktivnosti.<sup>19</sup>



Slika 3: Strukturne formule odabranih cikličkih paladijevih katalizatora<sup>19</sup>

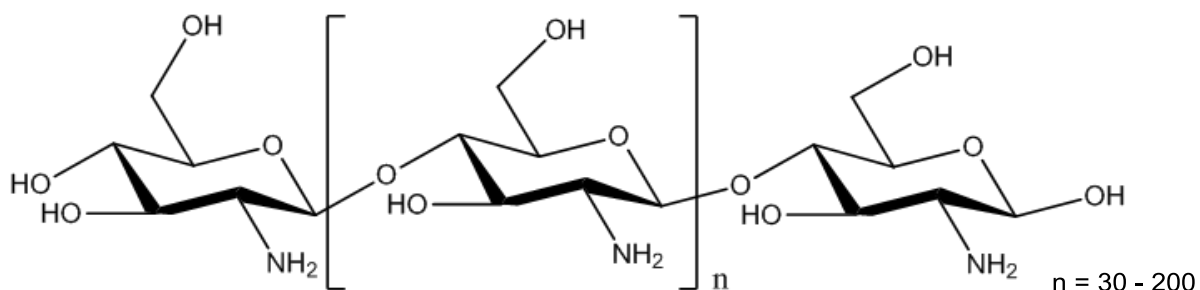
### 2.4.3. Bezligandni paladijevi katalizatori

Upotreba paladija bez liganda kao katalizatora dovodi do značajnog poboljšanja učinkovitosti reakcije te omogućuje blaže reakcijske uvjete i kraće vrijeme reakcije. Zadnjih godina takvi katalizatori sve više potiskuju katalizatore s fosfinima kao ligandima. Također, uporabom ovih

katalizatora riješen je problem komplicirane pripreve katalizatora i njihovog recikliranja. Bezligandni paladijevi katalizatori također su veoma inertni prema mnogim funkcijskim skupinama. Najčešći bezligandni katalizatori koji se koriste kao katalizatori u Suzukijevoj reakciji su  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , paladij u prahu na ugljiku kao nosaču te paladijeve nanočestice, a veliku su primjenu našli kao katalizatori u sintezi polimernih materijala.<sup>19,20</sup>

#### 2.4.4. Ekološki prihvatljivi paladijevi katalizatori

Zbog velike toksičnosti fosfinskih liganada razvoj novih paladijevih katalitičkih sustava bez odgovarajućih fosfinskih liganada u novije je vrijeme privukao veliku pozornost. Također, uvelike se radi na povećanju topljivosti navedenih katalizatora u vodi. Obično se paladiju dodaju ligandi koji mu povećaju topljivost i to najčešće oni dostupni iz prirodnih izvora. Neki od navedenih liganada su ugljikohidrati te biopolimer hitozan (Slika 4). Ligandi bazirani na monosaharidima najčešće imaju tek umjerenu topljivost što zahtjeva ugradnju dodatnih hidrofilnih skupina, disaharidi imaju zadovoljavajuću topljivost, ali zahtijevaju kompliciraniju sintezu, dok hitozan kao ligand pokazuje vrlo obećavajuća svojstva. Navedeni kompleksi omogućuju ekološki ali i ekonomski vrlo prihvatljivu provedbu reakcija.<sup>20</sup>

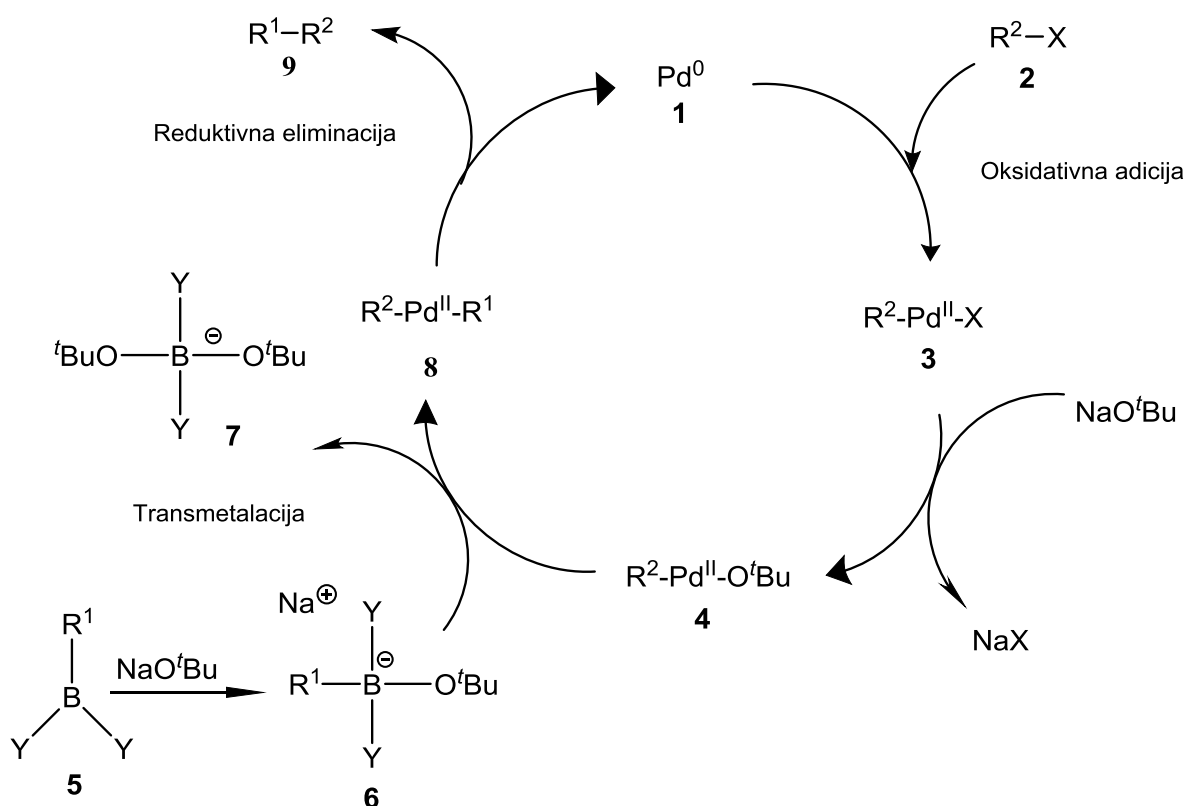


Slika 4: Strukturna formula biopolimera hitozana<sup>20</sup>

## 2.5. Reakcijski mehanizam

Iako je Suzukijeva reakcija objavljena 1979. godine, njezin mehanizam krenuo se detaljno proučavati tek 1994. godine. Mehanizam reakcije i danas nije u potpunosti razjašnjen, a možda ga je najlakše objasniti iz perspektive paladija. Katalitički ciklus Suzukijeve reakcije uključuje oksidativnu adiciju, transmetalaciju te reduktivnu eliminaciju (Shema 5). Organoborovi spojevi su jaki elektrofilni, ali organske skupine na njima su slabo nukleofilne što umanjuje njihovu mogućnost uporabe. Međutim, koordinacijom negativne baze na borov atom dolazi do porasta

nukleofilnosti čime raste mogućnost migracije organske skupine na drugi ugljikov atom koji je pozitivnije nabijen. <sup>1,6,8</sup>

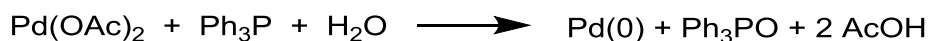


Shema 5: Katalitički ciklus Suzukijeve reakcije<sup>6</sup>

### 2.5.1. Preaktivacijski korak

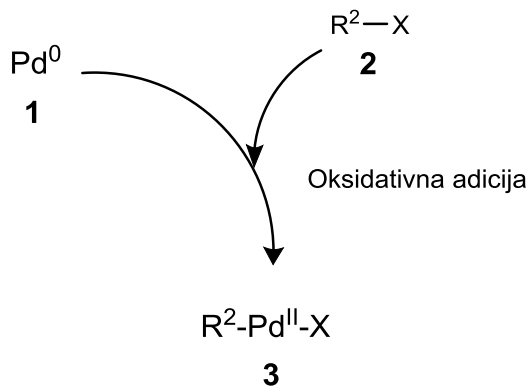
Ovisno o paladijevom katalizatoru koji je izabran za Suzukijevu reakciju, preaktivacijski korak može, ali i ne mora biti potreban. Kako bi mogao djelovati kao katalizator, paladij se mora nalaziti u oksidacijskom stanju (0) te sadržavati odgovarajuće ligande u koordinacijskoj sferi. Budući da paladijevi(0) spojevi nisu jako stabilni, takav spoj se najčešće generira *in situ* iz paladijevog(II) spoja. Kao što je ranije navedeno, paladij(0) koji je zadovoljavajući katalizator, bogat je elektronima te zadovoljava 18-elektronsko pravilo. Ukoliko dva liganda napuste koordinacijsku sferu paladija sa sobom odnose i dva elektronska para te nastaje izrazito nestabilan 14-elektronski sustava koji vrlo lako stupa u reakciju oksidativne adicije zbog svoje koordinativne nezasićenosti. Prilikom pripreme nekog paladijevog(0) spoja u praksi se najčešće polazi od paladijevih(II) spojeva kao što su paladijev(II) klorid ili paladijev(II) acetat. Ukoliko u reakcijskoj smjesi nisu prisutni fosfinski ligandi redukcija takvih spojeva najčešće se odvija

uz pomoć tvrdih nukleofila i to najčešće hidroksida. Neki spojevi koji se koriste za redukciju paladijevih(II) spojeva su BuLi te *i*-Bu<sub>2</sub>AlH. Međutim, redukcija se najčešće odvija *in situ* uz pomoć fosfinskih liganda. Redukcija se odvija prema navedenoj jednadžbi kemijske reakcije.<sup>6,7</sup>



### 2.5.2. Oksidativna adicija

U reakciji oksidativne adicije dolazi do oksidacije paladija iz paladija(0) do paladija(II). Također, cijepa se veza između atoma ugljika i halogena pri čemu nastaju veze između paladija i halogenog elementa i paladija i alkilne skupine što rezultira nastankom *trans*-σ-paladijevih(II) kompleksa **3** (Shema 6). Oksidativna adicija uzrokovana je već spomenutim povećanjem elektronske gustoće na paladiju zbog σ donacije atoma fosfora. Takav paladij može reagirati s elektron-deficijentnim ugljikovim atomom vezanim za halogenidni atom. Priroda halogenida uvelike utječe na brzinu reakcije te se brzina smanjuje u nizu  $\text{I}^- > \text{OTf}^- > \text{Br}^- \gg \text{Cl}^-$ . Paladij prilikom navedene reakcije otpušta dvije molekule trifenilfosifina te veže novopridošle ligande pri čemu nastaje međuprodukt **3**.



Shema 6: Oksidativna adicija u Suzukijevoj reakciji

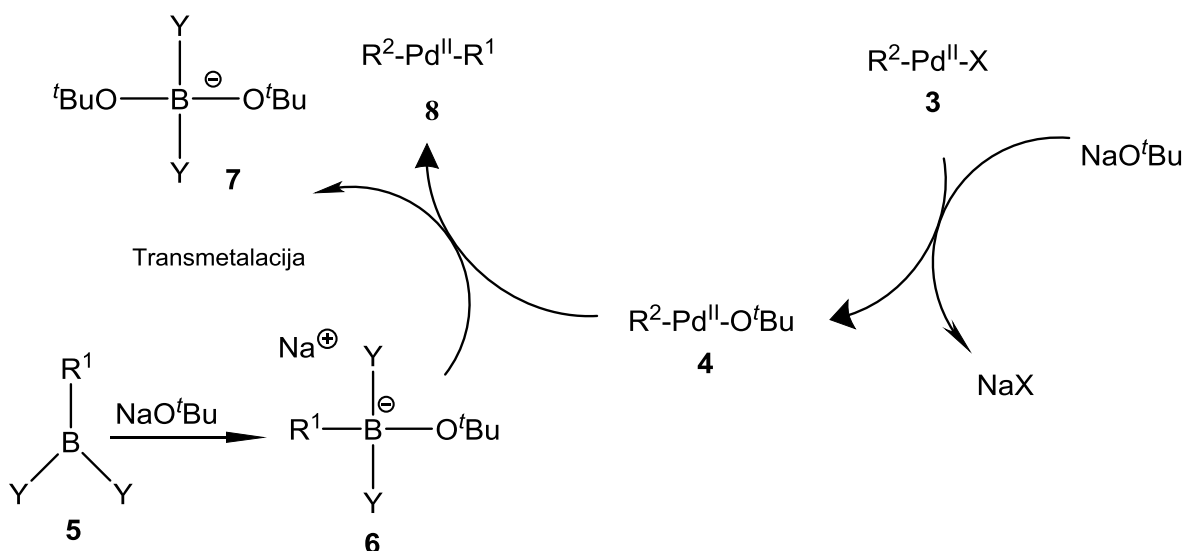
Kod oksidativne adicije alkenilnih halogenida dolazi do retencije konfiguracije dok u slučaju alilnih i benzilnih halogenida dolazi do njene inverzije. Alkilni halogenidi koji sadrže β-vodikov atom rijetko se koriste jer je reakcija oksidativne adicije na njima vrlo spora te postoji mogućnost eliminacije β-vodikovog atoma. No, uz uporabu odgovarajućeg paladijevog katalizatora i reakcijskih uvjeta ipak su provedive. Sam kompleks u početku je *cis*-konfiguracije te kasnije dolazi do njegove izomerizacije u stabilniji *trans*-kompleks. Oksidativna adicija ujedno je i korak koji u većini slučajeva određuje brzinu reakcije.<sup>1,8,12</sup>

## 2.5.3. Transmetalacija

Nastali paladijev(II) međuprodukt **3** dalje podliježe reakciji transmetalacije (Shema 7). Transmetalacija je kemijska reakcija u kojoj dolazi do premještanja liganda s jednog metala na drugi. Opća jednažba transmetalacije glasi:



U jednažbi R i R<sup>1</sup> najčešće označuju alkile, arile, alkinile, halogenide i pseudohalogenide. Transmetalacija se može podijeliti na redoks transmetalaciju te redoks transmetalaciju u kojoj dolazi do izmjene liganda. Općenito, prilikom transmetalacije veza između metala i ugljika prvo podliježe procesu aktivacije, a zatim transmetalaciji.<sup>21</sup>

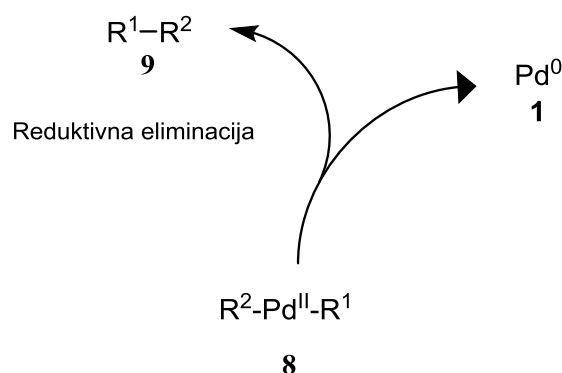
Shema 7: Transmetalacija u Suzukijevoj reakciji<sup>6</sup>

U slučaju Suzukijeve reakcije dolazi do premještanja liganda R<sup>1</sup> s organoborova spoja **6** na paladijev međuprodukt **4** pri čemu nastaje paladijev kompleks **8** (Shema 7). Transmetalacijski korak u kemiji ni danas nije najbolje razjašnjen te je predmet različitih kontroverza, vjerojatno zato što kod velikog broja reakcija ovisi o reakcijskim uvjetima. Kao što je ranije navedeno, za odvijanje transmetalacije ključno je djelovanje odgovarajuće baze, ona osim što organoborov spoj **5** čini nukleofilnijim, reagira i s paladijevim kompleksom čime olakšava proces transmetalacije.<sup>15</sup> Za transmetalaciju potrebna je reakcija međuprodukta **4**

nastalog u prethodnom koraku i nekog organskog nukleofila što je ovom slučaju organoborov spoj.<sup>6,8,16</sup>

#### 2.5.4. Reduktivna eliminacija

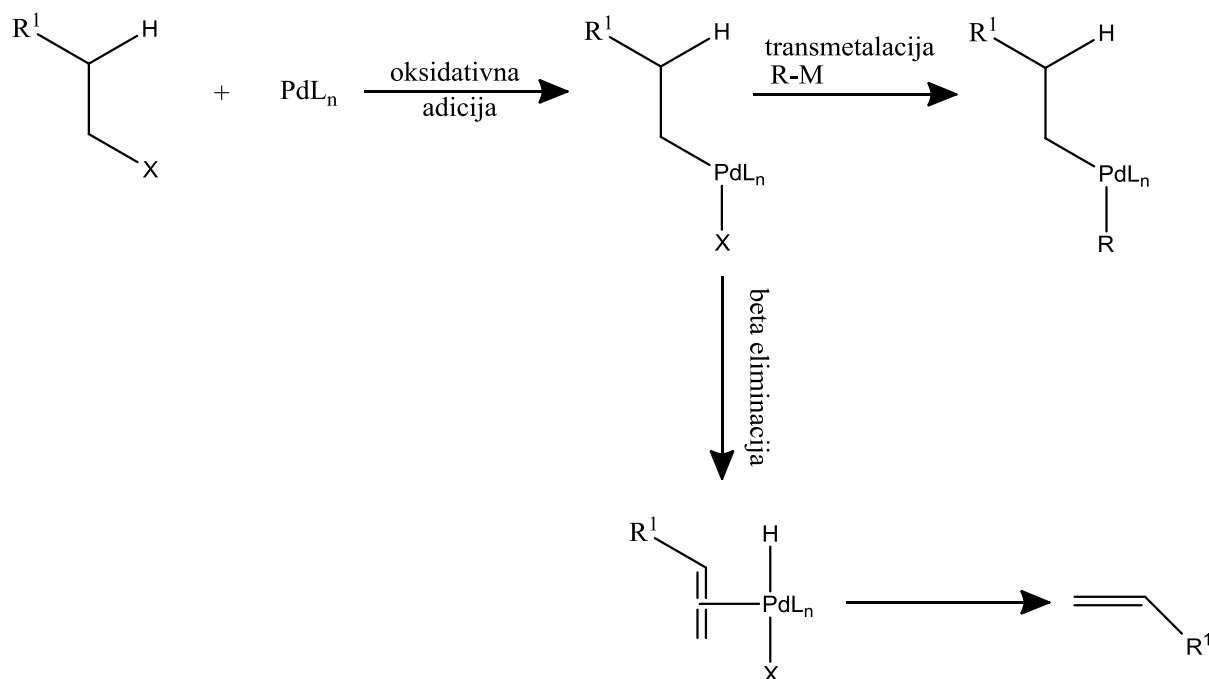
Zadnji korak u katalitičkom ciklusu naziva se reduktivna eliminacija. Reduktivna eliminacija zapravo je suprotan korak od oksidativne adicije te ona uključuje gubitak dva liganda u *cis*-položaju. Ukoliko su navedeni ligandi u *trans*-položaju, dolazi do izomerizacije odgovarajućeg međuprodukta. U tom koraku paladijev(II) kompleks **8** eliminira produkt **9** te dolazi do regeneracije elementarnog paladija **1** (Shema 8). Utvrđeno je da prilikom eliminacije dolazi do retencije konfiguracije. Regenerirani paladij **1** može ponovno ući u katalitički ciklus odnosno proces oksidativne adicije. Bez reduktivne eliminacije katalitički ciklus ne bi bio zatvoreni krug te ne bi postojala mogućnost regeneracije paladijevog katalizatora kao što je primjerice u slučaju Grignardovih reagensa. Zanimljivo je da je reaktivnost paladijevog kompleksa u procesu reduktivne eliminacije najveća u slučaju nastalih diarilnih paladijevih kompleksa što sugerira da  $\pi$  orbitale sudjeluju u navedenom procesu.<sup>6,11</sup>



Shema 8: Prikaz reduktivne eliminacije<sup>11</sup>

#### 2.5.5. Konkurentna reakcija

Nakon oksidativne adicije i nastanka međuprodukta **3** obično dolazi do transmetalacije pri čemu nastane međuprodukt **8** (Shema 7). Međutim, ako alkilna skupine sadrži  $\beta$ -vodikov atom, može doći do konkurentne reakcije (Shema 9). Konkurentna reakcija se sastoji od  $\beta$ -hidridne eliminacije koja završava reduktivnom eliminacijom.  $\beta$ -eliminaciji podliježu spojevi koji sadrže  $\beta$ -vodikov atom kao što su primarni i sekundarni alkil-halogenidi.

Shema 9: Prikaz neželjene  $\beta$ -eliminacije

Jedan od načina kako spriječiti  $\beta$ -eliminaciju je korištenjem bidentatnog bis(difenilfosfino)ferocena (dppf) kao liganda na paladijevom katalizatoru,  $[PdCl_2(dppf)]$ . Poznato je da je za reduktivnu eliminaciju potrebna *cis*-konfiguracija na planarnom paladijevom kompleksu. Odnosno, ukoliko je navedeni kompleks u *trans*-konfiguraciji, potrebna je pregradnja kako bi kompleks prešao u svoj *cis*-oblik. Navedeni ligand na paladiju osigurava njegovu *cis*-konfiguraciju i favorizaciju reduktivne eliminacije. Naime, zahvatna udaljenost bidentatnog liganda, odnosno udaljenost između dva atoma fosfora, prisiljava ostale ligande da se nađu bliže jedan drugome pri čemu se povećava brzina reduktivne eliminacije.<sup>12,21</sup>

## 2.6. Primjena Suzukijeve reakcije

### 2.6.1. Sinteza konjugiranih diena Suzukijevom reakcijom

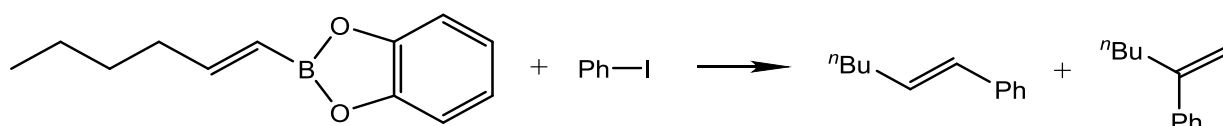
Konjugirani dieni nastali Suzukijevom reakcijom mogu poslužiti kao supstrati za Diels-Alderovu reakciju. Budući da je Diels-Alderova reakcija stereospecifična, vrlo je važno i prilikom Suzukijeve reakcije voditi računa o stereokemiji reaktanata i produkata.

Konjugirani dieni u pravilu se sintetiziraju reakcijom stereodefiniranog halogenalkena i alkenilbornog spoja vodeći računa da kod halogenalkena dolazi do retencije konfiguracije. Kao



organoborni spojevi uglavnom se koriste ili alkenilboronske kiseline ili esteri, a kao katalizator odgovarajući paladijev spoj. Prilikom korištenja odgovarajućeg alkenil-jodida uglavnom se koristi NaOH kao baza te  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  kao katalizator, dok se kod korištenja alkenil-bromida kao baza koristi NaOH, a kao katalizator  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Iako su, primjerice, dicikloheksilborani dobri supstrati kod sudjelovanja alkina, ovdje daju slaba iskorištenja sa slabom stereoselektivnosti.<sup>17</sup>

Zanimljiva je konkurentna reakcija koja se događa ukoliko se kao baza koristi trietilamin te kao katalizator elementarni paladij. Naime, prilikom reakcije heks-1-en-1-il-1,3,2-benzodioksaborola i jodbenzena osim očekivanog produkta dobiven je i 2-fenilheks-1-en (Shema 10).

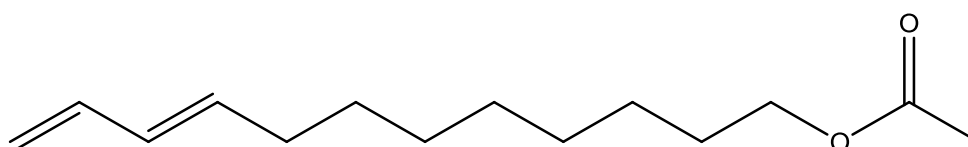


Shema 10: Sinteza nezasićenog spoja Suzukijevom reakcijom te produkt dobiven konkurentom reakcijom

Ukoliko se kao katalizator koristi paladij s koordiniranim trifenilfosfinom također dolazi do konkurentne reakcije, ali u manjoj mjeri. Ukoliko je kao baza korišten NaOH, nusprodukt ne nastaje.

### 2.6.2. Sinteza biološki aktivnih spojeva Suzukijevom reakcijom

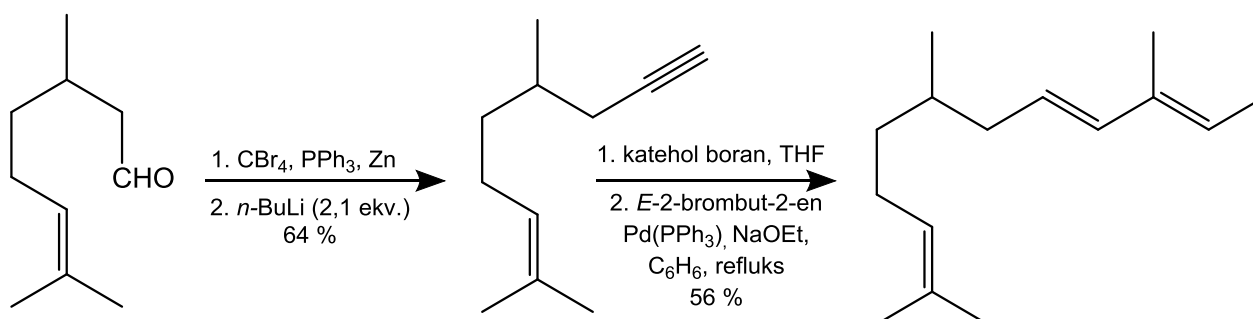
Suzukijeva reakcija vrlo je često jedan od reakcijskih koraka prilikom sinteze mnogih lijekova ili drugih važnih spojeva. Prva primjena Suzukijeve reakcije u sintezi nekog prirodnog spoja zabilježena je 1981. godine kada su Rossi i njegovi suradnici sintetizirali *E*-dodeka-9,11-dien-1-il-acetat, feromon koji je inače ranije izoliran iz leptira *Diparopsis castanea*.



Slika 5: *E*-dodeka-9,11-dien-1-il-acetat, prvi biološki važan spoj sintetiziran Suzukijevom reakcijom<sup>5</sup>

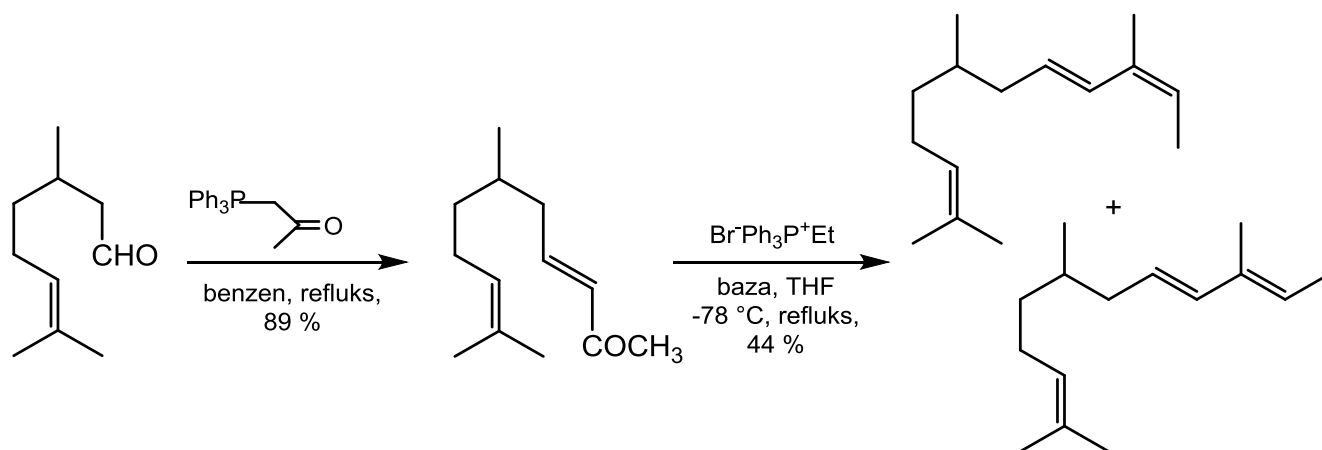
Neki od spojeva u čijoj je sintezi korištena Suzukijeva reakcija su dinemicin A, potencijalni citostatik, dragmacidin F, lijek koji pokazuje aktivnost protiv HIV 1 i HSV 1 virusa, fluorbiprofen, komercijalno dostupni protuupalni lijek i analgetik. Jedna od vrlo zanimljivih primjena Suzukijeve reakcije je u sintezi kaparatriena, prirodnog citostatika koji posjeduje antileukemijsku aktivnost. Prilikom sinteze navedenog potencijalnog citostatika još je jednom pokazana korisnost stereospecifičnosti Suzukijeve reakcije.<sup>5,22</sup>

Kaparatrien je nezasićeni organski spoj koji sadrži 3 dvostruke veze (Shema 11), a postoji u obliku 4 stereoizomera od kojih samo *E,E*-izomer posjeduje biološku aktivnost. Kaparatrien je prvotno izoliran iz ulja *Ocotea caparrapi*, velikog stabla koje je porijeklom iz Kolumbije. Navedeno ulje je kod lokalnog stanovništva korišteno u liječenju raznih bolesti uključujući i rak. Unatoč slaboj topljivosti kaparatriena u vodi, utvrđena je njegova jaka inhibitorna aktivnost na rast malignih stanica koja se povećava pod utjecajem svjetlosti i zraka čime se dolazi do pretpostavke da je oksidativni ili fotokemijski proces odgovoran za njegovu biološku aktivnost. Prva sinteza kaparatriena kreće iz početnog citronelala i uključuje Wittigovu reakciju. Međutim, navedenom sintezom dobiveni su *Z,E*- i *E,E*-stereoizomeri u omjeru 1:2 koje je bilo nemoguće odvojiti (Shema 11).



Shema 11: Sinteza kaparatriena pomoću Wittigove reakcije<sup>23</sup>

Drugim sintetskim putem koji također polazi iz citronelala dobiven je samo *E,E*-stereoizomer. U navedenom sintetskom putu ključna je upravo Suzukijeva reakcija jer u njoj dolazi do nastanka različitih stereoizomera. Sinteza *E,E*-izomera kaparatriena prikazana je na reakcijskoj shemi 12. Sinteza se sastoji od dva sintetska koraka pri čemu u prvom dolazi do prelaska aldehyda citronelala u navedeni alkin koji je podvrgnut stereospecifičnom Suzukijevom unakrsnom povezivanju s katehol boranom pri čemu nastaje kaparatrien.<sup>23</sup>



Shema 12: Prikaz sinteze kaparatriena Suzukijevom reakcijom polazno iz citronelala<sup>23</sup>

## 2.7. Zaključak

Reakcija povezivanja nezasićenih spojeva pomoću paladija kao katalizatora uz pomoć odgovarajuće baze naziva se Suzukijeva odnosno Suzuki-Miyaurina reakcija. Dok je početkom prošlog stoljeća bilo nezamislivo „stvarati“ veze između ugljikovih atoma uz pomoć tada ne toliko poznatih i istraženih kompleksa prijelaznih metala, u današnje vrijeme takve se reakcije u koje se svrstava i Suzukijeva reakcija pokazuju kao vrlo dobre metode za sintezu nezasićenih organskih spojeva. Zbog jednostavnog načina izvedbe, visoke stereospecifičnosti te dobre stabilnosti i niske toksičnosti organoborovih spojeva, primjena Suzukijeve reakcije u organskoj sintezi je velika. S vremenom je reakcija doživjela mnoge preinake i unaprjeđenja, toksični spojevi se polako zamjenjuju netoksičnima, reaktanti i produkti postaju ekološki prihvatljivijima, cijene polaznih spojeva niže, a iskorištenja reakcije veća. Sasvim je neupitno da će u budućnosti ova reakcija zbog svog velikog sintetskog potencijala i dalje biti jedan od prvih odabira kada se traži isplativiji i bolji sintetski put u pripravi željenih produkata. Iako, možda se u budućnosti neka reakcija koja se danas čini nezamislivom i nevjerojatnom pokaže kao puno bolja opcija u stvaranju veza između ugljikovih atoma od Suzukijeve reakcije.

## 2.8. Popis kratica

OTf - triflat

THF - tetrahidrofuran

DME - dimetoksietan

Cy - cikloheksil

*t*Bu - *tert*-butil

*n*-BuLi – *n*-butil-litij

dppf - bis(difenilfosfino)ferocen

oktil-9-BBN - oktil-9-borabiciklo(3.3.1)nonan

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1995) 2457-2483.
2. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-chemistryprize2010.pdf> (datum pristupa 9. srpanj 2019.)
3. N. Miyaura, A. Suzuki, *J.C.S. Chem. Commun.* **19** (1979) 866-867
4. N. Miyaura, A. Suzuki, T. Yanagi, *Synth. Commun.* **11** (1981) 513-519
5. S. S. Gujral, S. Khatri, P. Riyal Indo, *Indo Global J. Pharm. Sci.* **2** (2012) 351-367.
6. [https://en.wikipedia.org/wiki/Suzuki\\_reaction](https://en.wikipedia.org/wiki/Suzuki_reaction) (datum pristupa 29. lipanj 2019)
7. I. Žepić, *Heckova reakcija*, Završni rad, Prirodoslovno- matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017, str 4-5, 16.
8. J. Tsuji, *Palladium reagents and catalyst, Inovation in organic synthesis*, Okayama University of science, Japan 1997, str 1-18
9. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, USA 2012, str 1313-1320, 1330-1332.
10. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/> (datum pristupa 21.8. 2019)
11. <https://en.wikipedia.org/wiki/Palladium> (datum pristupa 5.7. 2019)
12. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Inorganic\\_Chemistry\)/Catalysis/Catalyst\\_Examples/Suzuki-Miyaura\\_Coupling](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Inorganic_Chemistry)/Catalysis/Catalyst_Examples/Suzuki-Miyaura_Coupling) (datum pristupa 3.7. 2019)
13. T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 4685-4696.
14. A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Ind. Ed.* **41** (2002) 4176-4211.
15. A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* (2014) **43** 412-443.
16. C. F. R. A. C. Lima, A. S. M. C. Rodrigues, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, L. M. N. B. F. Santos, *ChemCatChem* **6** (2014) 1291-1301.
17. J. R. Oulette, D. Rawn, *Organic chemistry*, Elsevier Inc, USA 2014, str 567-570.
18. [https://en.wikipedia.org/wiki/Tetrakis\(triphenylphosphine\)palladium\(0\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)) (datum pristupa 23.8.2019)
19. F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **15** (2004) 2419-2439.

20. J. Soloduch, K. Olech, A. Swist, D. Zajac, J. Cabaj, *Adv. Chem. Eng. Sci.* **3** (2013) 19-32.
21. <https://en.wikipedia.org/wiki/Transmetalation> (datum pristupa 23.8.2019)
22. S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 4544-4568.
23. J. R. Vyvyan, E. A. Peterson, M. L. Stephan, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 4947-4949.